



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 107001375 B

(45)授权公告日 2020.06.09

(21)申请号 201580065918.7

(22)申请日 2015.12.02

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107001375 A

(43)申请公布日 2017.08.01

(30)优先权数据

14196082.3 2014.12.03 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.06.02

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/078285 2015.12.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/087487 EN 2016.06.09

(73)专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号

(72)发明人 M.L.M.范戈 M.J.阿卡扎-瓦卡

S-A.阿龙索-德迪伊戈

A.I.德鲁卡斯奥里瓦雷斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 彭昶 黄希贵

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/4985(2006.01)

A61P 25/18(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(56)对比文件

W0 2013192350 A1,2013.12.27,

W0 2013066736 A1,2013.05.10,

W0 2012083224 A1,2012.06.21,

审查员 孙静

权利要求书3页 说明书75页

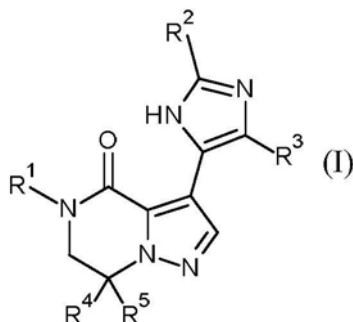
(54)发明名称

6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮化合物及其作为MGLUR2受体的负向别构调节剂的用途

(57)摘要

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

1. 一种具有化学式 (I) 的化合物



或其立体异构形式或互变异构体,其中

R^1 是任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤代 C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基以及-CN;

R^2 选自下组,该组由以下各项组成:H; C_{1-4} 烷基; C_{3-7} 环烷基;-CN;-NHR^b;-C(O)NHR^d;-C(O) C_{1-4} 烷基;- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基;芳基;Het;以及被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:卤素和 C_{3-7} 环烷基;其中

R^b 和 R^d 各自独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;

芳基是任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤代 C_{1-4} 烷基、和多卤代- C_{1-4} 烷基;

Het是选自下组的6元芳香族杂环基取代基,该组由以下各项组成:吡啶基和吡嗪基,其中的每个可以任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、和-NR^eR^f;

R^e 和 R^f 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;

R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素、 C_{1-4} 烷基和-CN;

R^4 选自氢和 C_{1-4} 烷基;并且

R^5 选自下组,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、和- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构形式或互变异构体,其中

R^1 是任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤代 C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基、以及-CN;

R^2 选自下组,该组由以下各项组成:H; C_{1-4} 烷基; C_{3-7} 环烷基;-CN;-NHR^b;-C(O)NHR^d;- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基;芳基;Het;以及被一个或多个各自独立地选自卤素的取代基取代的 C_{1-4} 烷基;其中

R^b 和 R^d 各自独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;

芳基是苯基;

Het是任选地被-NR^eR^f或 C_{1-4} 烷基取代基取代的吡啶基;

R^e 和 R^f 各自是氢;

R^3 选自以下各项的组:氢、卤素、 C_{1-4} 烷基和氰基;

R^4 是氢;并且

R^5 是 C_{1-4} 烷基;

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,或其立体异构形式或互变异构体,其中

R^1 是任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、单卤代 C_{1-4} 烷基、和多卤代 C_{1-4} 烷基;

R^2 选自下组,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基; C_{3-7} 环烷基;和被一个或多个各自独立地选自卤素的取代基取代的 C_{1-4} 烷基;

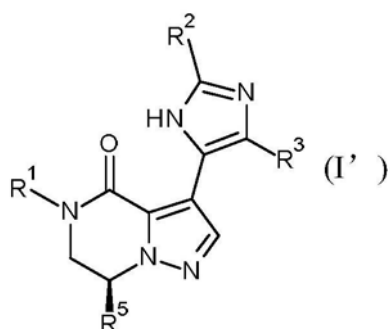
R^3 是氢;

R^4 是氢;并且

R^5 是 C_{1-4} 烷基;

或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物,该化合物具有化学式(I')



其中6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮核心、 R^1 和咪唑取代基处于图形的平面中, R^4 是氢并且 R^5 投影在该图形平面的上方,并且其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是如在权利要求1至2任一项中所定义的。

5. 一种药物组合物,包含治疗有效量的根据权利要求1至4中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体或赋形剂。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或根据权利要求5所述的药物组合物,用于用作药物。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或根据权利要求5所述的药物组合物在制备用于在治疗或在预防选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病的药物中的用途:心境障碍;谵妄,痴呆,遗忘以及其他认知障碍;婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍。

8. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或根据权利要求5所述的药物组合物在制备用于在治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病的药物中的用途:抑郁障碍;神经认知障碍;神经发育障碍;物质相关性障碍和成瘾性障碍;精神分裂症谱系以及其他精神障碍;躯体症状障碍以及相关障碍;以及嗜睡障碍。

9. 根据权利要求7或8的用途,其中中枢神经系统病症或疾病选自以下各项:痴呆或神经认知障碍、重性抑郁障碍、难治性抑郁症、注意力缺陷/多动障碍以及精神分裂症。

10. 根据权利要求7或8的用途,其中中枢神经系统病症或疾病是抑郁。

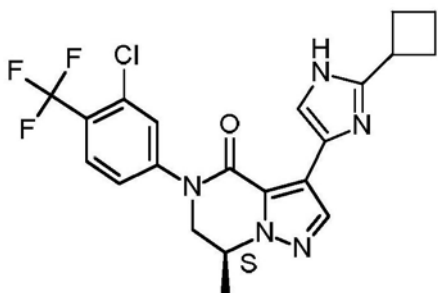
11. 一种用于制备根据权利要求5所述的药物组合物的方法,其特征在于将药学上可接受的载体与治疗有效量的根据权利要求1至4中任一项所述的化合物充分混合。

12. 一种产品,该产品包括根据权利要求1至4中任一项所述的化合物以及另外的药物试剂,作为组合制剂在治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病中同时、分开

或顺序使用：心境障碍；谵妄，痴呆，遗忘以及其他认知障碍；婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍；物质相关性障碍；精神分裂症以及其他精神障碍；躯体形式障碍；以及嗜睡性睡眠障碍。

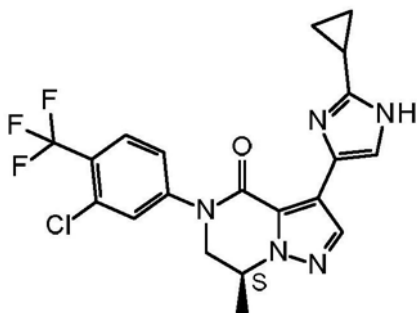
13. 一种产品，该产品包括根据权利要求1至4中任一项所述的化合物以及另外的药物试剂，作为组合制剂在治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病中同时、分开或顺序使用：抑郁障碍；神经认知障碍；神经发育障碍；物质相关性障碍和成瘾性障碍；精神分裂症谱系以及其他精神障碍；躯体症状障碍以及相关障碍；以及嗜睡障碍。

14. 具有下式的化合物：



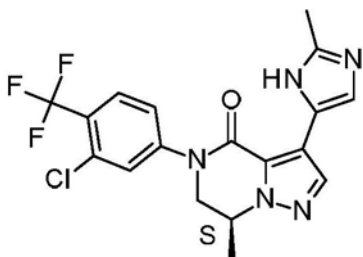
或其药学上的盐或溶剂化物。

15. 具有下式的化合物：



或其药学上的盐或溶剂化物。

16. 具有下式的化合物：



或其药学上的盐或溶剂化物。

6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮化合物及其作为 MGLUR2受体的负向别构调节剂的用途

发明领域

[0001] 本发明涉及作为代谢型谷氨酸受体亚型2(“mGluR2”)的负向别构调节剂(NAM)的新颖的6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮衍生物。本发明还针对包括此类化合物的药物组合物,针对用于制备此类化合物和组合物的方法,并且针对此类化合物和组合物用于预防或治疗其中涉及代谢型受体的mGluR2亚型的障碍的用途。

背景技术

[0002] CNS中的谷氨酸能系统是在若干大脑功能中发挥关键作用的神经递质系统之一。代谢型谷氨酸受体(mGluR)属于G-蛋白偶联家族,并且迄今已鉴定出分布于不同大脑区域中的八种不同的亚型(菲拉古迪(Ferraguti)和茂源(Shigemoto),细胞与组织研究(Cell&Tissue Research),326:483-504,2006)。mGluR通过结合谷氨酸在CNS中参与突触传递和神经元兴奋性的调节。这激活该受体以吸引细胞内信号传递伴侣,从而导致细胞事件(尼斯文德尔(Niswender)和康恩(Conn),药理学与毒理学年评(Annual Review of Pharmacology&Toxicology)50:295-322,2010)。

[0003] 基于mGluR的药理学特性和结构特性,进一步将其划分为三个亚组:组I(mGluR1和mGluR5)、组II(mGluR2和mGluR3)以及组III(mGluR4、mGluR6、mGluR7和mGluR8)。正构(orthosteric)和别构调节的组II配体被认为在不同神经障碍的治疗中是潜在有用的,这些神经障碍包括精神病、心境障碍、阿尔茨海默病以及认知或记忆缺陷。这与它们在大脑区域中的原始定位是一致的,例如皮质、海马体和纹状体(菲拉古迪和茂源,细胞与组织研究,326:483-504,2006)。特别地,报道拮抗剂和负向别构调节剂具有用于治疗心境障碍和认知或记忆功能障碍的潜力。这是基于在经受一系列被认为与这些临床综合征有关的实验条件的实验动物中用组II受体拮抗剂和负向别构调节剂的发现的(戈尔德纳(Goeldner)等人,神经药理学(Neuropharmacology)64:337-346,2013)。例如,在患有对于进行的抗抑郁治疗具有不充分响应的重性抑郁障碍的患者的辅助性治疗中用mGluR2/3拮抗剂decoglurant R04995819(F.霍夫曼罗氏有限公司(F.Hoffmann-La Roche Ltd.))进行临床试验(检索于2014年2月19日的临床试验政府标识符(ClinicalTrials.gov Identifier)NCT01457677)。

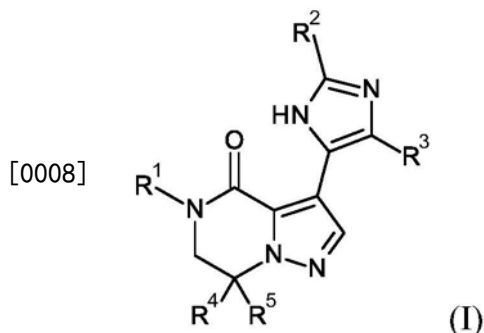
[0004] WO 2013066736(默沙东公司(Merck Sharp&Dohme Corp.))描述了作为mGluR2NAM的喹啉羧酰胺和喹啉腈化合物。WO 2013174822(域疗法(Domain therapeutics))描述了4H-吡唑并[1,5-a]喹啉-5-酮和4H-吡咯并[1,2-a]喹啉-5-酮及其体外mGluR2NAM活性。WO 2014064028(F.霍夫曼罗氏股份公司(F.Hoffman-La Roche AG))披露了mGlu2/3负向别构调节剂的一种选择及其在自闭症谱系障碍(ASD)的治疗中的潜在用途。

[0005] 组II受体主要位于突触前神经末端,在其中它们对一个负反馈回路施加影响以将谷氨酸释放进突触中(开尔门蒂(Kelmendi)等人,初级精神病学(Primary Psychiatry)13:80-86,2006)。所以,拮抗剂或负向别构调节剂对这些受体的功能的抑制移除了谷氨酸释放的障碍,从而导致增强的谷氨酸能信号传递。据信这一效应成为了在用组II受体的抑制剂

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

[0006] 发明说明

[0007] 本发明针对具有化学式 (I) 的 6,7-二氢吡唑并 [1,5-a] 吡嗪-4 (5H)-酮衍生物



[0009] 及其立体异构形式和互变异构体,其中

[0010] R^1 是任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤代 C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷基、-CN、以及 C_{3-7} 环烷基;

[0011] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:H; C_{1-4} 烷基; C_{3-7} 环烷基;-CN;-NR^aR^b;-C(O)NR^cR^d;-C(O) C_{1-4} 烷基;- C_{1-4} 烷基-OH;- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基;芳基;Het;以及被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:卤素和 C_{3-7} 环烷基;其中

[0012] R^a 、 R^b 、 R^c 、和 R^d 各自独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;

[0013] 芳基是任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤代 C_{1-4} 烷基、和多卤代 C_{1-4} 烷基;

[0014] Het是(a)一种选自下组的6元芳香族杂环基取代基,该组由以下各项组成:吡啶基和吡嗪基,其中的每个可以任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、和-NR^eR^f;

[0015] 或(b)一种选自下组的5元芳香族杂环基,该组由以下各项组成:噻唑基、噁唑基、1H-吡唑基、和1H-咪唑基,其中的每个可以任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤代 C_{1-4} 烷基、和多卤代 C_{1-4} 烷基;

[0016] R^e 和 R^f 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;并且

[0017] R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、-CN、和-OC C_{1-4} 烷基;

[0018] R^4 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

[0019] R^5 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 C_{1-4} 烷基、和- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基;

[0020] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐及其溶剂化物。

[0021] 本发明还涉及一种药物组合物,其包括治疗有效量的具有化学式 (I) 的化合物以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0022] 另外地,本发明涉及一种用于作为药物而使用的具有化学式 (I) 的化合物,并且涉

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

[0023] 本发明还涉及一种与另外的药物试剂组合的具有化学式(I)的化合物用于在治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病中使用的用途:心境障碍;谵妄、痴呆、遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍。

[0024] 此外,本发明涉及一种用于制备根据本发明的药物组合物的方法,其特征在于将药学上可接受的载体与治疗有效量的具有化学式(I)的化合物充分混合。

[0025] 本发明还涉及一种治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统障碍的方法:心境障碍;谵妄,痴呆,遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的具有化学式(I)的化合物或治疗有效量的根据本发明的药物组合物。

[0026] 本发明还涉及一种产品,该产品包括一种具有化学式(I)的化合物以及一种另外的药物试剂,作为一种组合制剂在治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病中同时、分开或顺序使用:心境障碍;谵妄,痴呆,遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍。

[0027] 发明详述

[0028] 本发明具体涉及如在上文所定义的具有化学式(I)的化合物,及其立体异构形式和互变异构体,其中

[0029] R^1 是任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤代 C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷基、以及-CN;

[0030] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:H; C_{1-4} 烷基; C_{3-7} 环烷基;-CN;- NR^aR^b ;-C(O) NR^cR^d ;- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基;芳基;Het;以及被一个或多个各自独立地选自卤素的取代基取代的 C_{1-4} 烷基;其中

[0031] R^a 、 R^b 、 R^c 、和 R^d 各自独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;

[0032] 芳基是苯基;

[0033] Het是(a)任选地被 $-NR^eR^f$ 或 C_{1-4} 烷基取代基取代的吡啶基;

[0034] R^e 和 R^f 各自是氢;

[0035] R^3 选自以下各项的组:氢、卤素、 C_{1-4} 烷基和氰基;

[0036] R^4 是氢;并且

[0037] R^5 是 C_{1-4} 烷基;

[0038] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐及其溶剂化物。

[0039] 在一个另外的实施例中,本发明涉及如在上文所定义的具有化学式(I)的化合物,及其立体异构形式,其中

[0040] R^1 是任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下

各项组成:卤素、C₁₋₄烷基、单卤代C₁₋₄烷基、多卤代-C₁₋₄烷基、以及-CN;

[0041] R²选自下组,该组由以下各项组成:H;C₁₋₄烷基;C₃₋₇环烷基;-CN;-NR^aR^b;-C(O)NR^cR^d;-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基;芳基;Het;以及被一个或多个各自独立地选自卤素的取代基取代的C₁₋₄烷基;其中

[0042] R^a、R^b、R^c、和R^d各自独立地选自H和C₁₋₄烷基;

[0043] 芳基是苯基;

[0044] Het是(a)任选地被-NR^eR^f或C₁₋₄烷基取代基取代的吡啶基;

[0045] R^e和R^f各自是氢;

[0046] R³选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素、和C₁₋₄烷基;

[0047] R⁴是氢;并且

[0048] R⁵是C₁₋₄烷基;

[0049] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐及其溶剂化物。

[0050] 在一个另外的实施例中,本发明涉及如在上文所定义的具有化学式(I)的化合物,及其立体异构形式,其中

[0051] R¹是任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、单卤代C₁₋₄烷基、和多卤代-C₁₋₄烷基;

[0052] R²选自下组,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基;C₃₋₇环烷基;和被一个或多个各自独立地选自卤素的取代基取代的C₁₋₄烷基;

[0053] R³是氢;

[0054] R⁴是氢;并且

[0055] R⁵是C₁₋₄烷基;

[0056] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐及其溶剂化物。

[0057] 在一个另外的实施例中,本发明涉及如在上文所定义的具有化学式(I)的化合物,及其立体异构形式,其中

[0058] R¹是被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、单卤代C₁₋₄烷基、和多卤代C₁₋₄烷基;

[0059] R²选自下组,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基;C₃₋₇环烷基;和被一个或多个各自独立地选自卤素的取代基取代的C₁₋₄烷基;

[0060] R³是氢;

[0061] R⁴是氢;并且

[0062] R⁵是C₁₋₄烷基;

[0063] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐及其溶剂化物。

[0064] 在一个另外的实施例中,本发明涉及如在上文所定义的具有化学式(I)的化合物,及其立体异构形式,其中

[0065] R¹是被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、单卤代C₁₋₄烷基、和多卤代C₁₋₄烷基;

[0066] R²选自下组,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基;和被一个或多个各自独立地选自卤素的取代基取代的C₁₋₄烷基;

[0067] R³是氢;

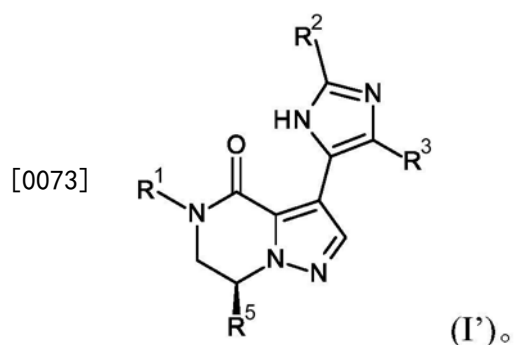
[0068] R^4 是氢;并且

[0069] R^5 是 C_{1-4} 烷基;

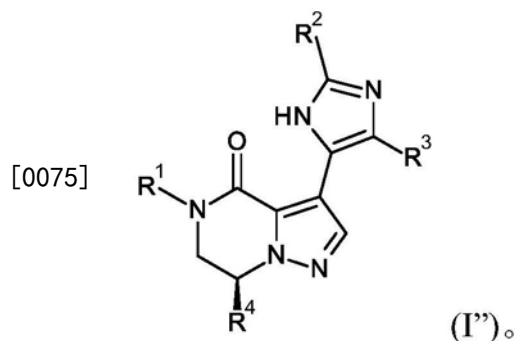
[0070] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐及其溶剂化物。

[0071] 在一个另外的实施例中,本发明涉及如在此定义的具有化学式(I)的化合物,及其立体异构形式,其中 R^2 是 C_{1-4} 烷基,并且其余的变量是如在此定义的。

[0072] 在一个另外的实施例中,本发明涉及如在此定义的具有化学式(I)的化合物,其中 R^4 是氢,并且 R^5 是一个不同于氢的取代基,该化合物具有如在以下化学式(I')中描述的构型,其中6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮核心、 R^1 和咪唑取代基处于图形的平面中,并且 R^5 投影在该图形平面的上方(用粗体楔形示出键),并且其余的变量是如在此的化学式(I)中所定义的



[0074] 在一个仍另外的实施例中,本发明涉及如在此定义的具有化学式(I)的化合物,其中 R^5 是氢,并且 R^4 是不同于氢的取代基(例如 C_{1-4} 烷基取代基),该化合物具有如在以下化学式(I'')中所描绘的构型,其中6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮核心、 R^1 和咪唑取代基处于图形的平面中,并且 R^4 投影在该图形平面的上方(用粗体楔形示出键),并且其余的变量是如在此的化学式(I)中所定义的



[0076] 根据本发明的具体化合物包括:

[0077] (7S)-7-甲基-3-(2-甲基-1H-咪唑-4-基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0078] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-3-(2-甲基-1H-咪唑-5-基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0079] (7S)-3-(1H-咪唑-4-基)-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0080] (7S)-3-(5-溴-1H-咪唑-4-基)-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

- [0081] (7S)-3-(2-环丙基-1H-咪唑-4-基)-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;
- [0082] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-(2-环丙基-1H-咪唑-4-基)-7-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;
- [0083] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-(2-异丙基-1H-咪唑-4-基)-7-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;
- [0084] (7S)-3-(2-异丙基-1H-咪唑-4-基)-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;
- [0085] 4-[(7S)-7-甲基-4-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]-1H-咪唑-2-甲脒;
- [0086] 4-[(7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧代-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]-1H-咪唑-2-甲脒;
- [0087] (7S)-7-甲基-3-[2-(甲基氨基)-1H-咪唑-5-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;
- [0088] (7S)-3-[2-(甲氧基甲基)-1H-咪唑-5-基]-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;
- [0089] 5-[(7S)-7-甲基-3-(2-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-氧代-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-2-(三氟甲基)苄脒;
- [0090] (7S)-7-甲基-3-[2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;
- [0091] 4-[(7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧代-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]-1H-咪唑-2-甲酰胺;
- [0092] 4-[(7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧代-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]-N-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺;
- [0093] 4-[(7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧代-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]-N,N-二甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺;
- [0094] (7S)-7-甲基-3-(2-苯基-1H-咪唑-4-基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;
- [0095] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-(2,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-7-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;
- [0096] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-(2-环丙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)-7-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;
- [0097] (7S)-3-[2-(6-氨基-3-吡啶基)-5-溴-1H-咪唑-4-基]-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;
- [0098] (7S)-5-[3-(氟甲基)-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-3-(2-甲基-1H-咪唑-5-基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;
- [0099] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-3-[5-甲基-2-(3-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;
- [0100] (7S)-3-[2-(6-氨基-3-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0101] (7S)-3-(2-环丙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0102] (7S)-3-[2-(6-氨基-3-吡啶基)-5-甲基-1H-咪唑-4-基]-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0103] (7S)-3-[2-(6-氨基-3-吡啶基)-5-甲基-1H-咪唑-4-基]-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0104] (7S)-3-[2-(6-氨基-3-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0105] (7S)-3-[2-(6-氨基-3-吡啶基)-5-氯-1H-咪唑-4-基]-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0106] (7S)-7-甲基-3-[5-甲基-2-(3-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0107] (7S)-3-[2-(6-氨基-3-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0108] (7S)-7-甲基-3-[5-甲基-2-(2-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0109] (7S)-3-[2-(6-氨基-3-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]-5-(3,4-二氯苯基)-7-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0110] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-3-[2-(2-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0111] (7S)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-3-[2-(2-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0112] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-3-[5-甲基-2-(2-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0113] (7S)-3-(2-环丙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0114] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-3-[2-(3-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0115] (7S)-5-(3,4-二氯苯基)-7-甲基-3-[2-(2-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0116] (7S)-7-甲基-3-[2-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑-5-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0117] (7S)-3-(2-环丁基-1H-咪唑-5-基)-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0118] 2-(6-氨基-3-吡啶基)-4-[(7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-4-氧代-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]-1H-咪唑-5-甲腈;

[0119] (7S)-7-甲基-3-(2-吡嗪-2-基-1H-咪唑-4-基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0120] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-3-(2-吡嗪-2-基-1H-咪唑-4-基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0121] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-(2-环丁基-1H-咪唑-5-基)-7-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0122] 及其N氧化物、和此类化合物的药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0123] 在另外的实施例中,该化合物是

[0124] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-(2,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-7-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮或其盐酸盐。

[0125] 本发明的化合物的名称是根据由国际理论和应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry(IUPAC))认同的命名法法则产生,并由Accelrys Direct,修订8.0SP1(微软视窗64-位Oracle11)(8.0.100.4),OpenEye:1.2.0产生。在互变异构形式的情况下,产生该结构的描绘的互变异构形式的名称。然而,应该明确的是其他未描绘的互变异构形式也包括在本发明的范围内。

[0126] 定义

[0127] 除非另行说明,如在此单独使用或作为另一个基团的部分而使用的符号“C₁₋₄烷基”定义了一个具有从1个至4个碳原子的饱和的直链或支链烃基,例如甲基、乙基、1-丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基-丙基、2-甲基-1-丙基、1,1-二甲基乙基以及类似基团。如在此单独使用或作为另一个基团的部分而使用的符号“-C₁₋₄烷基-OH”是指在任何碳原子可获得处被一个OH基团取代的如在以前所定义的C₁₋₄烷基。如在此单独使用或作为另一个基团的部分而使用的符号“卤素(halogen或halo)”是指氟、氯、溴或碘,其中优选的是氟或氯。如在此单独使用或作为另一个基团的部分而使用的符号“单卤代C₁₋₄烷基、多卤代C₁₋₄烷基”是指被1个、2个、3个或在可能的情况下如在前文所定义的被更多个卤素原子取代的如在前文所定义的C₁₋₄烷基。如在此用的符号“C₃₋₇环烷基”是指具有从3到7个碳原子的饱和环状烃基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。具体的C₃₋₇环烷基是环丙基。

[0128] 根据化学式(I)的化合物的N-氧化物形式意指包括其中一个或若干个氮原子被氧化为所谓的N-氧化物的那些具有化学式(I)的化合物,特别是其中在吡啶基团中的氮原子被氧化的那些N-氧化物。可以遵循熟练人员已知的程序形成N-氧化物。通常可以通过使具有化学式(I)的起始材料与一种适当的有机过氧化物或无机过氧化物反应以进行N-氧化反应。适当的无机过氧化物包括例如,过氧化氢,碱金属(alkali metal)或碱性金属(alkaline metal)过氧化物,如过氧化钠、过氧化钾/适当的有机过氧化物可以包括过氧酸,例如像,过氧苯甲酸或卤素取代的过氧苯甲酸,如3-氯过氧苯甲酸(3-chloroperoxybenzoic acid或3-chloroperbenzoic acid),过氧链烷酸,如过氧乙酸,烷基氢过氧化物,如叔丁基氢过氧化物。合适的溶剂是例如水、低级烷醇(如乙醇和类似物)、烃类(如甲苯)、酮类(如2-丁酮)、卤代烃(如二氯甲烷)以及此类溶剂的混合物。

