



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102977086 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 01

(21) 申请号 201210486921. 4

A61K 31/4245(2006. 01)

(22) 申请日 2008. 06. 05

A61P 25/18(2006. 01)

(30) 优先权数据

60/942, 553 2007. 06. 07 US

(56) 对比文件

W0 2005080397 A2, 2005. 09. 01, 第1-61页.

W0 2007021309 A1, 2007. 02. 22, 第3页第1

段至第6页第2段, 第17页化合物12.2, 权利要求5-6.

W0 2006123255 A2, 2006. 11. 23, 第1-58页.

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

审查员 高义

(72) 发明人 乔舒亚·克莱顿 伊恩·埃格尔

詹姆斯·恩普菲尔德

詹姆斯·福尔默 梅思文·艾萨克

马缚鹏 阿布德尔马利克·斯拉西

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 张永新

(51) Int. Cl.

C07D 413/04(2006. 01)

C07D 487/08(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

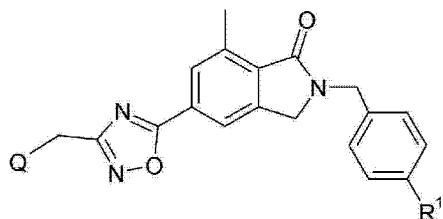
权利要求书2页 说明书16页

(54) 发明名称

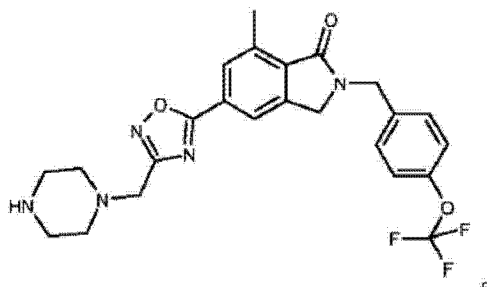
噁二唑衍生物配体及其作为亲代谢性谷氨酸受体增效剂842的用途

(57) 摘要

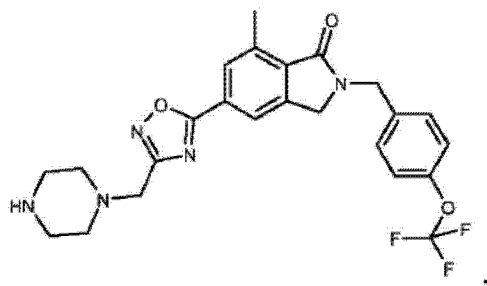
本发明为噁二唑衍生物配体及其作为亲代谢性谷氨酸受体增效剂842的用途。本发明披露式I化合物或其药用盐, 其中R¹和Q如说明书中所定义, 制备所述化合物的方法、含有所述化合物的药物组合物和使用所述化合物的方法。



1. 化合物 7-甲基-5-(3-(哌嗪-1-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-(4-三氟甲氧基苄基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮或其药用盐作为 mGluR2 受体增效剂在制备用于治疗烟草产品脱瘾的药物中的用途,所述化合物具有下述结构:

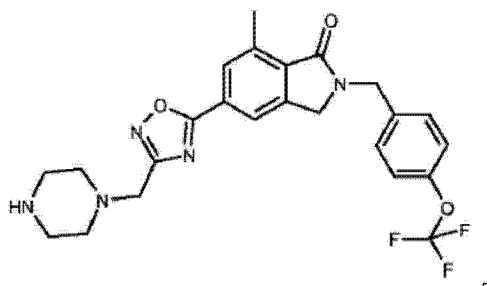


2. 化合物 7-甲基-5-(3-(哌嗪-1-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-(4-三氟甲氧基苄基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮或其药用盐作为 mGluR2 受体增效剂在制备用于治疗精神活性物质脱瘾的药物中的用途,所述化合物具有下述结构:

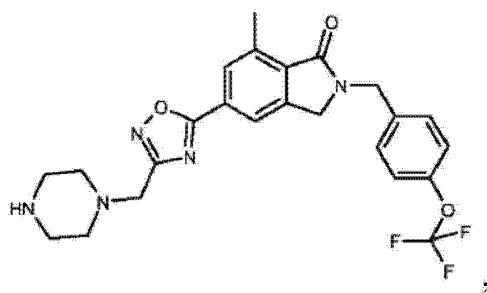


其中所述精神活性物质是尼古丁。

3. 包含化合物 7-甲基-5-(3-(哌嗪-1-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-(4-三氟甲氧基苄基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮或其药用盐作为 mGluR2 受体增效剂和药用载体或赋形剂的药物组合物在制备用于治疗烟草产品脱瘾的药物中的用途,所述化合物具有下述结构:



4. 包含化合物 7-甲基-5-(3-(哌嗪-1-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-(4-三氟甲氧基苄基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮或其药用盐作为 mGluR2 受体增效剂和药用载体或赋形剂的药物组合物在制备用于治疗精神活性物质脱瘾的药物中的用途,所述化合物具有下述结构:



其中所述精神活性物质是尼古丁。

噁二唑衍生物配体及其作为亲代谢性谷氨酸受体增效剂 842 的用途

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2008年6月5日;申请号:200880019154.8;发明名称:噁二唑衍生物配体及其作为亲代谢性谷氨酸受体增效剂 842 的用途)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及起到谷氨酸受体增效剂作用的新化合物、制备它们的方法,含有它们的药物组合物以及它们在治疗中的用途。

背景技术

[0003] 亲代谢性谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptors, mGluR)构成了GTP结合蛋白(G-蛋白)偶联受体的家族,这些受体被谷氨酸活化,且在包括神经可塑性、神经发育和神经变性在内的中枢神经系统的突触活性(synaptic activity)中起着重要的作用。

[0004] mGluRs在完整哺乳动物神经元中的活化引起了一种或多种下列的反应:磷脂酶C的活化;磷酸肌醇(PI)水解的增加;细胞内钙释放;磷脂酶D的活化;腺苷酸环化酶的活化或抑制;环腺苷酸(cAMP)形成的增加或减少;鸟苷酸环化酶的活化;环鸟苷酸(cGMP)形成的增加;磷脂酶A₂的活化;花生四烯酸释放的增加;以及电压-和配体-门控性离子通道活性的增加或减少。(Schoepp et al., 1993, Trends Pharmacol. Sci., 14:13; Schoepp, 1994, Neurochem. Int., 24:439; Pin et al., 1995, Neuropharmacology 34:1; Bordini & Ugolini, 1999, Prog. Neurobiol. 59:55)。

