



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107018661 A

(43)申请公布日 2017.08.04

(21)申请号 201580041302.6

(22)申请日 2015.07.30

(30)优先权数据

14179601.1 2014.08.01 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.01.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/067534 2015.07.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/016382 EN 2016.02.04

(71)申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路30号

(72)发明人 S.康德-赛德 M.L.M.范戈尔

M.L.马丁-马丁

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 彭昶 黄希贵

(51)Int.Cl.

G07D 487/04(2006.01)

A61K 31/4985(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/18(2006.01)

权利要求书3页 说明书45页

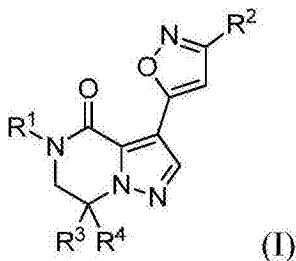
(54)发明名称

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

(57)摘要

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

1. 一种具有化学式 (I) 的化合物



或其立体异构形式, 其中

R^1 是苯基或 2-吡啶基, 其中的每个可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-OH、-CN、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、-O- C_{1-4} 烷基、单卤代- C_{1-4} 烷基氧基、多卤代- C_{1-4} 烷基氧基、 SF_5 、 C_{1-4} 烷基硫基、单卤代- C_{1-4} 烷基硫基、多卤代- C_{1-4} 烷基硫基;

R^2 选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、 C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-OH、 C_{3-7} 环烷基、单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、 $NR^{5a}R^{5b}$ 、芳基、以及 Het;

其中

芳基是可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基, 该组由以下各项组成: 卤素、 C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-OH、单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基、-CN、-O- C_{1-4} 烷基、-OH、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、- $NR^{6a}R^{6b}$ 、-NHC(O) C_{1-4} 烷基、-C(O) $NR^{6a}R^{6b}$ 、-C(O)NH[C(O) C_{1-4} 烷基]、-S(O) $_2NR^{6a}R^{6b}$ 、-S(O) $_2NH[C(O)C_{1-4}$ 烷基]、以及-SO $_2$ - C_{1-4} 烷基;

Het 选自下组, 该组由以下各项组成: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、以及哒嗪基, 其中的每个可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、 C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-OH、单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基、-CN、-O- C_{1-4} 烷基、-OH、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、- $NR^{6a}R^{6b}$ 、-NHC(O) C_{1-4} 烷基、-C(O) $NR^{6a}R^{6b}$ 、-C(O)NH[C(O) C_{1-4} 烷基]、-S(O) $_2NR^{6a}R^{6b}$ 、-S(O) $_2NH[C(O)C_{1-4}$ 烷基]、以及-SO $_2$ - C_{1-4} 烷基;

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;

R^3 是氢或 C_{1-4} 烷基;

R^4 选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、 C_{1-4} 烷基、单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、以及- C_{1-4} 烷基-OH;

或其一种 N-氧化物、或药学上可接受的盐或溶剂化物。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 或其立体异构形式, 其中

R^1 是苯基或 2-吡啶基, 其中的每个可任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、 C_{1-4} 烷基、以及单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基;

R^2 选自下组, 该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、- $NR^{5a}R^{5b}$ 、芳基、以及 Het; 其中

芳基是苯基;

Het 选自下组, 该组由以下各项组成: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、以及哒嗪基, 其中的每个可任选地被一个选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、 C_{1-4} 烷基、以及- $NR^{6a}R^{6b}$;

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 和 R^{6b} 各自是氢;

R^3 是氢;

R⁴是C₁₋₄烷基；

或其一种N-氧化物、或药学上可接受的盐或溶剂化物。

3. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构形式,其中

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

R²选自下组,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基、-NR^{5a}R^{5b}、芳基、以及Het;其中

芳基是苯基;

Het选自下组,该组由以下各项组成:吡啶基以及吡嗪基,其中的每个可任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基、以及-NR^{6a}R^{6b};

R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}和R^{6b}各自是氢;

R³是氢;

R⁴是C₁₋₄烷基;

或其一种N-氧化物、或药学上可接受的盐或溶剂化物。

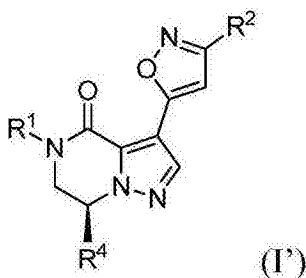
4. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构形式,其中

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

R²选自下组,该组由以下各项组成:甲基、吡啶基、被NH₂取代的吡啶基和吡嗪基;

或其一种N-氧化物、或药学上可接受的盐或溶剂化物。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中R³是氢并且R⁴是不同于氢的取代基,该化合物具有如在化学式(I')中所描绘的构型



其中6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮核心、R¹和R²处于图形的平面中并且R⁴投影在该图形平面的上方;并且其余的变量是如在权利要求1中所定义的;或其一种N-氧化物、或药学上可接受的盐或溶剂化物。

6. 一种药物组合物,包括治疗有效量的如在权利要求1至5任一项中所定义的化合物以及一种药学上可接受的载体或赋形剂。

7. 如权利要求1至5中任一项所定义的化合物,用作一种药物。

8. 根据权利要求7所述的化合物,用于在治疗或预防选自下组的中枢神经系统病症或疾病中使用,该组由以下各项组成:心境障碍;谵妄、痴呆、遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍。

9. 根据权利要求7所述的化合物,用于在治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统的障碍、病症和疾病中使用:抑郁障碍;神经认知障碍;神经发育障碍;物质相关性障碍和成瘾性障碍;精神分裂症谱系以及其他精神障碍;躯体症状障碍以及相关障碍;以及嗜睡障

碍。

10. 根据权利要求8使用的化合物,其中这些中枢神经系统病症或疾病选自:痴呆或神经认知障碍、重性抑郁障碍、抑郁、难治性抑郁症、注意力缺陷/多动障碍以及精神分裂症。

11. 一种用于制备如权利要求6所定义的药物组合物的方法,其特征在于将一种药学上可接受的载体与治疗有效量的如在权利要求1至5任一项中所定义的化合物充分混合。

12. 一种治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统障碍或病症的方法:心境障碍;谵妄、痴呆、遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍,该方法包括向一位对其有需要的受试者给予治疗有效量的如在权利要求1至5任一项中所定义的化合物。

13. 一种治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统障碍或病症的方法:抑郁障碍;神经认知障碍;神经发育障碍;物质相关性障碍和成瘾性障碍;精神分裂症谱系以及其他精神障碍;躯体症状障碍以及相关障碍;以及嗜睡障碍;该方法包括向一位对其有需要的受试者给予治疗有效量的根据权利要求1至5任一项中所定义的化合物。

14. 根据权利要求12所述的方法,其中这些中枢神经系统病症或疾病选自以下各项:痴呆、神经认知障碍、重性抑郁障碍、抑郁、难治性抑郁症、注意力缺陷/多动障碍以及精神分裂症。

15. 一种产品,该产品包括如在权利要求1至5任一项中所定义的化合物以及一种另外的药物试剂,作为一种组合制剂在治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病中同时、分开或顺序使用:抑郁障碍;神经认知障碍;神经发育障碍;物质相关性障碍和成瘾性障碍;精神分裂症谱系以及其他精神障碍;躯体症状障碍以及相关障碍;以及嗜睡障碍。

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

发明领域

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

[0002] 发明背景

[0003] CNS中的谷氨酸能系统是在若干大脑功能中发挥关键作用的神经递质系统之一。代谢型谷氨酸受体(mGluR)属于G-蛋白偶联家族,并且迄今已鉴定出八种分布于不同大脑区域中的不同的亚型(Ferraguti(菲拉古迪)&Shigemoto(茂源),Cell&Tissue Research(细胞与组织研究),326:483-504,2006)。mGluR通过结合谷氨酸在CNS中参与突触传递和神经元兴奋性的调节。这激活该受体以吸引细胞内信号传递伴侣,从而导致细胞事件(Niswender(尼斯文德尔)&Conn(康恩),Annual Review of Pharmacology&Toxicology(药理学与毒理学年评)50:295-322,2010)。

[0004] 基于mGluR的药理学特性和结构特性,进一步将其划分为三个亚组:组I(mGluR1和mGluR5)、组II(mGluR2和mGluR3)以及组III(mGluR4、mGluR6、mGluR7和mGluR8)。正构(orthosteric)和别构调节的组II配体被认为在不同神经障碍的治疗中是潜在有用的,这些神经障碍包括精神病、心境障碍、阿尔茨海默病以及认知或记忆缺陷。这与它们在大脑区域中的原始定位是一致的,例如皮质、海马体和纹状体(菲拉古迪&茂源,细胞与组织研究,326:483-504,2006)。特别地,报道拮抗剂和负向别构调节剂具有用于治疗心境障碍和认知或记忆机能障碍的潜力。这是基于在经受一系列被认为与这些临床综合征有关的实验条件的实验动物中用组II受体拮抗剂和负向别构调节剂的发现的(Goeldner(戈尔德纳)等人,Neuropharmacology(神经药理学)64:337-346,2013)。例如,在患有对于进行的抗抑郁治疗具有不充分响应的重性抑郁障碍的患者的辅助性治疗中用mGluR2/3拮抗剂decoglurant R04995819(F.霍夫曼罗氏有限公司(F.Hoffmann-La Roche Ltd.))进行临床试验(检索于2014年2月19日的临床试验政府标识符(ClinicalTrials.gov Identifier)NCT01457677)。

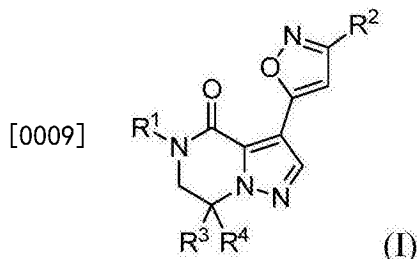
[0005] WO 2013066736(默沙东公司(Merck Sharp&Dohme Corp.))描述了作为mGluR2NAM的喹啉羧酰胺和喹啉脒化合物。WO 2013174822(多曼治疗公司(Domain Therapeutics))描述了4H-吡唑并[1,5-a]喹啉-5-酮和4H-吡咯并[1,2-a]-喹啉-5-酮及其体外mGluR2NAM活性。WO 2014064028(F.霍夫曼罗氏股份公司(F.Hoffman-La Roche AG))披露了mGlu2/3负向别构调节剂的一种选择及其在自闭症谱系障碍(ASD)的治疗中的潜在用途。

[0006] 组II受体主要位于突触前神经末端,在其中它们对一个负反馈回路施加影响以将谷氨酸释放进突触中(Kelmendi(开尔门蒂)等人,Primary Psychiatry(初级精神病学)13:80-86,2006)。所以,拮抗剂或负向别构调节剂对这些受体的功能的抑制移除了谷氨酸释放的障碍,从而导致增强的谷氨酸能信号传递。相信这一效应成为了在用组II受体的抑制剂的临床前种类中观察到的抗抑郁样效应和促认知(procognitive)效应的基础。另外,用组

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

[0007] 发明说明书

[0008] 本发明针对具有化学式(I)的6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮衍生物



[0010] 及其立体异构形式,其中

[0011] R¹是各自可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基或2-吡啶基,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基、单卤代-C₁₋₄烷基、多卤代-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-OH、-CN、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、-O-C₁₋₄烷基、单卤代-C₁₋₄烷基氧基、多卤代-C₁₋₄烷基氧基、多卤代-C₁₋₄烷基氧基、SF₅、C₁₋₄烷硫基、单卤代-C₁₋₄烷硫基和多卤代-C₁₋₄烷硫基;

[0012] R²选自下组,该组由以下各项组成:氢、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-OH、C₃₋₇环烷基、单卤代-C₁₋₄烷基、多卤代-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、NR^{5a}R^{5b}、芳基、以及Het;其中

[0013] 芳基是可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-OH、单卤代-C₁₋₄烷基、多卤代-C₁₋₄烷基、-CN、-O-C₁₋₄烷基、-OH、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-NR^{6a}R^{6b}、-NHC(O)C₁₋₄烷基、-C(O)NR^{6a}R^{6b}、-C(O)NH[C(O)C₁₋₄烷基]、-S(O)₂NR^{6a}R^{6b}、-S(O)₂NH[C(O)C₁₋₄烷基]、以及-SO₂-C₁₋₄烷基;

[0014] Het选自下组,该组由以下各项组成:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、以及哒嗪基,它们中的每一个各自被独立地选自下组的一个或多个取代基任选地取代,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-OH、单卤代-C₁₋₄烷基、多卤代-C₁₋₄烷基、-CN、-O-C₁₋₄烷基、-OH、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-NR^{6a}R^{6b}、-NHC(O)C₁₋₄烷基、-C(O)NR^{6a}R^{6b}、-C(O)NH[C(O)C₁₋₄烷基]、-S(O)₂NR^{6a}R^{6b}、-S(O)₂NH[C(O)C₁₋₄烷基]、以及-SO₂-C₁₋₄烷基;

[0015] R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}以及R^{6b}各自独立地选自氢和C₁₋₄烷基;

[0016] R³选自氢和C₁₋₄烷基;

[0017] R⁴选自下组,该组由以下各项组成:氢、C₁₋₄烷基、单卤代-C₁₋₄烷基、多卤代-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、以及-C₁₋₄烷基-OH;

[0018] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0019] 本发明还涉及包括一个治疗有效量的具有化学式(I)的化合物以及一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0020] 额外地,本发明涉及一种用于作为药物而使用的具有化学式(I)的化合物,并且涉及一种用于在选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病的治疗中或预防中使用的具有化

学式(I)的化合物:心境障碍;谵妄,痴呆,遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍(hypersomnic sleep disorder)。

[0021] 本发明还涉及一种与另外的药物试剂组合的具有化学式(I)的化合物用于在治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病中使用的用途:心境障碍;谵妄,痴呆,遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍。

[0022] 此外,本发明涉及一种用于制备根据本发明的药物组合物的方法,其特征在于将一种药学上可接受的载体与一个治疗有效量的具有化学式(I)的化合物充分混合。

[0023] 本发明还涉及一种治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统障碍的方法:心境障碍;谵妄,痴呆,遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍,该方法包括向一位对其有需要的受试者给予一个治疗有效量的具有化学式(I)的化合物或一个治疗有效量的根据本发明的药物组合物。

[0024] 本发明还涉及一种作为在治疗或预防选自以下各项的中枢神经系统病症或疾病中同时、分开或顺序使用的组合制剂的产品:心境障碍;谵妄,痴呆,遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍,该产品包括一种具有化学式(I)的化合物以及一种另外的药物试剂。

[0025] 本发明还涉及被设计为不可逆地结合至mGluR2受体的6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮衍生物。

[0026] 发明详细说明

[0027] 本发明具体涉及具有如在上文所定义的化学式(I)的化合物及其立体异构形式,其中

[0028] R^1 是各自可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基或2-吡啶基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-OH、-CN、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、-O- C_{1-4} 烷基、单卤代- C_{1-4} 烷基氧基、多卤代- C_{1-4} 烷基氧基、 SF_5 、 C_{1-4} 烷硫基、单卤代- C_{1-4} 烷硫基、多卤代- C_{1-4} 烷硫基;

[0029] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-OH、 C_{3-7} 环烷基、单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、- $NR^{5a}R^{5b}$ 、芳基、以及Het;其中

[0030] 芳基是可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、以及- $NR^{6a}R^{6b}$;

[0031] Het选自下组,该组由以下各项组成:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、以及哒嗪基,其中的每个可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、以及- $NR^{6a}R^{6b}$;

[0032] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 以及 R^{6b} 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;

[0033] R^3 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

[0034] R^4 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 C_{1-4} 烷基、单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、以及- C_{1-4} 烷基-OH;

[0035] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0036] 在一个另外的实施例中,本发明涉及具有如在上文所定义的化学式(I)的化合物及其立体异构形式,其中

[0037] R^1 是苯基或2-吡啶基,各自被各自独立地选自下组的一个、两个或三个取代基任选地取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、以及单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基;

[0038] R^2 选自下组,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、- $NR^{5a}R^{5b}$ 、芳基、以及Het;其中

[0039] 芳基是苯基;

[0040] Het选自下组,该组由以下各项组成:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、以及哒嗪基,其中的每个可任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、以及- $NR^{6a}R^{6b}$;

[0041] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 和 R^{6b} 各自是氢;

[0042] R^3 选自氢;