[0129] 每当术语“取代的”用于本发明时,除非另外指明或上下文中是明确的,它意为指明在使用“取代”的表述中指示的原子或基团上的一个或多个氢(优选从1至3个氢、更优选从1至2个氢、更优选1个氢)被来自所指示组的选择项替代,其条件是未超过正常的化合价,并且该取代导致化学稳定的化合物(即,一种足够强健以承受从反应混合物分离至一个有用程度的纯度的、并且足够强健以承受被配制到治疗剂中的化合物)。

[0130] 如在此使用的术语“受试者”是指动物,优选地是哺乳动物,最优选地是人类,该受试者是或已经成为治疗、观察或实验的对象。

[0131] 如在此使用的术语“治疗有效量”表示由研究员、兽医、医师或其他临床医生寻找的,在组织系统、动物或人类中引出的生物学或医学反应的活性化合物或药物试剂的量,该反应包括正在被治疗的疾病或障碍的症状的减轻。

[0132] 如在此使用的,术语“组合物”旨在涵盖包括处于特定量的特定成分的产品,连同直接或间接地源于处于特定量的特定成分的组合物任何产品。

[0133] 将理解的是一些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物可以包含一个或多个手性中心并且作为立体异构形式存在。如在此使用的术语“本发明的化合物”意为包括具有化学式(I)的化合物及其盐和溶剂化物。如在此使用的,任何具有仅仅显示为实线并且不显示为实楔形键或虚楔形键的键的化学式,或者另外表示为围绕一个或多个原子具有特殊构型(例如R,S)的化学式,考虑每个可能的立体异构体,或者两个或更多个立体异构体的混合物。在上下文中,术语“具有化学式(I)的化合物”意为包括其立体异构体及其互变异构形式。在上文或下文中,术语“立体异构体”、“立体异构形式”或“立体化学同分异构形式”可互换使用。本发明包括为纯立体异构体或为两种或更多种立体异构体的混合物的、本发明的化合物的所有立体异构体。对映异构体是彼此不可重叠镜像的立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物是一种外消旋体或外消旋混合物。非对映体(或非对映异构体)为不是对映体的立体异构体,即它们不是镜像相关的。如果化合物含有双键,那么这些取代基可以呈E或Z构型。在二价环(部分地)饱和的基团上的取代基可以具有顺式-(cis-)或反式-(trans-)构型,例如,如果化合物包含双取代的环烷基,则取代基可以处于顺式或反式构型。因此,只要化学上可能,本发明包括对映异构体、非对映异构体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物。所有那些术语的含义,例如对映异构体、非对映异构体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物对于本领域普通技术人员是已知的。

[0134] 绝对构型根据坎-殷高-普利洛(Cahn-Ingold-Prelog)系统来规定。不对称原子处的构型由R或S规定。绝对构型未知的经过拆分的立体异构体可以根据它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。例如,绝对构型未知的已拆分的对映异构体可以根据它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。

[0135] 当鉴别特定立体异构体时,这意指所述立体异构体实质上不含其他异构体,即与少于50%、优选地少于20%、更优选地少于10%、甚至更优选地少于5%、具体地少于2%并且最优选地少于1%的其他异构体相关。因此,例如当具有化学式(I)的化合物例如被指定为(R)时,这意味着该化合物基本上无(S)异构体;当具有化学式(I)的化合物例如被指定为E时,这意味着该化合物基本上无Z异构体;当具有化学式(I)的化合物例如被指定为顺式时,这意味着该化合物基本上无反式异构体。

[0136] 一些根据化学式(I)的化合物还能以它们的互变异构形式存在。这样的形式就它们可能存在而言,尽管在以上化学式中未明确指示,但旨在被包括在本发明的范围内。由此断定,一种单一的化合物能以立体异构和互变异构两种形式存在。

[0137] 为了治疗用途,具有化学式(I)的化合物的盐是其中的平衡离子是药学上可接受的那些。然而,药学上不可接受的酸和碱的盐还可以发现例如在药学上可接受化合物的制

备或纯化中的用途。所有的盐,不论是药学上可接受的还是不可接受的,均被包括在本发明的范围内。

[0138] 如在上下文提及的药学上可接受的酸加成盐和碱加成盐意为包括具有化学式(I)的化合物能够形成的、治疗有活性的无毒的酸加成盐和碱加成盐形式。可以方便地通过用此类适当的酸来处理碱形式而获得药学上可接受的酸加成盐。适当的酸包括例如无机酸,例如氢卤酸(例如氢氯酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸等酸类;或有机酸,例如像乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环己氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、扑酸等酸类。相反地,可以通过用适当的碱处理将所述盐形式转化为游离碱形式。还可以通过用适当的有机和无机碱处理将包含酸性质子的具有化学式(I)的化合物转化为它们的无毒金属或胺加成盐形式。适当的碱盐形式包括,例如铵盐、碱金属及碱土金属盐,例如锂、钠、钾、镁、钙盐及类似物,以下有机碱的盐类:例如一级、二级及三级脂肪族与芳香族胺类例如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉及异喹啉;苄星青霉素(benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴胺盐(hydrabamine salt)、及以下氨基酸的盐类:例如像精氨酸、赖氨酸等。相反地,该盐形式可以通过用酸处理而转化成游离酸形式。

[0139] 术语溶剂化物包括具有化学式(I)的化合物能够形成的其溶剂加成形式以及其盐。这样的溶剂加成形式的实例是例如水合物、醇化物等。

[0140] 在本申请的框架中,一种元素(尤其当关于一种根据具有化学式(I)的化合物提及)包括这种元素的所有同位素和同位素混合物,是天然存在的或合成地产生的,具有天然丰度或呈一种同位素富集的形式,例如 ^2H 。具有化学式(I)的放射性标记化合物可以包括一种选自下组的放射性同位素,该组由以下各项组成: ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 以及 ^{82}Br 。优选地,放射性同位素选自下组,该组由以下各项组成: ^3H 、 ^{11}C 以及 ^{18}F 。

[0141] 制备

[0142] 根据本发明的这些化合物通常可以通过一系列步骤进行制备,其中的每个步骤是熟练人员已知的。特别地,这些化合物可以根据以下合成方法进行制备。

[0143] 具有化学式(I)的化合物能以对映异构体的可以遵循领域已知的拆分程序与彼此分离的外消旋混合物形式合成。外消旋式(I)化合物可以通过与一种适合的手性酸反应而转化为相对应的非对映异构盐形式。所述非对映异构盐形式随后例如通过选择性或分步结晶法分离,且通过碱使对映异构体从其中释出。所述纯的立体化学异构形式还可以衍生自适当的起始材料的相对应的纯立体化学异构形式,其条件是该反应立体特异性地发生。

[0144] 通过由超临界流体色谱法(SFC)分析外消旋混合物,随后SFC比较通过不对称合成而获得的一种或多种分离的对映异构体,随后振动圆二色光谱(VCD)分析一种或多种具体的对映异构体来确定在此报道的本发明的化合物的绝对构型。

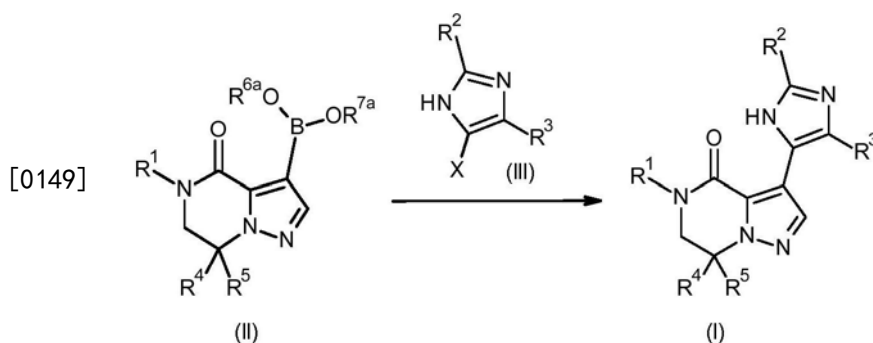
[0145] A. 最终化合物的制备

[0146] 实验程序1

[0147] 可以根据熟练人员已知的反应条件,在一种钯催化剂的存在下,通过一种具有化学式(II)的化合物(其中 R^{6a} 和 R^{7a} 可以各自独立地选自H、 C_{1-4} 烷基,或 R^{6a} 和 R^{7a} 可以一起形成

例如化学式 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 的二价基团)与一种具有化学式(III)的合适的卤代咪唑衍生化合物(其中X是卤素,特别是溴或碘)的铃木(Suzuki)型偶联反应来制备根据化学式(I)的最终化合物。这样的反应条件包括使用以下各项:一种钯催化剂,例如四(三苯基膦)合钯(0)或一种原位制备自 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 PPh_3 的替代性催化剂体系;一种合适的碱,例如 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 NaOAc 、 NaHCO_3 或 K_3PO_4 ,并且在一种合适的溶剂中,例如1,4-二噁烷、或二甲氧基乙烷(DME)和水的混合物。用一种惰性气体(例如 N_2 或氩气)将该反应混合物除气,并且将该反应混合物在经典加热或微波辐射下加热至高温(例如回流温度,特别是 80°C)可以增强反应产出。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式(III)的化合物。在反应方案1中,所有变量是如在化学式(I)中所定义的。

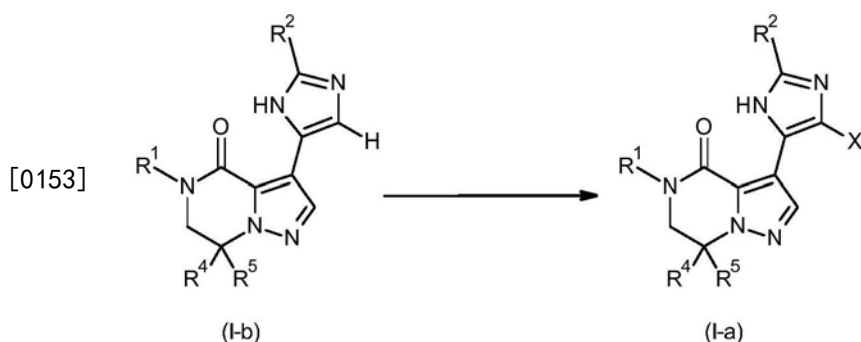
[0148] 反应方案1



[0150] 实验程序2

[0151] 可替代地,可以通过在适合的反应条件下(例如在便利的温度下,典型地是室温),具有化学式(I)的化合物(其中 R^3 是氢($\text{R}^3=\text{H}$)特此称为具有化学式(I-b)的化合物)与一种卤化试剂(例如N-溴代琥珀酰亚胺),在一种惰性溶剂(例如乙腈)中的卤化反应,持续一段时间以保证该反应的完成来制备根据化学式(I)的最终化合物(其中 R^3 是卤素($\text{R}^3=\text{X}$))(特此称为具有化学式(I-a)的化合物)。在反应方案2中,X是卤素并且所有其他变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0152] 反应方案2

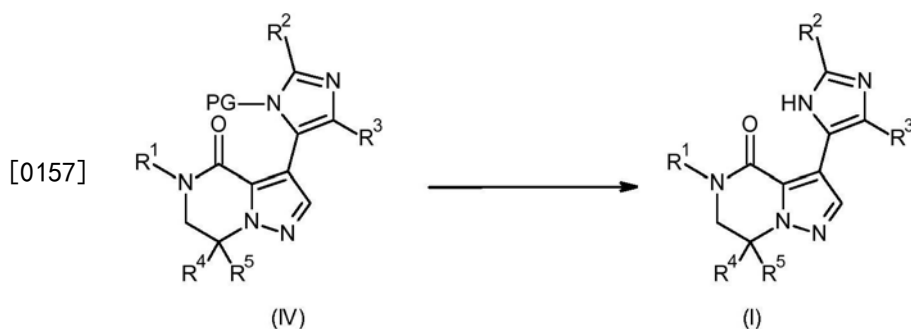


[0154] 实验程序3

[0155] 可替代地,可以根据技术人员已知的条件,通过具有化学式(IV)的化合物的脱保护的反应来制备根据化学式(I)的最终化合物。可以通过在适合的反应条件下(如在便利的温度下(典型地在 50°C 和 70°C 之间变化,特别是 60°C)),在酸性介质(如盐酸)的存在下,在一种惰性溶剂(例如2-丙醇)中,去除具有化学式(IV)的化合物中的保护基(比如像:a)SEM(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基)),持续一段时间以保证反应完成来获得具有化学式(I)的

化合物。将该反应混合物在微波辐射下加热 (特别是100℃) 可以增加反应产出。b) 苄氧基甲基基团, 在路易斯酸 (例如三溴化硼) 的存在下, 在惰性溶剂 (例如甲苯) 中, 在适合的反应条件下 (例如在便利的温度 (特别是在90℃) 下), 持续一段时间以保证反应完成。c) 苄基基团, 通过在合适的催化剂 (例如氢氧化钡) 的存在下, 在氢气氛下, 在一种惰性溶剂 (例如EtOH/乙酸的混合物), 在便利的温度下 (典型地是在90℃至110℃之间变化, 特别是100℃) 进行催化氢化, 持续一段时间以保证反应完成。在反应方案3中, PG是一种保护基, 并且所有其他变量是如在化学式 (I) 中所定义的。

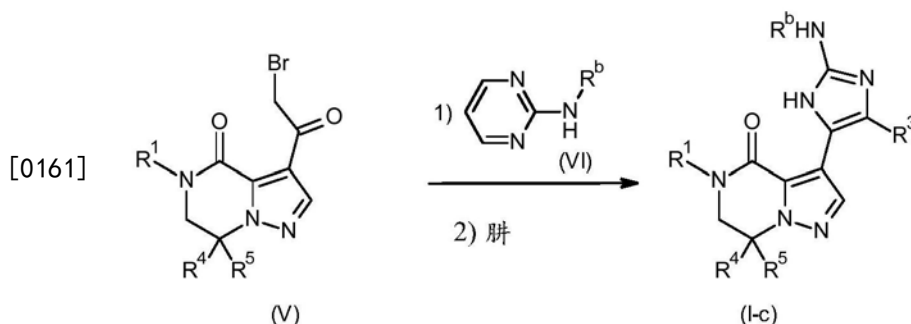
[0156] 反应方案3



[0158] 实验程序4

[0159] 可替代地, 根据化学式 (I) (其中R²是NHR^b, 在此被称为具有化学式 (I-c) 的化合物) 的最终化合物可以遵循由D.S. 艾默莱特 (D.S. Ermolat'ev) 等人在分子多样性 (Mol Divers.), 2011, 15 (2), 491-6中所描述的条件, 通过一锅两步程序从具有化学式 (V) 的化合物来制备。该方法涉及来自具有化学式 (V) 的α-溴代酮和具有化学式 (VI) 的化合物的2,3-二氢-2-羟基咪唑并[1,2-a]嘧啶鎓盐的连续形成, 随后是嘧啶环与胍的裂解。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式 (VI) 的化合物。在反应方案4中, 所有变量是如在化学式 (I) 中所定义的。

[0160] 反应方案4



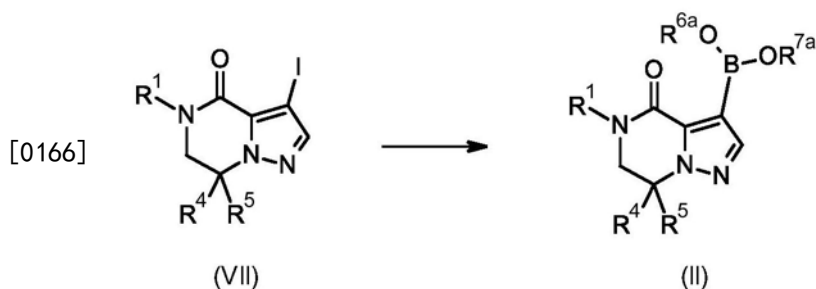
[0162] B. 中间化合物的制备

[0163] 实验程序5

[0164] 可以在适合的反应条件下 (例如在便利的温度下, 典型地是-25℃), 在一种惰性溶剂 (例如无水THF) 中, 经由起始于具有化学式 (VII) 的中间体形成的硼酸酯或硼酸与一种反式金属化试剂 (比如像nBuLi) 或格氏试剂 (试剂的具体实例包括异丙基氯化镁氯化锂络合物溶液) 以及一种硼种类 (例如2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷) 的反应, 持续一段时间以保证反应完成来制备具有化学式 (II) 的中间化合物。取决于反应条件, 获得硼酸酯和/或硼酸。在反应方案5中, R^{6a}和R^{7a}是H或C₁₋₄烷基, 或R^{6a}和R^{7a}一起形成例如具

有化学式 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 的二价基团,并且所有其他变量是如在化学式(I)中所定义的。

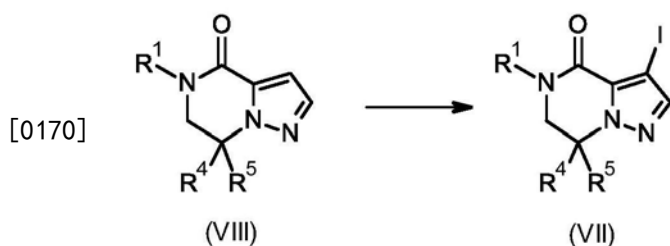
[0165] 反应方案5



[0167] 实验程序6

[0168] 可以在合适的反应条件下(例如在便利的温度下,典型地是70°C),在硝酸铈(IV)铵的存在下,并且在一种惰性溶剂(例如乙腈)中,经由具有化学式(VIII)的中间体与一种卤化剂(例如碘)的卤化反应,持续一段时间以保证反应完成来制备具有化学式(VII)的中间化合物。在反应方案6中,所有的变量是如在化学式(I)中所定义的。

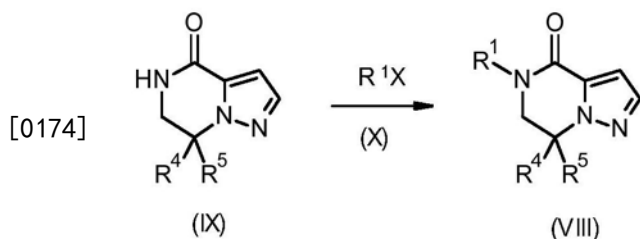
[0169] 反应方案6



[0171] 实验程序7

[0172] 可以在适合的反应条件下(例如在便利的温度下,典型地是在100°C和140°C之间变化),在一种配体(例如N,N'-二甲基乙二胺)的存在下,在一种碱(例如 Na_2CO_3)的存在下,在一种合适的溶剂(例如甲苯)中,通过具有化学式(IX)的中间化合物与具有化学式(X)的适合的芳基/杂芳基卤(其中X是卤素)与一种合适的铜(I)催化剂(例如碘化铜(I))的偶联反应,持续一段时间以保证反应完成来制备具有化学式(VIII)的中间化合物。可以商业获得具有化学式(X)的中间化合物。在反应方案7中,所有的变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0173] 反应方案7

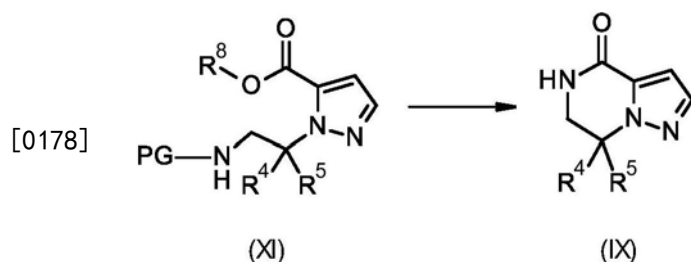


[0175] 实验程序8

[0176] 可以通过在适合的反应条件下(例如在便利的温度下,典型地是80°C),例如在酸性介质(如盐酸)的存在下,在一种惰性溶剂(例如1,4-二噁烷)中除去在具有化学式(XI)的中间体中的保护基,持续一段时间以保证反应完成,随后在适合的反应条件下(例如在便利

的温度下,典型地是在0℃和40℃之间变化),用一种碱(例如Na₂CO₃或NaHCO₃)进行处理,持续一段时间以保证反应完成来制备具有化学式(IX)的中间化合物。在反应方案8中,R⁸是C₁₋₄烷基,PG是一个保护基并且所有其他变量是如在化学式(I)中所定义的。

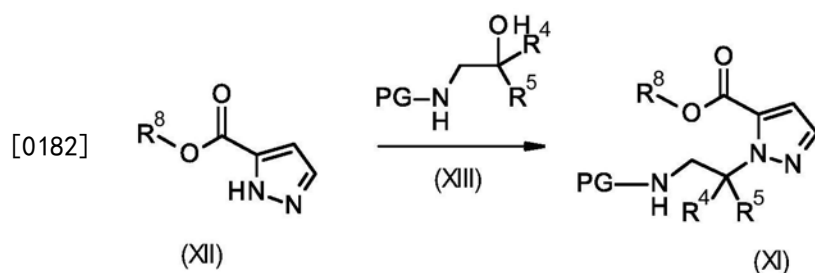
[0177] 反应方案8



[0179] 实验程序9

[0180] 可以在适合的反应条件下(例如在便利的温度下,典型地是室温),在一种适合的三芳基膦(例如三苯基膦)、或适合的三烷基膦、以及一种适合的二烷基偶氮二羧酸酯试剂(例如二-叔丁基偶氮二羧酸酯)的存在下,在一种适合的惰性溶剂中(例如THF),通过具有化学式(XII)的化合物和具有化学式(XIII)的适合的醇之间的光延型反应,持续一段时间以保证反应完成来制备具有化学式(XI)的中间化合物(其中R⁸是C₁₋₄烷基,并且PG是一个保护基)。可以商业获得或根据文献程序合成具有化学式(XII)或化学式(XIII)的中间化合物。在反应方案9中,R⁸是C₁₋₄烷基,PG是一个保护基并且所有其他变量是如在化学式(I)中所定义的。

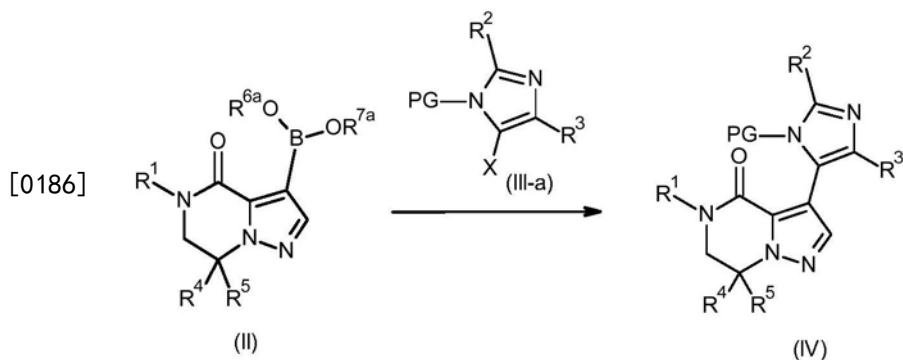
[0181] 反应方案9



[0183] 实验程序10

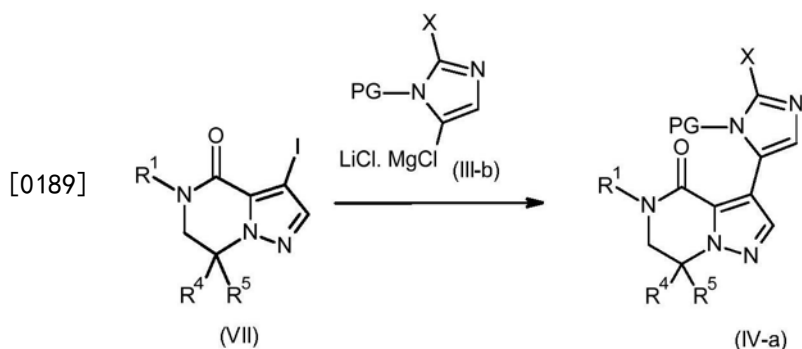
[0184] 可以根据熟练人员已知的反应条件,在一种钯催化剂的存在下,通过一种具有化学式(II)的化合物(其中R^{6a}和R^{7a}可以各自独立地选自H、C₁₋₄烷基,或R^{6a}和R^{7a}可以一起形成例如化学式-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-或-C(CH₃)₂C(CH₃)₂-的二价基团)与一种具有化学式(III-a)的合适的N-保护的卤代咪唑衍生化合物(并且X是卤素,特别地是溴或碘)的铃木型偶联反应来制备具有化学式(IV)的中间化合物。这样的反应条件包括使用以下各项:一种钯催化剂,例如四(三苯基膦)合钯(0)或一种原位制备自Pd(OAc)₂和PPh₃的替代性催化剂体系;一种合适的碱,例如Na₂CO₃、K₂CO₃、NaOAc、NaHCO₃、或K₃PO₄;并且在一种合适的溶剂中,例如1,4-二噁烷、或二甲氧基乙烷(DME)和水的混合物。用一种惰性气体(例如N₂或氩气)将该反应混合物除气,并且将该反应混合物在经典加热或微波辐射下加热至高温(例如回流温度,特别是80℃)可以增强反应产出。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式(III-a)的化合物。在反应方案10a中,PG是一种保护基,并且所有其他变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0185] 反应方案10a



[0187] 特别地,可以在一种钯催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0))和一种锌种类(例如氯化锌)的存在下,在合适的溶剂(例如THF)中,通过具有化学式(VII)的化合物与一种合适的N-保护的卤代咪唑化合物(例如具有化学式(III-b)的氯化镁衍生物)的耐吉施(Negishi)型偶联反应来制备具有化学式(IV)的中间化合物(其中 $R^2=X$ 是卤素,特别地是氯或溴,并且 $R^3=H$ 特此称为具有化学式(IV-a)的化合物)。在反应方案10b中,X是卤素(溴或氯),PG是一种保护基,并且所有其他变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0188] 反应方案10b

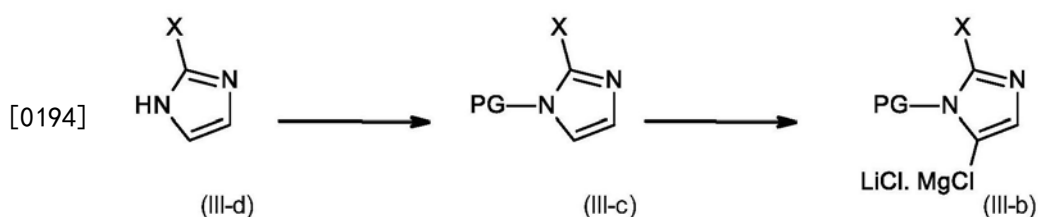


[0190] 实验程序11

[0191] 可以通过来自具有化学式(III-c)的化合物的金属化方法,遵循在T.彼德森(T.Petersen)等人在德国应用化学国际版(Angew.Chem.Int.Ed.)2014,53,7933-7937中描述的条件来制备具有化学式(III-b)的中间化合物。在流动条件下进行该反应可以增加反应产出。

