

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101801951 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 13

(21) 申请号 200880107135. 0

特里·帕特里克·芬恩

(22) 申请日 2008. 09. 12

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限
责任公司 11240

(30) 优先权数据

代理人 吴贵明 张英

07116390. 1 2007. 09. 14 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2010. 03. 15

C07D 401/04 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 493/10 (2006. 01)

PCT/EP2008/007551 2008. 09. 12

A61K 31/4545 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61P 25/00 (2006. 01)

W02009/033704 EN 2009. 03. 19

(56) 对比文件

(73) 专利权人 杨森制药有限公司

WO 01/56990 A2, 2001. 08. 09, 全文.

地址 美国新泽西州

Pinkerton 等. "phenyl-tetrazolyl

专利权人 阿德克斯法尔马股份公司

acetophenones: discovery of positive

(72) 发明人 乔斯·玛丽亚·锡德-努涅斯

allosteric potentiators for the

安德烈斯·阿韦利诺·特拉班科-苏
亚雷斯

metabotropic glutamate 2 receptor".

格雷戈尔·詹姆斯·麦克唐纳

《Journal of medicinal chemistry》. 2004, 第47

纪尧姆·阿尔伯特·雅克·迪韦

卷(第18期), 4595-4599页.

罗伯特·约翰内斯·吕特延斯

审查员 王信

权利要求书2页 说明书47页

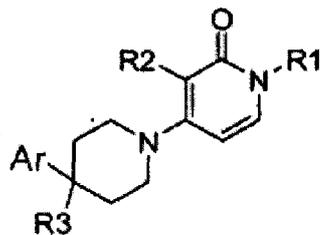
(54) 发明名称

1', 3'-二取代的-4-苯基-3, 4, 5, 6-四
氢-2H, 1'H-[1, 4']二吡啶-2'-酮

(57) 摘要

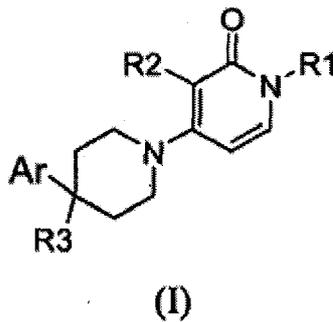
本发明涉及新型化合物, 尤其是根据化学式
(I) 的新型吡啶酮衍生物, 其中所有基团如在本
发明和权利要求中所定义。根据本发明的化合物
是代谢型受体-亚型2 ("mGluR2") 的正变构调
节剂, 其可用于治疗或预防与谷氨酸功能障碍相
关的神经和精神障碍以及其中涉及代谢型受体的
mGluR2 亚型的疾病。尤其是, 这样的疾病是选自
焦虑症、精神分裂症、偏头痛、抑郁和癫痫的组中
的中枢神经系统障碍。本发明还涉及药物组合物
和制备这样的化合物和组合物的方法, 以及这样
的化合物在预防和治疗的涉及 mGluR2 的疾

病中的应用。



(I)

1. 一种具有化学式 (I) 的化合物



或其立体化学异构形式,其中

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

R^2 是卤素、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基或环丙基;

R^3 是氢、氟、羟基、羟基 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷氧基、氟代 C_{1-3} 烷基、氟代 C_{1-3} 烷氧基或氰基;以及

Ar 是未取代的苯基;或用 n 个 R^4 基团取代的苯基,其中 n 是 1、2 或 3;

R^4 选自由氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基、多卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、多卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基羰基、单 (C_{1-3} 烷基) 氨基和二 (C_{1-3} 烷基) 氨基、以及吗啉基组成的组;或

邻位的 R^3 和 R^4 基团连接在一起形成以下化学式的二价基团

$-\text{CH}_2-\text{O}-$ (d),或

$-\text{O}-\text{CH}_2-$ (e);或

其药用盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中

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

R^3 是氢、氟或氰基;以及

Ar 是未取代的苯基;或用卤素、三氟甲基、吗啉基或羟基 C_{1-3} 烷基取代的苯基;或其药用盐。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中

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

R^2 是氯;

R^3 是氢或氟;以及

Ar 是未取代的苯基;或用羟基 C_{1-3} 烷基取代的苯基;或其药用盐。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中,所述化合物为 1'-丁基-3'-氯-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮或其药用盐。

5. 一种药物组合物,包括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和药用载体或赋形剂。

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 所述的药物组合物在用于制备治疗或预防包括人的哺乳动物体内的病症的药物中的应用,所述治疗或预防是通过 mGluR2 正变构调节剂的神经调节作用来影响或促进的。

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用于制备治疗或预防中枢神经系统障碍的药物中的应用,所述中枢神经系统障碍选自焦虑性障碍、精神病性障碍、人格障碍、物质相关的障碍、进食障碍、心境障碍、偏头疼、癫痫或惊厥性障碍、儿童期障碍、认知障碍、神经变性、神经毒性和局部缺血的组。

8. 根据权利要求 7 所述的应用,其中,所述中枢神经系统障碍是焦虑性障碍,其选自广场恐怖症、广泛性焦虑症 (GAD)、强迫性障碍 (OCD)、惊恐性障碍、创伤后应激障碍 (PTSD)、社交恐怖症和其它恐怖症的组。

9. 根据权利要求 7 所述的应用,其中,所述中枢神经系统障碍是精神病性障碍,其选自精神分裂症、妄想性障碍、情感分裂性精神障碍、精神分裂症样障碍和物质引起的精神病性障碍的组。

10. 根据权利要求 7 所述的应用,其中,所述中枢神经系统障碍是人格障碍,其选自强迫性人格障碍和精神分裂样、精神分裂型障碍的组。

11. 根据权利要求 7 所述的应用,其中,所述中枢神经系统障碍是物质相关的障碍,其选自酒精滥用、酒精依赖、酒精戒断、酒精脱瘾性谵妄、酒精引起的精神病性障碍、安非他明依赖、安非他明戒断、可卡因依赖、可卡因戒断、尼古丁依赖、尼古丁戒断、阿片样物质依赖和阿片样物质戒断的组。

12. 根据权利要求 7 所述的应用,其中,所述中枢神经系统障碍是进食障碍,其选自神经性厌食症和神经性贪食症的组。

13. 根据权利要求 7 所述的应用,其中,所述中枢神经系统障碍是心境障碍,其选自双相型障碍 I 型和 II 型、循环情感性障碍、抑郁症、情绪恶劣性障碍、重度抑郁性障碍和物质引起的心境障碍的组。

14. 根据权利要求 7 所述的应用,其中,所述中枢神经系统障碍是偏头痛。

15. 根据权利要求 7 所述的应用,其中,所述中枢神经系统障碍是癫痫或惊厥性障碍,其选自全身性非惊厥性癫痫、全身性惊厥性癫痫、小发作癫痫持续状态、大发作癫痫持续状态、具有或没有意识受损的局部性癫痫、婴儿痉挛、部分性癫痫持续状态、以及其它形式的癫痫的组。

16. 根据权利要求 7 所述的应用,其中,所述儿童期障碍是注意缺陷 / 多动症。

17. 根据权利要求 7 所述的应用,其中,所述中枢神经系统障碍是认知障碍,其选自谵妄、物质引起的持续性谵妄、痴呆、由 HIV 疾病引起的痴呆、由亨廷顿氏舞蹈病引起的痴呆、由帕金森病引起的痴呆、阿耳茨海默氏型痴呆、物质引起的持续性痴呆以及轻度认知受损的组。

18. 根据权利要求 7 所述的应用,其中,所述中枢神经系统障碍选自焦虑症、精神分裂症、偏头痛、抑郁和癫痫的组。

19. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物联合 mGluR2 的正向激动剂在用于制备治疗或预防根据权利要求 6 至 18 中任一项所列举的病症的药物中的应用。

1', 3'-二取代的-4-苯基-3, 4, 5, 6-四氢-2H, 1'H-[1, 4'] 二吡啶-2'-酮

技术领域

[0001] 本发明涉及新型的吡啶酮 (pyridinone) 衍生物, 其是代谢型谷氨酸 (metabotropic glutamate) 受体亚型 2 (“mGluR2”) 的正变构调节剂 (positive allosteric modulator), 并且其可用于治疗或预防与谷氨酸功能障碍相关的神经和精神障碍以及其中涉及代谢型受体 (metabotropic receptors) 的 mGluR2 亚型的疾病。本发明还涉及包括这样的化合物的药物组合物, 制备这样的化合物和组合物的方法, 以及这样的化合物在用于预防或治疗神经和精神障碍以及其中涉及 mGluR2 的疾病中的应用。

背景技术

[0002] 谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统中的主要氨基酸神经递质。谷氨酸在多种生理功能中起主要作用, 如学习和记忆, 而且在感官知觉、突触可塑性的发展、运动控制、呼吸和心血管功能的调节中其主要作用。此外, 谷氨酸是几种不同的神经和精神疾病的焦点, 其中存在谷氨酸能神经传递 (glutamatergic neurotransmission) 的不平衡。

[0003] 谷氨酸通过激活离子化谷氨酸受体通道 (iGluR) 以及造成快速兴奋传递的 NMDA、AMPA 和红藻氨酸受体来介导突触神经传递。

[0004] 此外, 谷氨酸激活代谢型谷氨酸受体 (mGluR), 其具有更多的有助于突触效能的微调的调节作用。

[0005] 谷氨酸通过结合于受体的较大的胞外氨基末端结构域 (在本文中被称为正位结合位点 (正向结合位点, orthosteric binding site)) 来激活 mGluR。该结合引起受体的构象变化, 其导致 G-蛋白的激活和胞内信号途径 (胞内信号转导通路)。

[0006] mGluR2 亚型通过 G α i-蛋白的激活而负偶联于腺苷酸环化酶, 并且 G α i-蛋白的激活导致抑制突触中的谷氨酸释放。在中枢神经系统 (CNS) 中, mGluR2 受体主要在整個皮层、丘脑区、副嗅球 (accessory olfactory bulb)、海马、扁桃体、尾壳 (caudate-putamen) 和伏核 (nucleus accumbens) 中很丰富。

[0007] 激活的 mGluR2 在临床试验中显示, 对于治疗焦虑性障碍 (焦虑症, anxiety disorder) 是有效的。此外, 激活的 mGluR2 在各种动物模型中显示是有效的, 因此代表一种潜在的新型的用于治疗精神分裂症、癫痫、成瘾 / 药物依赖性、帕金森病、疼痛、睡眠障碍和亨廷顿氏舞蹈症 (杭廷顿氏舞蹈症, Huntington's disease) 的治疗方法 (途径)。

[0008] 至今, 大部分可用的靶向 mGluR 的药物工具是正向配体 (orthosteric ligands), 其激活家族的几个成员, 因为它们都是谷氨酸的结构类似物。

[0009] 用于开发作用于 mGluR 的选择性化合物的一种新途径是识别通过变构机制起作用的化合物, 其中通过结合到与高度保守的正位结合位点不同的位点来调节受体。

[0010] 最近, 已经出现了 mGluR 的正变构调节剂作为提供这种有吸引力的备选物 (alternative) 的新型药物实体。作为 mGluR2 正变构调节剂, 已经描述了多种化合物。W02004/092135 (NPS & AstraZeneca)、W02004/018386、W02006/014918 和

W02006/015158 (Merck)、W02001/56990 (Eli Lilly) 和 W02006/030032 (Addex & Janssen Pharmaceutica) 分别描述了作为 mGluR2 正变构调节剂的苯磺酰胺、乙酰苯 (苯乙酮)、茛满酮、吡啶基甲基磺酰胺和吡啶酮衍生物。其中没有一种特别公开的化合物与本发明的化合物结构相关。

[0011] 证实了这样的化合物并不通过自身激活受体。相反,它们能够使受体对一定浓度的谷氨酸产生最大的反应,该浓度自身引起最小的反应。突变分析已明确地证实,mGluR2 正变构调节剂的结合并不发生在正变构部位 (positive allosteric site),而是发生在位于受体的七个跨膜区内的变构部位。

[0012] 动物数据提示 mGluR2 的正变构调节剂在焦虑和精神病模型中具有类似于利用正向激动剂 (正位激动剂) 获得的效果。mGluR2 的变构调节剂显示在恐惧增强惊吓,以及在焦虑的应激引起的体温升高模型中起作用。此外,这样的化合物显示在恢复克他命 (氯胺酮) 或安非他明引起的移动加快 (hyperlocomotion) 中,以及恢复安非他明引起的精神分裂症的声惊吓效应模型的前脉冲抑制的破坏中起作用 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006, 318, 173-185 ;Psychopharmacology 2005, 179, 271-283)。

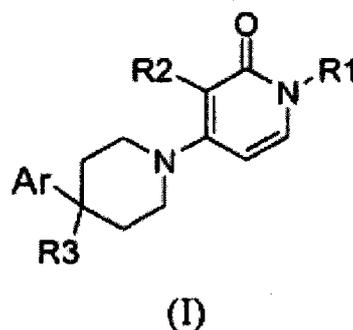
[0013] 最近的动物研究进一步揭示了代谢型谷氨酸受体亚型 2 的选择性正变构调节剂联苯茛满酮 (BINA) 抑制精神病的致幻药模型,支持了靶向 mGluR2 受体用于治疗精神分裂症的谷氨酸功能障碍的策略 (Mol. Pharmacol. 2007, 72, 477-484)。

[0014] 正变构调节剂能够增强谷氨酸反应,但是它们也显示出增强对正向 mGluR2 激动剂诸如 LY379268 或 DCG-IV 的反应。这些数据还提供了证明又一新型的治疗上面提及的涉及 mGluR2 的神经和精神疾病的治疗方法的证据,其使用 mGluR2 的正变构调节剂和 mGluR2 的正向激动剂的组合。

发明内容

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

[0016]



[0017] 以及它们的立体化学异构形式,其中

[0018] R¹ 是 C₁₋₆ 烷基;或用 C₃₋₇ 环烷基,苯基,或用卤素、三氟甲基或三氟甲氧基取代的苯基取代的 C₁₋₃ 烷基;

[0019] R² 是卤素、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基或环丙基;

[0020] R³ 是氢、氟、羟基、羟基 C₁₋₃ 烷基、羟基 C₁₋₃ 烷氧基、氟代 C₁₋₃ 烷基、氟代 C₁₋₃ 烷氧基或氰基;以及

- [0021] Ar 是未取代的苯基 ;或用 n 个基团 R^4 取代的苯基,其中 n 是 1、2 或 3 ;
- [0022] R^4 选自由氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基、多卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、多卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基羰基、单和二 (C_{1-3} 烷基) 氨基、以及吗啉基组成的组 ;或
- [0023] 两个邻近 (连位) 的 R^4 基团连接在一起形成以下化学式的二价基团
- [0024] $-N = CH-NH-$ (a),
- [0025] $-CH = CH-NH-$ (b), 或
- [0026] $-O-CH_2-CH_2-NH-$ (c) ;或
- [0027] 邻位的 R^3 和 R^4 基团连接在一起形成以下化学式的二价基团
- [0028] $-CH_2-O-$ (d), 或
- [0029] $-O-CH_2-$ (e) ;
- [0030] 以及它们的药用盐和溶剂化物。
- [0031] 在一个实施方式中,本发明涉及一种化学式 (I) 的化合物或其立体化学异构形式,其中
- [0032] R^1 是 C_{1-6} 烷基 ;或用 C_{3-7} 环烷基,苯基,或用卤素、三氟甲基或三氟甲氧基取代的苯基取代的 C_{1-3} 烷基 ;
- [0033] R^2 是卤素、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基或环丙基 ;
- [0034] R^3 是氢、氟、羟基、羟基 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷氧基、氟代 C_{1-3} 烷基、氟代 C_{1-3} 烷氧基或氰基 ;以及
- [0035] Ar 是未取代的苯基、或用 n 个基团 R^4 取代的苯基,其中 n 是 1、2 或 3 ;
- [0036] R^4 选自由氢、卤素 ; C_{1-3} 烷基 ;羟基 C_{1-3} 烷基、多卤代 C_{1-3} 烷基 ;氰基 ;羟基 ;氨基 ;羧基 ; C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基 ; C_{1-3} 烷氧基 ;多卤代 C_{1-3} 烷氧基 ; C_{1-3} 烷基羰基 ;单 (C_{1-3} 烷基) 氨基和二 (C_{1-3} 烷基) 氨基、吗啉基组成的组 ;或
- [0037] 两个邻近的 R^4 基团连接在一起形成以下化学式的二价基团
- [0038] $-N = CH-NH-$ (a),
- [0039] $-CH = CH-NH-$ (b), 或
- [0040] $-O-CH_2-CH_2-NH-$ (c) ;以及其药用盐和溶剂化物。
- [0041] 在一个实施方式中,本发明涉及一种根据化学式 (I) 的化合物或其立体化学异构形式,其中
- [0042] R^1 是 1- 丁基、2- 甲基 -1- 丙基、3- 甲基 -1- 丁基、(环丙基) 甲基或 2-(环丙基)-1- 乙基 ;
- [0043] R^2 是氯、溴、环丙基或三氟甲基 ;
- [0044] R^3 是氢、氟或氰基 ;以及
- [0045] Ar 是未取代的苯基 ;或用卤素、三氟甲基、吗啉基或羟基 C_{1-3} 烷基取代的苯基 ;
- [0046] 或其药用盐或溶剂化物。
- [0047] 在一个实施方式中,本发明涉及一种根据化学式 (I) 的化合物或其立体化学异构形式,其中
- [0048] R^1 是 1- 丁基、3- 甲基 -1- 丁基、(环丙基) 甲基或 2-(环丙基)-1- 乙基 ;
- [0049] R^2 是氯 ;

[0050] R³ 是氢或氟；以及

[0051] Ar 是未取代的苯基；或用羟基 C₁₋₃ 烷基取代的苯基；

[0052] 或其药用盐或溶剂化物。

[0053] 在一个实施方式中，本发明涉及化合物

[0054] 3'-氯-1'-环丙基甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮 (E1) 或

[0055] 1'-丁基-3'-氯-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮 (E2)。

[0056] 作为基团或基团的一部分的符号 C₁₋₃ 烷基定义了具有 1 至 3 个碳原子的饱和的、直链或支链的烃基，如甲基、乙基、1-丙基和 1-甲基乙基；例如，羟基 C₁₋₃ 烷基例如定义了羟甲基、2-羟乙基、3-羟丙基和 1-羟基-1-甲基乙基。

[0057] 作为基团或基团的一部分的符号 C₁₋₆ 烷基定义了具有 1 至 6 个碳原子的饱和的、直链或直链烃基，如甲基、乙基、1-丙基、1-甲基乙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、3-甲基-1-丁基、1-戊基、1-己基等。

[0058] 符号 C₃₋₇ 环烷基定义了具有 3 至 7 个碳原子的饱和的环状烃基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0059] 作为基团或基团的一部分的符号卤基 (halo) 或卤素是氟 (氟基)、氯 (氯基)、溴 (溴基)、碘 (碘基) 的总称。

[0060] 对于治疗应用，化学式 (I) 的化合物的盐是其中的反离子 (抗衡离子) 是药用 (药物可接受) 的那些盐。然而，非药用 (非药物可接受) 的酸和碱的盐也可以用于例如药用化合物的制备或纯化中。所有的盐，无论是否是药用的，都包括在本发明的范围内。

