



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102295642 B

(45) 授权公告日 2016.04.06

(21) 申请号 201010209752.0

(22) 申请日 2010.06.25

(73) 专利权人 中国人民解放军军事医学科学院
毒物药物研究所

地址 100850 北京市海淀区太平路 27 号

(72) 发明人 杨日芳 李云峰 李永臻 赵楠
恽榴红 秦娟娟 冯忠耀 张有志

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 程泳

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61K 31/444(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 37/02(2006.01)

(续)

(56) 对比文件

Giuseppe Trapani et al..
Structure-Activity Relationships and
Effects on Neuroactive Steroid Synthesis
in a Series of 2-Phenylimidazo[1,2-a]
pyridineacetamide Peripheral
Benzodiazepine Receptors Ligands. 《J. Med.
Chem.》. 2004, 第 48 卷 (第 1 期), 292-305.

Yasareni Sumalatha et al.. Synthesis
and spectral characterization of
process-related substances to the hypnotic
agent zolpidem. 《ARKIVOC General Papers
vii》. 2009, 143-149.

Giuseppe Trapani et al.. Synthesis and
Binding Affinity of 2-Phenylimidazo[1,2-a]
pyridine Derivatives for both Central and
Peripheral Benzodiazepine Receptors. A
New Series of High-Affinity and Selective
Ligands for the Peripheral Type. 《J. Med.
Chem.》. 1997, 第 40 卷 (第 19 期), 3109-3118.

Janos Gerencser et al.. Procedure
for the Parallel Preparation of
3-Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-propionic
Acid Derivatives Involving Meldrum's
Acid. 《J. Comb. Chem.》. 2005, 第 7 卷 (第 4
期), 530-538.

Giuseppe Trapani et al..
Structure-Activity Relationships and
Effects on Neuroactive Steroid Synthesis
in a Series of 2-Phenylimidazo[1,2-a]
pyridineacetamide Peripheral
Benzodiazepine Receptors Ligands. 《J. Med.
Chem.》. 2004, 第 48 卷 (第 1 期), 292-305.

审查员 罗囡囡

权利要求书4页 说明书30页 附图3页

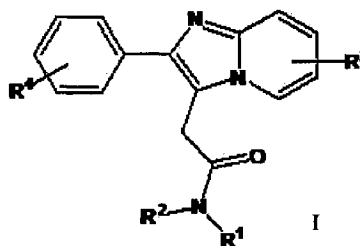
(54) 发明名称

2-芳基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺衍生
物、其制备方法及应用

(57) 摘要

本发明属于医药化工领域,涉及一种式 I 所
示的化合物,其为 2-芳基咪唑并[1,2-a]吡
啶-3-乙酰胺衍生物;本发明还涉及式 I 化合
物的互变异构体、消旋体或光学异构体、药
用盐、或溶剂化物。本发明还涉及所述式 I
化合物、其互变异构体、其消旋体或光学异
构体、其药用盐、或其溶剂化物的制备方法;
含有所述式 I 化合物、其互变异构体、其
消旋体或光学异构体、其药用

盐、或其溶剂化物的组合物;所述式 I 化合
物、其互变异构体、其消旋体或光学异构
体、其药用盐、或其溶剂化物在制备用于
预防或治疗 TSP0 功能紊乱相关的中枢神
经系统疾病、抗细胞凋亡、抗肿瘤、炎性
免疫调节、或神经保护的药物中的用途。



[转续页]

[接上页]

(51) Int. Cl.

A61P 25/24(2006.01)

A61P 25/22(2006.01)

A61P 25/18(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

A61P 25/08(2006.01)

A61P 25/30(2006.01)

A61P 25/20(2006.01)

1. 选自如下的化合物或其药用盐：

N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；

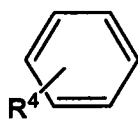
N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；

N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；

N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐。

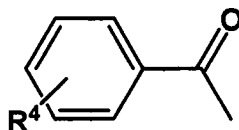
2. 权利要求 1 所述的化合物的制备方法,包括以下步骤：

a) 将下式 VIII 所示的芳烃化合物：



VIII

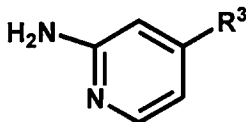
通过傅-克乙酰化转化为下式 VII 所示的酮化合物：



VII

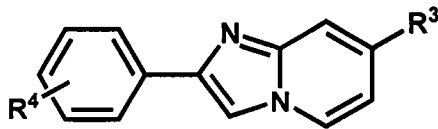
；

b) 将酮化合物 VII 在三氯化铝催化下与溴反应生成溴代物,不经分离,即可与下式 VI 氨基吡啶化合物,



VI

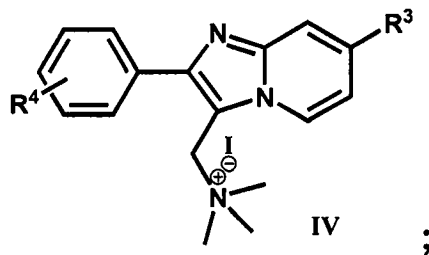
在碱或碱性化合物存在下进行加热反应转化为式 V 咪唑并吡啶化合物：



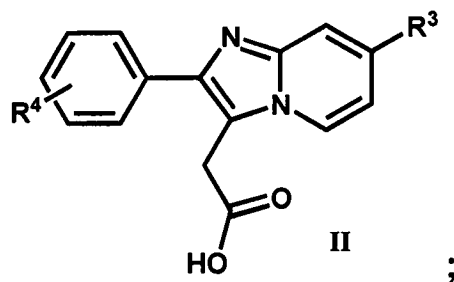
V

；

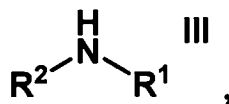
c) 将咪唑并吡啶化合物 V 在乙酸中与二甲胺和甲醛水溶液反应生成 Mannich 碱,过滤分离,然后与碘甲烷反应转化为下式 IV 季铵盐：



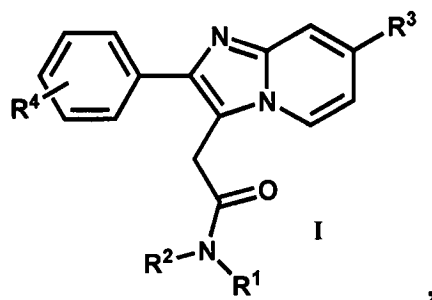
d) 将季铵盐 IV 与氰化物反应生成相应腈,接着在强碱作用下水解,继而酸化转化成以下式 II 羧酸化合物:



e) 在有或无催化剂存在下,将步骤 d) 所得的式 II 羧酸化合物与以下式 III 胺化合物在缩合剂存在下反应:



得到式 I 化合物:

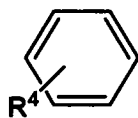


式 I 化合物即为权利要求 1 中的化合物,其中各符号分别如权利要求 1 中各化合物所示。

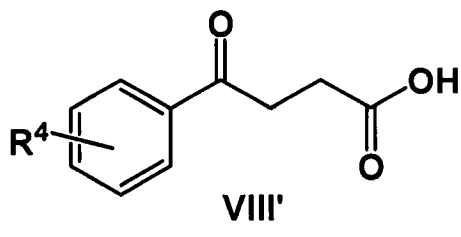
3. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其中步骤 e) 中所述催化剂为 4-二甲氨基吡啶。

4. 权利要求 1 所述的化合物的制备方法,包括以下步骤:

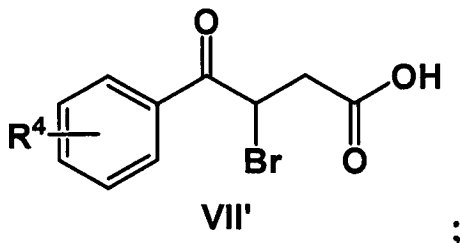
a) 将下式所示的 VIII 芳烃化合物:



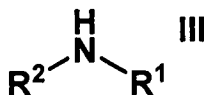
通过与丁二酸酐经傅-克酰化转化为以下式 VIII' 所示的酮酸化合物:



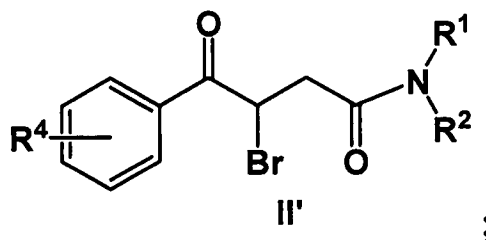
b) 将上式 VIII' 所示的酮酸化合物与溴发生溴代反应转化为下式 VII' 溴代酸化合物：



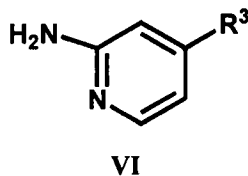
c) 将上式 VII' 溴代酸化合物与氯甲酸酯反应生成混合酸酐, 进而与下式胺 III



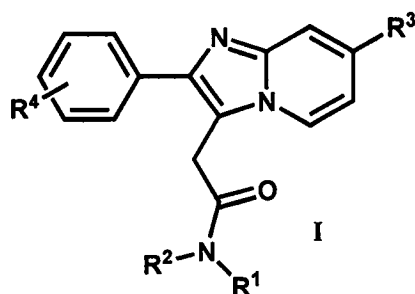
在有或无催化剂, 并在有碱存在下反应制得下式 II' 溴代酰胺化合物：



d) 将上述式 II' 溴代酰胺化合物与下式 VI 氨基吡啶化合物：



在碱存在下缩合制备式 I 化合物：



式 I 化合物即为权利要求 1 中的化合物, 其中各符号分别如权利要求 1 中各化合物所示。

5. 根据权利要求 4 所述的制备方法, 其中步骤 c) 中所述氯甲酸酯选自氯甲酸乙酯和氯甲酸异丁酯。

6. 一种药物组合物, 其中含有至少一种权利要求 1 所述的化合物或其药用盐, 以及药

学上可接受的载体或辅料。

7. 权利要求 1 所述的化合物或其药用盐在制备 TSP0 抑制剂中的用途。

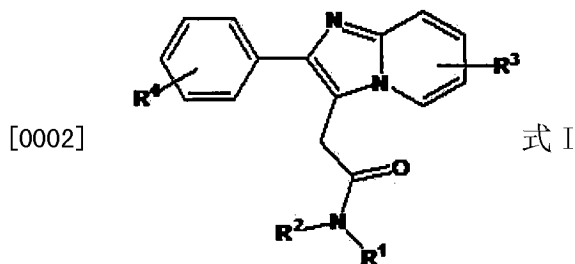
8. 权利要求 1 所述的化合物或其药用盐在制备用于预防或治疗 TSP0 功能紊乱相关的中枢神经系统疾病、抗细胞凋亡、抗肿瘤、炎性免疫调节或神经保护的药物中的用途。

9. 根据权利要求 8 所述的用途,其中,所述 TSP0 功能紊乱相关的中枢神经系统疾病为抑郁症、焦虑症、躁狂症、认知缺陷、精神分裂症、疼痛、惊厥、药物依赖、睡眠障碍、摄食紊乱、神经损伤或应激障碍。

2-芳基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺衍生物、其制备方法 及用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药化工领域,涉及式 I 所示的化合物,其为 2-芳基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺衍生物。本发明还涉及式 I 化合物的制备方法、含有式 I 化合物的组合物、以及式 I 化合物的用途。



背景技术

[0003] 焦虑症以惊恐不安和反复焦虑为主要症状,患者在精神紊乱状态下,正常的潜力无法发挥导致工作效率低下,长期患病将严重影响患者的身心健康和日常生活,甚至引起自杀等严重后果。此外,焦虑症后期常伴发抑郁症状。据统计,目前焦虑症患者占世界人口的 8-13%,但是他们缺乏必要的药物干预和治疗。因此,研究具有良好抗焦虑、抗抑郁活性的药物显得非常重要。

[0004] 传统药物如地西洋、阿吡坦等在临床上被广泛用于治疗焦虑和抑郁,但因这些前期药物不仅可作用于外周型苯二氮 䇇受体 (PBR),也可作用于中枢型苯二氮 䇇受体 (CBR),因而常出现镇静、催眠、健忘、肌肉松弛、耐受等副作用,并且易产生依赖性和成瘾性。因此,迫切需要具有专属性强、副作用小、依赖性低的抗焦虑药物。

[0005] 研究发现,PBR 主要位于细胞线粒体膜上,是细胞线粒体膜受体复合物的一个关键组成部分,故又称为线粒体型苯二氮 䇇类受体 (MBR)。在其整个受体复合物的结构中,含有一个 18KDa 位于线粒体外膜的转位蛋白 (translocator protein, TSPO),且 TSPO 作为 PBR/MBR 的最小功能单元可与药物配体和胆固醇结合,而发挥重要作用 (Trends Pharmacol Sci, 2006, 27(8) :402-409 ; J Med Chem, 2009, 52(3) :581-592.)。

[0006] TSPO 在治疗焦虑症中具有潜在的价值。TSPO 与相应配体结合后可促进胆固醇进入线粒体,并刺激神经甾体的生物合成,神经甾体可作用于 GABA-A 受体产生抗焦虑作用,却不产生明显的副作用。

[0007] 目前,TSPO 配体的研究已非常广泛,文献报道了许多体内和体外活性都较好的化合物,具有较高亲和力和选择性的 TSPO 配体已有许多相关的报道,按化学结构分类,主要有苯二氮 䇇类 [如 4'-氯地西洋 (Ro5-4864)]、异喹啉酰胺类、苯并噻氮 䇇类、苯并氮 䇇类、吡啶乙酰胺类 (如 FGIN)、咪唑并吡啶乙酰胺类、芳氧苯胺衍生物类、吡啶嘧啶乙酰胺类、3-吡啶基草酰胺类、2-芳基嘧啶衍生物和 2-芳基-8-氧化嘌呤衍生物等。这些配体的基本结构大致一样,可归结为包括一个氢键供体 ($\delta 1$, 经常是酰胺),两个母环骨架上的亲

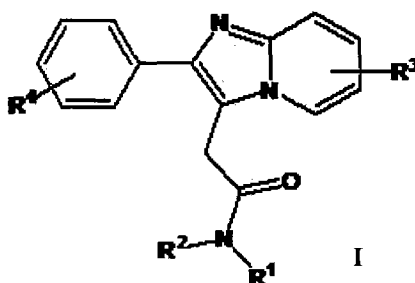
脂性区域 (PAR 和 FRA), 另外一个亲脂性区域 (LA) 通过变构作用和受体相结合 (CurrMed Chem, 2006, 13(17) :1991-2001 ;Curr Med Chem, 2009, 16(26) :3359-3380.)。