[0043] R^4 是 C_{1-4} 烷基;

[0044] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0045] 在一个另外的实施例中,本发明涉及具有如在上文所定义的化学式(I)的化合物及其立体异构形式,其中

[0046] R^1 是可任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、以及单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基;

[0047] R^2 选自下组,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、- $NR^{5a}R^{5b}$ 、芳基、以及Het;其中

[0048] 芳基是苯基;

[0049] Het选自下组,该组由以下各项组成:吡啶基、以及吡嗪基,其中的每个可任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、以及

[0050] - $NR^{6a}R^{6b}$;

[0051] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 和 R^{6b} 各自是氢;

[0052] R^3 选自氢;

[0053] R^4 是 C_{1-4} 烷基;

[0054] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0055] 在一个另外的实施例中,本发明涉及具有如在上文所定义的化学式(I)的化合物及其立体异构形式,其中

[0056] R^1 是被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、以及多卤代 C_{1-4} 烷基;

[0057] R^2 是甲基,被 NH_2 任选地取代的吡啶基;或吡嗪基;

[0058] 并且 R^3 和 R^4 是如在此所定义的;

[0059] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0060] 在一个另外的实施例中,本发明涉及具有如在上文所定义的化学式(I)的化合物及其立体异构形式,其中

[0061] R^1 是被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组

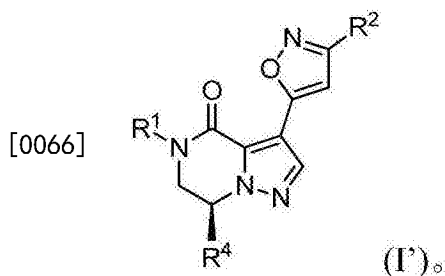
成:卤素、以及多卤代C₁₋₄烷基;

[0062] R²是被NH₂取代的吡啶基;或吡嗪基;

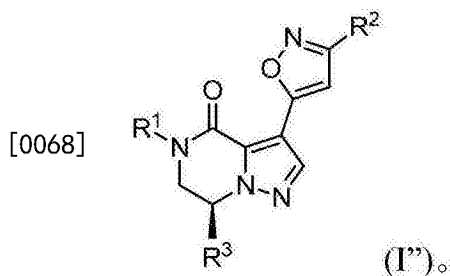
[0063] 并且>CR³R⁴是>CH(CH₃);

[0064] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0065] 在另一个实施例中,本发明涉及如本文定义的具有化学式(I)的化合物,其中R³是氢并且R⁴是与具有如下学式(I')所示的构型的氢不同的取代基,其中6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮核心、R¹和R²在图的平面中,并且R⁴投影在图的平面上方(用粗体楔显示的键),并且其余变量如本文的化学式(I)中所定义



[0067] 在一个仍进一步的实施例中,本发明涉及具有如在此所定义的化学式(I)的化合物,其中R⁴是氢并且R³是一个例如,具有如在下面的化学式(I'')中所描绘的构型的、不同于氢的取代基(例如C₁₋₄烷基取代基),其中6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮是核心、R¹和R²处于图形的平面中并且R³投影在该图形平面的上方(用粗体楔形示出键),并且其余的变量是如在此的化学式(I)中所定义的



[0069] 根据本发明的具体化合物包括:

[0070] (7S)-7-甲基-3-(3-甲基异噁唑-5-基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0071] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-3-(3-甲基异噁唑-5-基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0072] (7S)-3-[3-(6-氨基-3-吡啶基)异噁唑-5-基]-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0073] (7S)-3-(3-氨基异噁唑-5-基)-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0074] (7S)-7-甲基-3-[3-(3-吡啶基)异噁唑-5-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0075] (7S)-7-甲基-3-(3-苯基异噁唑-5-基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0076] (7S)-3-[3-(6-氨基-3-吡啶基)异噁唑-5-基]-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-

甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

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

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

[0079] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-3-[3-(3-吡啶基)异噁唑-5-基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0080] (7S)-3-[3-(5-氟-3-吡啶基)异噁唑-5-基]-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0081] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-3-[3-(5-氟-3-吡啶基)异噁唑-5-基]-7-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0082] (7S)-7-甲基-3-(3-吡嗪-2-基异噁唑-5-基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0083] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-3-(3-吡嗪-2-基异噁唑-5-基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0084] (7S)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-3-[3-(2-吡啶基)异噁唑-5-基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0085] (7S)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-3-(3-吡嗪-2-基异噁唑-5-基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0086] (7S)-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-3-[3-(3-吡啶基)异噁唑-5-基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0087] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-3-[3-(4-甲基-3-吡啶基)异噁唑-5-基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0088] (7S)-3-[3-(5-氟-3-吡啶基)异噁唑-5-基]-7-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

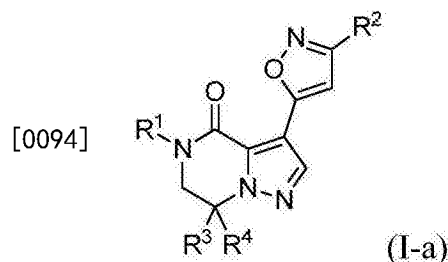
[0089] (7S)-7-甲基-3-[3-(4-甲基-3-吡啶基)异噁唑-5-基]-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0090] (7S)-7-甲基-3-[3-(4-甲基-3-吡啶基)异噁唑-5-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮;

[0091] 以及此类化合物的药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0092] 本发明进一步涉及被设计为不可逆地结合至mGluR2受体的衍生物,具体涉及其别构口袋。

[0093] 在一个实施例中,这些化合物具有化学式(I-a)



[0095] 及其立体异构形式,其中

[0096] R^1 是各自可任选地被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基或2-吡啶基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基、单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-OH、-CN、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、-O- C_{1-4} 烷基、单卤代- C_{1-4} 烷基氧基、多卤代- C_{1-4} 烷基氧基、多卤代- C_{1-4} 烷基氧基、 SF_5 、 C_{1-4} 烷硫基、单卤代- C_{1-4} 烷硫基和多卤代- C_{1-4} 烷硫基;

[0097] R^2 是被-S(O)₂F取代的苯基;

[0098] R^3 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

[0099] R^4 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 C_{1-4} 烷基、单卤代- C_{1-4} 烷基、多卤代- C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、以及- C_{1-4} 烷基-OH;

[0100] 及其N-氧化物、和药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0101] 本发明的化合物的名称是根据由国际理论和应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC))认同的命名法法则产生,并由Accelrys Direct,修订8.0SP1(微软视窗64-位Oracle11)(8.0.100.4),OpenEye:1.2.0产生。在互变异构形式的情况下,产生该结构的描绘的互变异构形式的名称。然而,应该明确的是其他未描绘的互变异构形式也包括在本发明的范围内。

[0102] 定义

[0103] 除非另行说明,如在此单独使用或作为另一个基团的部分而使用的符号“ C_{1-4} 烷基”定义了一个具有从1个至4个碳原子的饱和的直链或支链烃基,例如甲基、乙基、1-丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基-丙基、2-甲基-1-丙基、1,1-二甲基乙基以及类似基团。如在此单独使用或作为另一个基团的部分而使用的符号“- C_{1-4} 烷基-OH”是指在任何碳原子可获得处被一个OH基团取代的如在以前所定义的 C_{1-4} 烷基。

[0104] 如在此单独使用或作为另一个基团的部分而使用的符号“卤素(halogen或halo)”是指氟、氯、溴或碘,其中优选的是氟或氯。

[0105] 如在此单独使用或作为另一个基团的部分而使用的符号“单卤- C_{1-4} 烷基、多卤- C_{1-4} 烷基”是指被1个、2个、3个或在可能的情况下如在以前所定义的被更多个卤素原子取代的如在以前所定义的 C_{1-4} 烷基。

[0106] 如在此使用的符号“ C_{3-7} 环烷基”是指具有从3至7个碳原子的饱和的、环的烃基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。具体的 C_{3-7} 环烷基是环丙基。

[0107] 根据化学式(I)的化合物的N-氧化物形式意指包括其中一个或若干个氮原子被氧化为所谓的N-氧化物的那些具有化学式(I)的化合物,特别是其中在吡啶基基团中的氮原子被氧化的那些N-氧化物。可以遵循熟练人员已知的程序形成N-氧化物。通常可以通过使具有化学式(I)的起始材料与一种适当的有机过氧化物或无机过氧化物反应以进行N-氧化反应。适当的无机过氧化物包括例如,过氧化氢,碱金属(alkali metal)或碱性金属(alkaline metal)过氧化物,如过氧化钠、过氧化钾/适当的有机过氧化物可以包括过氧酸,例如像,过氧苯甲酸或卤素取代的过氧苯甲酸,如3-氯过氧苯甲酸(3-chloroperoxybenzoic acid或3-chloroperbenzoic acid),过氧链烷酸,如过氧乙酸,烷基氢过氧化物,如叔丁基氢过氧化物。适合的溶剂是例如水、低级烷醇(如乙醇和类似物)、烃类(如甲苯)、酮类(如2-丁酮)、卤代烃(如二氯甲烷)以及此类溶剂的混合物。

[0108] 每当术语“取代的”用于本发明时,除非另外指明或上下文中是明确的,它意为指明在使用“取代”的表述中指示的原子或基团上的一个或多个氢(优选从1至3个氢、更优选从1至2个氢、更优选1个氢)被来自所指示组的选择项替代,其条件是未超过正常的化合价,并且该取代导致化学稳定的化合物(即一种足够强健以承受从反应混合物分离至一个有用途的纯度的、并且足够强健以承受被配制到治疗剂中的化合物)。

[0109] 如在此使用的术语“受试者”是指动物,优选地是哺乳动物,最优选地是人类,该受试者是或已经成为治疗、观察或实验的对象。

[0110] 如在此使用的术语“治疗有效量”表示研究员、兽医、医师或其他临床医生寻找的在组织系统、动物或人类中引出生物学或医学反应的活性化合物或药物试剂的量,该反应包括正在被治疗的疾病或障碍的症状的减轻。

[0111] 如在此使用的,术语“组合物”旨在涵盖包括处于特定量的特定成分的产品,连同直接或间接源于处于特定量的特定成分的组合的任何产品。

[0112] 将理解的是一些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物可以包含一个或多个手性中心并且作为立体异构形式存在。

[0113] 如在此使用的术语“本发明的化合物”意为包括具有化学式(I)的化合物及其盐和溶剂化物。

[0114] 如在此使用的,任何具有仅仅显示为实线并且不显示为实楔形键或虚楔形键的键的化学式,或者另外表示为围绕一个或多个原子具有特殊构型(例如R,S)的化学式,考虑每个可能的立体异构体,或者两个或更多个立体异构体的混合物。

[0115] 在上下文中,术语“具有化学式(I)的化合物”意为包括其立体异构体和其互变异构形式。

[0116] 在上文或下文中,术语“立体异构体”、“立体异构形式”或“立体化学同分异构形式”可互换使用。

[0117] 本发明包括为纯立体异构体或为两种或更多种立体异构体的混合物的、本发明的化合物的所有立体异构体。

[0118] 对映异构体是彼此不可重叠镜像的立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物是一种外消旋体或外消旋混合物。

[0119] 非对映体(或非对映异构体)为不是对映体的立体异构体,即它们不是镜像相关的。如果化合物含有双键,那么取代基可以呈E或Z构型。

[0120] 在二价环(部分地)饱和的基团上的取代基可以具有顺式-(cis-)或反式-(trans-)构型,例如,如果化合物包含双取代的环烷基,则取代基可以处于顺式或反式构型。

[0121] 因此,只要化学上可能,本发明包括对映异构体、非对映异构体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物。

[0122] 所有那些术语的含义,例如对映异构体、非对映异构体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物对于本领域普通技术人员是已知的。

[0123] 绝对构型根据坎-殷高-普利洛(Cahn-Ingold-Prelog)系统来规定。不对称原子处的构型由R或S规定。绝对构型未知的经过拆分的立体异构体可以根据它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。举例来说,绝对构型未知的经过拆分的对映异构体可以取决于

它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。

[0124] 当鉴定一种特定立体异构体时,这意指所述立体异构体基本上不含其他异构体,即与其他异构体的关联小于50%,优选地小于20%,更优选地小于10%,甚至更优选地小于5%,特别是小于2%并且最优选地小于1%。因此,当具有化学式(I)的化合物例如被指定为(R)时,这意味着该化合物基本上无(S)异构体;当具有化学式(I)的化合物例如被指定为E时,这意味着该化合物基本上无Z异构体;当具有化学式(I)的化合物例如被指定为顺式时,这意味着该化合物基本上无反式异构体。

[0125] 一些根据化学式(I)的化合物还能以其互变异构形式存在。这样的形式就它们可能存在而言,尽管在以上化学式中未明确指示,但旨在被包括在本发明的范围内。

[0126] 由此断定一种单一化合物能以立体异构和互变异构两种形式存在。

[0127] 为了治疗用途,具有化学式(I)的化合物的盐是其中平衡离子是药学上可接受的那些。然而,药学上不可接受的酸和碱的盐还可以发现例如在药学上可接受化合物的制备或纯化中的用途。所有的盐,不论是药学上可接受的还是不可接受的,均被包括在本发明的范围内。

[0128] 如在上下文提及的药学上可接受的酸加成盐和碱加成盐意为包括具有化学式(I)的化合物能够形成的、治疗有活性的无毒的酸加成盐和碱加成盐形式。可以方便地通过用这种适当的酸来处理碱形式而获得药学上可接受的酸加成盐类。适当的酸包括例如无机酸,例如氢卤酸(例如氢氯酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸等酸类;或有机酸,例如像乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环己氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、扑酸等酸类。相反地,可以通过用适当的碱处理将所述盐形式转化为游离碱形式。

[0129] 还可以通过用适当的有机和无机碱处理将包含酸性质子的具有化学式(I)的化合物转化为它们的无毒金属或胺加成盐形式。适当的碱盐形式包括例如:铵盐、碱金属及碱土金属盐例如锂、钠、钾、镁、钙盐及类似物,与有机碱例如伯、仲及叔脂族及芳族胺,诸如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺的盐、二正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉及异喹啉,苜星(benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明盐、及与氨基酸(像例如精氨酸、赖氨酸以及类似物)的盐。相反地,该盐形式可以通过用酸处理而转化成游离酸形式。

[0130] 术语溶剂化物包括具有化学式(I)的化合物能够形成的其溶剂加成形式以及盐。这样的溶剂加成形式的实例是例如水合物、醇化物等。

[0131] 在本申请的框架中,一种元素(尤其当关于一种根据化学式(I)的化合物提及时)包括这种元素的所有同位素和同位素混合物,是天然存在的或合成地产生的,具有天然丰度或呈一种同位素富集的形式,例如²H。具有化学式(I)的放射性标记化合物可以包括一种选自以下组的放射性同位素,该组由以下各项组成:³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁸F、¹²²I、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br以及⁸²Br。优选地,放射性同位素选自下组,该组由以下各项组成:³H、¹¹C以及¹⁸F。

[0132] 制备

[0133] 根据本发明的这些化合物通常可以通过一系列步骤进行制备,每个这些步骤是熟练人员已知的。特别地,这些化合物可以根据以下合成方法进行制备。

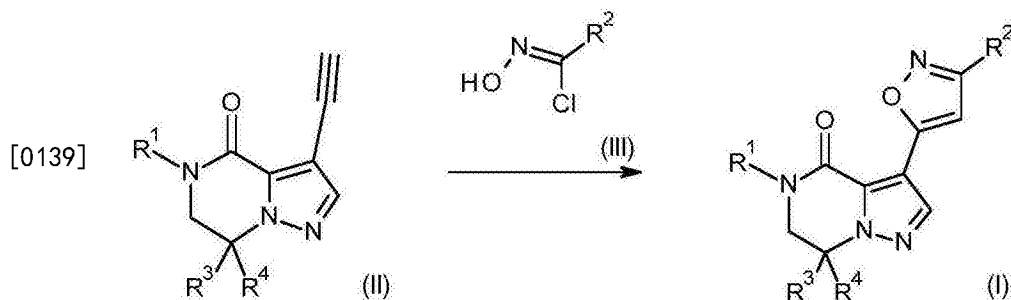
[0134] 具有化学式(I)的化合物能以对映异构体的可以遵循领域已知的拆分程序与彼此分离的外消旋混合物形式合成。可以通过与一种适合的手性酸反应而将具有化学式(I)的外消旋化合物转化为相对应的非对映异构盐形式。随后例如通过选择性的或分步结晶将所述非对映异构盐形式进行分离,并且对映体自此通过碱释放。分离具有化学式(I)的化合物的对映异构形式的一种替代性方式涉及使用一种手性固定相的液相色谱法或手性超临界流体色谱法(SFC)。所述纯的立体化学异构形式还可以衍生自适当起始材料的相对应的纯立体化学异构形式,其条件是该反应立体定向地(stereospecifically)发生。通过由超临界流体色谱法(SFC)分析外消旋混合物,随后SFC比较通过不对称合成而获得的一种或多种分离的对映异构体,随后振动圆二色光谱(VCD)分析一种或多种具体的对映异构体来确定在此报道的本发明的化合物的绝对构型。