[0061] 药用盐被定义为包括根据化学式 (I) 的化合物能够形成的治疗活性的无毒酸加成盐形式。所述盐可以通过用合适的酸处理根据化学式 (I) 的碱性形式化合物而获得，其中所述合适的酸为例如无机酸，例如氢卤酸，尤其是盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸；有机酸，例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环拉酸 (环己氨磺酸, cyclamic acid)、水杨酸、对氨基水杨酸和双羟萘酸 (扑酸)。

[0062] 相反地，所述盐形式可以通过用合适的碱处理而被转化成游离的碱形式。

[0063] 含有酸性质子的根据化学式 (I) 的化合物还可以通过用适当的有机碱和无机碱处理而被转化成它们的治疗活性无毒的碱盐形式。适当的碱盐形式包括例如铵盐、碱和碱土金属盐，尤其是锂、钠、钾、镁和钙盐，与有机碱的盐，例如苺星、N-甲基-D-葡萄糖胺、羟基胺盐 (hybramine salt)、以及与氨基酸的盐，例如精氨酸和赖氨酸。

[0064] 相反地，所述盐形式可以通过用适当的酸处理而被转化成游离的酸形式。

[0065] 术语溶剂化物包括化学式 (I) 的化合物能够形成的溶剂加成形式 (solvent addition forms) 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。

[0066] 如上文使用的术语“立体化学异构形式”定义了化学式 (I) 的化合物可能拥有的所有可能的异构形式。除非另外提及或指出，否则化合物的化学名称 (命名) 表示所有可能的立体化学异构形式的混合物，所述混合物包含基础分子结构的所有非对映异构体和对映异构体。本发明还包括化学式 (I) 的化合物的每一个单独的异构形式以及它们的盐和

溶剂化物,基本上没有,即,伴随少于 10%,优选少于 5%,尤其是少于 2%,并且最优选少于 1%的其他异构体。因此,例如当化学式 (I) 的化合物被指定为 (R) 时,这意味着该化合物基本上没有 (S) 异构体。立体基因中心 (Stereogenic centers) 可具有 R- 或 S- 构型;二价环状(部分地)饱和基上的取代基可具有顺式或反式构型。

[0067] 依照 CAS 命名法规则,当在化合物中存在两个已知的绝对构型的立体基因中心时,将 R 或 S 描述符分配给(基于 Cahn-Ingold-Prelog 顺序法则)最低编号的手性中心,参考中心。使用相关的描述符 [R*,R*] 或 [R*,S*] 显示第二个立体基因中心的构型,其中 R* 总是被指定为参考中心,并且 [R*,R*] 表示具有相同手性的中心,而 [R*,S*] 表示不同手性的中心。例如,如果化合物中最低编号的手性中心具有 S 构型,并且第二个中心是 R,则立体描述符将被指定为 S-[R*,S*]。如果使用“ α ”和“ β ”,则具有最少环数的环体系中的不对称碳原子上的最高优先级取代基的位置总是任意地在由环体系确定的平面(mean plane)的“ α ”位置。环体系中的另一不对称碳原子上的最高优先级取代基的位置(根据化学式 (I) 的化合物中的氢原子)相对于参考原子上的最高优先级取代基的位置被命名为“ α ”,如果其在由环体系确定的平均平面的相同侧上,或者被命名为“ β ”,如果其在由环体系确定的平均平面的另一侧上。

[0068] 在该应用的框架中,元素,尤其是当关于根据化学式 (I) 的化合物而提及时,包括该元素的所有同位素和同位素混合物,天然存在的或合成产生的,具有天然丰度或以同位素富集形式。化学式 (I) 的放射性标记化合物可以包括选自 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 和 ^{82}Br 的组中的放射性同位素。优选地,放射性同位素选自 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{18}F 的组。

[0069] 制备

[0070] 根据本发明的化合物通常可以通过一系列的步骤来制备,这些步骤中的每一个对于技术人员来说都是已知的。尤其是,可根据以下合成方法来制备该化合物。

[0071] 化学式 (I) 的化合物可以以对映异构体的外消旋混合物形式来合成,其可依照本领域已知的拆分程序(拆分流程, resolution procedures) 来彼此分开。化学式 (I) 的外消旋化合物可以通过与合适的手性酸反应而被转化成相应的非对映体盐形式。随后例如通过选择性或分步结晶来分离所述非对映体盐形式,并且通过碱从其释放对映异构体。分离化学式 (I) 的化合物的对映异构形式的备选方式涉及使用手性固定相的液相色谱。所述纯的立体化学异构形式还可来源于适当的起始材料的相应的纯立体化学异构形式,假定反应立体定向地发生。

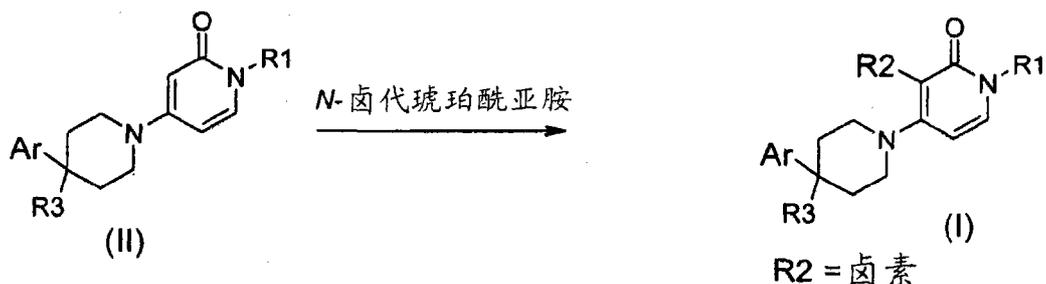
[0072] A. 最终化合物的制备

[0073] 实验程序(流程)1

[0074] 根据化学式 (I) 的化合物(在 R^2 是卤素的情况下)可以通过使化学式 (II) 的中间体与 N- 卤代琥珀酰亚胺试剂,如 N- 氯代琥珀酰亚胺、N- 溴代琥珀酰亚胺或 N- 碘代琥珀酰亚胺,按照反应图解 (1) 进行反应而制备。该反应在合适的反应惰性溶剂和非质子溶剂中进行,如,例如二氯甲烷或 1,2- 二氯乙烷,在合适的温度,通常在室温下搅拌反应混合物所需的时间以实现反应的完成,通常 1 小时。在反应图解 (1) 中, R^2 是卤素,并且所有其它的变量如在化学式 (I) 中定义。

[0075] 反应图解 1

[0076]



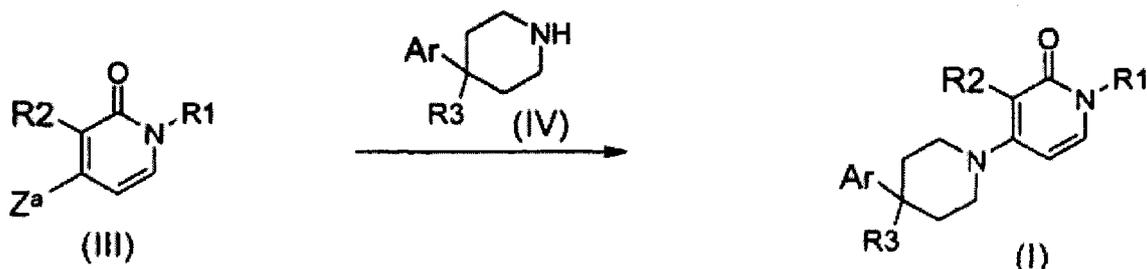
[0077] 实验程序 2

[0078] 可替换地,根据化学式 (I) 的化合物可以通过使化学式 (III) 的中间体与化学式 (IV) 的中间体 (其可以是商业上可获得的或可以通过本领域的任何技术人员熟知的程序来合成) 按照反应图解 (2) 反应而制备。该反应在合适的反应惰性溶剂,例如甲苯中,在合适的碱 (例如,叔丁醇钠),金属基催化剂,具体地钯催化剂,如醋酸钯 (II),以及合适的配体例如 [1,1'-联二萘]-2,2'-双二[二苯膦] (BINAP) 存在的情况下进行,加热使反应完成的合适的时间,例如在密封管中在 100°C 下达 16 小时。在反应图解 (2) 中, Z^a 是适合于 Pd 介导的偶联胺的基团,如,例如卤素或三氟甲磺酸盐。所有的其它变量如在化学式 (I) 中所定义。

[0079]

反应图解 2

[0080]



[0081] 化学式 (II) 和化学式 (III) 的这样的中间体可按照反应图解 (3) 至 (11) (参见下述) 来制备。可通过本领域的技术人员熟知的合成方法来进行使最终化合物中存在的不同官能团转化成根据化学式 (I) 的其它官能团。

[0082] 此外,根据化学式 (I) 的化合物可以通过进一步修饰化学式 (I) 的化合物由技术人员利用本领域已知的程序来制备:

[0083] - 在合适的反应惰性溶剂 (例如,1,2-二甲氧基乙烷或二甲基甲酰胺) 中,在热条件下使用合适的碱,例如氢化钠,用合适的烷化剂例如对甲苯磺酸氟乙酯来烷基化在它们的结构中包含一个或多个羟基取代基的化学式 (I) 化合物。

[0084] - 用合适的氟化剂,如,例如三氟化(二乙氨基)硫,来氟化在它们的结构中包含一个或多个羟基取代基的化学式 (I) 的化合物。该反应可以在合适的反应惰性溶剂 (例如,二氯甲烷) 中,在适度的低温下,如例如在 -78°C 至 30°C 范围的温度下在例如 0.5 至 12 小时内进行。

[0085] - 通过使用合适的偶联体系,如,例如偶氮二羧酸二叔丁酯 / 三苯基膦,在热条件下,使在它们的结构中包含一个或多个羟基取代基的化学式 (I) 的化合物与醇衍生物反应。

[0086] B. 中间体的制备

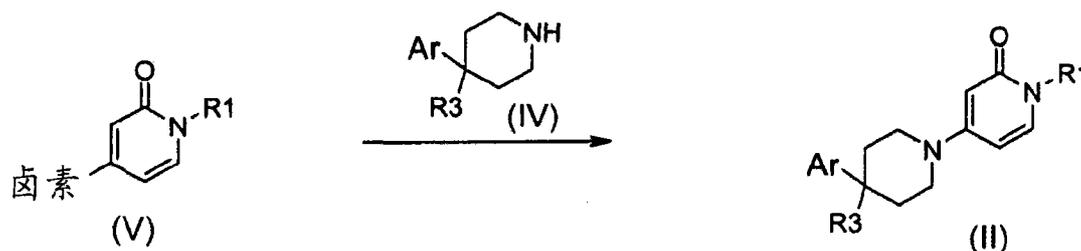
[0087] 实验程序 3

[0088] 可通过使化学式 (V) 的中间体与化学式 (IV) 的中间体按照反应图解 (3) 反应来制备化学式 (II) 的中间体。该反应在合适的反应惰性溶剂 (例如, 甲苯) 中, 在合适的碱 (例如, 叔丁醇钠), 金属基催化剂, 具体地钯催化剂, 如醋酸钯 (II), 以及合适的配体例如 [1,1'-联二萘]-2,2'-双二[二苯膦] (BINAP) 存在的情况下进行, 加热使反应完成的合适的时间, 例如在密封管中在 100°C 下达 16 小时。在反应图解 (3) 中, 所有的变量如在化学式 (I) 中所定义。

[0089]

反应图解 3

[0090]



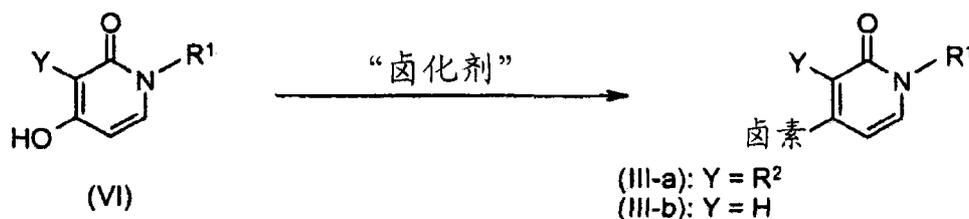
[0091] 实验程序 4

[0092] 可通过使化学式 (VI) 的中间体, 其中 Y 是 H 或 R² (如化学式 I 中定义), 与合适的卤化剂 (例如三溴氧化磷 (phosphorus oxybromide)) 反应来制备化学式 (III-a) 和 (III-b) 的中间体。该反应可在合适的反应惰性溶剂例如 DMF 中, 在适度升高的温度下, 如, 例如 110°C 进行使反应完成的合适时间, 例如 1 小时。在反应图解 (4) 中, 变量 R¹ 如在化学式 (I) 中所定义。

[0093]

反应图解 4

[0094]



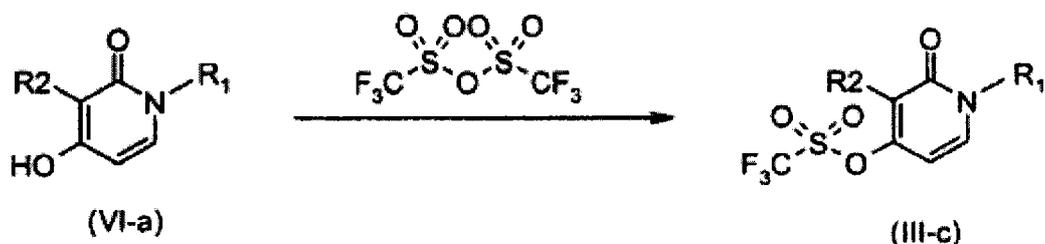
[0095] 实验程序 5

[0096] 可通过使化学式 (VI-a) 的中间体与三氟甲磺酸酐 (triflic anhydride) 反应来制备化学式 (III-c) 的中间体。该反应可以在合适的反应惰性溶剂例如二氯甲烷中, 在碱例如吡啶存在的情况下, 在低温, 如, 例如 -78°C 下进行。在反应图解 (5) 中, 所有的变量如在化学式 (I) 中所定义。

[0097]

反应图解 5

[0098]

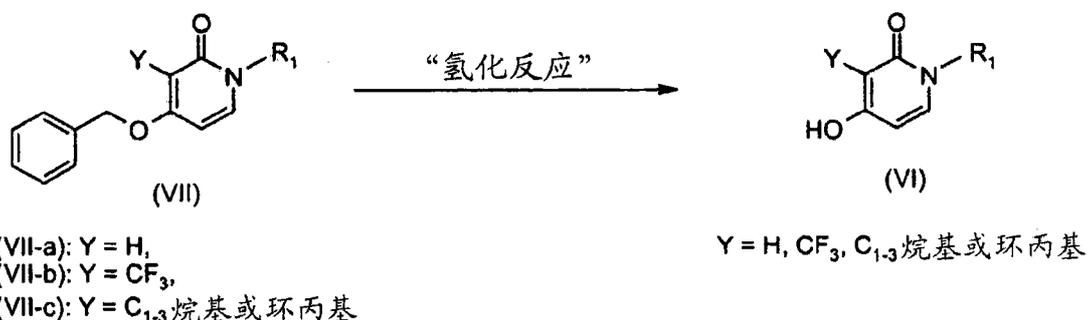
[0099] 实验程序 6

[0100] 可通过在合适的反应惰性溶剂中,如,例如乙醇,在催化剂(如,例如活性碳上的10%钯)存在的情况下,氢解化学式(VII-a、VII-b或VII-c)的中间体确保反应完成的时间来制备化学式(VI)的中间体,通常在室温下和1个大气压的氢气中进行2小时。在反应图解(6)中,变量R¹如在化学式(I)中所定义。

[0101]

反应图解 6

[0102]

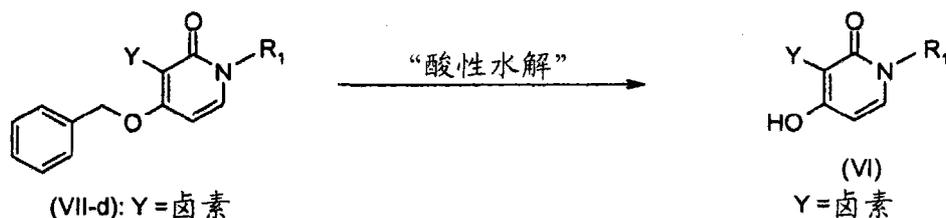
[0103] 实验程序 7

[0104] 可替换地,化学式(VI)的中间体(其中Y=卤素)可以通过使化学式(VII-d)的中间体在乙酸和氢溴酸的混合物中反应,并在一定温度下加热该混合物使反应完成所需的时间来制备,通常在微波辐射下在130℃下30分钟。在反应图解(7)中,变量R¹如在化学式(I)中所定义。

[0105]

反应图解 7

[0106]

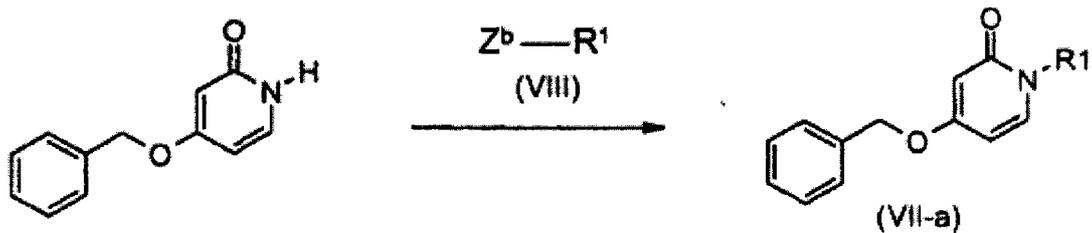
[0107] 实验程序 8

[0108] 可以通过使商业上可获得的4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮与商业上可获得的化学式(VIII)的烷化剂反应,由本领域已知的程序来制备化学式(VII-a)的中间体,其中Z^b是合适的离去基团,其中所述反应利用碱,如,例如K₂CO₃,以及可选的碘盐,如,例如KI,在惰性溶剂中,如,例如乙腈或DMF,在适度的高温下,如,例如80-120℃进行使反应完成的合适时间,例如16小时。在反应图解(8)中,变量R¹如在化学式(I)中所定义,并且Z^b是合适的离去基团,如,例如卤素。

[0109]

反应图解 8

[0110]

[0111] 实验程序 9

[0112] 化学式 (VII-b) 的中间体可以通过使化学式 (VII-e) 的中间体 (其中 Y 是碘) 与商业上可获得的 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯,在合适的反应惰性溶剂 (例如,DMF) 中,在合适的铜盐如碘化亚铜 (I) 存在的条件下反应,加热使反应完成的合适时间,例如在 100°C 下 5 小时来制备。在反应图解 (9) 中,变量 R^1 如在化学式 (I) 中所定义。

[0113]

反应图解 9

[0114]

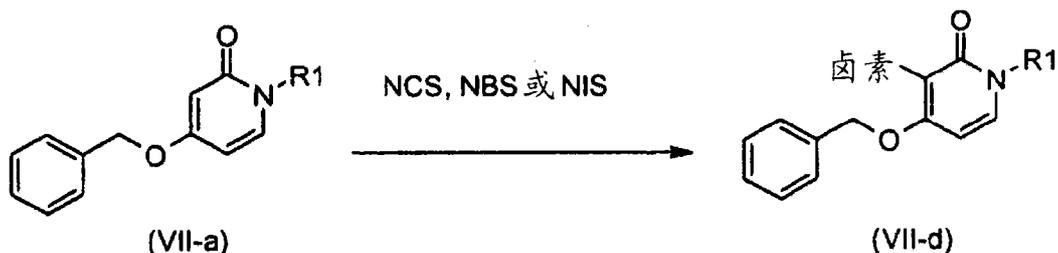
[0115] 实验程序 10

[0116] 化学式 (VII-d) 的中间体可以通过使化学式 (VII-a) 的中间体与市售的 N- 卤代琥珀酰亚胺,如 N- 氯代琥珀酰亚胺 (NCS)、N- 溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 或 N- 碘代琥珀酰亚胺 (NIS),在合适的反应惰性溶剂 (例如,DMF、二氯甲烷或乙酸) 中,通常在室温下反应 1 至 24 小时来制备。在反应图解 (10) 中,变量 R^1 如在化学式 (I) 中所定义。