[0005] 已鉴定了八种mGluR亚型,基于基本序列相似性、信号转导连接和药理学分布,将这些亚型分为三组。第I组mGluR包括mGluR1和mGluR5,其使磷脂酶C活化,并且产生细胞内钙信号。第II组mGluRs(mGluR2和mGluR3)和第III组mGluRs(mGluR4、mGluR6、mGluR7和mGluR8)介导腺苷酸环化酶活性和环腺苷酸水平的抑制作用。对于综述,参见Pin et al., 1999, Eur. J. Pharmacol., 375:277-294。

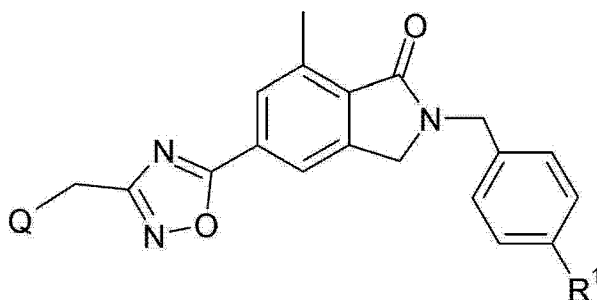
[0006] mGluR家族受体的活性牵涉在哺乳动物CNS中的多种正常过程中,并且为用于治疗多种神经障碍和精神障碍的化合物的重要靶标。mGluRs的活化需要诱导海马长时程增强和小脑长时程抑制(Bashir et al., 1993, Nature, 363:347; Bortolotto et al., 1994, Nature, 368:740; Aiba et al., 1994, Cell, 79:365; Aiba et al., 1994, Cell, 79:377)。mGluRs活化在伤害感受和痛觉缺失中的作用也得到了证明(Meller et al., 1993, Neuroreport, 4:879; Bordini & Ugolini, 1999, Brain Res., 871:223)。此外, mGluRs的活化已经暗示了在多种其它正常过程中起到调节性作用,这些过程包括突触传递、神经元发育、凋亡神经元死亡、突触可塑性、空间学习、嗅觉记忆、心搏的中心控制、醒觉、运动控制及前庭眼球反射的控制(Nakanishi, 1994, Neuron, 13:1031; Pin et al., 1995, Neuropharmacology, 参见上文; Knopfel et al., 1995, J. Med. Chem., 38:1417)。

[0007] 在阐明 mGluRs 的神经生理学作用时,最新进展已将这受体确定为治疗急性和慢性神经障碍、急性和慢性精神障碍以及慢性和急性疼痛障碍的有希望的药物靶标。由于 mGluRs 的生理学和病理生理学的显著意义,因此需要可以调节 mGluR 功能的新药和化合物。

发明内容

[0008] 我们已经确证了调节 mGluR 功能的一类化合物。在一个方面,本发明提供式 I 化合物或其药用盐、水合物、溶剂化物、光学异构体或它们的组合:

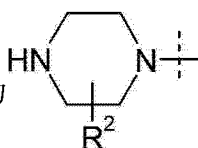
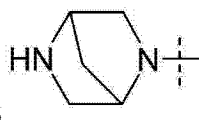
[0009]



[0010] 式 I

[0011] 其中

[0012] R^1 为卤素或卤代 C_{1-3} 烷氧基;

[0013] Q 为  或  以及

[0014] R^2 为氢或 C_{1-3} 烷基。

[0015] 本发明也提供了制备式 I 化合物的方法。

[0016] 本发明还提供药物组合物,其包含式 I 化合物和药用载体或赋型剂;另一方面,本发明提供在需要治疗的动物中治疗或预防谷氨酸机能障碍 (glutamate dysfunction) 相关的神经障碍和精神障碍的方法。所述方法包括将治疗有效量的式 I 化合物或包含所述量式 I 化合物的药物组合物给药至动物的步骤。

[0017] 本发明也提供式 I 化合物或其药用盐或其溶剂化物在制备用于治疗本发明讨论的任何病症的药物中的用途。

[0018] 另外,本发明提供式 I 化合物或其药用盐或其溶剂化物,其用于治疗。

具体实施方式

[0019] 本申请描述的化合物显示出了作为亲代谢性谷氨酸受体调节剂的活性,更具体地,显示出了作为 mGluR2 受体增效剂的活性。本发明的化合物被预期可作为药物而用于治疗中,特别是用于谷氨酸功能失调相关的神经障碍和精神障碍的治疗中。

[0020] 定义

[0021] 在本说明书中,除非另有说明,本说明书中使用的命名法通常遵循 Nomenclature of Organic Chemistry, A、B、C、D、E、F 及 H 部分, Pergamon Press, Oxford, 1979 中说明的实

例和规则,其在将示例的化学结构名称和命名化学结构的规则引入作为参考。任选地,化合物的名称可用化学命名程序(ACD/ChemSketch, Version 5.09/September 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada)来生成。

[0022] 本申请所使用的术语“C₁₋₃ 烷基”是指含有一至 3 个碳原子的直链、支链或环状烷基,并包括甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基等等。

[0023] 本申请所使用的术语“卤代 C₁₋₃ 烷氧基”是指具有 1-3 个碳原子且具有至少一个卤素取代基的直链或支链烷氧基,包括氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基、三氟丙氧基、氟异丙氧基等。

[0024] 本申请所使用的术语“卤素”是指卤素,包括放射形式的或非放射形式的氟、氯、溴、碘。

[0025] 符号“Δ”当使用时是指加热或施加热量。

[0026] 术语“药用盐”是指对患者给药相容的酸加成盐或碱加成盐。

[0027] “药用的酸加成盐”是由式 I 表示的化合物的任意无毒性有机酸加成盐或无机酸加成盐。形成适当盐的示例性无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,以及酸式金属盐例如正磷酸一氢钠和硫酸氢钾。形成适当盐的示例性有机酸包括单羧酸、二羧酸或三羧酸。这类酸的示例例如有乙酸、羟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、对甲苯磺酸和其它磺酸例如甲磺酸和 2-羟基乙磺酸。在化合价允许的情况下,可以形成单酸式盐或二酸式盐,所述盐可以以水合物、溶剂化物或基本上无水的形式存在。一般而言,与这些化合物的游离碱形式相比,这些化合物的酸加成盐在水和多种亲水的有机溶剂中更易溶,并且通常表现出更高的熔点。其它非药用盐(例如草酸盐类)可以用于,例如分离式 I 化合物,以供实验室使用或用于随后转化为药用酸加成盐。