[0135] A. 最终化合物的制备

[0136] 实验程序1

[0137] 根据化学式(I)的最终化合物可以根据本领域技术人员已知的反应条件通过具有化学式(II)的炔衍生物与具有化学式(III)的适当的化合物之间的反应来制备。这样的反应条件例如包括在适合的反应条件下,例如在方便的温度(典型地为室温)下,在适合的惰性溶剂如四氢呋喃或甲苯中使用适合的碱(例如三乙胺)持续一段时间以确保反应完成。在反应方案1中,所有变量是如在化学式(I)中所定义的。

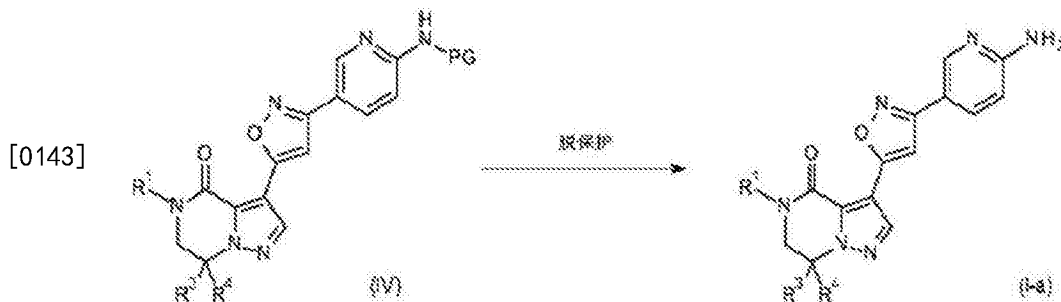
[0138] 反应方案1



[0140] 实验程序2

[0141] 可替代地,可以根据技术人员已知的条件,通过具有化学式(IV)的化合物的脱保护的反应来制备根据化学式(I-a)的最终化合物。可以通过在适合的反应条件下,如在方便的温度下(典型地在50°C与90°C之间变化,特别是70°C),在一种惰性溶剂(如1,4-二噁烷或水和1,4-二噁烷的混合物)中,在酸性介质(如盐酸)的存在下,去除具有化学式(IV)的化合物中的保护基(像例如氨基甲酸叔丁酯保护基),持续一段时间以保证反应完成而获得具有化学式(I-a)的化合物。在反应方案2中,所有变量都如化学式(I)中所定义的并且PG表示保护基。

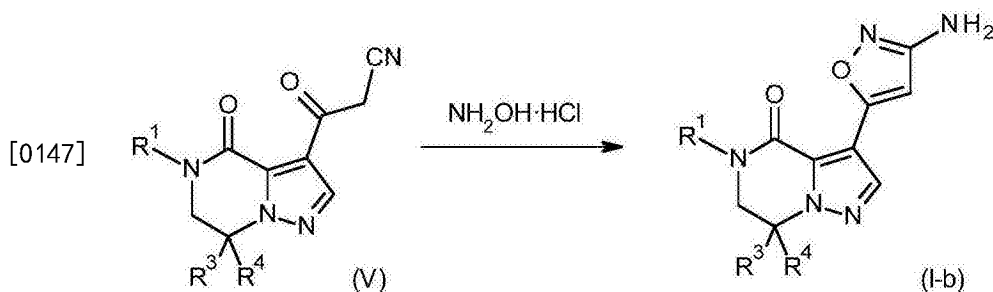
[0142] 反应方案2



[0144] 实验程序3

[0145] 可替代地,可以根据熟练人员已知的条件,通过具有化学式 (V) 的化合物与盐酸羟胺的反应制备根据化学式 (I-b) 的最终化合物。这样的反应条件例如包括使用适当的溶剂如乙醇,在适合的反应条件下,例如在方便的温度、典型地为室温下,保持一段时间以确保反应完成。在反应方案3中,所有变量是如在化学式 (I) 中所定义的。

[0146] 反应方案3



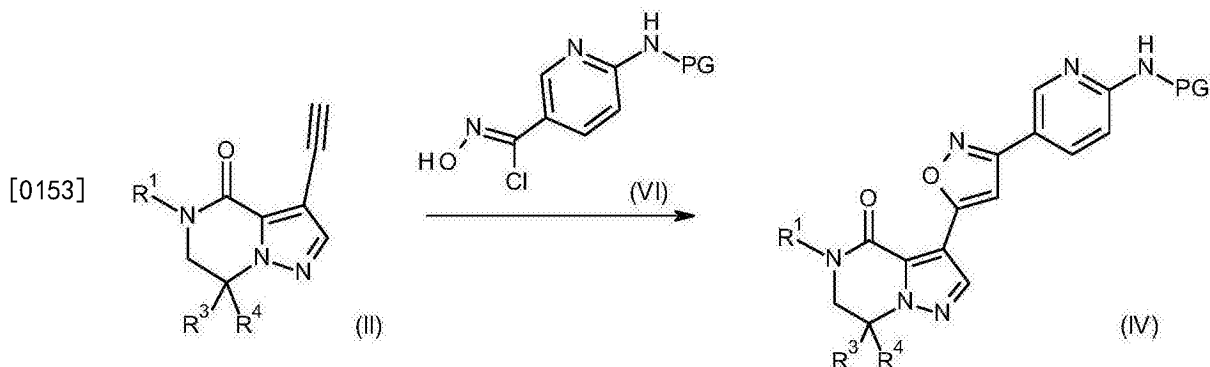
[0148] B. 中间化合物的制备

[0149] 实验程序4

[0150] 根据式 (IV) 的中间体化合物可以根据本领域技术人员已知的反应条件通过具有化学式 (II) 的炔衍生物与具有化学式 (VI) 的适当的化合物之间的反应来制备。这样的反应条件例如包括在适合的反应条件下,例如在适合的温度(通常为室温)下,在适合的惰性溶剂如四氢呋喃中使用适合的碱(例如三乙胺)持续一段时间以确保反应完成。

[0151] 在反应方案4中,所有变量如化学式 (I) 中所定义,PG表示保护基,例如氨基甲酸叔丁酯。

[0152] 反应方案4



[0154] 实验程序5

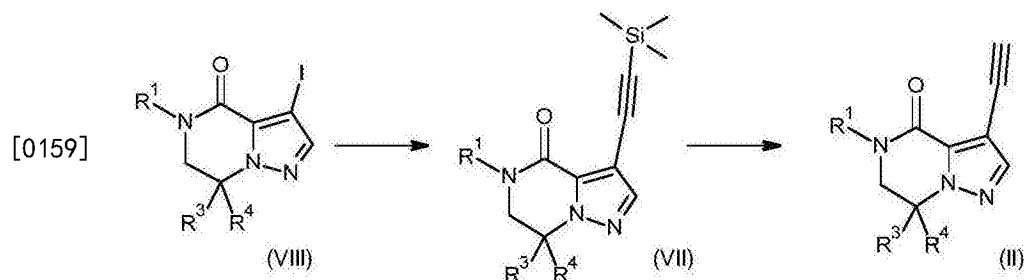
[0155] 可以根据技术人员已知的条件,通过具有化学式 (VII) 的化合物的脱保护反应来制备根据化学式 (II) 的中间化合物。具有化学式 (II) 的化合物可以通过以下来制备:在碱

介质(例如碳酸钾)存在下,在惰性溶剂(例如甲醇或甲醇和乙酸乙酯的混合物)中,在适合的反应条件(例如在方便的温度下,典型的是室温)下,去除保护基(像例如三甲基硅烷保护基),持续一段时间以保证反应完成。

[0156] 可以根据技术人员已知的反应条件,通过具有化学式(VIII)的化合物与三甲基硅基乙炔的藺头(Sonogashira)型偶联反应来制备根据化学式(VII)的中间化合物。此类反应条件包括使用钯催化剂(例如双(三苯基膦)氯化钯(II))和铜(I)催化剂(例如碘化铜(I)),在碱(例如三乙胺)的存在下,在适合的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺)中,在适合的反应条件(例如用惰性气体(例如氮气)将反应混合物脱气)下,在适合的反应条件(例如在方便的温度下,具体的是55°C)下,持续一段时间以保证反应完成。

[0157] 在反应方案5中,所有变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0158] 反应方案5



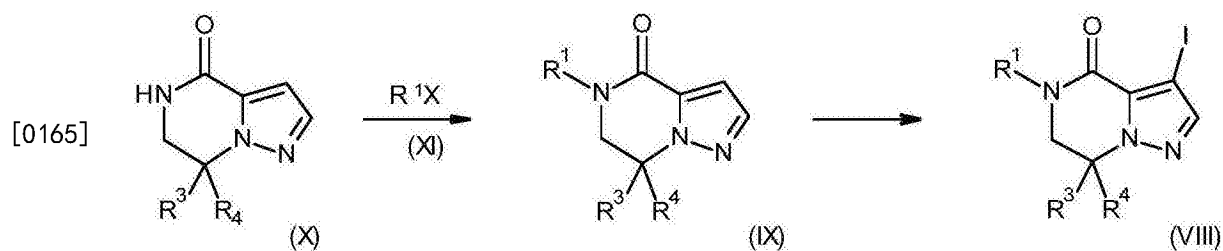
[0160] 实验程序6

[0161] 根据化学式(VIII)的中间化合物可以经由以下来制备:在适合的反应条件下(例如在便利的温度下,典型地是70°C),在硝酸铈(IV)铵的存在下并且在一种惰性溶剂(例如乙腈)中,具有化学式(IX)的中间体与一种卤化剂(例如碘)的卤化反应,持续一段时间以保证反应完成。

[0162] 根据化学式(IX)的中间化合物可以通过以下来制备:在配体(例如N,N'-二甲基乙二胺)的存在下,在碱(例如碳酸钠)的存在下,在适合的溶剂(例如甲苯或甲苯和N,N-二甲基甲酰胺的混合物)中,在适合的反应条件(例如在方便的温度下,典型的是在100°C和140°C之间变化)下,具有化学式(X)的中间化合物与具有化学式(XI)的适当的芳基/杂芳基卤(当X是卤素的情况下)与一种适合的铜(I)催化剂(例如碘化铜(I))的戈德堡(Goldberg)反应,持续一段时间以保证反应完成。可以商业获得或根据本领域已知的程序制备具有化学式(XI)的中间化合物。

[0163] 在反应方案6中,所有变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0164] 反应方案6



[0166] 实验程序7

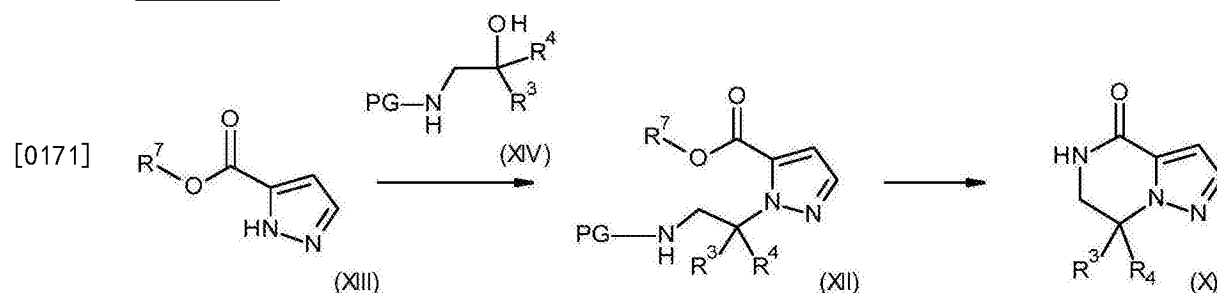
[0167] 具有化学式(X)的中间化合物可以通过以下来制备:例如在酸性介质(例如盐酸)

存在下,在惰性溶剂(例如1,4-二噁烷)中,在适合的反应条件(例如在方便的温度下,典型的是80℃)下,去除在具有化学式(XII)的中间体中的保护基(例如叔-丁氧基羰基基团),持续一段时间以保证反应完成,随后在适合的反应条件(例如在方便的温度下,典型的是在0℃和40℃之间变化)下用碱(例如碳酸钠或碳酸氢钠)进行处理,持续一段时间以保证反应完成。

[0168] 具有化学式(XII)的中间化合物(其中R⁷是C₁₋₄烷基并且PG是一个保护基例如叔-丁氧基羰基基团)可以通过以下来制备:在一种适合的三芳基膦(例如三苯基膦)或一种适合的三烷基膦以及一种适合的二烷基偶氮二羧酸酯试剂(例如二-叔丁基偶氮二羧酸酯)的存在下,在一种适合的惰性溶剂(例如四氢呋喃)中,在适合的反应条件下(例如在便利的温度下,典型地是室温),具有化学式(XIII)的化合物与一种适当的具有化学式(XIV)的醇之间的光延型(Mitsunobu)反应,持续一段时间以保证反应完成。

[0169] 可以商业获得或根据文献程序合成具有化学式(XIII)或(XIV)的中间化合物。在反应方案7中,R⁷是C₁₋₄烷基,PG是保护基并且所有其他变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0170] 反应方案7



[0172] 实验程序8

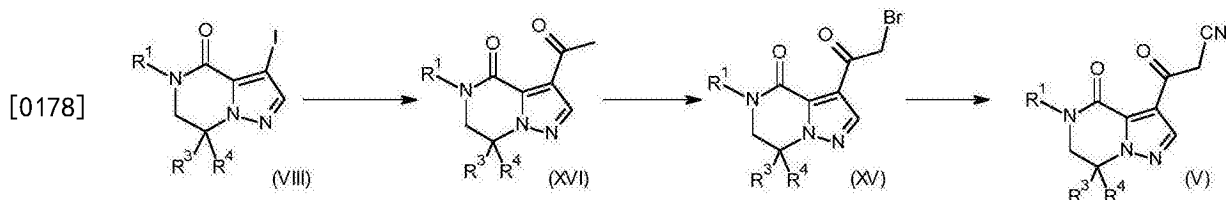
[0173] 具有化学式(V)的中间体化合物可以根据本领域技术人员已知的条件通过具有化学式(XV)的化合物的亲核取代反应制备。具有化学式(V)的化合物可以通过在适合的溶剂混合物例如甲醇、四氢呋喃和水的混合物中,在适合的反应条件下(例如在方便的温度下,典型地为室温)与氰化物例如氰化钾反应,保持一段时间以确保反应完成而获得。

[0174] 具有化学式(XV)的中间体化合物可以经由以下来制备:具有化学式(XVI)的中间体与卤化试剂如三溴化吡啶在惰性溶剂如二氯甲烷中、在适合的反应条件下(例如在方便的温度,典型地在0℃和30℃之间)卤化反应持续一段时间,以确保反应完成。

[0175] 具有化学式(XVI)的中间体化合物可以根据本领域技术人员已知的反应条件通过具有化学式(VIII)的化合物与三丁基-(1-乙氧基乙烯基)锡的施蒂勒(Stille)型偶联反应制备。这样的反应条件包括在碱(例如碳酸钾)的存在下,在适合的溶剂混合物中(例如1,4-二噁烷和水的混合物),在适合的反应条件下(例如在方便的温度,特别是110℃)使用钯催化剂(例如双(三苯基膦)氯化钯(II)),持续一段时间以确保反应完成,随后在适合的反应条件(例如在方便的温度,典型地为80℃)下用酸(例如盐酸)处理,持续一段时间以确保反应完成。

