



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102105466 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 15

(21) 申请号 200980129149. 7

A61K 31/422 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 06. 08

A61P 25/00 (2006. 01)

C07D 209/46 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/059, 485 2008. 06. 06 US

(56) 对比文件

WO 2006/020879 A1, 2006. 02. 23, 权利要求第 1-32 项.

EP 1726585 A1, 2006. 11. 29, 说明书第

[0001]-[0905] 段.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 01. 26

WO 2007/021308 A1, 2007. 02. 22, 说明书第 1-35 页.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/SE2009/050682 2009. 06. 08

WO 2007/095024 A1, 2007. 08. 23, 说明书第 1-36 页.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/148403 EN 2009. 12. 10

(73) 专利权人 阿斯利康 (瑞典) 有限公司

地址 瑞典南泰利耶

审查员 彭英桂

(72) 发明人 约瑟夫. 卡西奥拉

詹姆斯. 恩菲尔德 詹姆斯. 福尔默

安吉拉. M. 亨特 斯科特. 思罗纳

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 413/10 (2006. 01)

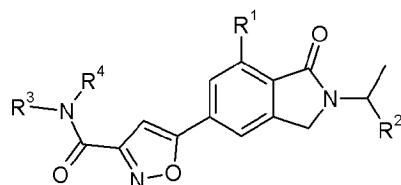
权利要求书4页 说明书21页

(54) 发明名称

异噁唑衍生物及其作为亲代谢性谷氨酸受体  
增效剂的用途

(57) 摘要

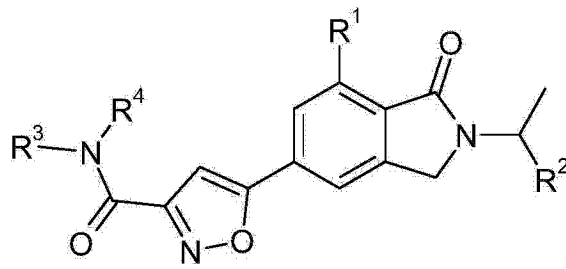
本发明披露式 I 化合物或其药用盐, 其中 R<sup>1</sup>、  
R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>如说明书中所定义, 制备所述化合物的  
方法、含有所述化合物的药物组合物和使用所述



I

CN 102105466 B

1. 式 I 的化合物或其药用盐或对映异构体：



I

其中：

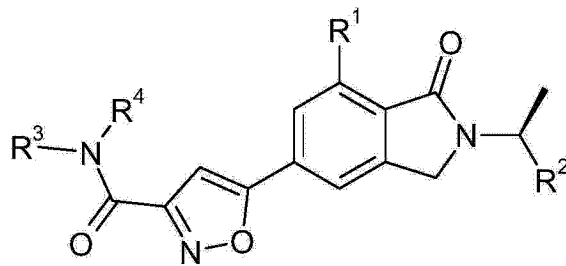
$R^1$  为  $C_{1-3}$  烷基或卤素；

$R^2$  为  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  卤代烷基或环丙基；

$R^3$  和  $R^4$  在每次出现时独立地为氢、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  羟基烷基或  $C_{3-6}$  碳环基；或者  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的氮一起形成环状部分，所述环状部分选自吗啉代、吡咯烷基和哌嗪基。

2. 权利要求 1 所述的化合物或其药用盐或对映异构体，其中  $R^2$  为甲基。

3. 权利要求 1 所述的化合物或其药用盐，其中所述化合物具有式 II 的结构：



II

其中

$R^1$  为甲基或氯；

$R^2$  为三氟甲基或环丙基；

$R^3$  和  $R^4$  在每次出现时独立地为氢、甲基、异丙基、2-羟基乙基、环戊基或环己基；或  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的氮一起形成环状部分，所述环状部分选自吗啉代、吡咯烷基和哌嗪基。

4. 权利要求 1 所述的化合物或其药用盐或对映异构体，其中：

$R^1$  和  $R^2$  为甲基；

$R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的氮一起形成环状部分，所述环状部分选自吗啉代和吡咯烷基。

5. 权利要求 3 所述的化合物或其药用盐，其中：

$R^1$  为氯；

$R^2$  为三氟甲基或环丙基；

$R^3$  和  $R^4$  在每次出现时独立地为氢、甲基或异丙基。

6. 权利要求 3 所述的化合物或其药用盐，其中：

$R^1$  为甲基或氯；

$R^2$  为三氟甲基或环丙基；

$R^3$  为氢或甲基；以及

R<sup>4</sup> 为氢、甲基、环戊基或环己基。

7. 权利要求 1 所述的化合物或其药用盐,其中所述化合物选自:

5-(7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-N-甲基异噁唑-3-甲酰胺;

5-(7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-N,N-二甲基异噁唑-3-甲酰胺;

5-[7-氯-2-异丙基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸酰胺;

5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸酰胺;

5-(2-异丙基-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-异噁唑-3-羧酸二甲基酰胺;

5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸甲基酰胺;

5-[7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸酰胺;

5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸二甲基酰胺;

7-氯-2-异丙基-5-[3-(吡咯烷-1-羰基)-异噁唑-5-基]-2,3-二氢-异吲哚-1-酮;

5-(7-氯-2-异丙基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-异噁唑-3-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基酰胺;

5-[7-甲基-1-氧代-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸二甲基酰胺;

5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸异丙基-甲基酰胺;

5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基酰胺;