[0028] “溶剂化物”是指晶格中结合有适当溶剂分子的式 I 化合物或式 I 化合物的药用盐。适当的溶剂为以溶剂化物的形式给药时生理学上容许的剂量。适当溶剂的实例为乙醇、水等等。当水为溶剂时,该分子称为水合物。

[0029] 术语“立体异构体”是单个分子所有异构体的总括,这些异构体仅在空间上原子取向不同。它包括镜像异构体(对映异构体)、几何(顺/反)异构体和具有不止一个手性中心但彼此不是镜像的化合物的异构体(非对映异构体)。

[0030] 术语“治疗(treat)”或“治疗(treating)”是指缓解症状,暂时或永久地消除症状的病因,或者防止或减缓指定的疾病或病症的症状表现。

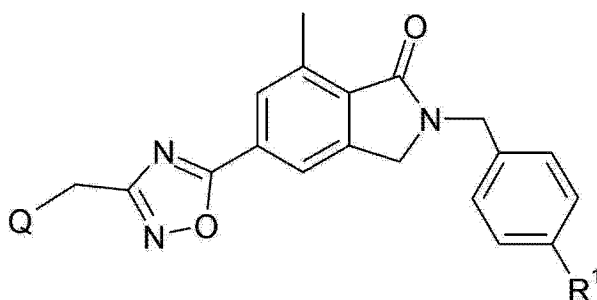
[0031] 术语“治疗有效量”是指治疗指定的疾病或病症有效的化合物的量。

[0032] 术语“药用载体”是指为形成药物组合物(即能够给药于患者的剂型)而与有效成分混合的无毒性的溶剂、分散剂、赋形剂、辅料或其它物质。这样的载体的一个实例是通常用于肠胃外给药的药用油。

[0033] 具体地,本发明涉及以下方面:

[0034] 1. 式 I 化合物或其药用盐、水合物、溶剂化物、光学异构体或它们的组合:

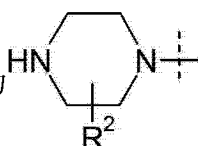
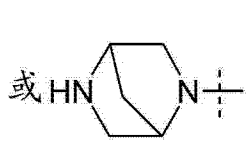
[0035]



[0036] 式 I

[0037] 其中

[0038] R^1 为卤素或卤代 C_{1-3} 烷氧基；

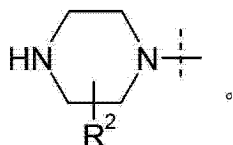
[0039] Q 为  或 , 以及

[0040] R^2 为氢或 C_{1-3} 烷基。

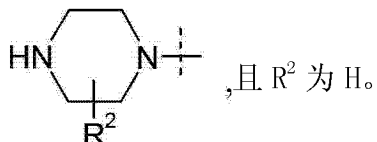
[0041] 2. 项 1 的化合物或其药用盐、水合物、溶剂化物、光学异构体, 其中 R^1 为氯或三氟甲氧基。

[0042] 3. 项 2 的化合物或其药用盐、水合物、溶剂化物、光学异构体, 其中 R^1 为三氟甲氧基。

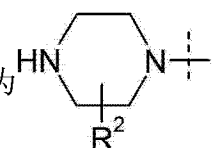
[0043] 4. 项 1 的化合物或其药用盐、水合物、溶剂化物、光学异构体, 其中 Q 为



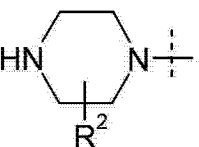
[0044] 5. 项 4 的化合物或其药用盐、水合物、溶剂化物、光学异构体, 其中 Q 为



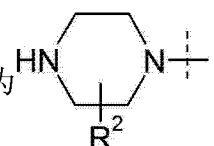
[0045] 6. 项 1 的化合物或其药用盐、水合物、溶剂化物、光学异构体, 其中 R^1 为氯或三氟

甲氧基, 且 Q 为 。

[0046] 7. 项 6 的化合物或其药用盐、水合物、溶剂化物、光学异构体, 其中 R^1 为三氟甲氧

基, 且 Q 为 。

[0047] 8. 项 1 的化合物或其药用盐、水合物、溶剂化物、光学异构体, 其中 R^1 为氯或三氟

甲氧基, Q 为 , 其中 R^2 为 H。

[0048] 9. 项 1 的化合物或其药用盐、水合物、溶剂化物、光学异构体, 其中 R^1 为氯或三氟

甲氧基,且 Q 为 。

[0049] 10. 项 1 的化合物,所述化合物选自:

[0050] 7-甲基-5-(3-(哌嗪-1-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-(4-三氟甲氧基苄基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮;

[0051] 2-(4-氯-苄基)-5-[3-(2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-7-甲基-2,3-二氢异吲哚-1-酮;

[0052] 2-(4-氯-苄基)-7-甲基-5-[3-(3-甲基-哌嗪-1-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2,3-二氢异吲哚-1-酮;

[0053] 2-(4-氯-苄基)-7-甲基-5-(3-(哌嗪-1-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮;

[0054] 2-(4-氯-苄基)-7-甲基-5-[3-(2-甲基-哌嗪-1-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2,3-二氢异吲哚-1-酮;或

[0055] 2-(4-氯-苄基)-7-甲基-5-[3-(2-甲基-哌嗪-1-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2,3-二氢异吲哚-1-酮。

[0056] 11. 一种药物组合物,其包含项 1-10 任一项所述的化合物和药用载体或赋型剂。

[0057] 12. 项 1-10 任一项所述的化合物,用作药物。

[0058] 13. 项 1-10 任一项所述的化合物在制备用于治疗谷氨酸功能失调相关的神经障碍和精神障碍的药物中的用途。

[0059] 14. 项 13 所述的用途,其中所述神经障碍和精神障碍选自继发于心脏旁路手术和移植的大脑缺陷、中风、脑缺血、脊髓创伤、头部创伤、围产期低氧、心脏停搏、低血糖性神经损伤、痴呆、AIDS-诱导的痴呆、阿尔茨海默氏病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、眼部损伤、视网膜病、认知障碍、特发性和药物诱导的帕金森病、包括震颤、癫痫、惊厥的肌痉挛和肌痉挛状态相关的障碍、继发于长期癫痫持续状态的大脑缺陷、偏头痛、偏头痛性头痛、尿失禁、精神活性物质耐受、精神活性物质脱瘾、精神病、精神分裂症、焦虑症、泛化性焦虑症、惊恐性障碍、社交恐怖、强迫性障碍和创伤后精神紧张性障碍(PTSD)、心境障碍、抑郁症、躁狂症、双相性精神障碍、生理节律障碍、时差综合征、轮班工作综合征、三叉神经痛、听觉缺失、耳鸣、眼睛的黄斑变性、呕吐、脑水肿、疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、重度疼痛、顽固性疼痛、神经性疼痛、炎症性疼痛和创伤后疼痛、迟发性运动障碍、睡眠障碍、昏睡病、注意力缺陷/多动症和行为障碍。