[0176] 在反应方案8中,所有变量是如在化学式(I)中所定义的。

[0177] 反应方案8



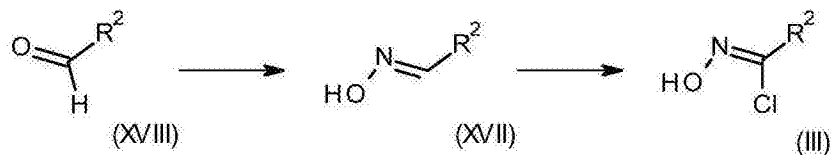
[0179] 实验程序9

[0180] 具有化学式 (III) 的中间体化合物可以经由以下来制备: 具有化学式 (XVII) 中间体与卤化试剂如 N-氯代琥珀酰亚胺在惰性溶剂如四氢呋喃中, 在适合的反应条件下 (例如在方便的温度, 典型地为室温下) 卤化反应持续一段时间, 以确保反应完成。

[0181] 具有化学式 (XVII) 的中间体化合物可以根据本领域技术人员已知的反应条件通过具有化学式 (XVIII) 的醛与盐酸羟胺的缩合反应制备。这样的反应条件包括在适合的反应条件下 (例如在方便的温度, 特别是室温下) 在适合的溶剂混合物 (例如乙醇和水的混合物) 中使用补充剂 (如乙酸钠), 持续一段时间以确保反应完成。

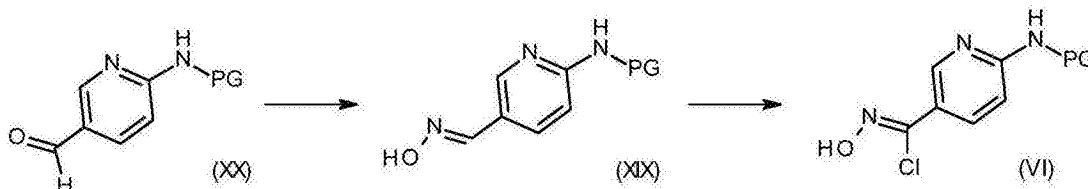
[0182] 以一种类似的方式, 可以从具有化学式 (XX) 的中间体制备具有化学式 (VI) 的中间化合物。在反应方案 9a 和 9b 中, 所有变量如式化学式 (I) 中所定义, PG 表示保护基, 例如氨基甲酸叔丁酯。

[0183] 反应方案 9a



反应方案 9b

[0184]



[0185] 为了获得这些化合物的 HCl 盐形式, 可以使用本领域的普通技术人员已知的若干程序。在一个典型的程序中, 例如可以将游离碱溶解于 DIPE 或 Et₂O 中并且随后, 滴加在 2-丙醇中的 6N HCl 溶液、或在 Et₂O 中的 1N HCl 溶液。将该混合物典型地搅拌 10 分钟, 然后可以将该产物滤出。通常将 HCl 盐在真空中干燥。

[0186] 本领域的普通技术人员将领会的是在上面描述的工艺中, 可能需要通过保护基阻断中间化合物的官能团。在中间化合物的官能团被保护基阻断的情况下, 在一个反应步骤后可以将其脱保护。

[0187] 药理学

[0188] 在本发明中提供的这些化合物是代谢型谷氨酸受体的负向别构调节剂 (NAM), 具体地它们是 mGluR2 的负向别构调节剂。本发明的这些化合物似乎不结合至该受体的七个跨膜区内的谷氨酸识别位点、正构配体位点, 而是相反结合至别构位点。在谷氨酸的存在下, 本发明的这些化合物减少 mGluR2 应答。预期在本发明中提供的这些化合物凭借其减少此类受体对谷氨酸的应答的能力作用于 mGluR2, 从而减弱该受体的应答。

[0189] 如在此所用, 术语“治疗”旨在是指其中可能存在一种疾病的进展的减缓、中断、遏

制或阻止或症状的缓解的所有过程,但未必指示所有症状的全部消除。

[0190] 因此,本发明涉及一种用于作为药物而使用的根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0191] 本发明还涉及一种根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据本发明的药物组合物用于生产药物的用途。

[0192] 本发明还涉及用于在治疗或预防(特别是治疗)哺乳动物(包括人类)的病症(通过mGluR2的别构调节剂(特别是其负向别构调节剂)的神经调节作用影响或协助其治疗或预防)中使用的一种根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据本发明的药物组合物。

[0193] 本发明还涉及一种根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据本发明的药物组合物用于生产治疗或预防(特别是治疗)哺乳动物(包括人类)的病症(通过mGluR2的别构调节剂(特别是其负向别构调节剂)的神经调节作用影响或协助其治疗或预防)的药物的用途。

[0194] 本发明还涉及用于在治疗、预防、改善、控制哺乳动物(包括人类)与谷氨酸机能障碍有关的其治疗或预防通过mGluR2的负向别构调节剂的神经调节作用影响或协助的各种神经障碍和精神障碍或减少其风险中使用的一种根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据本发明的药物组合物。

[0195] 而且,本发明涉及一种根据通式(I)的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式(I)的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据本发明的药物组合物用于生产治疗、预防、改善、控制哺乳动物(包括人类)与谷氨酸机能障碍有关的其治疗或预防通过mGluR2的负向别构调节剂的神经调节作用影响或协助的各种神经障碍和精神障碍或减少其风险的药物的用途。

[0196] 具体地说,与谷氨酸机能障碍有关的神经障碍和精神障碍包括一种或多种以下中枢神经系统病症或疾病:心境障碍;谵妄,痴呆,遗忘以及其他认知障碍;通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍;物质相关性障碍;精神分裂症以及其他精神障碍;躯体形式障碍;以及嗜睡性睡眠障碍。

[0197] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自以下各项的组的精神障碍:精神分裂症(特别是在抗精神病稳定的患者中)、精神分裂症样障碍、分裂情感障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、以及物质诱导的精神障碍。

[0198] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自以下各项的组的物质-相关性障碍:酒精依赖、酒精滥用、安非他命依赖、安非他命滥用、咖啡因依赖、咖啡因滥用、大麻依赖、大麻滥用、可卡因依赖、可卡因滥用、致幻剂依赖、致幻剂滥用、尼古丁依赖、尼古丁滥用、阿片样物质依赖、阿片样物质滥用、苯环利定依赖、以及苯环利定滥用。

[0199] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自以下各项的组的心境障碍:重性抑郁障碍、抑郁、难治性抑郁症、心境恶劣障碍、循环性心境障碍、以及物质诱导的心境障碍。

[0200] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自以下各项的通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的障碍:智力迟钝、学习障碍、运动技能障碍、沟通障碍、注意力缺陷以及破坏性行为障碍(例如注意力缺陷/多动障碍(ADHD))。一种通常在婴儿期、儿童期或青春期首次诊断的另外的障碍是孤独性障碍。

[0201] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种选自痴呆的组的认知障碍,特别是阿尔茨海默型的痴呆、血管性痴呆、归因于HIV病的痴呆、归因于头部创伤的痴呆、归因于帕金森病的痴呆、归因于亨丁顿病的痴呆、归因于皮克病的痴呆、归因于克雅氏病的痴呆、以及物质诱导的持续性痴呆。

[0202] 具体地说,该中枢神经系统障碍是一种遗忘障碍,例如物质诱导的持续性遗忘障碍。

[0203] 如在上文已经提及的,术语“治疗”未必指示所有症状的全部消除,但是还可以指代在上面提及的任何障碍中的对症治疗。具体地说,可以治疗的障碍包括但不限于记忆损伤(特别是在痴呆中或在重性抑郁障碍中)、年龄相关的认知减退、轻度认知损伤、以及抑郁症状。

[0204] 在上面提及的障碍中,治疗痴呆、重性抑郁障碍、抑郁、难治性抑郁症、注意力缺陷/多动障碍以及精神分裂症(特别是在抗精神病稳定的患者中)是特别重要的。

[0205] 第四版的美国精神病学协会的Diagnostic&Statistical Manual of Mental Disorders(精神障碍的诊断与统计学手册)(DSM-IV)为在此描述的障碍的鉴别提供了诊断工具。本领域普通技术人员将意识到对于在此描述的神经障碍和精神障碍的可替代的术语表、疾病分类学,以及分类系统是存在的,并且这些随着医学和科学的进步而发展。

[0206] 熟练人员将熟悉在此提及的疾病或病症的替代性术语表、疾病分类学、以及分类系统。例如,“美国精神病学协会:精神障碍的诊断与统计学手册,第五版,阿灵顿,弗吉尼亚州,美国精神病学协会,2013”(DSM-5™)利用以下术语,例如抑郁障碍,特别是重性抑郁障碍、持续性抑郁障碍(心境恶劣)、物质-药物-诱导的抑郁障碍;神经认知障碍(NCD)(重度和中度两者),特别是归因于阿尔茨海默病的神经认知障碍、血管性NCD(例如表现为多发性梗死的血管性NCD)、归因于HIV感染的NCD、归因于创伤性脑损伤(TBI)的NCD、归因于帕金森病的NCD、归因于亨丁顿病的NCD、额颞性NCD、归因于朊病毒病的NCD、以及物质/药物诱导的NCD;神经发育障碍,特别是智力残疾、特定的学习障碍、神经发育性运动障碍、沟通障碍、以及注意力缺陷/多动障碍(ADHD);物质相关性障碍和成瘾性障碍,特别是酒精使用障碍、安非他明使用障碍、大麻使用障碍、可卡因使用障碍、其他致幻剂使用障碍、烟草使用障碍、阿片样物质使用障碍、以及苯环利定使用障碍;精神分裂症谱系以及其他精神障碍,特别是精神分裂症、精神分裂症样障碍、分裂情感障碍、妄想性障碍、短时精神障碍、物质/药物诱导的精神障碍;躯体症状障碍;嗜睡障碍;以及循环性心境障碍(该障碍在DSM-5™下落在双极和相关障碍分类下)。熟练人员可以使用此类术语作为用于一些在此提及的疾病或病症的替代性命名。另外的神经发育障碍包括自闭症谱系障碍(ASD),根据DSM-5™这种障碍涵盖先前通过术语早期幼儿自闭症、儿童期自闭症、卡纳自闭症(Kanner's autism)、高功能自闭症、非典型自闭症、未以另外的方式指明的广泛性发育障碍、儿童期崩解性障碍(childhood

disintegrative disorder)、以及亚斯伯格障碍 (Asperger's disorder) 而已知的障碍。具体地说,该障碍是自闭症。与ASD相关的指示语包括个体具有遗传性障碍,例如雷特综合征 (Rett syndrome) 或脆性X综合征的那些。

[0207] 所以,本发明还涉及一种用于在上文提及的任何一种疾病的治疗中使用的根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0208] 本发明还涉及一种用于在治疗上文提及的任何一种疾病中使用的根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0209] 本发明还涉及一种用于治疗或预防 (特别是治疗) 在上文提及的任何一种疾病的根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0210] 本发明还涉及一种根据通式 (I) 的化合物、或其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于生产治疗或预防在上文提及的任何一种疾病病症的药物的用途。

[0211] 可以将本发明的化合物给予给哺乳动物 (优选人类) 用于治疗或预防在上文中提及的任何一种疾病。

[0212] 鉴于具有化学式 (I) 的化合物的效用,提供了一种治疗患有在上文中提及的任何一种疾病的温血动物 (包括人类) 的方法,以及一种预防温血动物 (包括人类) 免于在上文中提及的任何一种疾病的方法。

[0213] 所述方法包括向温血动物 (包括人类) 给予 (即全身性给予或局部给予,优选口服给予) 一个治疗有效量的具有化学式 (I) 的化合物、其立体异构形式、或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是具有化学式 (I) 的化合物或其立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0214] 所以,本发明还涉及一种用于预防和/或治疗在上文中提及的任何一种疾病的方法,该方法包括向一位对其有需要的受试者给予一个治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0215] 本领域的普通技术人员将意识到本发明的NAM的治疗有效量是一个足以调节mGluR2的活性的量,并且意识到这个量除了别的因素外取决于疾病的类型、处于治疗配方中的化合物的浓度、以及患者的病情而变化。通常,有待作为用于治疗在其中mGluR2的调节是有益的疾病 (例如在此描述的这些障碍) 的治疗剂而给予的NAM的量将就事论事地由主治医师决定。

[0216] 通常,适合的剂量是导致在治疗部位处的NAM的浓度处于0.5nM至200 μ M并且更常见在5nM至50 μ M的范围内的剂量。为了获得这些治疗浓度,对治疗有需要的患者似乎将每天被给予以下的有效治疗量:约0.01mg/kg至约50mg/kg体重,优选从约0.01mg/kg至约25mg/kg体重,更优选从约0.01mg/kg至约10mg/kg体重,更优选从约0.01mg/kg至约2.5mg/kg体重,甚至更优选从约0.05mg/kg至约1mg/kg体重,更优选从约0.1至约0.5mg/kg体重。实现治疗作用所需要的根据本发明的化合物 (在此还被称为活性成分) 的量将 (当然在-就事论事-

的基础上变化)随着具体化合物、给予途径、接受者的年龄和病症、以及正被治疗的具体障碍或疾病而变化。治疗方法还包括在一个方案中给予每天一到四次摄入之间的活性成分。在这些治疗方法中,优选在进入之前配制根据本发明的化合物。如在此在下文所述的,使用熟知且容易获得的成分通过已知程序制备适合的药物制剂。

[0217] 本发明的化合物可以与一种或多种其他药物在治疗、预防、控制、改善具有化学式(I)的化合物或其他药物对其可以具有效用的疾病或病症或减少其风险中组合利用,其中与任一药物单独使用相比,这些药物组合在一起更安全或更有效。此类组合的实例包括本发明的化合物与一种或多种抗精神病药物、NMDA受体拮抗剂(例如美金刚)、NR2B拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐、加兰他敏、毒扁豆碱以及利凡斯的明)和/或抗抑郁神经递质再摄取抑制剂的此类组合。具体的组合包括本发明的化合物与抗精神病药组合,或本发明的化合物与美金刚和/或NR2B拮抗剂组合。

[0218] 药物组合物

[0219] 本发明还提供了用于预防或治疗在其中mGluR2受体的调节是有益的疾病(例如在此描述的障碍)的组合物。虽然活性成分可以单独给予,但是其优选地是作为药物组合物存在。相应地,本发明还涉及一种药物组合物,该药物组合物包括一种药学上可接受的载体或稀释剂以及作为活性成分的一个治疗有效量的根据本发明的化合物,特别是一种根据化学式(I)的化合物、其N-氧化物、药学上可接受的盐、其溶剂化物或其立体化学异构形式,更特别是一种根据化学式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂化物或其立体化学异构形式。该载体或稀释剂在与该组合物的其他成分的相容性的意义上必须是“可接受的”而对于其接受者是无害的。

[0220] 可以将根据本发明的化合物配制成用于给予目的的多种药物形式,特别是根据化学式(I)的化合物、其N-氧化物、其药学上可接受的盐、其溶剂化物以及立体化学异构形式,更特别是根据化学式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂化物以及立体化学异构形式、或其任何亚组或组合。作为适当的组合物,可能引用了所有经常用于全身性给药的组合物。

[0221] 可以通过制药领域所熟知的任何方法来制备本发明的药物组合物,例如使用像在那罗(Gennaro)等人中所描述的那些方法。雷明顿药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences)(第18版,麦克出版公司(Mack Publishing Company),1990,参见尤其是部分8:药物制剂及其制造(Part 8:Pharmaceutical preparations and their Manufacture))。为了制备本发明的药物组合物,将一个治疗有效量的具体化合物(任选地处于盐形式)作为活性成分与药学上可接受的载体或稀释剂充分混合而组合,该载体或稀释剂取决于给药所希望的制剂形式可以采用多种形式。令人希望的是这些药物组合物处于特别适合用于口服给予、局部给予、直肠给予、或经皮给予,通过肠胃外注射或通过吸入的单一剂型。例如,在制备处于口服剂型的这些组合物中,可以采用任何常见药物介质,在口服液体制剂(例如像悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳液以及溶液)的情况下,例如像,水、乙二醇、油、醇以及类似物;或在粉剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下,固体载体,例如像淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂以及类似物。因为给予容易,所以口服给予是优选的,并且片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式,在这些情况下明显采用了固体药物载体。对于肠胃外组合物来说,该载体通常将包括至少占大部分的无菌水,但也可以包括其他成分,例如用以辅助溶解

