

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480027808.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

[43] 公开日 2006年11月1日

[11] 公开号 CN 1856312A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 45/06 (2006.01)

[22] 申请日 2004.7.17

[21] 申请号 200480027808.3

[30] 优先权

[32] 2003.7.25 [33] EP [31] 03016968.4

[86] 国际申请 PCT/EP2004/008020 2004.7.17

[87] 国际公布 WO2005/014002 英 2005.2.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.24

[71] 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 T·M·巴拉德 S·加蒂麦克阿瑟

E·格斯奇 J·威彻曼

T·J·沃尔特林

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

权利要求书6页 说明书55页

[54] 发明名称

治疗急性和/或慢性神经系统疾病的 mGluR2
拮抗剂和 AChE 抑制剂的组合产品

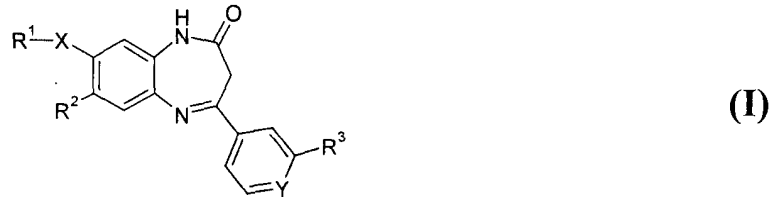
[57] 摘要

本发明涉及治疗或预防急性和/或慢性神经系统疾病的方法、含有乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChE 抑制剂)和代谢型谷氨酸受体2拮抗剂(mGluR2拮抗剂)的药物组合物、AChE抑制剂和mGluR2拮抗剂在制备药物中的应用和含有AChE抑制剂和mGluR2拮抗剂的药盒。

1、治疗或预防急性和/或慢性神经系统疾病的方法，它包括给予需要治疗的哺乳动物 AChE 抑制剂和 mGluR2 拮抗剂。

2、治疗或预防急性和/或慢性神经系统疾病的方法，它包括给予需要治疗的哺乳动物 AChE 抑制剂和二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮衍生物。

3、治疗或预防急性和/或慢性神经系统疾病的方法，它包括给予需要治疗的哺乳动物 AChE 抑制剂和式 I 化合物或其可药用加成盐



其中

X 为单键或亚乙炔基；

Y 为 $-\text{CH}=\text{}$ 或 $=\text{N}-$ ；

R^1 在 X 为单键的情况下为氢、氟基、卤素、 (C_1-C_7) -烷基、 (C_1-C_7) -烷氧基、氟- (C_1-C_7) -烷基、氟- (C_1-C_7) -烷氧基、吡咯-1-基或未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、 (C_1-C_7) -烷基或氟- (C_1-C_7) -烷基；或

R^1 在 X 为亚乙炔基的情况下为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、 (C_1-C_7) -烷基或氟- (C_1-C_7) -烷基；

R^2 为氢、 (C_1-C_7) -烷基、 (C_2-C_7) -链烯基、 (C_1-C_7) -烷氧基、卤素、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基、氟- (C_1-C_7) -烷基、氟- (C_1-C_7) -烷氧基或 (C_1-C_7) -烷氧基-(乙氧基) $_m$ ；其中 m 为 1、2、3 或 4； R' 和 R'' 各自独立地为氢、 (C_1-C_7) -烷基或 (C_3-C_7) -环烷基；并且

R^3 为含有 1-3 个氮原子的 6-元芳香杂环或吡啶-N-氧化物，所述环是未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的，所述取代基选自卤素、氟- (C_1-C_7) -烷基、氟- (C_1-C_7) -烷氧基、氟基、氨基、 (C_1-C_7) -烷基氨基、 (C_1-C_7) -二烷基氨基、 (C_1-C_7) -烷氧基- (C_1-C_7) -烷基氨基、 (C_1-C_7) -羟基- (C_1-C_7) -烷基

氨基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{OR}''$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}''$ 、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、 (C_1-C_7) -烷硫基、 C_3-C_7 -环烷基和未取代的或被氟、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基、氰基或氨基甲酰氧基取代的 (C_1-C_7) -烷基，其中 n 为 0、1、2、3 或 4；并且 R' 和 R'' 具有上述指定的含义。

4、权利要求 1、2 或 3 的方法，其中 AChE 抑制剂为多奈哌齐、卡巴拉汀、美曲磷酯、加兰他敏、毒扁豆碱、他克林、福定碱、苯羟基丙氨酸、胞磷胆碱或 ganstigmine。

5、权利要求 1、2 或 3 的方法，其中急性和/或慢性神经系统疾病为老年性痴呆或轻度认知损伤。

6、权利要求 1、2 或 3 的方法，其中 AChE 抑制剂和 mGluR2 拮抗剂、二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮衍生物或权利要求 3 的式 I 化合物分别、相继或同时给予。

7、权利要求 3 的方法，其中式 I 化合物选自

7-二甲氨基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮

7-二甲氨基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮

4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮

8-氟-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮

4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮

4-(3-吡啶-3-基-苯基)-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮

7-乙氧基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮

7-乙氧基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮

7-甲基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂

草-2-酮

8-氯-7-甲基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-氯-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7,8-二氯-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-(2-氟-苯基)-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-氯-7-甲基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-甲基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-甲基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-氟-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-氯-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-氯-4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-甲基-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-氯-4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7,8-二氯-4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-乙氧基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2-乙基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(6-环丙基-吡啶-3-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-甲基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-甲氧基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-乙氧基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲氧基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-环丙基甲氧基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-乙基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-乙基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2-羟基甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[2,3']联吡啶-4-基-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-甲基-4-(2'-甲基-[2,4']联吡啶-4-基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮, 和

4-[3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮。

8、AChE 抑制剂和 mGluR2 拮抗剂在制备用于预防或治疗急性和/或慢性神经系统疾病的药物中的用途。

9、AChE 抑制剂和二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮衍生物在制备用于预防或治疗急性和/或慢性神经系统疾病的药物中的用途。

10、AChE 抑制剂和权利要求 3 的式 I 化合物在制备用于预防或治疗急性和/或慢性神经系统疾病的药物中的用途。

11、一种含有 AChE 抑制剂和 mGluR2 拮抗剂的组合物。

12、一种含有 AChE 抑制剂和二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮衍生物的组合物。

13、一种含有 AChE 抑制剂和权利要求 3 的式 I 化合物的组合物。

14、一种药盒, 它包含:

在第一个单位剂型中的第一种化合物 AChE 抑制剂和可药用载体、介质或稀释剂;

在第二个单位剂型中的第二种化合物 mGluR2 拮抗剂; 和可药用载体、介质或稀释剂; 和

含有所述第一个和第二个单位剂型的容器。

15、一种药盒, 它包含:

在第一个单位剂型中的第一种化合物 AChE 抑制剂和可药用载体、介质或稀释剂;

在第二个单位剂型中的第二种化合物二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

衍生物或其药物前体；和可药用载体、介质或稀释剂；和
含有所述第一个和第二个单位剂型的容器。

16、一种药盒，它包含：

在第一个单位剂型中的第一种化合物 AChE 抑制剂和可药用载体、介质或稀释剂；

在第二个单位剂型中的第二种化合物权利要求 3 的式 I 化合物、所述化合物或异构体的前药，或所述化合物、异构体或前药的可药用盐或溶剂化物；和可药用载体、介质或稀释剂；和

含有所述第一个和第二个单位剂型的容器，其中所述第一种和第二种化合物的量可导致上述治疗作用的增强。

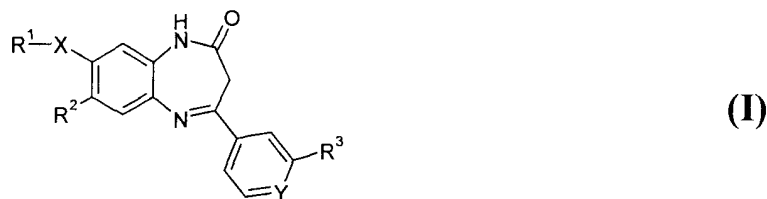
治疗急性和/或慢性神经系统疾病的 mGluR2 拮抗剂和
AChE 抑制剂的组合产品

本发明涉及用于治疗或预防急性和/或慢性神经系统疾病的方法、含有乙酰胆碱酯酶抑制剂 (AChE 抑制剂) 和代谢型谷氨酸受体 2 拮抗剂 (mGluR2 拮抗剂) 的药物组合物、AChE 抑制剂和 mGluR2 拮抗剂在制备药物中的应用和含有 AChE 抑制剂和 mGluR2 拮抗剂的药盒。

更具体地讲, 本发明涉及治疗或预防急性和/或慢性神经系统疾病的方法, 其包括给予需要治疗的哺乳动物 AChE 抑制剂和 mGluR2 拮抗剂。

在另一具体实施方案中, 本发明提供了治疗或预防急性和/或慢性神经系统疾病的方法, 其包括给予需要治疗的哺乳动物 AChE 抑制剂和二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮衍生物。

在另一具体实施方案中, 本发明提供了治疗或预防急性和/或慢性神经系统疾病的方法, 其包括给予需要治疗的哺乳动物 AChE 抑制剂和式 I 化合物或其可药用加成盐



其中

X 为单键或亚乙炔基;

Y 为 -CH= 或 =N-;

R¹ 在 X 为单键的情况下为氢、氨基、卤素、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基、吡咯-1-基或未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的苯基, 所述取代基选自卤素、(C₁-C₇)-烷基或氟-(C₁-C₇)-烷基; 或

- R^1 在 X 为亚乙炔基的情况下为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的苯基, 所述取代基选自卤素、(C₁-C₇)-烷基或氟-(C₁-C₇)-烷基;
- R^2 为氢、(C₁-C₇)-烷基、(C₂-C₇)-链烯基、(C₁-C₇)-烷氧基、卤素、-NR'R''、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基或(C₁-C₇)-烷氧基-(乙氧基)_m; 其中 m 为 1、2、3 或 4; R'和 R''各自独立地为氢、(C₁-C₇)-烷基或(C₃-C₇)-环烷基; 并且
- R^3 为含有 1-3 个氮原子的 6-元芳香杂环或吡啶-N-氧化物, 所述环是未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的, 所述取代基选自卤素、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基、氰基、氨基、(C₁-C₇)-烷基氨基、(C₁-C₇)-二烷基氨基、(C₁-C₇)-烷氧基-(C₁-C₇)-烷基氨基、(C₁-C₇)-羟基-(C₁-C₇)-烷基氨基、-(CH₂)_n-C(O)-OR''、-(CH₂)_n-C(O)-NR'R''、-(CH₂)_n-SO₂-NR'R''、-(CH₂)_n-C(NH₂)=NR''、羟基、(C₁-C₇)-烷氧基、(C₁-C₇)-烷硫基、C₃-C₇-环烷基和未取代的或被氟、-NR'R''、羟基、(C₁-C₇)-烷氧基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基、氰基或氨基甲酰氧基取代的(C₁-C₇)-烷基, 其中 n 为 0、1、2、3 或 4; 并且 R'和 R''具有上述指定的含义。

AChE 抑制剂的非限定实例包括多奈哌齐(Aricept)、卡巴拉汀(Exelon)、美曲磷酯(Promem)、加兰他敏(Reminyl)、毒扁豆碱、他克林(Cognex)、福定碱(fordine) (石杉碱甲)、苯羟基丙氨酸(phenserine)、胞磷胆碱(Neurox)和 ganstigmine。

在一个优选的具体实施方案中, AChE 抑制剂为多奈哌齐(Aricept)或其药物前体, 或所述化合物或药物前体的可药用盐或溶剂化物。

AChE 抑制剂和 mGluR2 拮抗剂可分别、相继或同时给予。当同时给予 AChE 抑制剂和 mGluR2 拮抗剂时, 它们可以在相同的组合物或不同的组合物中给予。

急性和/或慢性神经系统疾病包括精神病、精神分裂症、老年性痴呆、认知障碍和记忆缺陷如轻度认知损伤、与年龄有关的认知下降、血管性痴呆、帕金森氏症、与抑郁或焦虑有关的记忆损伤、唐氏综合征、中风、外

伤性脑损伤和注意力缺陷性疾病。其他可治疗的适应症包括由搭桥手术或移植引起的脑功能受限制、脑供血不足、脊髓损伤、头损伤、妊娠引起的缺氧、心脏停搏和低血糖。其他可治疗的适应症包括急性和慢性疼痛、亨廷顿舞蹈病、ALS、由 AIDS 引起的痴呆、眼损伤、视网膜病变、先天性帕金森病或由药物引起的帕金森病以及导致谷氨酸缺乏功能的病症，如肌肉痉挛、抽搐、偏头痛、尿失禁、烟碱成瘾、精神病发作、阿片制剂成瘾、焦虑、呕吐、运动障碍和抑郁。

在一个优选的具体实施方案中，急性和/或慢性神经系统疾病为早发性痴呆。在另一优选的具体实施方案中，急性和/或慢性神经系统疾病为轻度认知损伤。

本文中，需要治疗急性和/或慢性神经系统疾病的哺乳动物是指患有急性和/或慢性神经系统疾病或处于患有该疾病危险中的哺乳动物，并且优选人。

本文对于急性和/或慢性神经系统疾病所用的术语“治疗”是指延缓、改善、减轻或逆转所述疾病或与所述疾病有关的正在使患者遭受痛苦的任何症状的方法，以及防止所述疾病或其任何症状发生的方法。

本发明进一步提供了 AChE 抑制剂和 mGluR2 拮抗剂在制备治疗急性和/或慢性神经系统疾病的药物中的应用。mGluR2 拮抗剂和 AChE 抑制剂可以组合在一个药物中或者存在于不同的药物中。

在另一具体实施方案中，本发明提供了含有 AChE 抑制剂和 mGluR2 拮抗剂，例如二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮衍生物的组合物。

在另一具体实施方案中，本发明提供了含有 AChE 抑制剂和如上定义的式 I 化合物的组合物。

式 I 化合物也可以以其药物前体形式使用。其实例为酯、N-氧化物、磷酸酯、glycoamide 酯、甘油酯衍生物等。药物前体可增加活性化合物在吸收、脑分布和转运药代动力学方面的有利价值。

式 I 化合物所有互变异构形式也包含在本文中。

除非另外说明,本发明说明书中所使用的下列术语具有下列定义。术语“(C₁-C₇)-烷基”表示具有 1-7 个碳原子、优选具有 1-4 个碳原子的直链或支链饱和烃基,如甲基、乙基、正-丙基、异-丙基等。

术语“(C₂-C₇)-链烯基”表示具有 2-7 个碳原子、优选具有 2-4 个碳原子的直链或支链不饱和烃基,如乙烯基或丙烯基。

术语“(C₁-C₇)-烷氧基”表示通过氧原子连接的上述定义的(C₁-C₇)-烷基。“(C₁-C₇)-烷氧基”的实例包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

