

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480014009.2

[51] Int. Cl.

C07D 209/34 (2006.01)

C07D 213/02 (2006.01)

C07C 233/05 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年2月4日

[11] 授权公告号 CN 100457731C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

[22] 申请日 2004.3.22

[21] 申请号 200480014009.2

[30] 优先权

[32] 2003.3.26 [33] US [31] 60/457,734

[86] 国际申请 PCT/US2004/008627 2004.3.22

[87] 国际公布 WO2004/087048 英 2004.10.14

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.21

[73] 专利权人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 M·E·杜甘 C·W·林德斯利

D·D·维斯诺斯基

[56] 参考文献

WO0156990 A2 2001.8.9

A Comparison of the Reactions of Some EthylN - Arylcarbamates with Those of the Corresponding Acetanilides. II * Amidomethylation with N - Hydroxy - methylphthalimide. Judi Rosevear et al. Australian Journal of Chemistry, Vol. 43 . 1990

The constitution of isamic acid. MAYO, P, DE ET AL. Canadian Journal of Chemistry, Vol. 45 . 1967

审查员 赵步真

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

权利要求书9页 说明书45页

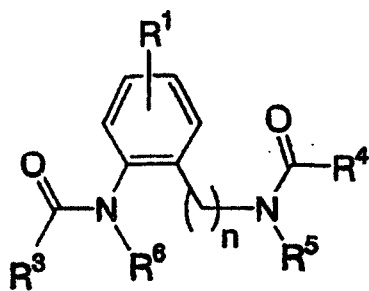
[54] 发明名称

代谢型谷氨酸受体的苯甲酰胺调节剂

[57] 摘要

本发明涉及的化合物是代谢型谷氨酸受体包括 mGluR5 受体的别构调节剂, 因此适用于治疗或预防与谷氨酸功能异常相关的神经病和精神病以及牵涉到谷氨酸受体的疾病。本发明还涉及包含这些化合物的药用组合物以及这些化合物和组合物在治疗或预防这类与谷氨酸受体有关的疾病上的用途。

1. 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中:

R^1 选自:

- (1) 氢,
- (2) 卤素,
- (3) C_{1-6} 烷基, 其为未取代的或被卤素、羟基或苯基取代,
- (4) $-OC_{1-6}$ 烷基,
- (5) $-S(O)_m-C_{1-6}$ 烷基, 其中 m 选自 0、1 和 2,
- (6) $-CO_2R^9$, 其中 R^9 独立选自:

- (a) 氢,
- (b) $-C_{1-6}$ 烷基, 其为未取代的或被 1-6 个氟原子取代,
- (c) 苄基,
- (d) 苯基,

(7) $-NR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立选自:

- (a) 氢,
- (b) $-C_{1-6}$ 烷基, 其为未取代的或被 1-6 个氟原子取代,
- (c) $-C_{5-6}$ 环烷基,
- (d) 苄基,
- (e) 苯基,
- (f) $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基,

(g) $-S(O)_2$ -苄基,

(h) $-S(O)_2$ -苯基,

(8) $-S(O)_2 NR^{10}R^{11}$,

(9) 苯基, 其为未取代的或被一个或多个独立选自下述的取代基
取代:

(a) $-C_{1-6}$ 烷基,

(b) $-O-C_{1-6}$ 烷基,

(c) 卤素,

(d) 羟基,

(e) 三氟甲基,

(f) $-OCF_3$;

R^3 选自:

(1) 苯基, 该苯基为未取代的或被一个或多个独立选自下述的
取代基取代:

(a) $-C_{1-6}$ 烷基,

(b) $-O-C_{1-6}$ 烷基,

(c) 卤素,

(d) 羟基,

(e) 三氟甲基,

(f) $-OCF_3$,

(g) $-CO_2-C_{1-6}$ 烷基,

(h) $-NH_2$,

(i) $-NH-C_{1-6}$ 烷基,

(j) $-CONH_2$,

(k) $-CONHC_{1-6}$ 烷基,

(2) 吡啶基,

(3) 嘧啶基,

(4) 吡嗪基,

- (5) 哒嗪基,
- (6) 哌嗪基,
- (7) 咪唑基, 和
- (8) 噻吩基;

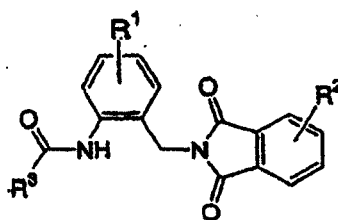
R^4 和 R^5 结合在一起形成邻苯二甲酰亚胺基环, 其为未取代的或被一个或多个独立选自 R^1 定义项下的取代基取代;

R^6 选自:

- (1) 氢,
- (2) C_{1-6} 烷基;

n 为选自 1、2 和 3 的整数。

2. 权利要求 1 化合物, 所述化合物为式 Ia 的化合物或其药学上可接受的盐:



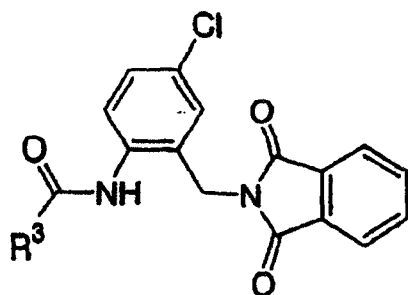
Ia

其中

R^2 选自:

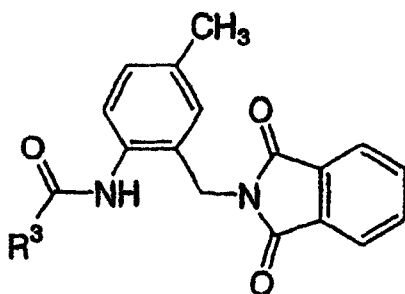
- (1) 氢,
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基,
- (3) $-O-C_{1-6}$ 烷基,
- (4) 卤素,
- (5) 羟基,
- (6) $-NO_2$,
- (7) 苯基.

3. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物为式 Ib 的化合物或其药学上可接受的盐:



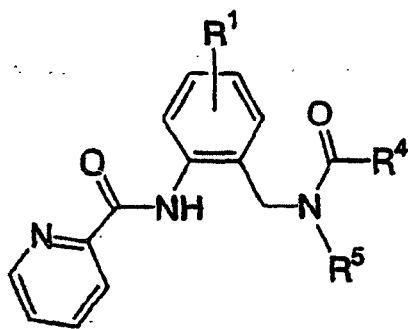
Ib

4. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物为式 Ic 的化合物或其药学上可接受的盐:



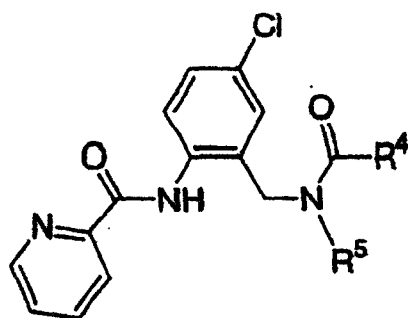
Ic

5. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物为式 Id 的化合物或其药学上可接受的盐:



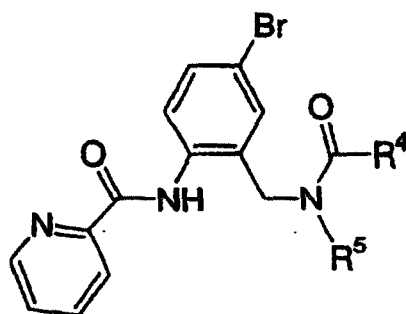
Id

6. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物为式 Ie 化合物或其药学上可接受的盐:



Ic

7. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物为式 If 的化合物或其药学上可接受的盐:



If

8. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为氢。
9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为卤素。
10. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为氟。
11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为氯。
12. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为溴。
13. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为甲基。
14. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 为苯基, 该苯基为未取代的或被羟基、卤素、 $-\text{CONHC}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基取代。
15. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基。
16. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^6 为氢。
17. 权利要求 1 的化合物, 其中 n 为 1。
18. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 选自:
 - 1) N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯

基}-2-羟基苯甲酰胺;

2) N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}吡啶-2-甲酰胺;

3) N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}嘧啶-2-甲酰胺;

4) N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-2-羟基苯甲酰胺;

5) 2-[(2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-3-氟苯基)氨基]羰基]苯基;

6) N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-3-氟苯基}-2-羟基苯甲酰胺;

7) 2-氯-N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-3-氟苯基}-苯甲酰胺;

8) N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-3-氟苯基}-2-氟苯甲酰胺;

9) N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-3-氟苯基}-苯甲酰胺;

10) N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-3-氟苯基}-3,5-二氟苯甲酰胺;

11) N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}吡啶-2-甲酰胺;

12) N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-3-甲氧基苯甲酰胺;

13) N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-2-甲基苯甲酰胺;

14) N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-2-糠酰胺;

15) N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯

基}-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺;

16) N-{4-氟-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}环己烷甲酰胺;

17) N-{5-氟-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}环己烷甲酰胺;

18) N-{4-氟-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺;

19) N-{4-氟-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-1,3-噻唑-4-甲酰胺;

20) N-{4-氟-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-3-羟基吡啶-2-甲酰胺;

21) N-{4-氟-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}咪唑[2,1-b][1,3]-噻唑-6-甲酰胺;

22) N-{4-氟-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-1,2,5-噻二唑-3-甲酰胺;

23) N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-4-甲氧基苯基}吡啶-2-甲酰胺;

24) N-{4-溴-2-[(4-氟-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}吡啶-2-甲酰胺;

25) N-{4-氟-2-[(2,5-二氧代-3-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)甲基]苯基}吡啶-2-甲酰胺;

26) N-{4-氟-2-[(4-氟-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺;

27) N-{4-氟-2-[(5,6-二甲基-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺;

28) N-{4-氟-2-[(5-氟-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺;

29) N-{4-氟-2-[(5-乙氧基-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)}

甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺;

30) N-{5-溴-3-[(5,6-二氯-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]吡啶-2-基}-吡啶-2-甲酰胺;

31) N-{4-氯-2-[(5-羟基-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺;

32) N-{4-溴-2-[(5-氟-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺;

33) N-{4-溴-2-[(5-乙氧基-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺;

34) N-{4-溴-2-[(5,6-二氯-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺;

35) N-{4-溴-2-[(4,6-二氯-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺;

36) N-{2-[(4,6-二氯-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-4-氟苯基}-吡啶-2-甲酰胺;

37) N-{2-[(5,6-二氯-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-4-氟苯基}-吡啶-2-甲酰胺;

38) N-{4-氟-2-[(5-硝基-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺;

39) N-{4-溴-2-[(4-甲基-1,3-二氧代-3,4,5,6-四氢环戊烷并[c]吡咯-2(1H)-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺。

19. 一种药用组合物, 所述药用组合物包含惰性载体和权利要求1的化合物。

20. 权利要求1的化合物在制备用于增强或抑制哺乳动物体内代谢型谷氨酸受体活性的药物中的用途。

21. 一种增强或抑制哺乳动物体内代谢型谷氨酸受体活性的药物的制备方法, 所述方法包括将权利要求1的化合物与药用载体或稀释

剂混合。

22. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗、控制、改善与谷氨酸功能障碍有关的哺乳动物患者神经和精神障碍或减小其发生风险的药物中的用途。

23. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗、控制、改善哺乳动物患者精神分裂症或减小其发生风险的药物中的用途。

24. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗、控制、改善哺乳动物患者的焦虑或减小其发生风险的药物中的用途。

代谢型谷氨酸受体的苯甲酰胺调节剂

发明背景

兴奋性氨基酸 L-谷氨酸(本文有时简称为谷氨酸), 在哺乳类中枢神经系统(CNS)中, 通过其许多受体来介导大部分兴奋性的神经递质。包括谷氨酸在内的兴奋性氨基酸, 在生理学上的非常重要, 参与多种生理过程, 诸如长期的增强(认知和记忆方面)、突触成形性的发展、运动原调控、呼吸作用、心血管的调节及感知觉。

谷氨酸是通过至少两类已经明确的受体发挥作用。一类是由离子型谷氨酸(iGlu)受体组成, 其用作配体-门离子通道。通过激活 iGlu 受体, 谷氨酸被认为调节 CNS 中两个连接神经元的突触中的快速神经传递发挥作用。受体的第二基本类型是 G-蛋白或第二信使连结的“代谢型”谷氨酸(mGluR)受体。在生命的发展乃至整个生命过程中, 两类受体表现为不仅是沿着兴奋性的通路介导正常的突触传递, 而且参与突触连接的修饰。Schoepp, Bockaert, and Sladeczek, Trends in Pharmacol. Sci., 11, 508 (1990); McDonald and Johnson, Brain Research Reviews, 15, 41 (1990)。

本发明涉及 mGlu 受体别构调节剂, 特别是 mGluR5 受体。mGluR 受体属 III 型 G-蛋白偶合受体(GPCR)超家族。GPCR 类超家族中包括 mGluR 及许多其它受体, 包括钙离子感应受体、GABAB 受体及外激素受体。其中 III 型 GPCR 家族的激活方式是独一无二的, 是通过将效应器与该受体蛋白的氨基端联结而激活。mGlu 受体被认为具有介导明确的谷氨酸调节细胞内信号转导通路的能力。Ozawa, Kamiya and Tsuzuski, Prog. Neurobio., 54,581 (1998)。不论是谷氨酸, 还是其它神经递质, 它们各自均已被证实集中在突触前和突触后调节神经递质的释放, 或者修饰突触后神经递质的反应。