[0117]

反应图解 10

[0118]

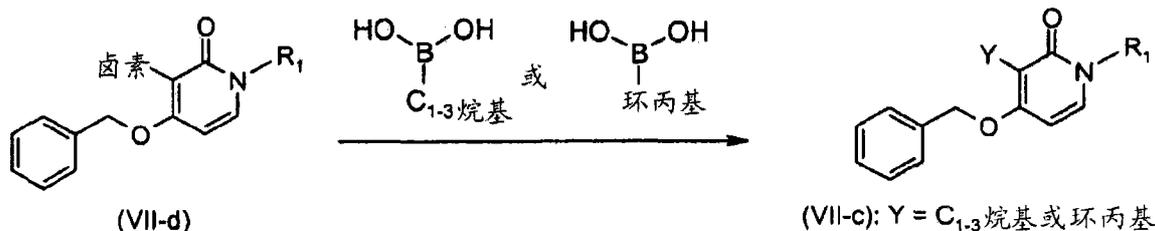
[0119] 实验程序 11

[0120] 化学式 (VII-c) 的中间体可以通过使化学式 (VII-d) 的中间体与 C_{1-3} 烷基或环丙基硼酸衍生物,如环丙基硼酸或甲基硼酸,在合适的反应惰性溶剂 (例如,1,4-二噁烷) 中,在合适的钯催化剂复合物 (例如, [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 -DCM 复合物) 存在的条件下,并且在合适的碱 (如碳酸氢钠) 存在的条件下,加热使反应完成的合适时间来制备,例如在微波辐射下在 175°C 下 20 分钟。在反应图解 (11) 中,变量 R^1 如在化学式 (I) 中所定义。

[0121]

反应图解 11

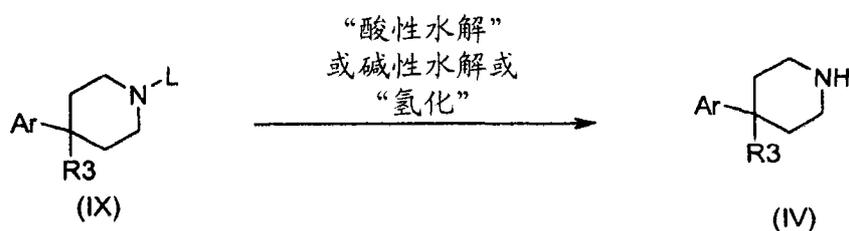
[0122]

[0123] 实验程序 12

[0124] 可以采用本领域已知的程序,按照反应图解(12)通过去保护化学式(IX)的中间体中的哌啶氮来制备化学式(IV)的中间体,其中L是用于哌啶衍生物的氮原子的合适的保护基,如,例如叔丁氧羰基、乙氧羰基、苄氧羰基、苄基和甲基。在反应图解(12)中,所有的变量如在化学式(I)中所定义。

[0125] 反应图解(12)

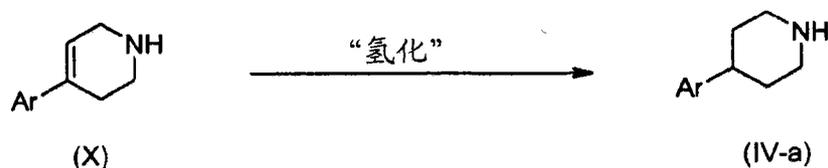
[0126]

[0127] 实验程序 13

[0128] 可以采用本领域已知的程序,按照反应图解(13)通过氢化化学式(X)的中间体来制备化学式(IV-a)的中间体。在反应图解(13)中,Ar如在化学式(I)中所定义。

[0129] 反应图解(13)

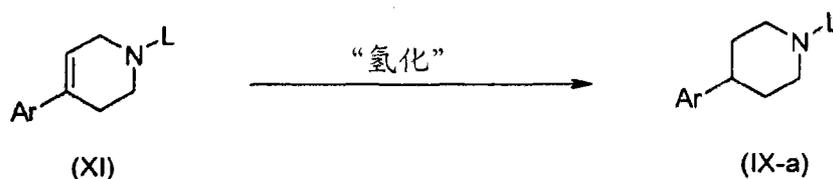
[0130]

[0131] 实验程序 14

[0132] 可以采用本领域已知的程序,按照反应图解(14)通过氢化化学式(XI)的中间体来制备化学式(IX-a)的中间体,其中L是用于四氢吡啶衍生物的氮原子的合适的保护基,如,例如叔丁氧羰基、乙氧羰基、苄氧羰基、苄基和甲基。在反应图解(14)中,Ar如在化学式(I)中所定义。

[0133] 反应图解(14)

[0134]

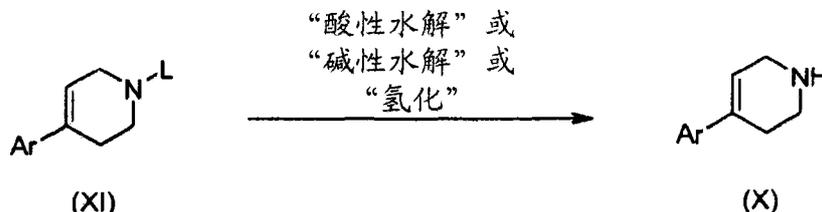
[0135] 实验程序 15

[0136] 可以采用本领域已知的程序,按照反应图解(15),通过去保护化学式(XI)的中间

体中的四氢吡啶氮来制备化学式 (X) 的中间体, 其中 L 是用于四氢吡啶衍生物的氮原子的合适的保护基, 如, 例如叔丁氧羰基、乙氧羰基、苄氧羰基、苄基和甲基。在反应图解 (15) 中, Ar 如在化学式 (I) 中所定义。

[0137] 反应图解 (15)

[0138]

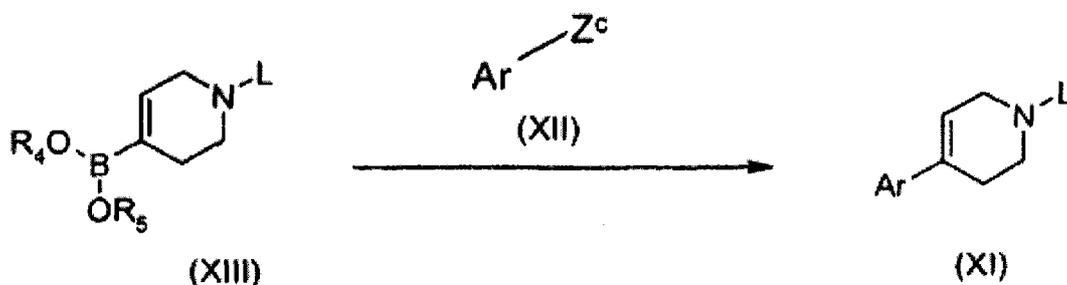


[0139] 实验程序 16

[0140] 通过使化学式 (XII) 的中间体与化学式 (XIII) 的中间体按照反应图解 (16) 反应来制备化学式 (XI) 的中间体。该反应在合适的反应惰性溶剂 (例如, 1,4-二噁烷) 中, 或惰性溶剂的混合物 (例如, 1,4-二噁烷 / DMF) 中, 在合适的碱例如含水 NaHCO_3 或 Na_2CO_3 , 合适的催化剂, 例如 Pd 复合物催化剂 (例如, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), 在热条件下, 例如在微波辐射下在 150°C 加热反应混合物, 进行例如 10 分钟。在反应图解 (16) 中, 所有的变量如化学式 (I) 中所定义; Z^c 是适合于 Pd 介导的与硼酸或硼酯 (boronic ester) 偶联的基团, 如, 例如卤素或三氟甲磺酸; L 是四氢吡啶衍生物的氮原子的合适的保护基, 如, 例如叔丁氧羰基、乙氧羰基、苄氧羰基、苄基和甲基, 并且 R_4 和 R_5 是氢或 C_{1-4} 烷基, 或可以连在一起以形成, 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。

[0141] 反应图解 (16)

[0142]



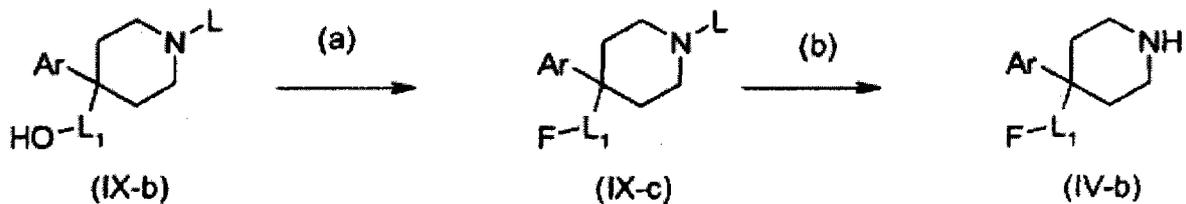
[0143] 实验程序 17

[0144] 化学式 (IV) 的中间体, 其中 R_3 表示氟或用氟取代的 C_{1-3} 烷基, 所述 R_3 由 $-\text{L}_1-\text{F}$ 表示, 其中 L_1 表示 C_{1-3} 烷基或共价键, 并且所述中间体由化学式 (IV-b) 表示, 可以通过本领域已知的程序通过使化学式 (IX-b) 的中间体 (其中 L 是哌啶基团的氮原子的合适的保护基, 例如叔丁氧羰基、乙氧羰基、苄氧羰基、苄基和甲基) 与合适的氟化剂 (例如, 三氟化 (二乙氨基) 硫), 按照反应图解 (17) 的步骤 (a) 反应, 产生化学式 (IX-c) 的中间体来制备。该反应可以在合适的反应惰性溶剂 (例如, 二氯甲烷) 中进行。该反应可在适度的低温, 例如 -78°C 至 30°C 范围的温度下进行例如 0.5 至 12 小时。所得到的化学式 (IX-c) 的中间体然后可按照反应图解 (17) 的步骤 (b) 通过采用本领域已知的程序去保护哌啶氮而转化成化学式 (IV-b) 的中间体, 例如在上文的实验程序 15 中描述的那些。在反应图解 (17) 中, Ar 如在化学式 (I) 中所定义。

[0145]

反应图解 (17)

[0146]

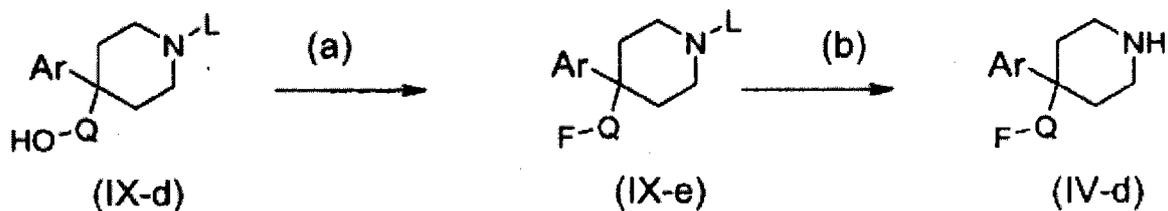
[0147] 实验程序 18

[0148] 化学式 (IV) 的中间体 (其中 R₃ 表示用氟取代的 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷氧基由 Q 表示, 所述 R₃ 由 -Q-F 表示, 并且所述中间体由化学式 (IV-d) 表示) 可以通过本领域已知的程序通过使化学式 (IX-d) 的羟基取代的中间体 (其中 L 是哌啶基团的氮原子的合适的保护基, 例如叔丁氧羰基、乙氧羰基、苄氧羰基、苄基和甲基) 与合适的氟化剂诸如三氟化(二乙氨基)硫, 按照反应图解 (18) 的步骤 (a) 反应产生化学式 (IX-e) 的中间体而制备。该反应可以在合适的反应惰性溶剂 (例如, 二氯甲烷) 中, 在适度的低温, 例如 -78°C 至 30°C 范围的温度下进行例如 0.5 至 12 小时。化学式 (IX-e) 的中间体然后可按照反应图解 (18) 的步骤 (b) 通过采用本领域已知的程序去保护哌啶氮而转化成化学式 (IV-d) 的中间体, 例如在上文的实验程序 17 中描述的那些。在反应图解 (18) 中, Ar 如在化学式 (I) 中所定义。

[0149]

反应图解 (18)

[0150]

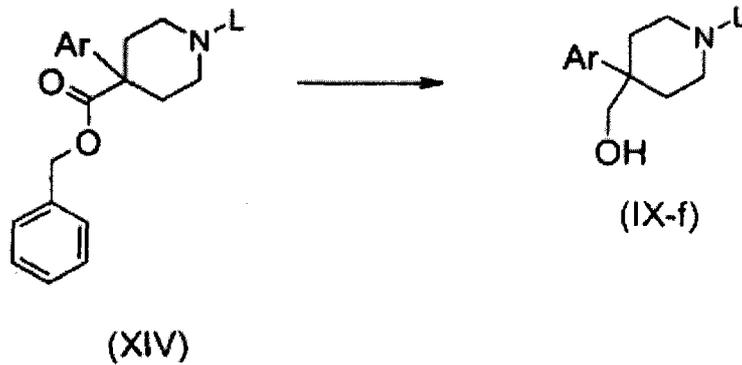
[0151] 实验程序 19

[0152] 化学式 (IX-b) 的中间体 (其中 L₁ 表示 CH₂, 并且所述中间体由化学式 (IX-f) 表示) 可通过使化学式 (XIV) 的中间体 (其中 L 是哌啶基团的氮原子的合适的保护基, 例如叔丁氧羰基、乙氧羰基、苄氧羰基、苄基和甲基) 与合适的还原剂 (例如, 氢化铝锂) 按照反应图解 (19) 反应来制备。该反应可在合适的溶剂 (例如, 四氢呋喃) 中, 在适度低温, 例如 -20°C 下进行。在反应图解 (19) 中, Ar 如在化学式 (I) 中所定义。

[0153]

反应图解 (19)

[0154]



[0155] 根据化学式 (VIII)、(IX-b)、(IX-d)、(XII)、(XIII) 和 XIV 的起始材料是商业上可获得的或可以按照本领域技术人员通常已知的常规反应程序而制备。

[0156] 药理学

[0157] 本发明中提供的化合物是代谢型谷氨酸受体的正变构调节剂,尤其是,它们是 mGluR2 的正变构调节剂。本发明的化合物并不表现出对谷氨酸识别位点,正位配体位点的结合,而是表现出对受体的七个跨膜区内的变构位点的结合。在谷氨酸或 mGluR2 激动剂存在的情况下,本发明的化合物提高 mGluR2 反应。本发明中提供的化合物由于它们提高这样的受体对谷氨酸或 mGluR2 激动剂反应的能力而期待在 mGluR2 中具有效果,提高该受体的反应。因此,本发明涉及一种用作药物的根据本发明的化合物,以及根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物在用于制备用于治疗或预防,尤其是治疗,包括人的哺乳动物中的病症的药物中的应用,所述治疗或预防是通过 mGluR2 的变构调节剂,尤其是其正变构调节剂的神经调节作用 (neuromodulatory effect) 来影响或促进的。本发明还涉及用于制备治疗或预防,尤其是治疗,包括人的哺乳动物中的病症的药物的根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物,所述治疗和预防是通过 mGluR2 的变构调节剂,尤其是其正变构调节剂的神经调节作用来影响或促进的。本发明还涉及一种用于治疗或预防,尤其是治疗,包括人的哺乳动物中的病症的根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物,所述治疗和预防是通过 mGluR2 的变构调节剂,尤其是其正变构调节剂的神经调节作用来影响或促进的。

[0158] 并且,本发明还涉及根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物在用于制备在包括人的哺乳动物体内用于治疗、预防、减轻、控制或降低各种与谷氨酸功能障碍相关的神经和精神障碍的风险的药物中的应用,所述治疗或预防是通过 mGluR2 的正变构调节剂的神经调节作用来影响或促进的。

[0159] 在本发明声称涉及根据本发明的化合物或组合物在制备例如治疗哺乳动物的药物中的应用的情况下,应理解在某些司法管辖范围中这样的应用被解释为,例如治疗哺乳动物的方法,包括给予需要例如这样的治疗的哺乳动物有效量的根据本发明的化合物或组合物。

[0160] 尤其是,与谷氨酸功能障碍相关的神经和精神障碍包括以下病症或疾病中的一种或多种:急性神经和精神障碍,如,例如心脏旁路手术和移植后的脑缺损、中风、脑缺血、脊损伤、头部创伤、围产期缺氧、心脏停搏、低血糖神经元损伤、痴呆(包括 AIDS 引起的痴呆)、阿耳茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、眼损伤、视网膜病、认知障碍、特发性和药物引起的帕金森症、肌肉痉挛和与包括震颤、癫痫、抽搐的肌肉痉挛状

态 (muscularspasticity) 相关的障碍、偏头痛 (周期性偏头痛)、尿失禁、物质耐受性 (substance tolerance)、物质戒断 (substance withdrawal) (包括如, 例如鸦片剂、尼古丁、烟制品、酒精、苯并二氮 革类、可卡因、镇静剂、催眠药等的物质)、精神病、精神分裂症、焦虑 (包括广泛性焦虑症 (泛化性焦虑症)、心理失衡症 (panic disorder) 和强迫性障碍 (强迫症, obsessive compulsive disorder))、心境障碍 (包括抑郁症、狂症、双相型障碍)、三叉神经痛、听力损失、耳鸣、眼睛黄斑变性、呕吐、脑水肿、疼痛 (包括急性和慢性状态、剧痛、顽固性疼痛、神经性疼痛、创伤后疼痛)、迟发性运动障碍、睡眠障碍 (包括发作性睡病)、注意力缺陷/多动障碍 (活动过度障碍, hyperactivity disorder) 和品行障碍。

[0161] 尤其是, 该病症或疾病是选自自由焦虑性障碍、精神病性障碍、人格障碍、物质相关的障碍 (substance-related disorders)、进食障碍 (饮食失调, eating disorders,)、心境障碍、偏头疼、癫痫或惊厥性障碍 (convulsive disorders)、儿童期障碍 (childhood disorders)、认知障碍、神经变性 (neurodegeneration)、神经毒性和局部缺血组成的组中的中枢神经系统障碍。

[0162] 优选地, 该中枢神经系统障碍是选自广场恐怖症 (agoraphobia)、泛化性焦虑症 (GAD)、强迫性障碍 (强迫症, obsessive-compulsive disorder) (OCD)、心理失衡症 (panic disorder)、创伤后应激障碍 (posttraumatic stress disorder) (PTSD)、社交恐怖症和其它恐怖症的组中的焦虑性障碍。

[0163] 优选地, 该中枢神经系统障碍是选自精神分裂症、妄想性障碍 (delusional disorder)、情感分裂性精神障碍 (精神分裂症障碍)、精神分裂症样障碍 (schizophreniform disorder) 和物质引起的精神病性障碍的组中的精神病性障碍 (psychotic disorder)。