术语“氟-(C₁-C₇)-烷基”是指其中一个或多个氢原子被氟取代的(C₁-C₇)-烷基,例如三氟甲基。相应的,术语“氟-(C₁-C₇)-烷氧基”表示其中一个或多个氢原子被氟取代的上述定义的(C₁-C₇)-烷氧基。

“(C₁-C₇)-烷氧基-(乙氧基)_m”(m 为 1、2、3 或 4)表示通过 1-4 个 -CH₂-CH₂-O-基连接的上述定义的(C₁-C₇)-烷氧基,例如 2-甲氧基-乙氧基。

术语“C₃-C₇-环烷基”是指含有 3-7 个碳原子的环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

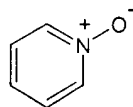
术语“烷硫基”表示通过硫原子连接的上述定义的(C₁-C₇)-烷基,例如甲硫基。

可以理解,上述基团可以携带取代基,例如 R² 中的烷基可以是未取代的或被 OH 取代的; R² 中的烷氧基可以是未取代的或被环烷基如环丙基或被烷氧基如甲氧基取代的。

“氨基甲酰氧基”是指 -O-CO-NH₂ 基。

表述“含有 1-3 个氮原子的 6-元芳香杂环”是指选自吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪和三嗪的 6-元杂芳基。

“吡啶-N-氧化物”或“吡啶-1-氧化物”是指具有下式结构的化合物:



术语“可药用加成盐”是指由无机或有机酸或碱衍生的任何盐。

在一个具体实施方案中,所述组合物含有式 I 化合物,其中 X 为单键。

在一个具体实施方案中,本发明组合物含有式 I 化合物,其中 R^1 为氢; 卤素,例如 Cl 或 F; (C_1-C_7) -烷基,例如 CH_3 ; 氟- (C_1-C_7) -烷基,例如 CF_3 ; 氟- (C_1-C_7) -烷氧基,例如 OCF_3 或 OCH_2CF_3 ; 吡咯-1-基或未取代的或被卤素取代的苯基,例如氟苯基,例如 2-氟苯基或 4-氟苯基。另一方面,本发明组合物含有式 I 化合物,其中 R^1 为卤素,例如 Cl 或 F; 氟- (C_1-C_7) -烷基,例如 CF_3 ; 氟- (C_1-C_7) -烷氧基,例如 OCF_3 ; 或被卤素取代的苯基,例如氟苯基,例如 2-氟苯基。

在一个具体实施方案中,本发明组合物含有式 I 化合物,其中 R^2 为氢; (C_1-C_7) -烷基,例如 CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 或 $CH_2CH_2CH_3$; (C_2-C_7) -链烯基,例如乙烯基; (C_1-C_7) -烷氧基,例如 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 OCH_2 环丙基或 $OCH_2CH_2OCH_3$; 卤素,例如 Cl 或 F; 氟- (C_1-C_7) -烷基,例如 CF_3 ; 氟- (C_1-C_7) -烷氧基,例如 OCH_2CF_3 ; (C_3-C_7) -环烷基,例如环丙基; 吡咯烷基,例如吡咯烷-1-基; 吗啉基,例如吗啉-4-基; 或 $-NR'R''$, 其中 R' 和 R'' 各自独立地为氢或 (C_1-C_7) -烷基,例如甲基、丙基或丁基,例如 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)CH_2(CH_3)_2$ 或 $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ 。另一方面,本发明组合物含有式 I 化合物,其中 R^2 为氢; (C_1-C_7) -烷基,例如 CH_3 或 CH_2CH_3 ; (C_1-C_7) -烷氧基,例如 OCH_3 、 OCH_2CH_3 或 OCH_2 环丙基; 卤素,例如 Cl; 氟- (C_1-C_7) -烷基,例如 CF_3 ; 氟- (C_1-C_7) -烷氧基,例如 OCH_2CF_3 ; 或 $-NR'R''$, 其中 R' 和 R'' 为 (C_1-C_7) -烷基,例如甲基,例如 $N(CH_3)_2$ 。

一方面,本发明组合物含有式 I 化合物,其中 R^3 为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、[1,2,4]三嗪基或吡啶-N-氧化物,例如 1-氧基-吡啶基,它们是未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的,所述取代基选自卤素、氟- (C_1-C_7) -烷氧基、氰基、氨基、 (C_1-C_7) -烷基氨基、 (C_1-C_7) -二烷基氨基、 (C_1-C_7) -烷氧基- (C_1-C_7) -烷基氨基、 (C_1-C_7) -羟基- (C_1-C_7) -烷基氨基、 $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ 、 $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ 、 $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ 、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、 (C_1-C_7) -烷硫基、 C_3-C_7 -环

烷基和未取代的或被氟、-NR'R''、羟基、(C₁-C₇)-烷氧基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基、氰基或氨基甲酰氧基取代的(C₁-C₇)-烷基，其中 n 为 0、1、2、3 或 4；并且 R'和 R''具有上述指定的含义。

吡啶基的实例为吡啶-2-基、6-甲基吡啶-2-基、吡啶-3-基、6-氰基吡啶-3-基、6-氨基吡啶-3-基、6-二甲氨基吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、6-环丙基吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、2-甲基吡啶-3-基、4-甲基吡啶-3-基、2,6-二甲基吡啶-3-基、4,6-二甲基吡啶-3-基、2-乙基吡啶-3-基、6-乙基吡啶-3-基、4-甲基-6-乙基吡啶-3-基、6-异丙基吡啶-3-基、2-异丙基吡啶-3-基、4-甲基-6-环丙基吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-乙基吡啶-4-基、2-异丙基吡啶-4-基、2-异丁基吡啶-4-基、2-羟基甲基吡啶-4-基、2-羟基甲基-6-甲基吡啶-4-基、2-三氟甲基吡啶-4-基、2,3-二甲基吡啶-4-基、2,6-二甲基吡啶-4-基、3,6-二甲基吡啶-4-基、2-乙基-6-甲基吡啶-4-基、3-乙基-6-甲基吡啶-4-基、2-氰基吡啶-4-基、2-环丙基吡啶-4-基、2-环戊基吡啶-4-基、2-环丙基-6-甲基吡啶-4-基、2-吗啉-4-基-吡啶-4-基、2-吡咯烷-1-基-吡啶-4-基、2-[(异丁基-甲基-氨基)-甲基]-吡啶-4-基、2-[(甲基-丙基-氨基)-甲基]-吡啶-4-基、2-环丙基氨基甲基-吡啶-4-基、2-吡咯烷-1-基甲基-吡啶-4-基、2-氮杂环丁烷-1-基甲基-吡啶-4-基、2-甲氧基甲基-吡啶-4-基。

哒嗪基的实例为哒嗪-3-基、6-甲基-哒嗪-3-基、6-甲氧基-哒嗪-3-基和哒嗪-4-基。

嘧啶基的实例为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、2-甲基嘧啶-4-基、6-甲基嘧啶-4-基、2-氨基-6-甲基嘧啶-4-基、2-甲基氨基-6-甲基嘧啶-4-基、2-二甲氨基-6-甲基嘧啶-4-基、2-羟乙基氨基-6-甲基嘧啶-4-基、2-(2-甲氧基-乙基氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基、2-吗啉-4-基-6-甲基-嘧啶-4-基、6-氨基嘧啶-4-基、6-甲基氨基嘧啶-4-基、6-二甲氨基嘧啶-4-基、6-(2-甲氧基-乙基氨基)-嘧啶-4-基和嘧啶-5-基。

吡嗪基的实例为吡嗪-2-基和 6-甲基-吡嗪-2-基。

[1,2,4]三嗪基的实例为[1,2,4]三嗪-3-基、(5,6-二甲基-[1,2,4]三嗪-3-基)、(3-甲基-[1,2,4]三嗪-6-基)和[1,2,4]三嗪-6-基。

吡啶-N-氧化物的实例为 1-氧基-吡啶基, 例如 1-氧基-吡啶-3-基、1-氧基-吡啶-3-基)、1-氧基-吡啶-4-基、2-甲基-1-氧基-吡啶-4-基、2-羟基甲基-1-氧基-吡啶-4-基和 2,6-二甲基-1-氧基-吡啶-4-基。

另一方面, 本发明组合物含有式 I 化合物, 其中 R^3 为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的吡啶基或嘧啶基, 所述取代基选自卤素、氟-(C_1 - C_7)-烷氧基、氰基、氨基、(C_1 - C_7)-烷基氨基、(C_1 - C_7)-二烷基氨基、(C_1 - C_7)-烷氧基-(C_1 - C_7)-烷基氨基、(C_1 - C_7)-羟基-(C_1 - C_7)-烷基氨基、 $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ 、 $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ 、 $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ 、羟基、(C_1 - C_7)-烷氧基、(C_1 - C_7)-烷硫基、 C_3 - C_7 -环烷基和未取代的或被氟、 $-NR'R''$ 、羟基、(C_1 - C_7)-烷氧基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基、氰基或氨基甲酰氧基取代的(C_1 - C_7)-烷基, 其中 n 为 0、1、2、3 或 4; 并且 R' 和 R'' 具有上述指定的含义。另一方面, 本发明组合物含有式 I 化合物, 其中 R^3 为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的吡啶基或嘧啶基, 所述取代基选自 C_3 - C_7 -环烷基和未取代的或被氟、 $-NR'R''$ 、羟基、(C_1 - C_7)-烷氧基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基、氰基或氨基甲酰氧基取代的(C_1 - C_7)-烷基, 其中 n 为 0、1、2、3 或 4; 并且 R' 和 R'' 具有上述指定的含义。另一方面, 本发明组合物含有式 I 化合物, 其中 R^3 为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的吡啶基或嘧啶基, 所述取代基选自 C_3 - C_7 -环烷基和未取代的或被氟或羟基取代的(C_1 - C_7)-烷基。另一方面, 本发明组合物含有式 I 化合物, 其中 R^3 为吡啶-3-基、6-环丙基吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-乙基吡啶-4-基、2-羟基甲基吡啶-4-基、2,6-二甲基吡啶-4-基、2-乙基-6-甲基吡啶-4-基或 6-甲基嘧啶-4-基。

在一个具体实施方案中, 本发明组合物含有式 I 化合物, 其中 X 为单键; Y 为 $-CH=$ 或 $=N-$; R^1 为氢、氰基、卤素、(C_1 - C_7)-烷基、(C_1 - C_7)-烷氧基、氟-(C_1 - C_7)-烷基、氟-(C_1 - C_7)-烷氧基、吡咯-1-基或未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的苯基, 所述取代基选自卤素、(C_1 - C_7)-烷基或氟-(C_1 - C_7)-烷基; R^2 为氢、(C_1 - C_7)-烷基、(C_2 - C_7)-链烯基、(C_1 - C_7)-烷氧基、卤素、 $-NR'R''$ 、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基、氟-(C_1 - C_7)-烷基、氟-(C_1 - C_7)-烷氧基

或(C₁-C₇)-烷氧基-(乙氧基)_m; 其中 m 为 1、2、3 或 4; R'和 R''各自独立地为氢、(C₁-C₇)-烷基或(C₃-C₇)-环烷基; 并且 R³为含有 1-3 个氮原子的 6-元芳香杂环或吡啶-N-氧化物, 所述环是未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的, 所述取代基选自卤素、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基、氰基、氨基、(C₁-C₇)-烷基氨基、(C₁-C₇)-二烷基氨基、(C₁-C₇)-烷氧基-(C₁-C₇)-烷基氨基、(C₁-C₇)-羟基-(C₁-C₇)-烷基氨基、-(CH₂)_n-C(O)-OR''、-(CH₂)_n-C(O)-NR'R''、-(CH₂)_n-SO₂-NR'R''、-(CH₂)_n-C(NH₂)=NR''、羟基、(C₁-C₇)-烷氧基、(C₁-C₇)-烷硫基、C₃-C₇-环烷基和未取代的或被氟、-NR'R''、羟基、(C₁-C₇)-烷氧基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基、氰基或氨基甲酰氧基取代的(C₁-C₇)-烷基, 其中 n 为 0、1、2、3 或 4; 并且 R'和 R''具有上述指定的含义。

在一个具体实施方案中, 本发明组合物含有式 I 化合物, 其中 X 为单键; Y 为=N-; R¹为氢、氰基、卤素、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基、吡咯-1-基或未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的苯基, 所述取代基选自卤素、(C₁-C₇)-烷基或氟-(C₁-C₇)-烷基; R²为氢、(C₁-C₇)-烷基、(C₂-C₇)-链烯基、(C₁-C₇)-烷氧基、卤素、-NR'R''、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基, 或(C₁-C₇)-烷氧基-(乙氧基)_m; 其中 m 为 1、2、3 或 4; R'和 R''各自独立地为氢、(C₁-C₇)-烷基或(C₃-C₇)-环烷基; 并且 R³为含有 1-3 个氮原子的 6-元芳香杂环或吡啶-N-氧化物, 所述环是未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的, 所述取代基选自卤素、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基、氰基、氨基、(C₁-C₇)-烷基氨基、(C₁-C₇)-二烷基氨基、(C₁-C₇)-烷氧基-(C₁-C₇)-烷基氨基、(C₁-C₇)-羟基-(C₁-C₇)-烷基氨基、-(CH₂)_n-C(O)-OR''、-(CH₂)_n-C(O)-NR'R''、-(CH₂)_n-SO₂-NR'R''、-(CH₂)_n-C(NH₂)=NR''、羟基、(C₁-C₇)-烷氧基、(C₁-C₇)-烷硫基、C₃-C₇-环烷基和未取代的或被氟、-NR'R''、羟基、(C₁-C₇)-烷氧基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基、氰基或氨基甲酰氧基取代的(C₁-C₇)-烷基, 其中 n 为 0、1、2、3 或 4; 并且 R'和 R''具有上述指定的含义。

在一个具体实施方案中,本发明组合物含有式 I 化合物,其中 X 为单键; Y 为=N-; R¹ 为卤素、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、氟-(C₁-C₇)-烷基或被卤素取代的苯基; R² 为氢、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、卤素、-NR'R''、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基,其中 R'和 R''各自独立地为(C₁-C₇)-烷基;并且 R³ 为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的吡啶基,所述取代基选自未取代的或被羟基取代的(C₁-C₇)-烷基;并且 R'和 R''具有上述指定的含义。

在另一具体实施方案中,本发明组合物含有式 I 化合物,其中 X 为单键; Y 为=N-; R¹ 为氟-(C₁-C₇)-烷基; R² 为(C₁-C₇)-烷基;并且 R³ 为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的吡啶基,所述取代基选自未取代的或被羟基取代的(C₁-C₇)-烷基;并且 R'和 R''具有上述指定的含义。