性的表面活性剂。例如可制备注射溶液,其中该载体包括盐溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射悬浮液,在该情况下可以采用适当的液体载体、助悬剂以及类似物。还包括固体形式制品,这些固体形式制品旨在使用之前不久被转化为液体形式制品。在适合用于经皮给予的组合物中,该载体可任选地包括渗透增强剂和/或适合的润湿剂,可任选地与小比例的具有任何性质的适合添加剂组合,这些添加剂并不在皮肤上引入显著的有害作用。所述添加剂可促进向皮肤给药和/或可有助于制备期望的组合物。这些组合物能够以不同方式,例如作为透皮贴剂、作为滴剂、作为软膏剂给予。

[0222] 尤其有利的是以单位剂型配制上述药物组合物,以便易于给药和使剂量均一。如在此使用的单位剂型指的是适合作为单位剂量的物理离散单位,各单位包含预定量的活性成分,该预定量的活性成分经计算与所需药物载体相结合而产生所希望的治疗效果。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣的片剂)、胶囊、丸剂、粉末包(powder packet)、糯米纸囊剂(wafer)、栓剂、可注射溶液或悬浮液以及类似剂型,茶匙剂(teaspoonful)、汤匙剂(tablespoonful)及其分离多倍剂。

[0223] 既然根据本发明的化合物是可口服给予的化合物,那么包括用于口服给予的辅助化合物的药物组合物是尤其有利的。

[0224] 为了增强具有化学式(I)的化合物在药物组合物中的可溶性和/或稳定性,有利的是采用 α -、 β -或 γ -环糊精或其衍生物,特别是羟烷基取代的环糊精,例如2-羟丙基- β -环糊精或磺丁基- β -环糊精。辅助溶剂(例如醇类)也可以改进在药物组合物中根据本发明的化合物的可溶性和/或稳定性。

[0225] 如本领域的普通技术人员所熟知的,精确的剂量以及给予的频率取决于具体使用的具有化学式(I)的化合物、进行治疗的具体病症、进行治疗的病症的严重性、具体患者的年龄、体重、性别、疾病程度以及总体身体健康状况,连同个体可以服用的其他药物。此外,显然所述有效每日量可以取决于所治疗的受试者的反应和/或取决于对本发明的化合物开处方的医师的评估而降低或增加。

[0226] 取决于给予模式,该药物组合物将包括按重量计从0.05%至99%,优选地按重量计从0.1%至70%,更优选地按重量计从0.1%至50%的活性成分,以及按重量计从1%至99.95%,优选地按重量计从30%至99.9%,更优选地按重量计从50%至99.9%的一种药学上可接受的载体,所有的百分数都基于该组合物的总重量。

[0227] 可以与载体物质组合以生产一种单一剂型的具有化学式(I)的化合物的量将取决于治疗的疾病、哺乳动物种类、以及具体给予模式而变化。然而,作为一般指导,适合本发明的这些化合物的单位剂量可以,例如,优选地含有0.1mg至约1000mg之间的活性化合物。优选的单位剂量是在1mg至大约500mg之间。更优选的单位剂量是在1mg至大约300mg之间。甚至更优选的单位剂量是在1mg至大约100mg之间。这样的单位剂量可以每天超过一次地被给予,例如一天2、3、4、5或6次,但是优选每天1次或2次,这样使得对于一个70kg的成人每次给予的总剂量是每kg受试者体重在0.001至大约15mg的范围中。优选的剂量是每次给予每kg受试者体重0.01至约1.5mg,并且此类疗法可以持续多个星期或月,并且在一些情况中,持续多年。然而,如本领域技术人员充分理解的,将理解的是,针对任何具体患者的特定剂量水平取决于多种因素,包括所采用的特定化合物的活性;正在被治疗的个体的年龄、体重、总体身体健康状况、性别以及饮食;给予时间及途径;排泄率;先前已经给予的其他药物;以

及经历治疗的具体疾病的严重性。

[0228] 典型剂量可以是一天服用一次或一天多次的一片1mg至约100mg片剂或1mg至约300mg,或者一天服用一次并且包含在比例上含量较高的活性成分的一粒延时释放(time-release)的胶囊或片剂。延时释放效应可以通过在不同的pH值下溶解的胶囊材料、通过经渗透压造成的缓慢释放的胶囊、或者通过控制释放的任何其他已知手段来获得。

[0229] 如本领域技术人员将理解的,在一些情况下有必要使用这些范围外的剂量。此外,应当注意临床医生或治疗医师结合个体患者反应将知道如何以及何时开始、中断、调节或终止治疗。

[0230] 如已经提及的,本发明还涉及一种药物组合物,该药物组合物包括根据本发明的化合物以及一种或多种用于作为药物而使用或用于在治疗、预防、控制、改善具有化学式(I)的化合物或其他药物对其可以具有效用的疾病或病症或减少其风险中使用的其他药物。还想到了这样的一种组合物用于生产药物的用途以及这样的一种组合物用于生产治疗、预防、控制、改善具有化学式(I)的化合物或其他药物对其可以具有效用的疾病或病症或减少其风险的药物的用途。本发明还涉及一种根据本发明的化合物和一种选自以下各项的另外的药物的组合:抗精神病药;NMDA受体拮抗剂(例如美金刚);NR2B拮抗剂;乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐、加兰他敏、毒扁豆碱以及利凡斯的明)和/或抗抑郁神经递质再摄取抑制剂。具体地说,本发明还涉及一种根据本发明的化合物和一种或多种抗精神病药的组合,或涉及一种根据本发明的化合物和美金刚和/或一种NR2B拮抗剂的组合。本发明还涉及用于作为药物而使用的这样的一种组合。本发明还涉及一种产品,该产品包括(a)一种根据本发明的化合物、其N-氧化物、其药学上可接受的盐或其溶剂化物,特别是其药学上可接受的盐或其溶剂化物,以及(b)一种选自以下各项的另外的组分:抗精神病药、NMDA受体拮抗剂(例如美金刚)、NR2B拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂和/或一种或多种抗抑郁神经递质再摄取抑制剂,作为用于在治疗或预防哺乳动物(包括人)的其治疗或预防通过mGluR2别构调节剂(特别是负向mGluR2别构调节剂)的神经调节作用影响或协助的病症中同时、分开或顺序使用的组合制剂。更具体地说,该另外的组分(b)选自一种或多种抗精神病药或美金刚和/或一种NR2B拮抗剂。这样的一种组合或产品的不同药物可以与药学上可接受的载体或稀释剂一起组合在单个制剂中,或它们可以与药学上可接受的载体或稀释剂一起各自存在于单独的制剂中。

[0231] 以下实例旨在说明但并非限制本发明的范围。

[0232] 化学

[0233] 用于制备本发明的化合物的一些方法展示于以下实例中。除非另外指出,所有的起始材料是从商业供应商获得并且不进行进一步纯化而使用。

[0234] 在下文中,“CI”是指化学电离;“conc.”指浓缩;“CSH”是指带电的表面杂化;“DAD”表示二极管阵列检测器;“THF”是指四氢呋喃;“Et₃N”是指三乙胺;“DMF”是指N,N-二甲基甲酰胺;“EtOAc”是指乙酸乙酯;“DCM”是指二氯甲烷;“DIPE”是指二异丙基醚;“DMSO”是指二甲基亚砜;“L”表示升;“LRMS”是指低分辨率质谱/光谱;“HPLC”是指高效液相色谱;“HRMS”是指高分辨率质谱/光谱;“mL”或“ml”表示毫升;“MSD”是指质量选择检测器;“EtOH”是指乙醇;“MeOH”是指甲醇;“ES”是指电喷雾;“eq”表示当量;“RP”表示反相;“rt”或“RT”是指室温;“M.p.”是指熔点;“min”表示分钟;“h”表示小时;“s”表示秒;“NCS”是指N-氯代琥珀酰亚

胺;“NaOAc”是指乙酸钠;“NMR”是指核磁共振;“PdCl₂(PPh₃)₂”是指双(三苯基膦)氯化钯(II);“quant.”是指定量;“QTOF”是指四极杆飞行时间;“sat.”表示饱和;“SFC”是指超临界流体色谱;“sol.”是指溶液;“SQD”表示单四极杆检测器;“TLC”是指薄层色谱;“TMS”是指四甲基硅烷;“UPLC”是指超高效液相色谱。

[0235] 使用试剂级溶剂,在硅胶60F254板(默克公司(Merck))上进行薄层色谱(TLC)。使用标准技术,在硅胶上进行开口柱色谱,粒度60 Å,网目=230-400(默克公司)。

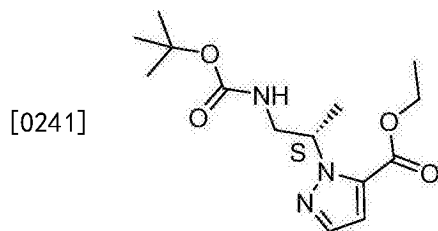
[0236] 使用易连接柱在来自阿尔钦仪器公司(Armen Instrument)的SPOT或LAFLASH系统、或来自因特奇美拉公司(Interchim)的PuriFlash®430evo系统、或来自安捷伦公司(Agilent)的971-FP系统、或来自拜泰齐公司的Isolera1SV系统的不同的快速系统上,在不规则硅胶上进行自动快速柱色谱法,粒度15-40µm(正向一次性快速柱)。

[0237] 核磁共振(NMR):对于许多化合物来说,将¹H NMR光谱用标准脉冲序列在Bruker Avance III、在Bruker DPX-400或在Bruker AV-500光谱仪上进行记录,分别在400MHz和500MHz处进行操作。化学位移(δ)以比四甲基硅烷(TMS)低场的百万分率(ppm)报道,该四甲基硅烷用作内标。

[0238] 中间化合物的合成

[0239] 中间体1(I-1)

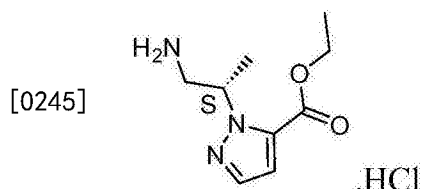
[0240] 乙基2-[(1S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-甲基-乙基]吡唑-3-甲酸酯(I-1)



[0242] 在氮下,将二-叔丁基偶氮二羧酸酯(765g,3.32mol)添加到乙基1H-吡唑-5-甲酸酯(310g,2.21mol),叔丁基N-[(2R)-2-羟基丙基]氨基甲酸酯(582g,3.32mol)和三苯基膦(870g,3.32mol)在THF(4L)中的搅拌溶液中。将该混合物在室温下搅拌24h。将该溶剂在真空中蒸发,以产生中间化合物I-1(2000g,30%纯度,91%),将其用于接下来的步骤而无需进一步纯化。

[0243] 中间体2(I-2)

[0244] 乙基2-[(1S)-2-氨基-1-甲基-乙基]吡唑-3-甲酸酯盐酸盐(I-2)

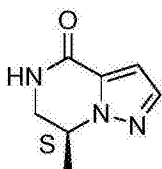


[0246] 将中间体I-1(2000g,2.02mol)溶于HCl在1,4-二噁烷中的4M溶液(5L)中。将混合物在80℃下搅拌18h。将该溶剂在真空中蒸发,以产生中间化合物I-2(1500g,23%纯度,87%),将其用于接下来的步骤而无需进一步纯化。

[0247] 中间体3(I-3)

[0248] (7S)-7-甲基-6,7-二氢-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮(I-3)

[0249]

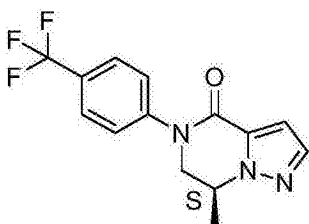


[0250] 将作为HCl盐的中间体I-2 (1500g, 1.48mol) 溶解于NaHCO₃的饱和溶液 (4L) 中。将该混合物在室温下搅拌24h。过滤该混合物并且用DCM萃取滤液。将有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。然后将残余物从DCM中结晶, 以产生中间体化合物I-3 (92g, 76%纯度, 96%), 将其用于接下来的步骤而无需进一步纯化。

[0251] 中间体4 (I-4)

[0252] (7S)-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-4)

[0253]



[0254] 将在甲苯 (150mL) 中的中间体I-3 (5g, 33.01mmol)、碘化铜 (I) (3.78g, 19.85mmol) 以及K₂CO₃ (9.14g, 66.15mmol) 的混合物氮冲洗几分钟。然后添加4-溴苯并三氟化物 (9.3mL, 66.1mmol) 和N,N'-二甲基乙二胺 (2.1mL, 19.8mmol)。在氮下, 将该混合物在室温下搅拌10min并且然后在100℃下搅拌16h。然后, 添加DMF (20mL) 并且将该混合物在100℃下搅拌8h。然后, 添加水、氨的浓缩溶液和DCM。将有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱 (硅石; 在DCM中的EtOAc, 0/100至50/50) 纯化该粗产物。收集所希望的部分并且在真空中蒸发溶剂, 以产生呈淡黄色油状物的中间化合物I-4 (9.6g, 98%)。

[0255] 中间体I-5至I-6

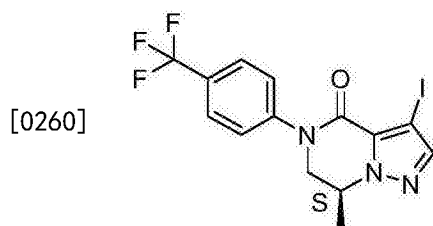
[0256] 通过遵循如针对中间体4报道的类似的合成程序合成以下中间体。

[0257]

结构	中间体编号	起始材料
	I-5	I-3
	I-6	I-3

[0258] 中间体7 (I-7)

[0259] (7S)-3-碘-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-7)



[0261] 向在乙腈 (350mL) 中的中间体 I-4 (19.2g, 65.0mmol) 和硝酸铈 (IV) 铵 (24.95g, 45.5mmol) 的溶液中添加碘 (11.55g, 45.5mmol)。将该混合物在 70℃ 下搅拌 1h。然后, 用 EtOAc 稀释该混合物并且用 Na₂S₂O₃ 的饱和溶液和盐水进行洗涤。将有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。用 DIPE 沉淀该残余物并且然后通过短开放柱色谱 (二氧化硅, DCM)、然后通过快速柱色谱 (二氧化硅; 在庚烷中的 DCM, 50/50 至 100/0) 进行纯化。收集所希望的部分并且在真空中蒸发溶剂, 以产生呈固体的中间化合物 I-7 (24.8g, 90%)。

[0262] 中间体 I-8 至 I-9

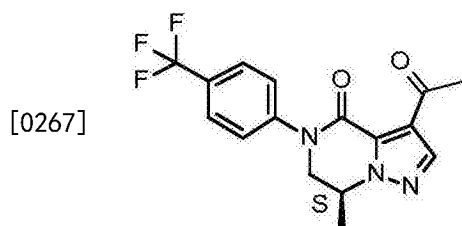
[0263] 通过遵循如针对中间体 7 报道的类似的合成程序合成以下中间体。

[0264]

结构	中间体编号	起始材料
	I-8	I-5
	I-9	I-6

[0265] 中间体 10 (I-10)

[0266] (7S)-3-乙酰基-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-10)

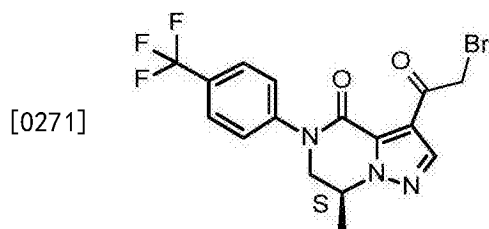


[0268] 将 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.46g, 0.65mmol) 添加到中间体 I-7 (5.5g, 13.06mmol)、三丁基-

(1-乙氧基乙烯基)锡 (5.29mL, 15.67mmol) 和 K_2CO_3 (3.6g, 26.11mmol) 在 1,4-二噁烷 (45mL) 和水 (9mL) 的混合物中的搅拌悬浮液中。将该混合物在 110℃ 下搅拌 20h。然后添加 2M 的 HCl 在水 (32.7mL) 中的溶液, 并且将混合物在 80℃ 下搅拌 1h。然后将混合物在 0℃ 用 2M NaOH 在水中的溶液碱化, 并且然后用 EtOAc 萃取。将有机相分离、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱 (硅石; 在 DCM 中的 EtOAc, 0/100 至 30/70) 纯化该粗产物。收集所希望的部分并且在真空中蒸发溶剂, 以产生呈黄色固体的中间化合物 I-10 (4g, 91%)。

[0269] 中间体 11 (I-11)