[0060] 15. 一种在需要治疗的动物中治疗或预防谷氨酸功能失调相关的神经障碍和精神障碍的方法,所述方法包括向所述动物给药治疗有效量的项 1-10 任一项所述的化合物的步骤。

[0061] 16. 一种在需要治疗的动物中治疗或预防谷氨酸功能失调相关的神经障碍和精神障碍的方法,所述方法包括向所述动物给药治疗有效量的项 11 所述的药物组合物。

[0062] 17. 项 15 或 16 所述的方法,其中神经障碍和精神障碍选自继发于心脏旁路手术和移植的大脑缺陷、中风、脑缺血、脊髓创伤、头部创伤、围产期低氧、心脏停搏、低血糖性神经损伤、痴呆、AIDS-诱导的痴呆、阿尔茨海默氏病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、眼部损伤、视网膜病、认知障碍、特发性和药物诱导的帕金森病、包括震颤、癫痫、惊厥的肌痉挛和

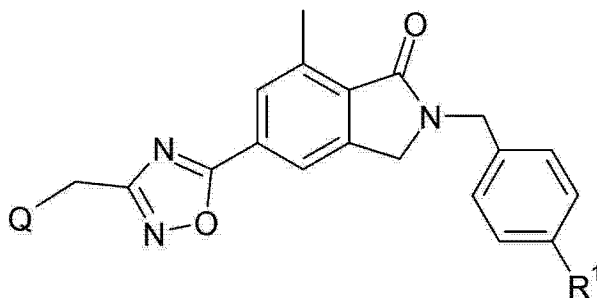
肌痉挛状态相关的障碍、继发于长期癫痫持续状态的大脑缺陷、偏头痛、偏头痛性头痛、尿失禁、精神活性物质耐受、精神活性物质脱瘾、精神病、精神分裂症、焦虑症、泛化性焦虑症、惊恐性障碍、社交恐怖、强迫性障碍和创伤后精神紧张性障碍 (PTSD)、心境障碍、抑郁症、躁狂症、双相性精神障碍、生理节律障碍、时差综合征、轮班工作综合征、三叉神经痛、听觉缺失、耳鸣、眼睛的黄斑变性、呕吐、脑水肿、疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、重度疼痛、顽固性疼痛、神经性疼痛、炎症性疼痛和创伤后疼痛、迟发性运动障碍、睡眠障碍、昏睡病、注意力缺陷 / 多动症和行为障碍。

[0063] 18. 项 17 所述的方法, 其中所述神经障碍和精神障碍选自阿尔茨海默氏病、继发于长期癫痫持续状态的大脑缺陷、精神活性物质耐受、精神活性物质脱瘾、精神病、精神分裂症、焦虑症、泛化性焦虑症、惊恐性障碍、社交恐怖、强迫性障碍和创伤后精神紧张性障碍 (PTSD)、心境障碍、抑郁症、躁狂症和双相性精神障碍。

[0064] 化合物

[0065] 本发明描述的化合物符合式 I 化合物或其药用盐、水合物、溶剂化物、光学异构体或它们的组合：

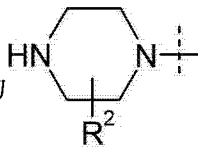
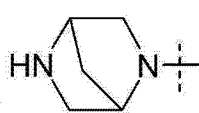
[0066]



[0067] 式 I

[0068] 其中

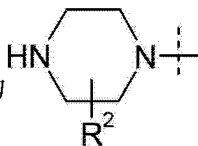
[0069] R^1 为卤素或卤代 C_{1-3} 烷氧基；

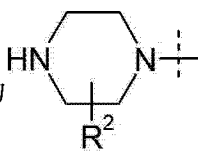
[0070] Q 为  或  以及

[0071] R^2 为氢或 C_{1-3} 烷基。

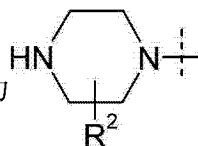
[0072] 在一具体实施方案中, R^1 为氯或三氟甲氧基。

[0073] 在另一实施方案中, R^1 为三氟甲氧基。

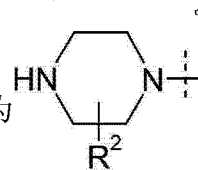
[0074] 在仍然其它实施方案中, Q 为 

[0075] 在仍然其它实施方案中, Q 为  其中 R^2 为 H。

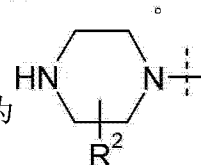
[0076] 在其他实施方案中, R^1 为氯或三氟甲氧基, Q 为



[0077] 在仍然其他实施方案中, R^1 为三氟甲氧基, 且 Q 为



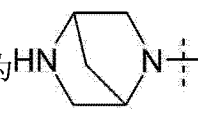
[0078] 在仍然其他实施方案中, R^1 为氯或三氟甲氧基, 且 Q 为



其中 R^2 为

H。

[0079] 在另一实施方案中, R^1 为氯或三氟甲氧基, 且 Q 为



[0080] 上述各实施方案中提及的药用盐、水合物、溶剂化物、光学异构体或者它们的组合也包括在本发明的范围内。

[0081] 本领域的技术人员应当理解的是, 当本发明的化合物包含一个或多个手性中心时, 则本发明化合物可以以对映异构体或非对映异构体形式存在, 以及分离为对映异构体或非对映异构体的形式, 或作为外消旋混合物的形式存在。本发明包括式 I 化合物的任何可能的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或其混合物。本发明化合物的光学活性形式可以通过如下方式制备: 例如外消旋物的手性色谱分离, 由光学活性起始原料合成或根据后面描述的操作不对称合成。

[0082] 本领域的技术人员还应该理解的是, 本发明的某些化合物也可以以溶剂化形式, 例如水合形式存在, 以及非溶剂化的形式存在。还应该理解, 本发明包括式 I 化合物的所有这些溶剂化形式。

[0083] 式 I 化合物的盐也在本发明的范围内。本发明化合物的药用盐通常使用本领域熟知的标准操作来获得。

[0084] 在本发明的一个实施方案中, 可将式 I 化合物转化为其药用盐或溶剂化物, 特别是酸加成盐, 例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0085] 制备方法