目前, mGlu 受体有八种已被确证、克隆, 它们的序列已有报导。它们的分组是基于氨基酸序列的同源性、对某种信号转导机制的效应能力和它们已知的药理学性质。Ozawa, Kamiya and Tsuzuski, *Prog. Neurobio.*, 54, 581(1998)。例如, 组 I mGluR 受体包括 mGluR1 和 mGluR5, 已知它们通过 Galphaq-蛋白激活磷脂酶以致导致增加磷酸肌醇的水解和细胞内钙离子的动员。除正常的激动剂谷氨酸外, 据报导能够激活组 I mGlu 受体的几种化合物包括 DHPG、(R/S)-3,5-二羟基苯基甘氨酸。Schoepp, Goldworthy, Johnson, Salhoff and Baker, *J. Neurochem.*, 63,769(1994); Ito, 等, *keurorep.*, 3,1013(1992)。组 II mGlu 受体由两个明确的受体, 即 mGluR2 和 mGluR3 受体组成。发现它们经过 Galphai-蛋白激活后均与腺苷酸环化酶负(失活)耦合。这些受体能够被正常激动剂谷氨酸激活外, 还被选择性化合物如 1S,2S,SR,6S-2 氨基双环并[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯激活。Monn, 等, *J. Med. Chem.*, 40,528(1997); Schoepp, 等, *Neuropharmacol.*, 36,1(1997)。相类似的, 组 III Glu 受体包括 mGluR4、mGluR6、mGluR7 和 mGluR8, 它们均通过 Gai 与腺苷酸环化酶负(失活)耦合, 除正常激动剂谷氨酸外, 也可被 L-AP4(L-(+)-2-氨基-4-磷酰基丁酸)有效地激活。Schoepp, *Neurochem. Int.*, 24, 439(1994)。

逐渐清晰地发现, 兴奋性氨基酸受体的调节与多种神经病学和精神病学的疾病有关, 该兴奋性氨基酸的调节, 包含谷氨酸体系在内, 是通过改变谷氨酸的释放或突触后受体激活的改变, 例如 Monaghan, Bridges and Cotman, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 29,365-402(1989); Schoepp and Sacann, *Neurobio. Aging*, 15,261-263(1994); Meldrum and Garthwaite, *Tr. Pharmacol. Sci.*, 11,379-387(1990)。这种谷氨酸功能障碍的医学结果, 将这些神经病学过程的减少作为重要的治疗目标。

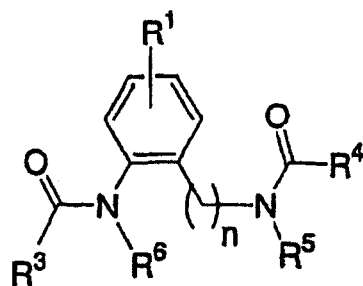
发明概述

本发明是涉及能够增强代谢型的谷氨酸受体的化合物, 包括

mGluR5 受体, 该受体用于治疗或预防神经病学的和精神病学中与谷氨酸功能异常和代谢型谷氨酸受体有关的疾病。本发明也涉及含有上述化合物的药用组合物, 以及上述化合物和组合物在预防和治疗代谢型谷氨酸受体疾病中的用途。

发明详述

本发明涉及式 I 化合物及其药学上可接受的盐和单一非对映体:



I

其中:

R^1 选自:

- (1) 氢,
- (2) 卤素,
- (3) C_{1-6} 烷基, 其为未取代的或被卤素、羟基或苯基取代,
- (4) $-OC_{1-6}$ 烷基,
- (5) $-S(O)_m C_{1-6}$ 烷基, 其中 m 可选 0、1 和 2,
- (6) $-CO_2R^9$, 其中 R^9 独立选自:
 - (a) 氢,
 - (b) C_{1-6} 烷基, 其为未取代的或被 1-6 个氟原子取代,
 - (c) 苄基,
 - (d) 苯基,
- (7) $-NR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立选自:
 - (a) 氢,
 - (b) C_{1-6} 烷基, 其为未取代的或被 1-6 个氟原子取代,

- (c)-C₅₋₆ 环烷基,
 - (d) 苄基,
 - (e) 苯基,
 - (f)-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基,
 - (g)-S(O)₂-苄基,
 - (h)-S(O)₂-苯基
- (8) -S(O)₂ NR¹⁰R¹¹,
- (9) 苯基, 其为未取代的或被一个或多个独立选自下述的取代基取代:
- (a) C₁₋₆ 烷基,
 - (b)-O-C₁₋₆ 烷基,
 - (c) 卤素,
 - (d) 羟基,
 - (e) 三氟甲基,
 - (f)-OCF₃;

R³ 选自:

- (1) C₁₋₆ 烷基, 其为未取代的或被卤素、羟基或苯基取代,
 - (2) C₃₋₇ 环烷基, 其为未取代的或被卤素、羟基或苯基取代,
 - (3) 苯基, 其为未取代的或被一个或多个独立选自下述的取代基取代:
- (a)-C₁₋₆ 烷基, 其为未取代的或被-NR¹⁰R¹¹ 取代,
 - (b)-O-C₁₋₆ 烷基,
 - (c) 卤素,
 - (d) 羟基,
 - (e) 三氟甲基,
 - (f)-OCF₃,
 - (g)-CO₂R⁹,
 - (h)-NR¹⁰R¹¹,

(i)-C(O)NR¹⁰R¹¹,

(j)-NO₂,

(4) 杂环, 其中杂环选自:

苯并咪唑基、苯并咪唑酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、
 苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、吡唑基、
 吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲
 嗪基(indolaziny)、吲唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、异喹啉
 基、异噻唑基、异噁唑基、萘啉基(naphthopyridinyl)、噁二唑基、
 噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、
 吡啶基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、
 吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、
 四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环
 丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、吡啶-
 2-酮基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二
 氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃
 基、二氢咪唑基、二氢吲哚基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、
 二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢
 吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、
 二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢
 氮杂环丁烷基、亚甲二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩
 基及其 N-氧化物, 其为未取代的或被一或多个独立选自以下的
 取代基取代:

(a)-C₁₋₆烷基,

(b)-O-C₁₋₆烷基,

(c) 卤素,

(d) 羟基,

(e) 苯基,

(f) 三氟甲基,

- (g)-OCF₃,
 (h)-CO₂R⁹,
 (i)-NR¹⁰R¹¹,
 (j)-CONR¹⁰R¹¹;

R⁴选自:

- (1) C₁₋₆烷基, 其为未取代的或被卤素、羟基或苯基取代,
 (2) C₃₋₇环烷基, 其为未取代的或被卤素羟基或苯基取代,
 (3) 苯基, 其为未取代的或被一或多个独立选自以下的取代基取代:

- (a)-C₁₋₆烷基,
 (b)-O-C₁₋₆烷基,
 (c) 卤素,
 (d) 羟基,
 (e) 三氟甲基,
 (f)-OCF₃,
 (g)-CO₂R⁹,
 (h)-NR¹⁰R¹¹,
 (i)-C(O)NR¹⁰R¹¹,
 (j)-NO₂;

- (4) 杂环, 其中杂环选自:

苯并咪唑基、苯并咪唑酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、
 苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噁吩基、苯并噁唑基、呋唑基、
 呋啉基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲
 嗪基、吲唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑
 基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑
 啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶
 并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹
 啉基、喹喔啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二

唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、吡啶-2-酮基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其 N-氧化物，其为未取代的或被一或多个独立选自以下的取代基取代：

- (a)-C₁₋₆烷基，
- (b)-O-C₁₋₆烷基，
- (c) 卤素，
- (d) 羟基，
- (e) 苯基，
- (f) 三氟甲基，
- (g)-OCF₃，
- (h)-CO₂R⁹，
- (i)-NR¹⁰R¹¹，
- (j)-CONR¹⁰R¹¹；

或其中 R⁴ 和 R⁵ 结合在一起形成邻苯二甲酰亚胺基环、丁二酰亚胺基环或戊二酰亚胺基(glutamidyl)环，其为未取代的或被一个或多个独立选自以下 R¹ 定义项下的取代基取代：

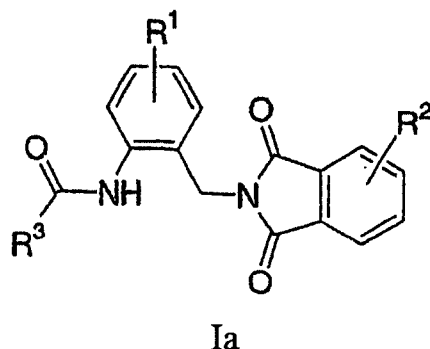
R⁵ 和 R⁶ 独立选自：

- (1) 氢，
- (2) C₁₋₆烷基；

N 为选自 1、2 和 3 的整数。

本发明的一个实施方案包括下述式 Ia 化合物及其药学上可接受

的盐和其单一对映体和非对映体:



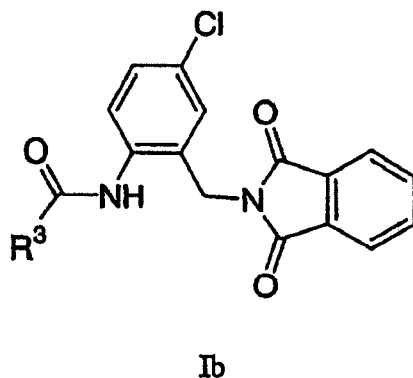
其中

R²选自:

- (1) 氢,
- (2) -C₁₋₆烷基,
- (3) -OC₁₋₆烷基,
- (4) 卤素,
- (5) 羟基,
- (6) -NO₂,
- (7) 苯基;

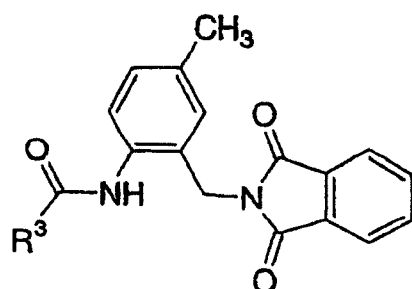
并且 R¹ 和 R³ 在本文定义。

本发明的一个实施方案包括下述式 Ib 化合物及其药学上可接受的盐和单一对映体和非对映体:



其中 R³ 在本文定义。

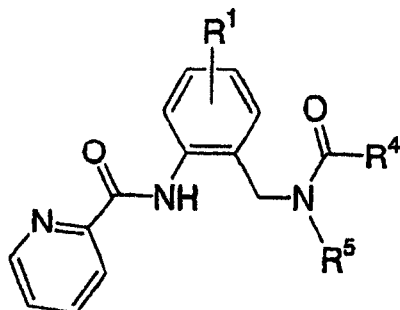
本发明的一个实施方案包括下述式 Ic 化合物及其药学上可接受的盐和单一对映体和非对映体:



Ic

其中 R^3 在本文定义。

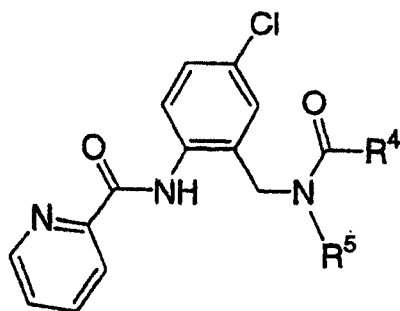
本发明的一个实施方案包括下述式 Id 化合物及其药学上可接受的盐和单一对映体和非对映体:



Id

其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 在本文定义。

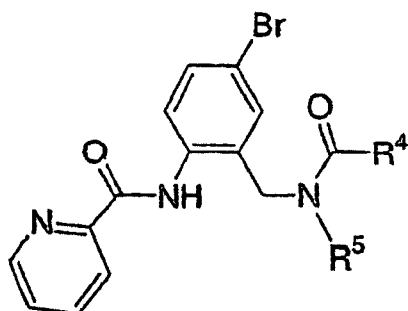
本发明的一个实施方案包括下述式 Ie 化合物及其药学上可接受的盐和单一对映体和非对映体:



Ie

其中 R^4 和 R^5 在本文定义。

本发明的一个实施方案包括下述式 If 化合物及其药学上可接受的盐和单一对映体和非对映体:



II

其中 R^4 和 R^5 在本文定义。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^1 为氢。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^2 为卤素。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^2 为氟原子。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^2 为氯原子。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^2 为溴原子。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^2 为甲基。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^3 为苯基，该苯基为未取代的或被一或多个独立选自以下的取代基取代：

- (a)-C₁₋₆ 烷基，
- (b)-O-C₁₋₆ 烷基，
- (c) 卤素，
- (d) 羟基，
- (e) 三氟甲基，
- (f)-OCF₃，
- (g)-CO₂-C₁₋₆ 烷基，
- (h)-NH₂，
- (i)-NH-C₁₋₆ 烷基，
- (j)-CONH₂，
- (k)-CONHC₁₋₆ 烷基；

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^3 为苯基，该苯基为未取代的或被羟基、卤素、-CONHC₁₋₆ 烷基或-CO₂C₁₋₆ 烷基取代。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^3 为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、哌嗪基、呋喃基或噻吩基。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^3 为吡啶基。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^3 为嘧啶基。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^4 和 R^5 结合在一起形成邻苯二甲酰亚胺基环。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 R^6 为氢。

本发明的一个实施方案包括化合物，其中 n 为 1。

本发明的特殊实施方案包括选自本文实施例的标题化合物及其药学上可接受的盐的化合物。

本发明化合物是代谢型谷氨酸(mGluR)受体功能的别构调节剂，特别是 mGluR5 受体的别构调节剂。别构调节可以是正性调节和负性调节，正性别构调节剂称为“增强剂”，负性别构调节剂称为“非竞争性拮抗剂”。术语“增强剂”是指增强或扩增激动剂的活性，但本身不激活受体的化合物。也就是说，本发明化合物不结合在 mGluR 受体上的谷氨酸识别位点，但在谷氨酸或谷氨酸激动剂存在下，本发明化合物增强 mGluR 受体的反应。该类增强剂有望对 mGluR 受体发挥作用，即通过它们增强这类受体对谷氨酸或谷氨酸激动剂的反应能力，从而提高受体的功能。现已表明，本发明的增强剂将会有望提高 mGluR5 受体的谷氨酸和谷氨酸激动剂的效能。该类非竞争性拮抗剂有望对 mGluR5 受体发挥作用，即通过它们降低这类受体对谷氨酸或谷氨酸激动剂的应答反应能力，从而降低受体的功能。现已表明，本发明中非竞争性拮抗剂将会有望降低 mGluR 受体上谷氨酸和谷氨酸激动剂的效能。因此，本发明中增强剂或非竞争性拮抗剂有望用于治疗多种与在此讨论的谷氨酸功能异常相关神经病学和精神病学疾病，以及其它可通过这种本领域技术人员理解的增强剂治疗的疾病。