在另一具体实施方案中,本发明组合物包含式 I 化合物,其中 X 为单键; Y 为=N-; R¹ 为卤素、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、氟-(C₁-C₇)-烷基或被卤素取代的苯基; R² 为氢、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、卤素、-NR'R'', 氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基,其中 R'和 R''各自独立地为(C₁-C₇)-烷基;并且 R³ 为未取代的或被(C₁-C₇)-烷基取代的吡啶基。

在另一具体实施方案中,本发明组合物含有式 I 化合物,其中 X 为单键; Y 为=N-; R¹ 为氟-(C₁-C₇)-烷基; R² 为(C₁-C₇)-烷基;并且 R³ 为未取代的或被(C₁-C₇)-烷基取代的吡啶基。在另一具体实施方案中,本发明组合物含有式 I 化合物,其中 X 为单键, Y 为=N-, R¹ 为 CF₃, R² 为 CH₃ 并且 R³ 为吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基或 2,6-二甲基吡啶-4-基。

在一个具体实施方案中,本发明组合物含有式 I 化合物,其中 X 为单键; Y 为-CH=; R¹ 为氢、氟基、卤素、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基、吡咯-1-基或未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的苯基,所述取代基选自卤素、(C₁-C₇)-烷基或氟-(C₁-C₇)-烷基; R² 为氢、(C₁-C₇)-烷基、(C₂-C₇)-链烯基、(C₁-C₇)-烷氧基、卤素、-NR'R'', 吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基或(C₁-C₇)-烷氧基-(乙氧基)_m; 其中 m 为 1、2、3 或 4; R'和 R''各自独立地

为氢、(C₁-C₇)-烷基或(C₃-C₇)-环烷基；并且 R³ 为含有 1-3 个氮原子的 6-元芳香杂环或吡啶-N-氧化物，所述环是未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的，所述取代基选自卤素、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基、氰基、氨基、(C₁-C₇)-烷基氨基、(C₁-C₇)-二烷基氨基、(C₁-C₇)-烷氧基-(C₁-C₇)-烷基氨基、(C₁-C₇)-羟基-(C₁-C₇)-烷基氨基、-(CH₂)_n-C(O)-OR''、-(CH₂)_n-C(O)-NR'R''、-(CH₂)_n-SO₂-NR'R''、-(CH₂)_n-C(NH₂)=NR''、羟基、(C₁-C₇)-烷氧基、(C₁-C₇)-烷硫基、C₃-C₇-环烷基和未取代的或被氟、-NR'R''、羟基、(C₁-C₇)-烷氧基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基、氰基或氨基甲酰氧基取代的(C₁-C₇)-烷基，其中 n 为 0、1、2、3 或 4；并且 R' 和 R'' 具有上述指定的含义。

在另一具体实施方案中，本发明组合物含有式 I 化合物，其中 X 为单键；Y 为 -CH=；R¹ 为卤素、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、氟-(C₁-C₇)-烷基或被 1 个或 2 个选自卤素的取代基取代的苯基；R² 为氢、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、卤素、-NR'R''、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基，其中 R' 和 R'' 各自独立地为(C₁-C₇)-烷基；并且 R³ 为含有 1-3 个氮原子的 6-元芳香杂环或吡啶-N-氧化物，所述环是未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的，所述取代基选自卤素、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基、氰基、氨基、(C₁-C₇)-烷基氨基、(C₁-C₇)-二烷基氨基、(C₁-C₇)-烷氧基-(C₁-C₇)-烷基氨基、(C₁-C₇)-羟基-(C₁-C₇)-烷基氨基、-(CH₂)_n-C(O)-OR''、-(CH₂)_n-C(O)-NR'R''、-(CH₂)_n-SO₂-NR'R''、-(CH₂)_n-C(NH₂)=NR''、羟基、(C₁-C₇)-烷氧基、(C₁-C₇)-烷硫基、C₃-C₇-环烷基和未取代的或被氟、-NR'R''、羟基、(C₁-C₇)-烷氧基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基、氰基或氨基甲酰氧基取代的(C₁-C₇)-烷基，其中 n 为 0、1、2、3 或 4；并且 R' 和 R'' 具有上述指定的含义。

在另一具体实施方案中，本发明组合物含有式 I 化合物，其中 X 为单键；Y 为 -CH=；R¹ 为氢、氰基、卤素、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基、吡咯-1-基或未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、(C₁-C₇)-烷基或氟-(C₁-C₇)-烷基；

R^2 为氢、 (C_1-C_7) -烷基、 (C_2-C_7) -链烯基、 (C_1-C_7) -烷氧基、卤素、 $-NR'R''$ 、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基、氟- (C_1-C_7) -烷基、氟- (C_1-C_7) -烷氧基或 (C_1-C_7) -烷氧基-(乙氧基) $_m$ ；其中 m 为 1、2、3 或 4； R' 和 R'' 各自独立地为氢、 (C_1-C_7) -烷基或 (C_3-C_7) -环烷基；并且 R^3 为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的吡啶基或嘧啶基，所述取代基选自卤素、氟- (C_1-C_7) -烷基、氟- (C_1-C_7) -烷氧基、氰基、氨基、 (C_1-C_7) -烷基氨基、 (C_1-C_7) -二烷基氨基、 (C_1-C_7) -烷氧基- (C_1-C_7) -烷基氨基、 (C_1-C_7) -羟基- (C_1-C_7) -烷基氨基、 $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ 、 $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ 、 $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ 、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、 (C_1-C_7) -烷硫基、 C_3-C_7 -环烷基和未取代的或被氟、 $-NR'R''$ 、羟基、 (C_1-C_7) -烷氧基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基、氰基或氨基甲酰氧基取代的 (C_1-C_7) -烷基，其中 n 为 0、1、2、3 或 4；并且 R' 和 R'' 具有上述指定的含义。

在另一具体实施方案中，本发明组合物包含式 I 化合物，其中 X 为单键； Y 为 $-CH=$ ； R^1 为氢、氰基、卤素、 (C_1-C_7) -烷基、 (C_1-C_7) -烷氧基、氟- (C_1-C_7) -烷基、氟- (C_1-C_7) -烷氧基、吡咯-1-基或未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、 (C_1-C_7) -烷基或氟- (C_1-C_7) -烷基； R^2 为氢、 (C_1-C_7) -烷基、 (C_2-C_7) -链烯基、 (C_1-C_7) -烷氧基、卤素、 $-NR'R''$ 、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基、氟- (C_1-C_7) -烷基、氟- (C_1-C_7) -烷氧基或 (C_1-C_7) -烷氧基-(乙氧基) $_m$ ；其中 m 为 1、2、3 或 4； R' 和 R'' 各自独立地为氢、 (C_1-C_7) -烷基或 (C_3-C_7) -环烷基；并且 R^3 为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的吡啶基或嘧啶基，所述取代基选自 C_3-C_7 -环烷基和未取代的或被羟基取代的 (C_1-C_7) -烷基。

在另一具体实施方案中，本发明组合物包含式 I 化合物，其中 X 为单键； Y 为 $-CH=$ ； R^1 为卤素、 (C_1-C_7) -烷基、 (C_1-C_7) -烷氧基、氟- (C_1-C_7) -烷基或未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素； R^2 为氢、 (C_1-C_7) -烷基、 (C_2-C_7) -链烯基、 (C_1-C_7) -烷氧基、卤素、 $-NR'R''$ 、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基、氟- (C_1-C_7) -烷基、氟- (C_1-C_7) -烷氧基或 (C_1-C_7) -烷氧基-(乙氧基) $_m$ ；其中 m 为 1、2、3 或 4； R' 和 R'' 各自独立地

为氢、(C₁-C₇)-烷基或(C₃-C₇)-环烷基；并且 R³ 为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的吡啶基或嘧啶基，所述取代基选自 C₃-C₇-环烷基和未取代的或被羟基取代的(C₁-C₇)-烷基。

在另一具体实施方案中，本发明组合物包含式 I 化合物，其中 X 为单键；Y 为 -CH=；R¹ 为氢、氰基、卤素、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基、吡咯-1-基或未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、(C₁-C₇)-烷基或氟-(C₁-C₇)-烷基；R² 为氢、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、卤素、-NR'R''、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基；其中 R'和 R''各自独立地为氢、(C₁-C₇)-烷基或(C₃-C₇)-环烷基；并且 R³ 为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的吡啶基或嘧啶基，所述取代基选自 C₃-C₇-环烷基和未取代的或被羟基取代的(C₁-C₇)-烷基。

在另一具体实施方案中，本发明组合物包含式 I 化合物，其中 X 为单键；Y 为 -CH=；R¹ 为卤素、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基或被 1 个或 2 个选自卤素的取代基取代的苯基；R² 为氢、(C₁-C₇)-烷基、(C₁-C₇)-烷氧基、卤素、-NR'R''、氟-(C₁-C₇)-烷基、氟-(C₁-C₇)-烷氧基；其中 R'和 R''各自独立地为(C₁-C₇)-烷基；并且 R³ 为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的吡啶基或嘧啶基，所述取代基选自 C₃-C₇-环烷基和未取代的或被羟基取代的(C₁-C₇)-烷基。

在另一具体实施方案中，本发明组合物含有式 I 化合物，其中 X 为单键；Y 为 -CH=；R¹ 为 Cl 或 F、CH₃、CF₃、OCF₃ 或被氟取代的苯基；R² 为氢、甲基、乙基、环丙基甲氧基、甲氧基乙氧基、Cl、N(CH₃)₂、CF₃、OCH₂CF₃；并且 R³ 为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的吡啶基或嘧啶基，所述取代基选自环丙基、乙基和未取代的或被羟基取代的甲基。在另一具体实施方案中，本发明组合物包含式 I 化合物，其中 X 为单键；Y 为 -CH=；R¹ 为 Cl 或 F、CH₃、CF₃、OCF₃ 或被氟取代的苯基；R² 为氢、甲基、乙基、环丙基甲氧基、甲氧基乙氧基、Cl、N(CH₃)₂、CF₃、OCH₂CF₃；并且 R³ 为未取代的或被 1 个或 2 个取代基取代的嘧啶基或吡啶基，所述取代基选自乙基和未取代的或被羟基取代的甲基。

在一个具体实施方案中，所述组合物含有式 I 化合物，所述化合物选自：

8-甲基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

8-甲基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

4-(3-吡啶-3-基-苯基)-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-甲基-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

7,8-二氯-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

8-氯-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

8-氯-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

7,8-二氯-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

8-氯-7-甲基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

8-氯-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

8-氯-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

8-氯-4-[3-(2-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

8-氯-7-甲基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

7,8-二氯-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

8-氯-7-甲基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

8-氯-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮，

8-氯-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

8-氯-4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮, 和

7,8-二氯-4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-二甲氨基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-二甲氨基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-(3-吡啶-3-基-苯基)-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-乙氧基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-(3-吡啶-4-基-苯基)-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-甲基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

8-甲基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-氯-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-甲基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-二甲氨基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-氟-4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-乙氧基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-[3-(2-乙基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-[3-(6-环丙基-吡啶-3-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-甲基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-甲氧基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-乙氧基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-环丙基甲氧基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-乙基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-乙基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-[3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮, 和

4-[3-(2-羟基甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

8-(2-氟-苯基)-4-[3-(2-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

8-(2-氟-苯基)-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

8-(2-氟-苯基)-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

8-(2-氟-苯基)-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲氧基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

8-氟-7-甲基-4-(3-吡嗪-2-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-甲基-4-(3-吡嗪-2-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮, 和

7-(甲基-丙基-氨基)-4-(3-吡嗪-2-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

8-氟-7-甲基-4-(3-哒嗪-4-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

7-甲基-4-(3-哒嗪-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

8-(2-氟-苯基)-4-(3-嘧啶-5-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮, 和

4-[3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮,

4-[2,3']联吡啶-4-基-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮, 和

7-甲基-4-(2'-甲基-[2,4']联吡啶-4-基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮。

在另一具体实施方案中,本发明组合物包含式 I 化合物,所述化合物选自

7-二甲氨基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-二甲氨基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-氯-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-(3-吡啶-3-基-苯基)-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-乙氧基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-乙氧基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-甲基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-氯-7-甲基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-氯-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7,8-二氯-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-(2-氟-苯基)-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-氯-7-甲基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-甲基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-甲基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-氟-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-氯-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

8-氯-4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-甲基-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-氯-4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7,8-二氯-4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-乙氧基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2-乙基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(6-环丙基-吡啶-3-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-甲基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-甲氧基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-乙氧基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲氧基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-环丙基甲氧基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-乙基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-乙基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[3-(2-羟基甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

4-[2,3']联吡啶-4-基-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮

7-甲基-4-(2'-甲基-[2,4']联吡啶-4-基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮, 和

4-[3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮。

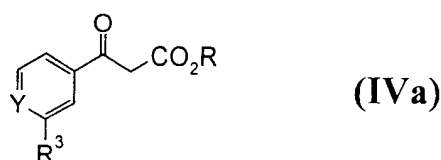
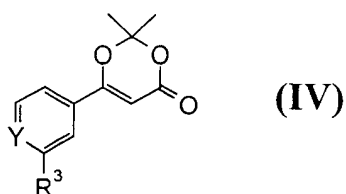
在一个具体实施方案中, 本发明组合物包含 4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮和多奈哌齐盐酸盐。

通式 I 化合物及其可药用盐可按照下述方法制备, 该方法包括

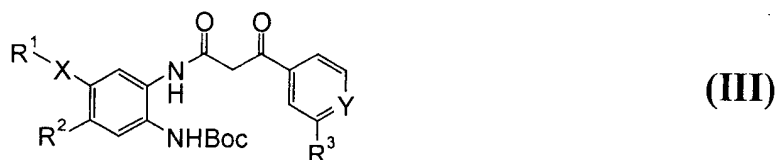
a) 将式 II 化合物



与式 IV 或 IVa 化合物反应



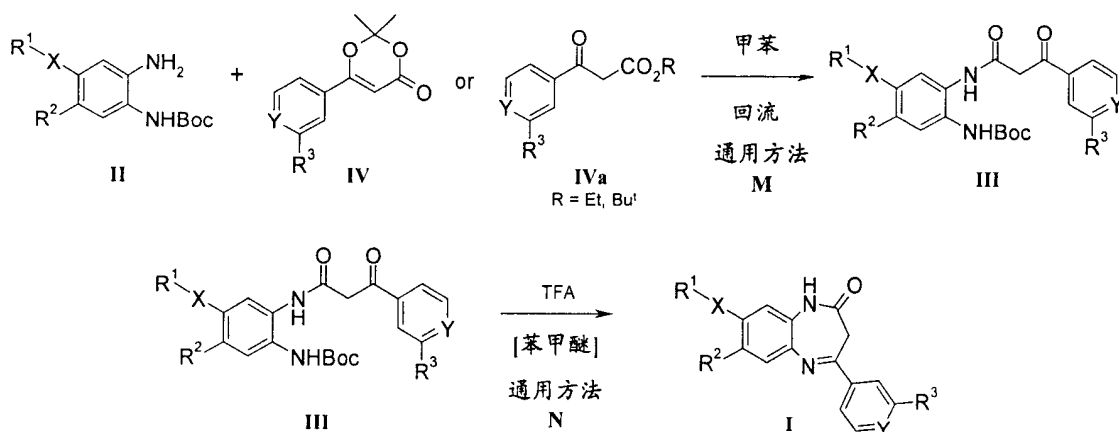
其中 R 为乙基或丁基, 得到式 III 化合物



然后将氨基脱保护和环化, 并且需要时, 将所得到的化合物转化为可药用酸加成盐。

更详细地, 按照方案 A, 其中 X、Y、R¹、R² 和 R³ 如上所述的通式 I 化合物可通过酰化-环化顺序, 由通式 II 化合物制备:

方案 A



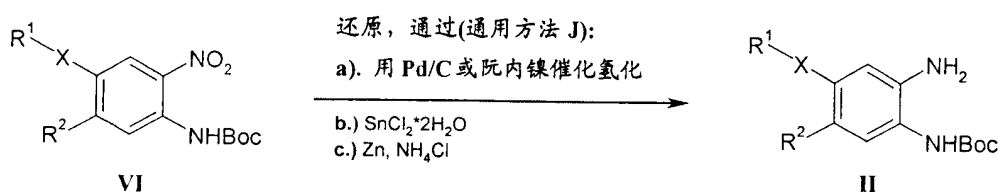
将通式 II 化合物与其中 Y 和 R³ 如上所述的二氧杂环己烯酮 IV 在惰性溶剂如甲苯或二甲苯中, 在升高的温度下, 优选在 80°C -160°C 下反应, 得到通式 III 化合物。

或者,例如,通式 III 化合物也可以利用与二氧杂环己烯酮反应所描述的相同的条件,通过将通式 II 化合物与其中 Y 和 R³ 如上所述的β-酮酯(通式 IVa)反应制备。

然后,将通式 III 化合物中的 BOC (叔丁氧基羰基)保护基裂解下来,同时将脱保护的化合物环化,得到所需要的通式 I 化合物。可以使用任何其他适宜的氨基保护基,如 Fmoc (9-芴基甲氧基羰基)或苄氧基羰基(Z)来代替 BOC 基。

例如,脱保护-环化步骤可通过在惰性溶剂如二氯甲烷(DCM)中用质子酸如三氟乙酸(TFA)处理通式 III 化合物来进行。反应优选在 0°C-50°C 的温度下进行。在反应混合物中使用苯甲醚或 1,3-二甲氧基苯作为碳阳离子清除剂可能是有利的。

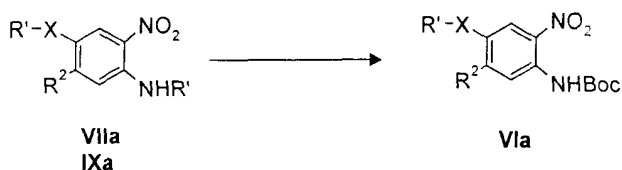
方案 B



通式 II 化合物(其中 R¹、R² 和 X 如上所述)可按照方案 B, 通过将通式 VIa 化合物中的硝基还原为氨基来制备。例如, 该还原可在适宜的催化剂如阮内镍或披钨碳存在下用氢气进行。另一可能的还原方法是在乙醇中, 在 70°C-80°C 的温度下(如 *Tetrahedron Lett.* 25:839 (1984) 所述), 或者在极性非质子溶剂, 如 DMF、DMA 或 NMP 等中, 任选地在碱如吡啶或三乙胺等的存在下, 在 0°C-80°C 的温度下使用氯化锡(II) (SnCl₂·2H₂O)来进行。另一适宜的方法在氯化铵存在下, 在质子溶剂, 例如水或乙醇中, 在 20°C-80°C 的温度下使用锌粉来进行。各通式 II 化合物的萃取条件可见于实验部分。

氨基官能团的保护可应用于许多通过商业渠道获得的起始物质或由本领域任何技术人员合成的用于制备相应的通式 VI 的 2-硝基苯胺的化合物, 其中 X 为单键并且 R¹ 和 R² 如上所述。

方案 C



其中 R^2 为 Cl、F、OR'' 并且 R' 在式 VIIa 中为 H (下文通用方法中的方法 a、b 或 c)，在式 IXa 中为 Ac (下文通用方法中的 d 方法)。

反应条件为：

方法 a: 双光气, EtOAc, 77°C; 然后 t-BuOH

方法 b: Boc_2O , Cs_2CO_3 , 2-丁酮, 52°C

方法 c: i) Boc_2O , DMAP, THF; ii) TFA, DCM, 0°C

方法 d: i) Boc_2O , DMAP, THF; ii) NH_4OH , THF

如方案 C 所述, 其中 R^1 如上所述, R^2 为氯、氟或取代的氧并且 R' 为氢的通式化合物 VIa 可通过用叔丁氧基羰基 (BOC) 保护其中 R^1 如上所述, R^2 为氯、氟或取代的氧并且 R' 为氢的通式 VIIa 化合物中的氨基制备。例如, 一种可能的氨基官能团的保护方法是将通式 VIIa 化合物与二-叔丁基-碳酸酯在碱如碳酸铯的存在下反应。该反应可在极性溶剂如丙酮或丁酮等中, 在 20°C 至 80°C 的温度下进行。

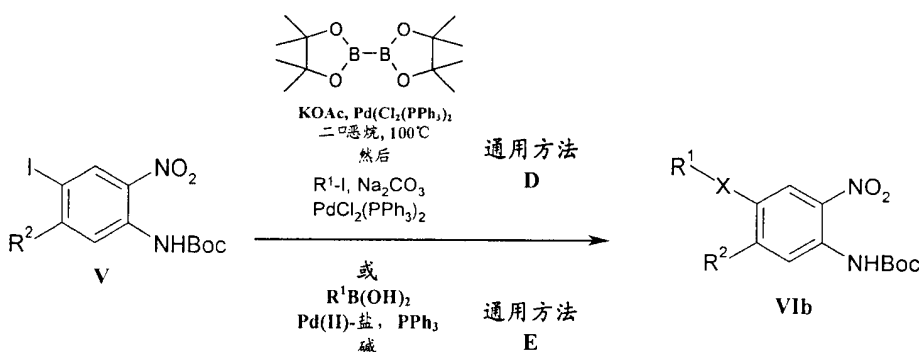
或者, 氨基的保护可通过制备中间体异氰酸酯完成, 即, 优选在非质子溶剂如 EtOAc 或 1,4-二噁烷中, 在 0°C-100°C 的温度下, 用双光气处理其中 R^1 如上所述, R^2 为氯、氟或取代的氧并且 R' 为氢的通式 VIIa 化合物, 然后在溶剂如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷等中, 在 20°C-85°C 的温度下用叔丁醇处理异氰酸酯, 得到所需要的通式 VIa 化合物。

另一适宜的完成该保护步骤的方法是制备二-BOC 化合物中间体, 即, 在 DMAP 存在下, 在非质子溶剂如四氢呋喃等中用二-叔丁基-碳酸酯处理其中 R^1 如上所述, R^2 为氯、氟或取代的氧并且 R' 为氢的通式 VIIa 化合物, 然后在非质子溶剂如二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷中, 在 0°C-20°C 的温度下, 用质子酸如 TFA 处理, 选择性除去单一的 BOC-基团, 得到所需要的通式 VIa 化合物。

另一适宜的制备通式 XIa 化合物的方法是制备 N-Ac-BOC 化合物中间体, 即在 DMAP 存在下, 在非质子溶剂如四氢呋喃等中用二-叔丁基-碳酸酯处理其中 R^1 如上所述, R^2 为氯或氟并且 R' 为乙酰基的通式 IXa 化合物, 然后在非质子溶剂如四氢呋喃、乙醚或 1,4-二噁烷等中, 在 0°C - 20°C 的温度下, 用质子碱如氨水(NH_4OH)处理, 选择性除去单一的 BOC-基团, 得到所需要的通式 VIa 化合物。

显然, 如方案 C 所述的氨基官能团的保护可应用于许多通过商业渠道获得的起始物质或通过本领域技术人员已知的制备相应的具有通式 VIIa 结构的 2-硝基苯胺(其中 R^1 如上所述, R^2 为氯或氟并且 R' 为氢)或具有通式 IXa 结构的 2-硝基乙酰苯胺(其中 R^1 如上所述, R^2 为氯或氟并且 R' 为乙酰基)的标准转化方法[例如, 如 J. Med. Chem. 37:467 (1994)中所述, 硝化后选择性地新引入硝基邻位的卤化物氨解; 或如 Org. Synth. 25:78 (1945)或 J. Med. Chem. 28:1387 (1985)中所述, 将乙酰苯胺-化合物邻位-硝化, 然后用例如氢氧化钾水溶液或盐酸水溶液脱乙酰化]合成的化合物。本发明所使用的各化合物的萃取条件可见于实验部分。

方案 D

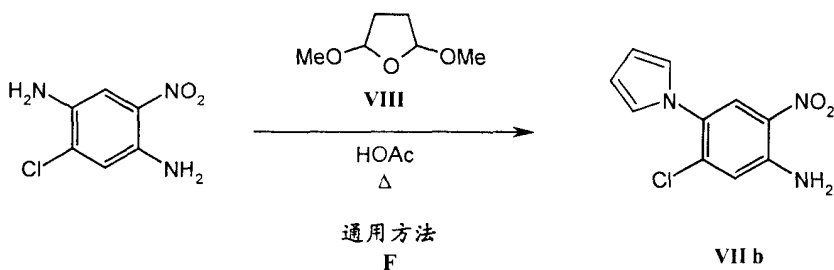


按照方案 D, 通式 II 化合物(其中 R^1 为以上关于其中 X 为单键并且 R^2 如上所述的化合物所述的未取代的或取代的苯基)可根据 R^1 的性质, 通过不同的途径, 由通式 V 的碘代化合物(其中 R^2 如上所述)制备。如方案所述 D, 关键步骤是制备通式 VIb 化合物的 Suzuki-型偶联反应。

通式 V 化合物(其中 R^2 如上所述)可根据各 R^2 基团的性质,通过不同的途径制备。例如,其中 R^2 为 Cl 的式 V 化合物可通过下列方法制备:在 20°C - 80°C 的温度下,在乙酸钠存在下,在乙酸中用一氯化碘碘化通过商业渠道获得的 5-氯-2-硝基苯胺,得到 5-氯-4-碘-2-硝基苯胺,将 5-氯-4-碘-2-硝基苯胺保护后得到其中 R^2 为 Cl 的式 V 化合物。

按照方案 E,通式 VIIb 化合物(其中 R^1 为吡咯-1-基、X 为单键并且 R 为氯化物)可如 J. Heterocycl. Chem. 25:1003 (1988)中所述,通过选择性地 将 4-氨基与适当取代的通式 VIII 的 2,5-二甲氧基-四氢呋喃缩合,由已知的 5-氯-2-硝基-1,4-苯二胺[CAS-No. 26196-45-2]制备。

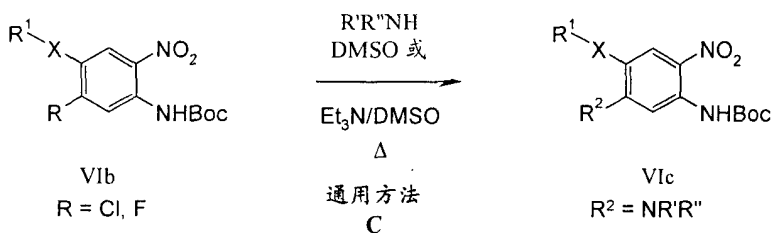
方案 E



反应优选在酸性介质如乙酸或丙酸等中,在 40°C - 100°C 的温度下进行,各化合物的萃取条件可见于实验部分。

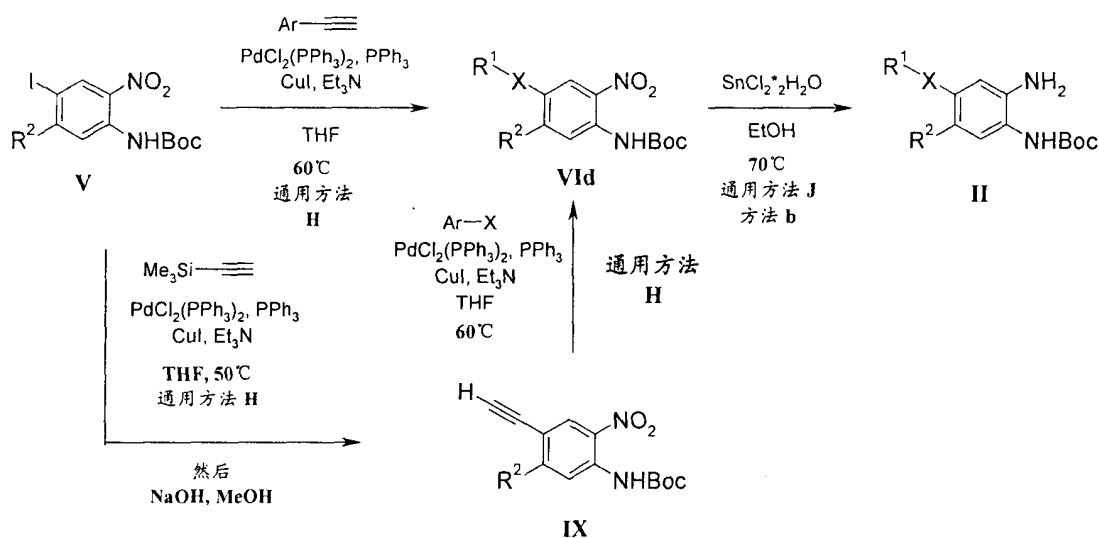
如方案 F 所述,通式 VIc 化合物(其中 R^2 为 $-\text{NR}'\text{R}''$, 其中 R' 和 R'' 为氢、 $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -环烷基,或形成吡咯烷-1-基、哌啶-1-基或吗啉-4-基)可通过在适宜的碱存在下,用各胺进行亲核取代反应,由具有通式 VIb 结构的中间体化合物(各中间体的合成可见于实验部分)制备。