[0008] 其中一些 TSP0 选择性配体在相应的动物模型和临床研究中已显示出以 TSP0 为靶点创制新药的潜在价值, 如 PK11195 作为 TSP0/PBR 选择性拮抗剂工具药在新型 TSP0 配体的发现和活性比较方面, 得到很广泛的应用。而 Emapunil (AC-5216, XBD173) 因其选择性和亲和性高、副作用小、无明显的撤药症状和停药反弹症状而进入 II 期临床研究 (Science 2009, 325, 490-195 ;Prog Neuro-Psychoph, 2009, 33, 1040-1045.)。但大部分化合物普遍存在药代性质差、生物利用度低、难以透过血脑屏障等缺点。因此, 仍需进一步寻找更优良的 TSP0 配体。

发明内容

[0009] 本发明的一个方面涉及下面的式 I 所示的化合物、其互变异构体、其消旋体或光学异构体、其药用盐、或其溶剂化物,

[0010]



[0011] 其中：

[0012] R^1 选自乙基、丙基、丁基、和甲氧乙基；

[0013] R^2 选自苄基、2-吡啶甲基、3-吡啶甲基、4-吡啶甲基、2-吗啉基乙基、和 3-吗啉丙基；

[0014] R^3 、 R^4 分别独立地选自 H、卤素、烷基基、取代烷基、烯烷基、取代烯烷基、苯基、取代的苯基、杂芳基、取代的杂芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_5 - C_{10} 芳氧基、取代芳氧基、 C_1 - C_6 烷胺基、 C_5 - C_{10} 芳胺基、取代芳胺基、二-(C_1 - C_6 烷基)胺基、二-(C_5 - C_{10} 芳基)胺基、二-(取代芳基)胺基、 C_{10} 烃酰氧基、 C_{6-10} 芳酰氧基、 C_{10} 烃酰胺基、 C_{6-10} 芳酰胺基、羧基、 C_{10} 烃氧甲酰基、 C_{6-10} 芳氧甲酰基、氨甲酰基、 C_{10} 烃胺甲酰基、或 C_{6-10} 芳胺甲酰基；其中, 所述杂芳环为含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的单环或稠环芳香烃基, 每个带有取代基的基团中的所述取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、 C_1 烷基、 C_1 烷氧基、 C_1 烷硫基、一或二或三卤代的 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_1 烷胺基、 C_{10} 烃酰氧基、 C_{10} 烃酰胺基、 C_{6-10} 芳酰氧基、和 C_{6-10} 芳酰胺基。

[0015] 根据本发明, 式 I 化合物的药用盐可以是酸加成盐或与碱形成的盐。所述酸加成盐可以是无机酸盐, 包括但不限于盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、或氢溴酸盐等；或有机酸盐, 包括但不限于乙酸盐、草酸盐、柠檬盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、或马来酸盐等；式 I 化合物与碱形成盐可以是碱金属盐, 包括但不限于锂盐、钠盐、或钾盐等；或碱土金属盐, 包括但不限于钙盐或镁盐；或者是有机碱盐, 包括但不限于二乙醇胺盐或胆碱盐等；或手性碱盐, 包括但不限于烷基苯基胺盐等。

[0016] 本发明的化合物的溶剂化物可以是水合物, 并且可选地, 还包含其它的结晶溶剂

如醇类,包括但不限于乙醇。

[0017] 根据本发明,式 I 化合物可以存在顺 / 反异构体,本发明涉及顺式形式和反式形式以及这些形式的混合物。如果需要,单一立体异构体的制备可根据常规方法拆分混合物,或通过例如立体选择合成制备。如果存在机动的氢原子,本发明也涉及式 I 化合物的互变异构形式。

[0018] 在本发明的一个实施方案中, R^3 有 1-2 个取代基,并且 R^3 位于咪唑并 [1,2-a] 吡啶环的 4-、5-、6-、或 7- 位; R^4 有 1-3 个取代基,并且 R^4 位于苯环的邻-位、间-位、或对-位。

[0019] 在本发明的一个实施方案中, R^3 、 R^4 各自独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基乙基、和 C_1 - C_6 烷氧基。

[0020] 在本发明的一个实施方案中, R^3 、 R^4 各自独立地选自 F、Cl、Br、 C_1 - C_4 烷基、和 C_1 - C_4 烷氧基。

[0021] 在本发明的一个实施方案中, R^3 、 R^4 各自独立地选自 F、Cl、甲基、乙基、甲氧基乙基、甲氧基、和乙氧基。

[0022] 在本发明的一个实施方案中,所述的式 I 化合物、其互变异构体、其消旋体或光学异构体、其药用盐、或其溶剂化物,分别满足以下 (1) 至 (4) 中的一项或多项:

[0023] (1) R^1 为乙基或甲氧乙基;

[0024] (2) R^2 为苄基、2-吡啶甲基、3-吡啶甲基、4-吡啶甲基、或 2-吗啉基乙基;

[0025] (3) R^3 为 6-甲基或 7-甲基;

[0026] (4) R^4 为 4-氯、3,4-二氯、4-甲基、或 4-甲氧基。

[0027] 在本发明的一个实施方案中,所述的式 I 化合物、其互变异构体、其消旋体或光学异构体、其药用盐、或其溶剂化物,其选自如下的化合物 1-28:

[0028] N-苄基-N-乙基-2-(4-氯苄基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺;

[0029] N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-氯苄基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐;

[0030] N-乙基-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-氯苄基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐;

[0031] N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(4-氯苄基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐;

[0032] N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-氯苄基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐;

[0033] N-(2-甲氧基乙基)-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-甲基苄基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐;

[0034] N-苄基-N-乙基-2-(3,4-二氯苄基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺;

[0035] N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苄基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐;

[0036] N-乙基-N-(3-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苄基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐;

[0037] N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苄基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐;

- [0038] N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0039] N-(2-甲氧基乙基)-N-(3-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0040] N-苄基-N-乙基-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺；
- [0041] N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0042] N-乙基-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0043] N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0044] N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0045] N-(2-甲氧基乙基)-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0046] N-苄基-N-乙基-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺；
- [0047] N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0048] N-乙基-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0049] N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0050] N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0051] N-(2-甲氧基乙基)-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0052] N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吗啉基乙基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0053] N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吗啉基乙基)-2-(4-甲基苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；
- [0054] N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐；以及
- [0055] N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(4-氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐。
- [0056] 上面的化合物 1-28 的结构式如下面的表 1 所示：
- [0057] 表 1：化合物 1-28 的结构式（实施例 13-40 中制备）
- [0058]

化合物编号	化合物名称	结构式
1	N-苄基-N-乙基-2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺	
2	N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
3	N-乙基-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
4	N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
5	N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
6	N-(2-甲氧基乙基)-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
7	N-苄基-N-乙基-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺	

[0059]

化合物编号	化合物名称	结构式
8	N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
9	N-乙基-N-(3-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
10	N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
11	N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
12	N-(2-甲氧基乙基)-N-(3-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
13	N-苄基-N-乙基-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺	
14	N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(2-(4-甲基苯基))-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	

[0060]

化合物编号	化合物名称	结构式
15	N-乙基-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
16	N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
17	N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
18	N-(2-甲氧基乙基)-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
19	N-苄基-N-乙基-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺	
20	N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
21	N-乙基-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	

[0061]

化合物编号	化合物名称	结构式
22	N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
23	N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
24	N-(2-甲氧基乙基)-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
25	N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吗啉基乙基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
26	N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吗啉基乙基)-2-(4-甲基苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
27	N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	
28	N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(4-氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐	

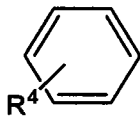
[0062] 在本发明的一个实施方案中,所述的化合物为 N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐和 N-乙基-N-(4-吡啶甲

基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐。

[0063] 本发明的另一方面涉及上述的式 I 化合物、其互变异构体、其消旋体或光学异构体、其药用盐、或其溶剂化物的制备方法,包括以下步骤:

[0064] a) 将下式 VIII 所示的芳烃化合物:

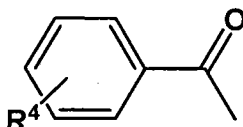
[0065]



VIII

[0066] 通过傅-克乙酰化转化为下式 VII 所示的酮化合物:

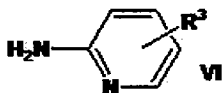
[0067]



VII

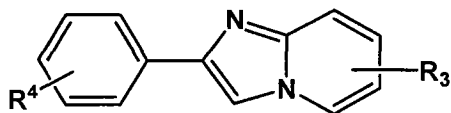
[0068] b) 将酮化合物 VII 在三氯化铝催化下与溴反应生成溴代物,不经分离,即可与下式 VI 氨基吡啶化合物,

[0069]



[0070] 在碱(如碳酸钠)存在下加热反应转化为式 V 咪唑并吡啶化合物:

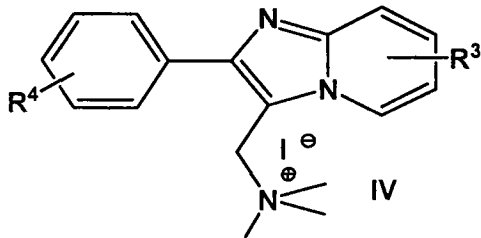
[0071]



V

[0072] c) 将咪唑并吡啶化合物 V 在乙酸中与二甲胺和甲醛水溶液反应生成 Mannich 碱,过滤分离,然后与碘甲烷反应转化为下式 IV 季铵盐:

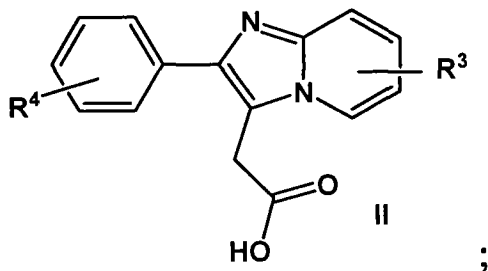
[0073]



IV

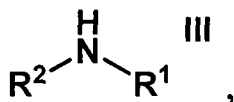
[0074] d) 将季铵盐 IV 与氰化物(如氰化钠或氰化钾)反应生成相应腈,接着在强碱作用下水解,继而酸化转化成以下式 II 羧酸化合物:

[0075]



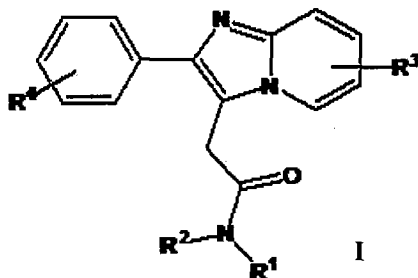
[0076] e) 在有或无催化剂如 4-二甲胺基吡啶存在下,将步骤 d) 所得的式 II 羧酸化合物与以下式 III 胺化合物在缩合剂(如 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亚胺(EDC)或 1,3-二环己基碳二亚胺(DCC))存在下反应:

[0077]



[0078] 得到式 I 化合物:

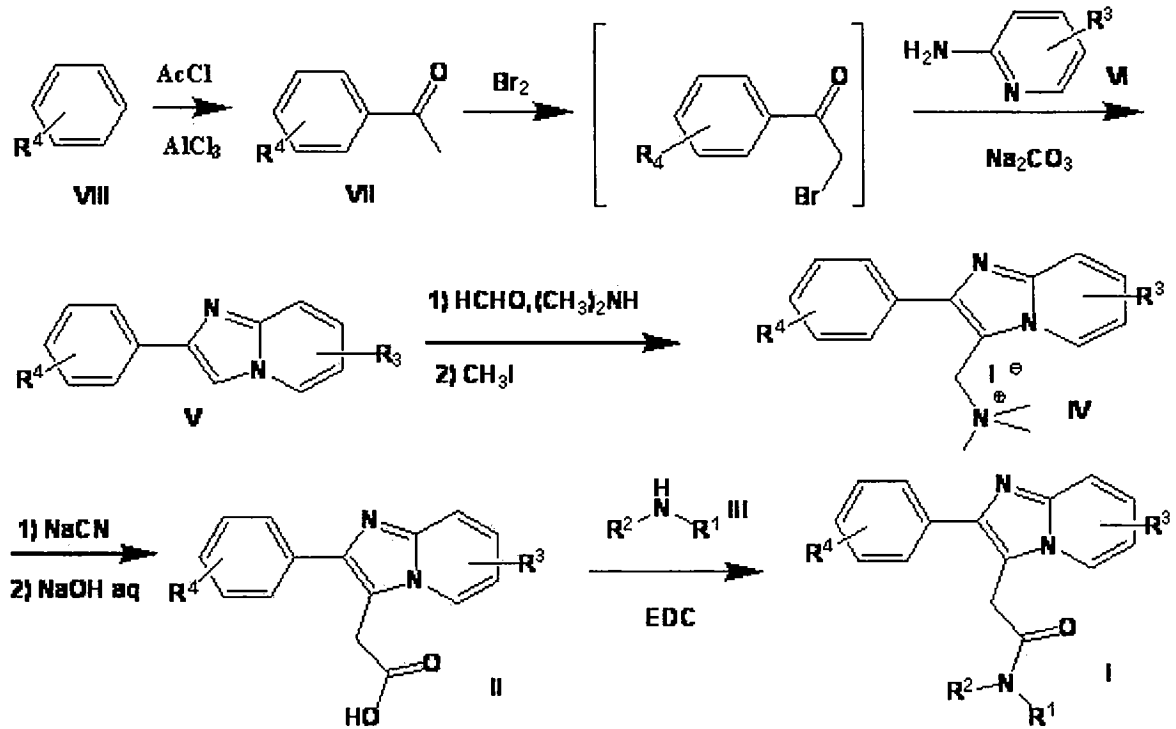
[0079]