本发明化合物可含有一个或多个不对称中心，可因此形成外消旋体和外消旋混合物、单一对映体、非对映体混合物和单一非对映体。另外的不对称中心的出现取决于分子上各种取代基的性质。每个不对称中心将会独立产生两个光学异构体，并且混合物中所有可能的光学异构体和非对映体，以及纯化合物和部分纯化的化合物都包含于发明的范围之内。本发明涵盖所有这些化合物的异构体形式。式 I 表明这类化合物的结构，但没有优选立体化学结构。

通过对在此公开的方法学进行适当修改，这些非对映体的独立合成或它们的色谱分离可在本领域已知范围内得到。它们的绝对立体化学构象可通过对晶体产物 X-线晶体衍射来测定，必要时，可以用含有不对称中心已知绝对构型的试剂衍生而成的中间体晶体进行衍射测定。

如有需要，这些化合物的外消旋混合物，可以通过分离以获得单一对映体。可以进行的分离方法在本领域内广为人知，诸如将这类化合物的外消旋混合物与对映异构纯的化合物相偶联，以形成非对映体的混合物，继以通过标准方法分离这些单一非对映体，如分级结晶或色谱法。偶合反应常常运用到对映异构纯的酸或碱以形成盐。非对映体衍生物可以通过裂解加入的手性残基以转化为纯的对映体。化合物的外消旋混合物也可以运用手性固定相的方法直接以色谱方法分离，该方法在本领域广为人知。

或者，化合物的任一对映体可通过立体选择性合成获得，即运用光学纯的原料或已知构型的试剂通过本领域熟知的方法合成。

如本领域技术人员所理解，本文所用卤代或卤素包括氟、氯、溴和碘。同样地，如同 C₁₋₆ 烷基中 C₁₋₆ 是表示在直链或支链基团中有 1、2、3、4、5 或 6 个碳，以致 C₁₋₈ 烷基具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。注明已被取代基独立取代的基团，可独立被多个这种取代基取代。

术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒碱或酸，

包括无机或有机碱、无机或有机酸制备的盐。源于无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、三价铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选的是铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。固态的盐类可以一种以上的晶体结构存在，也可以水合物形式存在。源于药学上可接受的无毒有机碱的盐包括以下碱的盐：伯胺、仲胺和叔胺、取代胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂，如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、组胺、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

当本发明化合物为碱时，盐类可由药学可接受的无毒的酸来制备，包括无机酸和有机酸，如：乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸(ethanesulfonic)、富马酸、葡糖酸、谷氨酸，氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对-甲苯磺酸等，特别优选的是柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸、富马酸和酒石酸。可以理解的是，在本文所指式I的化合物，也包括药学上可接受的盐。

例证本发明的是，在实施例和此处公开的化合物的用途。本发明中特定化合物包括选自以下实施例中公开的化合物及其药学上可接受的盐和单一非对映体。

所试化合物在增强患者代谢型谷氨酸受体活性的方法上有作用，该方法包括给予需要这种增强的患者诸如哺乳动物有效量的化合物。本发明涉及在本文公开的，作为代谢型谷氨酸受体激动剂的化合物用途。除灵长类，特别是人类之外，还有许多其它类哺乳动物可根据本发明方法治疗。

以类似的方式，所试非竞争性拮抗剂化合物在抑制代谢型谷氨酸受体的活性的方法上有作用，该方法包括给予需要这种抑制的患者诸如哺乳动物有效量的化合物。本发明涉及这些在本文公开的，作为代谢型谷氨酸受体非竞争性拮抗剂化合物的用途，除灵长类，特别是人类之外，还有许多其它类哺乳动物可根据本发明方法治疗。

本发明进一步涉及这类药物的生产方法，该药物增强或抑制人类和动物代谢型谷氨酸受体的活性，该方法包括使合适的药学载体或稀释剂与本发明化合物混合。

本方法中所治疗的受试者一般是指哺乳动物，优选人类，不论男性或女性，只要其代谢型谷氨酸受体活性需要增强或抑制。术语“治疗有效量”是指对于所试化合物，会引起研究人员、兽医、内科医生或其它临床医师所寻求的组织、系统、动物或人体生物学或医学反应的量。可以认识到本领域技术人员通过用本发明有效量的化合物治疗或预防性治疗神经病和精神病患者时，可对所述疾病起作用。在本文所用到的术语“疗法”和“治疗”是指治疗的所有过程，其中可有延缓、中断、阻止、控制或停止本文描述的神经病学和精神病学疾病症状的进展，但不一定指所有症状全部消失，以及上述情况的预防性治疗，特别是易发生这种疾病或障碍的患者。

本文所用的“组合物”包括包含特定量的特定成分的产品，以及任何直接或间接由特定量的特定成分组合产生的产品。这种与药用组合物相关的术语包括包含活性成分、构成载体的惰性成分的产品，以及任何直接或间接由任何两种或多种成分组合、复合或集聚产生的产品，或由一种或多种成分解离产生的产品，或由一种或多种成分的其它类型的反应或相互作用产生的产品。相应的，本发明组合物包括任何通过将本发明化合物与药学上可接受的载体混合产生的组合物。“药学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容并不对其接受者有害。

术语“给予”化合物，应理解为给需要治疗的个体提供本发明

化合物或本发明化合物的前体药物。

本发明化合物的实用性，与作为代谢型谷氨酸受体活性特别是 mGluR5 活性的增强剂或非竞争性拮抗剂相一致，可通过本领域内广为人知的方法学进行验证。将用人类或大鼠的 mGluR5 转染的中国仓鼠卵巢巢细胞置于透明底的分析平板内，用荧光平板计数器(FLIRP)进行分析。细胞用 Ca^{2+} 敏感的荧光染料负荷(如 Fluo-4)，洗净平板并置于 FLIPR 仪器内，建立荧光基线 10 秒钟后，将本发明化合物加入到细胞中，并测量细胞的反应。5 分钟后，将 mGluR5 激动剂(如谷氨酸、3,5-二羟苯基甘氨酸或使君子酯)加入到细胞中，并测量细胞的反应。观察到由本发明化合物导致的 mGluR5 激动效应的增强作用，其形式为该化合物存在时对非最大浓度激动剂的反应相对于该化合物不存在时对激动剂的反应的增加。类似的方式，观察到本发明化合物对于 mGluR5 激动反应的拮抗作用，其形式为本发明化合物存在时对非最大浓度激动剂的反应相对于该化合物不存在时对激动剂引起的反应的减弱。

上述分析可用两种方式来完成。第一种方式，将一系列浓度的本发明化合物加入到细胞中，继以加入单一固定浓度的激动剂。如果化合物作为增强剂，则通过非线性曲线的拟合来测定该化合物在这个激动剂浓度下的增强作用的 EC_{50} 值和最大程度的增强作用。如果该化合物作为非竞争性拮抗剂，可以通过非线性曲线的拟合测定其 IC_{50} 值。第二方式，将几个固定浓度的本发明化合物加入到平板上各孔内，继以向每个浓度的本发明化合物中加入一系列浓度的激动剂。则每个浓度的化合物激动剂 EC_{50} 值可通过非线性曲线拟合测定。随着所试化合物浓度的增加而激动剂的 EC_{50} 值下降(激动剂浓度-效应曲线左移)，显示了本发明化合物在给定浓度下 mGluR5 增强作用的程度。随着所试化合物浓度的增加而激动剂的 EC_{50} 值上升(激动剂浓度-效应曲线右移)，显示了所试化合物在给定浓度下 mGluR5 拮抗作用的程度。后一种方式同时也表明了所试化合物是否也影响了

mGluR5 对激动剂的最大效应。

以下实施例中的化合物尤其具有增强或抑制上述试验中 mGluR5 受体的活性，一般以 EC_{50} 表示增强或 IC_{50} 表示抑制，浓度都低于约 $10\mu\text{M}$ 。本发明中优选的化合物，具有增强或抑制前述分析中的 mGluR5 受体的活性，用 EC_{50} 表示增强或用 IC_{50} 表示抑制，浓度均少于约 $1\mu\text{M}$ 。优选化合物产生在激动剂 EC_{50} 值改变(提高或降低)约超过三倍。这些化合物在没有激动剂存在时不会导致 mGluR5 的响应，它们也不会导致 mGluR5 对激动剂最大反应的明显增加，尽管非竞争性拮抗剂确会引起 mGluR5 对激动剂最大效应的降低。这些化合物用作小鼠 mGluR5 和人的 mGluR5 增强剂或非竞争性拮抗剂。与其它代谢型的谷氨酸受体相比，这些化合物是选择性作用于 mGluR5。该结果显示了这些化合物用作 mGluR5 受体活性的增强剂或非竞争性拮抗剂的内在活性。

包括 mGluR5 受体的代谢型谷氨酸受体已经牵涉到范围广泛的生物学功能。这就提示了这些受体在人类或其它物种的多种疾病过程中的潜在作用。

本发明所述化合物用于治疗、预防、改善、控制与谷氨酸功能障碍有关的各种神经和精神障碍疾病，或降低其发生的风险，这些疾病包括以下一种或数种：急性或慢性神经和精神障碍，例如心脏分流术和必脏移植术后继发的大脑功能缺损、中风、脑局部缺血、脊髓损伤、大脑损伤、围产期缺氧、心搏停止、低血糖性神经元受损、痴呆(包括艾滋病引起的痴呆)、阿尔茨海默病、Huntington 舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、眼受损、视网膜病、认知障碍、自发性或药物引起的帕金森氏症、肌肉痉挛和肌肉痉挛状态相关的功能障碍，包括震颤、癫痫、惊厥、偏头痛(包括头部偏头痛)、尿失禁、物质耐受性、成瘾行为，包括对物质成瘾(包括阿片制剂、尼古丁、烟草制品、酒精、苯二氮草类、可卡因、镇静剂、安眠药等)、对成瘾物质(如阿片制剂、尼古丁、烟草制品、酒精、苯二氮草类、可卡因、镇静

剂、安眠药等等)的脱瘾、肥胖、精神病、精神分裂症、焦虑(包括一般性焦虑、极度焦虑、强迫性焦虑)、情绪障碍(包括抑郁、躁狂、双相障碍)、三叉神经痛、听力丧失、耳鸣、眼睛的黄斑变性、呕吐、脑水肿、疼痛(包含急性或慢性疼痛、严重疼痛、顽固性疼痛、神经性疼痛和创伤后痛)、迟发性运动障碍、睡眠障碍(包含嗜眠症)、注意力缺陷/活动过强症、行为障碍。

在以上提到的疾病中，对认知障碍、焦虑、精神分裂症或精神病、帕金森氏病、肥胖和成瘾行为的治疗特别重要。在一个优选的实施方案中，本发明提供了预防或治疗认知障碍的方法，包括：给予需要治疗的患者有效量的式 I 化合物。在本发明另外一个优选实施方案中，提供了预防或治疗焦虑的方法，包括：给予需要治疗的患者有效量的式 I 化合物。特别优选的焦虑症为一般性焦虑、极度焦虑和强迫性焦虑。在另外一个优选实施方案中，本发明提供了治疗精神分裂症或精神病的方法，包括：给予需要治疗的患者有效量的式 I 化合物。在另外一个优选实施方案中，本发明提供了一种治疗帕金森氏病的方法，包括：给予需要治疗的患者有效量的式 I 化合物。在另外一个优选实施方案中，本发明提供一种治疗肥胖的方法，包括：给予需要治疗的患者有效量的式 I 化合物。在另外一个优选实施方案中，本发明提供了一种治疗成瘾行为的方法，包括：给予需要治疗的患者有效量的式 I 化合物。特别优选的成瘾行为是物质成瘾(包括阿片制剂、尼古丁、烟草制品、酒精、苯二氮草类、可卡因、镇静剂、安眠药等)、对成瘾物质(如阿片制剂、尼古丁、烟草制品、酒精、苯二氮草类、可卡因、镇静剂、安眠药等)的脱瘾和物质耐受性。

根据本发明治疗的与谷氨酸功能障碍有关的神经和精神障碍疾病中，特别优选治疗认知障碍、焦虑、精神分裂症或精神病、帕金森氏病、肥胖和成瘾行为。特别优选的焦虑症为一般性焦虑、极度焦虑和强迫性焦虑。特别优选的成瘾行为对特定物质(如阿片制剂、尼古丁、烟草制品、酒精、苯二氮草类、可卡因、镇静剂、安眠药

等)成瘾、对成瘾物质(如阿片制剂、尼古丁、烟草制品、酒精、苯二氮草类、可卡因、镇静剂、安眠药等)的脱瘾和物质耐受性。

在另外一个优选实施方案中,本发明提供了治疗精神分裂症的方法,包括:给予需要其治疗的患者有效量的化合物 I 或其药用组合物。目前,《精神障碍的诊断和统计手册》第四版(DSM-IV)(1994年,美国精神病学会,华盛顿特区)Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV)(1994, American Psychiatric Association, Washington, D. C.)提供了包括精神分裂症以及相关障碍在内的诊断方法。

用在此处的术语“精神分裂症”还包括对 DSM-IV 一书内所描述的精神障碍及相关疾病的治疗。本领域的技术人员将认识到,神经和精神障碍还会有其他的命名方法、疾病分类学和分类体系,特别是精神分裂症,这些分类系统随着医学科学的进步而发展。因此,术语“精神分裂”还包含其他诊断学上所述的精神障碍。