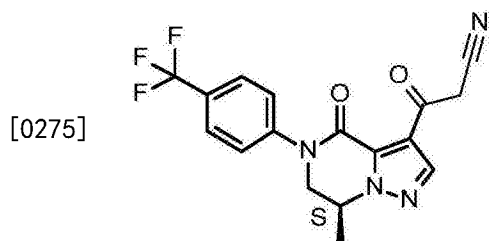
[0270] (7S)-3-(2-溴乙酰基)-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-11)



[0272] 在 0℃ 下, 将中间体 I-10 (0.53g, 1.48mmol) 添加到三溴化吡啶鎓 (332mg, 1.04mmol) 在 DCM (10mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在 0℃ 下搅拌 20min, 然后在室温下搅拌 30min。用 $Na_2S_2O_3$ 的饱和溶液处理该混合物并且然后用 DCM 进行萃取。将有机层分离、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱 (硅石; 在 DCM 中的 EtOAc, 0/100 至 10/90) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发溶剂, 以产生呈无色油状物的中间体化合物 I-11, (252mg, 41%)。

[0273] 中间体 12 (I-12)

[0274] 3-[(7S)-7-甲基-4-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]-3-氧代-丙腈 (I-12)

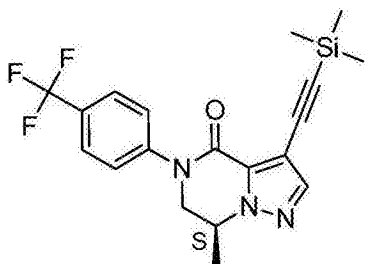


[0276] 将氰化钾 (51.63mg, 0.79mmol) 添加到中间体 I-11 (220mg, 0.53mmol) 在 MeOH (2.2mL)、THF (2.2mL) 和水 (2.2mL) 的混合物中的搅拌溶液中。将该混合物在室温下搅拌 1h。将该混合物用水稀释并且用 DCM 进行萃取。将有机相分离、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱 (硅石; 在 DCM 中的 EtOAc, 0/100 至 10/90) 纯化该粗产物。收集希望的级分并且在真空中蒸发溶剂, 以产生呈黄色油状物的中间体化合物 I-12 (120mg, 63%)。

[0277] 中间体 13 (I-13)

[0278] (7S)-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-13)

[0279]



[0280] 将PdCl₂(PPh₃)₂ (50mg, 0.071mmol) 添加到中间体I-7 (1g, 2.37mmol)、三甲基甲硅烷基乙炔 (0.68mL, 4.75mmol)、碘化铜(I) (5mg, 0.02mmol) 和Et₃N (0.99mL, 7.12mmol) 在脱气的DMF (10mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在55℃下搅拌1.5h并且在室温下搅拌1h。然后添加水、氨的浓缩溶液和EtOAc。将有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱 (硅石; 在庚烷中的EtOAc, 0/100至50/50) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发溶剂, 以产生呈棕色固体的中间化合物I-13 (0.97g, 定量)。

[0281] 中间体I-14至I-15

[0282] 通过遵循如针对中间体13报道的类似的合成程序合成以下中间体。

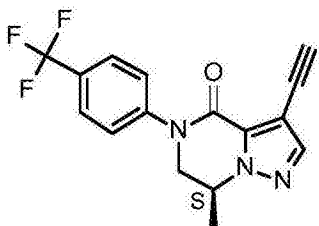
[0283]

结构	中间体编号	起始材料
	I-14	I-8
	I-15	I-9

[0284] 中间体16 (I-16)

[0285] (7S)-3-乙炔基-7-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (I-16)

[0286]



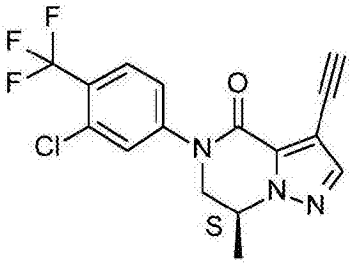
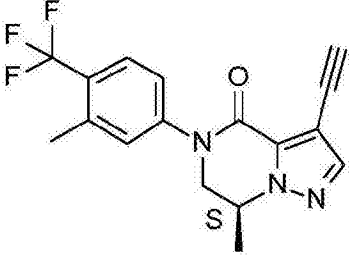
[0287] 在室温下, 在氮气下, 向在MeOH (10mL) 中的中间体I-13 (0.97g, 2.48mmol) 的搅拌溶液中添加K₂CO₃ (171mg, 1.24mmol)。将该混合物在室温下搅拌2h。在真空中去除该溶剂并

且用水稀释残余物并且用EtOAc进行萃取。将有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱 (硅石; 在DCM中的EtOAc, 0/100至30/70) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发溶剂, 以产生呈米黄色固体的中间化合物I-16 (549mg, 69%)。

[0288] 中间体I-17至I-18

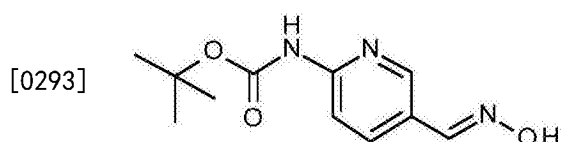
[0289] 通过遵循如针对中间体16报道的类似的合成程序合成以下中间体。

[0290]

结构	中间体编号	起始材料
	I-17	I-14
	I-18	I-15

[0291] 中间体19 (I-19)

[0292] 叔丁基N-[5-羟基亚氨基甲基]-2-吡啶基]氨基甲酸酯 (I-19)



[0294] 将羟胺盐酸盐 (271mg, 3.9mmol) 添加到叔丁基N-(5-甲酰基-2-吡啶基) 氨基甲酸酯 (0.86g, 3.87mmol) 和NaOAc (320mg, 3.9mmol) 在EtOH (10mL) 和水 (25mL) 的混合物中的搅拌溶液中。将该混合物在室温下搅拌16h。然后将混合物用EtOAc萃取, 并且分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄)、过滤并真空蒸发溶剂, 以产生呈黄色固体的中间化合物I-19 (1.03g, 88%纯度, 99%), 将其用于下面的步骤而无需进一步纯化。

[0295] 中间体I-20至I-23

[0296] 通过遵循如针对中间体19报道的类似的合成程序合成以下中间体。

[0297]

结构	中间体编号	起始材料
	I-20	苯甲醛
	I-21	5-氟吡啶-3-甲醛

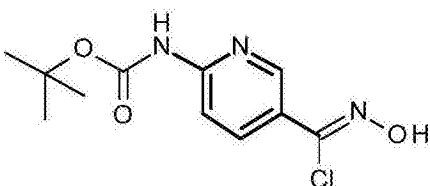
[0298]

结构	中间体编号	起始材料
	I-22	4-甲基吡啶-3-甲醛
	I-23	吡嗪-2-甲醛

[0299] 中间体24 (I-24)

[0300] 叔丁基N-[5-C-氯-N-羟基-碳亚氨基]-2-吡啶基]氨基甲酸酯 (I-24)

[0301]

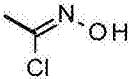
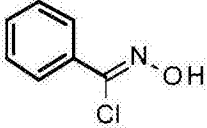
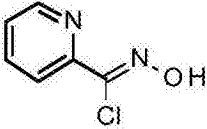
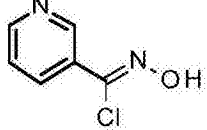


[0302] 将NCS (561mg, 4.2mmol) 添加到中间体I-19 (1.03g, 3.82mmol) 在THF (20mL) 中的搅拌溶液中。将该混合物在室温下搅拌16h。然后用水稀释该混合物并且用EtOAc进行萃取。分离有机相,干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空蒸发溶剂, 以产生呈黄色固体的中间体化合物I-24 (1.2g, 85%纯度, 98%), 将其用于下面的步骤而无需进一步纯化。

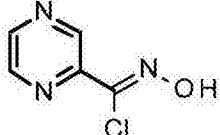
[0303] 中间体I-25至I-31

[0304] 通过遵循如针对中间体24报道的类似的合成程序合成以下中间体。

[0305]

结构	中间体编号	起始材料
	I-25	乙醛肟
	I-26	I-20
	I-27	吡啶-2-甲醛肟
	I-28	吡啶-3-甲醛肟

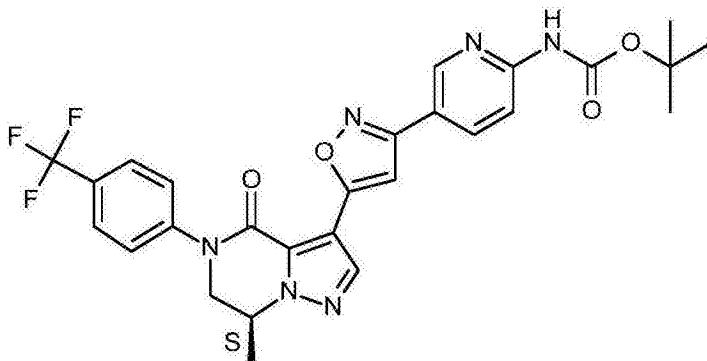
[0306]

结构	中间体编号	起始材料
	I-29	I-21
	I-30	I-22
	I-31	I-23

[0307] 中间体32 (I-32)

[0308] 叔丁基N-[5-[5-[(7S)-7-甲基-4-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]异噁唑-3-基]-2-吡啶基]氨基甲酸酯 (I-32)

[0309]

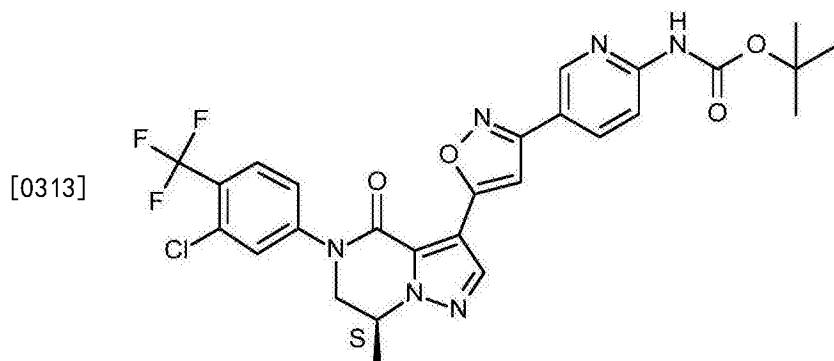


[0310] 将Et₃N (0.52mL, 3.75mmol) 添加到中间体I-16 (0.6g, 1.88mmol) 和中间体I-24

(1.2g, 3.75mmol, 85%纯度) 在THF (15mL) 中的搅拌溶液中。将该混合物在室温下搅拌20h。将该混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层分离、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱 (硅石; 在DCM中的EtOAc, 0/100至30/70) 纯化该粗产物。收集所希望的部分并且在真空中蒸发溶剂, 以产生呈黄色固体的中间化合物I-32 (686mg, 66%)。

[0311] 中间体33 (I-33)

[0312] 叔丁基N-[5-[5-[(7S) -5-[3-氯-4-(三氟甲基) 苯基]-7-甲基-4-氧代-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基] 异噁唑-3-基]-2-吡啶基] 氨基甲酸酯 (I-33)

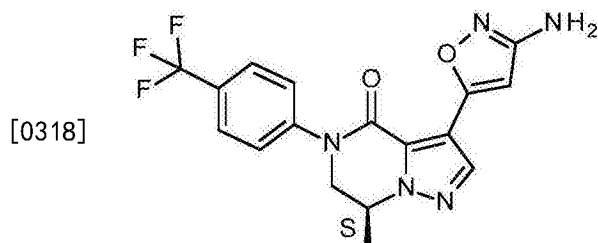


[0314] 遵循针对中间体I-32描述的类似途径合成中间化合物I-33。起始于中间体I-17 (150mg, 0.42mmol), 获得呈白色固体的中间化合物I-33 (241mg, 64%纯度, 73%)。

[0315] 最终化合物的合成

[0316] 实例1 (E-1)

[0317] (7S) -3-(3-氨基异噁唑-5-基)-7-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (E-1, 化合物编号1)

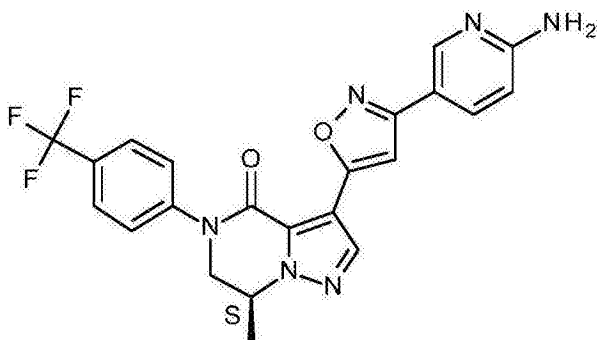


[0319] 将羟胺盐酸盐 (19.18mg, 0.28mmol) 添加到中间体I-12 (100mg, 0.28mmol) 在EtOH (2.5mL) 中的搅拌溶液中。将该混合物在室温下搅拌20h。在真空中蒸发溶剂并且通过快速柱色谱 (二氧化硅; EtOAc于DCM中, 0/100至100/0) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发溶剂。通过RP HPLC (RP C18XBridge™ 30x 100mm 5μm), 流动相 (梯度从在水、33% CH₃CN中的67% 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液至在水、50% CH₃CN中的50% 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液) 纯化该残余物, 以产生呈白色固体的化合物1 (26mg, 25%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.73 (d, J=6.5Hz, 3H) 3.99 (dd, J=12.7, 7.2Hz, 1H) 4.27 (dd, J=12.5, 4.2Hz, 1H) 4.39 (br. s, 2H) 4.78 (五重峰, J=6.7, 4.3Hz, 1H) 6.07 (s, 1H) 7.51 (d, J=8.3Hz, 2H) 7.72 (d, J=8.3Hz, 2H) 8.11 (s, 1H)。

[0320] 实例2 (E-2)

[0321] (7S) -3-[3-(6-氨基-3-吡啶基) 异噁唑-5-基]-7-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮 (E-2, 化合物编号2)

[0322]

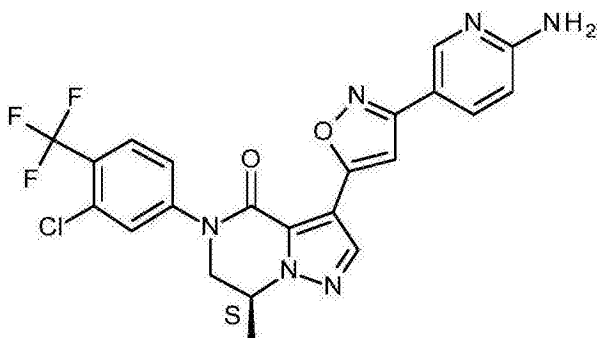


[0323] 将1M Hc1在水中的溶液(9.9mL)添加到中间体I-32(686mg,1.24mmol)在1,4-二噁烷(90mL)中的搅拌溶液中。将混合物在70℃下搅拌2.5h。在真空中蒸发溶剂并将残余物用Na₂CO₃饱和溶液碱化并用DCM萃取。将有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱(二氧化硅,EtOAc在DCM中,0/100至100/0)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发溶剂。将残余物用乙醚研磨,以产生呈白色固体的化合物2(350mg,62%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δppm 1.76(d,J=6.6Hz,3H) 4.03(dd,J=12.7,7.2Hz,1H) 4.31(dd,J=12.7,4.0Hz,1H) 4.65(br.s,2H) 4.79-4.87(m,1H) 6.54(d,J=8.7Hz,1H) 7.51(s,1H) 7.54(d,J=8.4Hz,2H) 7.76(d,J=8.4Hz,2H) 7.93(dd,J=8.7,2.3Hz,1H) 8.19(s,1H) 8.54(d,J=2.0Hz,1H)。

[0324] 实例3(E-3)

[0325] (7S)-3-[3-(6-氨基-3-吡啶基)异噁唑-5-基]-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-6,7-二氢吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-酮(E-3,化合物编号3)

[0326]