[0192] 可以根据技术人员已知的条件,通过具有化学式(III-d)的化合物的保护反应来制备具有化学式(III-c)的中间化合物。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式(III-d)的化合物。在反应方案11中,X是卤素(特别地是氯或溴),并且PG是一种保护基。

[0193] 反应方案11

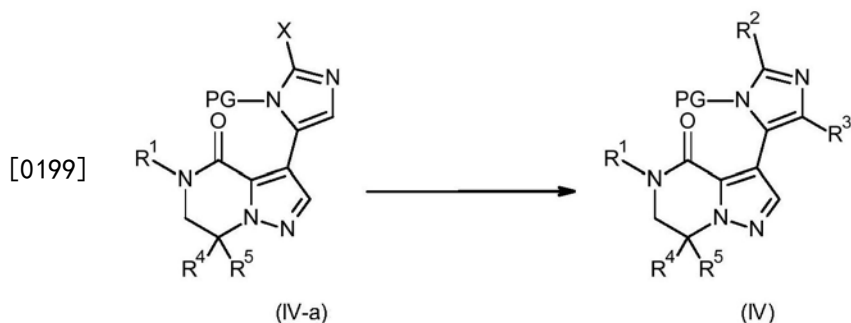


[0195] 实验程序12

[0196] 可以根据熟练人员已知的反应条件,在一种钯催化剂的存在下,通过具有化学式(IV-a)的化合物与合适的硼酸盐衍生物或硼酸的铃木型偶联反应来制备具有化学式(IV)的中间化合物。这样的反应条件包括使用以下各项:一种钯催化剂,例如四(三苯基膦)合钯(0)或一种原位制备自Pd(OAc)₂和PPh₃的替代性催化剂体系;一种合适的碱,例如Na₂CO₃、K₂CO₃、NaOAc、NaHCO₃、或K₃PO₄,;并且在一种合适的溶剂中,例如1,4-二噁烷、或二甲氧基乙烷(DME)和水的混合物。用一种惰性气体(例如N₂或氩气)将该反应混合物除气,并且将该反应混合物在经典加热或微波辐射下加热至高温(例如回流温度,特别是90℃)可以增强反应产出。

[0197] 可替代地,可以根据熟练人员已知的反应条件,在一种钯催化剂的存在下,通过具有化学式(IV-a)的化合物与一种合适的锌酸盐种类的耐吉施(Negishi)型偶联反应来制备具有化学式(IV)的中间化合物。在反应方案12中,PG是一种保护基,并且所有其他变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0198] 反应方案12

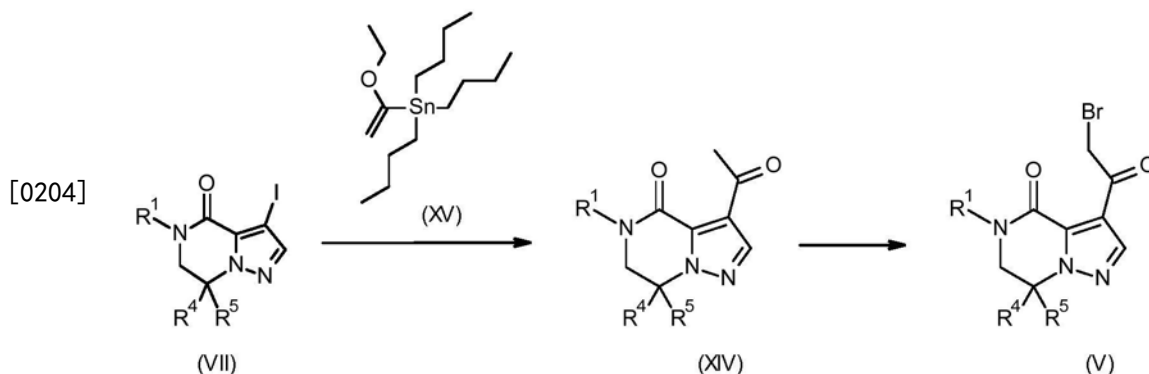


[0200] 实验程序13

[0201] 可以在适合的反应条件下(例如在便利的温度下,在0℃和30℃之间变化),在一种惰性溶剂(例如二氯甲烷)中,通过具有化学式(XIV)的中间体与一种卤化试剂(例如像三溴化吡啶鎓)的卤化反应,持续一段时间以保证反应完成来制备具有化学式(V)的中间化合物。

[0202] 可以在一锅反应中制备具有化学式(XIV)的中间化合物。首先是在适合的反应条件下(例如在便利的温度下,典型地是110℃),在一种钯催化剂(例如双(三苯基膦)氯化钯(II))、一种适合的碱(例如K₂CO₃)的存在下,并且在合适的溶剂中(例如1,4-二噁烷和水的混合物),具有化学式(VII)的化合物与具有化学式(XV)的适合的锡基化合物(例如像三丁基-(1-乙氧基乙烯基)锡)的施蒂勒(Stille)型偶联反应持续一段时间以保证反应完成。然后在适合的反应条件下(例如在便利的温度下,典型地是80℃),在酸性介质(例如像用2M盐酸水溶液)中水解持续一段时间以保证反应完成。在反应方案13中,所有的变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0203] 反应方案13



[0205] 为了获得这些化合物的HCl盐形式,可以使用本领域的技术人员已知的若干程序。在一个典型的程序中,例如,可以将游离碱溶解于DIPE或Et₂O中,并且随后,滴加在2-丙醇中的6N HCl溶液,或在Et₂O中的1N HCl溶液。将该混合物典型地搅拌10分钟,然后可以将该产物滤出。通常将HCl盐在真空中干燥。

[0206] 本领域的普通技术人员将领会的是在上面描述的工艺中,可能需要通过保护基阻断中间化合物的官能团。在中间化合物的官能团被保护基阻断的情况下,在一个反应步骤后可以将其脱保护。

[0207] 药理学

[0208] 在本发明中提供的这些化合物是代谢型谷氨酸受体受体的负向别构调节剂(NAM),特别地它们是mGluR2的负向别构调节剂。本发明的这些化合物似乎不结合至该受体的七个跨膜区内的谷氨酸识别位点、正构配体位点,而是相反结合至别构位点。在谷氨酸的存在下,本发明的这些化合物减少mGluR2的应答。预期在本发明中提供的这些化合物凭借其减少此类受体对谷氨酸的应答的能力作用于mGluR2,从而减弱该受体的应答。

[0209] 如在此所用,术语“治疗”旨在是指其中可能存在一种疾病的进展的减缓、中断、遏制或阻止或症状的缓解的所有过程,但未必指示所有症状的全部消除。

[0210] 因此,本发明涉及一种用于作为药物而使用的根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0211] 本发明还涉及一种根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据本发明的药物组合物用于生产药物的用途。

[0212] 本发明还涉及用于在治疗或预防(特别是治疗)哺乳动物(包括人类)的病症(通过mGluR2的别构调节剂(特别是其负向别构调节剂)的神经调节作用影响或协助其治疗或预防)中使用的一种根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据本发明的药物组合物。

[0213] 本发明还涉及一种根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据本发明的药物组合物用于生产治疗或预防(特别是治疗)哺乳动物(包括人类)的病症(通过mGluR2的别构调节剂(特别是其负向别构调节剂)的神经调节作用影响或协助其治疗或预防)的药物的用途。

[0214] 本发明还涉及用于在治疗、预防、改善、控制哺乳动物(包括人类)与谷氨酸机能障碍有关的其治疗或预防通过mGluR2的负向别构调节剂的神经调节作用影响或协助的各种神经障碍和精神障碍或减少其风险中使用的一种根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据本发明的药物组合物。

[0215] 而且,本发明涉及一种根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据本发明的药物组合物用于生产治疗、预防、改善、控制哺乳动物(包括人类)与谷氨酸机能障碍有关的其治疗或预防通过mGluR2的负向别构调节剂的神经调节作用影响或协助的各种神经障碍和精神障碍或减少其风险的药物的用途。

[0216] 具体地说,与谷氨酸机能障碍有关的神经障碍和精神障碍包括一种或多种以下中枢神经系统病症或疾病:心境障碍;谵妄,痴呆,遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍。

[0217] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自以下各项的组的精神障碍:精神分裂症(特别是在抗精神病稳定的患者中)、精神分裂症样障碍、分裂情感障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、以及物质诱导的精神障碍。

[0218] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自以下各项的组的物质-相关性障碍:酒精依赖、酒精滥用、安非他命依赖、安非他命滥用、咖啡因依赖、咖啡因滥用、大麻依赖、大麻滥用、可卡因依赖、可卡因滥用、致幻剂依赖、致幻剂滥用、尼古丁依赖、尼古丁滥用、阿片样物质依赖、阿片样物质滥用、苯环利定依赖、以及苯环利定滥用。

[0219] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自以下各项的组的心境障碍:重性抑郁障碍、抑郁、难治性抑郁症、心境恶劣障碍、循环性心境障碍、以及物质诱导的心境障碍。

[0220] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自以下各项的通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍:智力迟钝、学习障碍、运动技能障碍、沟通障碍、注意力缺陷以及破坏性行为障碍(例如注意力缺陷/多动障碍(ADHD))。一种通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的另外的障碍是孤独性障碍。

[0221] 特别地,该中枢神经系统障碍是一种选自痴呆的组的认知障碍,特别是阿尔茨海默型的痴呆、血管性痴呆、归因于HIV病的痴呆、归因于头部创伤的痴呆、归因于帕金森病的痴呆、归因于亨廷顿病的痴呆、归因于皮克病的痴呆、归因于克雅氏病的痴呆、以及物质诱导的持续性痴呆。

[0222] 特别地,该中枢神经系统障碍是一种遗忘障碍,例如物质诱导的持续性遗忘障碍。

[0223] 如在上文已经提及的,术语“治疗”未必指示所有症状的全部消除,但是还可以指代在上面提及的任何障碍中的对症治疗。特别地,可以治疗的障碍包括但不限于记忆损伤(特别是在痴呆中或在重性抑郁障碍中)、年龄相关的认知减退、轻度认知损伤、以及抑郁症状。

[0224] 在上面提及的障碍中,治疗痴呆、重性抑郁障碍、抑郁、难治性抑郁症、注意力缺陷/多动障碍以及精神分裂症(特别是在抗精神病稳定的患者中)是特别重要的。

[0225] 第四版的美国精神病学协会的精神障碍的诊断与统计学手册 (Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-IV) 为在此描述的障碍的鉴别提供了诊断工具。本领域普通技术人员将意识到对于在此描述的神经障碍和精神障碍的可替代的术语表、疾病分类学,以及分类系统是存在的,并且这些随着医学和科学的进步而发展。

[0226] 技术人员将熟悉在此提及的疾病或病症的替代性术语表、疾病分类学、以及分类系统。例如,“美国精神病学协会:精神障碍的诊断与统计学手册,第五版,阿灵顿,弗吉尼亚州,美国精神病学协会,2013”(DSM-5™) 利用以下术语,例如抑郁障碍,特别是重性抑郁障碍、持续性抑郁障碍(心境恶劣)、物质-药物-诱导的抑郁障碍;神经认知障碍(NCD)(重度和中度两者),特别是归因于阿尔茨海默病的神经认知障碍、血管性NCD(例如表现为多发性梗死的血管性NCD)、归因于HIV感染的NCD、归因于创伤性脑损伤(TBI)的NCD、归因于帕金森病的NCD、归因于亨丁顿病的NCD、额颞性NCD、归因于朊病毒病的NCD、以及物质/药物诱导的NCD;神经发育障碍,特别是智力残疾、特定的学习障碍、神经发育性运动障碍、沟通障碍、以及注意力缺陷/多动障碍(ADHD);物质相关性障碍和成瘾性障碍,特别是酒精使用障碍、安非他明使用障碍、大麻使用障碍、可卡因使用障碍、其他致幻剂使用障碍、烟草使用障碍、阿片样物质使用障碍、以及苯环利定使用障碍;精神分裂症谱系以及其他精神障碍,特别是精神分裂症、精神分裂症样障碍、分裂情感障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、物质/药物诱导的精神障碍;躯体症状障碍;嗜睡障碍;以及循环性心境障碍(该障碍在DSM-5™归类在双极和相关障碍分类下)。技术人员可以使用此类术语作为用于一些在此提及的疾病或病症的替代性命名。另外的神经发育障碍包括自闭症谱系障碍(ASD),根据DSM-5™这种障碍涵盖先前通过术语早期幼儿自闭症、儿童期自闭症、卡纳自闭症(Kanner's autism)、高功能自闭症、非典型自闭症、未以另外的方式指明的广泛性发育障碍、儿童期崩解性障碍(childhood disintegrative disorder)、以及亚斯伯格障碍(Asperger's disorder)而已知的障碍。具体地说,该障碍是自闭症。与ASD相关的指示语包括个体具有遗传性障碍,例如雷特综合征(Rett syndrome)或脆性X综合征的那些。

[0227] 所以,本发明还涉及一种用于在上文提及的任何一种疾病的治疗中使用的根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0228] 本发明还涉及一种用于在治疗上文提及的任何一种疾病中使用的根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0229] 本发明还涉及一种用于治疗或预防(特别是治疗)在上文提及的任何一种疾病的根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0230] 本发明还涉及一种根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于生产治疗或预防在上文提及的任何一种疾病病症的药物的用途。

[0231] 可以将本发明的化合物给予给哺乳动物(优选人类)用于治疗或预防在上文中提

及的任何一种疾病。

[0232] 鉴于具有化学式 (I) 的化合物的效用,提供了一种治疗患有在上文中提及的任何一种疾病的温血动物(包括人类)的方法,以及一种预防温血动物(包括人类)免于在上文中提及的任何一种疾病的方法。

[0233] 所述方法包括向温血动物(包括人类)给予(即,全身性给予或局部给予,优选口服给药)一个治疗有效量的具有化学式 (I) 的化合物、其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0234] 所以,本发明还涉及一种用于预防和/或治疗在上文中提及的任何一种疾病的方法,该方法包括向一位对其有需要的受试者给予一个治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0235] 本领域的普通技术人员将意识到本发明的NAM的治疗有效量是一个足以调节mGluR2的活性的量,并且意识到这个量除了别的因素外取决于疾病的类型、处于治疗配方中的化合物的浓度、以及患者的病情而变化。通常,有待作为用于治疗在其中mGluR2的调节是有益的疾病(例如在此描述的这些障碍)的治疗剂而给予的NAM的量将就事论事地由主治医师决定。

[0236] 通常,合适的剂量是导致在治疗部位处的NAM的浓度处于0.5nM至200 μ M,并且更常见地在5nM至50 μ M的范围内的剂量。为了获得这些治疗浓度,对治疗有需要的患者似乎将每天被给予以下的有效治疗量:约0.01mg/kg至约50mg/kg体重,优选从约0.01mg/kg至约25mg/kg体重,更优选从约0.01mg/kg至约10mg/kg体重,更优选从约0.01mg/kg至约2.5mg/kg体重,甚至更优选从约0.05mg/kg至约1mg/kg体重,更优选从约0.1至约0.5mg/kg体重。实现治疗作用所需要的根据本发明的化合物(在此还被称为活性成分)的量将(当然在-就事论事-的基础上变化)随着具体化合物、给予途径、接受者的年龄和病症、以及正被治疗的具体障碍或疾病而变化。治疗方法还包括在一个方案中给予每天一到四次摄入之间的活性成分。在这些治疗方法中,优选在进入之前配制根据本发明的化合物。如在此下文所述的,适合的药物配制品通过已知程序使用熟知并且容易可用的成分来制备。

[0237] 本发明的化合物可以与一种或多种其他药物在治疗、预防、控制、改善具有化学式 (I) 的化合物或其他药物对其可以具有效用的疾病或病症或减少其风险中组合利用,其中与任一药物单独使用相比,这些药物组合在一起更安全或更有效。此类组合的实例包括本发明的化合物与一种或多种抗精神病药物、NMDA受体拮抗剂(例如,美金刚)、NR2B拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如,多奈哌齐、加兰他敏、毒扁豆碱以及利凡斯的明)和/或抗抑郁神经递质再摄取抑制剂的此类组合。具体的组合包括本发明的化合物与抗精神病药组合,或本发明的化合物与美金刚和/或NR2B拮抗剂的组合。

[0238] 药物组合物

[0239] 本发明还提供了用于预防或治疗在其中mGluR2受体的调节是有益的疾病(例如在此描述的障碍)的组合物。虽然活性成分可以单独给予,但是其优选地是作为药物组合物存在。相应地,本发明还涉及一种药物组合物,该药物组合物包括一种药学上可接受的载体或稀释剂以及作为活性成分的一个治疗有效量的根据本发明的化合物,特别是一种根据化学式 (I) 的化合物、其N-氧化物、药学上可接受的盐、其溶剂化物或其立体化学异构形式,更特别是一种根据化学式 (I) 的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂化物或其立体化学异构形

式。该载体或稀释剂在与该组合物的其他成分的相容性的意义上必须是“可接受的”而对于其接受者是无害的。

[0240] 可以根据本发明的化合物配制成用于给予目的的多种药物形式,特别是根据化学式(I)的化合物、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、其溶剂化物以及立体化学异构形式,更特别是根据化学式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂化物以及立体化学异构形式、或其任何亚组或组合。作为适当的组合物,可能引用了所有经常用于全身性给药的组合物。

[0241] 可以通过制药领域所熟知的任何方法来制备本发明的药物组合物,例如使用像在那罗(Gennaro)等人中所描述的那些方法。雷明顿药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences)(第18版,麦克出版公司(Mack Publishing Company),1990,参见尤其是部分8:药物制剂及其制造(Part 8:Pharmaceutical preparations and their Manufacture))。为了制备本发明的药物组合物,将一个治疗有效量的具体化合物(任选地处于盐形式)作为活性成分与药学上可接受的载体或稀释剂充分混合而组合,该载体或稀释剂取决于给药所希望的制剂形式可以采用多种形式。令人希望的是这些药物组合物处于特别适合用于口服给予、局部给予、直肠给予、或经皮给予,通过肠胃外注射或通过吸入的单一剂型。例如,在制备处于口服剂型的这些组合物中,可以采用任何常见药物介质,在口服液体制剂(例如像悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳液以及溶液)的情况下,例如像,水、乙二醇、油、醇以及类似物;或在粉剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下,固体载体,例如像淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂以及类似物。因为给予容易,所以口服给予是优选的,并且片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式,在这些情况下明显采用了固体药物载体。对于肠胃外组合物来说,该载体通常将包括至少占大部分的无菌水,但也可以包括其他成分,例如用以辅助溶解性的表面活性剂。例如可制备注射溶液,其中该载体包括盐溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射悬浮液,在该情况下可以采用适当的液体载体、助悬剂以及类似物。还包括固体形式制剂,这些固体形式制剂旨在使用之前不久被转化为液体形式制剂。在适合用于经皮给予的组合物中,该载体可任选地包括渗透增强剂和/或合适的润湿剂,可任选地与小比例的具有任何性质的合适添加剂组合,这些添加剂并不在皮肤上引入显著的有害作用。所述添加剂可促进向皮肤给药和/或可有助于制备期望的组合物。这些组合物能够以不同方式,例如作为透皮贴剂、作为滴剂、作为软膏剂给予。

[0242] 尤其有利的是以单位剂型配制上述药物组合物,以便易于给药和使剂量均一。如在此使用的单位剂型指的是适合作为单位剂量的物理离散单位,各单位包含预定量的活性成分,该预定量的活性成分经计算与所需药物载体相结合而产生所希望的治疗效果。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣的片剂)、胶囊、丸剂、粉剂包、糯米纸囊剂(wafer)、栓剂、可注射溶液或悬浮液以及类似剂型,茶匙剂(teaspoonful)、汤匙剂(tablespoonful)及其分离多倍剂。

[0243] 既然根据本发明的化合物是可口服给予的化合物,那么包括用于口服给予的辅助化合物的药物组合物是尤其有利的。

[0244] 为了增强具有化学式(I)的化合物在药物组合物中的可溶性和/或稳定性,有利的是采用 α -、 β -或 γ -环糊精或其衍生物,特别是羟烷基取代的环糊精(例如,2-羟丙基- β -环糊精或磺丁基- β -环糊精)。辅助溶剂(例如醇类)也可以改进在药物组合物中根据本发明的

化合物的可溶性和/或稳定性。

[0245] 如本领域的普通技术人员所熟知的,精确的剂量以及给予的频率取决于具体使用的具有化学式(I)的化合物、进行治疗的具体病症、进行治疗的病症的严重性、具体患者的年龄、体重、性别、疾病程度以及总体身体健康状况,连同个体可以服用的其他药物。此外,显而易见的是,所述有效每天量可以取决于所治疗的受试者的应答和/或取决于开处本发明的化合物的医生的评估而减少或增加。

[0246] 取决于给予模式,该药物组合物将包括按重量计从0.05%至99%,优选地按重量计从0.1%至70%,更优选地按重量计从0.1%至50%的活性成分,以及按重量计从1%至99.95%,优选地按重量计从30%至99.9%,更优选地按重量计从50%至99.9%的一种药学上可接受的载体,所有的百分数都基于该组合物的总重量。

[0247] 可以与载体物质组合以生产一种单一剂型的具有化学式(I)的化合物的量将取决于治疗的疾病、哺乳动物种类、以及具体给予模式而变化。然而,作为一般指导,适合本发明的这些化合物的单位剂量可以,例如,优选地含有0.1mg至约1000mg之间的活性化合物。优选的单位剂量是在1mg至约500mg之间。更优选的单位剂量是在1mg至约300mg之间。甚至更优选的单位剂量是在1mg至约100mg之间。这样的单位剂量可以每天超过一次地被给予,例如一天2次、3次、4次、5次或6次,但是优选每天1次或2次,这样使得对于一个70kg的成人每次给予的总剂量是每kg受试者体重在0.001mg至大约15mg的范围中。优选的剂量是每次给予每kg受试者体重0.01mg至约1.5mg,并且此类疗法可以持续多个星期或月,并且在一些情况中,持续多年。然而,如本领域技术人员充分理解的,将理解的是,针对任何具体患者的特定剂量水平取决于多种因素,包括所采用的特定化合物的活性;正在被治疗的个体的年龄、体重、总体身体健康状况、性别以及饮食;给予时间及途径;排泄率;先前已经给予的其他药物;以及经历治疗的具体疾病的严重性。

[0248] 典型剂量可以是一天服用一次或一天多次的一片1mg至约100mg片剂或1mg至约300mg,或者一天服用一次的、并且包含在比例上含量较高的活性成分的一粒延时释放(time-release)的胶囊或片剂。延时释放(time-release)效应可以通过在不同的pH值下溶解的胶囊材料、通过经渗透压造成的缓慢释放的胶囊、或者通过控制释放的任何其他已知手段来获得。

[0249] 如本领域技术人员将理解的,在一些情况下有必要使用这些范围外的剂量。此外,应当注意临床医生或治疗医师结合个体患者反应将知道如何以及何时开始、中断、调节或终止治疗。

[0250] 如已经提及的,本发明还涉及一种药物组合物,该药物组合物包括根据本发明的化合物以及一种或多种用于作为药物而使用或用于在治疗、预防、控制、改善具有化学式(I)的化合物或其他药物对其可以具有效用的疾病或病症或减少其风险中使用的其他药物。还想到了这样的一种组合物用于生产药物的用途以及这样的一种组合物用于生产治疗、预防、控制、改善具有化学式(I)的化合物或其他药物对其可以具有效用的疾病或病症或减少其风险的药物的用途。本发明还涉及一种根据本发明的化合物和一种选自以下各项的组的另外的药物的组合:抗精神病药;NMDA受体拮抗剂(例如美金刚);NR2B拮抗剂;乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐、加兰他敏、毒扁豆碱以及利凡斯的明)和/或抗抑郁神经递质再摄取抑制剂。特别地,本发明还涉及一种根据本发明的化合物和一种或多种抗精神病

药的组合,或涉及一种根据本发明的化合物和美金刚和/或一种NR2B拮抗剂的组合。本发明还涉及用于作为药物而使用的这样的一种组合。本发明还涉及一种产品,该产品包括(a)一种根据本发明的化合物、其N-氧化物、其药学上可接受的盐或其溶剂化物,特别是其药学上可接受的盐或其溶剂化物,以及(b)一种选自以下各项的另外的组分:抗精神病药、NMDA受体拮抗剂(例如美金刚)、NR2B拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂和/或一种或多种抗抑郁神经递质再摄取抑制剂,作为用于在治疗或预防哺乳动物(包括人)的其治疗或预防通过mGluR2别构调节剂(特别是负向mGluR2别构调节剂)的神经调节作用影响或协助的病症中同时、分开或顺序使用的组合制剂。更特别地,该另外的组分(b)选自一种或多种抗精神病药或美金刚和/或一种NR2B拮抗剂。这样的一种组合或产品的不同药物可以与药学上可接受的载体或稀释剂一起组合在单个制剂中,或它们可以与药学上可接受的载体或稀释剂一起各自存在于单独的制剂中。

[0251] 以下实例旨在说明但并非限制本发明的范围。

[0252] 化学

[0253] 用于制备本发明的化合物的一些方法展示于以下实例中。除非另外指出,否则所有起始物质都从商业供应商获得并且不经进一步纯化即使用。

[0254] 在下文中,“DAD”意指二极管阵列检测器;“THF”意指四氢呋喃;“DIPE”意指二异丙基醚;“DMF”意指N,N-二甲基甲酰胺;“Et₂O”意指二乙醚;“EtOAc”意指乙酸乙酯;“DCM”意指二氯甲烷;“DMSO”意指二甲亚砜;“L”意指升;“HPLC”意指高效液相色谱;“mL”或“ml”意指毫升;“NH₄Ac”意指乙酸铵;“EtOH”意指乙醇;“ES”意指电喷雾;“iPrOH”意指异丙醇;“MeOH”意指甲醇;“eq”意指当量;“RP”意指反相;“rt”意指室温;“M.p.”意指熔点;“min”意指分钟;“h”意指小时;“s”意指秒;“TOF”意指飞行时间;“QTOF”意指四极-飞行时间;“sat.”意指饱和的;“sol.”意指溶液;“RT”意指停滞时间;“S-Phos”意指2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯。