在另外一个优选的实施方案中,本发明提供了治疗焦虑的方法,包括:给予需要其治疗的患者有效量的化合物 I 或其药用组合物。目前,《精神障碍的诊断和统计手册》第四版(简称 DSM-IV)(1994,美国精神病学会,华盛顿特区)Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV)(1994, American Psychiatric Association, Washington, D. C.)提供了包括焦虑及相关疾病的诊断方法。这些疾病包括:伴有或不伴有恐旷症的恐慌、无恐慌史的恐旷症、特殊恐怖症、社交恐怖、强迫症、创伤后应激障碍、急性应激障碍、一般焦虑症、由一般医学病症引起的焦虑、物质引起的焦虑和无其它特别分类的焦虑。本文所提及的“焦虑”包括焦虑症和 DSM-IV 中描述的相关疾病的治疗。本领域技术人员将会认识到,神经和精神障碍还有其他的命名方法、疾病分类学和分类体系,特别是焦虑,这些分类体系随着医学科学的进步而发展。因此,术语“焦虑”还包含其他诊断学上所述的类似疾病。

所试化合物进一步用于预防、治疗、控制、改善本文提及的疾病、障碍和病症，或降低其发生的风险。

所试化合物与包括 mGluR 激动剂在内的其他剂联用，进一步用于预防、治疗、控制、改善前述疾病以及障碍和病症，或降低其发生的风险。

术语“增强量”，指 mGluR 激动剂的量，即与本文所述有效量的本发明增强化合物同时给予时，有效治疗本文所述神经和精神障碍的激动剂的剂量。预计增强量一般小于单独给予 mGluR 激动剂而不合用有效量的本发明增强化合物时，产生同样治疗效应所需要的 mGluR 激动剂的量。

作为本领域技术人员，主治诊断医师通过应用常规技术，观察在类似环境下所得试验结果，可以很容易地确定增强量。确定增强量时，确定与式 I 化合物同时给予的 mGluR 激动剂的剂量时，诊断医师需要考虑下列许多因素，包括但不限于：选供给药的 mGluR 激动剂，包括其效能和选择性；共同给药的式 I 化合物；哺乳动物的种类；其尺寸大小、年龄和一般健康状况；所涉及的特定疾病；所涉及程度或疾病的严重性；个体病人的反应；给药方式；所给制剂的生物利用度特征；所选择的给药方案；同时给予的其他药物；以及其他相关的情况。

预计，与有效量的式 I 化合物同时给药的增强量的 mGluR 激动剂的剂量范围在约 0.1-100mg/kg/天，预计小于不合用有效量的式 I 化合物时，产生同样治疗效应所需 mGluR 激动剂的量。本领域技术人员能够确定同时给予的 mGluR 激动剂的优选剂量。

在二者联用比单用一种药物更安全或者更有效的情况下，本发明化合物可与一种或多种其他药物联用，用于治疗、预防、控制、改善式 I 化合物和其他药物可对具有实用性的疾病或病症，或降低其发病的风险。这类其他药物可以常规方式、常规剂量，与式 I 化合物同时给药或按序给药。当式 I 化合物与一种或多种其他药物同时给药

时, 优选含有其它药物和式 I 化合物的单位剂量的药用组合物。然而, 联合治疗也可包括按照不同的时间表交错给予式 I 化合物和一种或多种其他药物进行的治疗。也考虑到, 本发明化合物与一种或多种其他活性成分联用时, 剂量可较各自单用时减少。因此, 本发明的药用组合物内, 除了式 I 化合物外, 还含有一种或多种其他活性组分。

上述联用包括: 本发明化合物不仅与其他一种活性成分联用, 而且可与其他两种或多种活性成分联用。

同样地, 本发明化合物也可与其他药物联用, 这些药物用于预防、治疗、控制、改善本发明化合物对其有效的疾病, 或降低疾病发生的风险。其他药物在此处可以常规方式、常规剂量给药, 与本发明化合物同时给药或按序给药。当本发明的一种化合物与一种或多种其他药物联用时, 优选含有其他药物和本发明化合物的药用组合物。因此, 本发明药用组合物内, 除了本发明化合物之外, 还含有一种或多种其他活性组分。

本发明化合物与第二活性成分的重量比可以变化, 并取决于每种成分的有效量。一般说来, 使用每种成分的有效量。例如, 当本发明化合物与其他药物联用, 两者的重量比变化范围为约 1000:1-1:1000, 优选约 200:1-1:200。本发明化合物与其它活性成分的联用, 一般也在上述范围内, 但在各自的情况中, 每一个活性成分应当使用其有效量。

在这类联用中, 本发明化合物和其它活性剂可分开给予或以结合形式给予。另外, 对其中一个成分的给予, 也可以在其它剂之前、同时、或之后给予。

本发明化合物的给予可以通过口服、非胃肠给药(如肌注、腹腔注射、静脉注射、ICV、脑池内注射或输液、皮下注射或植入), 通过喷雾吸入、鼻腔、阴道、直肠、舌下或局部途径给予, 也可以单独或一起调配成合适的剂量单位制剂, 该制剂含有包括常规无毒的药学可接受的载体、赋形剂和适于各途径给药的溶媒。另外, 治疗

可用于诸如小鼠、大鼠、马、牛、羊、狗、猫、猴等恒温动物，本发明化合物对人类有效。

本发明化合物以药用组合物形式给药，该药用组合物可方便地制成剂量单位形式，并且可用药学领域众所周知的制备方法制备。所有方法包括以下步骤：把活性成份与包括一种或多种用作辅助成份的载体混合起来。一般来说，药用组合物要均匀制备，将活性成分与液态载体或细分的固态载体或二者的混合物混合起来，然后，根据需要，将产品制成所需剂型。在药用组合物中，要含有足量的所研究的活性化合物，以根据疾病过程或情况产生所需效应。本文使用的术语“组合物”包括含有特定数量的特定成份的产品，以及任何直接或间接由特定数量的特定成份组合产生的产品。

含有活性成份的药用组合物可以合适的剂型供口腔用，例如：片剂、锭剂、糖锭、水或油混悬液、可分散的散剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊或软胶囊、糖浆或酏剂。口腔用组合物可根据药用组合物制备工艺所采用的任何一种方法制备，并且可包含甜味剂、着色剂和防腐剂这些成分中的一种或多种，以生产出精致可口的药物制剂。片剂含有的活性成分与药剂学上可接受的、无毒的、适用于制备片剂的赋形剂混合。这些赋形剂可以是惰性稀释剂，例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如玉米淀粉或藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶或阿拉伯胶；润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以不包衣，也可以用已知的技术包衣，以延缓在胃肠道的崩解和吸收，因此提供较长一段时间缓释作用。例如可以使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可以用美国专利 4,256,108；4,166,452；和 4,265,874(美国专利 4,256,108；4,166,452；和 4,265,874)所述的方法包衣制成治疗用渗透泵控释片。

口腔用制剂也可以呈现为硬胶囊，其中活性成分与惰性固体稀释剂混合，例如：碳酸钙、磷酸钙或白陶土，或作为明胶软胶囊，

其中活性成分与水或油介质混合，例如：花生油、液体石蜡或橄榄油。

水混悬液含有的活性物质与适于制备水混悬液的合适赋形剂混合。这类赋形剂包括助悬剂，如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯胶；分散剂或润湿剂可以是天然磷脂，例如卵磷脂，或者是烯化氧与脂肪酸的缩聚物，例如硬脂酸聚氧乙烯，或氧化乙烯与长链脂肪醇的缩聚物，例如十七烷基乙烯基氧基十六醇，或氧化乙烯与脂肪酸偏酯和己糖醇的缩聚物，例如单油酸聚氧乙烯山梨醇酯，或氧化乙烯与脂肪酸偏酯和己糖醇酐的缩聚物，例如单油酸聚乙烯脱水山梨醇酯。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙基、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂、一种或多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

可以将活性成份混悬在植物油中制备油混悬液，例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或矿物油如液体石蜡。油混悬液可含有增稠剂，如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。诸如上述的甜味剂，可加矫味剂以制成可口的口腔用制剂。这些药用组合物可以添加抗坏血酸之类的抗氧化剂来保存。

适于加入水制成水混悬液的可分散的散剂或颗粒剂，提供与分散剂或润湿剂、助悬剂以及一种或多种防腐剂混合的活性成份。通过前面的叙述举例说明了合适的分散剂或润湿剂和助悬剂。另外的赋形剂，例如甜味剂、矫味剂和着色剂，也可以存在。

本发明的药用组合物也可以制成水包油型乳剂。油相可以为植物油如橄榄油或花生油，或矿物油如液体石蜡，或者其混合物。合适的乳化剂可为天然胶如阿拉伯胶或黄耆胶；天然磷脂如豆油、卵磷脂；脂肪酸与己糖醇酐所成的酯或偏酯如单油酸脱水山梨醇酯以及所述的偏酯与氧化乙烯的聚合物如单油酸聚氧乙烯脱水山梨醇酯。乳剂也可含有甜味剂和矫味剂。

可以用甜味剂制成糖浆和酞剂，例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖。该剂型也可含有缓和剂、防腐剂、矫味剂和着色剂。

本发明药用组合物也可制成无菌注射用水溶液或油混悬液。根据已知的技术，运用合适的上述分散剂或润湿剂和上述助悬剂，可制成所述混悬液。供注射用无菌制剂，可以用无毒性的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂制成的溶液或混悬液，例如 1,3-丁二醇制成的溶液。在所有可接受的介质和溶剂中，可应用的有水、Ringer's 溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌、固定油一般用作溶剂或混悬介质。由于此目的，任何温和的固定油均可使用，包括合成的单脂酰或二脂酰甘油酯。此外，脂肪酸如油酸，可用于制备注射剂。

本发明化合物可以栓剂的形式通过直肠给药。可将药物与合适的非刺激性基质混合，制备这些组合物，该基质在常温下为固态，在直肠内温度条件下为液态，因此能够在直肠内融化释放药物，可可豆脂和聚乙二醇就是这种基质。

本发明化合物可以局部应用，如以乳膏、软膏、凝胶、溶液或混悬剂形式应用。(为此应用目的，局部应用包括漱口液和含漱液。)

本发明的药用组合物及方法可进一步包含本文提及的其他的治疗活性化合物，通常用于治疗上述病症。

在治疗、预防、控制、改善需要增强代谢型的谷氨酸受体活性类疾病或减小其发生风险时，合适的剂量水平一般约为每日 0.01-500mg/kg 患者体重，可以单剂量或多剂量给药。优选剂量水平为每日 0.1-250 mg/kg；更优选每日 0.5-100 mg/kg。合适的剂量可以是每日约 0.01-250 mg/kg，大约每日 0.05-100 mg/kg，或者约每日 0.1-50 mg/kg。在此剂量范围内，每日剂量可以是 0.05-0.5 mg/kg、0.5-5 mg/kg 或 5-50 mg/kg。对于口服给药来说，药用组合物优选以片剂形式给药，片剂内含 1.0-1000mg 的活性成分，可根据治疗病人的症状调节剂量，特别地，片剂内可含有 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、

900.0 和 1000.0mg 的活性成分。化合物可以按照每日 1-4 次方案给药，优选每日 1-2 次。

在治疗、预防、控制、改善与谷氨酸功能障碍有关的神经、精神障碍或减小其发生风险时，或本发明化合物能治疗的其它疾病时，本发明化合物的日剂量为 0.1-100mg/Kg 体重时，一般可获得满意结果，优选日单剂量给药，或以分次剂量每日 2-6 次给药，或以缓释剂型给药。对大多数大型哺乳动物而言，日总剂量为约 1.0-100mg，优选约 1-50mg。以 70kg 成人为例，日总剂量通常为约 7-300mg。此剂量方案可以调整以提供优化治疗反应。

然而，也可以理解，对于任何特定患者，特定的剂量水平和用药频率将会有所变化，将依赖于各种因素，包括所应用特定化合物的活性，该化合物代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、用药的方式和时间、排泄的速率、药物结合、特定病症的严重程度，以及经受治疗的宿主。

化学说明书中以及以后实施例所用到的缩写有：

CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
DIEA	二异丙基乙胺
DMF	N, N-二甲基甲酰胺
CCl ₄	四氯化碳
Bz ₂ O ₂	过氧化苯甲酰
NBS	N-溴代丁二酰亚胺
PS-DIEA	聚苯乙烯二异丙基乙胺
PS-DMAP	聚苯乙烯 4-N, N-二甲氨基吡啶
THF	四氢呋喃
TFA	三氟乙酸
MeOH	甲醇
Ra-Ni	兰尼镍