方案 F



反应优选在极性、非质子溶剂如二甲基甲酰胺、N-甲基-吡咯烷酮或二甲基亚砜等中进行。碱可选自位阻胺如三乙胺或 Hünig's 碱, 醇盐如甲醇钠或叔丁醇钠, 或氢化物如氢化钠。该反应可根据所合成的各化合物, 在 20°C-110°C 的温度下进行。

方案 G



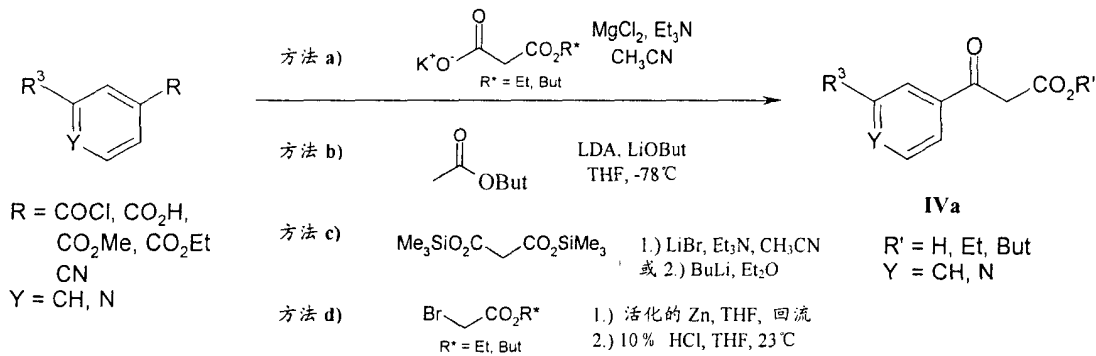
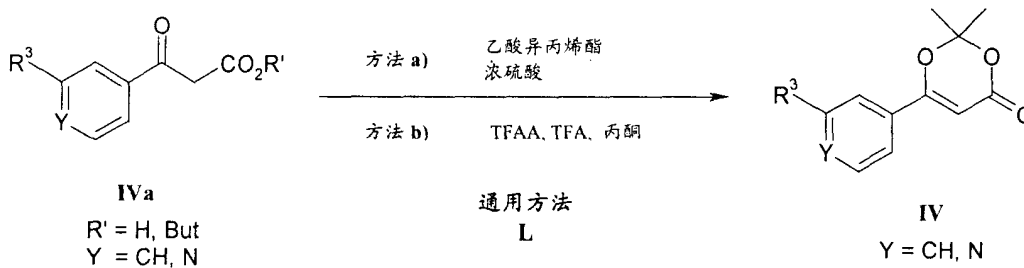
按照方案 G, 通式 II 化合物(其中 R^1 如以上其中 X 为亚乙炔基的化合物所述)可根据 R^1 和 R^2 的性质, 通过不同的途径, 由碘代-化合物 V 制备。如方案 F 所述, 例如, 该转化可如下进行

a) 通过 Sonogashira-型偶联制备通式 VIa 化合物, 然后还原硝基, 将 R^1 -亚炔基-取代基直接连接到通式 V 化合物上, 或

b) 通过两步 Sonogashira-型偶联, 其中第一步将三甲基硅烷基-乙炔基偶联到通式 V 化合物上, 用氢氧化钠/甲醇脱甲硅烷基后得到中间体 X, 然后可将其通过与适宜的反应物 R^1 -I、 R^1 -Br 或 R^1 -OSO₂CF₃ 进行第二步 Sonogashira-型偶联转化为通式 VIa 化合物, 还原硝基后得到所需要的通式 II 化合物。

各化合物的萃取条件可见于实验部分。

方案 H

通用方法
K

按照方案 H, 通式 IV 和 IVa 的二氧杂环己烯酮和 β -酮酯结构单元可通过本领域技术人员已知的方法, 由相应的羧酸衍生物 $\text{R}^3\text{-R}$, 即游离酸、甲酯或乙酯、酰氯和腈制备。相应化合物的萃取条件可见于实验部分。

可药用加成盐可按照现有的已知方法并考虑到转化为盐的化合物的性质很容易地制备。例如, 无机酸或有机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸或柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对-甲苯磺酸等适用于制备碱性式 I 化合物的可药用盐。

本发明也提供一种药盒, 它包含:

在第一个单位剂型中的第一种化合物 AChE 抑制剂和可药用载体、介质或稀释剂;

在第二个单位剂型中的第二种化合物 mGluR2 拮抗剂; 和可药用载体、介质或稀释剂; 和

含有所述第一个和第二个单位剂型的容器。

本发明另一具体实施方案提供一种药盒, 它包含:

在第一个单位剂型中的第一种化合物 AChE 抑制剂和可药用载体、介

质或稀释剂；

在第二个单位剂型中的第二种化合物二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮衍生物或其药物前体；和可药用载体、介质或稀释剂；和

含有所述第一个和第二个单位剂型的容器。

本发明另一具体实施方案提供一种药盒，它包含：

在第一个单位剂型中的第一种化合物 AChE 抑制剂和可药用载体、介质或稀释剂；

在第二个单位剂型中的第二种化合物权利要求 3 的式 I 化合物、所述化合物或异构体的前药，或所述化合物、异构体或前药的可药用盐或溶剂化物；和可药用载体、介质或稀释剂；和

含有所述第一个和第二个单位剂型的容器，其中所述第一种和第二种化合物的量可导致上述治疗作用的增强。

所述药盒还可进一步包含印刷好的标签或一套印刷好的、指导使用所述组合物来治疗认知障碍的说明书。

本发明组合物可以以含有常规的无毒可药用载体、佐剂和介质的剂量单位形式，通过口服、局部、胃肠外给药，通过吸入或喷雾或直肠给药。本文所使用的术语胃肠外包括皮下注射、静脉内、肌肉内、胸骨内注射或输液技术。一种或多种活性化合物可以与一种或多种无毒可药用载体和/或稀释剂和/或佐剂，需要时和其它活性组分并存。例如，本发明的组合物适用于以片剂、糖锭剂、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散的粉剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂或软胶囊剂，或糖浆剂或酏剂的形式口服使用。

口服用组合物可按照本领域已知的制备药物组合物的任何方法制备并且所述组合物可含一种或多种赋形剂，所述赋形剂选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以便提供美观和口感良好的药物制剂。片剂含有活性组分和适用于制备片剂的无毒可药用赋形剂。例如，这些赋形剂可以是惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；粒化剂或崩解剂，例如玉米淀粉、明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的或者它们可以通过已知的延迟在胃肠道中崩解和吸收

的技术包衣并因此提供在较长的一段时间内的持久的作用。例如,可使用延时物质如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

口服用制剂也可以是硬明胶胶囊剂,其中活性组分与惰性固体稀释剂,例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者是软明胶胶囊剂,其中活性组分与水或油性介质,例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

水性悬浮液含有活性物质和适用于制备水性悬浮液的赋形剂的混合物。所述赋形剂为助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂,例如卵磷脂,或环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如,聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如,十七烯氧基鲸蜡醇,或环氧乙烷与脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物,如聚氧化亚苯基山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液也可以含有一种或多种防腐剂,例如对-羟基苯甲酸乙酯或对-羟基苯甲酸丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂,如蔗糖或糖精。

油性悬浮液可以通过将活性组分悬浮在植物油,例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中,或悬浮在矿物油如液体石蜡中制备。油性悬浮液可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂如以上所述的那些,和矫味剂来提供口感良好的口服制剂。这些组合物也可以通过加入抗氧化剂,如抗坏血酸进行防腐。

适用于通过加入水制备水性悬浮液的可分散粉剂和颗粒剂提供活性组分与分散剂或润湿剂、助悬剂和一种或多种防腐剂的混合物。适宜的分散剂或润湿剂和助悬剂的例子如上所述。还可含有其它赋形剂,例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

本发明组合物也可以是水包油乳剂形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油,例如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然存在的树胶,例如阿拉伯胶或西黄蓍胶,天然存在的磷脂,例如大豆磷脂、卵磷脂和由脂肪酸和己糖醇、酞衍生的酯或偏酯,例如脱水山梨糖

醇单油酸酯, 和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物, 例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂和矫味剂。

糖浆剂和酞剂可以与甜味剂, 例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖一起配制。所述制剂也可以含有刺激缓和剂、防腐剂、矫味剂和着色剂。药物组合物可以是灭菌注射水溶液或油质悬浮液的形式。该悬浮液可以按照本领域已知的方法, 用上述已经提到的那些适宜的分散剂或润湿剂和助悬剂配制。灭菌注射制剂也可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的灭菌注射水溶液或悬浮液, 例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可提到的适宜的介质和溶剂是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外, 无菌不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。为此, 可以使用任何刺激性小的不挥发油, 包括合成的甘油一酯或甘油二酯。此外, 脂肪酸如油酸也可用于制备注射剂。

本发明组合物也可以以直肠给药的栓剂形式给药。这些组合物可通过将药物与适宜的在常温下为固体但在直肠温度下为液体并因此可在直肠融化以便释放药物的无刺激性赋形剂混合来制备。所述物质是可可脂和聚乙二醇。

活性化合物可以在无菌介质中通过胃肠外给药。根据所使用的介质和浓度, 药物可悬浮或溶解在介质中。优选可将佐剂如局麻药、防腐剂和缓冲剂溶解在介质中。

mGluR2 拮抗剂和 AChE 抑制剂联合的总剂量一般低于通常给予的各剂量的总和, 并且例如, 可以在 0.01-10mg/kg/天的范围, 或在 0.01-5mg/kg/天的范围, 或在 0.01-2mg/kg/天的范围。

实施例

式 I 化合物及其中间体可以按照下列方法制备:

通用方法 A: 由 2-硝基苯胺或 2-硝基乙酰苯胺制备(2-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯

方法 a (由 2-硝基苯胺开始):在 0°C 下, 向双光气(4.1mL, 34.1mmol)的 EtOAc (40mL)溶液中加入 2-硝基苯胺(45.5mmol)的 EtOAc (200-500mL)溶

液, 并将该混合物加热回流 18 小时。真空除去溶剂, 得到棕色固体, 将其用热己烷(200mL)研制。过滤出固体物质, 减压浓缩滤液, 得到纯的 2-硝基苯基异氰酸酯, 为黄色固体。将该物质在过量叔-BuOH 在 CH_2Cl_2 中的混合物中回流 2.5 小时。除去溶剂, 得到橙色固体, 将其通过硅胶柱色谱用己烷/EtOAc 纯化, 得到(2-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯, 为黄色固体。

方法 b (由 2-硝基苯胺开始): 向 2-硝基苯胺(142mmol)和碳酸铯(55.5g, 170mmol)的 2-丁酮(740mL)混合物中滴加 Boc_2O (37.8g, 173mmol)的 2-丁酮(170mL)溶液并将所得到的混合物在 50°C - 80°C 下搅拌直至 tlc 显示完全转化。真空除去溶剂, 残余物用 H_2O (240mL)和 MeOH (240mL)的混合物处理并用己烷(3 x 500mL)萃取。合并的己烷层用盐水(200mL)洗涤, 所有水层用己烷(300mL)再萃取。所有合并的己烷层用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空除去溶剂, 得到橙色固体, 将其通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷/EtOAc 进行洗脱, 得到(2-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯, 为黄色固体。

方法 c (由 2-硝基苯胺开始):在 23°C 下, 在 70 分钟内, 向 2-硝基苯胺(550mmol)和 DMAP (1.22g, 10mmol)的 THF (1000mL)溶液中滴加 Boc_2O (246g, 1128mmol)的 THF (500mL)溶液并在 23°C 下继续搅拌 75 分钟。将全部混合物蒸发至干并在高真空下干燥, 得到咖啡色固体。将该物质溶解在 DCM (1100mL)中, 冷却至 0°C 并滴加 TFA (84mL, 1100mmol)。将该混合物在 0°C 下搅拌 2 小时, 倾入冰冷冷却的饱和 NaHCO_3 溶液中, 用 DCM 萃取, 用盐水洗涤并用 MgSO_4 干燥。真空除去溶剂, 得到咖啡色固体, 将其涂布在硅胶上并通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷/EtOAc 进行洗脱, 得到(2-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯, 为黄色固体。

方法 d (由 2-硝基乙酰苯胺开始): 在 23°C 下, 在 15 分钟内, 向 2-硝基乙酰苯胺(100mmol)和 DMAP (122mg, 1mmol)的 THF (100mL)溶液中滴加 Boc_2O (22.92g, 105mmol)的 THF (100mL)溶液并在 23°C 下继续搅拌直至

tlc 显示完全转化。将全部混合物蒸发至干并在高真空下干燥, 得到黄色至咖啡色固体。将该物质溶解在 THF (200mL) 中并滴加 25% NH_4OH (77mL, 500mmol)。将该混合物在 23°C 下搅拌直至 tlc 显示完全转化, 倾入 1N HCl 溶液中, 用 EtOAc 萃取, 用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥。真空除去溶剂, 得到黄色至棕色固体, 该固体通常足够纯, 足以进行进一步的转化, 或者当需要时, 涂覆在硅胶上并通过硅胶柱色谱(用己烷/EtOAc 洗脱)纯化, 得到(2-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯, 为黄色固体。

通用方法 C: 制备 5-N-取代的-(2-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯

将(5-氯或-氟-2-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯与所需要的胺在 23°C-130°C 的温度下, 任选在 DMSO、DMF、DMA、NMP 或 THF 和/或 DIPEA 或 Et_3N 中搅拌直至 tlc 显示氯化物或氟化物完全消失。将反应物冷却至 23°C 并倾入冰水中, 过滤沉淀物, 用水洗涤并真空干燥。在产物不沉淀的情况下, 将混合物用 EtOAc 萃取, 用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。过滤并真空除去溶剂得到粗品, 需要时, 将其通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷/EtOAc 进行洗脱, 得到标题化合物的纯品。

通用方法 F: 通过将 2-硝基-1,4-苯二胺与 2,5-二甲氧基四氢呋喃缩合制备 2-硝基-4-吡咯-1-基-苯胺[参见 J. Heterocycl. Chem. 25:1003-1005 (1988)]

将 2-硝基-1,4-苯二胺 (25mmol) 和 2,5-二甲氧基四氢呋喃 (26 - 32.5mmol) 在 HOAc (150mL) 中的混合物在 60-120°C 下搅拌直至 tlc 显示苯二胺完全转化。冷却至 23°C 后, 将该混合物倾入盐水 (500mL) 中并用 EtOAc (3 x 200mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤并用 MgSO_4 干燥。除去溶剂, 得到棕色残余物, 将其通过硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/EtOAc 洗脱, 得到标题化合物。

通用方法 J: 通过还原(2-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯制备(2-氨基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯

方法 a: 催化氢化: 将在 MeOH 或 EtOH 和 THF (1:1 大约 20mL) 中的硝基化合物(1.0mmol) [或者单独在 EtOAc 中的芳族氯化物] 和 10% 披钨碳 (20mg)、阮内镍(20mg) 或 5% 披铂碳的混合物在 23°C 和氢气气氛下剧烈搅拌直至 tlc 显示完全转化。过滤催化剂, 用 MeOH 或 EtOH 和 THF (1:1) [或 EtOAc] 彻底洗涤, 真空除去溶剂, 得到标题化合物, 该化合物通常为足够醇, 足以进行进一步的转化, 但需要时, 可在热的己烷或环己烷中结晶。

方法 b: 用 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 还原: 将硝基化合物(1.0mmol) 和 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.0mmol) 的混合物在 EtOH (30mL) 中在 70-80°C 下搅拌或者在吡啶(3mL) 和 DMF (12mL) 中, 在 23°C、氩气氛下搅拌直至 tlc 显示完全转化[参见 Tetr. Lett. 25:839 (1984)]。将反应混合物通过加入饱和 NaHCO_3 溶液调至 pH 8 并用 EtOAc (2 × 100mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂, 得到黄色固体, 需要时可通过硅胶柱色谱纯化。

方法 c: 用 Zn 和 NH_4Cl 还原: 向硝基化合物(1.0mmol) 在 EtOH/THF/饱和 NH_4Cl 溶液(1:1:1, 30mL) 中的混合物中加入锌粉(3.0mmol) 并将混合物在 70°C、氩气氛下搅拌直至 tlc 显示完全转化。水处理如方法 b 所述。

通用方法 K:

方法 a): 乙基或叔丁基 3-芳基-3-氧代-丙酸酯的制备: 按照 Synthesis 290 (1993), 乙基或叔丁基 3-芳基-3-氧代-丙酸酯可在 0°C-23°C 下, 在 CH_3CN 中, 由芳酰氯和乙基或叔丁基丙二酸酯钾盐 [CAS-no. 6148-64-7 和 75486-33-8] 与 Et_3N 和 MgCl_2 制备。如果在该反应中使用游离芳酸, 那么在与丙二酸盐反应前, 将其通过在 0 °C 下, 在 THF/ CH_3CN 中用氯甲酸乙酯和 Et_3N 处理而活化。

方法 b):叔丁基 3-芳基-3-氧代-丙酸酯的制备: 按照 Synthesis 45 (1985), 叔丁基 3-芳基-3-氧代-丙酸酯可通过在叔丁醇锂存在下, 用乙酸叔丁酯锂[通过在 -78°C 下, 在 THF 中用二异丙基氯化锂处理乙酸叔丁酯制备]处理, 由甲基或乙基芳基酯制备。如果处理后产物中含有残留的起始物质, 则可通过在 23°C 下, 在 THF/MeOH/H₂O 中用 LiOH 选择性皂化除去。

方法 c): 3-芳基-3-氧代-丙酸的制备: 按照 Synth. Commun. 15:1039 (1985) (方法 c1), 3-芳基-3-氧代-丙酸可在 0°C 下, 在 CH₃CN 中由芳酰氯和双(三甲基硅烷基)丙二酸酯与 Et₃N 和 LiBr 制备, 或者按照 Synthesis 787 (1979) (方法 c2), 在 -60°C 至 0°C 下, 在乙醚中, 由芳酰氯和双(三甲基硅烷基)丙二酸酯与 n-BuLi 制备。

方法 d):乙基或叔丁基 3-芳基-3-氧代-丙酸酯的制备: 按照 J. Org. Chem. 48: 3835 (1983), 乙基或叔丁基 3-芳基-3-氧代-丙酸酯可在回流下, 在 THF 中, 由芳基脒和乙基或溴乙酸叔丁酯[CAS-No. 105-36-2 和 5292-43-3]与活化锌粉制备, 然后在 23°C 下, 在 THF 中, 用 10% HCl 处理得到的烯氨基酯。

通用方法 M: 通过将(2-氨基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯与乙基或叔丁基 3-芳基-3-氧代-丙酸酯或 6-芳基-2,2-二甲基-[1,3]二氧杂环己烯-4-酮反应制备{2-[3-芳基-3-氧代-丙酰基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯

将(2-氨基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(1.0-1.2mmol)与(1.0-1.5mmol)乙基或叔丁基 3-芳基-3-氧代-丙酸酯或 6-芳基-2,2-二甲基-[1,3]二氧杂环己烯-4-酮的混合物在甲苯或二甲苯(4-8mL)中加热至 80°C - 150°C 直至 tlc 显示量少的组分完全消耗尽。将该溶液冷却至 23°C , 此时产物通常形成结晶(在结晶失败的情况下通过加入己烷或乙醚诱导结晶, 或者反应混合物直接进行硅胶柱色谱)。将固体过滤, 用乙醚或乙醚/己烷混合物洗涤并真空干燥, 得

到{2-[3-芳基-3-氧代-丙酰基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯,其可直接用于随后的步骤中,或者需要时通过重结晶或通过硅胶柱色谱纯化。

通用方法 N: 4-芳基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮的制备

将{2-[3-芳基-3-氧代-丙酰基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(1.0mmol)的 CH_2Cl_2 (5mL)溶液或悬浮液[需要时可加入苯甲醚或 1,3-二甲氧基苯 (5-15mmol)]在 0°C 下用 TFA (0.5-5.0mL)处理并在 23°C 下继续搅拌直至 tlc 显示起始物质完全消耗尽。

处理方法 a: 真空除去溶剂,残余物用少量乙醚处理,由此使产物结晶。固体与饱和 NaHCO_3 溶液或 1M Na_2CO_3 溶液一起搅拌,过滤,用 H_2O 和乙醚或乙醚/THF/MeOH 混合物洗涤并干燥,得到标题化合物,需要时可通过在 1,4-二噁烷中结晶或者通过硅胶柱色谱(用环己烷/EtOAc 或 EtOAc/EtOH 洗脱)来纯化。

处理方法 b:用 DCM 或 EtOAc 稀释反应混合物,用饱和 NaHCO_3 溶液或 1M Na_2CO_3 溶液、盐水洗涤并用 MgSO_4 或 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂,将得到的物质用乙醚或乙醚/THF/MeOH 混合物研制,得到标题化合物,或者需要时可通过在 1,4-二噁烷中结晶或通过硅胶柱色谱(用环己烷/EtOAc 或 EtOAc/EtOH 洗脱)来纯化。

在下列实施例中使用下列缩写: RT:室温; TFA: 三氟乙酸; TFAA: 三氟乙酸酐

实施例 F1: 2-硝基-4-吡咯-1-基-苯胺(化合物 F1)

按照通用方法 F,由 2-硝基-1,4-苯二胺[CAS-No. 5307-14-2] (20g, 131mmol)和 2,5-二甲氧基四氢呋喃(18.3mL, 135mmol)在 95°C 下,在 HOAc (37mL)中反应 3 小时制备化合物 F1。

实施例 A1: (5-氟-2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A1)

按照通用方法 A (方法 c), 由通过商业渠道获得的 5-氟-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺 [CAS-No. 35375-74-7] (22.61g, 94mmol) 和 Boc_2O (42.06g, 193mmol) 反应得到二-Boc-化合物, 然后在 CH_2Cl_2 中用 2 当量 TFA 处理来制备化合物 A1。

类似于实施例 A1 中所描述的方法制备下列化合物:

化合物名称和编号	起始化合物
(4-氟-2-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(A2)	4-氟-2-硝基苯胺
(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(A3)	4-氨基-3-硝基三氟甲苯
(5-氟-4-甲基-2-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(A4)	5-氟-4-甲基-2-硝基苯胺

实施例 A5: (5-氟-2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A5)

按照通用方法 A (方法 c), 由 5-氟-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺 [通过在 23°C 下在甲苯中用 Ac_2O 乙酰化, 然后在 $10-23^\circ\text{C}$ 下用 100% 硝酸硝化并在 50°C 下, 在 THF 中用 2N NaOH 脱乙酰化, 由商业渠道获得的 4-氨基-2-氟三氟甲苯制备] (5.21g, 23.2mmol) 和 Boc_2O (10.63g, 48.7mmol) 反应得到二-Boc-化合物, 然后在 CH_2Cl_2 中用 2 当量 TFA 处理来制备化合物 A5。

实施例 A6: (4-氟-2-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A6)

按照通用方法 A (方法 a), 由通过商业渠道获得的 4-氟-2-硝基-苯胺 [CAS-No. 89-63-4] (5.0g, 29mmol) 和双光气 (1.75mL, 14.5mmol) 在 EtOAc (60mL) 反应得到异氰酸酯, 然后在 CH_2Cl_2 (60mL) 中用叔-BuOH (30mL) 处理来制备化合物 A6。

实施例 A7: [2-硝基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A7)

按照通用方法 A (方法 c), 由 2-硝基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯胺 [通过将商业渠道获得的 5-氟-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺 [CAS-No.

35375-74-7]、2,2,2-三氟乙醇和 KOH 在 23°C 下, 在 DMSO 中搅拌 32.5 天制备]和 Boc_2O 反应得到二-Boc-化合物, 然后在 CH_2Cl_2 中用 2 当量 TFA 处理来制备化合物 A7。

实施例 A8: (5-甲氧基-2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A8)

按照通用方法 A (方法 c), 由 5-甲氧基-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺[通过将商业渠道获得的 5-氯-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺[CAS-No. 35375-74-7]、甲醇和 KOH 在 23°C 下, 在 DMSO 中搅拌 10 天制备] (4.14g, 17.5mmol)和 Boc_2O (8.04g, 36.8mmol)反应得到二-Boc-化合物, 然后在 CH_2Cl_2 中用 2 当量 TFA 处理来制备化合物 A8。

实施例 A9: (5-乙氧基-2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A9)

按照通用方法 A (方法 c), 由 5-乙氧基-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺[将通过商业渠道获得的 5-氯-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺[CAS-No. 35375-74-7]、乙醇和 KOH 在 60°C 下, 在 DMSO 中搅拌 7 天制备] (4.16g, 16.6mmol)和 Boc_2O (7.62g, 34.9mmol)反应得到二-Boc-化合物, 然后在 CH_2Cl_2 中用 2 当量 TFA 处理来制备化合物 A9。

实施例 A10:(5-甲基-2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A10)

在 RT 下, 向 (5-氯-2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A1) (5.00g, 14.7mmol)、四(三苯基膦)钯 (1.70g, 1.47mmol)和碳酸钾(6.09g, 44.1mmol)的二噁烷/水(9:1; 50mL)悬浮液中加入三甲基硼氧六环(2.04mL, 14.7mmol)。反应混合物在回流条件下搅拌 15 小时, 过滤, 蒸发并通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化, 得到化合物 A10。

实施例 A11:(4-甲基-2-硝基-5-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A11)

a) N-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺

将通过商业渠道获得的 4-甲基-3-三氟甲基-苯胺(10g, 57.1mmol)在 RT 下, 在甲苯中用乙酸酐乙酰化, 得到 N-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺 [CAS 22957-86-4]。

b) N-(4-甲基-2-硝基-5-三氟甲基-苯基)-乙酰胺

将 N-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺(11.6g, 53.5mmol)在乙酸酐中硝化, 得到 N-(4-甲基-2-硝基-5-三氟甲基-苯基)-乙酰胺和 N-(4-甲基-2-硝基-3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺的混合物。通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯 2:1)分离该混合物, 得到 N-(4-甲基-2-硝基-5-三氟甲基-苯基)-乙酰胺(5.2g, 37%)。

c) (4-甲基-2-硝基-5-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯

按照通用方法 A (方法 d), 将 N-(4-甲基-2-硝基-5-三氟甲基-苯基)-乙酰胺(5.0g, 19.1mmol)与 Boc-酐(4.37g, 20.0mmol)反应并随后与氢氧化铵(25%; 5.87mL, 38.1mmol)反应, 水处理并通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化后, 得到化合物 A11。

实施例 A12:(4-氯-2-硝基-5-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A12)

按照通用方法 A (方法 c), 将 N-(4-氯-2-硝基-5-三氟甲基-苯基)-乙酰胺 [CAS 157554-77-3] (4.02g, 14.2mmol)与 Boc-酐(3.26g, 14.9mmol)反应并随后与氢氧化铵(25%; 4.38mL, 28.4mmol)反应, 水处理并通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化后, 得到化合物 A12。

实施例 A13:(2-硝基-4-三氟甲氧基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A13)

按照通用方法 A (方法 c), 将通过商业渠道获得的 N-(2-硝基-4-三氟甲

氧基-苯基)-乙酰胺 CAS-No.[787-57-5] (10.0g, 37.6mmol)与 Boc-酐(8.68g, 39.7mmol)反应并随后与氢氧化铵(25%; 11.7mL, 75.7mmol)反应, 水处理和通过硅胶柱色谱(环己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化后, 得到化合物 A13。

实施例 A14:(5-环丙基甲氧基-2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯
(化合物 A14)

按照通用方法 A (方法 c), 将 5-环丙基-甲氧基-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺[通过将商业渠道获得的 5-氯-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺[CAS-No. 35375-74-7]、(羟基甲基)环丙烷和 KOH 在 23°C 下, 在 DMSO 中搅拌 4 天并在 60°C 下搅拌 7 天制备] (4.49g, 16.3mmol)和 Boc₂O (7.45g, 34.1mmol) 反应得到二-Boc-化合物, 然后在 CH₂Cl₂ 中用 2 当量 TFA 处理来制备化合物 A14。

实施例 A15: (2-硝基-4-三氟甲基-5-乙烯基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A15)

将 (5-氯-2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A1) (6.8g, 20mmol)、乙烯基硼酸[CAS-No. 4363-34-2] {Bull. Soc. Chim. Fr. 8:2557-64 (1966)} (4.312g, 60mmol)和 K₂CO₃ (8.29g, 60mmol)在水(10mL)和二噁烷(50mL)中的悬浮液通过在 23°C 下通入氩气流净化 10 分钟, 然后加入四(三苯基膦)钯(0) (693mg, 0.6mmol)并将该混合物加热至 100°C 20 小时, 过滤, 蒸发并通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化, 得到化合物 A15。

实施例 A16:(2-硝基-4-吡咯-1-基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 A16)

按照通用方法 A (方法 c), 由 2-硝基-4-吡咯-1-基-苯胺(F1) (13.5g, 66.4mmol)和 Boc₂O (30.45g, 139mmol)反应得到二-Boc-化合物, 然后在 CH₂Cl₂ 中用 2 当量 TFA 处理来制备化合物 A16。

实施例 C1: (5-二甲氨基-2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 C1)