[0255] 微波辅助的反应是在单模式反应器中进行的:在Initiator™ Sixty EXP微波反应器(拜泰齐公司(Biotage AB))或在多模式反应器中进行:MicroSYNTH Labstation(迈尔斯特通公司(Milestone, Inc.))。

[0256] 在1mL西格玛-奥德里奇(Sigma-Aldrich) Starter Kit微反应器中,通过双重CHEMTRIX Labtrix Start注射泵将这些试剂泵送通过反应器,并且使用标准的Dolomite PTFE管道和ETFE连接器进行流动化学反应。为了该设备的另外的信息,访问以下网站:<http://www.chemtrix.com/products/Labtrix-Start-1>针对泵,<http://www.sigmaaldrich.com/chemistry/chemical-synthesis/technology-spotlights/microreactor-explorer-kit.html>针对微反应器,以及<http://www.upchurch.com/>针对管道和连接器。可替代地,可以使用LTF微反应器。为了另外的信息,访问网站:<http://www.ltf-gmbh.com/>。

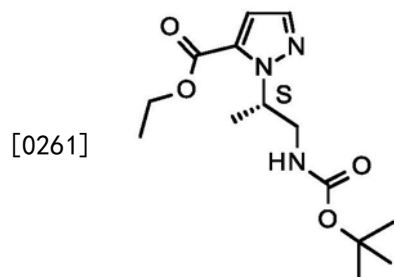
[0257] 使用试剂级溶剂,在硅胶60F254板(默克公司(Merck))上进行薄层色谱(TLC)。使用标准技术,在硅胶上进行开口柱色谱,粒度60 Å,网目=230-400(默克公司(Merck))。使用来自不同供应商的易连接柱在不同快速系统:来自阿尔钦仪器公司(Armen Instrument)的SPOT或LAFLASH系统、或来自因特奇美拉公司(Interchim)的PuriFlash® 430evo系统、或来自安捷伦公司(Agilent)的971-FP系统、或来自拜泰齐公司(Biotage)的Isolera 1SV系

统上,在不规则硅胶上进行自动快速柱色谱,粒度 $15\mu\text{m}$ – $40\mu\text{m}$ (正向一次性快速柱)。

[0258] 核磁共振(NMR):对于许多化合物来说,将 ^1H NMR光谱用标准脉冲序列在Bruker Avance III、在Bruker DPX-400或在Bruker AV-500光谱仪上进行记录,分别在400MHz和500MHz处进行操作。化学位移(δ 以比四甲基硅烷(TMS)低场的百万分率(ppm)报道,该四甲基硅烷用作内标。

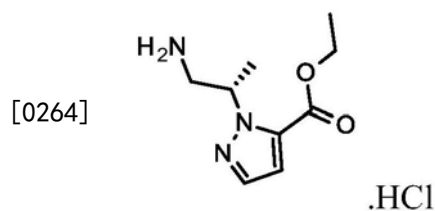
[0259] 中间化合物的合成

[0260] 中间体1 (I-1)



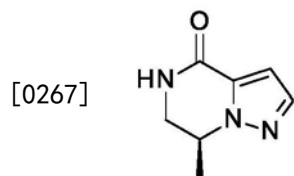
[0262] 在氮气下,将二叔丁基偶氮二羧酸酯(765g,3.32mol)添加至乙基1H-吡唑-5-羧酸酯(310g,2.21mol)、(2R-羟基-丙基)氨基甲酸叔丁基酯(582g,3.32mol)和三苯基膦(870g,3.31mol)在THF(4L)的搅拌溶液中。将该混合物在室温下搅拌24h。将该溶剂在真空中蒸发以产出I-1(2000g,91%),将其用于接下来的步骤而无需进一步的纯化。

[0263] 中间体2 (I-2)



[0265] 将中间体I-1(2000g,2.02mol)溶解于HCl在1,4-二噁烷(5L)的4M溶液中。将该混合物在80℃下搅拌18h。将该溶剂在真空中蒸发以产出I-2(1500g,23%纯度,87%),将其用于接下来的步骤而无需进一步的纯化。

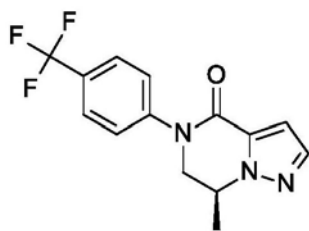
[0266] 中间体3 (I-3)



[0268] 将I-2作为HCl盐(1500g,1.48mol)溶解于 NaHCO_3 (4L)的饱和溶液中。将该混合物在室温下搅拌24h。将该混合物过滤,并且用DCM萃取滤液。将有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并在真空中蒸发溶剂。然后将该残余物从DCM中结晶以产出I-3(92g,76%纯度,96%),将其用于接下来的步骤而无需进一步的纯化。

[0269] 中间体4 (I-4)

[0270]



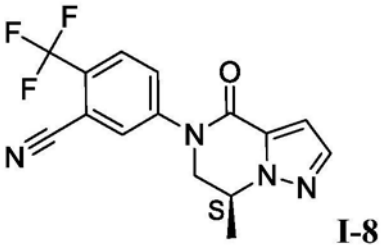
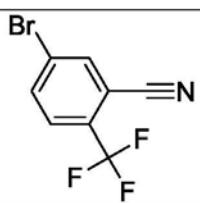
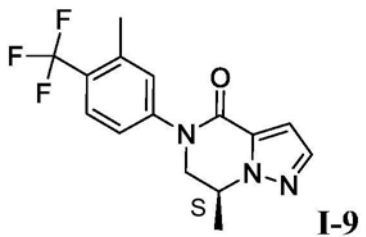
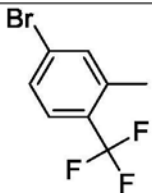
[0271] 将I-3 (5g, 33.01mmol)、碘化铜(I) (3.78g, 19.85mmol) 和 K_2CO_3 (9.14g, 66.15mmol) 在甲苯 (150mL) 中的混合物经氮气吹扫几分钟。然后添加4-溴苯并三氟化物 (9.3mL, 66.1mmol) 和N,N'-二甲基乙二胺 (2.1mL, 19.8mmol)。在室温下, 在氮气中, 将该混合物搅拌 10min, 并且然后在100℃下搅拌16h。然后添加DMF (20mL), 并且在100℃下将该混合物搅拌 8h。然后添加水、浓缩的氨水溶液和DCM。将该有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤, 并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅; EtOAc在DCM中0/100至50/50)进行纯化。将所希望的级分收集, 并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈浅黄色油的I-4 (9.6g, 98%)。

[0272] 中间体I-5至I-9

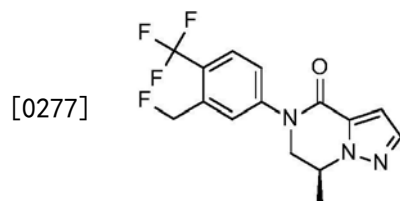
[0273] 通过遵循如针对中间体4报道的类似的合成程序合成以下中间体。

[0274]

中间体	起始材料
 I-5	I-3
 I-6	I-3
 I-7	I-3

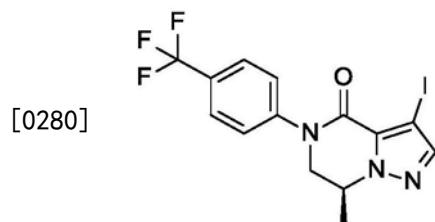
	中间体	起始材料
[0275]	 I-8	I-3
		 I-3
[0276]	 I-9	I-3
		 I-3

[0276] 中间体10 (I-10)



[0278] 在0℃下,在氮气下,将双(2-甲氧基乙基)氨基-三氟化硫(1.83mL,9.92mmol)添加至I-5(646mg,1.98mmol)在DCM(12.5mL)的搅拌溶液中。将该混合物放置使温度升至室温,并且搅拌3天。然后在0℃下用饱和NaHCO₃处理,并且用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤,并且将这些溶剂在真空中浓缩。通过快速柱色谱(二氧化硅;EtOAc在DCM中,0/100至80/20)纯化该粗产物。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中浓缩以产出静置时固化的呈无色油的I-10(345mg,53%)。

[0279] 中间体11 (I-11)

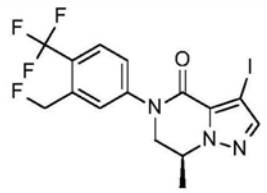
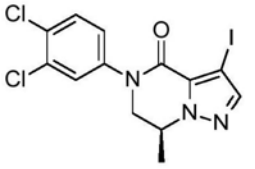
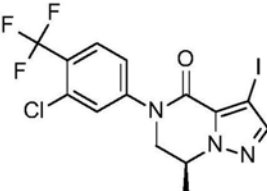


[0281] 将碘(11.55g,45.5mmol)添加至I-4(19.2g,65.0mmol)和硝酸铈(IV)铵(24.95g,45.5mmol)在乙腈(350mL)中的溶液中。将该混合物在70℃下搅拌1h。然后用EtOAc稀释该混合物,并且用Na₂S₂O₃和盐水的饱和溶液进行洗涤。将有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤,并且在真空中蒸发溶剂。将该残余物用DIPE沉淀,并且然后通过短柱色谱(二氧化硅,DCM),然后通过快速柱色谱(二氧化硅;DCM在庚烷中50/50至100/0)进行纯化。将所希望的级分收集,

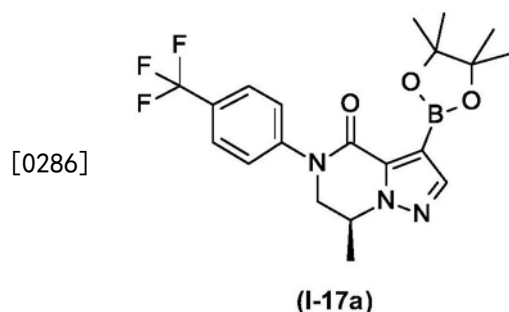
并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈固体的I-11 (24.8g, 90%)。

[0282] 中间体I-12至I-16

[0283] 通过遵循如针对I-16报道的类似合成方法 (SM意指起始材料) 合成以下中间体。


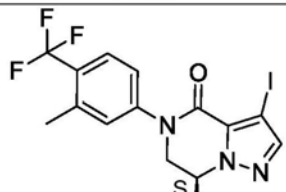
中间体	SM
 <p>I-12</p>	I-5
 <p>I-13</p>	I-6
 <p>I-14</p>	I-7

[0285] 中间体17a (I-17a)

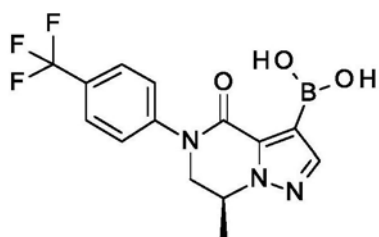


[0287] 在-25℃下,在氮气氛围下,将异丙基氯化镁氯化锂络合物 (1.3M溶液, 32.9mL, 42.7mmol) 逐滴添加至I-11 (10g, 23.7mmol) 和2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷 (9.7mL, 47.5mmol) 在无水THF (100mL) 的搅拌溶液中。将该混合物在-25℃下搅拌30min。然后,用10%NH₄Cl水溶液淬灭该反应并且用EtOAc进行萃取。将有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱 (二氧化硅; MeOH在DCM中0/100至3/97) 进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发。将该粗产物用DIPE磨碎、过滤、并且干燥至产出呈白色固体的I-17a (6.4g, 64%)。将来自柱纯化的溶液和不纯的级分合并,并且通过快速柱色谱 (二氧化硅, EtOAc在庚烷中30/70至70/30) 再次纯化。收集所希望的部分并且在真空中蒸发溶剂。将该产物用DIPE/庚烷磨碎,过滤,并且干燥,以产出呈白色固体的I-17a (1g, 10%)。

[0288] 中间体17b (I-17b)

中间体	SM
 <p>I-15</p>	I-8
 <p>I-16</p>	I-9

[0289]



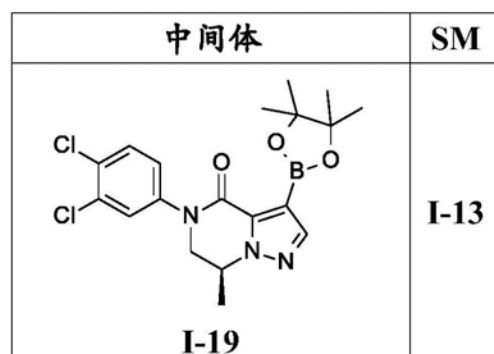
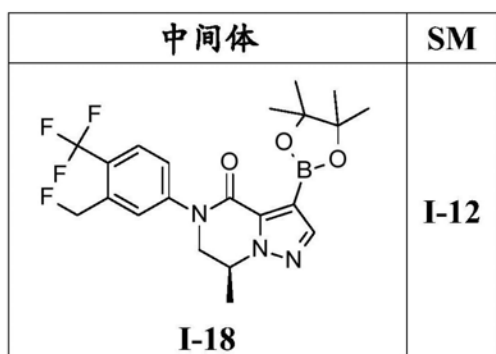
(I-17b)

[0290] 在-25℃下,在氮气氛下,将异丙基氯化镁氯化锂络合物(1.3M溶液,273mL,354.9mmol)逐滴添加至I-11(100g,237.4mmol)和2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷(20mL,95mmol)在无水THF(1L)的搅拌溶液中。在-10℃下,将该混合物搅拌30min。然后将该反应用NH₄Cl饱和溶液猝灭,并用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤,并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱进行纯化,以产出I-17b(43g,51%)。

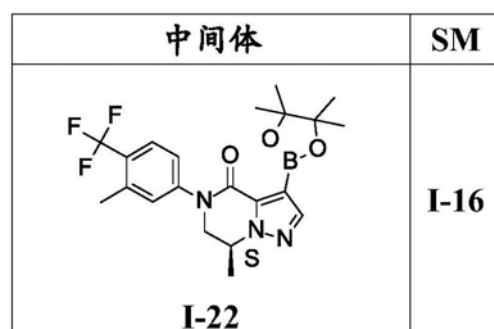
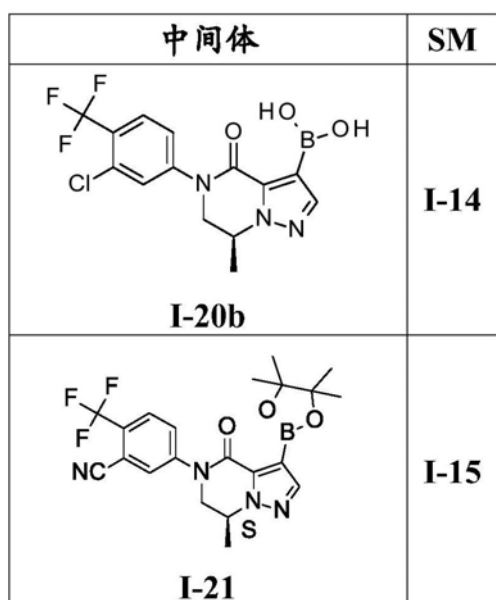
[0291] 中间体I-18至I-22

[0292] 通过遵循如针对中间体I-17报道的类似合成方法(SM意指起始材料)合成以下中间体。

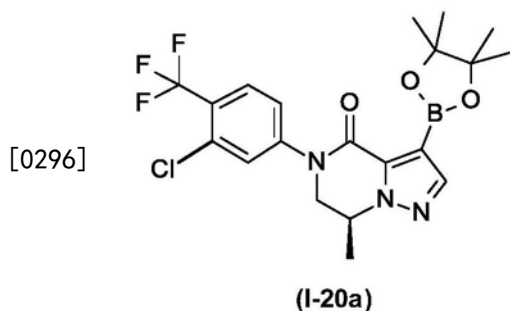
[0293]



[0294]

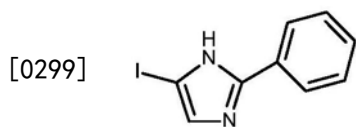


[0295] 中间体20a (I-20a)



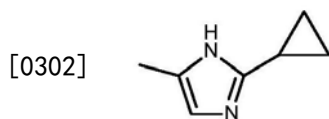
[0297] 在0℃下, Rt=1min下, 将I-11 (3g, 6.58mmol) 和2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷 (2.69mL, 13.16mmol) 在THF (64.5mL) 中、以及异丙基氯化镁氯化锂络合物 (1.3M溶液, 7.59mL, 9.87mmol) 在THF (30mL) 中的两种溶液通过LTF混合器 (0.5mL/min) 进行泵送。将该出口溶液用NH₄Cl饱和溶液稀释, 并用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤, 并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物用DIPE/庚烷磨碎, 过滤, 并且干燥, 以产出呈白色固体的I-17a (1.772g, 59%)。将该滤液在真空中蒸发, 并且将该残余物通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc在DCM中0/100至100/0) 进行纯化。收集所希望的级分并且在真空中浓缩溶剂。将该残余物用DIPE磨碎、过滤、并且干燥, 以产出呈白色固体的I-17a (0.406g, 13%) 的其他级分。将该滤液在真空中蒸发, 并且将该残余物用DIPE/庚烷再次磨碎、过滤、并且干燥, 以产出呈白色固体的I-17a (0.238g, 8%) 的另一种级分。

[0298] 中间体23 (I-23)



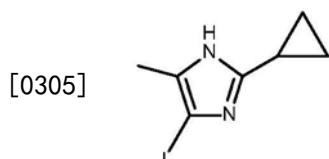
[0300] 将4,5-二碘-2-苯基-1H-咪唑 (0.59g, 1.49mmol) 添加至亚硫酸钠 (1.31g, 10.43mmol) 在水 (10mL) 和EtOH (2.85mL) 的悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌18h。将该固体过滤并且用H₂O洗涤。将该固体在真空中干燥, 以产出呈米黄色固体的I-23 (350mg, 87%)。

[0301] 中间体24 (I-24)



[0303] 在55℃下, 将在EtOH (4mL) 中的环丙烷甲醛 (0.6mL, 8.03mmol) 用氨水 (28% 在水中, 4mL) 处理30min。逐滴添加丙酮醛 (1.56mL, 10.12mmol), 并且将该混合物在60℃下搅拌16h。将该溶剂在真空中蒸发。将该混合物用盐水处理, 并且用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤, 并且将该溶剂在真空中蒸发以产出I-24 (900mg, 92%)。

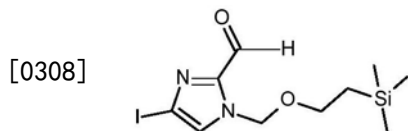
[0304] 中间体25 (I-25)



[0306] 将N-碘代丁二酰亚胺 (1.62g, 7.20mmol) 分批添加至中间体I-24 (800mg, 6.54mmol) 在乙腈 (38mL) 的搅拌溶液中, 并且将该混合物在室温下搅拌70min。将该混合物

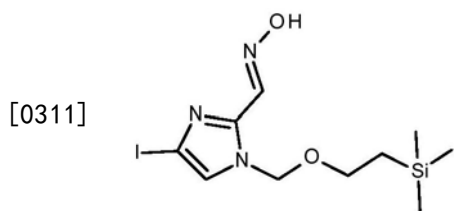
用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 饱和溶液处理,并且用DCM萃取。将该有机层分离、干燥(MgSO_4)、过滤,并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅, EtOAc 在DCM中0/100至30/70)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中浓缩以产出呈固体的I-25(1.345g,83%)。

[0307] 中间体26 (I-26)



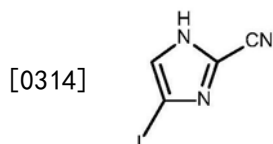
[0309] 在氮气中,在 -78°C 下,将二异丙基酰胺锂(2.38mL,4.77mmol)逐滴添加至2-[(4-碘咪唑-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(1.29g,3.97mmol)在干燥THF(29.5mL)中的溶液中。将该混合物在 -78°C 下搅拌10min,并且然后添加DMF(2.21mL;28.54mmol)。将该混合物在 -78°C 下搅拌30min,并且然后加热至 0°C 保持2h。向该混合物中小心添加水,并且将其用 EtOAc 进行萃取。用盐水洗涤有机层。将有机层干燥(MgSO_4)、过滤并在真空中蒸发溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅; EtOAc 在庚烷中0/100至10/90)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中浓缩以产出呈白色固体的I-26(856mg,61%)。

[0310] 中间体27 (I-27)



[0312] 将碳酸钠(257mg,2.43mmol)添加至I-26(856mg,2.43mmol)和羟胺盐酸盐(338mg,4.86mmol)在水(4.86mL)中的溶液中。将该混合物在 70°C 下搅拌1h。冷却后,形成沉淀,过滤,用水洗涤,并且在真空中干燥以产出呈白色固体的I-27(884mg,99%)。

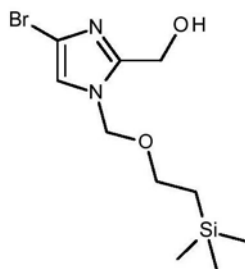
[0313] 中间体28 (I-28)



[0315] 在 140°C 下,将I-27(884mg,2.41mmol)在乙酸酐(8.86mL)中搅拌6h。将该溶剂在真空中蒸发。将该残余物吸收于 EtOAc 中,并且用 Na_2CO_3 饱和溶液洗涤。将有机层干燥(MgSO_4)、过滤并在真空中蒸发溶剂。在 65°C 下,将该残余物在氟化四丁基铵(1M在THF中,2.65mL)中搅拌4h。将该混合物冷却,并且将其倾倒入 EtOAc 和 $\text{K}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$ 缓冲水溶液中。将该有机层分离,并且将该水层再一次用 EtOAc 洗涤。将合并的有机层干燥(MgSO_4),过滤并在真空中蒸发溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅; MeOH 在DCM中0/100至5/95)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中浓缩以产出呈淡黄色固体的I-28(255mg,48%)。

[0316] 中间体29 (I-29)

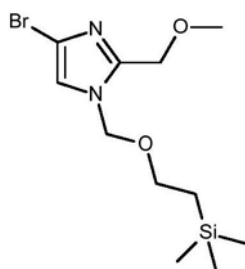
[0317]



[0318] 在0℃下,将氢化钠(160mg,4.24mmol)分批添加至乙基4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-羧酸酯(988mg,2.82mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中。将该反应在室温下搅拌16h。然后,添加水,并且将该混合物用DCM萃取。将该有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤,并且将该溶剂在真空中蒸发以产出呈无色油的I-29(840mg,81%纯度,78%),将其用于下一反应步骤而无需进一步纯化。

[0319] 中间体30 (I-30)

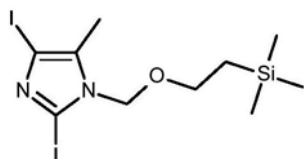
[0320]



[0321] 在0℃下,将硼氢化钠(102mg,2.562mmol)分批添加至I-29(820mg,2.135mmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中。将该混合物在0℃下搅拌10min。然后添加碘甲烷(145μL,2.345mmol),并且将该混合物在室温下搅拌16h。然后,添加更多的碘甲烷(27μL,0.430mmol),并且将该混合物在室温下搅拌4h。然后,添加水,并且将该混合物用EtOAc萃取。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅,EtOAc在DCM中0:100至10:90)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈无色油的I-30(570mg,83%)。

[0322] 中间体31 (I-31)

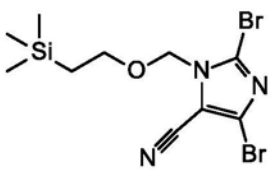
[0323]



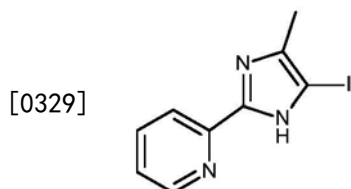
[0324] 在0℃下,将氢化钠(60%在矿物油中,155mg,3.895mmol)添加至在THF(8.7mL)中的2,5-二碘-4-甲基-1H-咪唑(867mg,2.596mmol)。将该混合物在室温下搅拌10min。然后在0℃下添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物(689μL,3.895mmol),并且将该混合物搅拌2h。将该反应用NH₄Cl稀释,并且用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤,并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅;EtOAc在庚烷中0/100至15/85)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈固体的I-31(823mg,68%)。

[0325] 中间体I-81

[0326] 通过遵循如针对I-31报道的类似的合成程序合成以下中间体。

	中间体	起始材料
[0327]	 <p style="text-align: center;">I-81</p>	CAS: 1067894-54-5

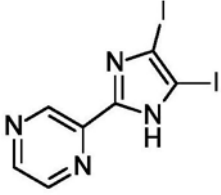
[0328] 中间体32 (I-32)



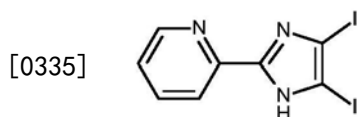
[0330] 将N-碘代丁二酰亚胺 (2.48g, 11.056mmol) 分批添加至2-(4-甲基-1h-咪唑-2-基)-吡啶 (1.6g, 11.056mmol) 在乙腈 (58mL) 的搅拌溶液中, 并且将该混合物在室温下搅拌 70min。将该混合物用Na₂CO₃饱和溶液处理, 并且用DCM萃取。将该有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤, 并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱 (二氧化硅, EtOAc在DCM中 0/100至30/70) 进行纯化。将所希望的级分收集, 并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈固体的I-32 (1.55g, 54%)。

[0331] 中间体I-82

[0332] 通过遵循如针对I-32报道的类似的合成程序合成以下中间体。

	中间体	起始材料
[0333]	 <p style="text-align: center;">I-82</p>	CAS: 119165-68-3

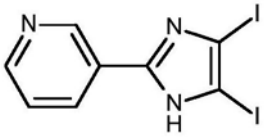
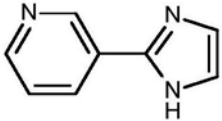
[0334] 中间体33 (I-33)