[0086] 式 I 化合物可根据本申请所阐述的各种合成方法制备。具体结构特征和 / 或取代基的选择因此可能影响不同方法之间的选择。

[0087] 根据这些一般性方针, 本申请描述的方法可用于制备本发明化合物的示例性亚组。除非另有指明, 所描述的方案和方法中的变量的定义与对式 I 的定义相同。

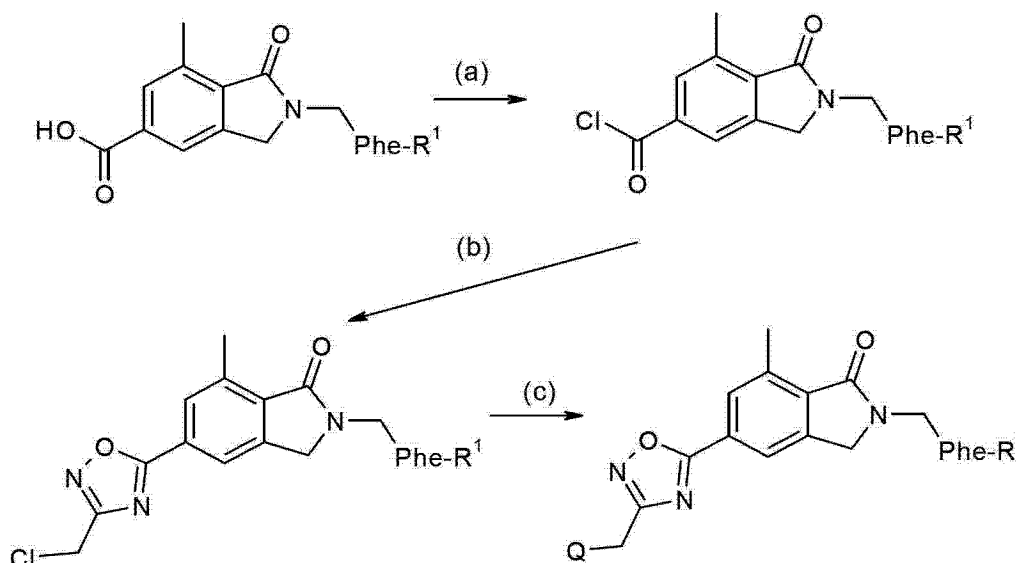
[0088] 因此, 本领域的技术人员将会意识到, 采用一种或多种所述方法的变化形式和增加形式将可用于合成符合式 I 的其它化合物。

[0089] 借助于下述实施例进一步阐述本发明, 这些实施例描述了本发明的数个实施方案。对实施例 1、2 和 4 所提供的合成方案和合成步骤是用于示例的, 且不应解释为限制本

发明。本领域的技术人员应该明了的是,可容易地根据类似于本发明所述的方法来制备其它示例的方法。

[0090] 合成方案:

[0091]



[0092] 典型操作中使用的试剂和条件:(a) SOCl₂、Δ;(b) 2-氯-N-羟基乙脒、K₂CO₃、MeCN, 然后 DMF、Δ;(c) QH、K₂CO₃、MeCN、Δ。

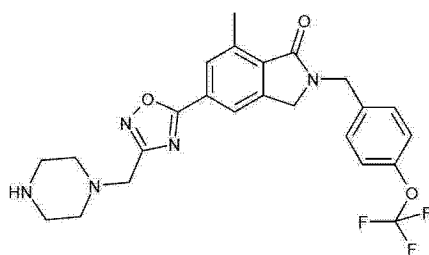
[0093] (a) 在典型的操作中,将 100mmol 7-甲基-1-氧代-2-(取代的-苄基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-羧酸溶于过量的亚磺酰氯中,然后回流加热 30 分钟。将反应冷却至室温,然后浓缩,得到 7-甲基-1-氧代-2-(取代的-苄基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-碳酰氯。

[0094] (b) 向 7-甲基-1-氧代-2-(取代的-苄基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-碳酰氯 (100mmol) 的 MeCN (50mL) 溶液中,加入 2-氯-N-羟基乙脒 (110mmol) 和 K₂CO₃ (200mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后用水稀释,用 EtOAc 萃取。有机相用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤和浓缩。将残余物溶于 DMF (50mL) 中,接着回流加热 3.5 小时。冷却的溶液用水稀释,用 EtOAc 萃取。有机相用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤后浓缩。硅胶柱色谱 (10-35% EtOAc/己烷) 纯化,得到 2-(取代的-苄基)-5-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-7-甲基-2,3-二氢异吲哚-1-酮。

[0095] (c) 向 2-(取代的-苄基)-5-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-7-甲基-2,3-二氢异吲哚-1-酮 (100mmol) 的 MeCN 溶液中,加入 K₂CO₃ (200-300mmol) 和合适的胺 (QH, 150-200mmol)。对混合物进行加热,经硅胶柱色谱 (1-5% 2MNH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液) 纯化,得到所需的异吲哚酮。

[0096] **实施例 1:** 7-甲基-5-(3-(哌嗪-1-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-(4-三氟甲氧基苄基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮

[0097]

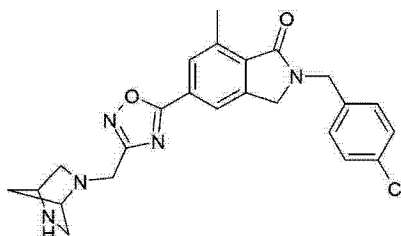


[0098] 向 5-(3-氯甲基-[1,2,4]-噁二唑-5-基)-7-甲基-2-(4-三氟甲氧基苄基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮 (3.25g, 7.43mmol) 的 MeCN(50mL) 溶液中, 加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (2.77g, 14.9mmol) 和 K_2CO_3 (2.57g, 18.6mmol)。将该混合物温热至 40℃, 保持 24 小时, 然后冷却至室温, 用水稀释。混合物用 EtOAc 萃取, 有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 过滤后浓缩。残余物用己烷研磨并且过滤。经硅胶柱色谱 (40-80%EtOAc/己烷) 纯化和用 1%MeOH/Et₂O 研磨后, 得到 Boc-保护的中间体 (4.78g), 为无色固体。