[0164] 优选地, 该中枢神经系统障碍是选自强迫性人格障碍 (obsessive-compulsive personality disorder) 和精神分裂样、精神分裂型障碍 (schizotypal disorder) 的组中的人格障碍。

[0165] 优选地, 该中枢神经系统障碍是选自酒精滥用、酒精依赖、酒精戒断 (酒精戒除, alcohol withdrawal)、酒精戒断性谵妄 (酒精脱瘾性谵妄, alcohol withdrawal delirium)、酒精引起的精神病性障碍、安非他明依赖、安非他明戒断、可卡因依赖、可卡因戒断、尼古丁依赖、尼古丁戒断、阿片样物质依赖和阿片样物质戒断的组中的物质相关障碍。

[0166] 优选地, 该中枢神经系统障碍是选自神经性厌食症和神经性贪食症的组中的进食障碍。

[0167] 优选地, 该中枢神经系统障碍是选自双相型障碍 (I型和II型)、循环情感性障碍、抑郁症、情绪恶劣性障碍、重度抑郁性障碍和物质引起的心境障碍的组中的心境障碍。

[0168] 优选地, 该中枢神经系统障碍是偏头痛。

[0169] 优选地, 该中枢神经系统障碍是选自全身性非惊厥性癫痫、全身性惊厥性癫痫、小发作癫痫持续状态 (癫痫小发作状态, petit malstatus epilepticus)、大发作癫痫持续状态 (癫痫大发作状态)、具有或没有意识损伤的局部性癫痫 (partial epilepsy)、婴儿痉挛、部分性癫痫持续状态 (持续性部分性癫痫, epilepsy partialis continua) 和其它形式的癫痫的组中的癫痫或惊厥性障碍。

[0170] 优选地,该中枢神经系统障碍是注意力缺陷 / 活动过度障碍。

[0171] 优选地,该中枢神经系统障碍是选自谵妄、物质引起的持续性谵妄、痴呆,由 HIV 疾病引起的痴呆、由亨廷顿氏舞蹈病引起的痴呆、由帕金森病引起的痴呆、阿耳茨海默氏型痴呆、物质引起的持续性痴呆和轻度认知损伤的组中的认知障碍。

[0172] 在上面提及的障碍中,焦虑、精神分裂症、偏头痛、抑郁和癫痫的治疗尤其重要。

[0173] 目前,美国精神病协会的 Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders 的第四版 (DSM-IV) 提供了一种用于识别本文描述的障碍的诊断工具。本领域的技术人员会认识到,存在本文所述的神经和精神病障碍的备选的命名法、疾病分类学和分类系统,并且其随着医学和科学进步而发展。

[0174] 因为这样的 mGluR2 的正变构调节剂 (包括化学式 (I) 的化合物) 能提高 mGluR2 对谷氨酸的反应,因此有利的是本发明的方法利用内源性谷氨酸 (endogenous glutamate)。

[0175] 因为 mGluR2 的正变构调节剂 (包括化学式 (I) 的化合物) 能提高 mGluR2 对激动剂的反应,因此应理解本发明延伸到通过给予治疗有效量的 mGluR2 的正变构调节剂 (包括化学式 (I) 的化合物) 与 mGluR2 激动剂的组合来治疗与谷氨酸功能障碍相关的神经和精神障碍。

[0176] 本发明的化合物可与一种或多种其它药物组合用于治疗、预防、控制、减轻、或降低化学式 (I) 的化合物或其它药物可对其具有效用的疾病或病症的风险,其中药物一起组合比单独任一种药物更安全或更有效。

[0177] 药物组合物

[0178] 本发明还涉及一种包括药用载体或稀释剂以及作为活性成分的治疗有效量的根据本发明的化合物,尤其是根据化学式 (I) 的化合物,其药用盐、其溶剂化物或其立体化学异构形式的药物组合物。

[0179] 对于给药用途,根据本发明的化合物,尤其是根据化学式 (I) 的化合物,其药用盐、其溶剂化物和立体化学异构形式,或其任何亚组或组合可以被配制成各种药物形式。作为适当的组合物,可以列举所有的通常用于系统给予药物的组合物。

[0180] 为了制备本发明的药物组合物,使有效量的作为活性成分的特定化合物 (可选地以盐形式) 与药用载体或稀释剂在紧密混合物组合,其载体或稀释剂可采取多种形式,取决于给药所期望的制剂 (preparation) 的形式。这些药物组合物期望以尤其适合于口服、直肠、经皮、通过肠胃外注射或通过吸入给药的单一剂型。例如,在制备口服剂型组合物中,可以采用任何普通的药物介质 (pharmaceutical media),如,例如在口服液制剂 (如,例如悬浮液、糖浆、酏剂、乳液和溶液) 的情况下的水、乙二醇、油、酒精等;或固体载体,如,例如在粉末、药丸、胶囊和片剂的情况下的淀粉、糖类、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为便于给药,因此口服给药是优选的,并且片剂和胶囊表示最有利的口服剂量单位形式,在该情况下显然采用固体药物载体。对于肠外组合物,载体通常将包括至少以较大部分的无菌水,虽然还可以包括其它成分,例如用于辅助溶解。例如,可以制备可注射溶液,其中载体包括盐溶液、葡萄糖溶液或盐和葡萄糖溶液的混合物。还可制备可注射悬浮液,其中可以采用适当的液体载体、悬浮剂等。还包括的是固体形式制剂,其在使用之前不久用于被转化成液体形式制剂。在适合于经皮给药的组合物中,载体可选地包括渗透增强剂和 / 或合

适的润湿剂,可选地与较小比例的合适的任何特性的添加剂组合,该添加剂并不对皮肤引入显著的有害作用。所述添加剂可有助于皮肤给药和 / 或可以有助于制备期望的组合物。这些组合物可以以各种途径给予,例如作为透皮贴剂、喷滴剂、软膏。

[0181] 为了便于给药和剂量的均一性,将上述药物组合物配制成单位剂型是特别有利的。如本文所用的单位剂型是指适合作为单一剂量的物理分散单位,每个单位包含被计算以与所需的药物载体联合产生期望的治疗效应的预定量的活性成分。这样的单位剂型的实例是片剂(包括刻痕片或包衣片剂)、胶囊、药丸、粉状产品袋、糯米纸、栓剂、可注射溶液或悬浮液等,以及其分开的倍数。

[0182] 确切的给药剂量和频率取决于所使用的化学式(I)的特定化合物、待治疗的特定病症、待治疗病症的严重性、年龄、体重、性别、障碍程度和特定患者的一般生理状况以及个体可能服用的其它药物,如本领域的技术人员熟知的。此外,显然的是,可以根据治疗的受治疗者的反应和 / 或根据开出本发明的化合物处方的医生的评价来降低或提高所述有效的每日量。

[0183] 取决于给药模式,该药物组合物将包括按重量计 0.05% 至 99%,优选按重量计 0.1% 至 70%,更优选按重量计 0.1% 至 50% 的活性成分,以及按重量计 1% 至 99.95%,优选按重量计 30% 至 99.9%,更优选按重量计 50% 至 99.9% 的药用载体,所有百分比是基于该组合物的总重量。

[0184] 如已经提及的,本发明还涉及一种在治疗、预防、控制、减轻或降低化学式(I)的化合物或其它药物可对其具有效用的疾病或病症的风险中的药物组合物,该药物组合物包括根据本发明的化合物和一种或多种其它药物,以及这样的组合物在用于制备药物中的应用。本发明还涉及根据本发明的化合物和 mGluR2 正向激动剂的组合。本发明还涉及用作药物的这样的组合。本发明还涉及一种包括下述的产品:(a) 根据本发明的化合物,其药用盐或其溶剂化物,和 (b) mGluR2 正向激动剂,作为组合制剂用于同时、分别或顺序来治疗或预防包括人的哺乳动物中的病症,该治疗或预防是通过 mGluR2 变构调节剂,尤其是正 mGluR2 变构调节剂的神经调节作用来影响或促进的。这样的组合或产品的不同药物可与药用载体或稀释剂一起组合成单一制剂,或它们均可以与药用载体或稀释剂一起存在于单独的制剂中。

[0185] 以下的实施例用于说明,而并不限制本发明的范围。

[0186] 化学

[0187] 在以下的实施例中说明了用于制备本发明的化合物的几种方法。除非另有说明,否则所有的起始材料由商业供应商获得,并且无需进一步纯化而使用。

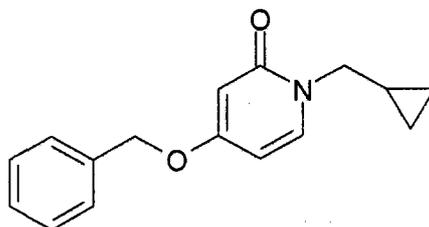
[0188] 在下文中,“THF”表示四氢呋喃;“DMF”表示 N,N-二甲基甲酰胺;“EtOAc”表示乙酸乙酯;“DCM”表示二氯甲烷;“DME”表示 1,2-二甲氧基乙烷;“DCE”表示 1,2-二氯乙烷;“DIPE”表示二异丙醚;“DMSO”表示二甲亚砜;“BINAP”表示 [1,1'-联二萘]-2,2'-双二[二苯膦];“DBU”表示 1,8-二氮杂-7-双环[5.4.0]十一碳烯;Xantphos 表示 (9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)二[二苯膦];MeOH 表示甲醇;“q. s.”表示足量;“M. P.”表示熔点。

[0189] 在单一模式反应器:Initiator™ Sixty EXP 微波反应器(BiotageAB)中或在多模式反应器:MicroSYNTH Labstation(Milestone, Inc.)中进行微波辅助的反应。

[0190] 描述 1

[0191] 4-苄氧基-1-环丙基甲基-1H-吡啶-2-酮 (D1)

[0192]

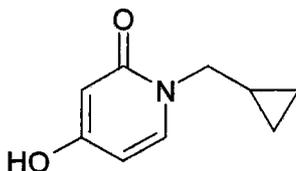


[0193] 将溴代甲基环丙烷 (3.68g, 27.33mmol) 和碳酸钾 (10.3g, 74.52mmol) 加入到在乙腈 (200ml) 中的 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮 (5.0g, 24.84mmol) 的溶液中, 并在回流下加热混合物 16 小时。通过硅藻土过滤反应混合物, 并在真空中浓缩。然后用二乙醚研磨粗残留物以产生作为白色固体的纯 D1 (6.32g, 98%)。

[0194] 描述 2

[0195] 1-环丙基甲基-4-羟基-1H-吡啶-2-酮 (D2)

[0196]

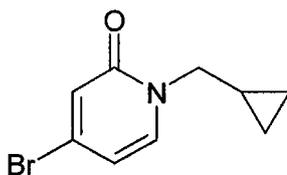


[0197] 在氢气气氛下, 搅拌在乙醇 (300ml) 中的中间体 D1 (2.0g, 7.83mmol) 与催化量的活性碳上的 10% 钯的混合物 2 小时。通过硅藻土来过滤混合物, 并在真空中蒸发溶剂以产生中间体 D2 (1.3g, 100%), 其被使用而无需进一步纯化。

[0198] 描述 3

[0199] 4-溴-1-环丙基甲基-1H-吡啶-2-酮 (D3)

[0200]

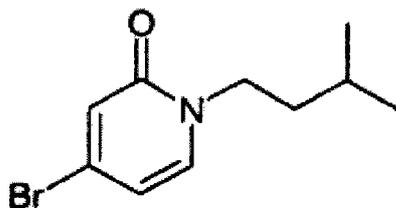


[0201] 将三溴氧化磷 (5.4g, 18.9mmol) 加入到在 DMF (140ml) 中的中间体 D2 (1.42g, 8.6mmol) 的溶液中, 并在 110°C 下加热混合物 1 小时。在冰浴中冷却之后, 在水与 EtOAc 之间分配溶液。在用 EtOAc 提取三次之后, 干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机部分 (馏分, fractions), 并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶; DCM 作为洗提液) 来纯化粗产品。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以产生中间体 D3 (1.82g, 93%)。

[0202] 描述 7

[0203] 4-溴-1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-2-酮 (D7)

[0204]

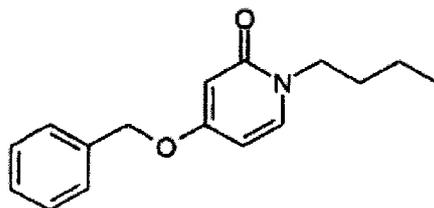


[0205] 中间体 D7 按照用于合成 D3 实施的相同程序,使用 4-羟基-1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-2-酮作为起始材料来制备,其通过用于合成中间体 D2 相同的方法,通过使 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮与 1-溴-3-甲基丁烷反应来制备。

[0206] 描述 4

[0207] 4-苄氧基-1-丁基-1H-吡啶-2-酮 (D4)

[0208]

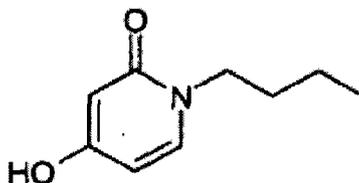


[0209] 将 1-溴丁烷 (3.75g, 27.33mmol) 和碳酸钾 (10.3g, 74.52mmol) 加入到在乙腈 (200ml) 中的 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮 (5.0g, 24.84mmol) 的溶液中,并在回流下加热混合物 16 小时。通过硅藻土过滤反应混合物,并在真空中浓缩。然后用二乙醚研磨粗残留物以获得作为白色固体的纯 D4 (6.26g, 98%)。

[0210] 描述 5

[0211] 1-丁基-4-羟基-1H-吡啶-2-酮 (D5)

[0212]

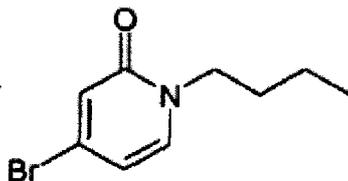


[0213] 在氢气气氛中,搅拌在乙醇 (300ml) 中的中间体 D4 (2.01g, 7.83mmol) 与催化量的活性炭上的 10% 钯的混合物 2 小时。通过硅藻土来过滤该混合物,并在真空中蒸发溶剂以产生中间体 D5 (1.3g, 100%),其被使用而无需进一步纯化。

[0214] 描述 6

[0215] 4-溴-1-丁基-1H-吡啶-2-酮 (D6)

[0216]



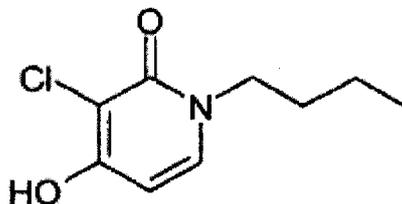
[0217] 将三溴氧化磷 (5.4g, 18.9mmol) 加入到在 DMF (140ml) 中的中间体 D5 (1.44g, 8.6mmol) 的溶液中,并在 110°C 下加热混合物 1 小时。在冰浴中冷却之后,在水与 EtOAc 之间分配溶液。用 EtOAc 提取三次之后,干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机部分,并在真空中蒸发溶

剂。通过柱层析（硅胶；DCM 作为洗提液）来纯化粗产品。收集期望的部分，并在真空中蒸发以产生中间体 D6 (1.82g, 93%)。

[0218] 描述 8

[0219] 1-丁基-3-氯-4-羟基-1H-吡啶-2-酮 (D8)

[0220]

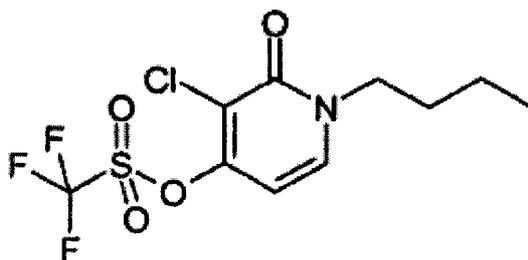


[0221] 将 N-氯代琥珀酰亚胺 (1.6g, 11.96mmol) 加入到在 DMF (30ml) 中的中间体 D5 (2.0g, 11.96mmol) 的溶液中。在室温下搅拌反应过夜，然后在真空中浓缩。通过柱层析（硅胶；0-5% 甲醇 / DCM 作为洗提液）来纯化粗产品以产生中间体 D8 (2.0g, 83%)。

[0222] 描述 9

[0223] 三氟-甲磺酸 1-丁基-3-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基酯 (D9)

[0224]

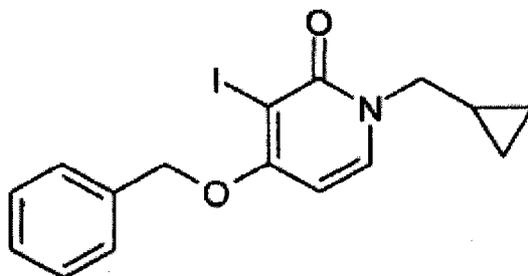


[0225] 将吡啶 (1.60ml, 19.8mmol) 加入到在 DCM (80ml) 中的中间体 D8 (2.0g, 9.92mmol) 的冷却 (-78°C) 溶液中。搅拌所得到的溶液 10 分钟，之后，加入三氟甲磺酸酐 (1.90ml, 10.9mmol)，并且在 -78°C 下搅拌所得到的溶液 3 小时。然后，将该混合物加热到室温，并通过加入含水饱和氯化铵来结束。用水稀释混合物，用 DCM 提取，干燥 (Na₂SO₄)，并在真空中蒸发溶剂，得到粗的中间体 D9 (3.31g, 100%)，其被使用而无需进一步纯化。

[0226] 描述 10

[0227] 4-苄氧基-1-环丙基甲基-3-碘-1H-吡啶-2-酮 (D10)

[0228]

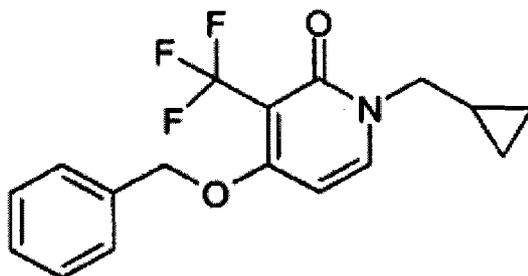


[0229] 将 N-碘代琥珀酰亚胺 (2.64g, 11.74mmol) 加入到在乙酸 (40ml) 中的中间体 D1 (3.0g, 11.74mmol) 的溶液中。在室温下搅拌反应混合物 1 小时，之后在真空中浓缩，通过快速层析（硅胶；0-3% 甲醇 / DCM 作为洗提液）来纯化，并最终从二乙醚中重结晶以产生作为固体的中间体 D10 (4.12g, 92%)。

[0230] 描述 11

[0231] 4- 苄氧基 -1- 环丙基甲基 -3- 三氟甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮 (D11)

[0232]

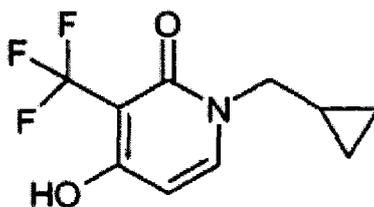


[0233] 将 2,2- 二氟 -2-(氟磺酰基) 乙酸甲酯 (0.67ml, 5.24mmol) 和中间体 D10 (1.0g, 2.63mmol) 加入到在 DMF (30ml) 中的碘化亚铜 (I) (0.99g, 5.24mmol) 的溶液中。然后在 100℃ 下加热混合物 5 小时, 之后通过硅藻土来过滤, 并在真空中浓缩滤液。通过柱层析 (硅胶 ;DCM 作为洗提液) 来纯化残留物以产生中间体 D11 (0.76g, 89%)。