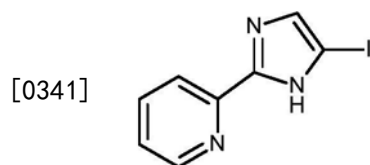
[0336] 将碘 (6.99g, 27.555mmol) 在DCM (29mL) 中的溶液逐滴添加至2-(1H-咪唑-2-基)吡啶 (2g, 13.777mmol) 在NaOH (2M在水中, 29mL) 的悬浮液中。将该双相混合物在室温下剧烈搅拌 18h。将该水层分离, 并且用AcOH中和, 并且然后用Na₂S₂O₃饱和溶液洗涤, 添加直到该溶液保持无色。将该悬浮液搅拌 10min, 并且将沉淀过滤, 以及在真空中干燥以产出呈固体的I-33 (4.45g, 81%)。

[0337] 中间体I-34

[0338] 通过遵循如针对I-33报道的类似的合成程序合成以下中间体。

	中间体	起始材料
[0339]	 I-34	

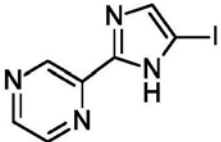
[0340] 中间体35 (I-35)



[0342] 将亚硫酸钠(4.89g, 38.79mmol)添加至I-33(4.4g, 11.08mmol)在水(177mL)和EtOH(90mL)的悬浮液中。将该混合物在回流下搅拌18h。将这些溶剂在真空中部分蒸发,并且将固体过滤掉,并且用水洗涤。将该固体在真空中干燥,以产出呈米黄色固体的I-35(2.5g, 83%)。

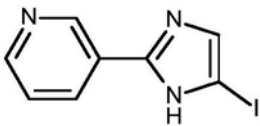
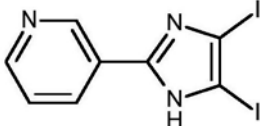
[0343] 中间体I-83

[0344] 通过遵循如针对I-35报道的类似的合成程序合成以下中间体。

	中间体	起始材料
[0345]	 I-83	I-82

[0346] 中间体I-36

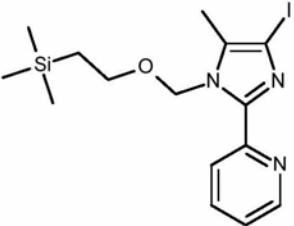
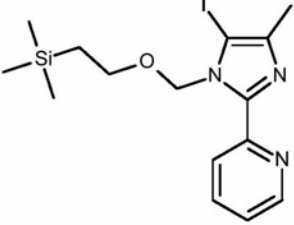
[0347] 通过遵循如针对I-35报道的类似的合成程序合成以下中间体。

	中间体	起始材料
[0348]	 I-36	

[0349] 中间体I-37至I-39以及I-84

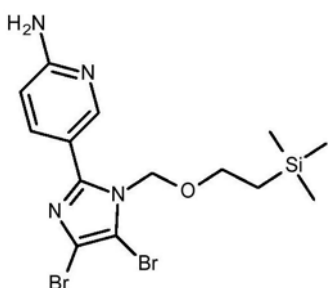
[0350] 通过遵循如针对I-31报道的类似合成方法(SM意指起始材料)合成以下中间体。

[0351]

中间体	SM
 <p>I-37a和</p> <p>I-37b</p>	I-32
 <p>I-38</p>	

[0352] 中间体40 (I-40)

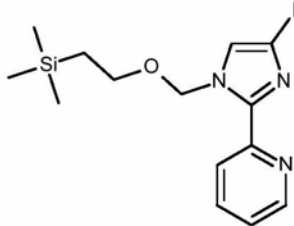
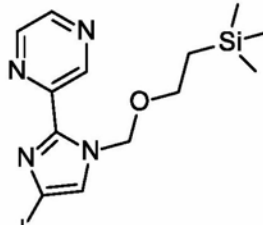
[0353]

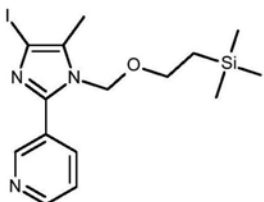
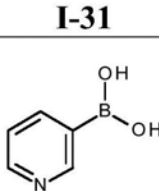
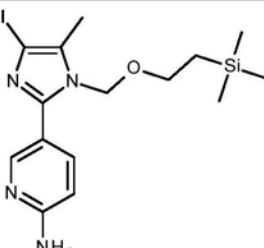
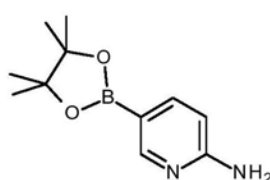
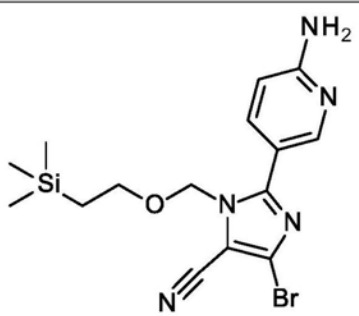
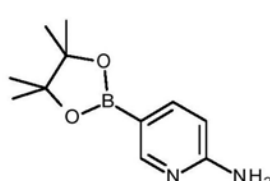


[0354] 将Pd(PPh₃)₄ (199mg, 0.172mmol) 添加至2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)吡啶 (759mg, 3.45mmol) 和三甲基-[2-[(2,4,5-三溴咪唑-1-基)甲氧基]乙基]硅烷 (1.5g, 3.45mmol) 在1,4-二噁烷 (15mL) 和Na₂CO₃饱和溶液 (5mL) 的搅拌悬浮液中。将该混合物在80℃下搅拌16h。然后将该混合物用水稀释,并且用DCM萃取。将该有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤,并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅; EtOAc在DCM中0/100至85/15)再次纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈油状物的静置时固化的I-40 (1.1g, 71%)。

[0355] 中间体I-41至I-42

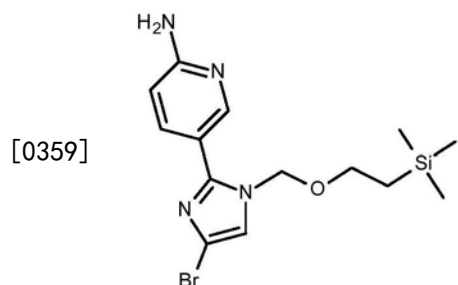
[0356] 通过遵循如针对I-40报道的类似的合成程序合成以下中间体。

中间体	SM
 <p>I-35</p> <p>I-39</p>	I-83
 <p>I-84</p>	

	起始材料
<div data-bbox="422 224 686 425">  </div> <div data-bbox="694 403 750 448">I-41</div>	<div data-bbox="1053 224 1212 414">  </div> <div data-bbox="1101 436 1165 481">I-31</div>
<div data-bbox="422 448 686 694">  </div> <div data-bbox="694 672 750 716">I-42</div>	<div data-bbox="997 504 1268 683">  </div> <div data-bbox="1101 660 1165 705">I-31</div>
<div data-bbox="406 761 766 1075">  </div> <div data-bbox="550 1075 614 1120">I-85</div>	<div data-bbox="997 840 1268 1019">  </div> <div data-bbox="1101 705 1165 750">I-31</div>

[0357]

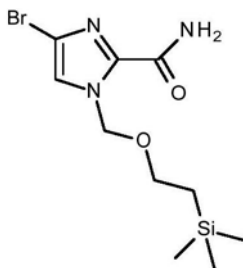
[0358] 中间体43 (I-43)



[0360] 在氮气中,在-78℃下,将n-BuLi (1.6M在己烷中,2.1mL,3.346mmol)添加至I-40 (1g,2.231mmol)在THF (15mL)中的溶液中,并且将该混合物在相同温度下搅拌30min。然后在-78℃下添加水,并且允许该混合物加热至室温,并且搅拌1h以上。然后,将该混合物用NH₄Cl饱和溶液稀释,并且用DCM萃取。将该有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤,并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物通过快速色谱 (二氧化硅;MeOH在DCM中0/100至10/90) 纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中浓缩以产出I-43 (500mg,60%)。

[0361] 中间体44 (I-44)

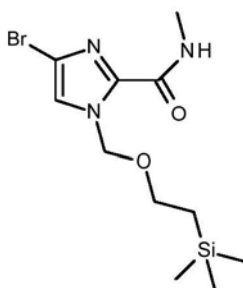
[0362]



[0363] 将乙基4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-羧酸酯(1.5g, 4.29mmol)溶解于在MeOH(17.5mL)中的7M氨中,并且将该混合物在密封管中70℃下搅拌16h。在真空中蒸发溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅;MeOH在DCM中0/100至10/90)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出I-44(705mg, 51%)。

[0364] 中间体45 (I-45)

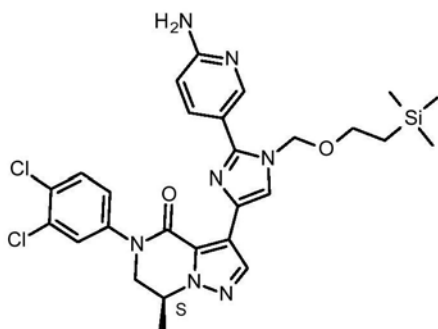
[0365]



[0366] 在0℃下,将双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(4.23mL, 4.23mmol)添加至乙基4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-羧酸酯(591mg, 1.692mmol)和甲胺(33%溶液在EtOH中, 318μL, 2.538mmol)在THF(5.7mL)的搅拌溶液中。将该混合物在0℃下搅拌1h。将该混合物在0℃下用NH₄Cl饱和溶液猝灭,并且用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤,并且将这些溶剂在真空中浓缩。通过快速柱色谱(二氧化硅;在MeOH中的7M氨,在DCM中, 0/100至10/90)纯化该粗产物。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出I-45(380mg, 64%)。

[0367] 中间体46 (I-46)

[0368]



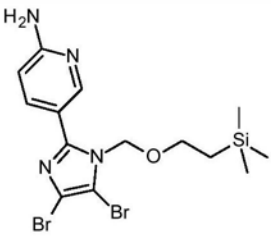
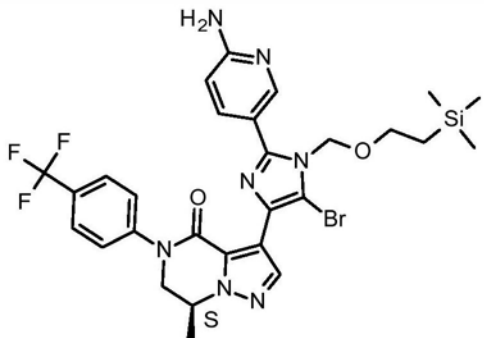
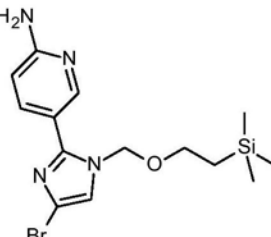
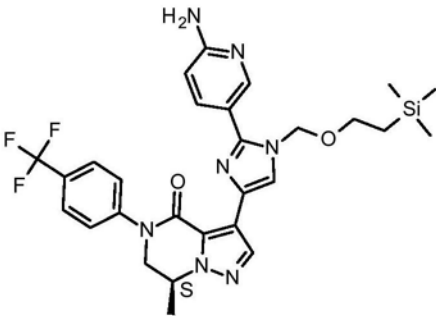
[0369] 将Pd(PPh₃)₄(23mg, 0.020mmol)添加至I-19(189mg, 0.446mmol)和I-43(150mg, 0.406mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和Na₂CO₃饱和溶液(1mL)的搅拌悬浮液中。将该混合物在90℃下搅拌16h。然后将该混合物用H₂O稀释,并且用DCM萃取。将该有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤,并且在真空中蒸发溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅;MeOH在DCM中0/100至10/90)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈油状物

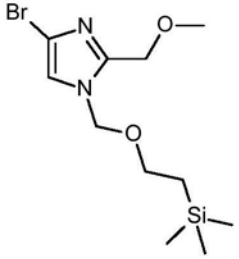
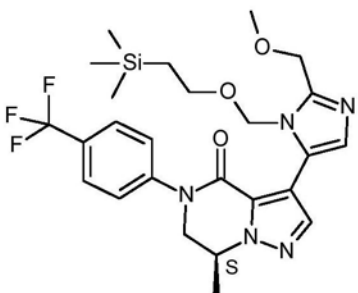
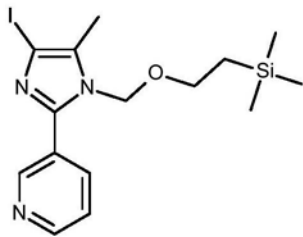
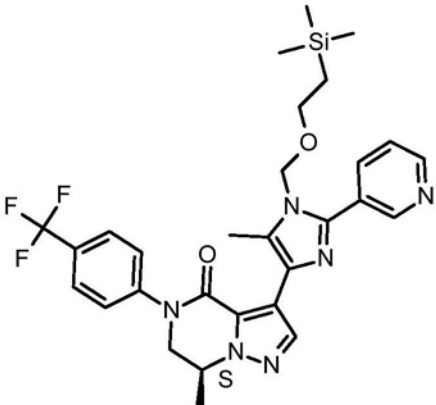
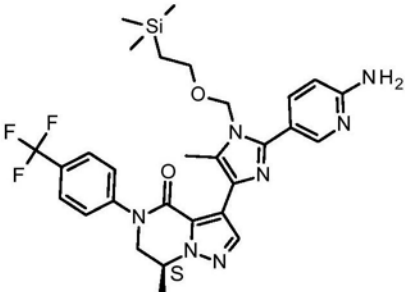
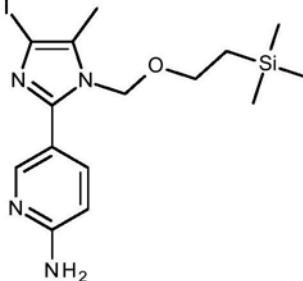
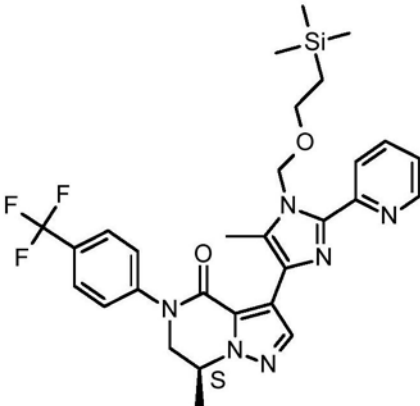
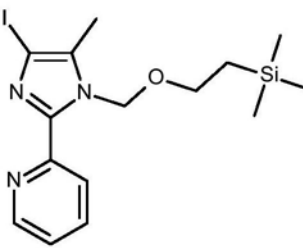
的I-46 (220mg, 93%)。

[0370] 中间体I-47至I-63

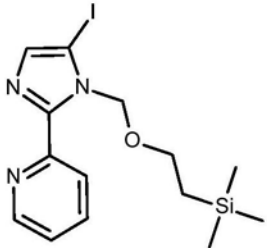
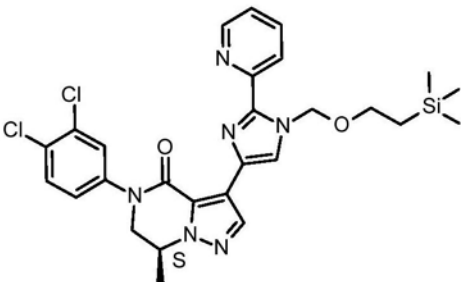
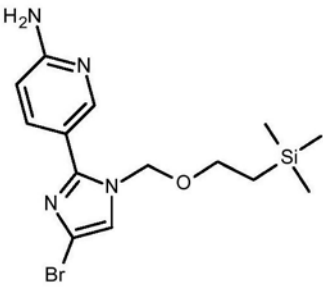
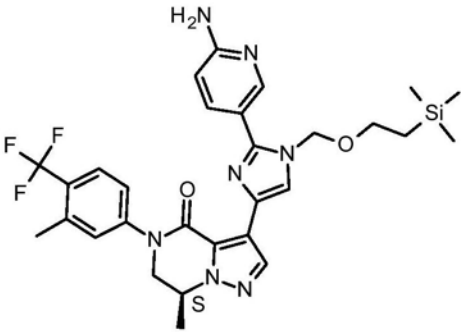
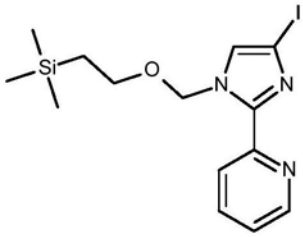
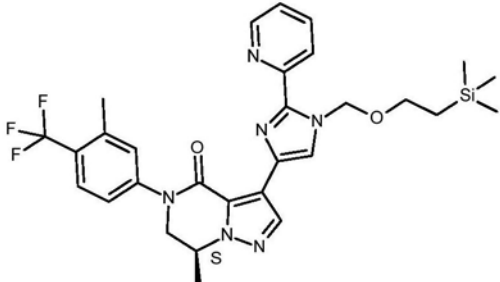
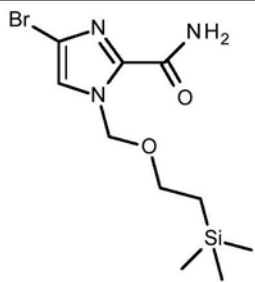
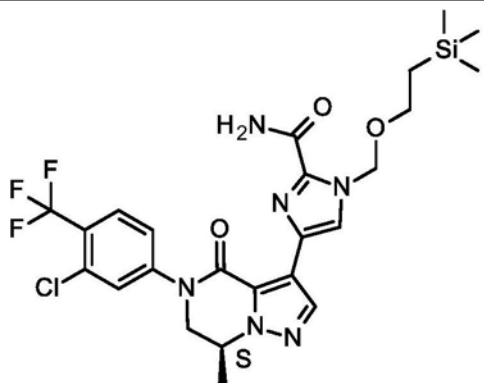
[0371] 通过遵循如针对中间体I-46报道的类似的合成程序合成以下中间体。

[0372]

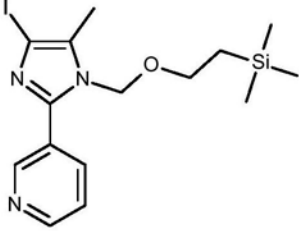
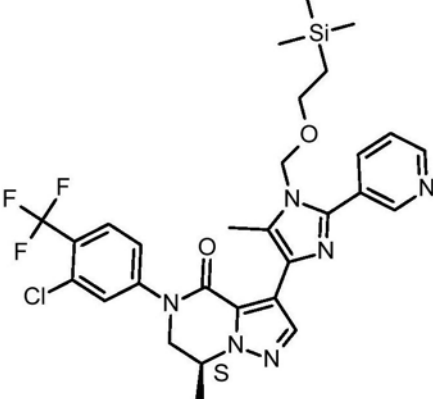
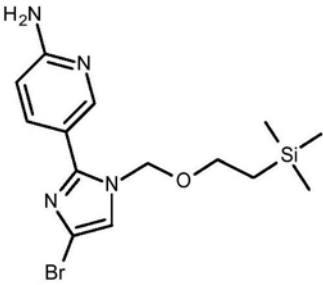
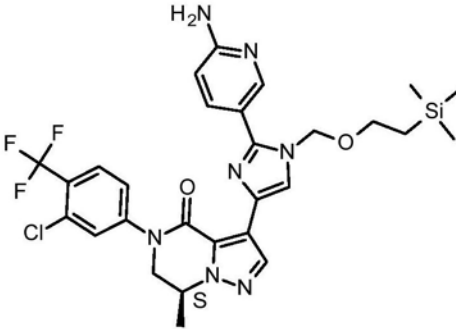
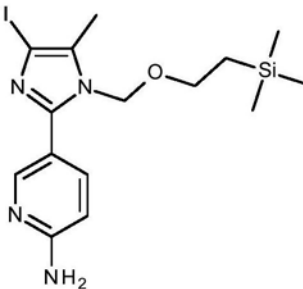
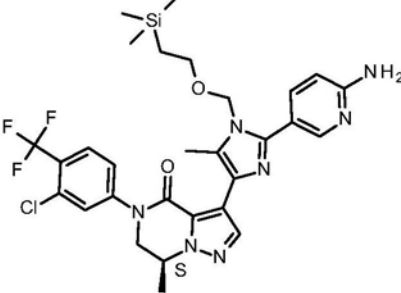
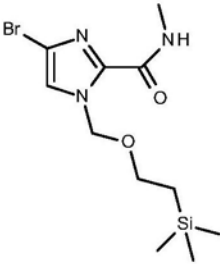
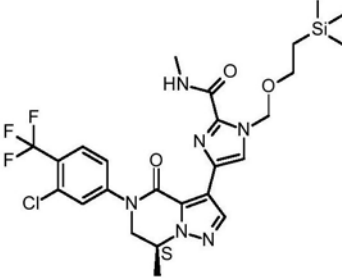
试剂	中间体
 <p>I-40</p>	 <p>I-47</p>
 <p>I-43</p>	 <p>I-48</p>
I-17b	

试剂	中间体
 <p>I-30</p>	 <p>I-49</p>
 <p>I-41</p>	 <p>I-50</p>
<p>I-17b</p>	 <p>I-51</p>
 <p>I-42</p>	 <p>I-52</p>
<p>I-17b</p>	
 <p>I-37a</p>	
<p>I-17b</p>	

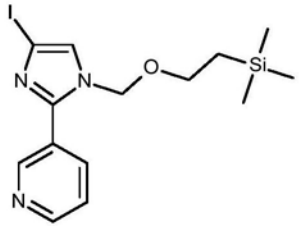
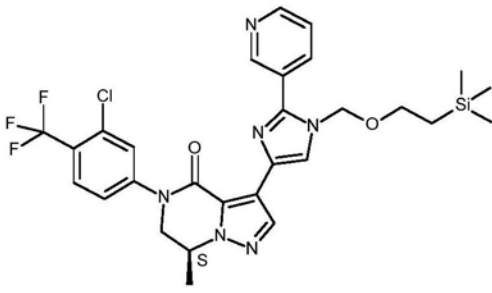
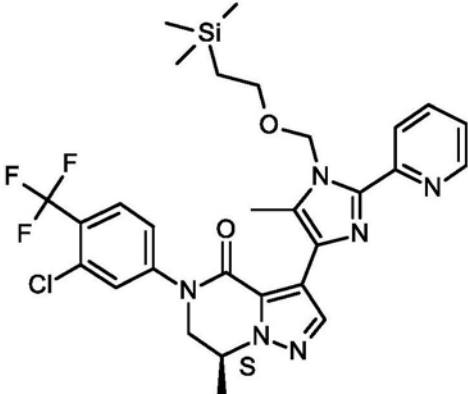
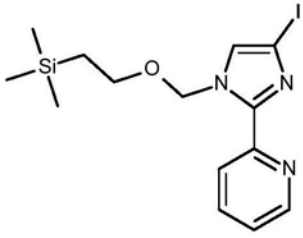
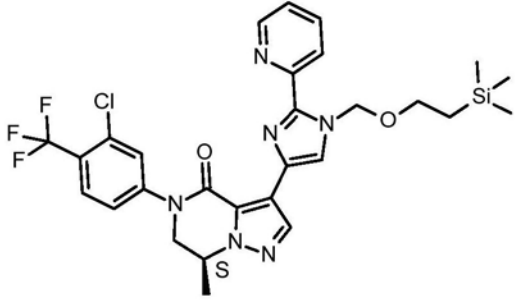
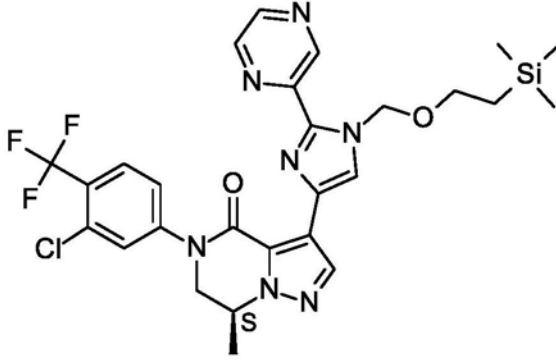
[0373]

试剂	中间体
 <p>I-39</p> <p>I-19</p>	 <p>I-53</p>
 <p>I-43</p> <p>I-22</p>	 <p>I-54</p>
 <p>I-39</p> <p>I-22</p>	 <p>I-55</p>
 <p>I-44</p> <p>I-20b</p>	 <p>I-56</p>

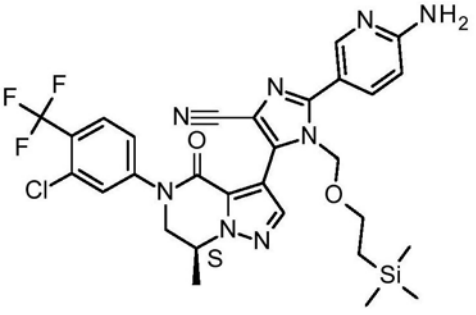
[0374]

试剂	中间体
 I-41	 I-57
I-20a	
 I-43	 I-58
I-20a	
 I-42	 I-59
I-20a	
 I-45	 I-60
I-20b	

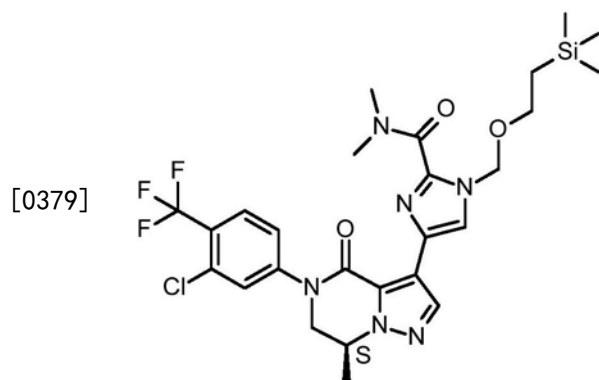
[0375]

试剂	中间体
 <p>I-38</p>	 <p>I-61</p>
I-20a	
I-37a 和 I-37b 的混合物	 <p>I-62 (2 个区域异构体的混合物)</p>
I-20a	
 <p>I-39</p>	 <p>I-63</p>
I-20a	
I-84	 <p>I-86</p>
I-20a	

[0376]

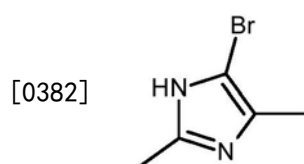
试剂	中间体
I-85	 <p style="text-align: center;">I-87</p>
I-20a	

[0378] 中间体64 (I-64)