[0099] 将该 Boc-保护的中间体溶于 CH_2Cl_2 (15mL) 中, 加入 1:1TFA/ CH_2Cl_2 (40mL)。45 分钟后, 对反应混合物进行浓缩, 用 $NaHCO_3$ 水溶液碱化至 pH 值为约 9-10。产物用 CH_2Cl_2 萃取。有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 过滤后浓缩。经硅胶柱色谱 (1-5%2M NH_3 的 MeOH/ CH_2Cl_2 溶液) 纯化, 得到 7-甲基-5-(5-(哌嗪-1-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-3-基)-2-(4-三氟甲氧基苄基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮 (3.79g), 为无色泡沫。¹H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (br s, 4H)。

[0100] 实施例 2: 2-(4-氯-苄基)-5-[3-(2,5-二氮杂二环 [2.2.1] 庚-2-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-7-甲基-2,3-二氢异吲哚-1-酮

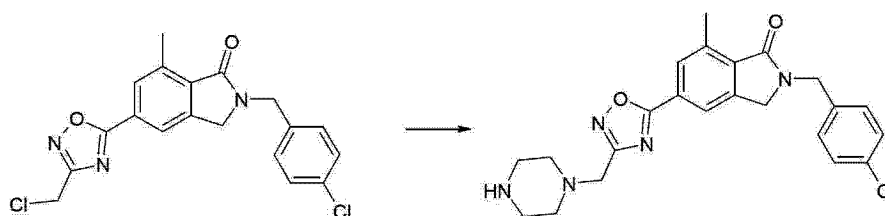
[0101]



[0102] 向 2-(4-氯-苄基)-5-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-7-甲基-2,3-二氢异吲哚-1-酮 (40mg, 0.103mmol) 的 MeCN(4mL) 溶液中, 加入 K_2CO_3 (0.309mmol) 和 (1s, 4s)-2,5-二氮杂二环 [2.2.1] 庚-2-羧酸叔丁酯 (31mg, 0.154mmol)。将混合物在 60℃ 加热过夜。将反应混合物冷却, 用水稀释, 然后用 EtOAc 萃取。有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤后浓缩。硅胶柱色谱 (1%2M NH_3 的 MeOH/ CH_2Cl_2 溶液) 纯化, 得到 2-(4-氯苄基)-5-[3-(2,5-二氮杂二环 [2.2.1] 庚-2-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-7-甲基-2,3-二氢异吲哚-1-酮, 为棕色固体 (27mg)。¹H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (dd, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.63 (d, 1H), 1.88 (d, 1H), 1.66 (d, 1H)。

[0103] 实施例 4: 2-(4-氯-苄基)-7-甲基-5-(3-(哌嗪-1-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮

[0104]



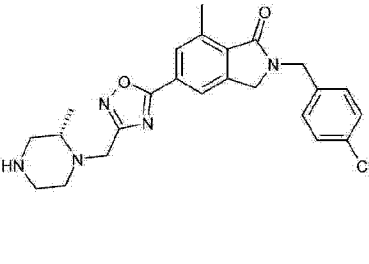
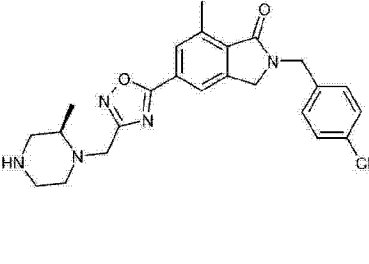
[0105] 向 2-(4-氯-苄基)-5-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-7-甲基-2,3-二氢异吲哚-1-酮 (40mg, 0.103mmol) 的 MeCN (4mL) 溶液中, 加入 K_2CO_3 (3.0 当量) 和 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (29mg, 0.154mmol). 将混合物在 70°C 加热 1 周。将反应混合物冷却, 用水稀释, 然后用 EtOAc 萃取。有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 过滤后浓缩。经硅胶柱色谱 (10-50%EtOAc/己烷) 纯化后, 得到 Boc-保护的中间体, 为油状物。将该残余物溶于 1:1TFA/ CH_2Cl_2 中, 保持 30min, 然后对反应混合物进行浓缩, 用 $NaHCO_3$ 水溶液碱化至 pH 值为约 9-10。产物用 CH_2Cl_2 萃取。有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 过滤后浓缩。将残余物溶于 EtOAc 中, 用 1M HCl 萃取。水相用 6M NaOH 碱化, 用 CH_2Cl_2 萃取。有机相经 Na_2SO_4 干燥后, 并且过滤和浓缩, 得到 2-(4-氯苄基)-7-甲基-5-(3-(哌嗪-1-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮, 为无色油状物 (29mg)。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.97 (br s, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (br s, 4H)。

[0106] 下表中显示的化合物阐述了本发明：

[0107]

实施例 编号	结构	名称	¹ H NMR
1		7-甲基-5-(3-(1-(4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮	δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (br s, 4H).
2		2-(4-氯-苄基)-5-[3-(2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-7-甲基-2,3-二氢异吲哚-1-酮	δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (dd, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.18 (d, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.64 (d, 1H), 1.64-1.92 (m, 6H).
3		2-(4-氯-苄基)-7-甲基-5-[3-(3-甲基-1-(4-氯-苄基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮	δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.84-3.01 (m, 5H), 2.84 (s, 3H), 2.25 (ddd, 1H), 1.89 (t, 1H), 1.26 (dd, 1H), 1.04 (d, 3H).
4		2-(4-氯-苄基)-7-甲基-5-(3-(1-(4-氯-苄基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2,3-二氢异吲哚-1-酮	δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.97 (br s, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (br s, 4H).

[0108]

5		2-(4-氯-苄基)-7-甲基-5-[3-(2-甲基-咪唑-1-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2,3-二氢异喹啉-1-酮	δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 2.85-2.96 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 3H), 1.22 (d, 3H).
6		2-(4-氯-苄基)-7-甲基-5-[3-(2-甲基-咪唑-1-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2,3-二氢异喹啉-1-酮	δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 2.85-2.96 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 3H), 1.22 (d, 3H).