[0234] 描述 12

[0235] 1- 环丙基甲基 -4- 羟基 -3- 三氟甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮 (D12)

[0236]

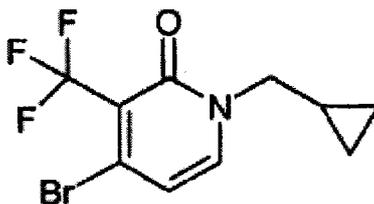


[0237] 在氢气气氛下, 搅拌中间体 D11 (2.0g, 6.19mmol), 催化量的活性碳上的 10% 钯和乙醇 (60ml) 的混合物 2 小时。通过硅藻土来过滤混合物, 并在真空中蒸发溶剂以产生粗中间体 D12 (1.45g, 100%), 其被使用而无需进一步纯化。

[0238] 描述 13

[0239] 4- 溴 -1- 环丙基甲基 -3- 三氟甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮 (D13)

[0240]

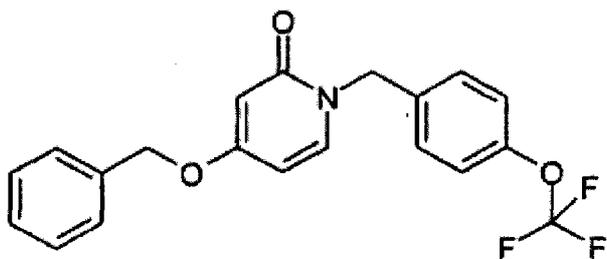


[0241] 将三溴氧化磷 (7.03g, 24.5mmol) 加入到在 DMF (50ml) 中的中间体 D12 (2.60g, 11.1mmol) 的溶液中, 在 110℃ 下加热该混合物 1 小时。在冰浴中冷却之后, 在水与 EtOAc 之间分配溶液。在用 EtOAc 提取三次之后, 干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机部分, 并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶 ;DCM 作为洗提液) 来纯化粗产品。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以产生中间体 D13 (1.38g, 42%)。

[0242] 描述 14

[0243] 4- 苄氧基 -1-(4- 三氟甲氧基 - 苄基) -1H- 吡啶 -2- 酮 (D14)

[0244]

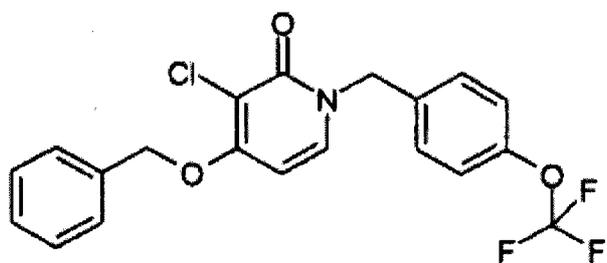


[0245] 将 1-溴甲基-4-三氟甲氧基苯 (3.32g, 13.04mmol) 和碳酸钾 (3.51g, 25.46mmol) 加入到在乙腈 (10ml) 中的 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮 (2.5g, 12.42mmol) 的混合物中。在回流温度下加热反应混合物 24 小时。在冷却至室温之后,通过硅藻土过滤,用甲醇洗涤固体残留物,并在真空中蒸发合并的有机提取物。由此获得的粗残留物用 DIPE 沉淀以产生作为白色固体的中间体 D14 (4.5g, 96%)。

[0246] 描述 15

[0247] 4-苄氧基-3-氯-1-(4-三氟甲氧基-苄基)-1H-吡啶-2-酮 (D15)

[0248]

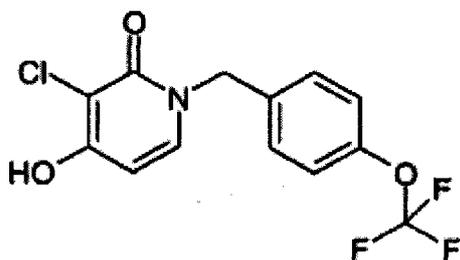


[0249] 将 N-氯代琥珀酰亚胺 (1.68g, 12.61mmol) 加入到在 DMF (30ml) 中的中间体 D14 (4.31g, 11.47mmol) 的溶液中,并在室温下搅拌混合物 24 小时。蒸发溶剂,并用水 (4×25ml) 洗涤固体残留物。用 DIPE 洗涤粗固体以产生作为白色固体的中间体 D15 (4.5g, 95%)。

[0250] 描述 16

[0251] 3-氯-4-羟基-1-(4-三氟甲氧基-苄基)-1H-吡啶-2-酮 (D16)

[0252]

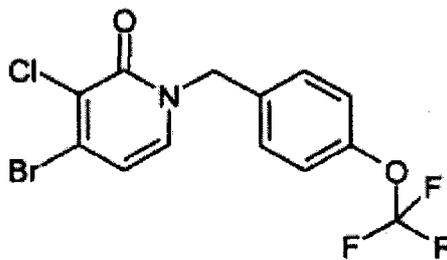


[0253] 将氢溴酸 (0.1ml) 加入到在乙酸 (20ml) 中的中间体 D15 (4.5g, 10.98mmol) 的混合物中。在微波辐射下,在 130℃ 下加热溶液 30 分钟。在冷却至室温之后,在真空下蒸发溶剂,并用 NaHCO₃ 的饱和水溶液处理残留物直到溶液达到大约 8 的 pH。通过过滤来收集沉淀的白色固体,并用冷的 DIPE 洗涤以产生中间体 D16 (1.1g, 31%)。

[0254] 描述 17

[0255] 4-溴-3-氯-1-(4-三氟甲氧基-苄基)-1H-吡啶-2-酮 (D17)

[0256]

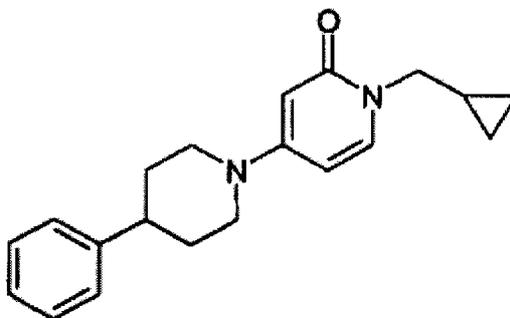


[0257] 将三溴氧化磷 (1.05g, 3.75mmol) 加入到在 DMF (5ml) 中的中间体 D16 (1.0g, 3.13mmol) 的溶液中, 并在 115°C 下加热该混合物 4 小时。在真空中蒸发溶剂, 并用 NaHCO₃ 的饱和水溶液处理粗残留物。用 DCM (3×5ml) 提取混合物, 干燥 (Na₂SO₄) 有机部分, 并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶; 二乙醚作为洗提液) 来纯化粗产物。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以产生作为黄色油的中间体 D17 (0.21g, 18%)。

[0258] 描述 18

[0259] 1'-环丙基甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮 (D18)

[0260]

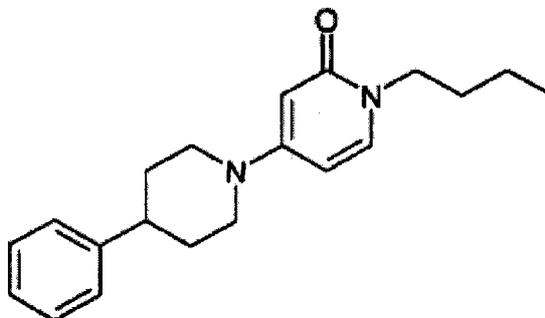


[0261] 将 4-苯基哌啶 (0.45g, 2.78mmol)、醋酸钯 (II) (0.016g, 0.069mmol)、叔丁醇钠 (0.34g, 3.5mmol) 和 BINAP (0.065g, 0.104mmol) 加入到在甲苯 (5ml) 中的中间体 D3 (0.32g, 1.39mmol) 的溶液中。反应混合物在密封管中在 100°C 下加热 16 小时, 之后被冷却至室温, 用水 (5ml) 稀释, 然后用 EtOAc (3×5ml) 提取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机部分, 并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶; 0-4% 甲醇 / DCM 作为洗提液) 来纯化粗产品。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以获得中间体 D18 (0.33g, 78%)。

[0262] 描述 19

[0263] 1'-丁基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮 (19)

[0264]



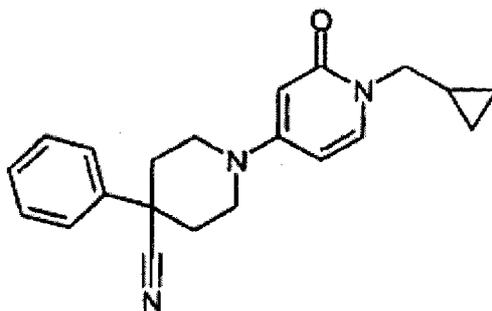
[0265] 将 4-苯基哌啶 (0.45g, 2.78mmol)、醋酸钯 (II) (0.016g, 0.069mmol)、叔丁醇钠 (0.34g, 3.5mmol) 和 BINAP (0.065g, 0.104mmol) 加入到在甲苯 (5ml) 中的中间体

D6 (0.32g, 1.39mmol) 的溶液中。反应混合物在密封管中在 100℃ 下加热 16 小时, 之后被冷却至 室温, 然后用水 (5ml) 稀释, 并用 EtOAc (3×5ml) 提取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机部分, 并在真空下蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶; 0-4% 甲醇 /DCM 作为洗提液) 来纯化粗产品。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以获得中间体 D19 (0.38g, 89%)。

[0266] 描述 20

[0267] 1'-环丙基甲基-2'-氧代-4-苯基-3,4,5,6,1',2'-六氢-2H-[1,4']二吡啶-4-腈 (D20) JNJ-38818468

[0268]

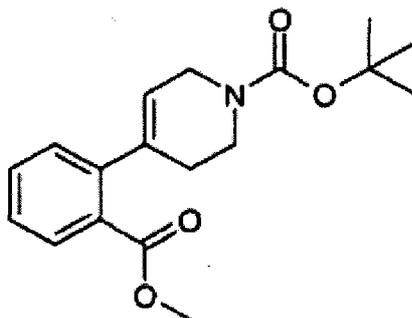


[0269] 将 4-氰基-4-苯基哌啶盐酸盐 (0.314g, 1.41mmol)、醋酸钯 (II) (0.013g, 0.059mmol)、叔丁醇钠 (0.347g, 3.54mmol) 和 BINAP (0.051g, 0.08mmol) 加入到在甲苯 (5ml) 中的中间体 D3 (0.27g, 1.18mmol) 的搅拌溶液中。反应混合物在密封管中在 100℃ 下加热 16 小时, 在冷却至室温后, 用水稀释混合物, 并用 EtOAc 提取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机部分, 并在真空下蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶; 在甲醇 (7M) 中的 10% 氨 /DCM 作为洗提液) 来纯化粗产品。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以获得作为浅黄色油的中间体 D20 (0.35g, 87%)。

[0270] 描述 21

[0271] 4-羟基-4-苯基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (D21)

[0272]



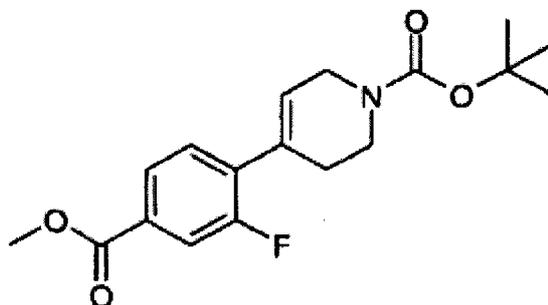
[0273] 将 2-溴苯甲酸甲酯 (1.816ml, 12.936mmol) [CAS 610-94-6] 加入到在 1,4-二噁烷 (28ml) 中的 1,2,3,6-四氢-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶 (4g, 12.936mmol) [CAS 375853-82-0] (在 WO 2004072025 A2 20040826 中描述的合成) 和 NaHCO_3 的饱和水溶液 (24ml) 的溶液中。使用氮气流对所得到的溶液进行脱气, 并将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.747g, 0.647mmol) 加入到该溶液中。然后, 在密封管中在 140℃ 下微波处理反应 5 分钟。然后, 用 EtOAc 稀释所得到的经冷却的反应混合物, 并通过硅藻土片进行过滤。收集滤液, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩。然后通过柱层析 (硅胶; DCM 比 DCM/EtOAc 达到 6% 作为洗提液) 来纯化粗反应混合物。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以获得 D21 (4.04g,

98%)。

[0274] 描述 22

[0275] 4-(2-氟-4-甲氧羰基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (D22)

[0276]

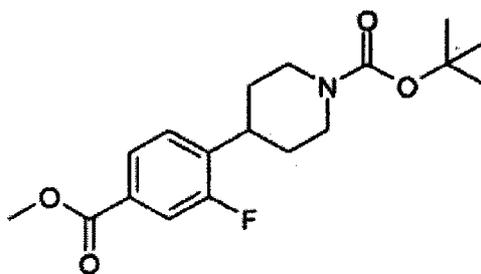


[0277] 将 4-溴-3-氟苯甲酸甲酯 (2.261g, 9.702mmol) [CAS849758-12-9] 加入到在 1,4-二噁烷 (21ml) 中的 1,2,3,6-四氢-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶 (3g, 9.702mmol) [CAS375853-82-0] (合成描述在 WO 2004072025 A2 20040826 中) 和 NaHCO_3 的饱和水溶液 (18ml) 的溶液中。使用氮气流对所得到的溶液进行脱气, 并将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.561g, 0.485mmol) 加入到该溶液中。然后, 在密封管中在 150°C 下微波处理反应 5 分钟。然后, 用 EtOAc 稀释所得到的经冷却的反应混合物, 并通过硅藻土片过滤。收集滤液, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩。然后通过柱层析 (硅胶; DCM 比 DCM/EtOAc 达到 6% 作为洗提液) 来纯化粗反应混合物。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以获得 D22 (2.107g, 65%)。

[0278] 描述 23

[0279] 4-(2-氟-4-甲氧羰基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (D23)

[0280]

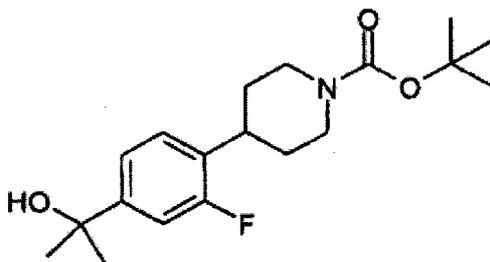


[0281] 在室温下, 在活性碳 (0.588g) 上的 10% 钯存在的情况下, 氢化甲醇 (120ml) 中的中间体 D22 (2.81g, 8.379mmol) 的溶液直到反应完成。过滤掉固体, 并在真空中蒸发滤液以给出 D23 (2.73g, 97%)。

[0282] 描述 24

[0283] 4-[2-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (D24)

[0284]

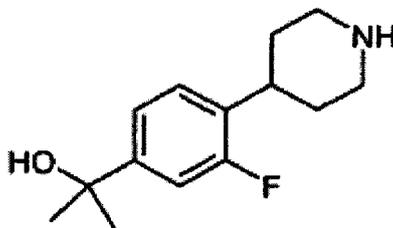


[0285] 在氢气气氛下,将在甲苯/THF(17.339ml,24.274mmol)中的1.4M的溴化甲基镁的溶液逐滴加入到在二乙醚(150ml)中的中间体D23(2.73g,8.091mmol)的冷却(0℃)溶液中。然后在50℃下搅拌所得到的反应混合物2小时。在冰浴中冷却之后,利用氯化铵的饱和水溶液小心地终止混合物,然后用EtOAc提取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机相,并在真空中蒸发溶剂以获得D24(3.16g,100%)。

[0286] 描述 25

[0287] 2-(3-氟-1-哌啶-4-基-苯基)-丙-2-醇(D25)

[0288]

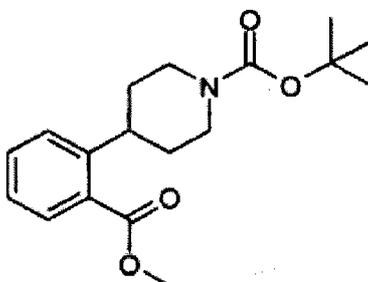


[0289] 将在异丙醇(13.5ml)和水(27ml)中的中间体D24(3.067g,7.852mmol)和KOH(2.54g,45.268mmol)的混合物在密封管中在180℃下微波处理60分钟。然后,将所得到的冷却的反应混合物用水和盐水稀释,并用二氯甲烷提取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机提取物,并在真空中蒸发溶剂。用二氯甲烷处理残留物,产生滤出的固体,以获得1.03g的中间体D25。在真空中蒸发滤液,然后通过柱层析(硅胶;DCM/(在MeOH中的 NH_3 7N溶液)梯度达到10%作为洗提液)来纯化由此获得的残留物。收集期望的部分,并在真空中蒸发以产生第二批0.5g的D25(总量=1.53g,82%)。M.P. 151℃。

[0290] 描述 26

[0291] 4-(2-甲氧羰基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(D26)

[0292]

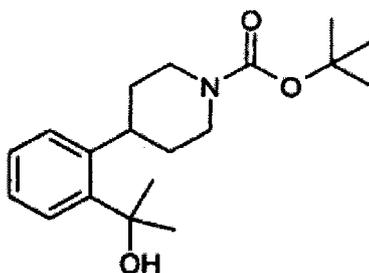


[0293] 在室温下,在活性碳(0.846g)上的10%钯存在的情况下,氢化在甲醇(120ml)中的中间体D21(4.04g,12.729mmol)的溶液,直到反应完成。过滤出固体,并在真空中蒸发滤液以给出作为白色固体的D26(3.67g,90%)。

[0294] 描述 27

[0295] 4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (D27)

[0296]

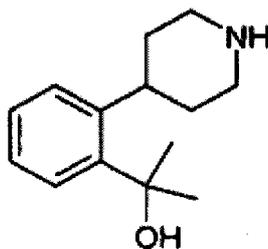


[0297] 在氢气气氛下,将在甲苯/THF (17.443ml, 24.421mmol) 中的 1.4M 的溴化甲基镁的溶液逐滴加入到在二乙醚 (150ml) 中的中间体 D26 (2.6g, 8.14mmol) 的冷却 (0°C) 溶液中。在 45°C 下搅拌所得到的反应混合物 2 小时。在冰浴中冷却之后,利用氯化铵的饱和水溶液小心地终止混合物,然后用 EtOAc 提取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相,并在真空中蒸发溶剂以产生 D27 (2.77g, 69%)。

[0298] 描述 28

[0299] 2-(2-哌啶-4-基-苯基)-丙-2-醇 (D28)

[0300]

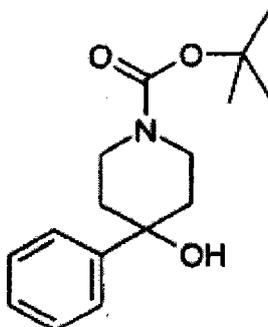


[0301] 将在异丙醇 (13.5ml) 和水 (27ml) 中的中间体 D27 (2.77g, 5.636mmol) 和 KOH (2.43g, 43.357mmol) 的混合物在密封管中在 180°C 下微波处理 60 分钟。然后,用水和盐水稀释所得到的冷却的反应混合物,并用二氯甲烷提取。用二氯甲烷处理残留物,产生滤出的固体。产率:0.737g 的中间体 D28。在真空中蒸发滤液,然后通过柱层析 (硅胶;DCM/(在 MeOH 中的 NH₃7N 溶液) 梯度达到 10% 作为洗提液) 来纯化残留物。收集期望的部分,并在真空中蒸发以产生第二批 0.306g 的中间体 D28 (总量 = 1.04g, 84%)。M.P. 219.5°C。