本发明化合物的几种制备方法在下面的方案和实施例中说明。

原料和必需中间体有些可通过商业途径获得，或者根据文献或本文的描述制备。

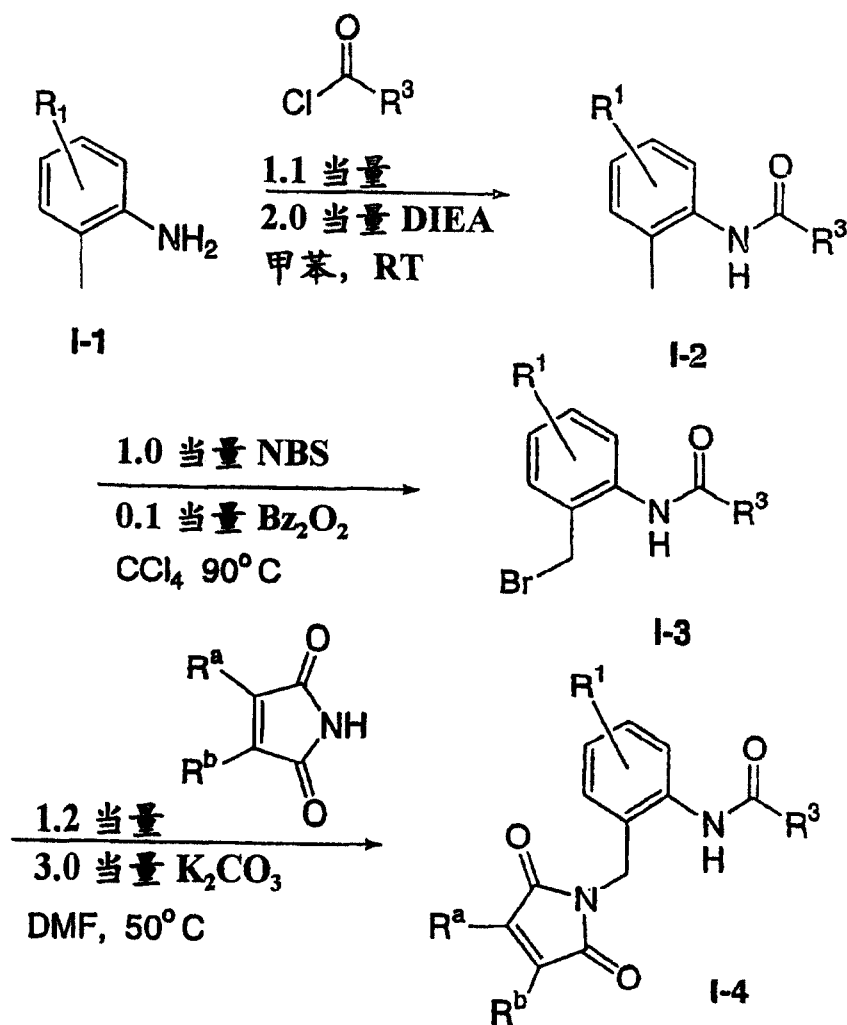
本发明化合物可通过以下方案所示的反应制备，以及其它文献中已知的或实验过程中示例的标准操作制备。方案中所示取代基编号方式并不一定与权利要求书中所用的相关，为了标明清楚，单一取代基将附于化合物上表示，而多取代基可以遵循上述的定义。

用于生成本发明化合物的反应可以通过使用反应方案 I-IV 所示的反应来制备，可以用其它文献中已知或实验过程中示例的方法，如酯的水解，保护基团的裂解等标准操作制备。

这些反应可以线性序列使用合成以提供本发明化合物，或者也可以先合成各片断，然后通过反应方案中描述的烷基化反应连结起来。

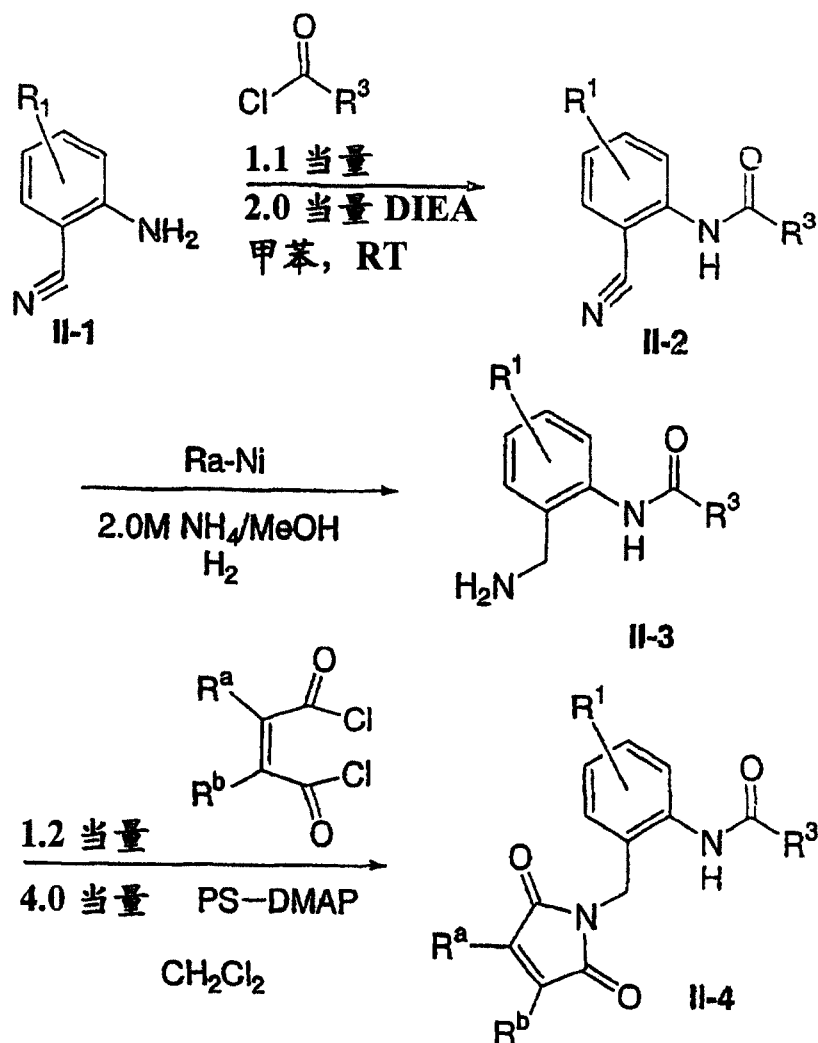
有时最终产物也会进一步修饰，例如对取代基进行加工，这些加工包括但不限于还原反应、氧化反应、烷基化反应、酰化反应和水解反应，这些反应是本领域中技术人员的常识。有时前述反应方案的进行顺序会根据反应的便利或避开不想要的反应物而有所改变。提供下述实施例以便于更全面理解本发明。这些实施例仅作说明，不应以任何方式解释为对本发明的限制。

反应方案 I



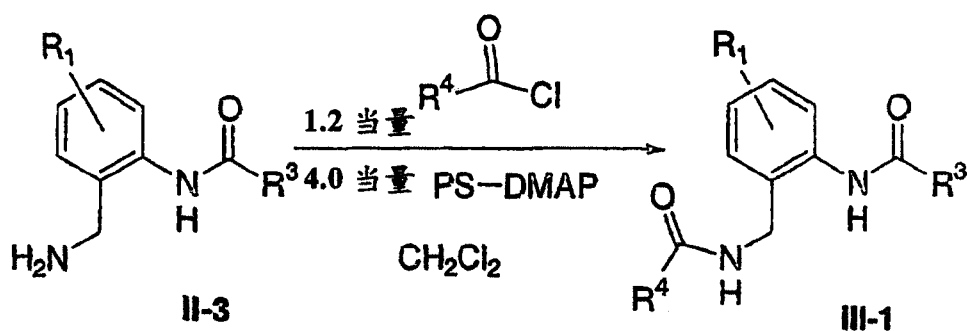
正如反应方案 I 所示，适当取代的邻甲基苯胺 I-1 在标准条件下乙酰化，得到相应的酰胺 I-2。中间体 I-2 可经标准溴化反应，得到苄基溴 I-3。中间体 I-3 可然后经过用多种氮亲核试剂亲核取代苄基溴，产生本发明苯甲酰胺化合物 I-4。

反应方案 II



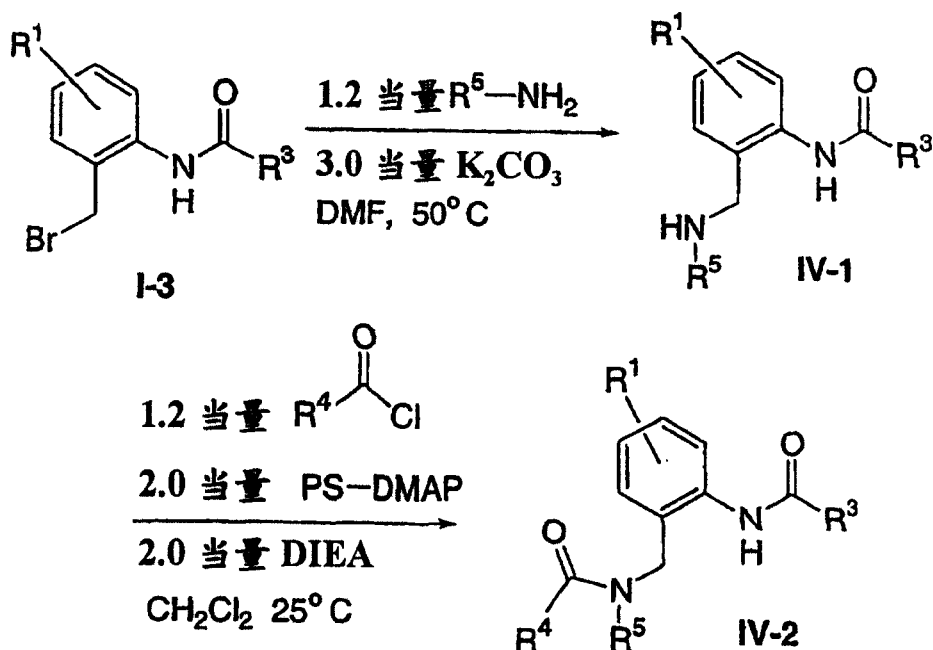
反应方案 II 说明本发明此化合物的制备，从适当取代的邻位氰基苯胺 II-1 开始，在标准条件下酰化生成产物 II-2，中间体 II-2 通过氢气下多相镍催化还原生成相应的苄胺化合物 II-3，再和适当取代的 1,2-二酰卤衍生物反应生成该相应的邻苯二甲酰亚胺基(phthalido-)苯甲酰胺，即本发明化合物 II-4。

反应方案 III



反应方案 III 说明了本发明化合物的制备, 从中间体 II-3 开始, 在标准条件下酰化生成苯甲酰胺化合物 III-1。

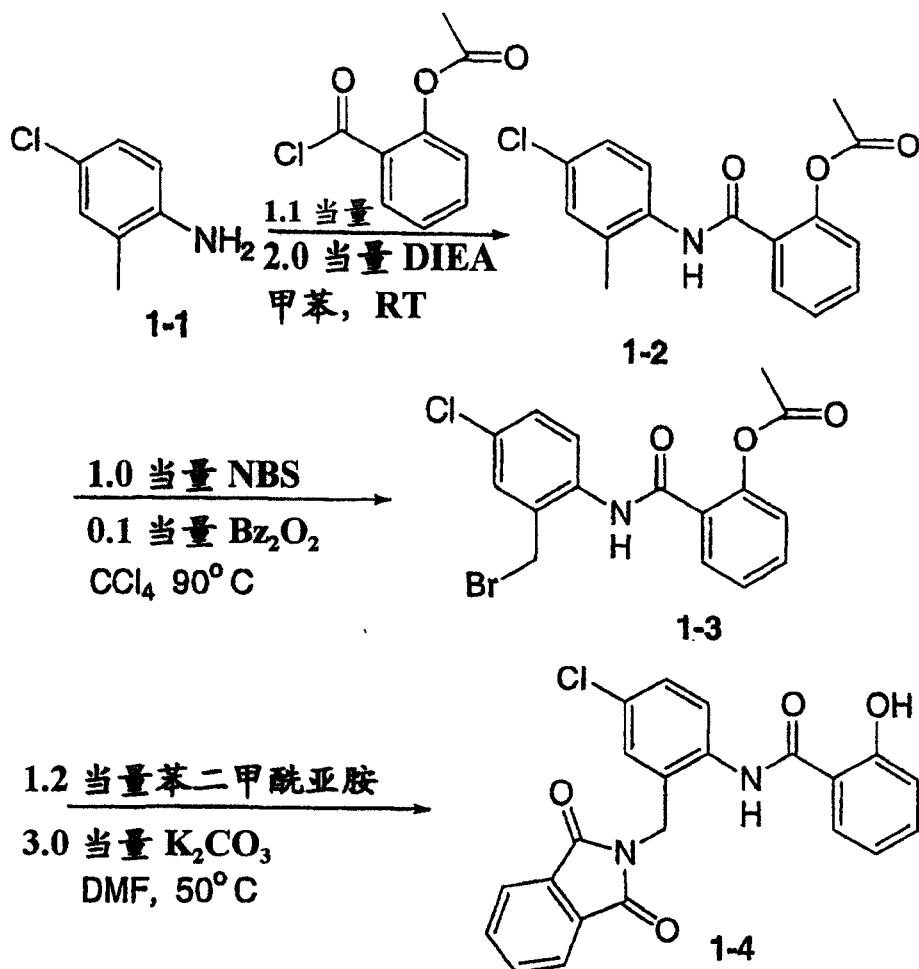
反应方案 IV



反应方案 IV 说明了本发明化合物的制备, 从中间 II-3 开始, 将苄基溴用带有官能团的伯胺(H_2NR^5)亲核取代, 生成相应的苄胺 IV-1, 在标准条件下酰化生成本发明苯甲酰胺化合物 IV-1。

有时前述反应方案的进行顺序会根据反应的便利或避开不想要的反应物而有所改变。提供下述实施例以便于更全面理解本发明。这些实施例仅作说明, 不应以任何方式解释为对本发明的限制。使用的特殊物质、种类和条件是为了进一步说明本发明, 而不是限制本发明的合理范围。

方案 1



乙酸 2-([(4-氯-2-甲基苯基)氨基]羰基)苯酯(1-2)

向搅拌的 4-氯-2-甲基苯胺[1-1,(10.0 g, 0.071 mol)]的甲苯溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(24.7 mL, 0.014 mol), 再缓缓加入乙酰水杨酰氯。搅拌混合物直至反应完全(通过 TLC 检查)。将反应液过滤并置真空干燥, 得到 9.4 g 的 1-2。通过 LCMS 分析: (乙腈/水/1%三氟乙酸, 4 min 梯度洗脱), 纯度为 88%, M+1 峰的质荷比为 304。

乙酸 2-([(2-溴甲基-4-氯苯基)氨基]羰基)苯酯(1-3)

1-2(9.4 g, 0.031 mol) 立即加入含有重结晶的 N-溴代琥珀酰亚胺(5.5 g, 0.031mol)和过氧化苯甲酰(0.75g 3.10 mmol)的四氯化碳溶液中, 反应加热到 90°C, 配以光照, 直至反应完全(通过 TLC 检查)。反应完成后, 倾去约 2/3 的溶剂并经小段硅胶柱过滤, 得到 10.5 g 的 1-