按照通用方法 C, 将(5-氟-2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(A5) (1.62g, 5.0mmol)和二甲胺(5.6 N EtOH 溶液, 4.47mL, 25.0mmol)在 23°C 下, 在 DMSO (10mL)中反应来制备化合物 C1。

实施例 J1: (2-氨基-4-氯-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 J1)

按照通用方法 J (方法 b), 通过用 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 还原, 由(4-氯-2-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(A6) (22.12g, 85mmol)来制备化合物 J1。

类似于上述方法来制备下列化合物:

化合物名称和编号	由
(2-氨基-5-氯-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J2)	A1
(2-氨基-4-氯-5-甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J3)	A4
(2-氨基-4-氯-5-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J4)	A12
由: 起始化合物	

实施例 J5: (2-氨基-5-二甲氨基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(化合物 J5)

按照通用方法 J (方法 a), 通过用 10% Pd/C 氢化, 由(5-二甲氨基-2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(C1)来制备化合物 J5。

类似于上述方法, 利用适宜的催化剂来制备下列化合物:

化合物名称和编号	由
(2-氨基-4-氟-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J6)	A2
(2-氨基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J7)	A3
[2-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(J8)	A7
(2-氨基-5-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J9)	A8
(2-氨基-5-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J10)	A9

(2-氨基-5-甲基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J11)	A10
(2-氨基-4-甲基-5-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J12)	A11
(2-氨基-4-三氟甲氧基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J13)	A13
(2-氨基-5-环丙基甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J14)	A14
(2-氨基-5-乙基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J15)	A15
(2-氨基-4-吡咯-1-基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J16)	A16

由: 起始化合物

实施例 K1: 3-氧代-3-(3-吡啶-3-基-苯基)-丙酸叔丁酯(化合物 K1)

按照通用方法 K (方法 b), 通过用乙酸叔丁酯锂处理, 由 3-吡啶-3-基-苯甲酸甲酯[CAS-No. 79601-27-7] (1.00g, 4.69mmol)来制备化合物 K1。

按照上述方法, 由 3-吡啶-4-基-苯甲酸甲酯开始制备 3-氧代-3-(3-吡啶-4-基-苯基)-丙酸叔丁酯(化合物 K2)。

实施例 K3: 3-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-3-氧代-丙酸叔丁酯(化合物 K3)

按照通用方法 K (方法 b), 通过用乙酸叔丁酯锂处理, 由 3-(6-甲基-吡啶-3-基)-苯甲酸甲酯[通过下列方法制备:将 3-羧基苯基硼酸(4.82g, 29.07mmol)和 3-溴-2-甲基吡啶(5.00g, 29.07mmol)在乙腈(145mL)和 0.4M Na₂CO₃ 溶液(145mL)中的混合物脱气并加入 Pd(Ph₃P)₄ (1.68g, 5 mol%)。将反应混合物回流 16 小时, 蒸发至干(参见 Synlett 6: 829-831 (2000)。将残余物悬浮在 MeOH (400mL)中并在 23°C 下滴加 SOCl₂ (10.5mL, 145mmol), 将反应混合物回流 4 小时。蒸发至干, 加入 EtOAc, 用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。真空除去溶剂, 得到棕色油状物, 通过硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/EtOAc 洗脱)] (3.87g, 17.0mmol)来制备化合物 K3。

类似于上述方法, 由类似于上述方法制备的 3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯甲酸甲酯开始制备 3-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酸叔丁酯(化合物 K4)。

实施例 K5: 3-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苄基]-3-氧代-丙酸叔丁酯(化合物 K5)

按照通用方法 K (方法 d), 通过用溴乙酸叔丁酯和活性锌处理, 然后用 10% HCl 水解, 由 3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苄腈 [通过下列方法制备: 将 3-氰基苯基硼酸[CAS-No. 150255-96-2] (4.74g, 32.25mmol)、4-溴-2,6-二甲基吡啶[Chem. Pharm. Bull. 38:2446 (1990)和 J. Org. Chem. 27:1665 (1962)] (5.00g, 26.87mmol)和 K₃PO₄ (8.56g, 35.78mmol)在二噁烷(126mL)中的混合物脱气并加入 Pd(Ph₃P)₄ (1.53g, 1.37mmol)。将反应混合物在 90°C 下搅拌 18 小时。蒸发至干, 加入 EtOAc, 用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。真空除去溶剂, 得到棕色固体, 通过硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/EtOAc 洗脱] (2.2g, 10.6mmol)得到化合物 K5。

类似于上述方法, 由 3-氰基苯基硼酸和 4-溴-2-乙基-吡啶开始制备 3-[3-(2-乙基-吡啶-4-基)-苄基]-3-氧代-丙酸叔丁酯(化合物 K6)。

实施例 K7: 3-[3-(6-环丙基-吡啶-3-基)-苄基]-3-氧代-丙酸叔丁酯(化合物 K7)

按照通用方法 K (方法 d), 通过用溴乙酸叔丁酯和活性锌处理, 然后用 10% HCl 水解, 由 3-(6-环丙基-吡啶-3-基)-苄腈[通过下列方法制备: 将 3-氰基苯基硼酸[CAS-No. 150255-96-2] (8.82g, 60mmol)、粗品 5-溴-2-环丙基吡啶{通过下列方法制备: 将 2,5-二溴吡啶(11.85g, 50mmol)、环丙基氯化锌(0.4M 的 THF 溶液, 160mL, 64mmol)、Pd(PPh₃)₄ (578mg, 1 mol%) 在 THF (55mL) 中的混合物在 70°C、氩气氛下搅拌 1.5 小时。冷却至 RT, 倾入饱和 NaHCO₃ 溶液中, 用乙醚萃取, 用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。真空除去溶剂, 得到棕色油状物(12.36 g)。} (大约 60mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.733g, 3mol%)和 K₂CO₃ (13.82g, 100mmol)在甲苯(250mL)、EtOH (22mL)和 H₂O (50mL)中的混合物在 80°C 下搅拌 14 小时。冷却至 RT, 用 EtOAc 稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。真空除去溶剂, 得到棕色

固体,通过硅胶柱色谱纯化,用环己烷/EtOAc洗脱] (9.88g, 44.87mmol)得到化合物 K7。

实施例 K8: 3-[3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酸叔丁酯
(化合物 K8)

按照通用方法 K (方法 d), 通过用溴乙酸叔丁酯和活性锌处理, 然后用 10% HCl 水解, 由 3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-苄腈[通过下列方法制备: 将 3-氨基苯基硼酸[CAS-No. 150255-96-2] (11.31g, 76.9mmol)、4-溴-2-乙基-6-甲基-吡啶[CAS-No. 155887-27-7] (12.83g, 64.1mmol)、Pd(PPh₃)₄ (2.22g, 3 mol%)和 K₂CO₃ (17.73g, 128.2mmol)在甲苯(360mL)、EtOH (29mL)和 H₂O (72mL)中的混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。冷却至 RT, 用 EtOAc 稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。真空除去溶剂, 得到棕色固体, 通过硅胶柱色谱纯化, 用环己烷/EtOAc 洗脱] (12.34g, 55.5mmol)得到化合物 K8。

实施例 K9: (RS)-3-氧代-3-{3-[2-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-吡啶-4-基]-苯基}-丙酸叔丁酯(化合物 K9)

a)在 70°C 下, 在乙酸(117mL)中用 H₂O₂ (30%, 31.5mL, 0.31mol)氧化 3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯甲酸甲酯(26.2g, 0.11 mol; K4) 27 小时, 随后将 N-氧化物在 135°C 下, 在乙酸酐(22mL)中反应 30 分钟, 水处理后得到 3-(2-乙酰氧基甲基-吡啶-4-基)-苯甲酸甲酯。

b)在 RT 下, 在甲醇(100mL)中用甲醇钠 (5.4M 的甲醇溶液, 5mL)水解粗品 3-(2-乙酰氧基甲基-吡啶-4-基)-苯甲酸甲酯(25.3g, 0.09mmol) 48 小时, 水处理并通过柱色谱(乙酸乙酯)纯化后, 得到 3-(2-羟基甲基-吡啶-4-基)-苯甲酸甲酯(棕色油状物, 14.7g, 68%), 通过在 RT 下, 在二氯甲烷(165mL)中与 3,4-二氢-2H-吡喃(9.3mL, 0.10mol)反应 22 h, 水处理并通过柱色谱(乙酸乙

酯)纯化后得到未反应的物质(9.46g)和(RS)-3-[2-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-吡啶-4-基]-苯甲酸甲酯。

c) 按照通用方法 K (方法 d; 实施例 K15), 将(RS)-3-[2-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-吡啶-4-基]-苯甲酸甲酯与乙酸叔丁酯反应, 得到化合物 K9。

实施例 K10: 3-[3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酸叔丁酯(化合物 K10)

按照通用方法 K (方法 b), 通过用乙酸叔丁酯锂处理, 由 3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-苯甲酸甲酯[通过下列方法制备: 在 5°C 下, 将 3-氯羰基-苯甲酸甲酯(19.9g, 0.1mol)的 Et₂O (20mL)溶液加到 3-氧代-丁酸叔丁酯镁盐[按照 *Helv. Chim. Acta* 35:2280 (1952), 由 3-氧代-丁酸叔丁酯(13.4mL, 82mmol)和新制备的乙醇镁[来自乙醇(25mL)/CCl₄(0.5mL)中的 Mg (2.65g, 109mmol)]制备]的溶液中。混合物在 RT 下搅拌 15 小时, 然后倾入饱和 NH₄Cl 溶液中。通过加入 25% HCl 将 pH 调至 1.6, 混合物用 Et₂O 萃取。得到的橙色油状物(27g)在甲苯(400mL)中, 在 p-TsOH 一水合物(0.69g, 3.6mmol)存在下加热至 100°C 4 小时。冷却后, 真空蒸发溶剂, 残余物溶解在 AcOEt 中。溶液用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空蒸发, 得到 3-(3-氧代-丁酰基)-苯甲酸甲酯(15.6g)。将部分该物质(3.0g, 13.6mmol)在 RT 下, 与 2N KOH (40mL)一起搅拌 10 分钟。将混合物用 3N HCl 酸化至 pH 1, 通过过滤分离沉淀物, 用 AcOEt 研制, 得到 3-(3-氧代-丁酰基)-苯甲酸(2.3g)。将该物质(2.2g, 11.0mmol)的甲酰胺(5.3mL, 132mmol)溶液加热至 180°C 1 小时。将混合物冷却并在 AcOEt 和饱和 NaHCO₃ 溶液之间分配。水相用 3N HCl 酸化至 pH 2.6 并用 AcOEt 萃取, 所得到的粗品产物通过在 40°C 下, 在 MeOH (12mL)/4N HCl-Et₂O (3mL)中加热 18 小时酯化, 得到甲酯的白色结晶(0.33 g)。](0.8g, 3.5mmol)来制备化合物 K10。

实施例 K11: 3-[2,3']联吡啶-4-基-3-氧代-丙酸叔丁酯(化合物 K11)

按照通用方法 K (方法 b), 通过用乙酸叔丁酯锂处理, 由[2,3']联吡啶-4-甲酸甲酯[通过下列方法制备:将吡啶-3-硼酸(0.7g, 5.7mmol)、2-溴-异烟酸(1.15g, 5.7mmol)和 K_2CO_3 (0.63g, 4.6mmol)在 CH_3CN (120mL)/ H_2O (10mL)中的混合物脱气并加入 $Pd(PPh_3)_4$ (0.13g, 0.11mmol)。将混合物在 $80^\circ C$ 、氮环境下搅拌 24 小时, 然后真空浓缩至体积大约为 10mL。通过加入 3N HCl 将 pH 调至 6, 然后将溶液真空蒸发至干。残余物在 $50^\circ C$ 下, 在 1N HCl-MeOH (23mL)中搅拌 65 小时。粗品通过色谱(硅胶, AcOEt/环己烷 1:1)纯化, 得到甲酯, 为淡黄色油状物(0.37g)。] (0.44g, 2.1mmol)来制备化合物 K11。

实施例 K12: 3-(2'-甲基-[2,4']联吡啶-4-基)-3-氧代-丙酸叔丁酯(化合物 K12)

按照通用方法 K (方法 b), 通过用乙酸叔丁酯锂处理, 由 2'-甲基-[2,4']联吡啶-4-甲酸甲酯[通过下列方法制备:在 $-78^\circ C$ 下, 将冷却的 4-溴-2-甲基-吡啶(2.75g)的 Et_2O (26mL)溶液加到 1.6M 丁基锂/己烷(12mL)的 Et_2O (50mL)溶液中。将溶液在 $-78^\circ C$ 下搅拌 20 分钟。加入三异丙基硼酸酯(4.8mL, 20.8mmol), 让混合物经 1 小时温热至 RT 并随后搅拌 18 小时。加入 H_2O (13mL)并分离两层。有机层用 0.5N NaOH (25mL)萃取, 合并的水层用 2N HCl 酸化至 pH 6, 然后用 AcOEt (200mL)萃取。将有机萃取物干燥并真空蒸发, 残余物用 Et_2O 研制, 得到吡啶-2-甲基-4-硼酸(0.36g)。将该物质 (0.36g, 2.6mmol)、2-溴-异烟酸(0.53g, 2.6mmol)和 K_2CO_3 (0.29g, 2.1mmol)在 CH_3CN (9mL)/ H_2O (4.5mL)中的混合物脱气并加入 $Pd(PPh_3)_4$ (0.12g, 0.1mmol)。将混合物在 $80^\circ C$ 、氮环境下搅拌 70 小时, 然后真空浓缩至体积大约为 5mL。通过加入 3N HCl 将 pH 调至 6, 然后将溶液真空蒸发至干。残余物在 $50^\circ C$ 下, 在 1N HCl-MeOH (30mL)中搅拌 20 小时。粗品通过色谱(硅胶, AcOEt/环己烷 1:1)纯化, 得到甲酯, 为淡黄色油状物(0.22g)。] (0.16g, 0.71mmol)来制备化合物 K12。

实施例 M1: {5-二甲氨基-2-[3-氧代-3-(3-吡啶-3-基-苯基)-丙酰基氨基]-4-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(化合物 M1)

按照通用方法 M, 由(2-氨基-5-二甲氨基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J5) (262mg, 0.75mmol)和 3-氧代-3-(3-吡啶-3-基-苯基)-丙酸叔丁酯(K1) (223mg, 0.75mmol)来制备化合物 M1。

类似于实施例 M1 来制备下列化合物:

化合物名称和编号	由
{5-二甲氨基-2-[3-氧代-3-(3-吡啶-4-基-苯基)-丙酰基氨基]-4-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(M2)	J5 和 K2
{2-[3-氧代-3-(3-吡啶-4-基-苯基)-丙酰基氨基]-4-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(M3)	J7 和 K2
{4-氟-2-[3-氧代-3-(3-吡啶-4-基-苯基)-丙酰基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(M4)	J1 和 K2
{2-[3-氧代-3-(3-吡啶-3-基-苯基)-丙酰基氨基]-4-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(M5)	J7 和 K1
[2-[3-氧代-3-(3-吡啶-3-基-苯基)-丙酰基氨基]-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(M6)	J8 和 K1
{5-乙氧基-2-[3-氧代-3-(3-吡啶-4-基-苯基)-丙酰基氨基]-4-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(M7)	J10 和 K2
(5-乙氧基-2-{3-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M8)	J10 和 K4
{5-甲基-2-[3-氧代-3-(3-吡啶-4-基-苯基)-丙酰基氨基]-4-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(M9)	J11 和 K2
{4-氟-5-甲基-2-[3-氧代-3-(3-吡啶-4-基-苯基)-丙酰基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(M10)	J3 和 K2
{5-氟-2-[3-氧代-3-(3-吡啶-4-基-苯基)-丙酰基氨基]-4-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(M11)	J2 和 K2
(2'-氟-3-{3-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基-	J17 和 K4

氨基}-联苯-4-基)-氨基甲酸叔丁酯(M12)	
(4-氯-5-甲基-2-{3-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M13)	J3 和 K4
(5-甲基-2-{3-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M14)	J11 和 K4
(2-{3-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M15)	J7 和 K4
(4-甲基-2-{3-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-5-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M16)	J12 和 K4
(4-氯-2-{3-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M17)	J2 和 K4
(4-氯-2-{3-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-5-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M18)	J4 和 K4
(4-氯-2-{3-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-5-甲基-3-氧代-丙酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M19)	J3 和 K5
(2-{3-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-5-甲基-3-氧代-丙酰基氨基}-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M20)	J11 和 K5
(2-{3-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M21)	J7 和 K5
(2-{3-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-4-甲基-3-氧代-丙酰基氨基}-5-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M22)	J12 和 K5
(5-氯-2-{3-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M23)	J2 和 K5
[2-{3-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(M24)	J8 和 K5
5-乙氧基-[2-{3-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-4-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(M25)	J10 和 K5

(2-{3-[3-(2-乙基-吡啶-4-基)-苯基]-5-甲基-3-氧代-丙酰基氨基}-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M26)	J11 和 K6
(2-{3-[3-(6-环丙基-吡啶-3-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M27)	J7 和 K7
{5-甲基-2-[3-氧代-3-(3-吡啶-3-基-苯基)-丙酰基氨基]-4-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(M28)	J11 和 K1
{5-甲氧基-2-[3-氧代-3-(3-吡啶-3-基-苯基)-丙酰基氨基]-4-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(M29)	J9 和 K1
{5-乙氧基-2-[3-氧代-3-(3-吡啶-3-基-苯基)-丙酰基氨基]-4-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(M30)	J10 和 K1
(2-{3-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-4-三氟甲氧基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M31)	J13 和 K4
(5-环丙基甲氧基-2-{3-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M32)	J14 和 K4
(5-乙基-2-{3-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M33)	J15 和 K4
(2-{3-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-5-乙基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M34)	J15 和 K5
(2-{3-[3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-3-氧代-丙酰基氨基}-5-甲基-4-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(M35)	J11 和 K8
(RS)-[5-甲基-2-(3-氧代-3-{3-[2-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-吡啶-4-基]-苯基}-丙酰基氨基)-4-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(M36)	J11 和 K9

由: 起始化合物

*化合物 J17: (3-氨基-2'-氟-联苯-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

实施例 1: 7,8-二氯-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (化合物 1)

按照通用方法 M, 通过在二甲苯中回流, 由 4,5-二氯苯二胺(化合物 J18) (172mg, 0.97mmol)和 3-氧代-3-(3-吡啶-3-基-苯基)-丙酸叔丁酯(K1) (289mg, 0.97mmol)制备化合物 1, 得到灰白色固体(310mg)。MS (ISP) 382.2 [(M+H)⁺], 384 [(M+2+H)⁺]和 386 [(M+4+H)⁺]; mp 241°C。

按照实施例 1 来制备下列化合物:

化合物名称和编号	由	MS (ISP)/mp
7,8-二氯-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (2)	J18 和 K4	394.1 [(M-H)] 221°C
7,8-二氯-4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (3)	J18 和 K5	410.3 [(M+H) ⁺] 226°C

由: 起始化合物

实施例 4: 7-二甲氨基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (化合物 4)

按照通用方法 N, 通过在 CH₂Cl₂ 中用 TFA 处理, 由{5-二甲氨基-2-[3-氧代-3-(3-吡啶-3-基-苯基)-丙酰基氨基]-4-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯 (M1) (306mg, 0.56mmol)制备化合物 4, 得到黄色固体(162mg)。MS (ISP) 425.4 [(M+H)⁺]; mp 204°C。

类似于上述实施例, 由相应的化合物开始制备下列化合物:

化合物名称和编号	由	MS (ISP)/mp
7-二甲氨基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (5)	M2	425.4 [(M+H) ⁺] 202°C
4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (6)	M3	382 [(M+H) ⁺]

8-氯-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (7)	M4	348 [(M+H) ⁺ 350 [(M+2+H) ⁺ 225-226°C
4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (8)	M5	382 [(M+H) ⁺ 216°C
4-(3-吡啶-3-基-苯基)-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (9)	M6	480 [(M+H) ⁺ mp 217°C
7-乙氧基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (10)	M7	426.4 [(M+H) ⁺ 206-207°C (分解)
7-乙氧基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (11)	M8	440 [(M+H) ⁺ 236°C
7-甲基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (12)	M9	396.3 [(M+H) ⁺ 229°C
8-氯-7-甲基-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (13)	M10	362.2 [(M+H) ⁺ 242°C
7-氯-4-(3-吡啶-4-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (14)	M11	414.1 [(M-H) ⁻ 216°C
8-(2-氟-苯基)-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (15)	M12	420.2 [(M-H) ⁻ 205°C
8-氯-7-甲基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (16)	M13	376.4 [(M+H) ⁺ 215°C
7-甲基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (17)	M14	410.4 [(M+H) ⁺ 229°C

4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (18)	M15	396.3 [(M+H) ⁺ 208°C
8-甲基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (19)	M16	410.4 [(M+H) ⁺ 215°C
8-氟-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (20)	M17	346.3 [(M+H) ⁺ 200°C
8-氯-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (21)	M18	430.4 [(M+H) ⁺ 201°C
8-氯-4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (22)	M19	390.3 [(M+H) ⁺ 226°C
4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (23)	M20	424.4 [(M+H) ⁺ 229°C
4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (24)	M21	410.4 [(M+H) ⁺ 221°C
4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-甲基-7-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (25)	M22	424.5 [(M+H) ⁺ 223°C
7-氯-4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (26)	M23	444.3 [(M+H) ⁺ 229°C
4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (27)	M24	508.3 [(M+H) ⁺ 232°C

4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-乙氧基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (28)	M25	454.5 [(M+H) ⁺] 239°C
4-[3-(2-乙基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (29)	M26	424.4 [(M+H) ⁺] 228°C
4-[3-(6-环丙基-吡啶-3-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (30)	M27	422.3 [(M+H) ⁺] 179-181°C
7-甲基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (31)	M28	396.3 [(M+H) ⁺] 206-207°C
7-甲氧基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (32)	M29	412.3 [(M+H) ⁺] 209-211°C
7-乙氧基-4-(3-吡啶-3-基-苯基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (33)	M30	426.4 [(M+H) ⁺] 219-224°C
4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲氧基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (34)	M31	412 [(M+H) ⁺] 200°C
7-环丙基甲氧基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (35)	M32	466 [(M+H) ⁺] 203°C
7-乙基-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (36)	M33	424 [(M+H) ⁺]
4-[3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-乙基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂草-2-酮 (37)	M34	438 [(M+H) ⁺] 231°C

4-[3-(2-乙基-6-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮 (38) M35 438 [(M+H)⁺]
212°C

4-[3-(2-羟基甲基-吡啶-4-基)-苯基]-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮 (39) M36 424.2 [(M-H)⁻]
215°C

由: 起始化合物

实施例 40: 4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-8-吡咯-1-基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮 (化合物 40)

按照通用方法 M, 由 (2-氨基-4-吡咯-1-基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(J16) (273mg, 1mmol)和 3-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-3-氧代-丙酸叔丁酯(K3) (311mg, 1mmol)制备化合物 40, 随后按照通用方法 N 处理粗品。得到黄色固体 (195mg)。MS (ISP) 393.2 [(M+H)⁺]; mp 213-214°C。

类似于上述方法来制备下列化合物:

化合物名称和编号	由	MS/mp
4-[2,3']联吡啶-4-基-7-甲基-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮 (41)	J11 和 K11	(ISP) 397.2 [(M+H) ⁺] 218-220°C
7-甲基-4-(2'-甲基-[2,4']联吡啶-4-基)-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮 (42)	J11 和 K12	(ISN) 409.5 [(M-H) ⁻] 238-240°C
4-[3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-苯基]-8-三氟甲基-1,3-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮 (43)	J7 和 K10	(ISP) 397.3 [(M+H) ⁺] 219-220°C

由: 起始化合物

在本发明的方法中, 可给予需要治疗的哺乳动物下列含有 mGluR2 拮抗剂的片剂和胶囊剂:

实施例 I: 片剂

按照常规方法制备含有下列组分的片剂:

	<u>mg/片</u>
活性组分	100
粉状乳糖	95
白玉米淀粉	35
聚乙烯吡咯烷酮	8
羧甲基淀粉钠	10
硬脂酸镁	<u>2</u>
片剂重量	250

实施例 II: 片剂

按照常规方法制备含有下列组分的片剂:

	<u>mg/片</u>
活性组分	200
粉状乳糖	100
白玉米淀粉	64
聚乙烯吡咯烷酮	12
羧甲基淀粉钠	20
硬脂酸镁	<u>4</u>
片剂重量	400

实施例 III: 胶囊剂

制备含有下列组分的胶囊剂:

	<u>mg/胶囊</u>
活性组分	50
结晶乳糖	60
微晶纤维素	34

滑石粉	5
硬脂酸镁	1
胶囊总重量	150

将具有适宜粒度的活性组分、结晶乳糖和微晶纤维素彼此均匀混合，过筛，然后与滑石粉和硬脂酸镁混合。将终混合物装入适宜大小的硬明胶胶囊中。

实施例 B1: mGluR2 拮抗剂和 AChE 抑制剂联用对抗东莨菪碱诱导的大鼠延迟位置匹配(DMTP)任务中的工作记忆缺失

训练雄性 Lister Hooded 大鼠(Harlan, 荷兰)(起始体重约 250g)逐渐执行延迟位置匹配(DMTP)任务, 这是由 Dunnett (Psychopharmacology (Berl) 87:357-63 (1985)) 最初公开的方法改进的 [Higgins 等人, Europ. J. Neuroscience 15:1827-1840 (2002); Higgins 等人, Europ. J. Neuroscience 15:911-922 (2002); Higgins 等人, Neuropharmacology 44:324-241 (2003)]。所有大鼠都以 4 只一组被圈养在控制温度(20-22°C)、12 小时明/暗循环(早 6 点开灯)的饲养房间中。限制其进食以便保持 85-90% 自由进食时的体重。除试验期间外, 其它时间均可随意饮水。大鼠在 Med Associates 操作室进行试验, 其中安装有 2 个位于中心食物盘两侧 7.5 cm 处的可收回杠杆。每个杠杆上方安装有一个刺激灯(提示灯)。操作室中安装铝制屏障(从操作室外延 5.5cm)以便将各个杠杆同食物舱分隔开来。用 Kestrel 软件(Conclusive Solutions, Harlow, 英国)在 IBM 兼容 PC 机上控制操作室。

起初训练大鼠压杆获取食物(45mg 配方‘P’丸, Noyes, NH), 连续强化(CRF)定时进行, 以相同次数逐一呈现每个杠杆(总计 96 次试验)。学会这种行为动作时, 接着训练动物作出匹配反应。每次试验由一次杠杆伸入操作室和照亮合适的刺激灯构成(样品阶段)。要求大鼠必需压样品杠杆, 然后立即收回杠杆。将一根杠杆插到中心食物盘中, 使其呈现杠杆和刺激灯。压先前样品阶段的杠杆会释放一次食物(选择阶段)。如果动物压别的杠杆, 就记作不正确的反应并且没有奖赏食物。20 秒的限定时间中有一次对样品

或选择杠杆产生错误的反应，或者没有反应(即一次疏忽)，则将时间延长到 30 秒。点亮操作室灯 5 秒表明下次试验开始，然后伸出样品杠杆。该试验在每个阶段进行 96 次。

起初，样品和选择阶段之间的延迟是在第一次食物盘中心杠杆插入后 1 秒。一旦动物学会匹配规律($\geq 90\%$ 正确)，延迟时间将被增加到 1、2 和 4 秒(每次延迟进行 32 次试验)，直到最终为 1、2、4、8、16、24 秒。每次延迟进行 16 次试验。一旦大鼠接近最终水平，就开始药物试验，从训练开始计算，通常需要 8-10 周的时间。测量的参数包括整个阶段的和每次延迟间隔的%正确率(正确总数/(正确总数 + 错误总数) x 100)。对治疗和延迟的重复测量数据进行变异分析(ANOVA)来分析每次延迟间隔时的正确反应百分率。对治疗的重复测量数据进行 ANOVA 来分析总正确反应百分率。通过 Newman-Keuls 检验进行 *Post Hoc* 检验。 $P < 0.05$ 表明具有统计学显著性。

按照平衡量设计方法，对每只接受治疗的动物反复测量来进行试验。动物每周进行 5 天的试验，每周用药治疗 2 天，相隔至少 2 天。化合物 23 和多奈哌齐盐酸盐(Aricept)在 0.3%吐温 80(v/v)的盐水溶液(0.9% NaCl)中配制并均以 5ml/kg 的服药量口服给药。将东莨菪碱氢溴酸盐溶解在盐水溶液中并以 1ml/kg 的注射体积皮下给药。试验前 180 分钟，受试者用化合物 23 处理(1mg/kg，管饲法口服给药)，145 分钟后用多奈哌齐盐酸盐处理(1mg/kg，管饲法口服给药)，再经过 5 分钟后用东莨菪碱处理(0.06mg/kg)。

东莨菪碱诱导正确反应百分率以延迟依赖性方式显著降低，并且总的正确反应随着延迟间隔的延长剧烈下降。在以上试验中，AChE 抑制剂和 mGluR2 拮抗剂联用使东莨菪碱所诱导的缺失逆转。