[0302] 描述 29

[0303] 4-羟基-4-苯基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (D29)

[0304]



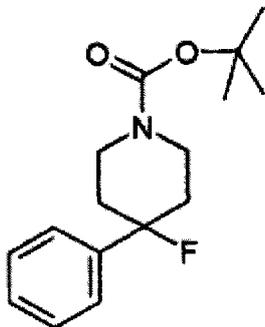
[0305] 将二碳酸二叔丁酯 (2.95g, 13.53mmol) 加入到在 DCM (50ml) 中的 4-羟基-4-苯基哌啶 (2g, 11.28mmol) 的溶液中。在室温下搅拌该反应 5 小时。在真空下去除溶剂,提供

期望的粗中间体 D29 (3.12g, 100%), 其被使用而无需进一步纯化。

[0306] 描述 30

[0307] 4-氟-4-苯基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (D30)

[0308]

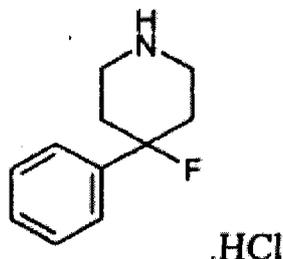


[0309] 在 N_2 气氛下,将在干DCM(q. s.)中的三氟化(二乙氨基)硫(0.74ml, 5.67mmol)的溶液加入到在干DCM(30ml)中的D29(1.5g, 5.4mmol)的冷却(-78°C)溶液中。在加入完成之后,在-78°C下搅拌反应混合物1小时,然后使其达到室温,并且搅拌另外的30分钟。加入饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液(90ml),并搅拌混合物15分钟,然后分离有机层。此后,加入3-氯过氧苯甲酸(0.2g, 1.18mmol),并在室温下搅拌反应30分钟。用含水饱和的 $NaHCO_3$ 、水和盐水洗涤反应混合物,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩,提供期望的粗中间体D30(1.48g, 98%),其被使用而无需进一步纯化。

[0310] 描述 31

[0311] 4-氟-4-苯基哌啶盐酸盐 (D31)

[0312]

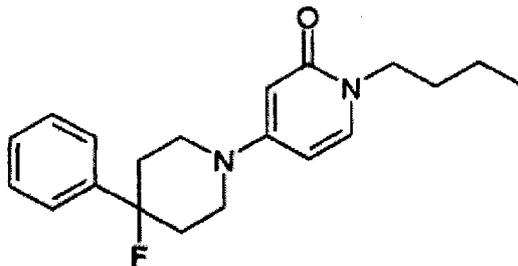


[0313] 将D30(1.48g, 5.29mmol)溶解在二噁烷中的4N HCl中。在室温下,搅拌反应2小时。去除溶剂。用二乙醚研磨粗产物,并在真空中干燥以提供期望的作为盐酸盐的中间体D31(1.10g, 97%),其被使用而无需进一步纯化。

[0314] 描述 32

[0315] 1'-丁基-4-氟-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2-酮 (D32)

[0316]



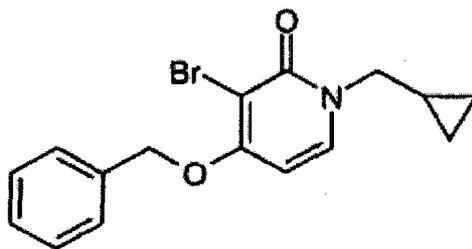
[0317] 将D31(0.2g, 0.94mmol)、醋酸钯(II)(0.009g, 0.04mmol)、叔丁醇钠(0.25g,

2.58mmol) 和 BINAP (0.037g, 0.06mmol) 加入到在甲苯 (5ml) 中的中间体 D6 (0.20g, 0.86mmol) 的搅拌溶液中。反应混合物在密封管中在 100℃ 下加热 16 小时。在冷却至室温后,用水稀释该混合物,并用 EtOAc 提取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相,并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶;在甲醇 (7N) 中的 10% 氨 /DCM 作为洗提液) 来纯化粗产品。收集期望的部分,并在真空中蒸发以获得作为浅黄色油的 D32 (0.21g, 87%)。

[0318] 描述 23

[0319] 4- 苄氧基 -3- 溴 -1- 环丙基甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮 (D33)

[0320]

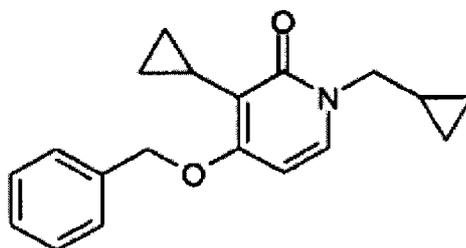


[0321] 在室温下,搅拌在 DCM (100ml) 中的中间体 D1 (3.0g, 11.7mmol) 和 N- 溴代琥珀酰亚胺 (2.09g, 11.7mmol) 的溶液 1 小时。在真空中蒸发溶剂,并通过柱层析 (硅胶;DCM 作为洗提液) 来纯化粗残留物。收集期望的部分,并在真空中蒸发以产生 D33 (3.56g, 91%)。

[0322] 描述 34

[0323] 4- 苄氧基 -3- 环丙基 -1- 环丙基甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮 (D34)

[0324]

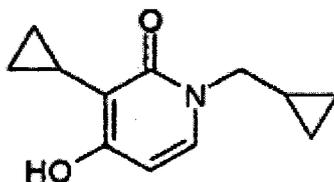


[0325] 将 NaHCO₃ (1.0g, 过量)、环丙基硼酸 (0.74g, 8.93mmol)、碳酸钾 (1.23g, 8.93mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II)-DCM 复合物 (0.36g, 0.45mmol) 加入到在 1,4- 二噁烷 (10ml) 中的中间体 D10 (1.0g, 2.98mmol) 的溶液中。将所得到的混合物在微波辐射下在 175℃ 下加热 20 分钟,之后,通过硅藻土过滤,并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶;0-3% 甲醇 /DCM 作为洗提液) 来纯化粗残留物。收集期望的部分,并在真空中蒸发以产生 D34 (0.6g, 69%)。

[0326] 描述 35

[0327] 3- 环丙基 -1- 环丙基甲基 -4- 羟基 -1H- 吡啶 -2- 酮 (D35)

[0328]



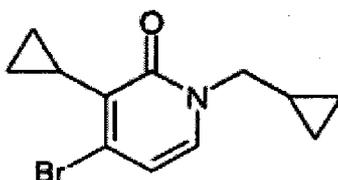
[0329] 在氢气气氛下,搅拌在乙醇 (150ml) 中的中间体 D34 (1.0g, 3.38mmol) 和催化量的活性碳上的 10% 钯的混合物 2 小时。通过硅藻土来过滤混合物,并在真空中蒸发溶剂以产

生中间体 D35 (0.69g, 100%), 其被使用而无需进一步纯化。

[0330] 描述 36

[0331] 4-溴-3-环丙基-1-环丙基甲基-1H-吡啶-2-酮 (D36)

[0332]

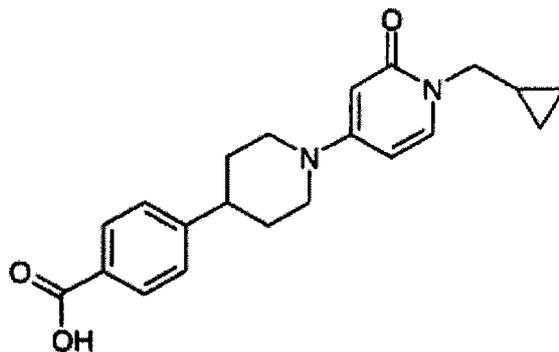


[0333] 将三溴氧化磷 (2.4g, 8.28mmol) 加入到在 DMF (60ml) 中的中间体 D35 (0.85g, 4.14mmol) 的溶液中, 并在 110°C 下加热混合物 1 小时。在冰浴中冷却之后, 在水与 EtOAc 之间分配溶液。用 EtOAc (3×200ml) 提取, 干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机部分, 并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶; DCM 作为洗提液) 来纯化粗产品。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以产生中间体 D36 (0.99g, 89%)。

[0334] 描述 37

[0335] 4-(1'-环丙基甲基-2'-氧代-3,4,5,6,1',2'-六氢-2H-[1,4']二吡啶-4-基) 苯甲酸 (D37)

[0336]

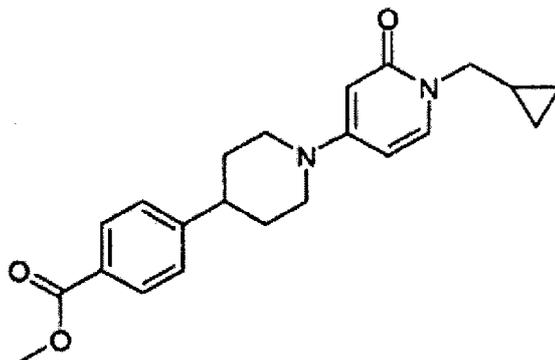


[0337] 将 4-哌啶-4-基苯甲酸甲酯 (0.40g, 1.81mmol)、醋酸钨 (II) (0.015g, 0.069mmol)、叔丁醇钠 (0.34g, 3.44mmol) 和 BINAP (0.06g, 0.096mmol) 加入到在甲苯 (10ml) 中的中间体 D3 (0.31g, 1.37mmol) 的搅拌溶液中。反应混合物在密封管中在 100°C 下加热 16 小时。在冷却至室温之后, 用 EtOAc 稀释该混合物, 然后通过硅藻土过滤, 其后在真空中蒸发溶剂。用 DCM/ 甲醇的混合物处理粗残留物, 然后过滤掉。在真空中将滤液蒸干以产生粗的 D37 (0.48g, 100%), 其被使用而无需进一步纯化。

[0338] 描述 38

[0339] 4-(1'-环丙基甲基-2'-氧代-3,4,5,6,1',2'-六氢-2H-[1,4']二吡啶-4-基) 苯甲酸甲酯 (D38)

[0340]

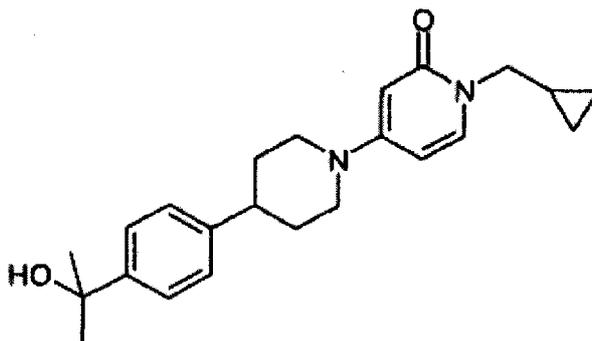


[0341] 将中间体 D37 (0.43g, 1.23mmol)、DBU (0.18g, 1.23mmol)、碳酸二甲酯 (4.5ml, 过量, 93mmol) 和乙腈 (5ml) 的混合物在微波辐射下在 160°C 下加热 20 分钟。用水稀释冷却的粗混合物, 并加入 EtOAc, 其后用 10% 柠檬酸水溶液洗涤有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶; 0-3% 甲醇 / DCM 作为洗提液) 来纯化粗残留物。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以产生 D38 (0.19g, 38%)。

[0342] 描述 39

[0343] 1'-环丙基甲基-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3,4,5,6-四氢-2H, 1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮 (D39)

[0344]

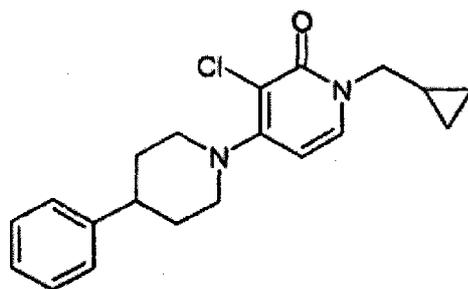


[0345] 在氮气气氛下, 将在甲苯 / THF (1.12ml, 1.57mmol) 中的 1.4M 的溴化甲基镁的溶液逐滴加入到在 THF (20ml) 中的中间体 D38 (0.19g, 0.52mmol) 的冷却 (0°C) 溶液中。在 45°C 下搅拌所得到的反应混合物 2 小时。在冰浴中冷却之后, 利用氯化铵的饱和水溶液小心地终止混合物, 然后用 EtOAc 提取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机相, 并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶; 0-5% 甲醇 / DCM 作为洗提液) 来纯化残留物。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以产生作为油的 D39 (0.077g, 40%)。

[0346] 实施例 1

[0347] 3'-氯-1'-环丙基甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H, 1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮 (E1)

[0348]



[0349] 在室温下,搅拌在 DCM(10ml) 中的中间体 D18(0.2g,0.65mmol) 和 N-氯代琥珀酰亚胺(0.09g,0.65mmol) 的溶液 1 小时。在真空中蒸发溶剂,并通过柱层析(硅胶;0-3% 甲醇/DCM 作为洗提液)来纯化粗产品。收集期望的部分,并在真空中蒸发,然后使所得到的固体从二乙醚中重结晶以产生作为白色固体的化合物 E1(0.10g,47%)。

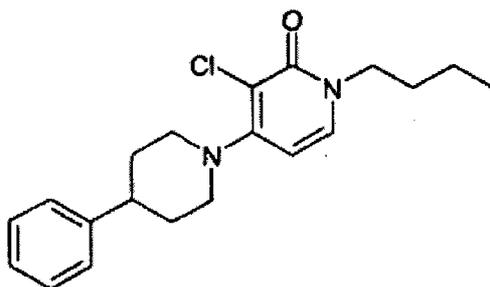
[0350] 熔点:170.8℃。

[0351] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0.35-0.42(m, 2H), 0.57-0.64(m, 2H), 1.19-1.33(m, 1H), 1.85-2.00(m, 4H), 2.64-2.76(m, 1H), 2.85-2.99(m, 2H), 3.76-3.87(m, 4H), 6.05(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.29(m, 4H), 7.29-7.38(m, 2H)。

[0352] 实施例 2

[0353] 1'-丁基-3'-氯-4-苯基-3,4,5,6-四氢-[1,4']二吡啶-2'-酮(E2)

[0354]



[0355] 在室温下,搅拌在 DCM(10ml) 中的中间体 D19(0.43g,0.65mmol) 和 N-氯代琥珀酰亚胺(0.19g,1.40mmol) 的溶液 1 小时。在真空中蒸发溶剂,并通过柱层析(硅胶;0-3% 甲醇/DCM 作为洗提液)来纯化粗产品。收集期望的部分,并在真空中蒸发,然后使所得到的固体从二乙醚中重结晶以产生作为白色固体的化合物 E2(0.39g,82%)。

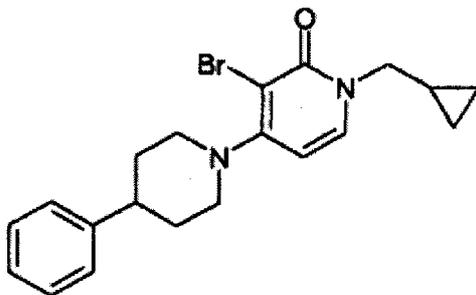
[0356] 熔点:149.4℃。

[0357] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0.95(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.31-1.42(m, 2H), 1.68-1.78(m, 2H), 1.85-1.98(m, 4H), 2.64-2.73(m, 1H), 2.87-2.96(m, 2H), 3.82(brd, $J = 12.1\text{Hz}$, 2H), 3.93(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 6.03(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.10(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.28(m, 3H), 7.29-7.37(m, 2H)。

[0358] 实施例 3

[0359] 3'-溴-1'-环丙基甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-[1,4']二吡啶-2'-酮(E3)

[0360]



[0361] 将 N-溴代琥珀酰亚胺 (0.145g, 0.82mmol) 加入到在 DCM(10ml) 中的中间体 D18(0.25g, 0.82mmol) 的溶液中。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。随后, 在真空中蒸发溶剂, 并通过柱层析 (硅胶; 0-3% 甲醇 /DCM 作为洗提液) 来纯化粗残留物。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以产生作为白色固体的化合物 E3(0.20g, 64%)。

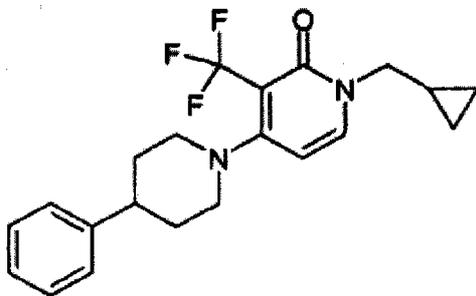
[0362] 熔点: 150°C。

[0363] ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.34-0.40(m, 2H), 0.44-0.50(m, 2H), 1.16-1.26(m, 1H), 1.77(qd, $J = 12.38, 3.61\text{Hz}$, 2H), 1.88(br d, $J = 12.1\text{Hz}$, 2H), 2.68-2.78(m, 1H), 2.91(br t, $J = 11.9\text{Hz}$, 2H) 3.69(br d, $J = 12.1\text{Hz}$, 2H), 3.74(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 6.21(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.25(m, 1H), 7.27-7.36(m, 4H), 7.69(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H)。

[0364] 实施例 4

[0365] 1'-环丙基甲基-4-苯基-3'-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮 (E4)

[0366]



[0367] 将 4-苯基哌啶 (0.33g, 2.02mmol)、醋酸钯 (II) (0.012g, 0.05mmol)、叔丁醇钠 (0.24g, 2.52mmol) 和 BINAP(0.05g, 0.08mmol) 加入到在甲苯 (7ml) 中的中间体 D13(0.3g, 1.01mmol) 的溶液中。反应混合物在密封管中在 100°C 下加热 16 小时, 其后被冷却至室温, 然后用水 (5ml) 稀释, 并用 EtOAc (3×5ml) 提取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机部分, 并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶; 0-4% 甲醇 /DCM 作为洗提液) 来纯化粗产品。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以产生作为白色固体的化合物 E4(0.11g, 31%)。

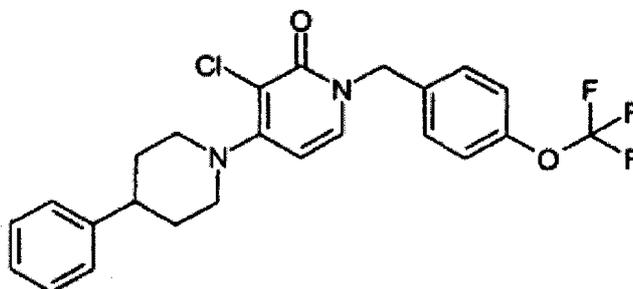
[0368] 熔点: 177.2°C。

[0369] ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.33-0.38(m, 2H), 0.45-0.50(m, 2H), 1.13-1.22(m, 1H), 1.64-1.75(m, 2H), 1.84(br d, $J = 11.0\text{Hz}$, 2H), 2.72-2.80(m, 1H), 3.14(br t, $J = 12.1\text{Hz}$, 2H), 3.59(br d, $J = 13.0\text{Hz}$, 2H), 3.65(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 6.21(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.24-7.29(m, 2H), 7.29-7.34(m, 2H), 7.73(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)。

[0370] 实施例 5

[0371] 3'-氯-4-苯基-1'-(4-三氟甲氧基苄基)-3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮 (E5)

[0372]