[0080] 根据本发明的教导,本领域技术根据已有知识可以合成本发明式 I 化合物。

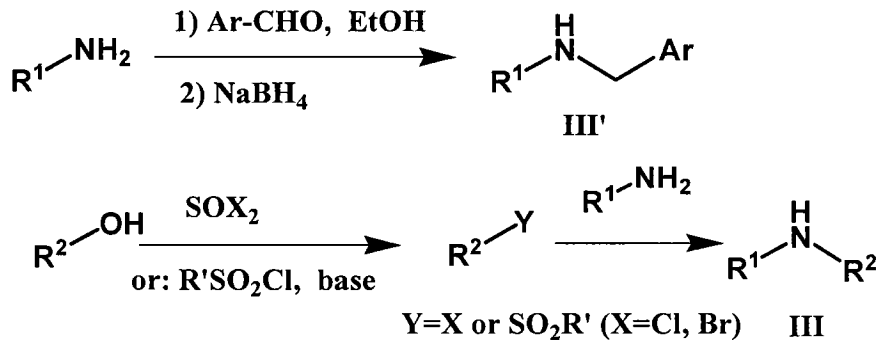
[0081] 在制备本发明式 I 化合物的方法的一个实施方案中,系将相应的取代芳烃傅-克乙酰化、溴代,继而与 2-氨基吡啶缩合成相应的 2-芳基咪唑并[1,2-a]吡啶 V,后者再通过 Mannich 反应与甲基化生成相应的 3-甲胺基甲基的季铵盐 IV,然后与氰化物反应,继而水解、酸化为相应的 2-芳基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酸前体 II,最后与取代的仲胺在 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亚胺(EDC)作用下缩合即得式 I 酰胺化合物。路线如下:

[0082]



[0083] 而取代的仲胺则由相应的伯胺与取代的醛通过还原烷基化或催化氢化制备；或者由取代的醇制备其卤代物或活泼酯，再与相应的伯胺反应制得。路线如下：

[0084]

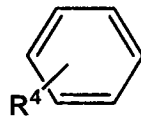


[0085] 可选地，

[0086] 上述的式 I 化合物、其互变异构体、其消旋体或光学异构体、其药用盐、或其溶剂化物的制备方法，包括以下步骤：

[0087] a) 将下式所示的 VIII 芳烃化合物：

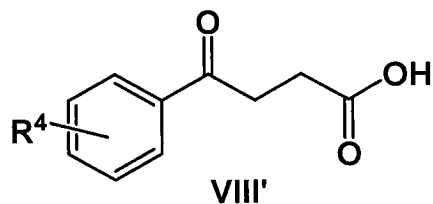
[0088]



VIII

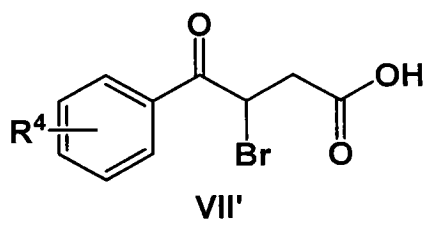
[0089] 通过与丁二酸酐经傅 - 克酰化转化为以下式 VIII' 所示的酮酸化合物：

[0090]



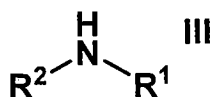
[0091] b) 将上式 VIII' 所示的酮酸化合物与溴发生溴代反应转化为下式 VII' 溴代酸化合物 :

[0092]



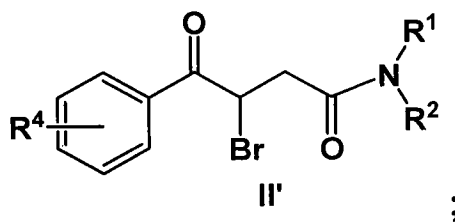
[0093] c) 将上式 VII' 溴代酸化合物与氯甲酸酯 (如氯甲酸乙酯和氯甲酸异丁酯) 反应生成混合酸酐, 进而与下式胺 III

[0094]



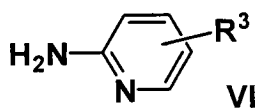
[0095] 在有或无催化剂 (如 DMAP), 及碱存在下反应制得下式 II' 溴代酰胺化合物 :

[0096]



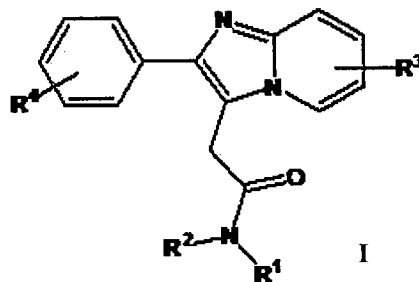
[0097] d) 将上述式 II' 溴代酰胺化合物与下式 VI 氨基吡啶化合物 :

[0098]



[0099] 在碱存在下缩合制备式 I 化合物 :

[0100]

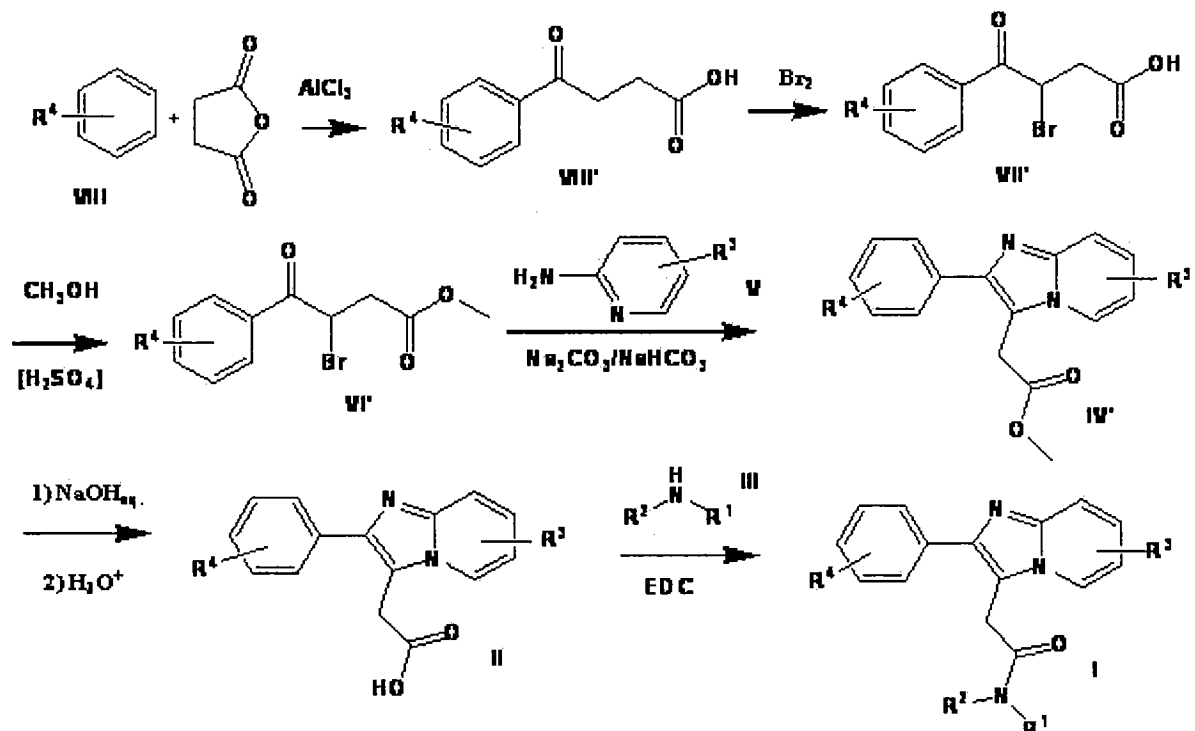


[0101] 根据本发明的制备方法, 其中所述的式 III 胺化合物是由伯胺 R^1-NH_2 与相应的醛经还原胺化或催化氢化胺法制备 ; 或者, 由相应的醇 R^2-OH 与卤化亚砷制备相应的卤代物

R^2-X , 或与磺酰氯制备活泼酯 R^2-OSO_2R , 再与伯胺 R^1-NH_2 在有或无碱存在下反应制备胺 III。

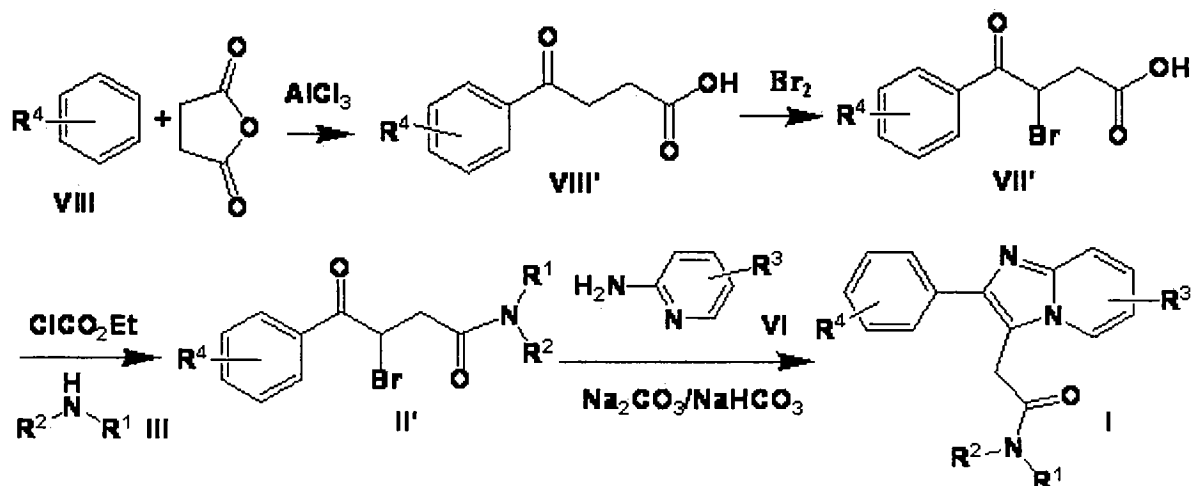
[0102] 在制备本发明式 I 化合物的方法的另一种实施方案中, 系将取代的芳烃 VIII 与丁二酸酐傅-克酰基化为 4-芳基-4-氧丁酸 VIII', 继而经溴代为溴代物 VII', 再转化为酯 VI', 然后与相应的 2-氨基吡啶 V 缩合为 2-芳基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 IV', 进而水解为相应的酸 II, 最后与胺 III 在缩合剂 EDC 的作用下, 转化为目标化合物酰胺 I。路线如下:

[0103]



[0104] 在制备本发明式 I 化合物的方法的另一种实施方案中, 系将取代的芳烃 VIII 与丁二酸酐傅-克酰基化为 4-芳基-4-氧丁酸 VIII', 继而经溴代为溴代物 VII', 再经混合酸酐法等转化为酰胺 II', 然后与相应的 2-氨基吡啶 V 缩合为目标化合物 2-芳基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺 I。路线如下:

[0105]



[0106] 在本发明合成式 I 化合物的方法中, 反应所用的各种原材料是本领域技术人员根据已有知识可以制备得到的, 或者是可以通过文献公知的方法制得的, 或者是可以通过商

业购得的。以上反应方案中所用的中间体、原材料、试剂、反应条件等均可以根据本领域技术人员已有知识可以作适当改变的。或者,本领域技术人员也可以根据本发明第二方面方法合成本发明未具体列举的其它式 I 化合物。

[0107] 本发明的还一方面涉及一种药物组合物,其中含有至少一种上述的式 I 化合物、其互变异构体、其消旋体或光学异构体、其药用盐、或其溶剂化物,以及药学上可接受的载体或辅料。

[0108] 所述药物用于动物,优选用于哺乳动物,特别是人。通常本发明药物组合物含有 0.1-90 重量%的式 I 化合物和 / 或其生理上可接受的盐。药物组合物可根据本领域已知的方法制备。用于此目的时,如果需要,可将式 I 化合物和 / 或立体异构体与一种或多种固体或液体药物赋形剂和 / 或辅料结合,制成可作为人用的适当的施用形式或剂量形式。

[0109] 本发明的式 I 化合物或含有它的药物组合物可以单位剂量形式给药,给药途径可为肠道或非肠道,如口服、肌肉、皮下、鼻腔、口腔粘膜、皮肤、腹膜或直肠等。给药剂型例如片剂、胶囊、滴丸、气雾剂、丸剂、粉剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、脂质体、透皮剂、口含片、栓剂、冻干粉针剂等。可以是普通制剂、缓释制剂、控释制剂及各种微粒给药系统。为了将单位给药剂型制成片剂,可以广泛使用本领域公知的各种载体。关于载体的例子是,例如稀释剂与吸收剂,如淀粉、糊精、硫酸钙、乳糖、甘露醇、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、碳酸钙、白陶土、微晶纤维素、硅酸铝等;湿润剂与粘合剂,如水、甘油、聚乙二醇、乙醇、丙醇、淀粉浆、糊精、糖浆、蜂蜜、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶浆、羧甲基纤维素钠、紫胶、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等;崩解剂,例如干燥淀粉、海藻酸盐、琼脂粉、褐藻淀粉、碳酸氢钠与枸橼酸、碳酸钙、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、十二烷基磺酸钠、甲基纤维素、乙基纤维素等;崩解抑制剂,例如蔗糖、三硬脂酸甘油酯、可可脂、氢化油等;吸收促进剂,例如季铵盐、十二烷基硫酸钠等;润滑剂,例如滑石粉、二氧化硅、玉米淀粉、硬脂酸盐、硼酸、液体石蜡、聚乙二醇等。还可以将片剂进一步制成包衣片,例如糖包衣片、薄膜包衣片、肠溶包衣片,或双层片和多层片。为了将给药单元制成丸剂,可以广泛使用本领域公知的各种载体。关于载体的例子是,例如稀释剂与吸收剂,如葡萄糖、乳糖、淀粉、可可脂、氢化植物油、聚乙烯吡咯烷酮、Gelucire、高岭土、滑石粉等;粘合剂如阿拉伯胶、黄耆胶、明胶、乙醇、蜂蜜、液糖、米糊或面糊等;崩解剂,如琼脂粉、干燥淀粉、海藻酸盐、十二烷基磺酸钠、甲基纤维素、乙基纤维素等。为了将给药单元制成栓剂,可以广泛使用本领域公知的各种载体。关于载体的例子是,例如聚乙二醇、卵磷脂、可可脂、高级醇、高级醇的酯、明胶、半合成甘油酯等。为了将给药单元制成胶囊,将有效成分式 I 化合物或其立体异构体与上述的各种载体混合,并将由此得到的混合物置于硬的明明胶囊或软胶囊中。也可将有效成分式 I 化合物或其立体异构体制成微囊剂,混悬于水性介质中形成混悬剂,亦可装入硬胶囊中或制成注射剂应用。为了将给药单元制成注射用制剂,如溶液剂、乳剂、冻干粉针剂和混悬剂,可以使用本领域常用的所有稀释剂,例如,水、乙醇、聚乙二醇、1,3-丙二醇、乙氧基化的异硬脂醇、多氧化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯等。另外,为了制备等渗注射液,可以向注射用制剂中添加适量的氯化钠、葡萄糖或甘油,此外,还可以添加常规的助溶剂、缓冲剂、pH 调节剂等。