[0109] 药物组合物

[0110] 通常,可将本申请描述的化合物配制成常规的药物组合物,其包含式 I 化合物或其药用盐或溶剂化物以及结合有药用载体或赋形剂。药用载体可为固态或液态的。固体形式制剂包括但不限于粉剂、片剂、可分散的颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。

[0111] 固体载体可为一种或多种物质,其也可作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂或片剂崩解剂。固体载体也可作为包胶材料 (encapsulating material)。

[0112] 在粉剂中,载体为微细粉碎的固体,其与微细粉碎的本发明化合物,即有效成分混合。在片剂中,有效成分与具有必要粘合性质的载体以合适的比例混合,并压制成所需的形状和尺寸。

[0113] 为制备栓剂组合物,首先将低熔点蜂蜡 (如脂肪酸甘油酯与可可脂的混合物) 熔化,并且通过例如搅拌,将有效成分分散在其中。然后将熔化的均相混合物倒入适宜尺寸的模具中并使其冷却固化。

[0114] 适当的载体包括但不限于:碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、蔗糖、果胶、糊精、淀粉、黄蓍树胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等等。

[0115] 术语“组合物”也意图包括有效成分与作为载体而提供胶囊的包胶材料的制剂,其中有效成分 (包括或不包括其它载体) 被与之如此结合的载体包围。类似的,也包括扁囊剂。

[0116] 片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊剂可用作适于口服给药的固体剂型。

[0117] 液体形式的组合物包括溶液剂、混悬剂和乳剂。例如有效化合物的无菌水或丙二醇水溶液可为适于肠胃外给药的液体制剂。液体组合物也可用聚乙二醇水溶液以溶液的形式配制。

[0118] 口服给药的水溶液可通过将有效成分溶于水中并根据需要加入适当的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂制得。口服用的水性混悬剂可通过将微细粉碎的有效成分与粘性物质一起分散在水中来制备,所述粘性物质例如为天然合成橡胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和药物制剂领域已知的其它悬浮剂。旨在用于口服的示例性组合物可包含一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和 / 或防腐剂。

[0119] 取决于给药模式,药物组合物将包括约 0.05%w (重量百分数) 至约 99%w 的本发

明化合物,更具体而言,约 0.10%w 至 50%w 的本发明化合物,所有的重量百分数基于组合物的总重量。

[0120] 本领域普通技术人员可以利用已知的标准来确定实践本发明的治疗有效量,所述标准包括单个患者的年龄、体重和反应,并可以在正在被治疗或预防的疾病的范围内解释。

[0121] 医药用途

[0122] 本申请描述的化合物呈现作为亲代谢性谷氨酸受体调节剂的活性。更具体地,呈现出作为 mGluR2 受体增效剂的活性。本发明的化合物被预期可作为药物而用于治疗中,特别是用于在动物(特别是人类)中治疗谷氨酸功能失调相关的神经障碍和精神障碍。

[0123] 更具体地,所述神经障碍和精神障碍包括但不限于障碍例如继发于心脏旁路手术和移植的大脑缺陷(cerebral deficit subsequent to cardiac bypass surgery and grafting)、中风、脑缺血、脊髓创伤(spinal cord trauma)、头部创伤(head trauma)、围产期低氧(perinatal hypoxia)、心脏停搏、低血糖性神经损伤(hypoglycemic neuronal damage)、痴呆(包括 AIDS- 诱导的痴呆)、阿尔茨海默氏病、亨廷顿舞蹈病(Huntington's Chorea)、肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis)、眼部损伤(ocular damage)、视网膜病(retinopathy)、认知障碍、特发性和药物诱导的帕金森病(idiopathic and drug-induced Parkinson's disease)、包括震颤、癫痫、惊厥的肌痉挛和肌痉挛状态(muscular spasticity)相关的障碍、继发于长期癫痫持续状态的大脑缺陷(cerebral deficits secondary to prolonged status epilepticus)、偏头痛(包括偏头痛性疼痛(migraine headache))、尿失禁、精神活性物质耐受(substance tolerance)、精神活性物质脱瘾(substance withdrawal)(包括,物质例如阿片类、尼古丁、烟草产品、酒精、苯并二氮杂䓬类、可卡因、镇静药类、催眠药类等)、精神病(psychosis)、精神分裂症(schizophrenia)、焦虑症(包括泛化性焦虑症、惊恐性障碍、社交恐怖、强制性障碍和创伤后精神紧张性障碍(PTSD))、心境障碍(包括抑郁症、躁狂症、双相性精神障碍)、生理节律障碍(circadian rhythm disorders)(包括,时差综合征(jet lag)和轮班工作综合征(shift work))、三叉神经痛、听觉缺失(hearing loss)、耳鸣、眼睛的黄斑变性(macular degeneration of the eye)、呕吐、脑水肿、疼痛(包括急性和慢性疼痛状态、重度疼痛、顽固性疼痛(intractable pain)、神经性疼痛(neuropathic pain)、炎症性疼痛(inflammatory pain)和创伤后疼痛(post-traumatic pain))、迟发性运动障碍、睡眠障碍(包括昏睡病(narcolepsy))、注意力缺陷/多动症和行为障碍。

[0124] 因此,本发明提供式 I 化合物、其药用盐或其溶剂化物在制备用于治疗上述任何病症的药物中的用途。

[0125] 此外,本发明提供治疗患有上述任何病症的受试者的方法,其是通过将有效量的式 I 化合物或其药用盐或其溶剂化物给药至需要所述治疗的患者。本发明也提供用于治疗的如上所定义的式 I 化合物或其药用盐或其溶剂化物。

[0126] 除非另有相反说明,在本说明书上下文中,术语“治疗”还包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”也应该相应理解。在本发明上下文中,术语“治疗”还包括给予有效量的本发明化合物以减轻预先存在的急性或慢性疾病状况或复发病症。该定义还包括用于防止病症复发的预防性治疗和用于慢性疾病的持续性治疗。

[0127] 在治疗温血动物例如人时,本发明化合物可以以常规药物组合物的形式通过各种

途径给药,包括口服、肌内、皮下、局部地、鼻内、腹膜内、胸内、静脉内、硬膜外、鞘内、透皮、胸室内和注入关节给药。在本发明优选的实施方案中,给药途径为口服、静脉内药或肌内给药。

[0128] 剂量将依赖于给药途径、疾病的严重程度、患者的年龄和体重和由主治医师针对具体患者确定单独的方案和剂量水平通常所考虑的其它因素。

[0129] 如上所述,本发明描述的化合物可以适于口服使用的形式提供或递送,例如以片剂、糖锭、硬胶囊和软胶囊、水性溶液剂、油性溶液剂、乳剂和混悬剂的形式。可选择地,可将所述化合物配制成局部给药,例如作为乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、喷剂、水性溶液剂、油性溶液剂、乳剂或混悬剂。本发明描述的化合物也可以适于鼻腔给药的形式提供,例如作为鼻腔喷雾剂、鼻腔滴剂或干粉剂。所述化合物可以栓剂的形式给药至阴道或直肠。本发明描述的化合物也可肠胃外给药,例如通过静脉内、囊内 (intravesicular)、皮下或肌内注射或灌注。所述化合物也通过吹入法给药 (例如,作为微细粉碎的粉末)。所述化合物也可经皮给药或舌下给药。