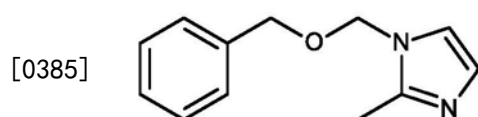
[0380] 在0℃下,将氢化钠(60%在矿物油中,6mg,0.291mmol)添加至在THF(0.3mL)中的I-60(100mg,0.171mmol)。将该混合物在0℃下搅拌40min。然后在0℃下添加碘甲烷(18μL,0.291mmol),并且将该混合物在0℃下搅拌10min,以及在室温下搅拌2.5h。将该反应用水稀释,并且用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤,并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅;MeOH在DCM中0/100至10/90)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出I-64(50mg,48%)。

[0381] 中间体65 (I-65)



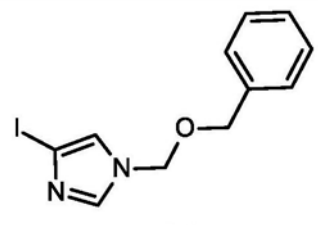
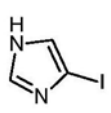
[0383] 在0℃下,向2,4-二甲基咪唑(200mg,2.080mmol)在乙腈(6mL)的混合物中分批添加N-溴代琥珀酰亚胺(444mg,2.496mmol)。然后,将该混合物在室温下搅拌1h。然后添加水、Na₂CO₃稀释溶液、和Na₂S₂O₃稀释溶液,并且用DCM萃取。将该有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤,并且在真空中蒸发这些溶剂。通过快速柱色谱(二氧化硅;在MeOH中的7N氨,在DCM中,0/100至3/97)纯化该粗产物。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈白色固体的I-65(210mg,58%)。

[0384] 中间体66 (I-66)

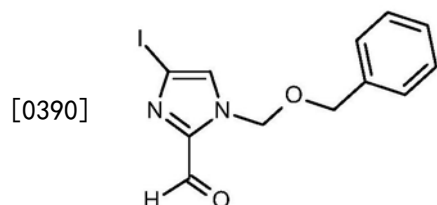


[0386] 在0℃下,将2-甲基咪唑(821mg,10mmol)分批添加至氢化钠(60%在矿物油中,440mg,11mmol)在THF(50mL)的搅拌悬浮液中。将该混合物在室温下搅拌30min。然后添加苄基氯甲基醚(1.39mL,10mmol),并且将该混合物在室温下搅拌16h。将该混合物用水处理,并且用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤,并且在真空中蒸发这些溶剂。通过快速柱色谱(二氧化硅,MeOH中的7N氨溶液在DCM中,0/100至5/95)纯化粗产物。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈无色油的I-66(1.68g,83%)。

[0387] 通过遵循如针对中间体I-66报道的类似的合成程序合成以下中间体。

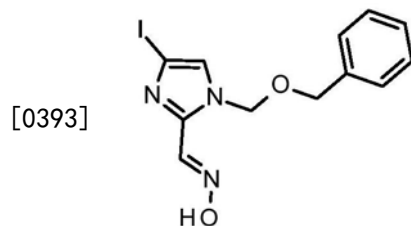
	中间体	起始材料
[0388]	 <p style="text-align: center;">I-67</p>	

[0389] 中间体68 (I-68)



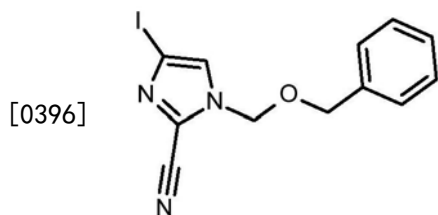
[0391] 在氮气中,在-78℃下,将二异丙基酰胺锂(993μL,1.986mmol)逐滴添加至I-67(520mg,1.655mmol)在干燥THF(10mL)中的溶液中。将该混合物在-78℃下搅拌10min,然后添加DMF(640μL,8.277mmol)。将该混合物在-78℃下搅拌1h,并且然后置于室温下保持18h。小心添加水,并且用EtOAc萃取。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅;MeOH在DCM中0/100至03/97)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈固体的I-68(267mg,47%)。

[0392] 中间体69 (I-69)



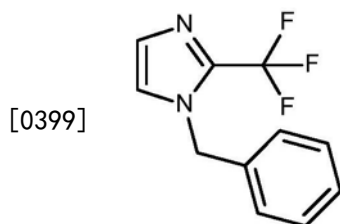
[0394] 将碳酸钠(165mg,1.56mmol)添加至I-68(267mg,0.780mmol)和羟胺盐酸盐(108mg,1.56mmol)在水(3.1mL)中的溶液中。将该混合物在70℃下搅拌90min,并且形成沉淀。冷却至室温后,将该悬浮液过滤,用水洗涤,并且在真空中干燥以产出呈白色固体的I-69(295mg,定量)。

[0395] 中间体70 (I-70)



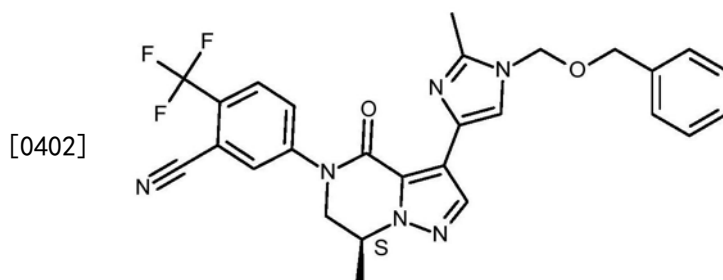
[0397] 在140℃下,将在乙酸酐(3mL)中的I-69(278mg,0.778mmol)搅拌20h。将该溶剂在真空中蒸发。将该残余物用EtOAc稀释,并且用Na₂CO₃饱和溶液洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅;MeOH在DCM中0/100至02/98)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出I-70(280mg,定量)。

[0398] 中间体71(I-71)



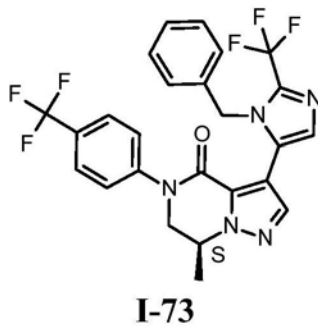
[0400] 将二苯基(三氟甲基)铈三氟甲磺酸酯(626mg,1.549mmol)添加至1-苄基-2-咪唑碘(220mg,0.774mmol)和铜(147mg,2.323mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液中。将该混合物在65℃下搅拌2.5h。将该混合物用水稀释,用NH₃水溶液猝灭,并且用DCM萃取。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅;洗脱液DCM 100%)纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈油状物的I-71(65mg,37%)。

[0401] 中间体72(I-72)

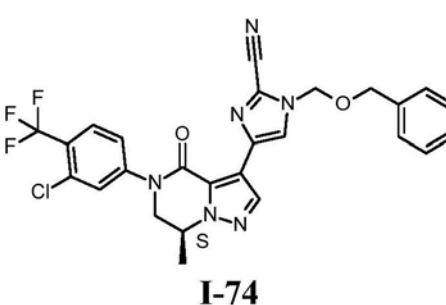


[0403] 将乙酸钪(II)(5mg,0.022mmol)和丁基二-1-金刚烷基膦(12mg,0.033mmol)添加至在密封管中的I-66(200mg,0.448mmol)、I-15(109mg,0.538mmol)和K₂CO₃(124mg,0.896mmol)在DMF(4mL)(先前经氮吹扫5min)的搅拌混合物中。将该混合物在120℃下搅拌30h。将该混合物用水稀释,并且用EtOAc萃取。将该有机层干燥、过滤、并且将这些溶剂在真空中蒸发。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅;MeOH在DCM中0/100至03/97)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出I-72(110mg,47%)。

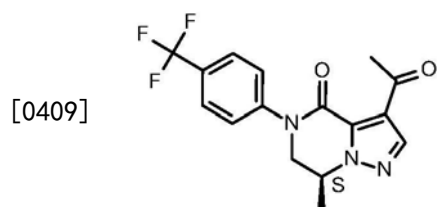
[0404] 通过遵循如针对中间体I-72报道的类似的合成程序合成以下中间体。

	试剂	中间体
[0405]	I-71	 <p style="text-align: center;">I-73</p>
	I-11	

[0406] 通过遵循如针对中间体I-46报道的类似的合成程序合成以下中间体。

	试剂	中间体
[0407]	I-70	 <p style="text-align: center;">I-74</p>
	I-20b	

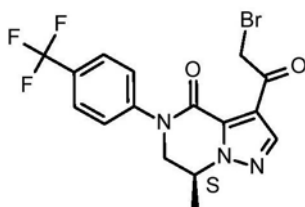
[0408] 中间体75 (I-75)



[0410] 在氮气下,在密封管中,将双(三苯基膦)氯化钯(II) (0.25g,0.356mmol)添加至I-11 (3g,7.12mmol)、三丁基-(1-乙氧基乙烯基)锡 (2.88g,8.548mmol)和K₂CO₃ (1.969g,14.245mmol)在1,4-二噁烷 (30mL)和水 (6mL)的脱气混合物的搅拌悬浮液中。将该混合物在110℃下搅拌20h。然后将该混合物用HCl溶液 (2M在H₂O中,17.8mL,35.6mmol)处理,并且将该混合物在80℃下搅拌1h。然后将该混合物在0℃下用NaOH溶液 (2M在H₂O中)碱化,并且用EtOAc萃取。将有机相分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。将该粗化合物通过快速柱色谱 (二氧化硅,EtOAc在DCM中0/100至30/70)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将该溶剂在真空中蒸发以产出呈浅黄色固体的I-75 (1.84g,76%)。

[0411] 中间体76 (I-76)

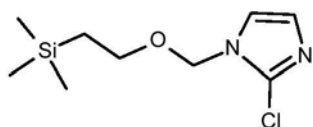
[0412]



[0413] 在0℃下,将I-75 (1.84g, 5.455mmol) 添加至三溴化吡啶鎓 (1.22g, 3.818mmol) 在DCM (38mL) 的搅拌溶液中。将该混合物在0℃下搅拌20min,并且然后在室温下搅拌30min。将该混合物用Na₂S₂O₃溶液处理,并且用DCM萃取。将该有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤,并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc在DCM中0/100至10/90) 进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈无色油的I-76 (850mg, 37%)。

[0414] 中间体77 (I-77)

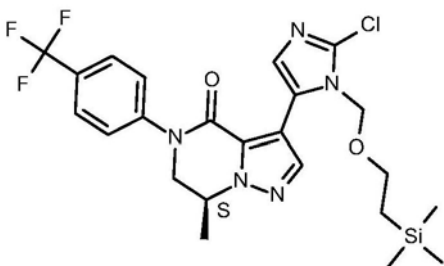
[0415]



[0416] 在0℃下,将氢化钠 (60%在矿物油中, 468mg, 11.7mmol) 添加至在THF (24mL) 中的2-氯-1H-咪唑 (800mg, 7.8mmol)。将该混合物在室温下搅拌10min。然后在0℃下添加2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲基氯化物 (2mL, 11.7mmol), 并且将该混合物搅拌2h。将该混合物用NH₄Cl饱和溶液稀释并用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤,并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc在庚烷中0/100至50/50) 进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出I-77 (1.52g, 89%)。

[0417] 中间体78 (I-78)

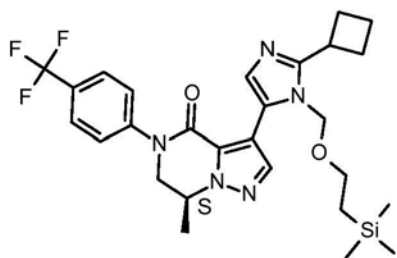
[0418]



[0419] 将I-77 (328mg, 1.41mmol) 在THF (1.8mL) 和2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化镁氯化锂络合物 (0.9M在THF中, 1.77mL, 1.60mmol) 中的两种溶液以0.5ml/min每个 (RT=1min) 并且在室温下,通过西格玛-奥德里奇 (Sigma-Aldrich) 反应器 (1mL体积) 进行泵送。在氮气氛下,将该出口溶液收集在密封小瓶中。向该溶液中添加氯化锌 (0.5M在THF中, 2mL, 1.03mmol), 并且将该反应混合物在室温下搅拌15min。然后,添加在THF (1mL) 中的Pd (PPh₃)₄ (54mg, 0.047mmol) 和I-11 (400mg, 0.940mmol), 并且将该混合物在50℃下搅拌16h。然后将该混合物用饱和NH₄Cl溶液稀释并用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤,并且在真空中蒸发溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc在庚烷中0/100至40/60) 进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈白色固体的I-78 (375mg, 75%)。

[0420] 中间体79 (I-79)

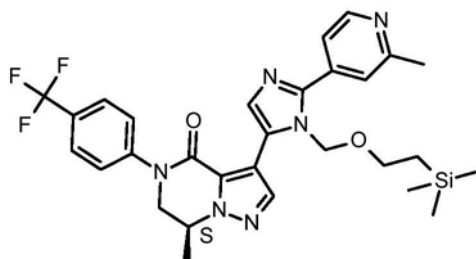
[0421]



[0422] 在氮气氛围下,将环丁基溴化锌(0.5M在THF中,0.48mL,0.242mmol)添加至I-78(85mg,0.161mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7mg,0.008mmol)和S-Phos(6mg,0.016mmol)在THF(0.44mL)的悬浮液中。将该混合物在60℃下搅拌3h。然后,添加 NH_4Cl 饱和溶液,并且将该混合物用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤,并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅,EtOAc在DCM中0:100至50:50)进行纯化。将所希望的级分收集,并且在真空中蒸发以产出呈黄色油的I-79(68mg,77%)。

[0423] 中间体80(I-80)

[0424]

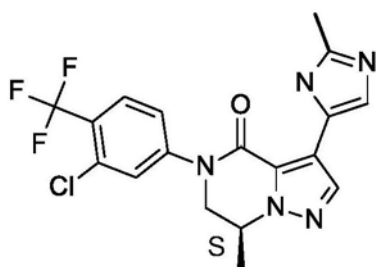


[0425] 将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16mg,0.014mmol)添加至I-78(150mg,0.285mmol)和2-甲基吡啶-4-硼酸频哪醇酯(75mg,0.342mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和 Na_2CO_3 饱和溶液(1mL)的搅拌悬浮液中。将该混合物在90℃下搅拌36h。添加另外的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16mg,0.014mmol),并且将该混合物在100℃下搅拌6h。然后,将该混合物用EtOAc稀释,并且通过一层硅藻土过滤。将该滤液在真空中蒸发。通过快速柱色谱(硅石,在DCM中的EtOAc,0/100至100/0)纯化该粗产物。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈黄色油的I-80(60mg,36%)。

[0426] 最终化合物的制备

[0427] 实例1(E-1,化合物编号27)

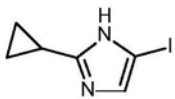
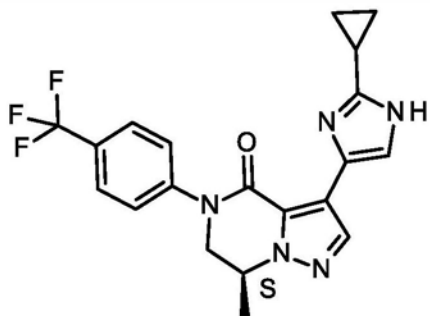
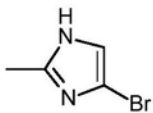
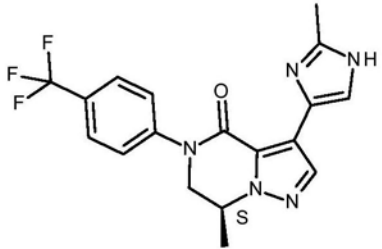
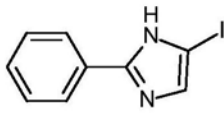
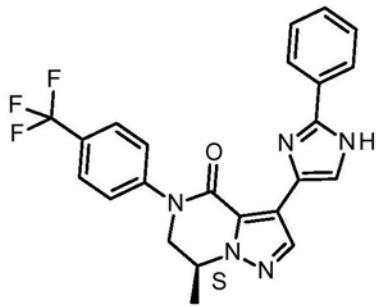
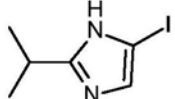
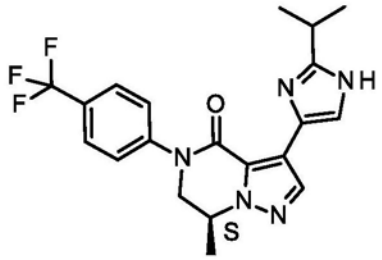
[0428]

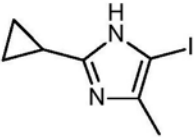
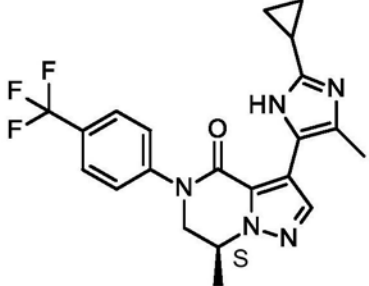
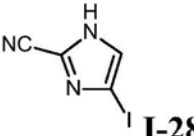
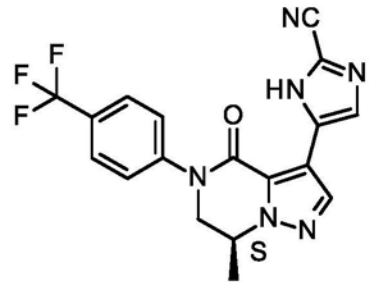
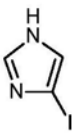
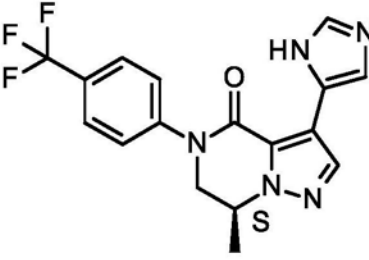
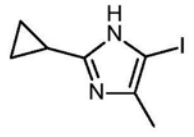
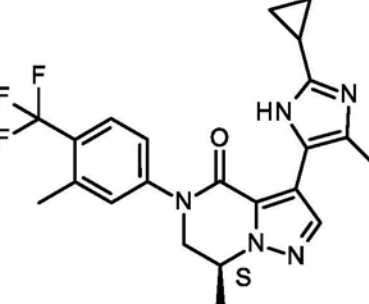


[0429] 将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51mg,0.044mmol)添加至I-20a(400mg,0.877mmol)和4-溴-2-甲基-1H-咪唑(141mg,0.877mmol)在1,4-二噁烷(8mL)和 Na_2CO_3 饱和溶液(4mL)的搅拌悬浮液中。在微波辐射下,将该混合物经氮吹扫,并且然后在120℃下搅拌15min。然后用 H_2O 稀释该混合物并且用DCM进行萃取。将有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、过滤并在真空中蒸发溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅;MeOH在EtOAc中0/100至2/98)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发。将该产物用庚烷磨碎,过滤,并且在真空中干燥以产

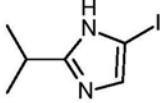
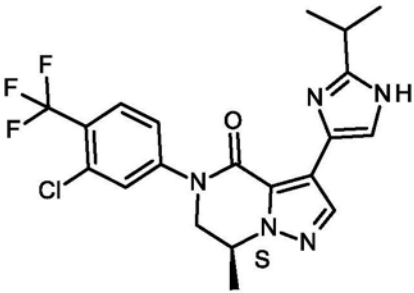
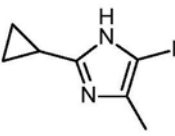
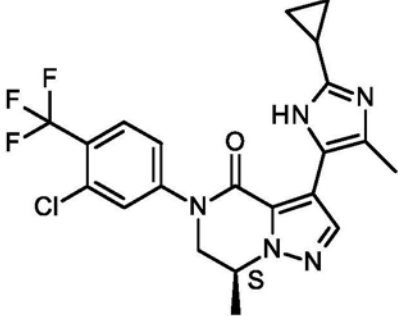
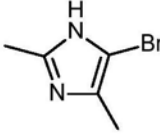
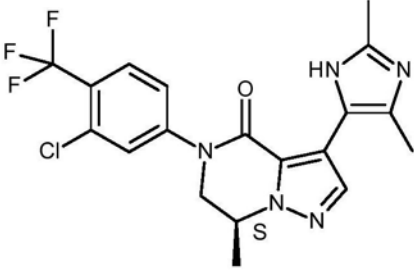
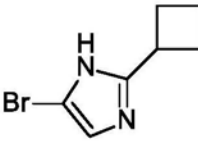
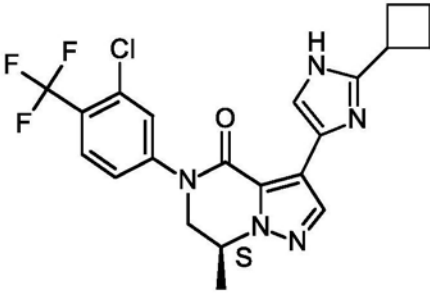
出呈白色固体的最终化合物化合物编号27 (200mg, 56%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.56 (d, J=6.6Hz, 3H) 2.29 (s, 2H) 2.31 (s, 1H) 3.99-4.13 (m, 1H) 4.27-4.40 (m, 1H) 4.68-4.81 (m, 1H) 7.39 (d, J=1.2Hz, 0.25H) 7.61-7.68 (m, 1H) 7.79 (d, J=2.0Hz, 0.75H) 7.88 (d, J=1.7Hz, 0.75H) 7.91 (d, J=1.2Hz, 0.25H) 7.94 (d, J=8.7Hz, 0.75H) 7.97 (d, J=9.0Hz, 0.25H) 7.98 (s, 0.75H) 8.04 (s, 0.25H) 11.73 (br.s., 0.75H) 11.88 (br.s., 0.25H)。

[0430] 遵循类似于针对E-1描述的程序, 还合成以下化合物:

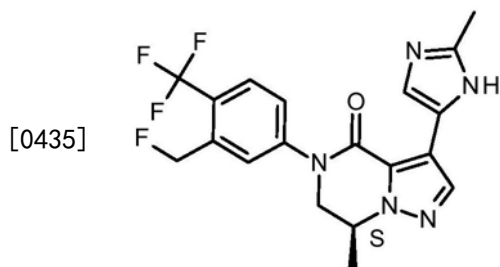
中间体	试剂	最终化合物
I-17a		 化合物编号 2
I-17a		 化合物编号 4
I-17b	 I-23	 化合物编号 5
I-17a		 化合物编号 6

中间体	试剂	最终化合物
I-17b	 I-25 (根据描述于 WO 2014/008197 的方法而制得)	 化合物编号 7
I-17a	 I-28	 化合物编号 10
I-17a		 化合物编号 12
I-22	 I-25	 化合物编号 21

[0432]

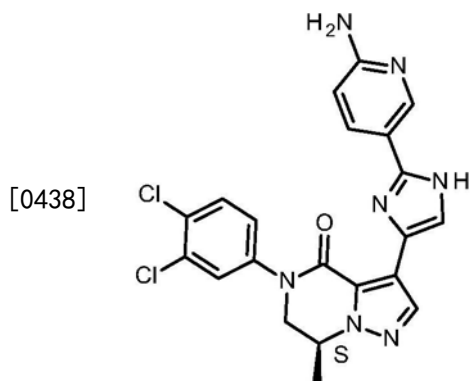
中间体	试剂	最终化合物
I-20b		 化合物编号 26
I-20a	 I-25	 化合物编号 28
I-20a/I-20b	 I-65	 .HCl 化合物编号 30
I-20a		 化合物编号 42

[0434] 实例2 (E-2, 化合物编号24)



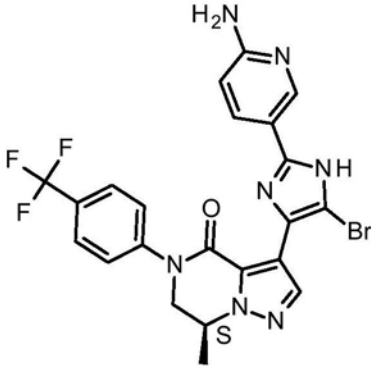
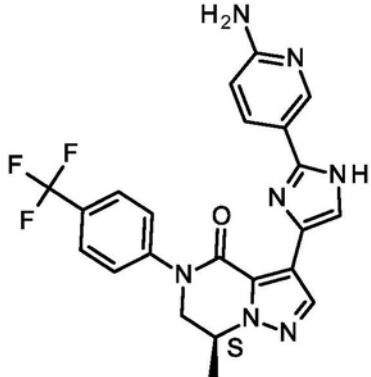
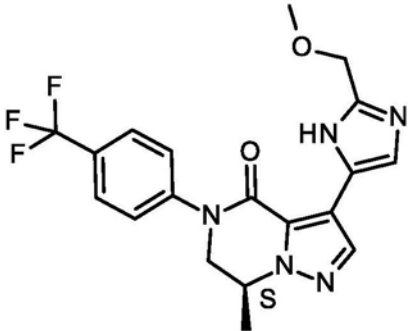
[0436] 在氮气下,在密封管中,将Pd(PPh₃)₄ (46mg, 0.040mmol) 添加至I-18 (261mg, 0.576mmol)、5-溴-2-甲基-1H-咪唑 (463mg, 2.88mmol) 和K₂CO₃ (397mg, 2.88mmol) 在1,4-二噁烷 (7mL) 和水 (1.9mL) 的脱氧搅拌混合物中。在微波辐射下,将该混合物在120℃下搅拌30min。然后将该混合物用水/盐水稀释,并且用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤,并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物用DCM磨碎,过滤,并且在真空中干燥。通过快速柱色谱 (硅石;在DCM中的EtOAc, 0/100至100/0以及在EtOAc中的MeOH, 0/100至4/96) 纯化该粗产物。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中浓缩以产出如浆液的产物,将该产物用DIPE磨碎,过滤,并且在真空中干燥以产出呈白色固体的化合物编号24 (116mg, 49%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 1.73 (d, J=6.5Hz, 3H) 2.42 (s, 3H) 4.00 (dd, J=12.6, 7.5Hz, 1H) 4.26 (dd, J=12.7, 4.2Hz, 1H) 4.69-4.80 (m, 1H) 5.68 (d, J=46.7Hz, 2H) 7.30 (d, J=1.4Hz, 1H) 7.50 (dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.81 (d, J=8.6Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 11.85 (br. s., 1H)。

[0437] 实例3 (E-3, 化合物编号19)