[0110] 此外,如需要,也可以向药物制剂中添加着色剂、防腐剂、香料、矫味剂、甜味剂或其它材料。

[0111] 本文所用的术语“组合物”意指包括包含指定量的各指定成分的产品,以及直接或间接从指定量的各指定成分的组合产生的任何产品。

[0112] 本发明的还一方面涉及上述的式 I 化合物、其互变异构体、其消旋体或光学异构体、其药用盐、或其溶剂化物作为 TSPO 抑制剂的用途。

[0113] 本发明的还一方面涉及上述的式 I 化合物、其互变异构体、其消旋体或光学异构体、其药用盐、或其溶剂化物在制备用于调节 TSPO 活性的药物中的用途。

[0114] 本发明的还一方面涉及上述的式 I 化合物、其互变异构体、其消旋体或光学异构体、其药用盐、或其溶剂化物在制备用于预防或治疗 TSPO 功能紊乱相关的中枢神经系统疾病的药物中的用途。具体地,所述 TSPO 功能紊乱相关的中枢神经系统疾病为抑郁症、焦虑症、躁狂症、认知缺陷、精神分裂症、疼痛、惊厥、药物依赖、睡眠障碍、摄食紊乱、酒精中毒、神经损伤、或应激障碍。

[0115] 本发明的还一方面涉及上述的式 I 化合物、其互变异构体、其消旋体或光学异构体、其药用盐、或其溶剂化物在制备抗细胞凋亡、抗肿瘤、炎性免疫调节、或神经保护的药物中的用途。

[0116] 本发明的还一方面涉及预防和 / 或治疗与 TSPO 功能紊乱相关的中枢神经系统疾病如抑郁症、焦虑症、记忆认知缺陷、惊厥、药物依赖、疼痛、睡眠、摄食和酒精中毒等,以及在抗细胞凋亡、肿瘤、炎性免疫调节和神经保护等的方法,该方法包括向有此需要的受试者给予预防和 / 或治疗有效量的本发明的式 I 化合物、其互变异构体、其外消旋体或立体异构体、其药用盐、或其溶剂化物。所述药物用于动物,优选用于哺乳动物,特别是人。

[0117] 本发明式 I 化合物、其互变异构体、其消旋体或光学异构体、其药用盐、或其溶剂化物的给药剂量取决于许多因素,例如所要预防或治疗疾病的性质和严重程度,患者或动物的性别、年龄、体重及个体反应,所用的具体化合物,给药途径及给药次数等。上述剂量可以单一剂量形式或分成几个,例如二、三或四个剂量形式给药。

[0118] 可改变本发明药物组合物中各活性成分的实际剂量水平,以便所得的活性化合物量能有效针对具体患者、组合物和给药方式得到所需的治疗反应。剂量水平须根据具体化合物的活性、给药途径、所治疗病况的严重程度以及待治疗患者的病况和既往病史来选定。但是,本领域的做法是,化合物的剂量从低于为得到所需治疗效果而要求的水平开始,逐渐增加剂量,直到得到所需的效果。

[0119] 当用于上述治疗和 / 或预防或其他治疗和 / 或预防时,治疗和 / 或预防有效量的一种本发明化合物可以以纯形式应用,或者以药学可接受的酯或前药形式(在存在这些形式的情况下)应用。或者,所述化合物可以以含有该目的化合物与一种或多种药物可接受赋形剂的药物组合物给药。词语“预防和 / 或治疗有效量”的本发明化合物指以适用于任何医学预防和 / 或治疗的合理效果 / 风险比治疗障碍的足够量的化合物。但应认识到,本发明化合物和组合物的总日用量须由主诊医师在可靠的医学判断范围内作出决定。对于任何具体的患者,具体的治疗有效剂量水平须根据多种因素而定,所述因素包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所采用的具体化合物的给药时间、给药途径和排泄率;治疗持续时间;与所采用的具体化合物组合使用或同时使用的药物;及医疗领域公知的类似因素。例如,本领域的做法是,化合物的剂量从低于为得到所需治疗效果而要求的水平开

始,逐渐增加剂量,直到得到所需的效果。一般说来,本发明式 I 化合物用于哺乳动物特别是人的剂量可以介于 0.001-1000mg/kg 体重 / 天,例如介于 0.01-100mg/kg 体重 / 天,例如介于 0.01 -10mg/kg 体重 / 天。

[0120] 根据本发明的式 I 化合物、其互变异构体、其消旋体或光学异构体、其药用盐、或其溶剂化物可以有效地预防和 / 或治疗本发明所述的各种疾病或病症。

[0121] 本发明人经研究发现式 I 所示的化合物具有 TSP0 调节作用,该类化合物可用于与 TSP0 功能紊乱相关的中枢神经系统疾病如抑郁症、焦虑症、记忆认知缺陷、惊厥、药物依赖、疼痛、睡眠、摄食和酒精中毒等,以及应用于抗细胞凋亡、抗肿瘤、炎性免疫调节和神经保护。进一步的合成与研究表明,本发明所包括的衍生物与适当的无机酸或有机酸或与无机碱或有机碱形成的药用盐也同样具有调节 TSP0 功能的作用。

[0122] 本发明所引述的所有文献,它们的全部内容通过引用并入本文,并且如果这些文献所表达的含义与本发明不一致时,以本发明的表述为准。此外,本发明使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义,即便如此,本发明仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释,提及的术语和短语如有与公知含义不一致的,以本发明所表述的含义为准。

[0123] 在本发明中,术语“卤”、“卤素”、“Hal”或“卤代”是指氟、氯、溴、和碘。

[0124] 在本发明中,术语“烷基”、“链烯基”和“炔基”具有本领域公知的一般含义,它们是直链或支链的烃基基团,例如但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、烯丙基、丙烯基、丙炔基等,并且所述的“烷基”、“链烯基”和“炔基”可以统称为“烃基”或“链烃基”。在本发明一个优选的实施方案中,所述的“烃基”是指烷基包括链烷基和环烷基,特别是链烷基例如 C₁-C₆烷基。

[0125] 在本发明中,术语“取代或未取代的 C₁-C₆烷基”是指具有指定数目碳原子的取代或未取代的烷基基团,其实例包括但不限于:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基。

[0126] 在本发明中,术语“TSP0 功能紊乱相关的中枢神经系统疾病”是指因 TSP0 功能紊乱直接或间接引起的中枢神经系统疾病如抑郁症、焦虑症、记忆认知缺陷、躁狂症、精神分裂症、疼痛、睡眠障碍、炎性免疫紊乱、细胞凋亡、药物依赖、摄食紊乱、神经损伤、应激障碍等。

附图说明

[0127] 图 1:实施例化合物 8 和 10 对小鼠开场自发活动的影响。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, n = 9-10。*P < 0.05 与 DW 组比较。

[0128] 图 2:实施例化合物 11 和 13 对小鼠开场自发活动的影响。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, n = 5。

[0129] 图 3:实施例化合物 8 对小鼠悬尾不动时间的影响。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, n = 8-9, *P < 0.05 与 DW 组比较。

[0130] 图 4:化合物 8 对小鼠高架十字迷宫行为的影响。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, n = 6, *P < 0.05, **P < 0.01 与 DW 组比较。

[0131] 图5:化合物8和10对小鼠高架十字迷宫行为的影响。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $n = 9-10$, $*P < 0.05$ 与 DW 组比较。

[0132] 图6:化合物11和13对小鼠高架十字迷宫行为的影响。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $n = 5$ 。

具体实施方式

[0133] 下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述,但是本领域技术人员将会理解,下列实施例仅用于说明本发明,而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规产品。

[0134] 下面通过实施例1-12来说明本发明涉及的重要中间体的合成。

[0135] 实施例1: 2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-乙酸 (V_1) 的合成

[0136] a) 2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (II_1): 称取 15.02g (0.1mol) 4-甲氧基苯乙酮溶于 50mL 甲醇中,加入 0.7g (0.005mol) 无水三氯化铝,冰水浴搅拌下,滴加 16.16g (5.2mL, 0.101mol) 液溴, (颜色立即褪去,将要滴完时有白色固体析出),加毕,再搅拌 20min,加水 25mL 后,加碳酸钠固体 13.5g (0.127mol),再加 11.5g (0.106mol) 2-氨基-4-甲基吡啶固体,升温至 35°C,搅拌过夜 (14h),停止反应。加水 100mL,冰水浴下搅拌 (有白色固体析出),抽滤,水洗,干燥得 II_1 20.28g,黄色固体粉末,产率 85%。m. p. 157 ~ 160°C。

[0137] b) 1-(2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]-3-吡啶基)-N,N-二甲基甲胺 (III_1): 称取 20.28g (0.085mol) II_1 ,溶于 30ml 乙酸中,室温搅拌下,滴加二甲胺水溶液 (33%) 14.5g (0.106mol), (放热但不剧烈,有固体出现立即溶解),然后滴加甲醛水溶液 (37%) 8.5g (0.105mol),加完后,升温至 35°C 搅拌 2h 停止反应。冰水浴下,用氢氧化钠水溶液调节 pH 值至 8 ~ 9,二氯甲烷萃取,先后用水、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥过夜。蒸除溶剂得粘稠液体 III_1 (粗品) 25.78g。

[0138] c) 2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-乙酸 (V_1): 将 25.78g (0.087mol) III_1 溶于 150ml 丙酮中,室温搅拌下,滴加碘甲烷 5.5ml (0.088mol),未加完既有固体析出,加毕,反应过夜 (20h),停止反应。过滤并用丙酮洗涤,干燥得 27.8g 季铵盐 IV_1 ,粗产率 75%。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 2.42 (s, 3H), 2.86 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 5.2 (s, 2H), 7.00 (d, 1H, $J = 7.00$ Hz), 7.04 ~ 7.06 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.77 ~ 7.79 (m, 2H), 8.82 (d, 1H, $J = 7.00$ Hz)。

[0139] 再将上面制备的季铵盐 (IV_1) 粗品 27.8g (0.064mol) 溶于 120mL 水和二氧六环的混合液中 ($V_{水} : V_{二氧六环} = 2 : 1$),再加入 20mL 聚乙二醇-400,加入氰化钠 3.1g (0.064mol),升温至 85°C 反应 4h, TLC 监测到反应完全。冷却至室温加入氢氧化钠固体 29g (0.725mol),升温至 110°C 回流 24h,监测不再有氨气生成,停止反应。冷却,二氯甲烷萃取;冰浴搅拌下,水相先用浓盐酸酸化后用乙酸酸化,至 pH = 5 ~ 6,析出固体,抽滤,水洗,干燥得 2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-乙酸 (V_1) 淡黄色固体粉末 9.03g,产率 51%。m. p. 234 ~ 236°C (分解), 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 2.47 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 7.10 (d, 1H, $J = 7.00$ Hz), 7.12 ~ 7.14 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.65 ~ 7.67 (m, 2H),

8.53(d, 1H, J = 7.00Hz), 13.14(s, 1H)。

[0140] 实施例 2-6: 化合物 V₂-V₆ 的合成

[0141] 在实施例 2-6 中, 参照实施例 1 中合成化合物 V₁ 的方法, 分别合成如下的化合物 V₂-V₆。

[0142] 2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a]-吡啶-3-乙酸 (V₂): 淡黄色固体粉末, 产率 20%。m. p. 229 ~ 231°C, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 2.42(s, 3H), 4.17(s, 2H), 7.06(d, 1H, J = 7.00Hz), 7.53(s, 1H), 7.57 ~ 7.62(m, 2H), 7.76 ~ 7.78(m, 2H), 8.48(d, 1H, J = 7.00Hz), 12.96(s, 1H)。

[0143] 2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酸 (V₃): 白色固体粉末, 产率 61.6%。m. p. 220 ~ 224°C (分解), ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 2.35(s, 3H), 2.38(s, 3H), 4.08(s, 2H), 6.80(d, 1H, J = 7.00Hz), 7.27 ~ 7.29(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.63 ~ 7.65(m, 2H), 8.26(d, 1H, J = 7.00Hz)。

[0144] 2-(3,4-二氯苯乙酮)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酸 (V₄): 淡黄色固体粉末, 产率 63.8%。m. p. 238 ~ 240°C, ESI-MSm/z : 335 [M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 2.38(s, 3H), 4.15(s, 2H), 6.85(d, 1H, J = 7.00Hz), 7.39(s, 1H), 7.75(s, 2H), 7.98(s, 1H), 8.31(d, 1H, J = 7.00Hz), 12.85(s, 1H)。

[0145] 2-(4-甲基苯基)-6-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酸 (V₅): 白色固体粉末, 产率 85.3%。m. p. 237 ~ 239°C (分解), ESI-MSm/z : 281 [M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 2.33(s, 3H), 2.35(s, 3H), 4.09(s, 2H), 7.14(d, 1H, J = 9.24Hz), 7.27 ~ 7.29(m, 2H), 7.50(d, 1H, J = 9.24Hz), 7.62 ~ 7.64(m, 2H), 8.21(s, 1H), 12.74(s, 1H)。

[0146] 2-(4-氯苯基)-6-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酸 (V₆): 淡黄色固体粉末, 产率 18.5%。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 2.33(s, 3H), 4.12(s, 2H), 7.17 ~ 7.19(m, 1H), 7.52 ~ 7.53(m, 1H), 7.54 ~ 7.56(m, 2H), 7.75 ~ 7.78(m, 2H), 8.24(s, 1H), 12.86(s, 1H)。

[0147] 实施例 7: N-(芳基甲基)乙胺的合成

[0148] N-(4-吡啶甲基)乙胺 (VI₁): 称取 4-吡啶甲醛 15.70g(0.147mol) 溶于 200mL 乙醇, 在冷水浴搅拌下, 加入 65 ~ 70% 乙胺水溶液 21g(0.296mol), 反应 0.5h 后, TLC 监测几乎反应完全。少量多次地小心加入硼氢化钠 5.6g(0.148mol), 加毕, 补加 30mL 水, 反应过夜(20h), TLC 监测显示反应完全。蒸除溶剂, 加水, 二氯甲烷萃取, 并先后用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂得黄色粘稠液体 30g, 粗产率 73.4%。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ : 1.14(t, 3H, J = 7.00Hz), 2.66(q, 2H, J = 7.00Hz), 3.81(s, 2H), 7.26 ~ 7.27(m, 2H), 8.52 ~ 8.54(m, 2H)。