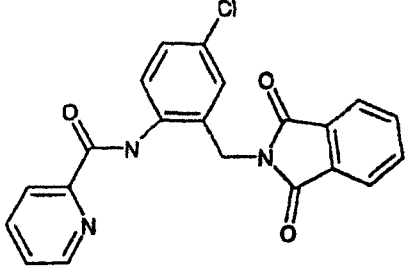
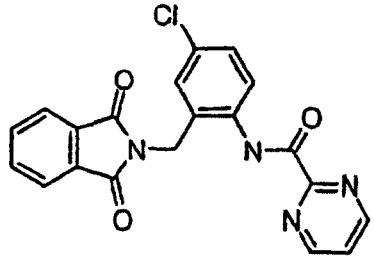
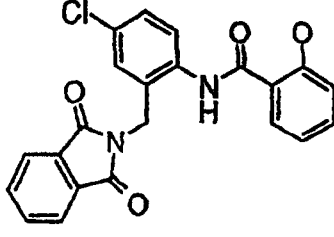
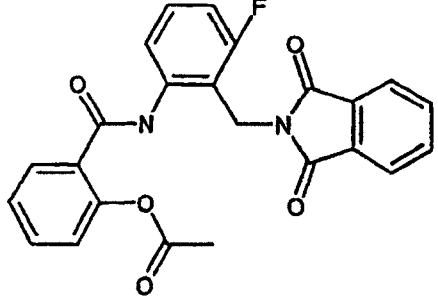
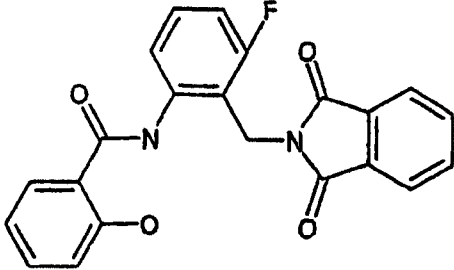
3. 通过 LCMS 分析: (乙腈/水/1% 三氟乙酸, 4 min 梯度洗脱), 纯度为 85%, M+1 峰的质荷比为 384。

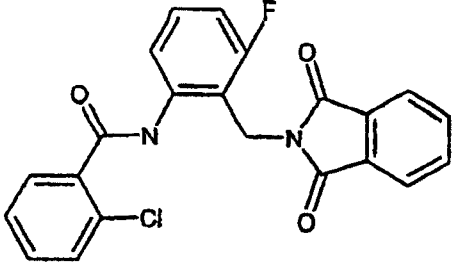
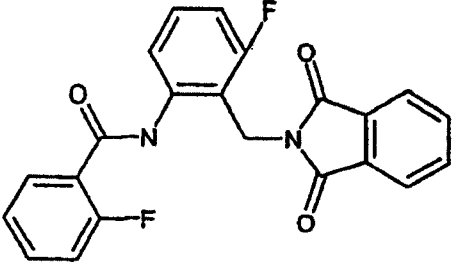
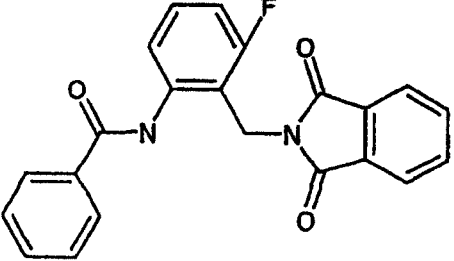
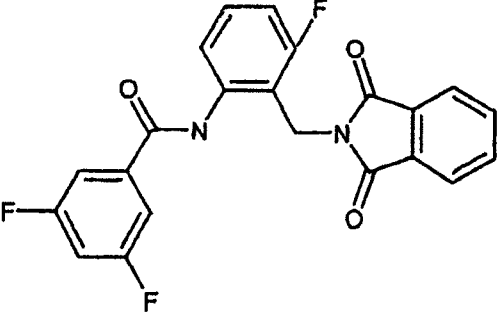
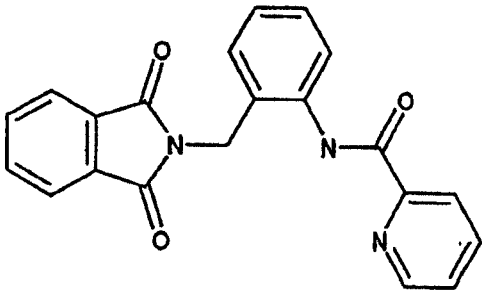
N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-2-羟基苯甲酰胺(1-4)

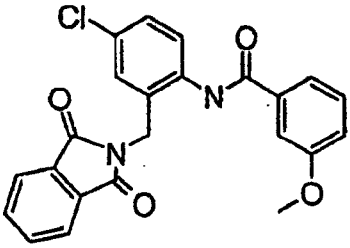
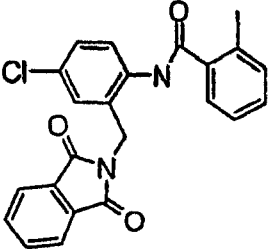
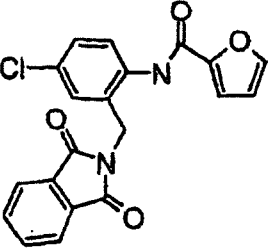
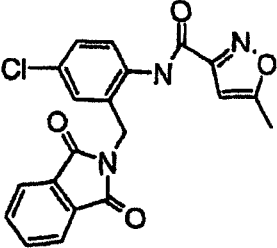
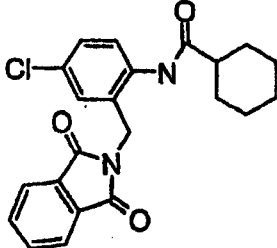
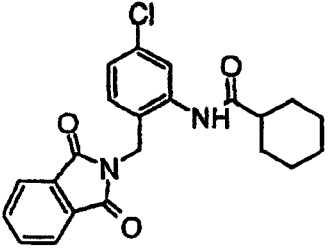
将化合物 1-3(6.0 g, 0.015 mol)溶于 50ml 的二甲基甲酰胺中。向该邻苯二甲酰亚胺(3.31g, 0.023 mol)中加入 K_2CO_3 (6.2 g, 0.045 mol)和催化量的碘化钾, 50℃ 搅拌过夜。反应完成后用乙酸乙酯稀释并以盐水洗涤(6 × 25ml), 得到 2.9 g 化合物 1-4 的混合物粗品, 以正相色谱柱纯化。 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) : 4.83 ppm(2H, S); 7.05 ppm(2H, m); 7.36 ppm(1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.6 Hz); 7.50 ppm(1H, dt, $J = 1.5$ Hz, 8.5Hz); 7.59 ppm(1H, d, $J = 2.4$ Hz); 7.75 ppm(3H, m); 7.91 ppm(2H, m); 8.18 ppm(1H, d, 7.2 Hz); 10.17 ppm(1H, s); 12.27 ppm(1H, s)。通过 LCMS 分析: 在 3.633min 处出现单峰(214 nm), (乙腈/水/1% 三氟乙酸, 4 min 梯度洗脱), $C_{22}H_{15}N_2O_4Cl$ (M+H) HRMS 计算值为 407.0799; 实测值为 407.0793(M+H)。

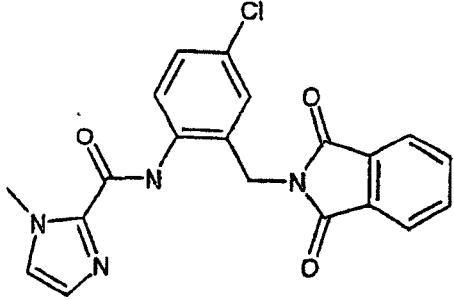
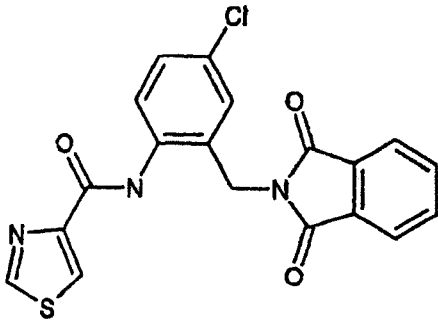
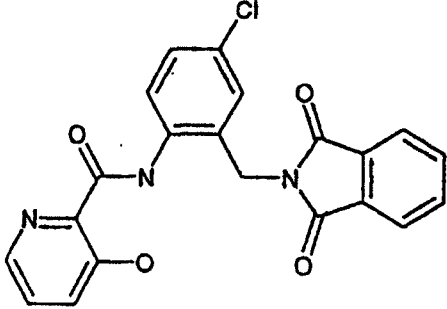
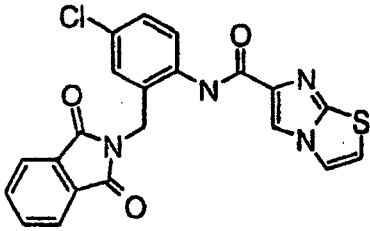
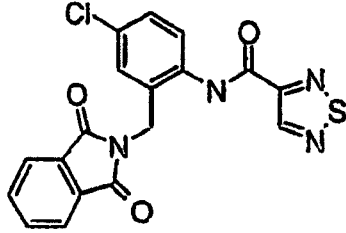
表 1 中的化合物如方案 1 所示合成, 只是将方案 1 中邻苯二甲酰亚胺, 更换为合适的含氮亲核试剂或反应方案 1 和 2 中邻苯二甲酰亚胺或 1,2-二酰氯化合物。所需试剂可以买到, 在文献中有描述, 或由有机合成领域的技术人员容易地合成。

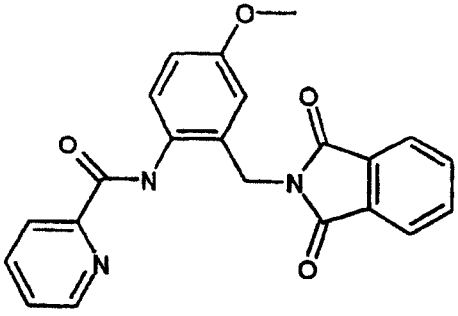
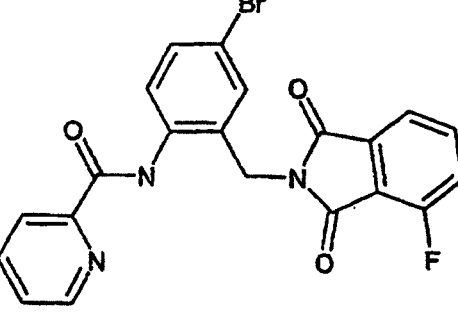
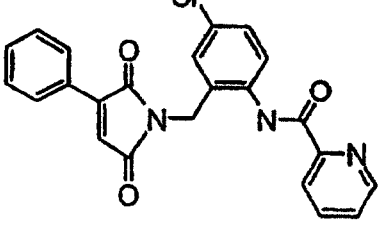
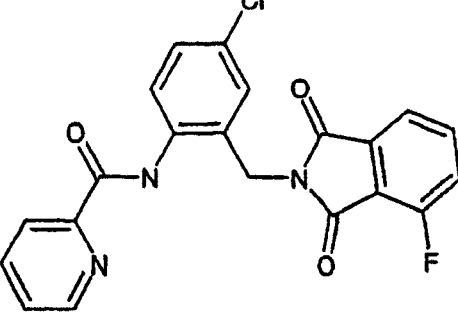
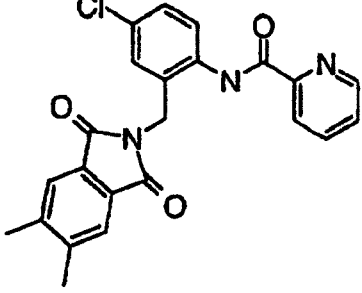
表 1

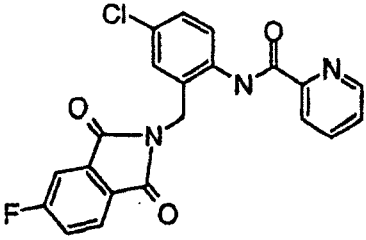
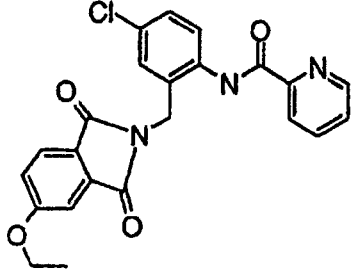
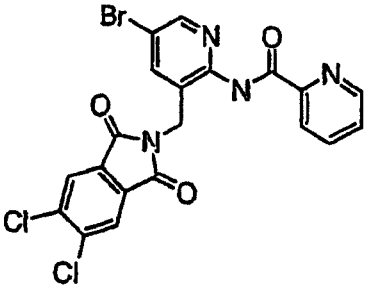
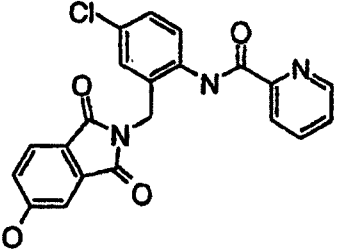
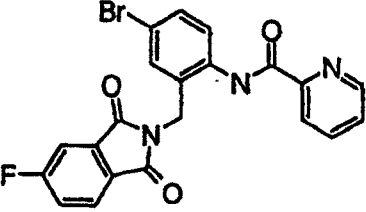
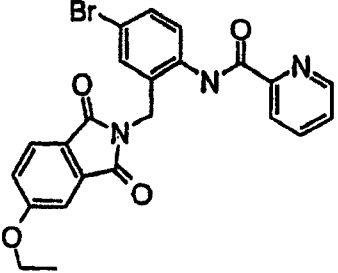
化合物	命名	MS M+1
	N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}吡啶-2-甲酰胺	392.8
	N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}咪唑-2-甲酰胺	393.8
	N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-2-羟基苯甲酰胺	407.8
	乙酸 2-[(2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-3-氟苯基)氨基]苯酯	433.4
	N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-3-氟苯基}-2-羟基苯甲酰胺	391.4