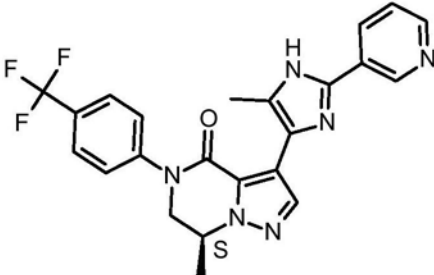
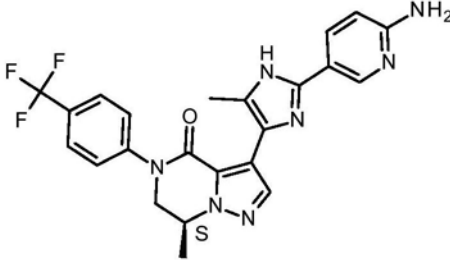
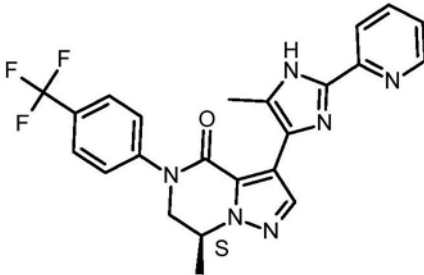
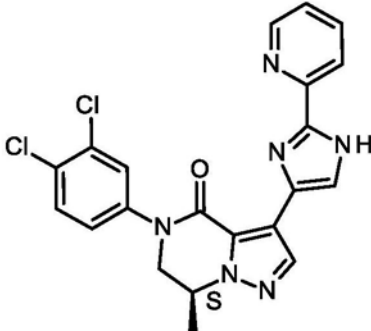


[0439] 将I-46 (220mg, 0.376mmol) 在HCl (6M在iPrOH中, 6.3mL) 中的溶液在60℃下搅拌16h。然后将该溶剂在真空中浓缩。将该混合物用Na₂CO₃饱和溶液稀释,并且用DCM萃取。将该有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤,并且将这些溶剂在真空中浓缩。将该粗产物通过快速柱色谱 (二氧化硅;MeOH在DCM中0/100至10/90) 进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发。将该产物用Et₂O磨碎,过滤,并且在真空中干燥以给出一种固体,将该固体用DCM磨碎,过滤,并且在真空中干燥以产出呈固体的化合物编号19 (125mg, 73%) (互变异构体90:10的混合物)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 1.72 (d, J=6.7Hz, 3H) 3.94 (dd, J=12.7, 7.4Hz, 1H) 4.21 (dd, J=12.7, 4.2Hz, 1H) 4.57 (s, 2H) 4.68-4.81 (m, 1H) 6.54 (d, J=8.6Hz, 1H) 7.28 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H) 7.47 (d, J=1.2Hz, 1H) 7.52 (d, J=2.5Hz, 1H) 7.58 (d, J=8.6Hz, 1H) 7.93 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.64 (d, J=1.8Hz, 1H) 12.70 (br. s., 0.9H) 12.79 (br. s., 0.1H)。

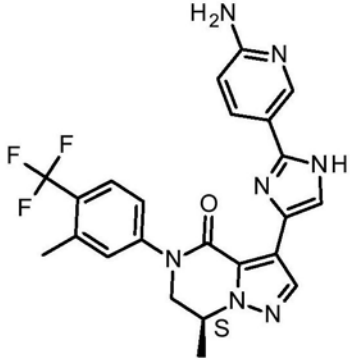
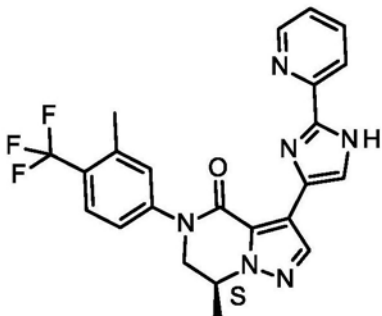
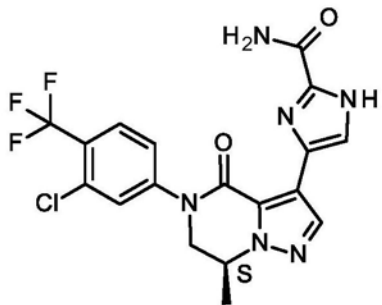
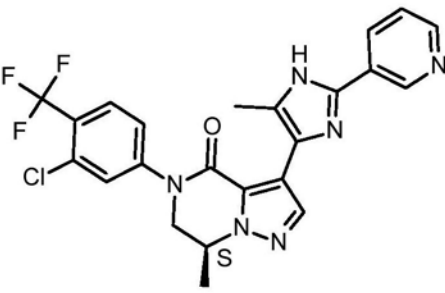
[0440] 遵循类似于针对E-3描述的程序,还合成了以下化合物 (在下表中, I意指中间体):

I	最终化合物
I-47	 <p>化合物编号 9</p>
I-48	 <p>化合物编号 11</p>
I-49	 <p>化合物编号 13</p>

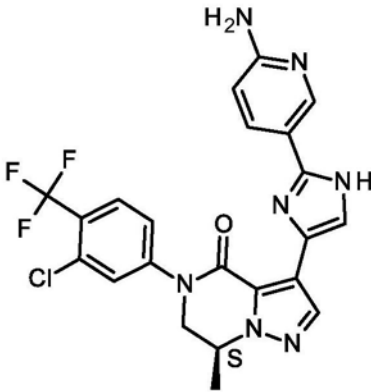
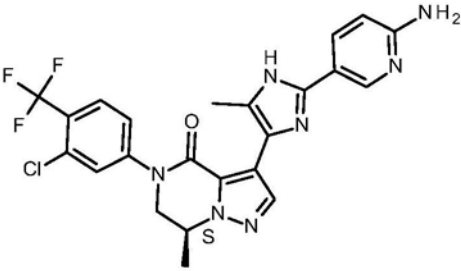
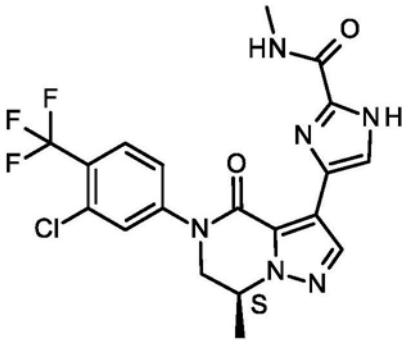
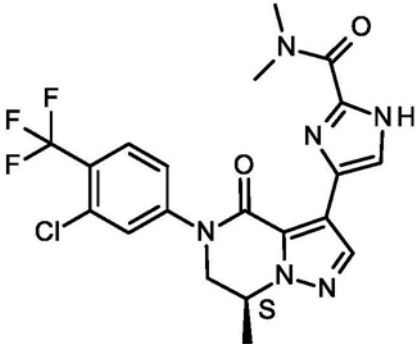
[0441]

I	最终化合物
I-50	 <p>化合物编号 14</p>
I-51	 <p>化合物编号 16</p>
I-52	 <p>化合物编号 17</p>
I-53	 <p>化合物编号 18</p>

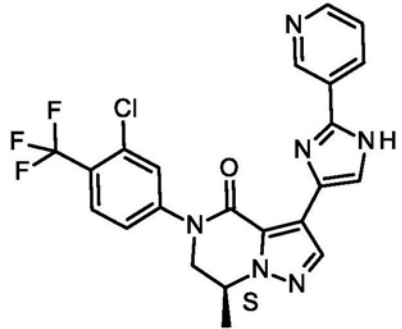
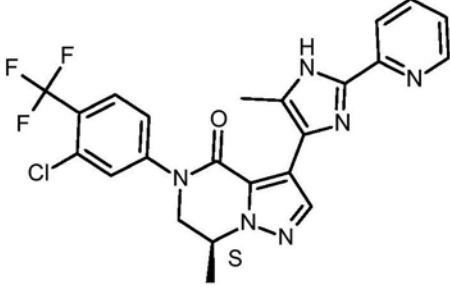
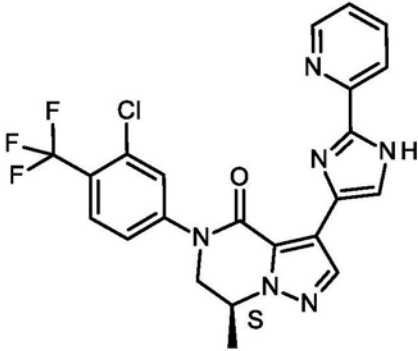
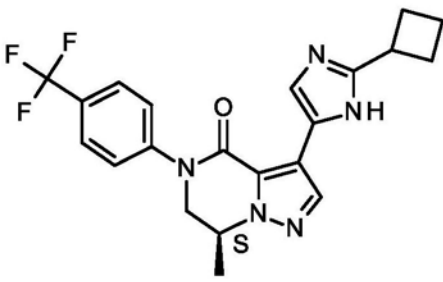
[0442]

I	最终化合物
I-54	 <p>化合物编号 20</p>
I-55	 <p>化合物编号 22</p>
I-56	 <p>化合物编号 31</p>
I-57	 <p>化合物编号 32</p>

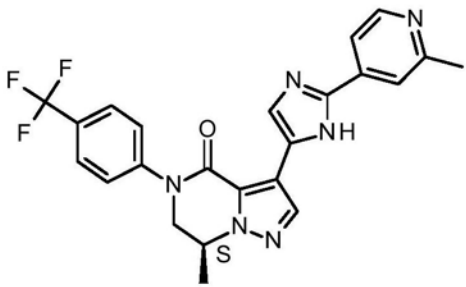
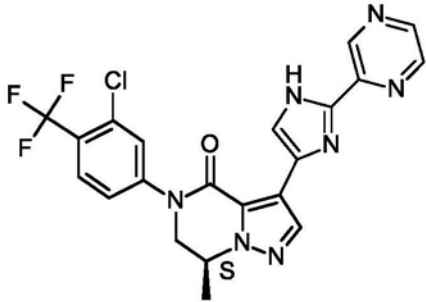
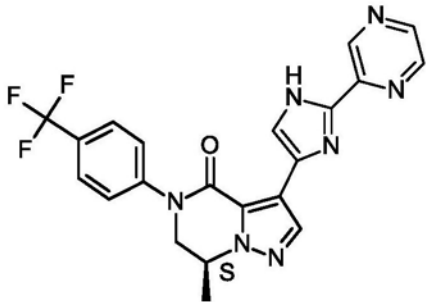
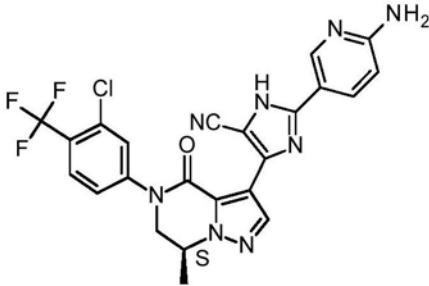
[0443]

I	最终化合物
I-58	 <p>化合物编号 33</p>
I-59	 <p>化合物编号 34</p>
I-60	 <p>化合物编号 35</p>
I-64	 <p>化合物编号 36</p>

[0444]

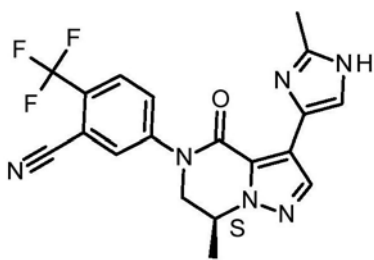
I	最终化合物
I-61	 化合物编号 37
I-62	 化合物编号 38
I-63	 化合物编号 39
I-79	 化合物编号 40

[0445]

I	最终化合物
I-80	 <p>化合物编号 41</p>
I-86	 <p>化合物编号 43</p>
I-86	 <p>化合物编号 44</p>
I-87	 <p>化合物编号 45</p>

[0447] 实例4 (E-4, 化合物编号23)

[0448]



[0449] 在氮气下,将三溴化硼(1M在DCM中,605 μ L,0.605mmol)添加至I-72(105mg,0.202mmol)在甲苯(2mL)的悬浮液中。将该混合物在90℃下搅拌3h。然后用10%K₂CO₃水溶液将该混合物猝灭,并且用DCM萃取。将该有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤,并且在真空中蒸发这些溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅;MeOH在DCM中0/100至07/93)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将这些溶剂在真空中蒸发。将该产物用DIPE磨碎,过滤,并且在真空中干燥以产出呈固体的化合物编号23(42mg,52%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 1.74(d, J=6.5Hz, 3H) 2.45(s, 3H) 4.03(dd, J=12.5, 7.6Hz, 1H) 4.27(dd, J=12.5, 4.2Hz, 1H) 4.72-4.82(m, 1H) 7.33(br. s., 1H) 7.77(dd, J=8.7, 1.5Hz, 1H) 7.87-7.94(m, 2H) 7.95(d, J=2.1Hz, 1H) 11.72(br. s., 1H)。

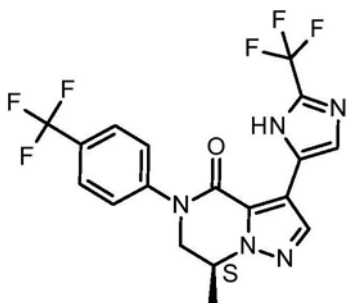
[0450] 遵循类似于针对E-4描述的程序,还合成以下化合物:

[0451]

中间体	最终化合物
I-74	<p>化合物编号 29</p>

[0452] 实例5(E-5,化合物编号8)

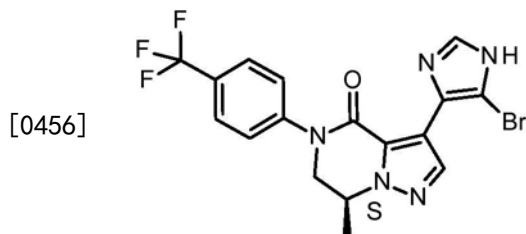
[0453]



[0454] 将I-73(62mg,0.119mmol)和乙酸(0.05mL)在EtOH(2mL)中的溶液在H-cube反应器(1mL/min,30mm Pd(OH)₂20%柱,满H₂模式,100℃,3个循环)中氢化。在真空中蒸发溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱(二氧化硅;EtOAc在庚烷中0/100至60/40)进行纯化。将所希望的级分收集,并且将该溶剂在真空中蒸发。将该产物通过RP HPLC(固定相:C18Sunfire 30x100mm 5 μ m,流动相:梯度从在水中的80%10mM NH₄CO₃H pH 9溶液,在水中20%CH₃CN至0%

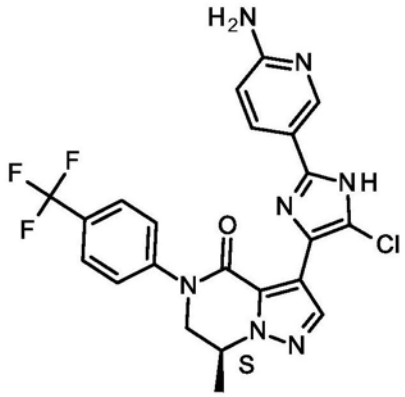
10mM $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$ pH 9溶液, 100% CH_3CN 进行纯化以产出呈固体的化合物编号8 (5mg, 10%)。
 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 1.75 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H) 4.02 (dd, $J=12.7, 7.5\text{Hz}$, 1H) 4.29 (dd, $J=12.7, 4.0\text{Hz}$, 1H) 4.75-4.83 (m, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.54 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) 7.78 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 7.98 (s, 1H) 13.15 (br. s., 1H)。

[0455] 实例6 (E-6, 化合物编号1)

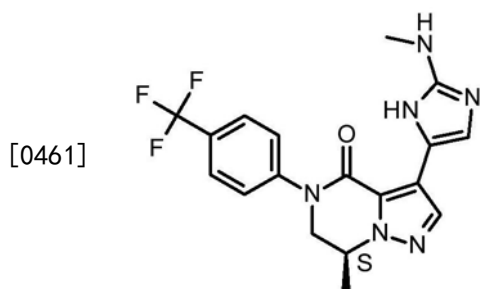


[0457] 在0℃下, 将N-溴代琥珀酰亚胺 (386mg, 2.167mmol) 添加至化合物编号12 (712mg, 1.9705mmol) 在乙腈 (3.6mL) 的搅拌溶液中。将该混合物在室温下搅拌1h。将该混合物用 NaHCO_3 饱和溶液处理, 并且用 EtOAc 萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在真空中蒸发溶剂。将该粗产物通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc 在 DCM 中 0/100 至 50/50) 进行纯化。将所希望的级分收集, 并且将这些溶剂在真空中蒸发, 以产出呈白色固体的化合物编号1 (580mg, 67%)。
 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 1.75 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H) 4.01 (dd, $J=12.7, 7.5\text{Hz}$, 1H) 4.29 (dd, $J=12.9, 4.2\text{Hz}$, 1H) 4.76-4.84 (m, 1H) 7.47 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H) 7.52 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) 7.78 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) 8.63 (s, 1H) 12.98 (br. s., 1H)。

[0458] 遵循类似于针对E-6描述的程序, 还合成以下化合物:

中间体	最终化合物
<p>[0459]</p> <p>化合物编号 11 以及 N-氯代琥珀酰亚胺</p>	 <p>化合物编号 3</p>

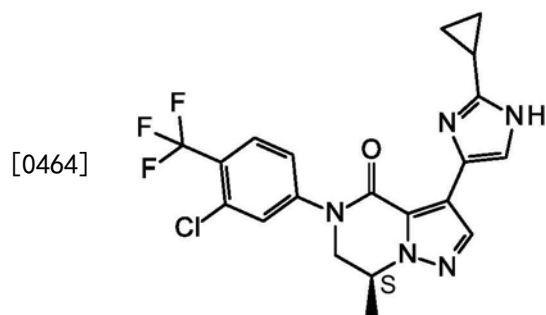
[0460] 实例7 (E-7, 化合物编号15)



[0462] 在微波辐射下, 将I-76 (220mg, 0.528mmol)、2-甲基氨基嘧啶 (58mg, 0.528mmol) 和

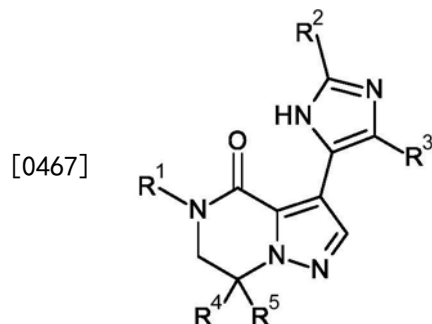
4-(二甲基氨基)吡啶 (0.6mg, 0.005mmol) 在乙腈 (2mL) 中的混合物在85℃下搅拌16h。然后, 添加胂水合物 (179μL, 3.7mmol), 并且将该混合物在100℃下搅拌10min。然后, 将该溶剂在真空中蒸发, 并且将该粗产物通过快速柱色谱 (二氧化硅; MeOH在DCM中0/100至10/90) 进行纯化。将所希望的级分收集, 并且将这些溶剂在真空中蒸发以产出呈黄色固体的化合物编号15 (135mg, 65%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δppm 1.70 (d, J=6.4Hz, 3H) 2.94 (s, 3H) 3.96 (dd, J=12.6, 7.4Hz, 1H) 4.23 (dd, J=12.6, 4.2Hz, 1H) 4.26 (br. s., 1H) 4.66-4.75 (m, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.51 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.75 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.83 (s, 1H) 11.10 (br. s., 1H)。

[0463] 实例8 (E-8, 化合物编号25)

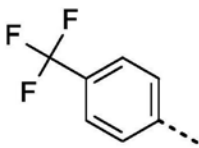
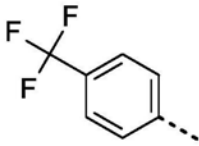
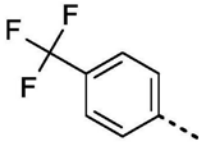
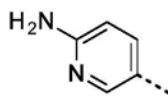
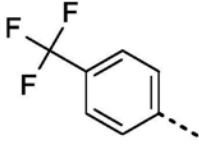
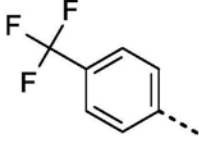
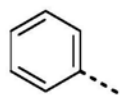


[0465] 将Pd(PPh₃)₄ (23.2mg, 20.1mmol) 添加至I-20b (150mg, 0.40mmol) 和2-环丙基-5-碘-1H-咪唑 (112.8mg, 0.48mmol) 在NaHCO₃的饱和溶液 (2mL) 和1,4-二噁烷 (1mL) 的搅拌悬浮液中。在微波辐射下, 将该混合物在120℃下搅拌10min。将该混合物在真空中浓缩。将该粗产物通过快速柱色谱 (二氧化硅; MeOH/DCM 0/100至6/94) 进行纯化。收集所希望的级分并且在真空中进行蒸发。将该产物通过RP HPLC (固定相: C18 XBridge 30x 100mm 5μm; 流动相: 梯度从在水中60% 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液, 在水中40% CH₃CN至43% 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液, 57% CH₃CN) 进行纯化, 以产出呈浅黄色蓬松固体的化合物编号25 (90mg, 51%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 0.91-1.02 (m, 4H) 1.72 (d, J=6.7Hz, 3H) 1.90-2.00 (m, 1H) 3.98 (dd, J=12.5, 7.4Hz, 1H) 4.24 (dd, J=12.7, 4.2Hz, 1H) 4.68-4.79 (m, 1H) 7.28 (s, 1H) 7.42 (dd, J=8.3, 1.4Hz, 1H) 7.60 (d, J=2.1Hz, 1H) 7.82 (d, J=8.6Hz, 1H) 7.88 (s, 1H) 11.88 (br s, 1H)。

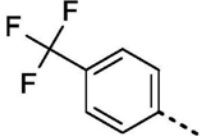
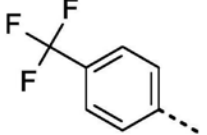
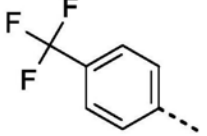
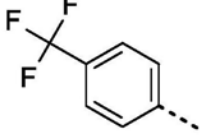
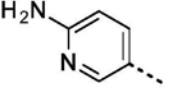
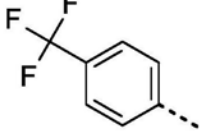
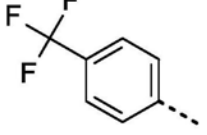
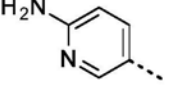
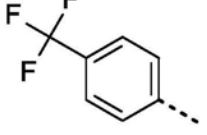
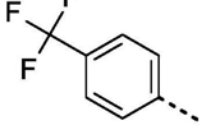
[0466] 表1. 以下化合物的制备遵循实例于实验部分 (实验编号) 的方法。在实验部分中示例和描述的化合物以星号*进行标记。cPr意指环丙基, iPr意指异丙基, 并且cBu意指环丁基。



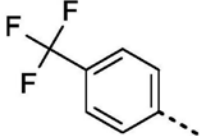
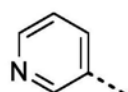
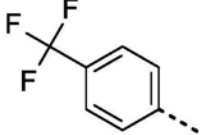
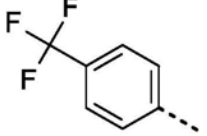
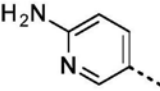
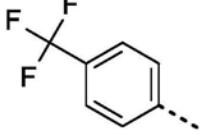
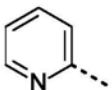
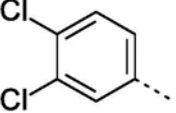
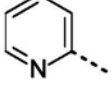
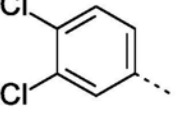
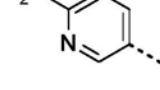
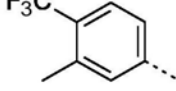
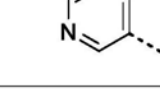
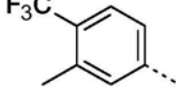
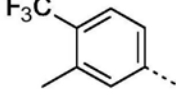
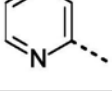
[0468]

化合物 编号	实例 编号	R ¹	R ²	R ³	>CR ⁴ R ⁵	盐 形式
1	E-6*		--H	--Br	>CH(CH ₃) (S)	
2	E-1		--cPr	--H	>CH(CH ₃) (S)	
3	E-6			--Cl	>CH(CH ₃) (S)	
4	E-1		--CH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	
5	E-1			--H	>CH(CH ₃) (S)	

[0469]

化合物 编号	实例 编号	R ¹	R ²	R ³	>CR ⁴ R ⁵	盐 形式
6	E-1		--iPr	-H	>CH(CH ₃) (S)	
7	E-1		--cPr	--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
8	E-5*		--CF ₃	-H	>CH(CH ₃) (S)	
9	E-3			-Br	>CH(CH ₃) (S)	
10	E-1		--CN	--H	>CH(CH ₃) (S)	
11	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
12	E-1		--H	--H	>CH(CH ₃) (S)	
13	E-3		--CH ₂ OCH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	

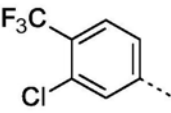
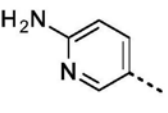
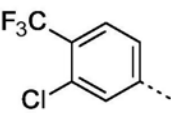
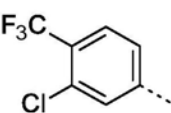
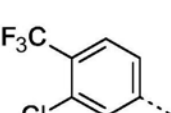
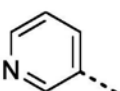
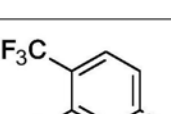
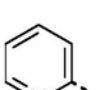
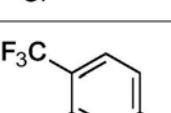
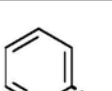
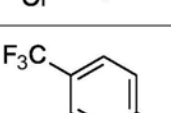
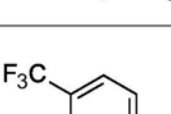
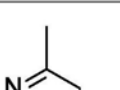
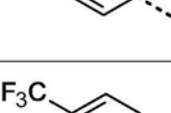

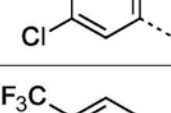
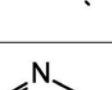
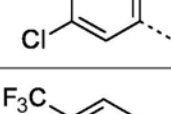
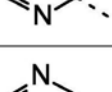
[0470]

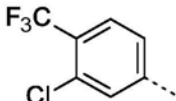
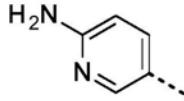
化合物 编号	实例 编号	R ¹	R ²	R ³	>CR ⁴ R ⁵	盐 形式
14	E-3			--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
15	E-7*		--NHCH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	
16	E-3			--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
17	E-3			--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
18	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
19	E-3*			--H	>CH(CH ₃) (S)	
20	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
21	E-1		--cPr	--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
22	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	