[0149] 实施例 8-12: 化合物 VI₂-VI₆ 的合成

[0150] 在实施例 8-12 中, 参照实施例 7 中合成化合物 VI₁ 的方法, 分别合成如下的化合物 VI₂-VI₆。

[0151] N-苄基乙胺 (VI₂): 12.4g, 粗产率 92% ;

[0152] N-(3-吡啶甲基)乙胺 (VI₃): 47g, 粗产率 96% ;

[0153] N-(2-吡啶甲基)乙胺 (VI₄): 19g, 粗产率 46.6% ;

[0154] N-(2-吡啶甲基)-2-甲氧基乙胺 (VI₅): 13.17g, 粗产率 79.3% ;

[0155] N-(3-吡啶甲基)-2-甲氧基乙胺 (VI₆): 16g, 粗产率 97%。

[0156] TLC 显示所有上述产品中含有少量的叔胺副产物,但不影响下一步的缩合成酰胺,因而可以直接用于下一步合成。

[0157] 下面的实施例 13-40 为合成本发明的化合物 1-28 的实例。

[0158] 实施例 13: N-苄基-N-乙基-2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺(化合物 1)的合成

[0159] 称取 2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-乙酸 0.9g(0.003mol) 和 N-苄基乙胺(0.6g,0.0045mol), 加入到 80mL 干燥的二氯甲烷中, 再加入 EDC 盐酸盐 1.0g(0.005mol)。室温搅拌反应 24h, 几乎反应完全, 停止反应。滤去固体脲, 浓缩后经硅胶柱层析分离得到粗品, 丙酮重结晶得到纯品白色固体粉末, 共 0.5g, 产率 39.9%。m. p. 192 ~ 193 °C, ESI-MS m/z :419[M+H]⁺, ¹H NMR(CDC1₃, 400MHz) δ :1.20(t, 3H, J = 7.00Hz), 2.54(s, 1.7H), 2.56(s, 1.3H), 3.38(q, 0.8H, J = 7.00Hz), 3.57(q, 1.2H, J = 7.00Hz), 4.11(s, 1H), 4.21(s, 1H), 4.59(s, 0.7H), 4.62(s, 1.3H), 7.09 ~ 7.15(m, 2H), 7.24 ~ 7.37(m, 5H), 7.46 ~ 7.56(m, 2H), 7.69 ~ 7.71(m, 1H), 8.09 ~ 8.23(m, 2H)。

[0160] 实施例 14: N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐(化合物 2)

[0161] 按实施例 13 的方法以 2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酸与 N-(2-吡啶甲基)乙胺为原料合成, 在干燥的二氯甲烷中用盐酸-乙醚溶液成盐, 再以甲醇-四氢呋喃重结晶制得相应的盐酸盐纯品。黄色固体粉末, 产率 51.2%。m. p. 178 ~ 180°C, ESI-MS m/z :420[M+H]⁺, ¹H NMR(D₂O, 400MHz) δ :0.95(t, 0.5H, J = 7.00Hz), 1.14(t, 2.5H, J = 7.00Hz), 2.38(s, 2.5H), 2.40(s, 0.5H), 3.30(q, 0.4H, J = 7.00Hz), 3.56(q, 1.6H, J = 7.00Hz), 4.14(s, 0.4H), 4.36(s, 1.6H), 4.76(s, 1.6H), 4.86(s, 0.4H), 7.14 ~ 7.24(m, 1H), 7.30 ~ 7.46(m, 4H), 7.50(s, 1H), 7.69 ~ 7.75(m, 2H), 8.11 ~ 8.13(m, 1H), 8.33 ~ 8.53(m, 2H)。

[0162] 实施例 15: N-乙基-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐(化合物 3)

[0163] 按实施例 14 的方法以 2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酸与 N-(3-吡啶甲基)乙胺为原料合成, 得淡黄色固体粉末, 产率 69.5%。m. p. 236 ~ 238°C, ESI-MS m/z :420[M+H]⁺, ¹H NMR(D₂O, 400MHz) δ :0.95(t, 0.7H, J = 7.00Hz), 1.11(t, 2.3H, J = 7.00Hz), 2.39(s, 2.3H), 2.40(s, 0.7H), 3.27(q, 0.5H, J = 7.00Hz), 3.48(q, 1.5H, J = 7.00Hz), 4.13(s, 0.5H), 4.32(s, 1.5H), 4.60(s, 1.5H), 4.71(s, 0.5H), 7.15 ~ 7.22(m, 1H), 7.32 ~ 7.44(m, 4H), 7.51(s, 1H), 7.84(m, 1H), 8.12 ~ 8.14(m, 1H), 8.26(m, 1H), 8.52 ~ 8.53(m, 2H)。

[0164] 实施例 16: N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐(化合物 4)

[0165] 按实施例 14 的方法以 2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酸与 N-(4-吡啶甲基)乙胺为原料合成, 黄色固体粉末, 产率 69.5%。m. p. 245 ~ 247°C, ESI-MS m/z :420[M+H]⁺, ¹H NMR(D₂O, 400MHz) δ :0.95(t, 0.7H, J = 7.00Hz), 1.11(t, 2.3H, J = 7.00Hz), 2.38(s, 2.3H), 2.39(s, 0.7H), 3.27(q, 0.5H, J = 7.00Hz), 3.52(q, 1.5H, J = 7.00Hz), 4.06(s, 0.5H), 4.39(s, 1.5H), 4.66(s, 1.5H), 4.88(s, 0.5H), 7.16 ~ 7.28(m,

2H), 7.35 ~ 7.47(m, 4H), 7.50(s, 1H), 7.65 ~ 7.66(m, 1H), 8.14 ~ 8.26(m, 1H), 8.44 ~ 8.51(m, 2H)。

[0166] 实施例 17: N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 5)

[0167] 按实施例 14 的方法以 2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酸与 N-(2-吡啶甲基)-2-甲氧乙胺为原料合成, 白色固体粉末, 产率 46.0%。m. p. 238 ~ 239°C, ESI-MS m/z :450[M+H]⁺, ¹H NMR(D₂O, 400MHz) δ :2.37(s, 2.5H), 2.39(s, 0.5H), 3.10(s, 0.5H), 3.14(s, 2.5H), 3.52(t, 2H, J = 4.76Hz) 3.74(t, 2H, J = 4.76Hz), 4.15(s, 0.4H), 4.41(s, 1.6H), 4.76(s, 1.6H), 4.85(s, 0.4H), 7.15 ~ 7.23(m, 1H), 7.30 ~ 7.47(m, 4H), 7.50(s, 1H), 7.60 ~ 7.70(m, 2H), 8.09 ~ 8.11(m, 1H), 8.25 ~ 8.45(m, 2H)。

[0168] 实施例 18: N-(2-甲氧基乙基)-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 6)

[0169] 按实施例 14 的方法以 2-(4-氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酸与 N-(3-吡啶甲基)-2-甲氧乙胺为原料合成, 白色固体粉末, 产率 69.4%。m. p. 234 ~ 235°C, ESI-MS m/z :450[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ :2.39(s, 2.4H), 2.40(s, 0.6H), 3.10(s, 0.6H), 3.11(s, 2.4H), 3.48(t, 2H, J = 4.76Hz), 3.68(t, 2H, J = 4.76Hz), 4.14(s, 0.4H), 4.38(s, 1.6H), 4.63(s, 1.6H), 4.83(s, 0.4H), 7.16 ~ 7.22(m, 1H), 7.34 ~ 7.47(m, 4H), 7.51(s, 1H), 7.80 ~ 7.82(m, 1H), 8.10 ~ 8.12(m, 1H), 8.21 ~ 8.27(m, 1H), 8.48 ~ 8.51(m, 2H)。

[0170] 实施例 19: N-苄基-N-乙基-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a]吡啶-3-乙酰胺 (化合物 7)

[0171] 按实施例 13 的方法以 2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酸与 N-苄基乙胺为原料合成, 白色固体粉末, 产率 35.6%。m. p. 180 ~ 182°C, ESI-MS m/z :452[M+H]⁺, ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ :1.05(t, 1.5H, J = 7.00Hz), 1.13(t, 1.5H, J = 7.00Hz), 2.44(s, 1.5H), 2.45(s, 1.5H), 3.27(q, 1H, J = 7.00Hz), 3.46(q, 1H, J = 7.00Hz), 4.05(s, 1H), 4.15(s, 1H), 4.43(s, 1H), 4.61(s, 1H), 6.73 ~ 6.88(m, 4H), 7.22 ~ 7.24(dd, 1H, J = 7.00Hz, 1.96Hz), 7.28 ~ 7.35(m, 1H), 7.36 ~ 7.53(m, 2H), 7.56 ~ 7.60(m, 1H), 7.75(d, 1H, J = 1.96Hz), 8.10 ~ 8.11(d, 1H, J = 7.00Hz)。

[0172] 实施例 20: N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 8)

[0173] 按实施例 14 的方法以 2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酸与 N-(2-吡啶甲基)乙胺为原料合成, 白色固体粉末, 产率 75.5%。m. p. 217 ~ 220°C, ESI-MS m/z :454[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ :0.99(t, 1.5H, J = 7.00Hz), 1.25(t, 1.5H, J = 7.00Hz), 2.57(s, 1.5H), 2.60(s, 1.5H), 3.33(q, 1H, J = 7.00Hz), 3.65(q, 1H, J = 7.00Hz), 4.56(s, 1H), 4.59(s, 1H), 4.78(s, 1H), 4.86(s, 1H), 7.40 ~ 7.53(m, 1H), 7.54 ~ 7.68(m, 2H), 7.78 ~ 7.81(m, 1H), 7.89(s, 1H), 7.91 ~ 7.95(m, 1H), 8.62 ~ 8.67(m, 2H), 8.84 ~ 8.86(m, 2H)。

[0174] 实施例 21: N-乙基-N-(3-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 9)

[0175] 按实施例 14 的方法以 2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酸与 N-(3-吡啶甲基)乙胺为原料合成,得白色固体粉末,产率 70.8%。m. p. 245 ~ 248 °C, ESI-MS m/z :454[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.06(t, 0.7H, J = 7.00Hz), 1.25(t, 2.3H, J = 7.00Hz), 2.58(s, 3H), 3.34(q, 0.5H, J = 7.00Hz), 3.58(q, 1.5H, J = 7.00Hz), 4.45(s, 0.5H), 4.57(s, 1.5H), 4.70(s, 1.5H), 4.92(s, 0.5H), 7.44 ~ 7.47(d, 1H, J = 7.00Hz), 7.56(dd, 0.2H, J = 8.40Hz, 1.96Hz), 7.63(dd, 0.8H, J = 8.40Hz, 2.24Hz), 7.80(s, 1H), 7.86(d, 0.2H, J = 2.24Hz), 7.87(d, 0.8H, J = 1.96Hz), 7.90(m, 1H), 7.94(d, 1H, J = 8.40Hz), 8.30 ~ 8.31(m, 1H), 8.74 ~ 8.77(m, 1H), 8.79(d, 1H, J = 7.00Hz), 8.82(m, 1H)。

[0176] 实施例 22: N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 10)

[0177] 按实施例 14 的方法以 2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酸与 N-(4-吡啶甲基)乙胺为原料合成,得白色固体粉末,产率 72.1%。m. p. 250 ~ 252°C, ESI-MS m/z :454[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.09(t, 0.7H, J = 7.00Hz), 1.25(t, 2.3H, J = 7.00Hz), 2.57(s, 2.3H), 2.58(s, 0.7H), 3.38(q, 0.5H, J = 7.00Hz), 3.62(q, 1.5H, J = 7.00Hz), 4.32(s, 0.5H), 4.62(s, 1.5H), 4.79(s, 1.5H), 5.02(s, 0.5H), 7.41 ~ 7.43(m, 1H), 7.63 ~ 7.66(dd, 1H, J = 8.40Hz, 2.24Hz), 7.79(s, 1H), 7.84 ~ 7.87(m, 2H), 7.89 ~ 7.90(d, 1H, J = 2.24Hz), 7.96 ~ 7.98(d, 1H, J = 8.40Hz), 8.69 ~ 8.77(m, 1H), 8.80 ~ 8.84(m, 2H)。

[0178] 实施例 23: N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 11)

[0179] 按实施例 14 的方法以 2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酸与 N-(2-吡啶甲基)-2-甲氧基乙胺为原料合成,得淡黄色固体粉末,产率 68.6%。m. p. 236 ~ 238 °C, ESI-MS m/z :484[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 2.57(s, 2H), 2.60(s, 1H), 3.16(s, 1H), 3.27(s, 2H), 3.40(t, 0.7H, J = 4.76Hz), 3.47(t, 0.7H, J = 4.76Hz), 3.60(t, 1.3H, J = 4.76Hz), 3.84(t, 1.3H, J = 4.76Hz), 4.56(s, 0.7H), 4.66(s, 1.3H), 4.84(s, 1.3H), 4.93(s, 0.7H), 7.43 ~ 7.50(m, 1H), 7.62 ~ 7.65(dd, 1H, J = 8.40Hz, 2.24Hz), 7.69 ~ 7.81(m, 2H), 7.88 ~ 7.90(d, 1H, J = 8.40Hz), 7.92 ~ 7.93(d, 1H, J = 2.24Hz), 7.95(s, 1H), 8.62 ~ 8.78(m, 2H), 8.76 ~ 8.84(m, 1H)。

[0180] 实施例 24: N-(2-甲氧基乙基)-N-(3-吡啶甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 12)

[0181] 按实施例 14 的方法以 2-(3,4-二氯苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-乙酸与 N-(3-吡啶甲基)-2-甲氧基乙胺为原料合成,得白色固体粉末,产率 74.4%。m. p. 235 ~ 237 °C, ESI-MS m/z :484[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 2.58(s, 3H), 3.20(s, 0.3H), 3.26(s, 2.7H), 3.57(t, 2H, J = 4.76Hz), 3.76(t, 2H, J = 4.76Hz), 4.43(s, 0.2H), 4.62(s, 1.8H), 4.74(s, 1.8H), 4.97(s, 0.2H), 7.47 ~ 7.48(d, 1H, J = 7.00Hz), 7.61(dd, 1H, J = 8.4Hz, 2.24Hz), 7.8(s, 1H), 7.87 ~ 7.88(m, 1H), 7.91 ~ 7.92(d, 1H, J = 2.24Hz), 7.95 ~ 7.97(d, 1H, J = 8.40Hz), 8.27 ~ 8.29(m, 1H), 8.66 ~ 8.68(d, 1H, J = 7.00Hz), 8.75 ~ 8.79(m, 2H)。