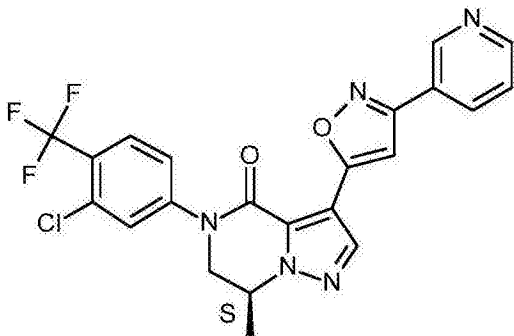
[0327] 将4M Hc1在1,4-二噁烷溶液(0.78mL,3.12mmol)中的溶液添加到中间体I-33(241mg,0.26mmol)在1,4-二噁烷(7mL)中的搅拌溶液中。将混合物在70℃下搅拌24h。在真空中蒸发溶剂并将残余物用Na₂CO₃饱和溶液碱化并用DCM萃取。将有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱(硅石;在DCM中的EtOAc,30/70至100/0)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发溶剂。将残余物用乙醚研磨,以产生呈浅黄色固体的化合物3(45mg,35%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 1.77(d,J=6.5Hz,3H) 4.02(dd,J=12.6,7.3Hz,1H) 4.29(dd,J=12.7,4.2Hz,1H) 4.66(br.s,2H) 4.82(五重峰,J=6.7,4.2Hz,1H) 6.55(dd,J=8.6,0.7Hz,1H) 7.43(dd,J=8.4,1.5Hz,1H) 7.49(s,1H) 7.61(d,J=1.8Hz,1H) 7.80(d,J=8.6Hz,1H) 7.93(dd,J=8.6,2.3Hz,1H) 8.19(s,1H) 8.55(dd,J=2.3,0.7Hz,1H)。

[0328] 实例4(E-4)

[0329] (7S)-5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-7-甲基-3-[3-(3-吡啶基)异噁唑-5-基]-6,

7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-酮(E-4,化合物编号4)

[0330]

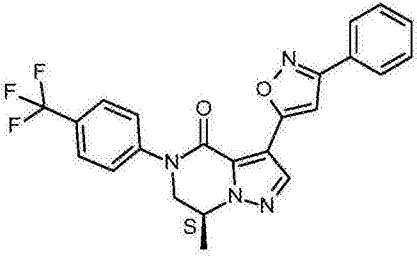
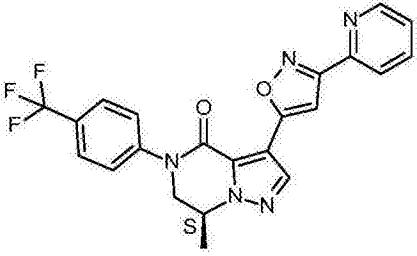
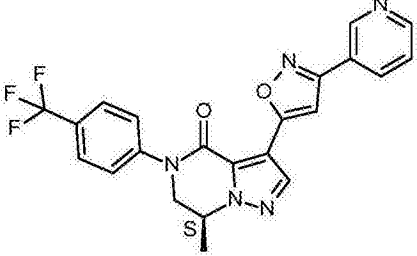
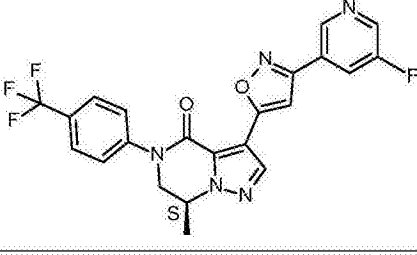
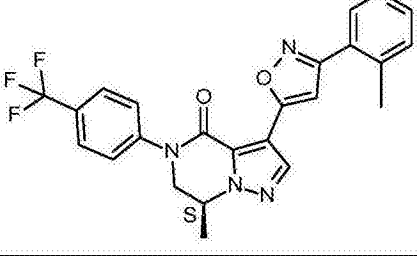
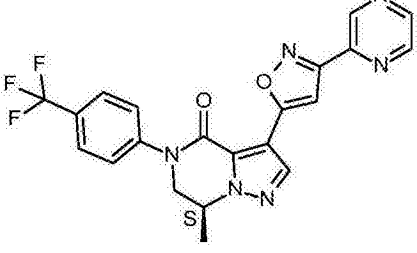


[0331] 将Et₃N(0.17mL,1.24mmol)添加到中间体I-17(220g,0.62mmol)和中间体I-28(195mg,1.24mmol)在THF(6mL)中的搅拌溶液中。将该混合物在室温下搅拌20h。然后,添加更多的Et₃N(0.13mL,0.93mmol)和中间体I-28(146mg,0.93mmol),并且将该混合物在室温下搅拌3天将该混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱(硅石;在DCM中的EtOAc,0/100至30/70)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发溶剂。将残余物溶于DCM和Na₂CO₃的饱和溶液的混合物中,并且在室温下搅拌20h。将有机层分离、干燥(Na₂SO₄)、过滤并在真空中蒸发溶剂。将残余物用乙醚研磨,以产生呈白色固体的化合物4(203mg,69%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δppm 1.78(d,J=6.6Hz,3H) 4.03(dd,J=12.7,7.5Hz,1H) 4.30(dd,J=12.7,4.3Hz,1H) 4.84(五重峰,J=6.7,4.3Hz,1H) 7.41-7.48(m,2H) 7.61(d,J=1.7Hz,1H) 7.63(s,1H) 7.81(d,J=8.7Hz,1H) 8.22(s,1H) 8.24(dt,J=8.0,1.6Hz,1H) 8.69(d,J=2.6Hz,1H) 9.12(br.s.,1H)。

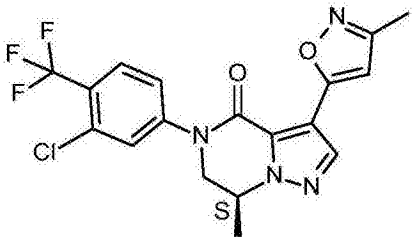
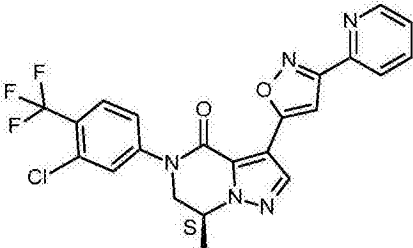
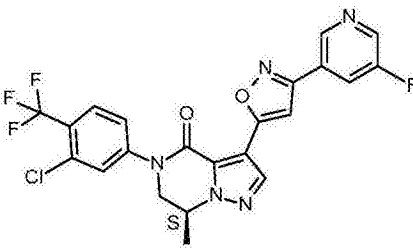
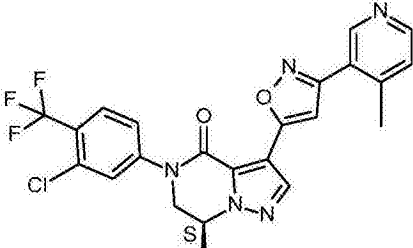
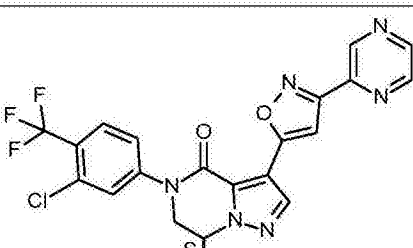
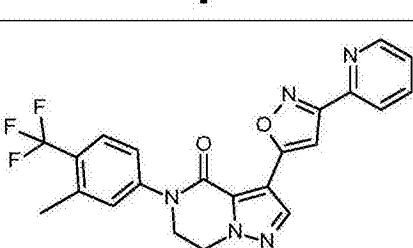
[0332] 通过遵循如针对化合物4(E-4)报道的类似的合成程序合成以下最终化合物。

[0333]

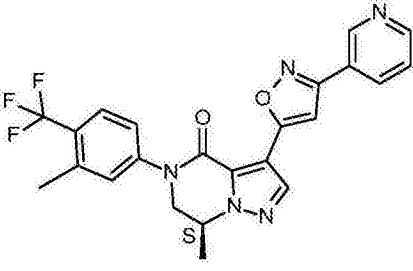
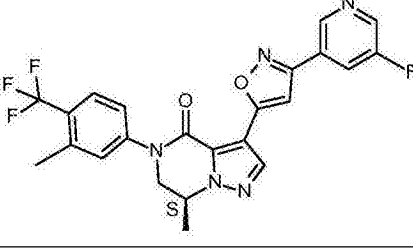
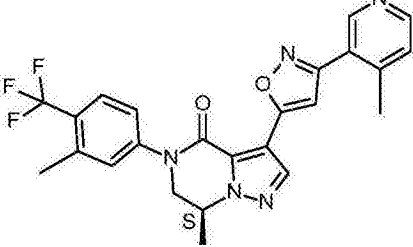
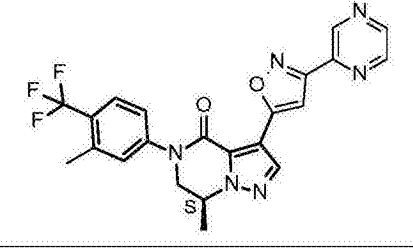
结构	化合物编号	起始材料
	化合物编号5	I-16
		I-25

结构	化合物编号	起始材料
	化合物编号6	I-16
		I-26
	化合物编号7	I-16
		I-27
	化合物编号8	I-16
		I-28
	化合物编号9	I-16
		I-29
	化合物编号10	I-16
		I-30
	化合物编号11	I-16
		I-31

[0334]

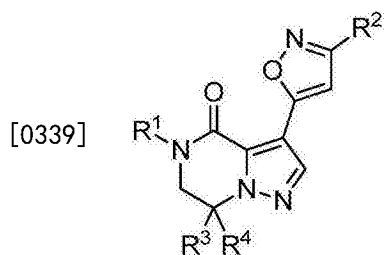
结构	化合物编号	起始材料
	化合物编号12	I-17
		I-25
	化合物编号13	I-17
		I-27
	化合物编号14	I-17
		I-29
	化合物编号15	I-17
		I-30
	化合物编号16	I-17
		I-31
	化合物编号17	I-18
		I-27

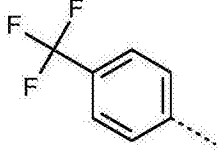
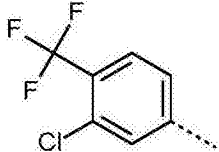
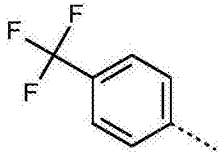
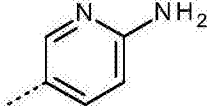
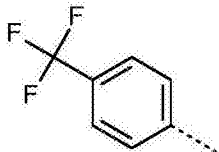
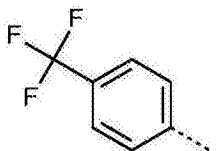
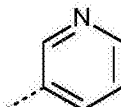
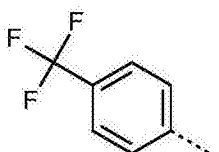
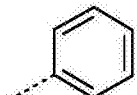
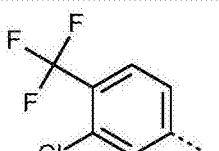
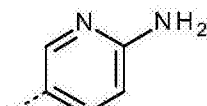
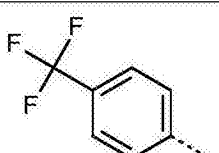
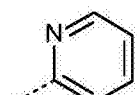
[0335]

结构	化合物编号	起始材料
	化合物编号18	I-18
		I-28
	化合物编号19	I-18
		I-29
	化合物编号20	I-18
		I-30
	化合物编号21	I-18
		I-31

[0337] 下表1列出了具有化学式(I)的另外的化合物。

[0338] 表1. 以下化合物的制备遵循示例于实验部分(实验编号)的方法。在实验部分中示例和描述的化合物以星号*进行标记。



化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴
5	E4		--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)
12	E4		--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)
2	E2*			>CH(CH ₃) (S)
1	E1*		--NH ₂	>CH(CH ₃) (S)
8	E4			>CH(CH ₃) (S)
6	E4			>CH(CH ₃) (S)
3	E3*			>CH(CH ₃) (S)
7	E4			>CH(CH ₃) (S)

[0340]

化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴
13	E4			>CH(CH ₃) (S)
4	E4*			>CH(CH ₃) (S)
9	E4			>CH(CH ₃) (S)
14	E4			>CH(CH ₃) (S)
11	E4			>CH(CH ₃) (S)
16	E4			>CH(CH ₃) (S)
17	E4			>CH(CH ₃) (S)
21	E4			>CH(CH ₃) (S)

[0341]

化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴
18	E4			>CH(CH ₃) (S)
15	E4			>CH(CH ₃) (S)
19	E4			>CH(CH ₃) (S)
20	E4			>CH(CH ₃) (S)
10	E4			>CH(CH ₃) (S)

[0343] 分析部分

[0344] 熔点

[0345] 值是峰值,并且获得的值具有与这个分析方法通常相关的实验不确定性。

[0346] DSC823e (A):对于多种化合物,用DSC823e (梅特勒-托利多) 装置来确定熔点 (m.p.)。使用10°C/分钟的温度梯度来测量熔点。最高温度是300°C。记录峰值。

[0347] 梅特勒FP 81HT/FP90 (B):对于多种化合物,在FP 81HT/FP90装置 (梅特勒-托利多 (Mettler-Toledo)) 上在开管毛细管中确定熔点。使用10°C/分钟的温度梯度来测量熔点。最高温度是300°C。从数字显示器读取熔点。

[0348] LCMS

[0349] 通用程序

[0350] 使用LC泵、二极管阵列 (DAD) 或UV检测器以及如在对应的方法中所指定的柱进行高效液相色谱 (HPLC) 测量。如果必要的话,包括另外的检测器 (参见以下方法表)。

[0351] 将来自柱的流带至配置有大气压离子源的质谱仪 (MS)。设置调谐参数 (例如扫描范围、停留时间等) 以便获得允许鉴定化合物的标称单一同位素分子量 (MW) 的离子和/或精

确质量单-同位素分子量的离子在技术人员知识内。利用适宜软件进行数据获取。

[0352] 通过其实验保留时间 (R_t) 和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定,那么报道的分子离子对应于 $[M+H]^+$ (质子化的分子)。对于具有多种同位素模式的分子 (Br、Cl) 来说,报道的值是针对最低同位素质量获得的值。所获得的所有结果均具有实验不确定性,这通常与所使用方法相关。

[0353] 表2.LC-MS方法 (以 mL/min 表示流量;以 $^{\circ}\text{C}$ 表示柱温度 (T);以分钟表示运行时间)。

[0354]

方法	仪器	柱	流动相	梯度	流量 ----- 柱温 度	运行 时间
1	沃特斯 (Waters) : Acquity® UPLC® -DAD/SQD	沃特斯 (Waters) : CSH™ C18 (1.7 μm , 2.1 x 50 mm)	A: 95% $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ 6.5mM + 5% CH_3CN , B: CH_3CN	从 95% A 开始, 4.6 min 后至 5% A, 保 持 0.4 min	1 ----- 50	5
2	沃特斯 (Waters) : Acquity® UPLC® -DAD/QTO F G2-S	沃特斯 (Waters) : CSH™ C18 (1.7 μm , 2.1 x 50 mm)	A: 95% $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ 6.5mM + 5% CH_3CN , B: CH_3CN	从 95% A 开始, 4.6 min 后至 5% A, 保 持 0.4 min	1 ----- 50	5
3	沃特斯 (Waters) : Acquity® Iclass UPLC® -DAD/SQD	沃特斯 (Waters) : CSH™ C18 (1.7 μm , 2.1 x 50 mm)	A: 95% $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ 6.5 mM + 5% CH_3CN , B: CH_3CN	从 95% A 开始, 4.6 min 后至 5% A, 保 持 0.4 min	1 ----- 50	5

[0355] 表3.分析数据-熔点 (M.p.) 和 LCMS: $[M+H]^+$ 意指该化合物的游离碱的质子化质量, R_t 意指保留时间 (以 min 计), 方法是指用于 LCMS 的方法。对于一些化合物, 确定准确质量。