[0373] 在 90°C 下搅拌在 1,4-二噁烷 (3ml) 中的中间体 D17 (0.2g, 0.52mmol)、4-苯基哌啶 (0.1g, 0.62mmol)、1-(2'-二叔丁基膦) 联苯醋酸钯 (II) (0.01g, 0.026mmol) 和磷酸钾 (0.23g, 1.1mmol) 的混合物 35 小时。通过硅藻土来过滤混合物, 并在用更多的 1,4-二噁烷洗涤之后, 蒸干滤液。通过柱层析 (硅胶; 庚烷 / 二乙醚 1 : 1 作为洗提液) 来纯化粗产品。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以产生作为白色固体的化合物 E5 (0.075g, 31%)。

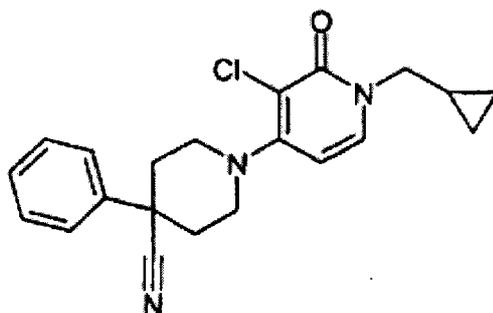
[0374] 熔点: 168.6°C。

[0375] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.83-1.98 (m, 4H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.84 (br d, $J = 12.2\text{Hz}$, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.06 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.15-7.28 (m, 5H), 7.29-7.40 (m, 4H)。

[0376] 实施例 6

[0377] 3'-氯-1'-环丙基甲基-2'-氧代-4-苯基-3,4,5,6,1',2'-六氢-2H-[1,4']二吡啶-4-腈 (E6)

[0378]



[0379] 在室温下, 搅拌在 DCM (25ml) 中的中间体 D20 (0.35g, 1.03mmol) 和 N-氯代琥珀酰亚胺 (0.14g, 1.03mmol) 的溶液 1 小时。在加入更多的 DCM 之后, 用盐水洗涤该溶液, 干燥 (Na_2SO_4), 并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶; 流动相: 甲醇 (7N) 中的 10% 氨 / DCM 作为洗提液) 来纯化粗产品, 并且通过制备的 HPLC 进一步纯化。收集期望的部分, 并在真空中蒸发以产生作为白色固体的化合物 E6 (0.17g, 47%)。

[0380] 熔点: 173.7°C。

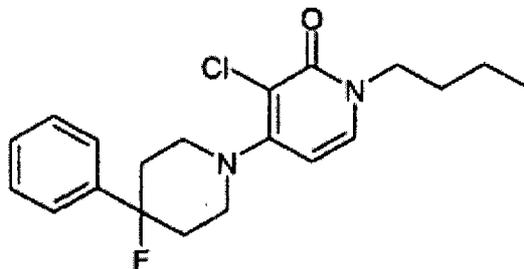
[0381] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.17-0.23 (m, 2H), 0.26-0.33 (m, 2H), 0.97-1.09 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.11 (br d, $J = 12.9\text{Hz}$, 2H), 2.98 (br t, $J = 12.4\text{Hz}$, 2H), 3.54-3.63 (m, 4H), 6.14 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H),

7.40-7.44(m, 2H), 7.52(d, J = 7.4Hz, 1H).

[0382] 实施例 7

[0383] 1'-丁基-3-氯-4-氟-4-苯基--3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2-酮 (E7)

[0384]



[0385] 在室温下,搅拌在 DCM(30ml) 中的中间体 D32(0.21g, 0.66mmol) 和 N-氯代琥珀酰亚胺(0.08g, 0.66mmol) 的溶液 10 分钟。在加入更多的 DCM 之后,用盐水洗涤该溶液,干燥 (Na_2SO_4),并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析(硅胶;甲醇(7M)中的 10%氨/DCM 作为洗提液)来纯化粗产品,并通过制备的 HPLC 进一步纯化。收集期望的部分,并在真空中蒸发以产生作为白色固体的化合物 E7(0.065g, 27%)。

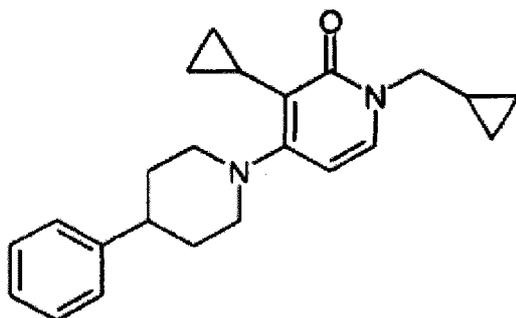
[0386] 熔点:136.7°C。

[0387] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.21-1.32(m, 2H), 1.54-1.64(m, 2H), 2.03(t, J = 11.8Hz, 2H), 2.16(td, J = 13.9, 4.6Hz, 1H), 2.26(td, J = 13.6, 4.6Hz, 1H), 3.17(dd, J = 12.3, 11.1Hz, 2H), 3.54-3.64(m, 2H), 3.87(t, J = 7.2Hz, 2H), 6.26(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.32-7.38(m, 1H), 7.42(t, J = 7.4Hz, 2H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.62(d, J = 7.4Hz, 1H)。

[0388] 实施例 8

[0389] 3'-环丙基-1'-环丙基甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮 (E8)

[0390]



[0391] 将 4-苯基哌啶(0.22g, 1.34mmol)、醋酸钯(II)(0.008g, 0.034mmol)、叔丁醇钠(0.16g, 1.68mmol) 和 BINAP(0.032g, 0.05mmol) 加入到在甲苯(5ml) 中的中间体 D36(0.18g, 0.67mmol) 的溶液中。反应混合物在密封管中在 100°C 下加热 16 小时,其后被冷却至室温,然后用水(5ml) 稀释,并用 EtOAc(3×5ml) 提取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机部分,并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析(硅胶;0-4%甲醇/DCM 作为洗提液)来纯化粗产品。收集期望的部分,并在真空中蒸发以产生作为白色固体的化合物 E8(0.18g, 77%)。

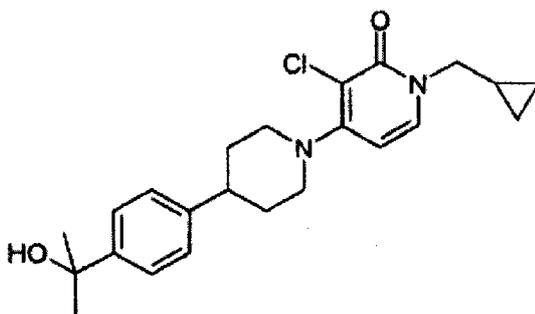
[0392] 熔点:201.9°C。

[0393] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.30-0.35 (m, 2H) 0.41-0.47 (m, 2H) 0.74-0.80 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 2H), 1.11-1.21 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.73-1.89 (m, 4H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.87 (br t, $J = 11.1\text{Hz}$, 2H), 3.57-3.65 (m, 4H), 6.07 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 4H), 7.46 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H).

[0394] 实施例 9

[0395] 3'-氯-1'-环丙基甲基-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮 (E9)

[0396]



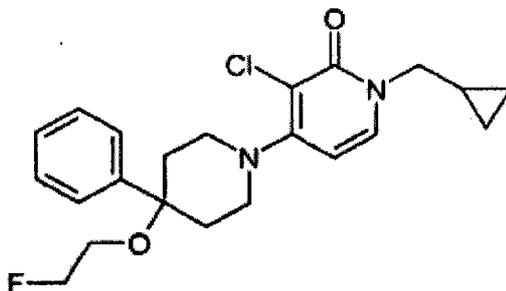
[0397] 在室温下,搅拌在 DCM (8ml) 中的中间体 D39 (0.077g, 0.21mmol) 和 N-氯代琥珀酰亚胺 (0.03g, 0.21mmol) 的溶液 5 分钟。用 NaHCO_3 饱和溶液洗涤粗混合物,然后用 DCM 提取,干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机部分,并在真空中蒸发溶剂。通过柱层析 (硅胶; 0-5% 甲醇 / DCM 作为洗提液) 来纯化粗残留物。进行第二次柱层析 (硅胶; DCM/EtOAc 1 : 1, 并且最后 100% EtOAc 作为洗提液)。收集期望的部分,然后在真空中蒸发,并使所得到的固体从二乙醚中结晶以产生作为白色固体的化合物 E9 (0.06g, 71%)。

[0398] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0.35-0.41 (m, 2H), 0.56-0.64 (m, 2H), 1.19-1.30 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.73 (s, 1H), 1.85-1.99 (m, 4H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 4H), 6.05 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H).

[0399] 实施例 20

[0400] 3'-氯-1'-环丙基甲基-4-(2-氟-乙氧基)-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮 (E20)

[0401]



[0402] 在 0°C 下,将在 1,2-二甲氧基乙烷 (3ml) 中的化合物 E31 (0.164g, 0.46mmol) 的溶液逐滴加入到在 1,2-二甲氧基乙烷 (0.5ml) 的氢化钠 (0.023g, 0.58mmol) 的混合物中。在室温下搅拌该反应混合物 15 分钟,随后加入在 1,2-二甲氧基乙烷 (1ml) 中的 2-氟代甲苯磺酸乙酯 (2-fluoroethyl tosylate) [CAS : 383-50-6] (0.222g, 1mmol) 的溶液。在密封管中在 180°C 微波处理该反应混合物 20 分钟。将混合物冷却至室温,并且加入另外量的氢

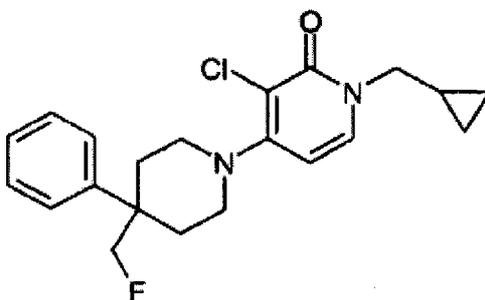
化钠 (0.023g, 0.58mmol)。混合物在微波辐射下在 180℃ 下加热 20 分钟。在冷却至室温之后, 加入饱和的氯化铵水溶液, 并用 EtOAc 提取混合物。分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 并蒸发溶剂。首先通过柱层析 (硅胶; 洗提液: 100/0 至 90/10 的 DCM/EtOAc) 来纯化粗产品。收集期望的部分, 并在真空至蒸发以产生化合物 E20 (0.041g, 18%)。

[0403] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.36-0.40 (m, 2H), 0.58-0.62 (m, 2H), 1.22-1.28 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 4H), 3.27-3.36 (m, 4H), 3.57 (br d, J = 12.1Hz, 2H), 3.80 (d, J = 7.2Hz, 2H), 4.51 (dm, J = 47.7Hz, 2H), 6.08 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 2H)。

[0404] 实施例 21

[0405] 3'-氯-1'-环丙基甲基-4-氟甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮 (E21)

[0406]



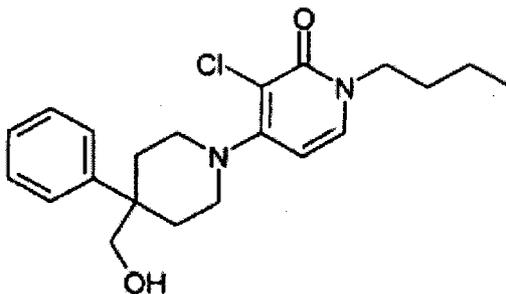
[0407] 将三氟化(二乙氨基)硫 (0.046ml, 0.35mmol) 加入到在 DCM (1ml) 中的化合物 E30 (0.119g, 0.32mmol) 的冷却 (-78℃) 溶液中。在 -78℃ 下搅拌反应混合物 3 小时, 然后在 0℃ 下另外搅拌 2 小时。随后, 加入另外的三氟化(二乙氨基)硫 (0.046ml, 0.35mmol), 并在室温下另外搅拌混合物 1 小时。加入 Na₂CO₃ (饱和水溶液), 并用 DCM 稀释该混合物。分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 并蒸发直到干燥。通过柱层析 (硅胶; 洗提液: 100/0 至 80/20 的 DCM/EtOAc) 来纯化粗产品。收集期望的部分, 在真空中蒸发, 并且最后冷冻干燥以产生作为白色泡沫的化合物 E21 (0.019g, 16%)。

[0408] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.33-0.40 (m, 2H), 0.52-0.65 (m, 2H), 1.17-1.29 (m, 1H), 1.74-1.96 (m, 4H), 2.96 (d, J = 22.7Hz, 2H), 3.06 (dt, J = 11.6, 3.7Hz, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.79 (d, J = 7.2Hz, 2H), 6.01 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 6H)。

[0409] 实施例 22

[0410] 1'-丁基-3'-氯-4-羟基甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氢-2H,1'H-[1,4']二吡啶-2'-酮 (E22)

[0411]



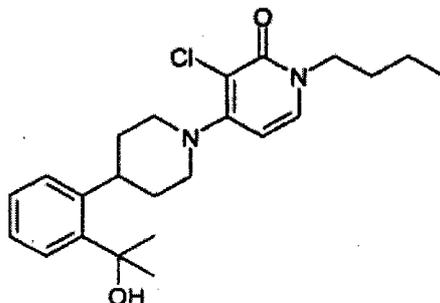
[0412] 将 4-羟甲基-4-苯基哌啶 (0.172g, 0.9mmol)、醋酸铯 (II) (0.007g, 0.03mmol)、碳酸铯 (0.391g, 1.2mmol) 和 Xantphos (0.035g, 0.06mmol) 加入到三氟甲苯 (2ml) 中的中间体 D9 (0.2g, 0.6mmol) 的溶液中。反应混合物在密封管中在 100°C 下加热 24 小时, 其后冷却至室温。随后, 用 DCM、H₂O (5ml) 稀释, 并用 EtOAc (3×5ml) 提取。通过硅藻土来过滤该混合物, 并且将滤液蒸发至干燥。首先通过柱层析 (硅胶; 洗提液: 90/10 至 0/100 的 DCM/EtOAc) 来纯化粗产品, 然后通过反相 HPLC 来纯化。收集期望的部分, 在真空中蒸发, 并在最后冷冻干燥以产生作为白色泡沫的化合物 E22 (0.041g, 18%)。

[0413] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.93 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.13 (br t, J = 6.7Hz, 1H), 1.28-1.40 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.63 (d, J = 6.5Hz, 2H), 3.90 (t, J = 7.3Hz, 2H), 5.92 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 4H).

[0414] 实施例 28

[0415] 1'-丁基-3'-氯-4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3,4,5,6-四氢-2H,1'-H-[1,4']-二吡啶-2'-酮 (E28)

[0416]



[0417] 将在乙腈 (11ml) 中的中间体 D9 (0.254g, 0.76mmol)、中间体 D28 (0.2g, 0.912mmol) 和二异丙基乙胺 (0.199ml, 1.114mmol) 的混合物在微波辐射下在 180°C 下加热 5 分钟。在真空中蒸发冷却的粗混合物。通过柱层析 (硅胶; DCM/EtOAc/MeOH 作为洗提液) 来纯化粗残留物。收集期望的部分, 并在真空中蒸发。用二异丙基醚处理获得的固体残留物。过滤该固体以产生化合物 E28 (0.183g, 61%)。

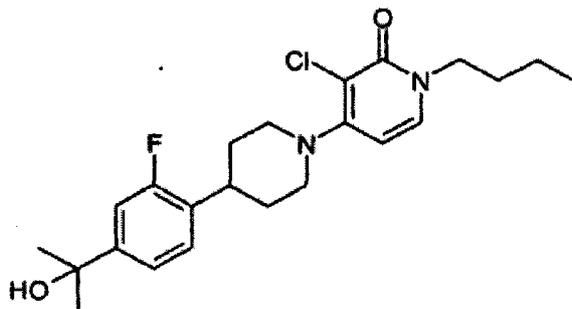
[0418] M. P. 182°C。

[0419] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.95 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.32-1.42 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.76-3.87 (m, 3H), 3.93 (t, J = 7.3Hz, 2H), 6.03 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.16 (td, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.4, 1.4Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.7, 1.6Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.6, 1.7Hz, 1H).

[0420] 实施例 29

[0421] 1'-丁基-3'-氯-4-[2-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3,4,5,6-四氢-2H,1'-H-[1,4']-二吡啶-2'-酮 (E29)

[0422]



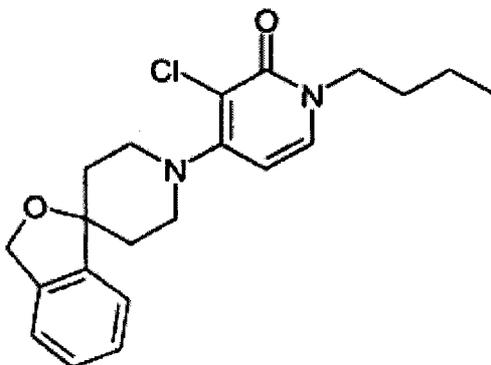
[0423] 将在乙腈 (11ml) 中的中间体 D9 (0.261g, 0.781mmol)、中间体 D25 (0.223g, 0.938mmol) 和二异丙基乙胺 (0.204ml, 1.172 mmol) 的混合物在微波辐射下在 180°C 下加热 5 分钟。在真空中蒸发冷却的粗混合物。通过柱层析 (硅胶 ;DCM/EtOAc/MeOH/NH₃ 作为洗提液) 来纯化粗残留物。收集期望的部分,并在真空中蒸发。用二异丙基醚来处理获得的固体残留物。过滤该固体以产生化合物 E29 (0.239g, 73%)。M. P. 150.5°C。

[0424] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.95 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.31-1.43 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.87-1.96 (m, 4H), 2.86-2.98 (m, 2H), 2.98-3.09 (m, 1H), 3.81 (br d, J = 12.0Hz, 2H), 3.93 (t, J = 7.3Hz, 2H), 6.03 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H)。

[0425] 实施例 32

[0426] 1-丁基-3-氯-4-(1'-H,3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-哌啶]-1'-基)吡啶-2(1H)-酮 (E32)

[0427]



[0428] 将在乙腈 (4ml) 中的中间体 D9 (0.15g, 0.45mmol)、3H-螺[2-苯并咪喃-1,4'-哌啶] (0.102g, 0.54mmol) 和二异丙基乙胺 (0.097ml, 0.056mmol) 的混合物在微波辐射下在 180°C 下加热 5 分钟。在真空中蒸发冷却的粗混合物。通过柱层析 (硅胶 ;DCM/EtOAc/MeOH/NH₃ 作为洗提液) 来纯化粗残留物。收集期望的部分,并在真空中蒸发。用二异丙基醚来处理获得的固体残留物。过滤该固体以产生化合物 E32 (0.14g, 84%)。

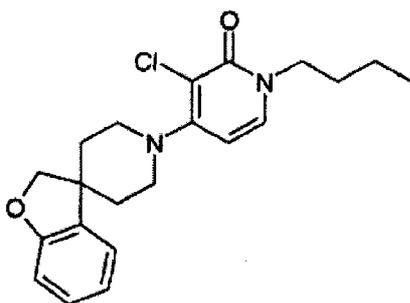
[0429] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.95 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.30-1.43 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 13.8, 2.20Hz, 2H), 2.12 (dt, J = 13.0, 4.7Hz, 2H), 3.25 (dt, J = 12.4, 2.31Hz, 2H), 3.57-3.68 (m, 2H), 3.94 (t, J = 7.3Hz, 2H), 6.06 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.16-7.34 (m, 7H)。

[0430] 实施例 33

[0431] 1-丁基-3-氯-4-(1'-H-螺[1-苯并咪喃-3,4'-哌啶]-1'-基)吡啶-2(1H)-酮

(E33)