[0182] 实施例 25: N-苄基 -N-乙基 -2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a]吡啶 -3-乙酰胺 (化合物 13)

[0183] 按实施例 13 的方法以 2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-乙酸与 N-苄基 -2-甲氧基乙胺为原料合成,得黄色固体粉末,产率 54.6%。m. p. 220 ~ 222°C, ESI-MS m/z : 398[M+H]⁺, ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ : 1.14(t, 1.5H, J = 7.00Hz), 1.17(t, 1.5H, J = 7.00Hz), 2.36(s, 1.5H), 2.37(s, 1.5H), 2.52(s, 1.5H), 2.54(s, 1.5H), 3.35(q, 1H, J = 7.00Hz), 3.52(q, 1H, J = 7.00Hz), 4.15(s, 1H), 4.24(s, 1H), 4.57(s, 1H), 4.61(s, 1H), 7.05 ~ 7.19(m, 1H), 7.22 ~ 7.36(m, 9H), 7.47 ~ 7.62(m, 1H), 8.13 ~ 8.29(m, 1H)。

[0184] 实施例 26: N-乙基 -N-(2-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a]吡啶 -3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 14)

[0185] 按实施例 14 的方法以 2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-乙酸与 N-(2-吡啶甲基)乙胺为原料合成,得白色固体粉末,产率 71.3%。m. p. 218 ~ 220°C, ESI-MS m/z : 399[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.00(t, 1.5H, J = 7.00Hz), 1.25(t, 1.5H, J = 7.00Hz), 2.39(s, 1.5H), 2.43(s, 1.5H), 2.57(s, 1.5H), 2.60(s, 1.5H), 3.34(q, 1H, J = 7.00Hz), 3.66(q, 1H, J = 7.00Hz), 4.51(s, 1H), 4.55(s, 1H), 4.83(s, 1H), 4.88(s, 1H), 7.41 ~ 7.43(m, 1H), 7.46 ~ 7.56(m, 4H), 7.77 ~ 7.79(m, 2H), 7.92-7.94(m, 1H), 8.24(s, 1H), 8.68 ~ 8.73(m, 1H), 8.82 ~ 8.90(m, 1H)。

[0186] 实施例 27: N-乙基 -N-(3-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a]吡啶 -3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 15)

[0187] 按实施例 14 的方法以 2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-乙酸与 N-(3-吡啶甲基)乙胺为原料合成,得白色固体粉末,产率 56.7%。m. p. 251 ~ 253°C, ESI-MS m/z : 399[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.06(t, 0.7H, J = 7.00Hz), 1.22(t, 2.3H, J = 7.00Hz), 2.41(s, 0.7H), 2.42(s, 2.3H), 2.58(s, 3H), 3.37(q, 0.5H, J = 7.00Hz), 3.54(q, 1.5H, J = 7.00Hz), 4.36(s, 0.5H), 4.48(s, 1.5H), 4.67(s, 1.5H), 4.87(s, 0.5H), 7.38 ~ 7.40(m, 1H), 7.42 ~ 7.52(m, 4H), 7.77(s, 1H), 8.02 ~ 8.16(m, 1H), 8.70 ~ 8.77(m, 4H)。

[0188] 实施例 28: N-乙基 -N-(4-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a]吡啶 -3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 16)

[0189] 按实施例 14 的方法以 2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-乙酸与 N-(4-吡啶甲基)乙胺为原料合成,得白色固体粉末,产率 49.8%。m. p. 253 ~ 255°C, ESI-MS m/z : 399[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.10(t, 0.8H, J = 7.00Hz), 1.23(t, 2.2H, J = 7.00Hz), 2.40(s, 0.8H), 2.43(s, 2.2H), 2.58(s, 2.2H), 2.59(s, 0.8H), 3.40(q, 0.5H, J = 7.00Hz), 3.60(q, 1.5H, J = 7.00Hz), 4.23(s, 0.5H), 4.54(s, 1.5H), 4.76(s, 1.5H), 4.97(s, 0.5H), 7.38 ~ 7.42(m, 2H), 7.42 ~ 7.44(m, 1H), 7.45 ~ 7.54(m, 4H), 7.76 ~ 7.79(m, 1H), 8.75 ~ 8.76(m, 1H), 8.78 ~ 8.80(m, 2H)。

[0190] 实施例 29: N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a]吡啶 -3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 17)

[0191] 按实施例 14 的方法以 2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-乙酸与 N-(2-吡啶甲基)-2-甲氧基乙胺为原料合成,得淡黄色固体粉末,产率 43.7%。m. p. 239 ~ 240 °C, ESI-MS m/z : 429[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 2.42(s, 1.2H), 2.43(s,

1. 8H), 2. 57 (s, 1. 8H), 2. 60 (s, 1. 2H), 3. 17 (s, 1. 2H), 3. 27 (s, 1. 8H), 3. 40 (t, 0. 8H, J = 4. 76Hz), 3. 48 (t, 0. 8H, J = 4. 76Hz), 3. 57 (t, 1. 2H, J = 4. 76Hz), 3. 80 (t, 1. 2H, J = 4. 76Hz), 4. 51 (s, 0. 8H), 4. 60 (s, 1. 2H), 4. 79 (s, 1. 2H), 4. 91 (s, 0. 8H), 7. 40 ~ 7. 43 (m, 1H), 7. 45 ~ 7. 56 (m, 4H), 7. 76 (s, 1H), 7. 77 ~ 7. 88 (m, 2H), 8. 65 ~ 8. 70 (m, 2H), 8. 78 ~ 8. 80 (m, 1H)。

[0192] 实施例 30: N-(2-甲氧基乙基)-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 18)

[0193] 按实施例 14 的方法以 2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酸与 N-(3-吡啶甲基)-2-甲氧基乙胺为原料合成, 得白色固体粉末, 产率 57.3%。m. p. 224 ~ 226 °C, ESI-MS m/z : 429 [M+H]⁺, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 2. 42 (s, 0. 3H), 2. 43 (s, 2. 7H), 2. 58 (s, 2. 7H), 2. 59 (s, 0. 3H), 3. 22 (s, 0. 3H), 3. 27 (s, 2. 7H), 3. 56 (t, 2H, J = 4. 76Hz), 3. 76 (t, 2H, J = 4. 76Hz), 4. 36 (s, 0. 2H), 4. 60 (s, 1. 8H), 4. 75 (s, 1. 8H), 4. 98 (s, 0. 2H), 7. 38 ~ 7. 43 (m, 1H), 7. 46 ~ 7. 55 (m, 4H), 7. 78 (s, 1H), 7. 90 ~ 7. 93 (m, 1H), 8. 31 ~ 8. 33 (m, 1H), 8. 66 ~ 8. 72 (m, 1H), 8. 77 ~ 8. 80 (m, 2H)。

[0194] 实施例 31: N-苄基-N-乙基-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺 (化合物 19)

[0195] 按实施例 13 的方法以 2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酸与 N-苄基乙胺为原料合成, 得黄色固体粉末, 产率 50.0%。m. p. 175 ~ 178 °C, ESI-MS m/z : 414 [M+H]⁺, ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1. 14 (t, 1. 2H, J = 7. 00Hz), 1. 17 (t, 1. 8H, J = 7. 00Hz), 2. 53 (s, 1. 5H), 2. 55 (s, 1. 5H), 3. 32 (q, 0. 7H, J = 7. 00Hz), 3. 54 (q, 1. 3H, J = 7. 00Hz), 3. 84 (s, 1. 5H), 3. 86 (s, 1. 5H), 4. 10 (s, 1H), 4. 19 (s, 1H), 4. 5 (s, 0. 8H), 4. 6 (s, 1. 2H), 6. 92 ~ 6. 94 (m, 1H), 7. 00 ~ 7. 36 (m, 9H), 7. 55 ~ 7. 70 (m, 1H), 8. 14 ~ 8. 27 (m, 1H)。

[0196] 实施例 32: N-乙基-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 20)

[0197] 按实施例 14 的方法以 2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酸与 N-(2-吡啶甲基)乙胺为原料合成, 得淡黄色固体粉末, 产率 59.1%。m. p. 228 ~ 230 °C, ESI-MS m/z : 415 [M+H]⁺, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1. 01 (t, 1. 5H, J = 7. 00Hz), 1. 25 (t, 1. 5H, J = 7. 00Hz), 2. 57 (s, 1. 5H), 2. 59 (s, 1. 5H), 3. 36 (q, 1H, J = 7. 00Hz), 3. 66 (q, 1H, J = 7. 00Hz), 3. 86 (s, 1. 5H), 3. 87 (s, 1. 5H), 4. 49 (s, 1H), 4. 53 (s, 1H), 4. 82 (s, 1H), 4. 87 (s, 1H), 7. 15 ~ 7. 21 (m, 2H), 7. 40 ~ 7. 53 (m, 2H), 7. 58 ~ 7. 61 (m, 2H), 7. 75 ~ 7. 77 (m, 1H), 7. 91 ~ 7. 94 (m, 1H), 8. 20 (s, 1H), 8. 68 ~ 8. 71 (m, 1H), 8. 80 ~ 8. 87 (m, 1H)。

[0198] 实施例 33: N-乙基-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 21)

[0199] 按实施例 14 的方法以 2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酸与 N-(3-吡啶甲基)乙胺为原料合成, 得白色固体粉末, 产率 59.1%。m. p. 230 ~ 232 °C, ESI-MS m/z : 415 [M+H]⁺, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1. 08 (t, 0. 7H, J = 7. 00Hz), 1. 23 (t, 2. 3H, J = 7. 00Hz), 2. 58 (s, 3H), 3. 38 (q, 0. 5H, J = 7. 00Hz), 3. 56 (q, 1. 5H, J = 7. 00Hz), 3. 86 (s, 3H), 4. 33 (s, 0. 5H), 4. 48 (s, 1. 5H), 4. 70 (s, 1. 5H), 4. 91 (s, 0. 5H), 7. 13 ~ 7. 15 (m, 1H), 7. 19 ~ 7. 21 (m, 2H), 7. 44 ~ 7. 48 (m, 1H), 7. 55 ~ 7. 57 (m, 2H), 7. 77 (s, 1H), 7. 86 ~

7.90(m, 1H), 8.18 ~ 8.30(m, 1H), 8.71 ~ 8.76(m, 1H), 8.77 ~ 8.81(m, 1H)。

[0200] 实施例 34: N-乙基-N-(4-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐(化合物 22)

[0201] 按实施例 14 的方法以 2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酸与 N-(4-吡啶甲基)乙胺为原料合成,得黄色固体粉末,产率 66.5%。m. p. 239 ~ 242°C, ESI-MS m/z :415[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ :1.11(t, 0.7H, J = 7.00Hz), 1.24(t, 2.3H, J = 7.00Hz), 2.57(s, 2.3H), 2.58(s, 0.7H), 3.42(q, 0.5H, J = 7.00Hz), 3.61(q, 1.5H, J = 7.00Hz), 3.86(s, 0.7H), 3.87(s, 2.3H), 4.21(s, 0.5H), 4.55(s, 1.5H), 4.78(s, 1.5H), 5.02(s, 0.5H), 7.11 ~ 7.13(m, 1H), 7.20 ~ 7.23(m, 2H), 7.41 ~ 7.47(m, 2H), 7.58 ~ 7.60(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.86 ~ 7.87(m, 1H), 8.75 ~ 8.77(m, 1H), 8.82 ~ 8.84(m, 1H)。

[0202] 实施例 35: N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐(化合物 23)

[0203] 按实施例 14 的方法以 2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酸与 N-(2-吡啶甲基)-2-甲氧基乙胺为原料合成,得黄色固体粉末,产率 62.4%。m. p. 214 ~ 216°C (分解), ESI-MS m/z :445[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ :2.56(s, 2H), 2.59(s, 1H), 3.18(s, 1H), 3.28(s, 2H), 3.42(t, 0.7H, J = 4.76Hz), 3.50(t, 0.7H, J = 4.76Hz), 3.60(t, 1.3H, J = 4.76Hz), 3.83(t, 1.3H, J = 4.76Hz), 3.87(s, 3H), 4.48(s, 0.7H), 4.62(s, 1.3H), 4.86(s, 1.3H), 4.93(s, 0.7H), 7.14 ~ 7.17(m, 1H), 7.19 ~ 7.21(m, 2H), 7.42 ~ 7.46(m, 1H), 7.49 ~ 7.54(m, 1H), 7.57 ~ 7.61(m, 2H), 7.70(m, 1H), 7.76(s, 1H), 8.68 ~ 8.72(m, 2H), 8.77 ~ 8.79(m, 1H)。

[0204] 实施例 36: N-(2-甲氧基乙基)-N-(3-吡啶甲基)-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐(化合物 24)

[0205] 按实施例 14 的方法以 2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酸与 N-(3-吡啶甲基)-2-甲氧基乙胺为原料合成,得白色固体粉末,产率 48.5%。m. p. 243 ~ 245 °C, ESI-MS m/z :445[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ :2.58(s, 3H), 3.23(s, 0.3H), 3.27(s, 2.7H), 3.55(t, 2H, J = 4.76Hz), 3.74(t, 2H, J = 4.76Hz), 3.87(s, 3H), 4.33(s, 0.2H), 4.56(s, 1.8H), 4.72(s, 1.8H), 4.94(s, 0.2H), 7.20 ~ 7.22(m, 2H), 7.45 ~ 7.46(m, 1H), 7.56 ~ 7.58(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.80(m, 1H), 8.19(m, 1H), 8.62 ~ 8.64(m, 1H), 8.69 ~ 8.73(m, 2H)。

[0206] 实施例 37: N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吗啉基乙基)-2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺·盐酸盐(化合物 25)

[0207] 按实施例 14 的方法以 2-(4-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酸与 N-(2-甲氧基乙基)-2-吗啉乙胺为原料合成,得白色固体粉末,产率 22.6%。m. p. 165 ~ 167 °C, ESI-MS m/z :451[M+H]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ :2.41(s, 3H), 2.57(s, 3H), 3.06 ~ 3.12(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.36(m, 2H), 3.55 ~ 3.57(m, 4H), 3.68(m, 2H), 3.78(m, 2H), 3.95(m, 4H), 4.58(s, 2H), 7.43 ~ 7.45(m, 2H), 7.52(m, 1H), 7.52 ~ 7.54(m, 2H), 7.75(s, 1H), 9.26 ~ 9.27(m, 1H)。