化合物 编号	熔点 (°C)	[M+H] ⁺	R _t	LCMS 方法
1	n.d.	378	1.97	1
2	263.60 (A)	455	2.17	1
3	n.d.	489	2.40	1
4	115.67 (A)	474.0949 (+0.5mDa)	2.72	2
5	161 (B)	377	2.37	1
6	220.55 (A)	439	2.97	1
7	227.97 (A)	440.1332 (-0.2mDa)	2.65	2
8	186.15 (A)	440	2.43	1
9	180.17 (A)	458.1248 (+0.8mDa)	2.73	2
10	211.19 (A)	454	2.53	3
11	202.51 (A)	441.1289 (+0.2mDa)	2.49	2
12	126.20 (A)	411	2.61	1
13	159.08 (A)	474.0949 (+0.5mDa)	2.92	2
14	181.56 (A)	492.0849(-0.1mDa)	2.97	2
15	149.26 (A)	488.1104 (+0.3mDa)	2.88	2
16	168.47 (A)	475.0893 (-0.4mDa)	2.78	2
17	171.97 (A)	454.1488 (-0.3mDa)	2.84	2
18	143.97 (A)	454.1504 (+1.3mDa)	2.68	2
19	171.64 (A)	472.1405 (+0.9mDa)	2.92	2
20	172.39 (A)	468.1662 (+1.5mDa)	2.80	2
21	150.37 (A)	455.1449 (+0.6mDa)	2.69	2

[0357] n.d. = 未确定

[0358] 旋光度

[0359] 在具有钠灯的铂金-埃尔默 (Perkin-Elmer) 341 旋光计上测量旋光度并且记录如下: $[\alpha]^\circ (\lambda, c \text{ g}/100\text{ml}, \text{溶剂}, T^\circ\text{C})$ 。

[0360] $[\alpha]_{\lambda}^T = (100\alpha) / (l \times c)$: 其中 l 是以 dm 计的路径长度并且 c 是针对在温度 T ($^\circ\text{C}$) 和波长 λ (以 nm 计) 下的样品的以 $\text{g}/100\text{ml}$ 计的浓度。如果使用的光波长是 589nm (钠 D 线), 那么可以改为使用符号 D 。始终应给出旋转符号 (+ 或 -)。当使用这一等式时, 常常在旋转后的括号中提供浓度和溶剂。使用度报道旋转并且浓度不带单位的给出 (将其假定为 $\text{g}/100\text{ml}$)。

[0361] 表 4. 旋光度数据。

化合物 编号	α_D ($^\circ$)	波长 (nm)	浓度 w/v%	溶剂	温度 ($^\circ\text{C}$)
2	+14.8	589	0.49	DMF	20
3	+13.9	589	0.59	DMF	20
4	+18.1	589	0.63	DMF	20
5	+26.5	589	0.60	DMF	20

化合物 编号	α_D (°)	波长 (nm)	浓度 w/v%	溶剂	温度 (°C)
6	+19.1	589	0.56	DMF	20
7	+14.8	589	0.53	DMF	20
8	+16.0	589	0.63	DMF	20
9	+18.2	589	0.45	DMF	20
10	+16.3	589	0.58	DMF	20
11	+13.4	589	0.60	DMF	20
12	+25.2	589	0.55	DMF	20
13	+15.9	589	0.54	DMF	20
14	+19.3	589	0.58	DMF	20
15	+17.6	589	0.63	DMF	20
16	+18.6	589	0.61	DMF	20
17	+14.2	589	0.49	DMF	20
18	+14.8	589	0.50	DMF	20
19	+15.4	589	0.60	DMF	20
20	+16.0	589	0.54	DMF	20
21	+13.5	589	0.50	DMF	20

[0363]

[0364] 药理学实例

[0365] A) 体外药理学

[0366] 在本发明中提供的这些化合物是mGluR2的负向别构调节剂。这些化合物似乎通过结合至别构位点而非谷氨酸结合位点来抑制谷氨酸应答。当具有化学式(I)的化合物存在时,mGluR2对一定浓度的谷氨酸的应答降低。凭借其降低受体功能的能力,预期具有化学式(I)的化合物对mGluR2具有实质作用。在表5中示出了使用下面描述的并且适于鉴定此类化合物并且更具体地说是根据化学式(I)的化合物的 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 结合测定方法测试的负向别构调节剂对mGluR2的作用。

[0367] 1) $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 结合测定

[0368] $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 结合测定是一种用于研究G-蛋白偶联受体(GPCR)功能的基于-功能膜的测定,从而测量掺入的GTP的不可水解形式 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ (用 γ -发射 ^{35}S 标记的鸟苷5'-三磷酸)。G-蛋白 α 亚基催化鸟苷5'-二磷酸(GDP)被鸟苷三磷酸(GTP)交换并且当通过激动剂 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 激活GPCR时,G蛋白亚基被掺入并且不能被裂解以继续交换循环(Harper(哈珀)(1998)Current Protocols in Pharmacology(药理学实验指南)2.6.1-10,John Wiley& Sons, Inc.(约翰威利父子公司))。放射性 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 掺入的量是G-蛋白活性的直接度量,因此拮抗剂的活性可被确定。mGlu2受体显示优先偶联至 $\text{G}\alpha_i$ -蛋白(用于这一方法的优先偶联),并且因此被广泛地用来研究在重组细胞系和在组织中的mGlu2受体的受体激活。在此,我们描述了 $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S}$ 结合测定用来检测本发明的这些化合物的负别构调节剂(NAM)特性

的用途,该测定使用来自用人mGlu2受体转染并且改适自斯卡夫霍瑟 (Schaffhauser) 等 (分子药理学 (Molecular Pharmacology), 2003, 4: 798-810) 的细胞的膜。

[0369] 膜制备

[0370] 将CHO-细胞培养至预-融合并且用5mM丁酸盐刺激24h。然后通过PBS中进行刮削来收集细胞并且将细胞悬液离心 (在台式离心机中, 在4000RPM下, 10min)。丢弃上清液并且通过用Ultra Turrax匀浆器混合将球粒轻轻地重悬于50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中。将该悬浮液在12,400RPM (Sorvall F14S-6x250Y) 下离心10分钟并且丢弃上清液。使用Ultra Turrax匀浆器将球粒均化于5mM Tris-HCl (pH 7.4) 中并且再次离心 (13,000RPM, 20min, 4°C)。将最终的球粒重悬于50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中并且在使用之前将其以适当的等分部分存储在-80°C下。通过Bradford方法 (伯乐公司 (Bio-Rad), 美国) 确定蛋白浓度, 将牛血清白蛋白用作标准品。

[0371] [³⁵S]GTP γ S结合测定

[0372] 如下测量测试化合物的mGluR2负向别构调节活性。将测试化合物和谷氨酸稀释于包含10mM HEPES酸、10mM HEPES盐 (pH 7.4)、100mM NaCl、3mM MgCl₂以及10 μ M GDP的测定缓冲液中。将包含人类mGlu2受体的膜在冰上解冻并且将其稀释于补充有18 μ g/ml皂苷的测定缓冲液中。将膜与化合物连同确定 (~EC₈₀) 浓度的谷氨酸 (60 μ M) 一起在30°C下预孵育30min。在添加[³⁵S]GTP γ S (最终浓度0.1nM) 之后, 将测定混合物短暂振荡并且进一步孵育以在激活时允许掺入[³⁵S]GTP γ S (30分钟, 30°C)。在10mM HEPES酸、10mM HEPES盐 (pH 7.4)、100mM NaCl、3mM MgCl₂、10 μ M GDP以及10 μ g/ml皂苷中的最终测定混合物包含7 μ g的膜蛋白。总反应体积是200 μ l。使用96孔filtermate通用收集器, 经由Unifilter-96GF/B板 (珀金埃尔默 (Perkin Elmer), 马萨诸塞州, 美国) 通过快滤终止反应。用冰冷的10mM NaH₂PO₄/10mM Na₂HPO₄ (pH 7.4) 将过滤器洗涤6次。然后将过滤器风干, 并且向每个孔中添加30 μ l的液体闪烁混合物 (微申特公司 (Microscint-0))。在Topcount中计数膜合放射活性。

[0373] 数据分析

[0374] 使用Lexis软件界面 (在J&J研发) 生成本发明的代表性化合物的浓度-应答曲线。将数据计算为%的对照谷氨酸应答, 将该反应定义为在添加EC₈₀-当量浓度的谷氨酸时产生的应答。使用非线性回归分析分析这些百分数对比测试化合物的log浓度标绘的S形浓度-应答曲线。将产生半数最大抑制的浓度计算为IC₅₀。

[0375] 当将在M.E_{最大}中表示的IC₅₀定义为相对最大作用 (即相对于对照谷氨酸应答的最大%抑制) 时, 将pIC₅₀值计算为-log IC₅₀。

[0376] 表5. 根据本发明的化合物的药理学数据。

化合物编号	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{最大}
5	7.78	102
12	8.56	103
2	8.71	112
1	6.31	100
8	7.89	105
6	7.91	103
3	8.8	105
7	7.93	107
[0377] 13	8.14	107
4	8.63	105
9	7.96	108
14	8.23	105
11	7.7	105
16	8.42	105
17	7.99	107
21	8.15	109
18	8.49	109
15	8.92	110
19	7.89	104
20	8.67	109
10	8.54	108

[0378] B) 体内药理学

[0379] 1) 在阿扑吗啡激发的大鼠中的LY-404039-诱导的眼睑开口的减少的逆转。

[0380] 将雄性维冈威斯塔 (Wiga Wistar) 大鼠 (Cr1:WI; 查尔斯河德国; 220 ± 40g) 在标准实验室条件下 (21C ± 2C; 50% - 65% 相对湿度; 设置为12h的光暗循环; 在6.00h光照) 饲养并且在开始实验之前禁食过夜 (自来水保持随意可获得)。在测试期间过程中, 将它们饲养于单独的笼中。在阿扑吗啡注射之前1h用LY-404039 (2.5mg/kg, 皮下给予) 预处理或未预处理的动物中, 在注射阿扑吗啡 (1.0mg/kg, 静脉注射) 后的第一个小时内, 每5min为眼睑开口评分。在阿扑吗啡激发之前, 以预确定的间隔用测试化合物或溶剂也对动物进行预处理。评分系统为: (5) 眼球突出, (4) 大睁的, (3) 睁开四分之三, (2) 半睁, (1) 睁开四分之一, (0) 闭合。经60-min的观察期累积眼睑开口的评分。将>26的累积的眼睑开口评分选择为LY-404039诱导的眼睑开口的减少的药物诱导的逆转 (出现在3.2%的用LY-404039预处理的对照动物 (n = 154) 中对比出现在99.5%的未用LY-404039预处理的对照大鼠 (n = 6335) 中)。

[0381] 表6示出了在单独接受阿扑吗啡的对照动物中和在接受阿扑吗啡和LY-404039的动物中的眼睑开口评分。在单独接受阿扑吗啡的动物中, 眼睑开口中位数是43, 而在接受阿扑吗啡和LY-404039的动物中, 眼睑开口中位数是17。在单独用阿扑吗啡处理的动物中, 眼睑开口评分几乎总是 (在95.5%的大鼠中) 大于34, 而在用组合 (阿扑吗啡+LY-404039) 处理的动物中, 仅3.2%的动物显示出大于26的眼睑开口。

[0382] 表6.在对照动物中的眼睑开口评分。

[0383]

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

[0384] 2) mGluR2PAM JNJ-42153605-诱导的对莨菪碱诱导的兴奋性运动的抑制作用的逆转

[0385] 装置

[0386] 在基于微处理器的运动活性滤纸 (arena) (高度为39cm并且直径为31cm的封闭的灰色PVC筒) 中测量运动活性。将每个场所放置在红外LED (8x 8LED) 灯箱 (白色的PVC方箱; 40x 40cm²; 高度12.5cm) 上。在观察室上方的顶棚上安装一个红外感光管相机和一个白光光源以追踪该动物。记录走过的总距离 (cm) 并且使用Noldus Ethovision XT视频跟踪系统 (Noldus Ethovision XT Video Tracking System) (版本7.0.418; 诺达思公司 (Noldus), 瓦格宁根, 荷兰) 进行分析。在活动笼内的光的强度 (在地板水平的中心测量的) 在4LUX与8LUX之间变化。

[0387] 通用程序

[0388] 在开始记录活动之前60min时用测试化合物或运载体对大鼠进行预处理并且将其放置在单独的笼中。在开始记录活动之前30min用JNJ42153605 (3-(环丙基甲基)-7-(4-苯基哌啶-1-基)-8-(三氟甲基) [1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶; WO 2010/130424; Cid (奇德) 等人 J. Med. Chem. (药物化学杂志) 2012, 55, 8770-8789) (20mg/kg, 静脉注射) 激发大鼠并且刚好在开始测量活动之前与莨菪碱 (0.16mg/kg, 静脉注射) 组合激发。在注射莨菪碱之后, 立即将大鼠放置于活动监测器中并且测量在第一个30min内走过的总距离。

[0389] 溶剂预处理的对照大鼠。

[0390] 在下面的表7中给出了以时间序列计的溶剂预处理的对照大鼠中获得的频率分布。接受JNJ-42153605和莨菪碱的组合的动物 (n = 433) 几乎总是走过少于1500cm的距离 (< 1500cm) (仅有2.5%的对照大鼠走过多于1500cm的距离 (>1500cm))。在另一方面中, 单独用莨菪碱激发的动物 (n = 215) 总是走过多于1500cm的总距离 (>1500cm) 并且几乎总是 (在95.8%的大鼠中) 多于4400cm的距离 (>4400cm)。未接受任何激发的大鼠几乎总是走过多于1500cm (>1500cm) (在93.3%的大鼠中) 并且少于4400cm (<4400cm) (在98.9%的大鼠中) 的距离。用于JNJ-42153605对莨菪碱诱导的兴奋性运动的抑制作用的逆转, 采用以下全或无的标准: (1) 逆转: 总距离 > 1500cm。

[0391] 表7.以时间序列计的溶剂预处理的对照大鼠中获得的频率分布。N_{测试} 意指测试的动物的数目。

[0392]

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

[0393] 3) 诱导散瞳

[0394] 用显微镜测微计测量威戈 (Wiga) 大鼠的瞳孔直径 (1单位 = 1/24mm)。药物诱导的效应的标准: 给予测试化合物后散瞳 (在对照中: 1.9%) 1h, 瞳孔直径 > 25单位。

[0395] 下表8提供了在上述测试1) -3) 中所获得的数据:

[0396] 表8. 在测试1) -3) 中的数据总结在该表中: SCOP JNJ-42153605意指JNJ42153605对莨菪碱诱导的兴奋性运动的作用的逆转; APO LY-404039意指在阿扑吗啡激发的大鼠中的LY-404039-诱导的眼睑开口的减少的逆转; MYD意指诱导散瞳; ED₅₀意指半数有效剂量; PO意指口服途径; SC意指皮下途径。

[0397]

化合物编号	途径	ED ₅₀ (mg/kg)		
		SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD
5	PO	> 2.5		
12	PO	1.99		
2	PO	0.28	0.32	7.94
	SC	0.3	0.2	

[0398]

3	PO	0.5		
4	PO	0.51		
13	PO	> 0.63		
16	PO	> 0.63		
17	PO	> 0.63		
21	PO	> 0.63		
18	PO	> 0.63		
15	PO	> 0.63		
20	PO	> 0.63		
10	PO	> 0.63		

[0399] 预知的组合物实例

[0400] 如在通篇的这些实例中使用的“活性成分”涉及具有化学式 (I) 的最终化合物, 其药学上可接受的盐, 其溶剂化物及其立体化学异构形式和互变异构体。

[0401] 用于本发明的配制品的配方的典型实例如下:

[0402] 1. 片剂

	活性成分	5 至 50 mg
	磷酸二-钙	20 mg
[0403]	乳糖	30 mg
	滑石	10 mg
	硬脂酸镁	5 mg
	马铃薯淀粉	补足到 200 mg

[0404] 在此实例中,可以将活性成分替代为相同量的根据本发明的任何化合物,特别是相同量的经举例说明的任何化合物。

[0405] 2. 悬浮液

[0406] 制备水性悬浮液用于口服给予,使得每毫升包含1至5mg的这些活性化合物之一、50mg的羧甲基纤维素钠、1mg的苯甲酸钠、500mg的山梨醇以及水(补足到1ml)。

[0407] 3. 注射剂

[0408] 通过搅拌在按体积计在水中的10%丙二醇中的按重量计1.5%的本发明的活性成分来制备肠胃外组合物。

[0409] 4. 软膏剂

	活性成分	5 至 1000 mg
	硬脂醇	3 g
[0410]	羊毛脂	5 g
	白凡士林	15 g
	水	补足到 100 g

[0411] 在此实例中,可以将活性成分替代为相同量的根据本发明的任何化合物,特别是相同量的经举例说明的任何化合物。

[0412] 合理的变化不应被认为偏离本发明的范围。将显而易见的是在此描述的发明可以由本领域普通技术人员以许多方式改变。