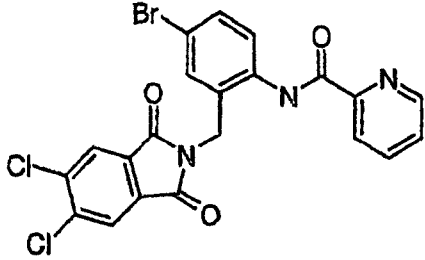
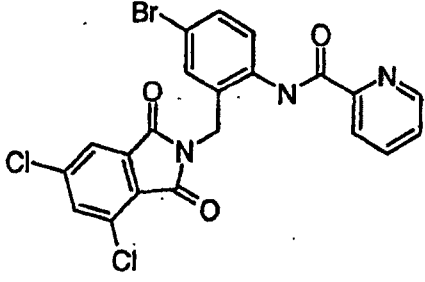
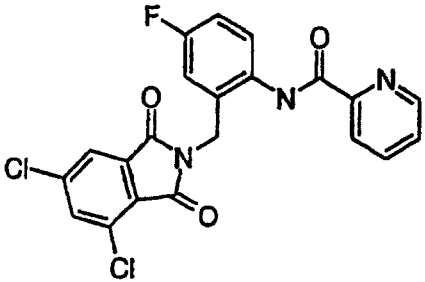
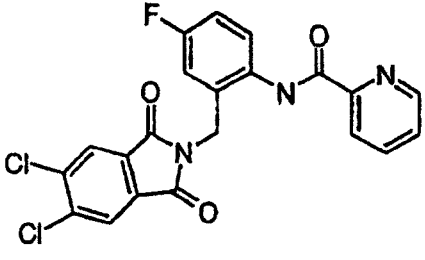
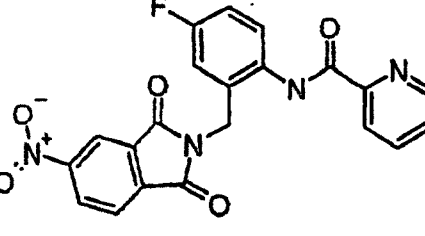
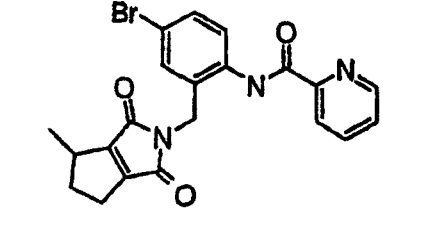
	<p>2-氯-N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-3-氟苯基}苯甲酰胺</p>	409.8
	<p>N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-3-氟苯基}-2-氟苯甲酰胺</p>	393.4
	<p>N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-3-氟苯基}苯甲酰胺</p>	375.3
	<p>N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-3-氟苯基}-3,5-二氟苯甲酰胺</p>	411.3
	<p>N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}吡啶-2-甲酰胺</p>	358.4

	<p>N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-3-甲氧基苯甲酰胺</p>	421.8
	<p>N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-2-甲基苯甲酰胺</p>	405.8
	<p>N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-2-糠酰胺</p>	381.8
	<p>N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺</p>	396.8
	<p>N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}环己烷甲酰胺</p>	397.8
	<p>N-{5-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}环己烷甲酰胺</p>	397.8

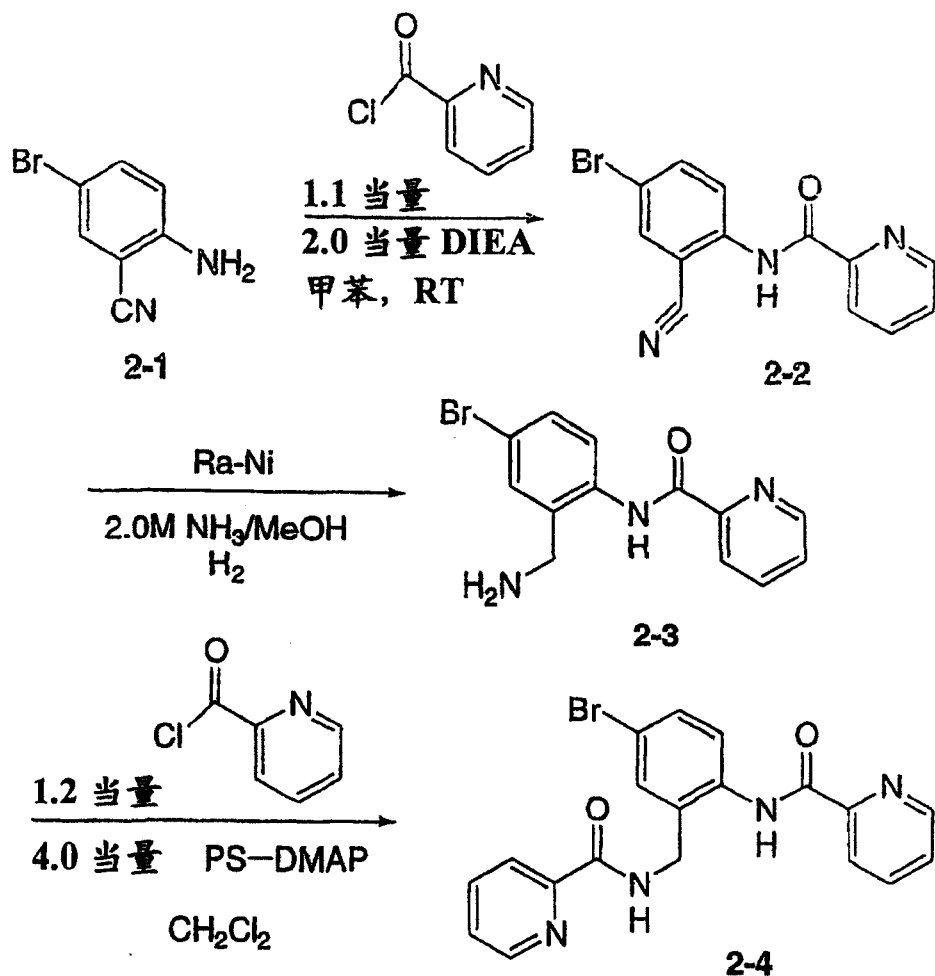
	<p>N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异咪唑-2-基)甲基]苯基}-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺</p>	395.8
	<p>N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异咪唑-2-基)甲基]苯基}-1,3-噻唑-4-甲酰胺</p>	398.8
	<p>N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异咪唑-2-基)甲基]苯基}-3-羟基吡啶-2-甲酰胺</p>	408.8
	<p>N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异咪唑-2-基)甲基]苯基}咪唑[2,1-b][1,3]-噻唑-6-甲酰胺</p>	437.9
	<p>N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异咪唑-2-基)甲基]苯基}-1,2,5-噻二唑-3-甲酰胺</p>	399.8

	<p>N-{2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-4-甲氧基苯基}吡啶-2-甲酰胺</p>	388.4
	<p>N-{4-溴-2-[(4-氟-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}吡啶-2-甲酰胺</p>	455.3
	<p>N-{4-氯-2-[(2,5-二氧代-3-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)甲基]苯基}吡啶-2-甲酰胺</p>	418.9
	<p>N-{4-氯-2-[(4-氟-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺</p>	410.8
	<p>N-{4-氯-2-[(5,6-二甲基-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺</p>	420.8

	N-{4-氯-2-[(5-氟-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺	410.8
	N-{4-氯-2-[(5-乙氧基-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺	436.9
	N-{5-溴-3-[(5,6-二氯-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]吡啶-2-基}-吡啶-2-甲酰胺	507.1
	N-{4-氯-2-[(5-羟基-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺	408.8
	N-{4-溴-2-[(5-氟-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺	455.2
	N-{4-溴-2-[(5-乙氧基-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺	481.3

	N-{4-溴-2-[(5,6-二氯-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺	506.1
	N-{4-溴-2-[(4,6-二氯-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺	506.1
	N-{2-[(4,6-二氯-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-4-氟苯基}-吡啶-2-甲酰胺	445.2
	N-{2-[(5,6-二氯-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]-4-氟苯基}-吡啶-2-甲酰胺	445.2
	N-{4-氟-2-[(5-硝基-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺	421.4
	N-{4-氟-2-[(4-甲基-1,3-二氧代-3,4,5,6-四氢环戊烷并[c]吡咯-2(1H)-基)甲基]苯基}-吡啶-2-甲酰胺	441.3

方案2



N-(4-溴-2-氰基苯基)吡啶-2-甲酰胺(2-2)

向搅拌着的 2-氨基-5-溴苯甲腈[2-1,(2.8 g,0.014 mol)]的甲苯溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(4.95mL,0.028 mol),再缓缓加入甲代吡啶酰氯(picolinoyl chloride)(2.74 g,0.015 mol)。搅拌混合物直至反应完全(通过 TLC 检查)。将反应液过滤并置真空干燥,得到 3g 的 2-2。通过 LCMS 分析:(乙腈/水/1% 三氟乙酸,4 min 梯度洗脱),纯度为 95%,M+1 峰的质荷比为 301。

N-[2-氨基-4-溴苯基]吡啶-2-甲酰胺(2-3)

2-2(3g, 0.0099 mol) 立即加入 2.0M 氨的甲醇溶液中,向该溶液中加入催化剂兰尼镍。将反应物用氢气球通气搅拌,直至反应完全(通过 TLC 检查)。反应完全后,将反应液过滤,移去溶剂,得到 2.9g

的 2-3。通过 LCMS 分析: (乙腈/水/1% 三氟乙酸, 4 min 梯度洗脱), 纯度为 95%, M+1 峰的质荷比为 306。

N-{5-溴-2-[(吡啶-2-基羰基)氨基]苄基}吡啶-2-甲酰胺(2-4)

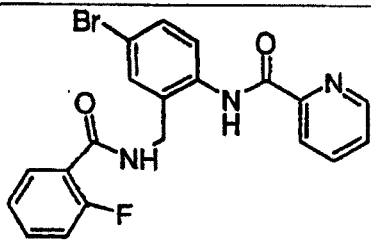
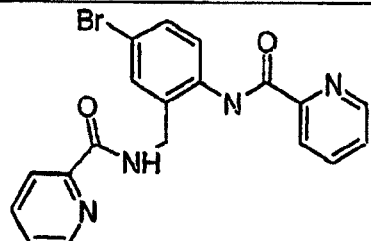
将化合物 2-3(0.050g, 0.16 mmol) 溶于 6ml 的二氯甲烷。向反应器中加入 N,N-二异丙基乙胺(0.06mL, 0.32mmol)和(200mg, 0.32mmols, 1.49 mmol/gram), 再加入甲代吡啶酰氯(0.057g, 0.32mmol)。搅拌混合物直至反应完全(通过 TLC 检查)。过滤化合物, 移去溶剂, 在质谱的指导下经 LC/MS 纯化, 得到 46 mg(70%) 的标题化合物。

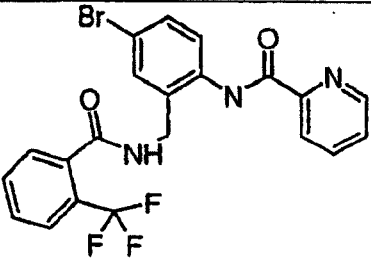
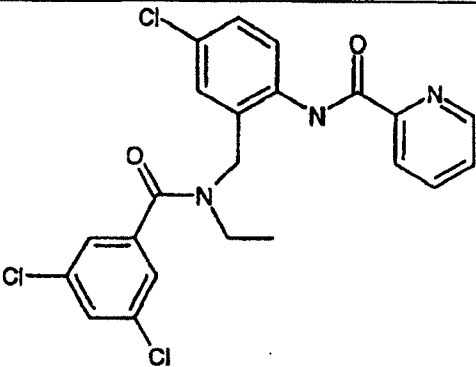
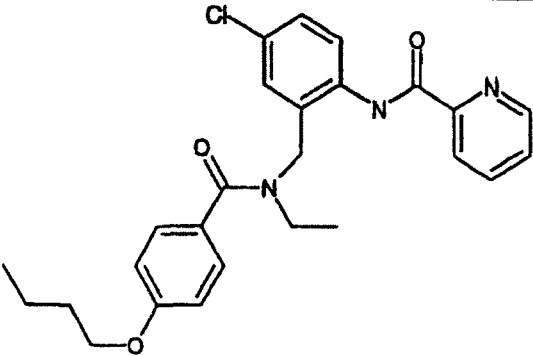
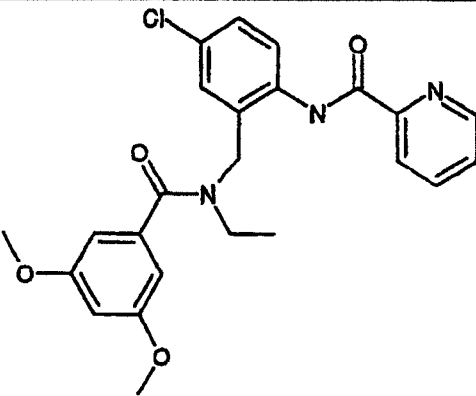
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.89 ppm (s, 2H), 8.43 ppm (m, 2H), 8.22 ppm (m, 2H), 8.13 ppm (t, $J=4$ Hz, 1H), 8.0 ppm (s, 1H), 7.81 ppm (m, 2H), 7.41 ppm (m, 1H), 7.2 ppm (m, 2H), 4.22 ppm (d, $J=4$ Hz, 2H);