[0208] 实施例 38: N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-吗啉基乙基)-2-(4-甲基苯基)-6-甲基咪

唑并 [1,2-a]吡啶 -3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 26)

[0209] 按实施例 14 的方法以 2-(4-甲基苯基)-6-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-乙酸与 N-(2-甲氧基乙基)-2-吗啉乙胺为原料合成,得白色固体粉末,产率 34.2%。m. p. 245 ~ 247 °C, ESI-MS m/z :451[M+H]⁺, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :2.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.05 ~ 3.10 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.36 ~ 3.38 (m, 2H), 3.55 ~ 3.60 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.95 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 7.44 ~ 7.53 (m, 4H), 7.87 ~ 7.90 (m, 2H), 9.46 (s, 1H)。

[0210] 实施例 39: N-乙基 -N-(4-吡啶甲基)-2-(4-甲基苯基)-6-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 27)

[0211] 按实施例 14 的方法以 2-(4-甲基苯基)-6-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-乙酸与 N-(4-吡啶甲基)乙胺为原料合成,得淡黄色固体粉末,产率 78.9%。m. p. 222 ~ 224 °C, ESI-MS m/z :399[M+H]⁺, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :1.11 (t, 0.7H, J = 7.00Hz), 1.24 (t, 2.3H, J = 7.00Hz), 2.41 (s, 0.7H), 2.43 (s, 2.3H), 2.46 (s, 2.3H), 2.47 (s, 0.7H), 3.43 (q, 0.5H, J = 7.00Hz), 3.63 (q, 1.5H, J = 7.00Hz), 4.24 (s, 0.5H), 4.56 (s, 1.5H), 4.78 (s, 1.5H), 5.02 (s, 0.5H), 7.39 ~ 7.43 (m, 1H), 7.47 ~ 7.55 (m, 4H), 7.85 ~ 7.89 (m, 2H), 7.91 ~ 7.93 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.80 ~ 8.83 (m, 2H)。

[0212] 实施例 40: N-乙基 -N-(4-吡啶甲基)-2-(4-氯苯基)-6-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-乙酰胺·盐酸盐 (化合物 28)

[0213] 按实施例 14 的方法以 2-(4-氯苯基)-6-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-乙酸与 N-(4-吡啶甲基)乙胺为原料合成,得白色固体粉末,产率 32.9%。m. p. 229 ~ 231 °C, ESI-MS m/z :420[M+H]⁺, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :1.11 (t, 0.6H, J = 7.00Hz), 1.25 (t, 2.4H, J = 7.00Hz), 2.47 (s, 2.4H), 2.49 (s, 0.6H), 3.42 (q, 0.4H, J = 7.00Hz), 3.63 (q, 1.6H, J = 7.00Hz), 4.25 (s, 0.4H), 4.56 (s, 1.6H), 4.78 (s, 1.6H), 5.01 (s, 0.4H), 7.55 ~ 7.58 (m, 1H), 7.65 ~ 7.76 (m, 4H), 7.84 ~ 7.86 (m, 2H), 7.90 ~ 7.92 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.80 ~ 8.84 (m, 2H)。

[0214] 下面通过实施例 41-44 的生物学实验来进一步说明本发明。

[0215] 实施例 41:转位蛋白 (TSPO, 18KD)与放射性配体 (³H-PK11195)结合试验模型对药物的评价

[0216] 实验原理:

[0217] 本实验从大鼠心脏中分离纯化 TSPO蛋白 作为药物筛选靶点,通过与放射性配体 (³H-PK11195) 竞争结合试验,来筛选 TSPO 配体化合物。

[0218] 实验材料:

[0219] 动物:Wister 大鼠 (220-260g, 雌雄不限) 由军事医学科学院实验动物中心提供

[0220] 仪器:高速冷冻离心机 (H1ACH1 20PR-5), 超速冷冻离心机 (H1ACH1SCP85H), 匀浆器 (ULTRA-TURRAXT25), UV-250 紫外分光光度计 (日本岛津公司), 多头抽滤器 (自己制作), LS6500 型液闪计数仪 (Beckman 公司), 49 型玻璃纤维滤膜 (上海羽光净化材料联合公司)

[0221] 试剂:³H-PK11195 (5 μCi (83.4Ci/mmol)) 及闪烁液均购自 PE 公司, PK11195、R05-4864、Polyethyleneimine (PEI), 牛血清白蛋白 (BSA)、蛋白酶抑制剂 (PMSF) 均购自

Sigma 公司, Folin- 酚试剂购自华威科仪公司, Tris-HCl Buffer pH7.4 (50mM Tris-HCl Buffer, 1mMEDTA, 5mM MgCl₂, 1mM PMSF, 0.1% NaN₃, 3 μg/mL 蛋白酶抑制剂), 其他试剂均为分析纯 (北京化学试剂公司)。

[0222] 受试药物: 化合物 1-28 (参见表 1), 共 28 个化合物

[0223] 实验方法:

[0224] 1) 提取大鼠心脏 TSP0 膜蛋白:

[0225] 用 Wister 大鼠断头处死后, 迅速分离出心脏和脑皮质, 称量后加入 10 倍体积的 Tris-HCl 缓冲液 [50mM Tris-HCl, 5mM MgCl₂, 6H₂O, 1mM EDTA, 0.5% (W/V) BSA, 1mM PMSF, 3 μg/mL 蛋白酶抑制剂, 0.1% NaN₃, 0.32M Sucrose, pH7.4], 用匀浆器 15000rpm/min 进行匀浆, 每次 30 秒, 共 5 次。匀浆液经 1000×g 离心 10 分钟, 取上清液再用 30000×g 离心 20 分钟, 收集沉淀, 用原重量的 10 倍体积同样缓冲液重新悬浮, 再用 30000×g 离心 20 分钟, 取沉淀用不含 Sucrose 的相同缓冲液洗涤, 并用同样的 30000×g 条件离心 20 分钟, 最后将得到的沉淀用以上缓冲液悬浮, 分装后在 -80℃ 保存备用 (整个操作过程要在冰浴条件下 (4℃) 进行)。

[0226] 2) 蛋白质含量的测定 (Folin 法)

[0227] 样品 100 μL, 内含 BSA 5-100 μg (作标准曲线用) 或待测样品, 不足 100 μL 者用水补足, 加试剂甲 (①含 4% 碳酸钠及 0.2% 酒石酸钠 (Na₂C₄H₉O₆·2H₂O) 的 0.2N NaOH 溶液, ② 4% 硫酸铜 (CuSO₄·5H₂O) 水溶液, 将①和②按 100 : 1 的比例混合均匀, 即为试剂甲, 配制后一天内使用) 100 μL, 混合后放在室温反应 10 分钟, 再加试剂乙 (Folin 酚试剂, 最后浓度为 1N) 20 μL, 立即混匀, 置 50℃ 水浴中, 孵温 15 分钟, 取 200 μL 用微量多道扫描光密度计, 波长 690nm, 光程 0.6cm, 测光密度值, 用 H₂O 100 μL 代替样品作空白对照。

[0228] 3) 药物对受体 (鼠心脏 TSP0) 与放射性配体 (³H-PK11195) 结合的竞争实验:

[0229]

总结管	测试管	非特异 结合管
○○ ○○	○○○○○○○○○○ ○○○○○○○○○	○○ ○○

[0230] (1) 在 30℃ 反应器中摆放试管。

[0231] (2) 所有管中依次加入 20 μg 受体蛋白量;

[0232] (3) 测试管中依次加入 20 μL 一定浓度的药物;

[0233] (4) 非特异结合管中加入 20 μL 非标配体 (PK11195), 非标配体终浓度为 0.1mM, 预先反应 30 分钟;

[0234] (5) 全部试管依次加入 25 μL ³H-PK11195, 标记配体终浓度为 1.5nM;

[0235] (6) 用 Tris-HCl Buffer pH7.4 补足所有反应管体积为 200 μL;

[0236] (7) 在 30℃ 反应条件下反应 1 小时;

[0237] (8) 然后点样于 49 型玻璃纤维滤纸上, 经负压抽滤, 再用冰冷的 Buffer 洗涤 10 次, 每次 2mL, 抽干滤膜, 将滤膜取出烘干后, 放在闪烁瓶中, 加 1mL 闪烁液, 避光保存 24 小时后, 用 LS6500 型液闪计数仪测定放射性强度。

[0238] 实验结果:

[0239] (1) 用大鼠心脏分离制备的 TSP0 作为药物筛选靶点, 通过与放射性配体 (³H-PK11195) 结合实验, 筛选了 29 个化合物, 其中 Ro5-4864 作为阳性对照, 分别对 29 个化合物作出竞争性抑制实验。筛选结果表明: 所筛选化合物与阳性对照相比, 竞争性抑制作用

如表 2 所示：

[0240] 表 2 :TSPO 配体化合物的筛选结果 (n = 6 次)

[0241]

化合物	抑制率 (%)		
	$1 \times 10^{-5}M$	$1 \times 10^{-7}M$	$1 \times 10^{-9}M$
R05-4864 (阳性对照)	100	82	57
化合物 1	100	87	12
化合物 2	100	59	0
化合物 3	100	25	0
化合物 4	100	50	0
化合物 5	100	43	0
化合物 6	70	0	0
化合物 7	99	72	10
化合物 8	100	89	30
化合物 9	86	8	0
化合物 10	100	85	23
化合物 11	100	65	29
化合物 12	80	20	0
化合物 13	97	89	42
化合物 14	97	66	14
化合物 15	90	15	0
化合物 16	72	41	0
化合物 17	83	9	0
化合物 18	69	32	0
化合物 19	94	76	0
化合物 20	61	63	0
化合物 21	43	11	0
化合物 22	63	9	4
化合物 23	85	2	3
化合物 24	17	3	0
化合物 25	31	0	0
化合物 26	48	1	0
化合物 27	91	65	0
化合物 28	84	33	0

[0242] 进一步分别对上述筛选发现的较高结合活性的化合物 1、7、8、10、11、13 及 14 进行 10^{-3} - $10^{-12}M$ 九个浓度梯度的放射性配体竞争结合试验,通过作图拟合分别求出其各自的

IC₅₀和 K_i值,结果见表 3。

[0243] 表 3 :部分活性化合物对分离纯化的 TSPO 的活性

[0244]

化合物	IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)
Ro 5-4864	0.68	0.29
化合物 1	16.86	7.17
化合物 7	115.60	49.19
化合物 8	21.94	9.34
化合物 10	26.05	11.09
化合物 11	15.64	6.66
化合物 13	6.99	2.97
化合物 14	91.02	38.73

[0245] 下面的实施例 42-44 为动物行为学实验,包括 :小鼠开场自发活动试验、小鼠悬尾试验、以及小鼠高架十字迷宫试验。

[0246] 动物 :ICR 小鼠 (来源 :维通利华实验动物有限公司),雄性,体重 20-24g。

[0247] 药物 :化合物 8、化合物 10、化合物 11、化合物 13、地西洋 (DZP)、去甲丙咪嗪 (DMI)

[0248] 实施例 42:小鼠开场自发活动试验

[0249] 实验原理 :目的是考察药物对中枢神经兴奋性的影响,以排除由于中枢兴奋作用导致的抗焦虑、抗抑郁行为假阳性反应。给药后观察是否有明显的中枢兴奋或抑制作用,若观察指标与空白对照相当则表明没有明显的中枢兴奋或抑制作用,若观察指标显著高于空白对照,则有明显的中枢兴奋作用 ;反之,则有中枢抑制作用。

[0250] 1) 实验装置 :小鼠开场箱为无色透明有机玻璃箱 (30×36×25cm),底面划分 9 格。

[0251] 2) 实验操作 :灌胃给予化合物 8、化合物 10、化合物 11 和化合物 13 (分别有 0.03、0.3、3mg/kg 三个剂量组)和空白对照 (蒸馏水,DW),55min 后开始实验。实验时,将小鼠放入开场自发活动观察箱的中心区域,立即开始计时,人工记录 5min 内小鼠的自发活动。(观察指标 :跨格数、站立次数)

[0252] 3) 实验结果 :如图 1 和 2 所示。其中,

[0253] 化合物 8 与 10,在 0.03、0.3、3mg/kg 剂量上两个指标都与对照相当,表明化合物 8 与 10 没有明显的中枢兴奋或抑制作用 ;

[0254] 化合物 11 只有 3mg/kg 剂量上在两个指标上与对照相当,在 0.03 和 0.3mg/kg 都明显低于对照,提示其可能有中枢抑制作用 ;

[0255] 化合物 13 在 0.03、0.3、3mg/kg 剂量上都明显低于对照 (DW),并且活动性有随剂量增加而下降的趋势,提示其有一定的中枢抑制作用。

[0256] 实施例 43:小鼠悬尾试验

[0257] 实验原理 :小鼠悬尾法 (tail suspension test),由 Steru 等 (1985) 建立的一种急性行为绝望模型,在此模型中,小鼠为逃脱不适体位尽力挣扎,挣扎无效而产生间歇性的不动状态被视为“绝望状态”,经典的抗抑郁剂 (如三环类、SSRI 类等)均可显著缩短小鼠不动时间。该模型操作简单,预测性较好,是最为常用的抗抑郁药物筛选模型。

[0258] 1) 实验装置 :小鼠悬尾箱为 25×25×35cm,顶板中心绳连一个小夹子。

[0259] 2) 实验方法 :昆明种雄性小鼠,体重 20-25g,分别灌胃给予化合物 8、空白对照蒸馏水 (distilled water, DW) 和阳性对照药去甲丙咪嗪 (desipramine, DMI) 1 小时后,用胶

布粘在小鼠尾端 2cm 处,胶布用夹子夹住,使小鼠呈倒悬体位,头部离悬尾箱底面约 5cm。同时开始计时观察 6min,用秒表记录后 4min 内小鼠累计不动时间。实验方法:昆明种雄性小鼠,体重 20-25g,分别灌胃给予化合物 8、空白对照蒸馏水 (distilled water, DW) 和阳性对照药去甲丙咪嗪 (desipramine, DMI) 1 小时后,判断标准以动物停止挣扎,身体呈静止垂直倒悬状态为标准不动状态。化合物 8 溶于蒸馏水,剂量分别为 0.1、0.3、1mg/kg,给药容积为 10mL/kg;去甲丙咪嗪的剂量 30mg/kg 为产生抗抑郁活性的最小有效剂量。