[0471]

化合物 编号	实例 编号	R ¹	R ²	R ³	>CR ⁴ R ⁵	盐 形式
23	E-4*		--CH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	
24	E-2*		--CH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	
25	E-1		--cPr	--H	>CH(CH ₃) (S)	
26	E-1		--iPr	--H	>CH(CH ₃) (S)	
27	E-1*		--CH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	
28	E-1		--cPr	--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
29	E-4		--CN	--H	>CH(CH ₃) (S)	
30	E-1		--CH ₃	--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	.HCl
31	E-3		--CONH ₂	--H	>CH(CH ₃) (S)	
32	E-3			--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
33	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	

[0472]

化合物 编号	实例 编号	R ¹	R ²	R ³	>CR ⁴ R ⁵	盐 形式
34	E-3			--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
35	E-3		--CONHCH ₃	--H	>CH(CH ₃) (S)	
36	E-3		--CON(CH ₃) ₂	--H	>CH(CH ₃) (S)	
37	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
38	E-3			--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
39	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
40	E-3		--cBu	--H	>CH(CH ₃) (S)	
41	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
42	E-1			--H	>CH(CH ₃) (S)	
43	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	
44	E-3			--H	>CH(CH ₃) (S)	

化合物 编号	实例 编号	R ¹	R ²	R ³	>CR ⁴ R ⁵	盐 形式
[0473] 45	E-3			--CN	>CH(CH ₃) (S)	

[0474] 分析部分

[0475] 熔点

[0476] 值是峰值,并且获得的值具有与这个分析方法通常相关的实验不确定性。

[0477] DSC823e (A)

[0478] 对于多种化合物,用DSC823e (梅特勒-托利多 (Mettler-Toledo)) 装置来确定熔点。使用10℃/分钟的温度梯度来测量熔点。最大温度是300℃。值是峰值。

[0479] 梅特勒-托利多 (Mettler-Toledo) 梅特勒FP 81HT/FP90装置 (B)

[0480] 对于多种化合物,在梅特勒FP 81HT/FP90装置上在开管毛细管中确定熔点。用1℃/分钟、3℃/分钟、5℃/分钟或10℃/分钟的温度梯度对熔点进行测量。最高温度是300℃。从数字显示器读取熔点。

[0481] LCMS

[0482] 通用程序

[0483] 使用LC泵、二极管阵列 (DAD) 或UV检测器以及如在对应的方法中所指定的柱进行高效液相色谱 (HPLC) 测量。如果必要的话,包括另外的检测器 (参见以下方法表)。

[0484] 将来自柱的流带至配置有大气压离子源的质谱仪 (MS)。设置调谐参数 (例如扫描范围、停留时间等) 以便获得允许鉴定化合物的标称单一同位素分子量 (MW) 的离子和/或精确质量单一同位素分子量的离子在技术人员知识内。使用适当的软件进行数据采集。

[0485] 通过其实验保留时间 (R_t) 和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定,那么报道的分子离子对应于 [M+H]⁺ (质子化的分子) 和/或 [M-H]⁻ (去质子的分子)。在该化合物不是直接可电离的情况下,指定该加合物的类型 (即 [M+NH₄]⁺、[M+HCOO]⁻、[M+CH₃COO]⁻ 等)。对于具有多种同位素模式的分子 (Br、Cl 等) 来说,报道的值是针对最低同位素质量获得的值。获得的所有结果具有与使用的方法通常相关的实验不确定性。

[0486] 在下文中,“SQD”单四极检测器、“MSD”质量选择检测器、“QTOF”四极杆飞行时间、“rt”室温、“BEH”桥接的乙基硅氧烷/二氧化硅杂合物、“CSH”带电的表面杂化、“UPLC”超高效液相色谱法、“DAD”二极管阵列检测。

[0487] 表2.LC-MS方法 (以mL/min表示流量;以℃表示柱温度 (T);以分钟表示运行时间)。

[0488]

方法	仪器	柱	流动相	梯度	流量 ----- 柱温度	运行 时间
1	沃特斯 (Waters) : Acquity® UPLC® - DAD/SQD	沃特斯 (Waters) : CSH™ C18 (1.7 μm, 2.1 x 50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	从 95% A 开始, 4.6 min 后至 5% A, 保 持 0.4 min	1 ----- 50	5
2	沃特斯 (Waters) : Acquity® IClass UPLC® - DAD/Xevo G2-S QTOF	沃特斯 (Waters) : CSH™ C18 (1.7 μm, 2.1 x 50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	从 95% A 开始, 4.6 min 后至 5% A, 保 持 0.4 min	1 ----- 50	5
3	安捷伦: HP1100- DAD, MSD G1956B	沃特斯 (Waters) : Xbridge™ C18 (5.0 μm, 4.6 x 100 mm)	A: HCO ₃ NH ₄ 10 mM + NH ₄ OH (pH = 9.0) B: CH ₃ CN	从 90% A 开始, 6.0 min 后至 0% A, 保 持 0.5 min, 0.5 min 后回到 90% A, 保 持 2.0 min	1.2 ----- RT	9
4	沃特斯 (Waters) : Acquity® IClass UPLC® - DAD/SQD	沃特斯 (Waters) : CSH™ C18 (1.7 μm, 2.1 x 50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	从 95% A 开始, 4.6 min 后至 5% A, 保 持 0.4 min	1 ----- 50	5

[0489] (*) 由于低灵敏敏感性的不同的MS协调参数

[0490] 表3. 分析数据-熔点 (M.p.) 和LCMS: [M+H]⁺意指该化合物的游离碱的质子化质量, [M-H]⁻意指该化合物的游离碱的去质子质量或指定的加合物的类型 ([M+CH₃COO]⁻)。R_t意指保留时间 (以min计)。对于一些化合物, 确定准确质量。

[0491]

化合物 编号	熔点 (°C)	[M+H] ⁺	R _t	LCMS 方法
1	228.68 (A)	440	2.26	1
2	n.d.	402	2.31	1
3	n.d.	488.1208 (-0.5 mDa)	2.29	2
4	167.9 (B)	376	1.82	1
5	119.88 (A)	438.1540 (-0.1 mDa)	2.63	2
6	156.03 (A)	404	2.23	1
7	n.d.	416.1696 (-0.2 mDa)	2.3	2
8	n.d.	430	2.42	1
9	n.d.	532.0705 (-0.3 mDa)	2.35	2
10	219.19 (A)	386	2.08	1
11	276.61 (A)	454.1606 (+0.3 mDa)	1.94	2
12	176.92 (A)	362	1.78	1
13	n.d.	406	1.91	1
14	244.74 (A)	453.1653 (+0.3 mDa)	2.24	2
15	205.00 (A)	391	5.02	3
16	215.62 (A)	468.1758 (-0.1 mDa)	2.04	2
17	198.73 (A)	453.1653 (+0.3 mDa)	2.53	2
18	278.31 (A)	439.084 (-0.1 mDa)	2.55	2
19	n.d.	454.0957 (+0.7 mDa)	2.01	2
20	246.15 和 275.27 (A)	468.1764 (+0.5 mDa)	2.11	2
21	146.20 (A)	430.1856 (+0.2 mDa)	2.5	2
22	140.50 (A)	453.1651 (+0.1 mDa)	2.63	2
23	226.81 (A)	401	1.74	1
24	174.28 (A)	408.1447 (0.0 mDa)	1.97	2
25	n.d.	436	2.53	1
26	160.38 (A)	438	2.48	1
27	188.27 (A)	410.0993 (-0.2 mDa)	2.16	2
28	158.23 (A)	450.1309 (+0.1 mDa)	2.55	2
29	212.06 (A)	421	2.32	1
30	270.45 (A)	424.1151 (-0.1 mDa)	2.24	2
31	269.95 (A)	439	1.98	4
32	269.39 (A)	487.1274 (+1.3 mDa)	2.44	2
33	267.48 和 286.55 (A)	488.1216 (+0.3 mDa)	2.12	2
34	280.85 (A)	502	2.3	1
35	174.70 (A)	453.1063 (+1.0 mDa)	2.15	2
36	n.d.	467.1213 (+0.3 mDa)	2.31	2

[0492]

化合物 编号	熔点 (°C)	$[M+H]^+$	R_t	LCMS 方法
37	131.60 和 188.06 (A)	473.111 (+0.6 mDa)	2.33	2
38	232.11 (A)	487.1267 (+0.6 mDa)	2.74	2
39	n.d.	473.1128 (+2.4 mDa)	2.67	2
40	n.d.	416.1698 (0.0 mDa)	2.36	2
41	n.d.	453.1661 (+1.1 mDa)	2.21	2
42	173.18 (A)	450.1308 (0.0 mDa)	2.63	2
43	227.75 (A)	474.1057 (0.0 mDa)	2.45	2
44	n.d.	440.1446 (0.0 mDa)	2.26	2
45	n.d.	513.1174 (+0.8 mDa)	2.40	2

[0493] n.d.表示未确定

[0494] 旋光度

[0495] 在具有钠灯的铂金-埃尔默 (Perkin-Elmer) 341旋光计上测量旋光度并且记录如下： $[\alpha]^\circ (\lambda, c \text{ g}/100\text{ml}, \text{溶剂}, T^\circ\text{C})$ 。

[0496] $[\alpha]_\lambda^T = (100\alpha) / (l \times c)$: 其中 l 是以dm计的路径长度并且 c 是针对在温度 T (°C)和波长 λ (以nm计)下的样品的以g/100ml计的浓度。如果所使用的光波长是589nm(钠D线),那么可以改为使用符号D。始终应给出旋转符号(+或-)。当使用这一等式时,常常在旋转后的括号中提供浓度和溶剂。使用度报道旋转并且浓度不带单位地给出(将其假定为g/100mL)。

[0497] 表4. 旋光度数据。

[0498]

化合物 编号	α_D (°)	波长 (nm)	浓度 w/v %	溶剂	温度 (°C)
1	+ 28.0	589	0.53	DMF	25
2	+ 25.7	589	0.59	DMF	20
4	+ 26.7	589	0.52	DMF	20
5	+ 19.5	589	0.73	DMF	20
6	+ 20.6	589	0.56	DMF	20
7	+ 18.9	589	0.51	DMF	20
10	+ 24.7	589	0.5	DMF	20
11	+ 20.7	589	0.54	DMF	20
12	+ 24.3	589	0.55	DMF	20
13	+ 21.8	589	0.57	DMF	20
14	+ 10.8	589	0.51	DMF	20
15	+ 21.9	589	0.5	DMF	20
16	- 0.1	589	0.5	DMF	20

[0499]

化合物 编号	α_D (°)	波长 (nm)	浓度 w/v %	溶剂	温度 (°C)
17	+ 0.4	589	0.5	DMF	20
18	+ 19.6	589	0.76	DMF	20
20	+ 16.1	589	0.51	DMF	20
21	+ 18.4	589	0.51	DMF	20
22	+ 9.6	589	0.5	DMF	20
23	+ 24.6	589	0.5	DMF	20
24	+ 24.3	589	0.53	DMF	20
25	+ 25.7	589	0.59	DMF	20
26	+ 26.1	589	0.57	DMF	20
27	+ 28.7	589	0.51	DMF	20
29	+ 29.9	589	0.46	DMF	20
30	+ 25.4	589	0.52	DMF	20
31	+ 27.3	589	0.55	DMF	20
32	+ 8.3	589	0.49	DMF	20
33	+ 26.6	589	0.48	DMF	20
34	+ 5.0	589	0.51	DMF	20
37	+ 19.6	589	0.76	DMF	20
38	+ 3.4	589	0.51	DMF	20
39	+ 14.7	589	0.5	DMF	20
40	+ 19.2	589	0.51	DMF	20
42	+ 25.0	589	0.53	DMF	20
43	+ 9.1	589	0.92	DMF	20
44	+ 1.0	589	0.30	DMF	20
45	n.d.*				

[0500] n.d.*: 由于溶解性差的不可用的数据

[0501] 药理学实例

[0502] A) 体外药理学

[0503] 在本发明中提供的这些化合物是mGluR2的负向别构调节剂。这些化合物似乎通过结合至别构位点而非谷氨酸结合位点来抑制谷氨酸应答。当具有化学式(I)的化合物存在时, mGluR2对一定浓度的谷氨酸的应答降低。凭借其降低受体功能的能力, 预期具有化学式(I)的化合物对mGluR2具有实质作用。在表7中示出了使用下面描述的并且适于鉴定此类化合物并且更具体地说是根据化学式(I)的化合物的 $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S结合测定方法测试的负向别构调节剂对mGluR2的作用。

[0504] 1) [^{35}S]GTP γ S结合测定

[0505] [^{35}S]GTP γ S结合测定是一种用于研究G-蛋白偶联受体 (GPCR) 功能的基于-功能膜的测定,从而测量GTP的不-可水解形式[^{35}S]GTP γ S (用 γ -发射 ^{35}S 标记的鸟苷5'-三磷酸)的掺入。G-蛋白 α 亚基催化鸟苷5'-二磷酸 (GDP) 被鸟苷三磷酸 (GTP) 交换并且当通过激动剂激活GPCR时,[^{35}S]GTP γ S被掺入并且不能被裂解以继续交换循环(哈珀(Harper) (1998) 药理学实验指南(Current Protocols in Pharmacology) 2.6.1-10,约翰威利父子公司(John Wiley&Sons, Inc.))。放射性[^{35}S]GTP γ S掺入的量是G-蛋白活性的直接度量,因此拮抗剂的活性可被确定。mGlu2受体显示优先偶联至G α_i -蛋白(用于这一方法的优先偶联),并且因此被广泛地用来研究在重组细胞系和在组织中的mGlu2受体的受体激活。在此,我们描述了[^{35}S]GTP γ S结合测定用来检测本发明的这些化合物的负向别构调节剂(NAM)特性的用途,该测定使用来自用人类mGlu2受体转染并且改适自斯卡夫霍瑟(Schaffhauser)等(分子药理学(Molecular Pharmacology), 2003, 4:798-810)的细胞的膜。

[0506] 膜制备

[0507] 将CHO-细胞培养至预-融合并且用5mM丁酸盐刺激24h。然后通过PBS中进行刮削来收集细胞并且将细胞悬液离心(在台式离心机中,在4000RPM下,10min)。丢弃上清液并且通过用Ultra Turrax匀浆器混合将球粒轻轻地重悬于50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中。将该悬浮液在12,400RPM (Sorvall F14S-6x250Y) 下离心10分钟并且丢弃上清液。使用Ultra Turrax匀浆器将球粒均化于5mM Tris-HCl (pH 7.4) 中并且再次离心(13,000RPM, 20min, 4 $^{\circ}\text{C}$)。将最终的沉淀重悬于50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中并且在使用之前将其以适当的等分部分存储在-80 $^{\circ}\text{C}$ 下。通过Bradford方法(伯乐公司(Bio-Rad), 美国) 确定蛋白浓度,将牛血清白蛋白用作标准品。

[0508] [^{35}S]GTP γ S结合测定

[0509] 如下测量测试化合物的mGluR2负向别构调节活性。将测试化合物和谷氨酸稀释于包含10mM HEPES酸、10mM HEPES盐 (pH 7.4)、100mM NaCl、3mM MgCl₂以及10 μM GDP的测定缓冲液中。将包含人类mGlu2受体的膜在冰上解冻并且将其稀释于补充有18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 皂苷的测定缓冲液中。将膜与化合物连同确定($\sim\text{EC}_{80}$)浓度的谷氨酸(60 μM)一起在30 $^{\circ}\text{C}$ 下预孵育30min。在添加[^{35}S]GTP γ S (最终浓度0.1nM) 之后,将测定混合物短暂振荡并且进一步孵育以在激活时允许掺入[^{35}S]GTP γ S (30分钟, 30 $^{\circ}\text{C}$)。在10mM HEPES酸、10mM HEPES盐 (pH 7.4)、100mM NaCl、3mM MgCl₂、10 μM GDP以及10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 皂苷中的最终测定混合物包含7 μg 的膜蛋白。总反应体积是200 μl 。使用96孔filtermate通用收集器,经由Unifilter-96GF/B板(珀金埃尔默(Perkin Elmer), 马萨诸塞州, 美国) 通过快滤终止反应。将过滤器用冰冷的10mM NaH₂PO₄/10mM Na₂HPO₄ (pH 7.4) 洗涤6次。然后将过滤器风-干,并且向每个孔中添加30 μl 的液体闪烁混合物(微申特公司(Microscint-0))。在Topcount中计数膜合放射活性。

[0510] 数据分析

[0511] 使用Lexis软件界面(在J&J研发)生成本发明的代表性化合物的浓度-应答曲线。将数据计算为%的对照谷氨酸应答,将该反应定义为在添加EC₈₀-当量浓度的谷氨酸时产生的应答。使用非线性回归分析分析这些百分数对比测试化合物的log浓度标绘的S形浓度-应答曲线。将产生半数最大抑制的浓度计算为IC₅₀。

[0512] 当将在M.E_{最大}中表示的IC₅₀定义为相对最大作用(即相对于对照谷氨酸应答的最

大%抑制)时,将pIC₅₀值计算为 $-\log IC_{50}$ 。

[0513] 表5.根据本发明的化合物的药理学数据。

化合物 编号	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{最大}			
1	7.94	99.26	20	7.27	107.245
2	7.7	103.485	21	8.24	107.93
3	7.6	107.81	22	7.79	109.72
4	7.59	103.88	23	7.19	103.86
5	7.56	104.81	24	7.8	106.205
6	7.51	103.905	25	8.7	105.86
7	7.5	105.645	26	8.57	111.21
8	7.48	107.65	27	8.46	106.485
9	7.46	108.155	28	8.43	111.495
10	7.44	106.915	29	8.41	111.36
11	7.26	108.945	30	8.2	108.795
12	7.15	100.61	31	7.99	107.24
13	7.08	103.715	32	7.81	108.8
14	6.96	102.565	33	7.79	106.065
15	6.77	102.105	34	7.51	108.665
16	6.73	108.14	35	7.42	110.71
17	6.84	106.335	36	6.96	106.185
18	8.04	110.345	37	7.89	109.01
19	7.3	107.82	38	7.67	105.425
43	8.31	105.635	39	8.08	103.79
44	7.41	103.425	40	8.16	107.01
			41	6.78	105.555
			42	8.73	109.175
			45	7.46	105.79

[0516] B) 体内药理学

[0517] 1) 在阿扑吗啡激发的大鼠中的LY-404039-诱导的眼睑开口的减少的逆转。

[0518] 将雄性维冈威斯塔 (Wiga Wistar) 大鼠 (Cr1:WI; 查尔斯河德国; 220 \pm 40g) 在标准实验室条件下 (21 \pm 2 $^{\circ}$ C; 50%-65%相对湿度; 设置为12h的光暗循环; 在6.00h光照) 饲养并且在开始实验之前禁食过夜 (自来水保持随意可获得)。在测试期间过程中, 将它们饲养于单独的笼中。在阿扑吗啡注射之前1h用LY-404039 (2.5mg/kg, 皮下给予) 预处理或未预处理的动物中, 在注射阿扑吗啡 (1.0mg/kg, 静脉注射) 后的第一个小时内, 每5min为眼睑开口评分。在阿扑吗啡激发之前, 以预确定的间隔用测试化合物或溶剂也对动物进行预处理。评分系统为: (5) 眼球突出, (4) 大睁的, (3) 睁开四分之三, (2) 半睁, (1) 睁开四分之一, (0) 闭合。经60-min的观察期累积眼睑开口的评分。将 >26 的累积的眼睑开口评分选择为LY-404039诱导的眼睑开口的减少的药物诱导的逆转 (出现在3.2%的用LY-404039预处理的对照动物 (n=154) 中对比出现在99.5%的未用LY-404039预处理的对照大鼠 (n=6335) 中)。

[0519] 表6示出了在单独接受阿扑吗啡的对照动物中和在接受阿扑吗啡和LY-404039的

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

[0520] 表6. 在对照动物中的眼睑开口评分。

	测量值	单独的阿扑吗啡 (n = 6335)	阿扑吗啡 + LY- 404039 (n = 154)
[0521]	眼睑开口评分 中位数评分: 出现评分 > 26 (%) : 出现评分 > 34 (%) :	43 99.5 95.9	17 3.2 0.0

[0522] 2) mGluR2PAM JNJ-42153605-诱导的对莨菪碱诱导的兴奋性运动的抑制作用的逆转

[0523] 装置

[0524] 在基于微处理器的运动活性滤纸(arena)(高度为39cm并且直径为31cm的封闭的灰色PVC筒)中测量运动活性。将每个场所放置在红外LED(8x8LED)灯箱(白色的PVC方箱;40x40cm²;高度12.5cm)上。在观察室上方的顶棚上安装一个红外感光管相机和一个白光源以追踪该动物。记录走过的总距离(cm)并且使用Noldus Ethovision XT视频跟踪系统(Noldus Ethovision XT Video Tracking System)(版本7.0.418;诺达思公司(Noldus),瓦格宁根,荷兰)进行分析。在活动笼内的光的强度(在地板水平的中心测量的)在4LUX与8LUX之间变化。

[0525] 通用程序

[0526] 在开始记录活动之前60min时用测试化合物或运载体对大鼠进行预处理并且将其放置在单独的笼中。在开始记录活动之前30min用JNJ-42153605(3-(环丙基甲基)-7-(4-苯基哌啶-1-基)-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶;WO 2010/130424;奇德(Cid)等人药物化学杂志(J. Med. Chem.) 2012, 55, 8770-8789)(20mg/kg, 静脉注射)激发大鼠并且刚好在开始测量活动之前与莨菪碱(0.16mg/kg, 静脉注射)组合激发。在注射莨菪碱之后,立即将大鼠放置于活动监测器中并且测量在第一个30min内走过的总距离。

[0527] 溶剂预处理的对照大鼠。

[0528] 在下面的表7中给出了以时间序列计的溶剂预处理的对照大鼠中获得的频率分布。接受JNJ-42153605和莨菪碱的组合的动物(n=433)几乎总是走过少于1500cm的距离(<1500cm)(仅有2.5%的对照大鼠走过多于1500cm的距离(>1500cm))。在另一方面中,单独用莨菪碱激发的动物(n=215)总是走过多于1500cm的总距离(>1500cm)并且几乎总是(在95.8%的大鼠中)多于4400cm的距离(>4400cm)。未接受任何激发的大鼠几乎总是走过多于1500cm(>1500cm)(在93.3%的大鼠中)并且少于4400cm(<4400cm)(在98.9%的大鼠中)的距离。用于JNJ-42153605对莨菪碱诱导的兴奋性运动的抑制作用的逆转,采用以下全或无的标准:(1)逆转:总距离>1500cm。

[0529] 表7. 以时间序列计的溶剂预处理的对照大鼠中获得的频率分布。N_{测试}的意指测试动

物的数目。

	中位数 (cm)	> 1500 cm (%)	> 4400 cm (%)	N _{测试的}
[0530] 组合	480	2.5	0.0	433
没有激发	2618	93.3	1.1	638
莨菪碱	7246	100	95.8	215

[0531] 3) 诱导散瞳

[0532] 用显微镜测微计测量威戈 (Wiga) 大鼠的瞳孔直径 (1单位=1/24mm)。药物诱导作用的标准: 给予测试化合物后散瞳 (在对照中: 1.9%) 1h, 瞳孔直径>25单位 (测试1), 或给予测试化合物后1h、2h或3h (测试2, 其中记录经整3h的瞳孔直径)。

[0533] 下表8提供了在上述测试1)-3) 中所获得的数据。

[0534] 表8. 在测试1)-3) 中的数据总结在该表中: SCOP JNJ-42153605意指JNJ42153605对莨菪碱诱导的兴奋性运动的作用的逆转; APO LY-404039意指在阿扑吗啡激发的大鼠中的LY-404039-诱导的眼睑开口的减少的逆转; MYD意指诱导散瞳; ED₅₀意指半数有效剂量; PO意指口服途径。

化合物 编号	途径	ED ₅₀ (mg/kg)			
		SCOP JNJ- 42153605	APO LY- 404039	MYD	
				测试 1	测试 2
4	PO	> 2.5			
27	PO	> 2.5 (*)	0.2	> 10	> 40
25	PO	0.726	0.79		
26	PO	1.99			
29	PO	> 2.5			
31	PO	> 0.63			
[0535] 30	PO	1.99			
28	PO	> 0.63			
32	PO	> 0.63			
11	PO	> 0.63			
7	PO	> 0.63			
16	PO	> 0.63			
34	PO	> 0.63			
33	PO	> 0.63			
22	PO	> 0.63			
21	PO	> 0.63			
18	PO	> 0.63			

[0536] (*) ED₅₀=1.25mg/kg (当针对药物引起的总距离的逆转>1300cm应用更灵敏的标准时) (发生在仅4.8%的溶剂预处理的大鼠中)。

[0537] 预知的组合物实例

[0538] 如在通篇的这些实例中使用的“活性成分”涉及具有化学式 (I) 的最终化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂化物及其立体化学异构形式和互变异构体。

[0539] 用于本发明的配制品的配方的典型实例如下：

[0540] 1.片剂

活性成分 5 mg 至 50 mg

[0541] 磷酸二钙 20 mg

乳糖 30 mg

滑石粉 10 mg

[0542] 硬脂酸镁 5 mg

马铃薯淀粉 补足到 200 mg

[0543] 在此实例中，活性成分可以被相同量的根据本发明的任何化合物替代，尤其是被相同量的任何示例性化合物替代。

[0544] 2.悬浮液

[0545] 制备水性悬浮液用于口服给药，使得每毫升包含1mg至5mg的这些活性化合物之一、50mg的羧甲基纤维素钠、1mg的苯甲酸钠、500mg的山梨醇以及水（补足到1ml）。

[0546] 3.可注射剂

[0547] 通过搅拌在按体积计在水中的10%丙二醇中的按重量计1.5%的本发明的活性成分来制备肠胃外组合物。

[0548] 4.软膏剂

活性成分 5 mg 至 1000 mg

硬脂醇 3 g

[0549] 羊毛脂 5 g

白凡士林 15 g

水 补足到 100 g

[0550] 在此实例中，活性成分可以被相同量的根据本发明的任何化合物替代，特别是被相同量的任何示例性化合物替代。

[0551] 合理的变化不应被认为偏离本发明的范围。将显而易见的是在此描述的发明可以由本领域普通技术人员以许多方式改变。