[0130] 式 I 化合物或其盐除了在治疗性药物中的用途,它们可用作药理学工具用在体外或体内测试系统的开发和标准化中,所述测试系统用于在实验动物中评价 mGluR- 相关活性的抑制剂的效果,作为新治疗药物研究的一部分。所述动物包括例如猫、狗、兔、猴子、大鼠和小鼠。

[0131] 一般方法

[0132] 起始原料为市售的或先前描述于文献中。

[0133] ^1H 和 ^{13}C NMR 光谱在 Bruker 300, Bruker DPX400 或 Varian+400 分光计上记录,对于 ^1H NMR 分别在 300、400 和 400MHz 操作,使用 TMS 或残留溶剂信号作为参考,除非另有说明以氘代氯仿作为溶剂。所有报告的化学位移在 δ 标度 (delta-scale) 上以 ppm 表示,信号的微细裂分如记录中显示的 (s : 单峰, br s : 宽单峰, d : 双峰, t : 三重峰, q : 四重峰, m : 多重峰)。

[0134] 分析性线上液相色谱分离 (Analytical in line liquid chromatography separation) 及其后的质谱检测在 Waters LCMS 上记录,所述 Waters LCMS 由 Alliance 2795 (LC) 和 ZQ 单四极质谱仪构成。所述质谱仪配备有在正和 / 或负离子模式操作的电喷雾离子源。所述离子喷雾电压为 $\pm 3\text{kV}$, 以及在 0.8s 扫描时间使质谱仪从 m/z 100 至 700 扫描。向柱 (X-Terra MS, Waters, C8, 2.1x50mm, 3.5mm) 上施用 5% 至 100% 乙腈 / 10mM 乙酸铵 (水溶液) 或 5% 至 100% 乙腈 / 0.1% TFA (水溶液) 的线性梯度。

[0135] 在具有二极管阵列检测器和使用 XTerra MS C8, 19x300mm, 7mm 作为柱的 Gilson 自制备性 HPLC 上运行制备性反相色谱法。

[0136] 通过 Chromatotron 进行的纯化在旋转硅胶 / 石膏 (Merck, 具有硫酸钙的 60PF-254) 涂覆的玻璃片上进行,使用 TC Research 7924T Chromatotron, 涂层为 1、2 或 4mm。

[0137] 产物的纯化也使用 Chem Elut 萃取柱 (Varian, cat#1219-8002)、MegaBE-SI (Bond Elut Silica) SPE 柱 (Varian, cat#12256018 ; 12256026 ; 12256034) 进行,或通过快速色谱法在硅胶填充的玻璃柱中进行。

[0138] 微波加热在于 2450MHz 产生连续辐射的 Smith 合成器单模微波腔 (Personal

Chemistry AB, Uppsala, Sweden) 中进行。

[0139] 本发明化合物的药理性质可使用机能活动的标准测定来分析。谷氨酸受体测定的实例在本领域中是公知的,例如,如 Aramori et al., 1992, Neuron, 8:757; Tanabe et al., 1992, Neuron, 8:169; Miller et al., 1995, J. Neuroscience, 15:6103; Balazs, et al., 1997, J. Neurochemistry, 1997, 69:151 所述。本申请中将这些文献中描述的方法学引入作为参考。适宜的是,可借助于在表达 mGluR2 的细胞中测量细胞内钙 $[Ca^{2+}]_i$ 动员的测定方法,来研究本发明的化合物。

[0140] hERG 活性使用 Bridgland-Taylor, M. H., et al, J. Pharm. Tox. Methods 54 (2006) 189-199 中所述的方法进行测定。

[0141] 溶解度 (Solubility) 如下测定:在 25°C 平衡 24 小时后,在 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲液中测定,并且使用 HPLC-UV 和 LC-MSMS 进行定量分析。

[0142] $[^{35}S]$ -GTP γ S 结合测定用于对 mGluR2 受体活化进行机能测定。利用由稳定表达人 mGluR2 受体的 CHO 细胞制备的膜,使用 $[^{35}S]$ -GTP γ S 结合测定来测量化合物对人 mGluR2 受体的变构激活剂活性。所述测定是基于以下的原则:激动剂与 G-蛋白偶联受体结合,从而刺激 GDP-GTP 在 G-蛋白的交换。由于 $[^{35}S]$ -GTP γ S 是非水解的 GTP 类似物,因此其能够用于提供 GDP-GTP 交换以及由此产生的受体活化的指标。因此 GTP γ S 结合测定提供了受体活化的定量测量。

[0143] 由用人 mGluR2 稳定转染的 CHO 细胞制备膜。将膜 (30 μ g 蛋白质) 与试验化合物 (3nM 至 300 μ M) 在室温培养 15 分钟,然后加入 1 μ M 谷氨酸,接着在含有 30 μ M GDP 和 0.1nM $[^{35}S]$ -GTP γ S (1250Ci/mmol) 的 500 μ L 测定缓冲液 (20mM HEPES, 100mM NaCl, 10mM $MgCl_2$) 中在 30°C 培养 30 分钟。反应在 2mL 聚丙烯 96-孔板中进行 (一式三份)。通过使用 Packard 96-孔收集器和 Unifilter-96, GF/B 过滤微量培养板 (filter microplates) 进行真空过滤来终止反应。将过滤板用 4 $\times$ 1.5mL 冰冷的洗涤缓冲液 (10mM 磷酸钠缓冲液, pH7.4) 洗涤。将过滤板干燥,然后向每孔中加入 35 μ L 闪烁液 (Microscint 20)。通过在 Packard TopCount 上对板进行计数来确定放射性结合的量。使用 GraphPad Prism 对数据进行分析,并且使用非线性回归计算 EC_{50} 和 E_{max} 值 (相对于谷氨酸效应的最大值)。

[0144] 如下表所示,本申请描述的化合物通常显示出:有利的溶解度,激活 hERG 离子通常的能力低,并且在本申请所述的对 mGluR2 调节剂活性的测定中具有高活性,具有下述 EC_{50} 值:

[0145] 表

[0146]

实施例编号	GTP γ S EC_{50} μ M	水溶性 (Aq. Solubility) μ M	hERG μ M
1	0.231	44.9	11.0
2	0.206	336.5	33.0
3	0.154	396.1	12.0
4	0.378	>500	25.0

5	0.352	383.9	12.6
6	0.317	>500	18.7