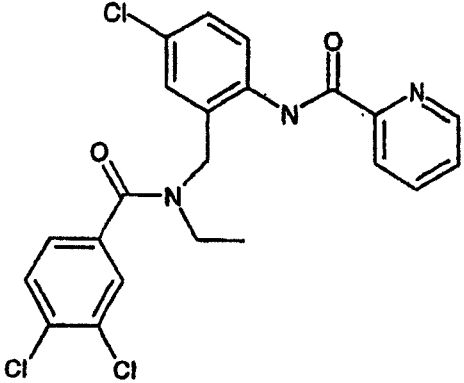
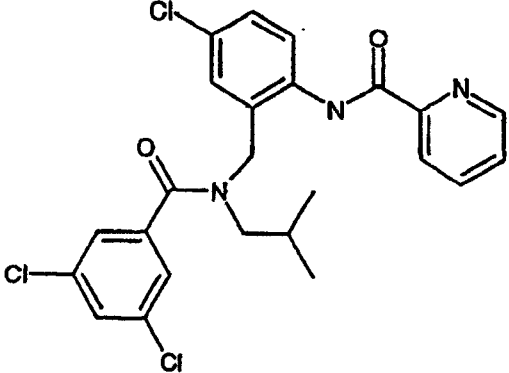
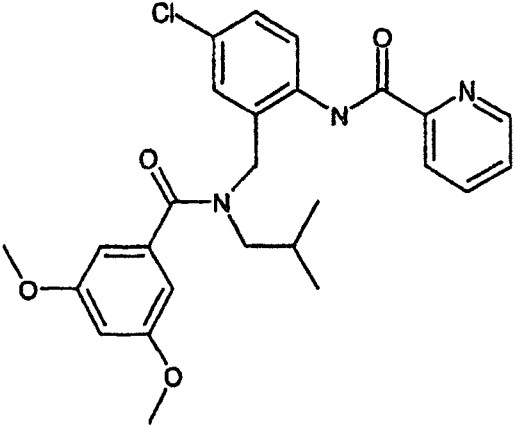
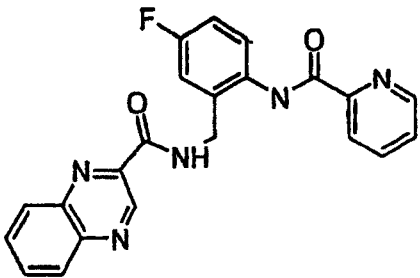
$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2(\text{M}+1)$ HRMS 计算值: 411.0451; 实测值: 411.0444。

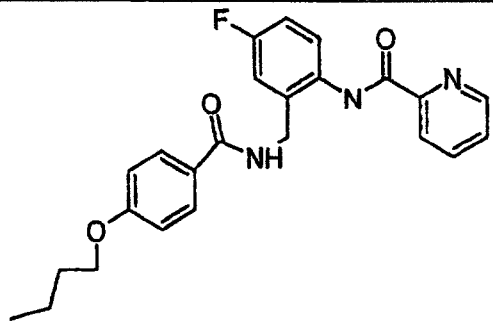
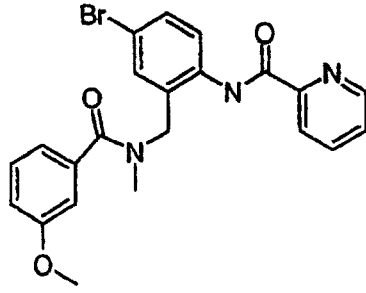
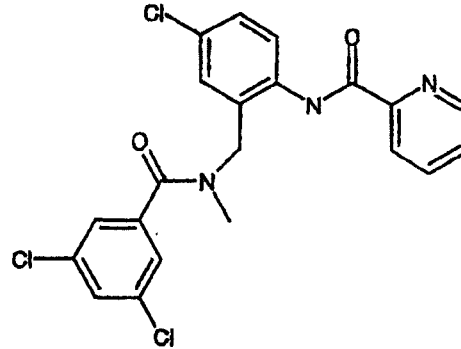
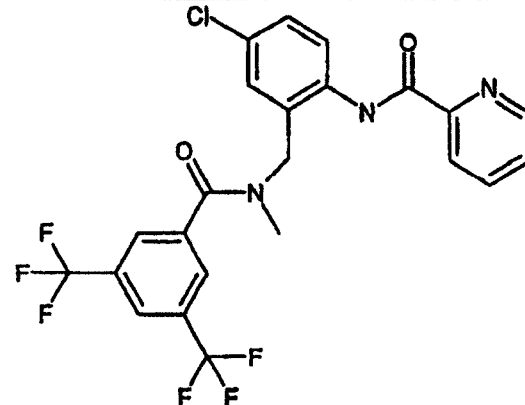
表 2 中的化合物如方案 2 所示合成, 只是将方案 2 中甲代吡啶酰氯更换为适当取代的酰氯、反应方案 3 中适当取代的酰氯, 或反应方案 4 中适当取代的伯胺和酰氯。所需试剂可以买到, 在文献中有描述, 或由有机合成领域的技术人员容易地合成。

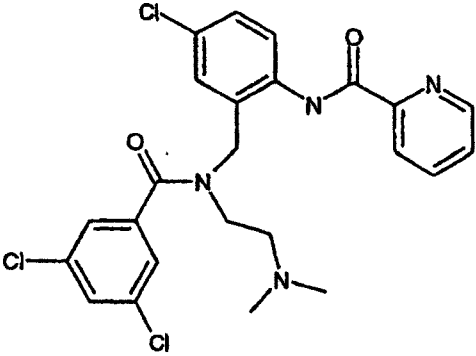
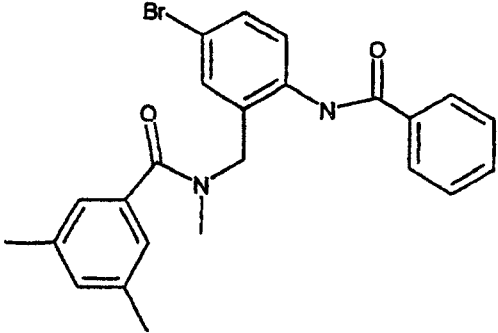
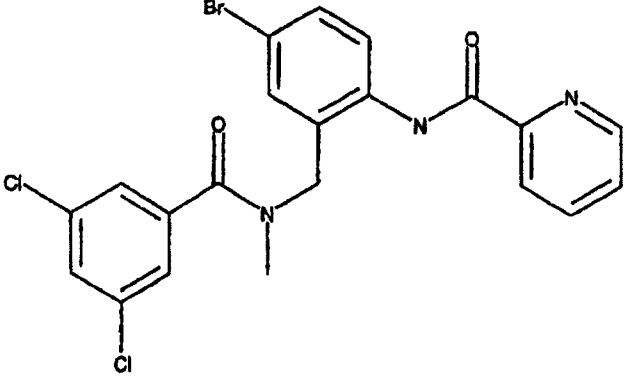
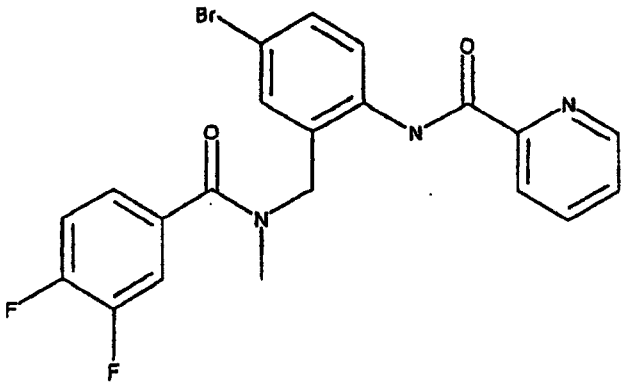
表 2

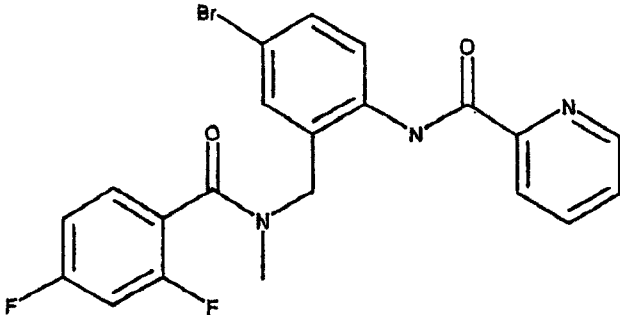
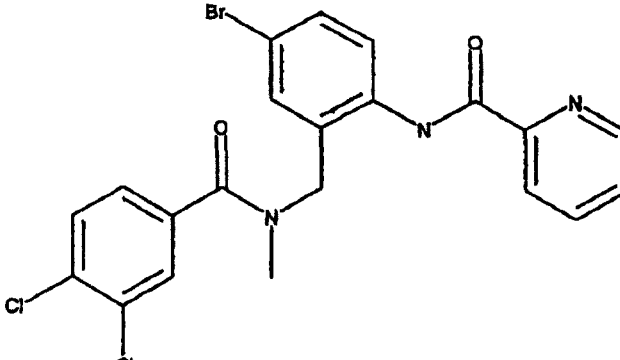
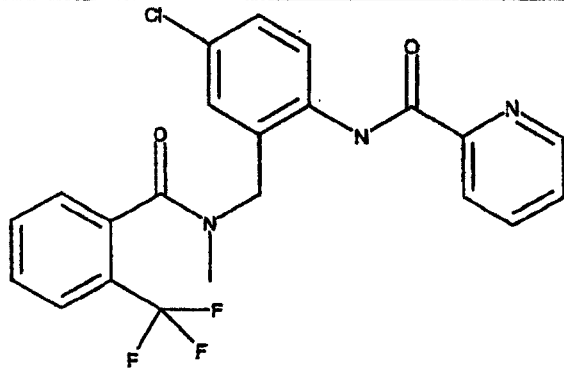
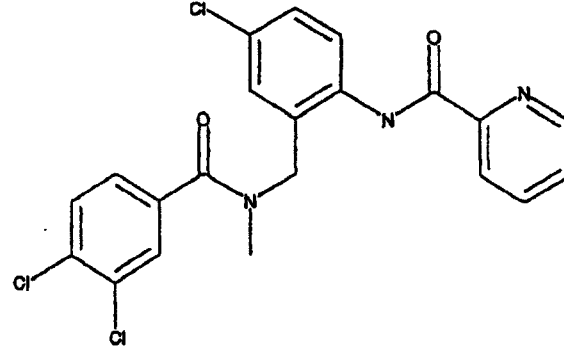
化合物	命名	MS M+1
	N-(4-溴-2-[(2-氟苯)氨基]甲基)苯基)-吡啶-2-甲酰胺	429.3
	N-(5-溴-2-[(吡啶-2-基羰基)氨基]苄基)-吡啶-2-甲酰胺	412.3

	N-[4-溴-2-({[2-(三 氟甲基)苯甲酰基] 氨基}甲基)苯基]- 吡啶-2-甲酰胺	479.3
	N-(4-氯-2-{{[3,5- 二氯苯甲酰基](乙 基)氨基}甲基}苯 基)-吡啶-2-甲酰 胺	463.8
	N-(2-{{[4-丁氧基 苯甲酰基](乙基) 氨基}甲基}-4-氯 苯基)-吡啶-2-甲 酰胺	467
	N-(4-氯-2-{{[3,5- 二甲氧基苯甲酰 基](乙基)氨基}甲 基}苯基)-吡啶-2- 甲酰胺	454.9

	<p>N-(4-氯-2-[(3,4-二氯苯甲酰基)(乙基)氨基]甲基}苯基)-吡啶-2-甲酰胺</p>	463.8
	<p>N-(4-氯-2-[(3,5-二氯苯甲酰基)(异丁基)氨基]甲基}苯基)-吡啶-2-甲酰胺</p>	491.8
	<p>N-(4-氯-2-[(3,5-二甲氧基苯甲酰基)(异丁基)氨基]甲基}苯基)-吡啶-2-甲酰胺</p>	483
	<p>N-{5-氟-2-[(吡啶-2-基-羰基)氨基]苄基}-喹啉-2-甲酰胺</p>	402.4

	N-(2-{{{(4-丁氧基苯甲酰基)氨基}甲基}-4-氟苯基)-吡啶-2-甲酰胺	422.5
	N-(4-溴-2-{{{(3-甲氧基苯甲酰基)(甲基)氨基}甲基}苯基)-吡啶-2-甲酰胺	455.3
	N-(4-氯-2-{{{(3,5-二氯苯甲酰基)(甲基)氨基}甲基}苯基)-吡啶-2-甲酰胺	449.7
	N-(2-{{{(3,5-双(三氟甲基)苯甲酰基)(甲基)氨基}甲基}-4-氯苯基)-吡啶-2-甲酰胺	516.8

	<p>N-[4-氯-2-((3,5-二氯苯甲酰基)[2-(二甲氨基)乙基]氨基}甲基)苯基]-吡啶-2-甲酰胺</p>	506.8
	<p>N-[2-(苯甲酰氨基)-5-溴苄基]-N,3,5-三甲基苯甲酰胺</p>	452.4
	<p>N-(4-溴-2-((3,5-二氯苯甲酰基)(甲基)氨基]甲基)苯基)-吡啶-2-甲酰胺</p>	494.2
	<p>N-(4-溴-2-((3,4-二氟苯甲酰基)(甲基)氨基]甲基)苯基)-吡啶-2-甲酰胺</p>	461.3

	N-(4-溴-2-[(2,4-二氟苯甲酰基)(甲基)氨基]甲基}苯基)-吡啶-2-甲酰胺	461.3
	N-(4-溴-2-[(3,4-二氯苯甲酰基)(甲基)氨基]甲基}苯基)-吡啶-2-甲酰胺	494.2
	N-[4-氯-2-((甲基[2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}甲基)苯基]-吡啶-2-甲酰胺	448.2
	N-(4-氯-2-[(3,4-二氯苯甲酰基)(甲基)氨基]甲基}苯基)-吡啶-2-甲酰胺	449.7

尽管参照某些具体的实施方案对本发明方法和方案进行了描述和说明，本领域的技术人员将仍然会认识到：对本发明方法和方案所做的各种变通、更改、修饰、取代、删除或增加，包括于本发明

的主旨和范围内。例如，除上文所示具体剂量外，有效剂量可以根据用以上本发明指明的化合物治疗各适应症的哺乳动物反应的变化做适当调整。