[0432]



[0433] 将在乙腈 (4ml) 中的中间体 D9 (0.15g, 0.45mmol)、螺 [1- 苯并呋喃 -3,4'- 哌啶] (0.102g, 0.54mmol) 和二异丙基乙胺 (0.097ml, 0.056mmol) 的混合物在微波辐射下在 180°C 下加热 5 分钟。在真空中蒸发冷却的粗混合物。通过柱层析 (硅胶 ;DCM/EtOAc/MeOH/ NH_3 作为洗提液) 来纯化粗残留物。收集期望的部分,并在真空中蒸发。用二异丙基醚来处理获得的固体残留物。过滤该固体以产生化合物 E33 (0.116g, 84%)。

[0434] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 0.95 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.43 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 13.3\text{Hz}$, 2H), 2.05-2.19 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 12.7\text{Hz}$, 2H), 3.94 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.01 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.92 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.24 (m, 3H)。

[0435] 根据实施例 1 中描述的反应程序来制备化合物 E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E23、E24、E25 和 E26。

[0436] 根据实施例 9 中描述的反应程序来制备化合物 E27。

[0437] 根据实施例 22 中描述的反应程序来制备化合物 E30 和化合物 E31。

[0438] 物理 - 化学数据

[0439] LCMS - 一般程序

[0440] 使用来自 Agilent Technologies 的 HP 1100 来进行 HPLC 测量,其包括具有脱气装置的泵 (四个一组或两个一组)、自动取样器、柱加热炉、二极管阵列检测器 (DAD) 和如在以下各个方法中专用的柱。来自柱的流被分流至 MS 质谱仪。MS 检测器配备有电喷雾离子源。使用氮气作为雾化器气体。离子源温度保持在 140°C。使用 MassLynx-Openlynx 软件进行数据采集。

[0441] LCMS 方法: 除了实施例 E5、E18、E25、E27、E28、E29、E30 和 E31 外,所有的实施例都使用以下方法。

[0442] 除了一般程序:在 60°C 下,以 1ml/min 的流速,在来自 Agilent 的 XDB-C 18 筒 (1.8 μm , 2.1 \times 30mm) 上进行反相 HPLC。使用的梯度条件为:6.5 分钟内为 90% A (0.5g/l 醋酸铵溶液)、5% B (乙腈)、5% C (甲醇) 至 50% B 和 50% C,7 分钟至 100% B,并且在 7.5 分钟直到 9.0 分钟平衡到初始条件。注射体积为 2 μl 。通过使用 0.1 秒的停留时间在 0.5 秒中从 100 扫描至 750 仅以正离子化模式采集高分辨率质谱 (飞行时间, TOF)。毛细管针电压是 2.5kV,并且锥电压是 20V。Leucine-Enkephaline 是用于锁定质量校准的标准物质。

[0443] LCMS 方法: 该方法用于实施例 E5 和 E18。

[0444] 除了一般程序:在40℃下,以1.5ml/min的流速在来自Advanced Chromatography Technologies的ACE-C 18柱(3.0 μm, 4.6×30mm)上进行反相HPLC。使用的梯度条件为:6.5分钟内80% A(0.5g/l 醋酸铵溶液)、10% B(乙腈)、10% C(甲醇)至50% B和50% C,7分钟至100% B,并且在7.5分钟直到9.0分钟平衡到初始条件。注射体积为5 μl。通过使用0.1秒的停留时间在0.5秒中从100扫描至750仅以正离子化模式采集高分辨率质谱(飞行时间, TOF)。对于正离子化模式,毛细管针电压为2.5kV,并且锥电压是20V。Leucine-Enkephaline 是用于锁定质量校准的标准物质。

[0445] LCMS方法: 该方法用于实施例E25。

[0446] 除了一般程序:在60℃下,以0.8ml/min的流速,在来自Agilent的XDB-C18筒(1.8 μm, 2.1×30mm)上进行反相HPLC。使用的梯度条件为:6.0分钟内90% A(0.5g/l 醋酸铵溶液)、10% B(乙腈/甲醇, 1/1的混合物)至100% B,保持到6.5分钟,并在7.0分钟直到9.0分钟平衡到初始条件。注射体积为2 μl。通过使用0.08秒的通道间延迟在0.1秒中从100扫描至1000仅以正离子化模式采集低分辨率质谱(SQD检测器;四极)。毛细管针电压为3kV,并且锥电压是20V。

[0447] LCMS方法: 该方法用于实施例E27。

[0448] 除了一般程序:在60℃下,以1.0ml/min的流速在来自Waters的Sunfire-C18柱(2.5 μm, 2.1×30mm)上进行反相HPLC。使用的梯度条件为:6.5分钟内95% A(0.5g/l 醋酸铵溶液+5%乙腈)、2.5% B(乙腈)、2.5% C(甲醇)至50% B和50% C,保持到7分钟,并在7.3分钟直到9.0分钟平衡到初始条件。注射体积为2 μl。通过使用0.3秒的停留时间在0.5秒中从100扫描至750来采集高分辨率质谱(飞行时间, TOF)。对于正离子化模式毛细管针电压为2.5kV,而对于负离子化模式为2.9kV。对于正离子化和负离子化模式,锥电压都是20V。Leucine-Enkephaline 是用于锁定质量校准的标准物质。

[0449] LCMS方法: 该方法用于实施例E28、E29、E32和E33。

[0450] 除了一般程序:在60℃下,以0.8ml/min的流速在来自Waters的BEH-C 18柱(1.7 μm, 2.1×50mm)上进行反相HPLC,无需分流至MS检测器。使用的梯度条件为:4.9分钟内95% A(0.5g/l 醋酸铵溶液+5%乙腈)、5% B(乙腈/甲醇, 1/1的混合物)至20% A、80% B,5.3分钟内至100% B,保持到5.8分钟,并在6.0分钟直到7.0分钟平衡到初始条件。注射体积为0.5 μl。通过使用0.08秒的通道间延迟在0.1秒中从100扫描至1000来采集低分辨率质谱(SQD检测器;四极)。毛细管针电压为3kV。对于正离子化模式锥电压为20V,而对于负离子化模式为30V。

[0451] LCMS方法: 该方法用于实施例E30和E31。

[0452] 除了一般程序:在60℃下,以1ml/min的流速在来自Agilent的XDB-C 18滤筒(1.8 μm, 2.1×30mm)上进行反相HPLC。使用的梯度条件为:90% A(0.5g/l 醋酸铵溶液、5% B(乙腈)、5% C(甲醇)保持0.2分钟,3.5分钟内至50% B、50% C,保持到3.65分钟,并且在3.8分钟直到5.0分钟平衡到初始条件。注射体积为2 μl。通过使用0.3秒的停留时间在0.5秒中从100扫描至750来采集高分辨率质谱(飞行时间, TOF)。对于正离子化模式毛细管针电压为2.5kV,而对于负离子化模式为2.9kV。对于正离子化和负离子化模式,锥电压都是20V。Leucine-Enkephaline 是用于锁定质量校准的标准物质。

[0453] 熔点

[0454] 对于多种化合物,在 Mettler FP62 装置上的开放毛细管 (opencapillary tubes) 中确定熔点。以 3°C / 分钟或 10°C / 分钟的温度梯度来测量熔点。最高温度为 300°C。熔点从数字显示器上读取,并且根据通常与该分析方法有关的实验误差 (实验不确定性, experimental uncertainty) 获得。

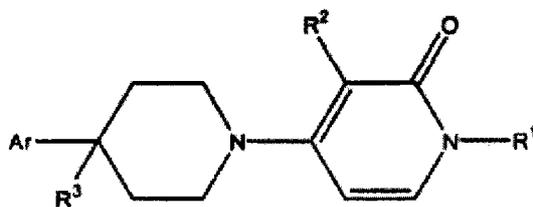
[0455] 核磁共振 (NMR)

[0456] 在分别以 400MHz 和 500MHz 运行的 Bruker DPX400 或 BrukerAV-500 分光计上记录 ¹H NMR 谱。所有报道的化学位移 (δ) 相对于四甲基硅烷以 ppm 表示。

[0457] 表 1 列出了根据以上实施例之一制备的化学式 (I) 的化合物

[0458] 表 1

[0459]



[0460]

实施例	Ar	R ¹	R ²	R ³	M.P.(°C)	MH +	RT (min)
E1	Ph		Cl	H	170.8	343	4.67
E2	Ph		Cl	H	149.4	345	4.92
E3	Ph		Br	H	150.2	387	4.81
E4	Ph		CF ₃	H	180.6	377	4.90
E5	Ph		Cl	H	168.6	463	5.71
E6	Ph		Cl	CN	173.7	368	4.01
E7	Ph		Cl	F	136.7	363	4.83
E8	Ph			H	201.9	349	5.17
E9			Cl	H	142.7	401	4.20
E10	Ph		Cl	H	244.6	357	4.97
E11	Ph		Cl	H	nd	359	5.29
E12			Cl	H	nd	361	4.76
E13			Cl	H	nd	428	4.47
E14			Cl	H	188.3	379	4.84
E15			Cl	H	145.9	377	5.06
E16			Cl	H	121.9	411	5.10
E17	Ph		Cl	F	195.3	361	4.55
E18	Ph		Cl	H	147.3	359	5.41

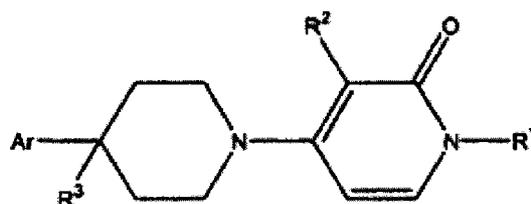
[0461]

实施例	Ar	R ¹	R ²	R ³	M.P.(°C)	MH +	RT (min)
E19	Ph		Cl	H	nd	345	4.87
E20	Ph		Cl		nd	405	4.51
E21	Ph		Cl		nd	375	4.68
E22	Ph		Cl		nd	375	3.88
E23	Ph		Cl	F	140.4	377	5.07
E24			Cl	H	nd	395	5.31
E25			Cl	H	nd	381	5.10
E26	Ph		Cl	F	nd	375	4.79
E27			Cl	H	144.4	403	4.56
E28			Cl	H	182.0	403	3.60
E29			Cl	H	150.5	421	3.65
E30	Ph		Cl		nd	373	2.82
E31	Ph		Cl	OH	nd	359	2.92

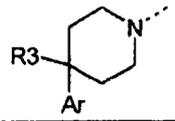
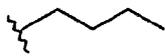
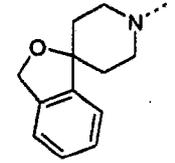
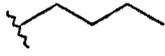
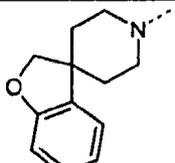
[0462] Nd : 不确定

[0463] 表 2

[0464]



[0465]

实施例	R ¹	R ²		M.P.(°C)	MH+	RT (min)
E32		Cl		133.1	373	3.68
E33		Cl		156.5	373	3.67

[0466] D. 药理学实施例

[0467] 本发明中提供的化合物是 mGluR2 的正变构调节剂。这些化合物通过结合到变构位点而不是谷氨酸结合位点而表现出加强谷氨酸反应。当存在化学式 (I) 的化合物时, mGluR2 对谷氨酸浓度的反应升高。由于其提高受体功能的能力, 化学式 (I) 的化合物期待基本上对 mGluR2 具有作用。在表 3 示出了使用下文描述的 [³⁵S]GTP γ S 结合测定方法在 mGluR2 测试的正变构调节剂的行为, 该结合测定适合于识别这样的化合物, 尤其是根据化学式 (I) 的化合物。

[0468] [³⁵S]GTP γ S 结合测定

[0469] [³⁵S]GTP γ S 结合测定是用于研究 G 蛋白偶联受体 (coupled receptor) (GPCR) 功能的基于功能膜的测定, 由此测量 GTP 的未水解形式, [³⁵S]GTP γ S (用发射 γ 的 ³⁵S 标记的鸟苷 5' - 三磷酸) 的整合。G 蛋白 α 亚单位催化鸟苷三磷酸 (GTP) 到鸟苷 5' - 二磷酸 (GDP) 的交换, 以及由于激动剂引起的 GPCR 的活化, [³⁵S]GTP γ S 变得被整合并且不能被切除以继续交换循环 (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.)。放射性 [³⁵S]GTP γ S 整合的量是 G 蛋白活性的直接度量, 因此激动剂的活性可被确定。mGluR2 受体显示出优先偶联于 G α I- 蛋白, 该方法的优选偶联, 因此其被广泛用于研究重组细胞系和组织中的 mGluR2 受体的受体活化 (Schaffhauser et al 2003, Pinkerton et al, 2004, Mutel et al (1998) Journal of Neurochemistry. 71 : 2558-64 ; Schaffhauser et al (1998) Molecular Pharmacology 53 : 228-33)。在本文中, 我们描述了使用来自用人 mGluR2 受体转染的并由 Schaffhauser 等人 ((2003) Molecular Pharmacology 4 : 798-810) 改造的细胞的膜的 [³⁵S]GTP γ S 结合测定的应用, 用于检测本发明的化合物的正变构调节 (PAM) 性能。

[0470] 膜制备

[0471] 培养 CHO 细胞至预汇合 (pre-confluence), 并在 PBS 中洗涤之前, 用 5mM 丁酸盐刺激 24 小时, 然后在匀浆缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4, 4°C) 中通过刮取收集细胞。使用 ultra-turrax 匀浆器简单地 (15s) 使细胞裂解物均匀。匀浆以 23 500xg 离心 10 分钟, 并去除上清液。沉淀物重新悬浮在 5mM Tris-HCl, pH 7.4 中, 并再次离心 (30 000xg, 20min, 4°C)。最终的沉淀物重新悬浮在 50mM HEPES, pH 7.4 中, 并在使用前以适当的等份保藏在 -80°C。通过 Bradford 法 (Bio-Rad, USA) 用牛血清白蛋白作为标准来确定蛋白浓

度。

[0472] $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 结合测定

[0473] 使用冷冻膜来进行在包含人 mGluR2 的膜中测试化合物的 mGluR2 的正变构调节活性的测量,在测定缓冲液 (50mM HEPES pH 7.4, 100mM NaCl, 3mM MgCl_2 , 50 μM GDP, 10 $\mu\text{g/ml}$ 皂苷) 中用增加浓度的正变构调节剂 (0.3nM 至 50 μM) 和最小预定浓度的谷氨酸 (PAM 测定) 或未添加谷氨酸在 96 孔微孔板 (15 μg /测定孔, 30 分钟, 30 $^\circ\text{C}$) 中预温育之前, 解冻并且简单地匀浆该冷冻膜。对于 PAM 测定, 用 EC_{25} 浓度, 即产生 25% 最大反应的谷氨酸的浓度的谷氨酸预温育, 并且是根据公布的数据 (Pin et al. (1999) Eur. J. Pharmacol. 375 : 277-294)。在加入 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ (0.1nM, f. c.) 以达到 200 μl 的总反应体积之后, 短暂地振荡微孔板, 并进一步温育, 以通过活化 (30 分钟, 30 $^\circ\text{C}$) 使 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 整合。在玻璃纤维滤板 ((Unifilter 96-well GF/B filter plates, Perkin-Elmer, DownersGrove, USA) 微孔板上通过快速真空过滤, 然后通过用 300 μl 的冰冷洗涤缓冲液 ($\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10mM, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 10mM, pH = 7.4) 洗涤三次来终止反应, 其中微孔板使用 96 孔板细胞收集器 (Filtermate, Perkin-Elmer, USA)。然后空气干燥过滤器, 并向每个孔中加入 40 μl 的液体闪烁体 (liquid scintillation cocktail) (Microscint-0), 并在 96 孔闪烁板读取器 (Top-Count, Perkin-Elmer, USA) 中测量膜结合的 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 。在冷的 10M GTP 存在的情况下, 确定非特异性 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 结合。每条曲线每个数据点使用两个试样并以 11 个浓度进行至少一次。

[0474] 数据分析

[0475] 使用 Prism GraphPad 软件 (Graph Pad Inc, San Diego, USA) 来产生在添加的 EC_{25} 的 mGluR2 激动剂谷氨酸存在的情况下用于确定正变构调节 (PAM) 的本发明的代表性化合物的浓度 - 反应曲线。该曲线拟合成允许确定 EC_{50} 值的四参数逻辑方程 ($Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{斜坡斜率}))}$)。 EC_{50} 是造成谷氨酸反应的一半最大增强的化合物浓度。这是通过从没有正变构调节剂的谷氨酸反应减去在完全饱和浓度的正变构调节剂存在下的谷氨酸最大反应而计算的。然后, 产生一半的最大效果的浓度被计算为 EC_{50} 。

[0476] 表 3. 用于根据本发明的化合物的药理学数据

[0477] 在 mGluR2 激动剂 - 预定的 EC_{25} 浓度的谷氨酸存在的情况下测试所有的化合物, 以确定正变构调节 (GTP γ S - PAM)。显示的值是来自至少一个实验的 11 个浓度反应曲线的两倍值的平均值。所有的测试化合物显示了大于 5.0, 从 6.05 至 7.20 的 pEC_{50} ($-\log\text{EC}_{50}$) 值。单个实验的 pEC_{50} 值的确定误差估计为约 0.3 对数单位。

[0478]

化合物编号	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
1	6.53
2	6.74
3	6.88
4	6.45
5	6.90
6	6.34
7	6.62
8	6.04
9	6.57
10	6.88
11	7.11
12	7.03
13	6.64
14	6.92
15	7.00
16	7.12
17	6.57

化合物编号	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
18	7.20
19	6.71
20	6.91
21	6.25
22	6.05
23	6.58
24	6.91
25	6.83
26	6.41
27	6.46
28	7.06
29	6.88
30	nd
31	nd
32	nd
33	nd

[0479] nd = 不确定

[0480] E. 组合物实施例

[0481] 如所有这些实施例中所使用的“活性成分”涉及化学式 (I) 的最终化合物,其药用盐、其溶剂化物和立体化学异构形式。

[0482] 本发明的配方(剂型)的处方的通常实例如下:

[0483] 1. 片剂

[0484] 活性成分 5 至 50mg

[0485] 磷酸二钙 20mg

[0486] 乳糖 30mg

[0487] 滑石 10mg

[0488] 硬脂酸镁 5mg

[0489] 马铃薯淀粉 补加至 200mg

[0490] 在该实施例中,活性成分可用相同量的根据本发明的任何化合物代替,尤其是相同量的任何示例性化合物。

[0491] 2. 悬浮液

[0492] 制备含水悬浮液用于口服给药,使得 1ml 包含 1 至 5mg 的活性化合物之一、50mg 的羧甲基纤维素钠、1mg 的苯甲酸钠、500mg 的山梨糖醇和水 ad 1ml。

[0493] 3. 注射剂

[0494] 通过搅拌在水中的按体积计 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外组合物。

[0495] 4. 软膏

[0496] 活性成分 5 至 1000mg

[0497] 硬脂醇 3g

[0498] 羊毛脂 5g

[0499] 凡士林 (White petroleum) 15g

[0500] 水 补加至 100g

[0501] 在该实施例中,活性成分可以用相同量的根据本发明的任何化合物代替,尤其是相同量的任何示例性化合物。

[0502] 合理的变化并不认为是偏离了本发明的范围。显然的是,本领域的技术人员可以以多种方式改变由此描述的发明。