[0260] 3) 实验结果,如图 3 所示。

[0261] 由图 3 可见,灌胃给予化合物 8 后在小鼠悬尾实验中表现出了优于阳性对照去甲丙咪嗪 (DMI) 的抗抑郁活性,并且药效与剂量呈倒 U 型分布关系。

[0262] 实施例 44:小鼠高架十字迷宫试验

[0263] 实验原理:本试验是将动物置于迷宫的中央区,然后在一定的时间内观察动物分别进入开臂和闭臂的时间和次数,由于开臂和外界相通,对动物来说具有一定的新奇性同时又具有一定的威胁性,动物在产生探究好奇心的同时也会产生焦虑反应。如果焦虑水平高,则动物会离开开臂退缩到闭臂中,反之则在开臂停留更多的时间,对开臂的探究次数也增多。经典的抗焦虑药物(如苯并二氮杂 **䆶**类)在不影响入臂总次数和总时间的前提下,选择性增加动物对开臂的探究行为。

[0264] 1) 实验装置:小鼠高架十字迷宫为十字型无色透明有机玻璃箱,臂长 30cm,宽 5cm,闭臂侧面用高 15cm 的侧壁围挡,顶部开放;开臂完全开放;开、闭臂交接区(中央区)5×5cm。整个装置架高,距离地面 45cm。

[0265] 2) 实验操作:昆明种雄性小鼠,体重 20-25g,分别灌胃给予化合物 8、空白对照蒸馏水 (DW) 1h 后,或腹腔注射阳性对照药地西洋 (DZP) 30min 后进行观察。观察时,将动物放在中央区,头朝开臂,立即开始计时 5min,观察者在离迷宫 1m 以外,计数小鼠分别进入开臂和闭臂的次数及分别在两臂停留的时间。

[0266] 化合物 8 分别为 0.1、0.3、1mg/kg 三个剂量;地西洋的剂量 2mg/kg 为产生抗焦虑的最小有效剂量。

[0267] 观察指标:入开臂次数百分比 = 入开臂次数 / (入开臂次数 + 入闭臂次数)

[0268] 开臂停留时间百分比 = 开臂停留时间 / (开臂停留时间 + 闭臂停留时间)

[0269] 判断标准:进入开、闭臂以四肢全部跨入为准

[0270] 实验结果:如图 4 所示。同法对化合物 10、化合物 11 和化合物 13,在 0.03、0.3、3mg/kg 三个剂量上,以空白对照蒸馏水 (DW) 进行了实验,实验结果如图 5、6 所示。

[0271] 由图 4 可见,灌胃给予化合物 8 在小鼠高架十字迷宫中,在 0.1、0.3、1mg/kg 剂量上可相对增加小鼠进入开臂的次数和时间,而对进入开臂与闭臂的总次数和总时间没有明显影响。与溶剂对照蒸馏水 (DW) 组比较,0.3mg/kg 组入开臂百分比和开臂停留时间百分比具有显著性差异,提示化合物 8 有明显的抗焦虑作用。

[0272] 化合物 8,在 0.3mg/kg 有明显的抗焦虑作用。

[0273] 化合物 10,在 0.03、0.3mg/kg 剂量上与对照相当,在 3mg/kg 剂量上显著高于对照。提示化合物 10 有明显的抗焦虑作用,其抗焦虑起效剂量高于化合物 8。

[0274] 化合物 11,只有在入开臂次数百分比中,在 0.03 剂量上与对照相当,在其余剂量和指标上明显低于对照;提示化合物 11 在该模型上无明显抗焦虑效应。

[0275] 化合物 13, 在 0.03、0.3、3mg/kg 剂量上所有指标都明显低于对照 ;提示化合物 13 在该模型上无明显的抗焦虑作用。

[0276] 尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述, 本领域技术人员将会理解。根据已经公开的所有教导, 可以对那些细节进行各种修改和替换, 这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

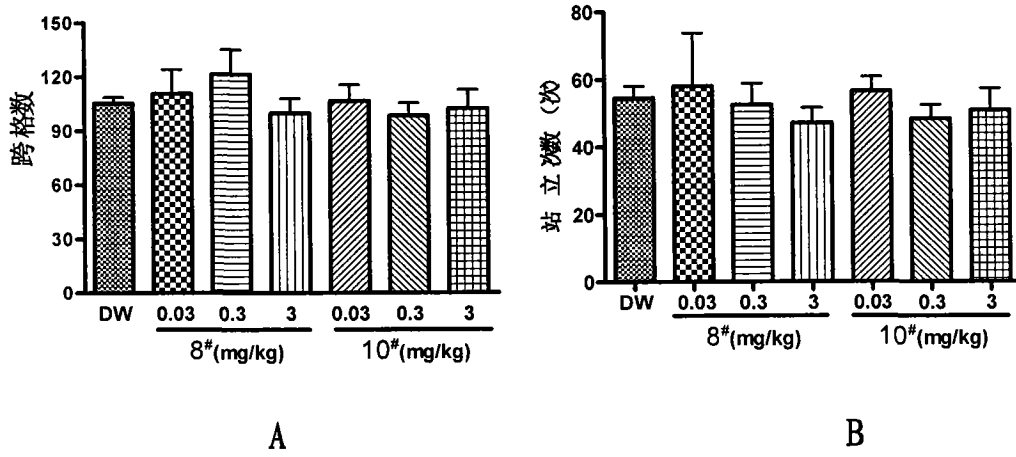


图 1

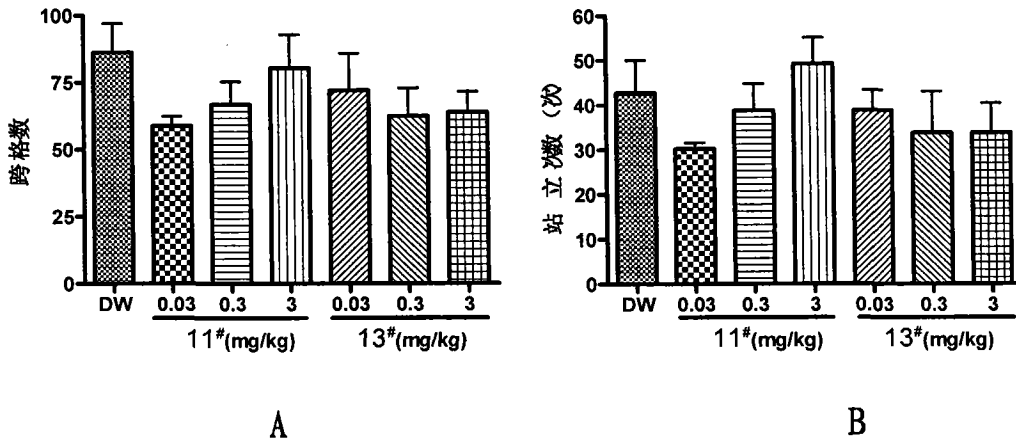


图 2

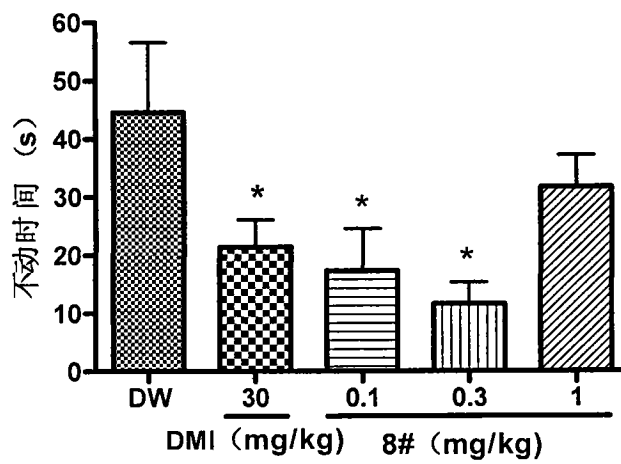


图 3

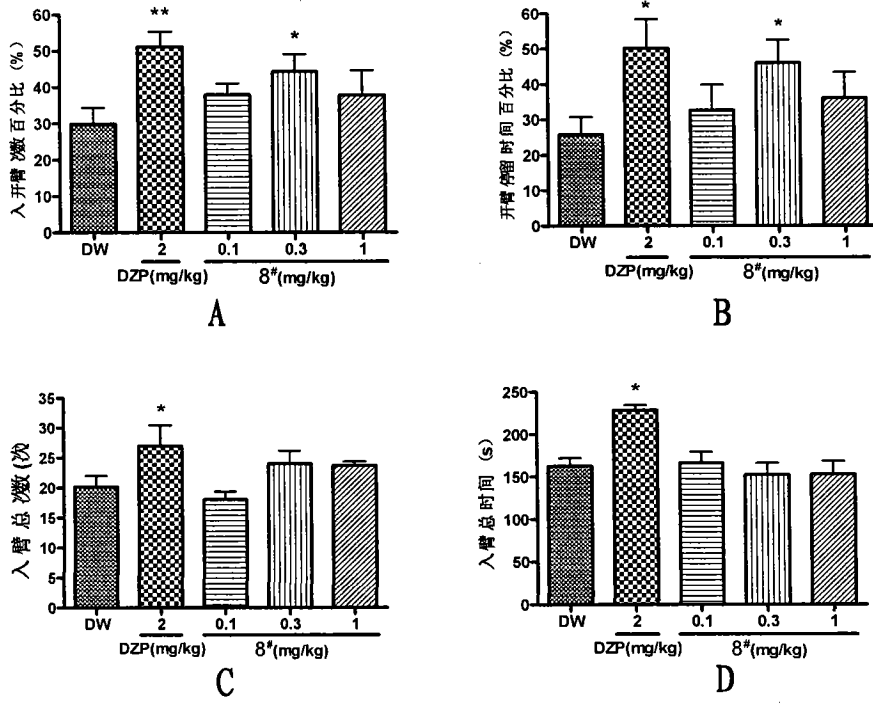


图 4

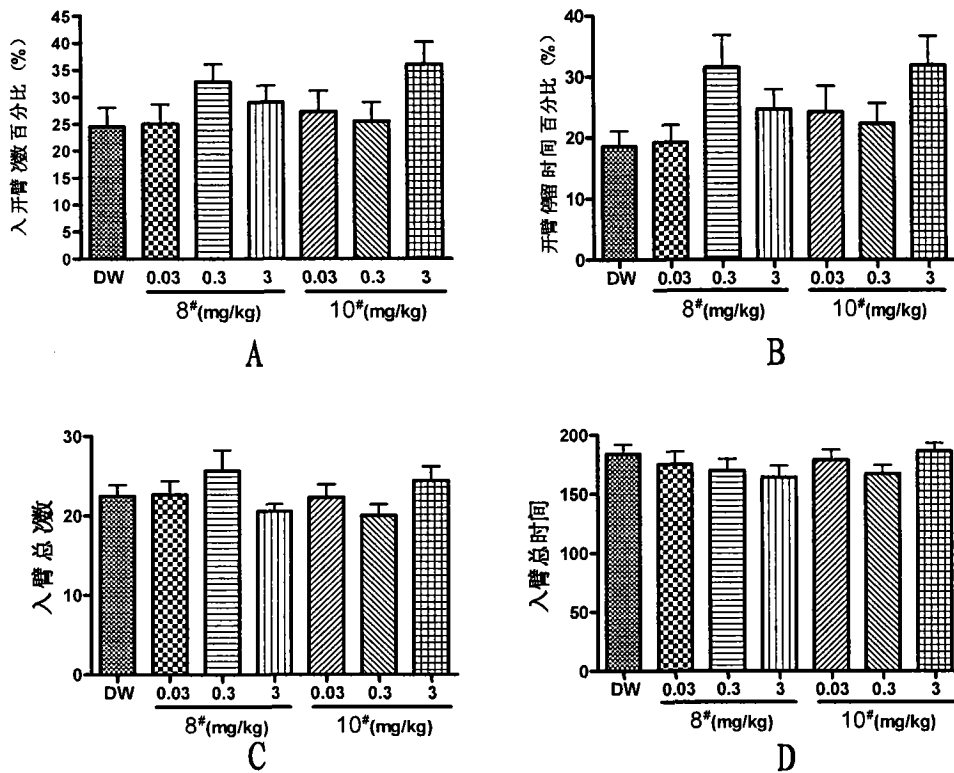


图 5

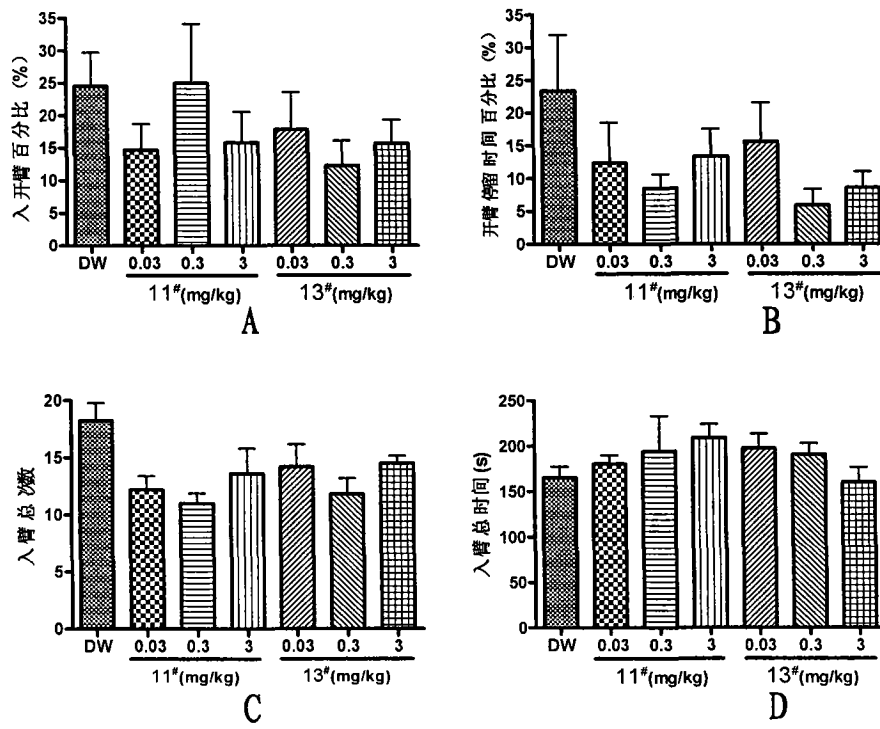


图 6