5-(7-氯-2-异丙基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-异噁唑-3-羧酸环戊基酰胺;

7-氯-2-异丙基-5-[3-(吗啉-4-羰基)-异噁唑-5-基]-2,3-二氢-异吲哚-1-酮;  
2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-5-[3-(哌嗪-1-羰基)-异噁唑-5-基]-2,3-二氢-异吲哚-1-酮;

5-[7-氯-1-氧代-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸二甲基酰胺;

5-[7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸异丙基-甲基酰胺;

5-[7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基酰胺;

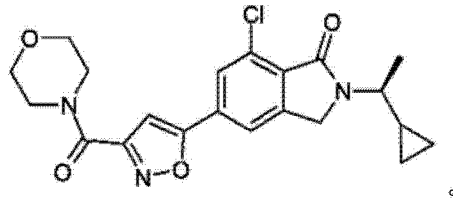
7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-5-[3-(吗啉-4-羰基)-异噁唑-5-基]-2,3-二

氢 - 异吲哚 -1- 酮 ; 和

7- 氯 -5-[3-( 吗啉 -4- 羰基 )- 异噁唑 -5- 基 ]-2-((S)-2, 2, 2- 三氟 -1- 甲基 - 乙基)-2, 3- 二氢 - 异吲哚 -1- 酮。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物的药用盐。

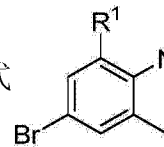
9. 一种化合物或其药用盐, 所述化合物为具有以下结构的 7- 氯 -2-((S)-1- 环丙基 - 乙基)-5-[3-( 吗啉 -4- 羰基 )- 异噁唑 -5- 基 ]-2, 3- 二氢 - 异吲哚 -1- 酮:



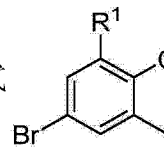
10. 权利要求 9 的化合物的药用盐。

11. 一种制备权利要求 1-10 中任一项的化合物或其药用盐的方法, 所述方法包括以下步骤:

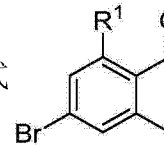
(i) 在 Sandmeyer 反应条件下使用  $\text{NaNO}_2$  和 aq.  $\text{HCl}$  对具有式



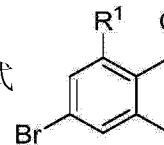
胺进行重氮化, 然后使用氰化钠和氰化亚铜转化为具有式



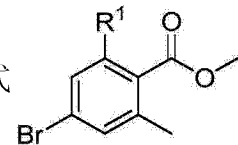
(ii) 通过碱性水解使用  $\text{NaOH}$  将所述腈水解为具有式



(iii) 用亚硝基硫酸对所述酰胺进行水解, 得到具有式



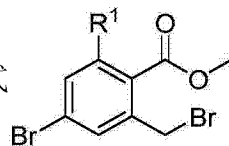
(iv) 在标准条件下使用  $\text{MeI}$  和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  将所述苯甲酸转化为具有式



基酯;

(v) 使用过氧化苯甲酰作为自由基引发剂用 N- 溴代琥珀酰亚胺对所述苯甲酸甲基酯

基团进行单溴代, 得到具有式



酯;

(vi) 用胺将所述 6- 取代的 4- 溴 -2- 溴甲基 - 苯甲酸甲基酯环化为 4- 溴异吲哚酮;

- (vii) 在 Sonagashira 条件下,使所述 4- 溴 - 异吲哚酮与受保护的乙炔反应;
- (viii) 用碱对所得的乙炔化合物进行脱保护;
- (ix) 使所述脱保护的乙炔与 2- 氯 -2-( 羟基亚氨基 ) 乙酸乙酯反应,生成异噁唑酯,以及
- (x) 将所述酯水解成所述酸,以及使用氯甲酸异丁基酯和 N- 甲基吗啉以及合适的胺进行酰胺化,生成式 I 的酰胺,
- 或,
- (xi) 通过使异噁唑酯与胺反应并且加热,生成式 I 的酰胺,
- 其中 R<sup>1</sup> 如权利要求 1 中所定义。
12. 一种药物组合物,其包括权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其药用盐以及至少一种药用载体或赋型剂。
13. 权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其药用盐在制备用于治疗谷氨酸功能失调相关的神经障碍和精神障碍的药物中的用途。
14. 权利要求 13 的用途,其中所述障碍是精神分裂症。
15. 权利要求 13 的用途,其中所述障碍是精神活性物质脱瘾障碍。
16. 权利要求 15 的用途,其中所述障碍是烟草产品脱瘾障碍。
17. 权利要求 15 的用途,其中所述精神活性物质是尼古丁。
18. 权利要求 12 所述的药物组合物在制备用于治疗谷氨酸功能失调相关的神经障碍和精神障碍的药物中的用途。
19. 权利要求 18 的用途,其中所述障碍是精神分裂症。
20. 权利要求 18 的用途,其中所述神经障碍和精神障碍是精神活性物质脱瘾障碍。
21. 权利要求 20 的用途,其中所述精神活性物质脱瘾障碍是烟草产品脱瘾障碍。
22. 权利要求 20 的用途,其中所述精神活性物质是尼古丁。

## 异噁唑衍生物及其作为亲代谢性谷氨酸受体增效剂的用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及起到谷氨酸受体增效剂作用的异噁唑衍生物、制备它们的方法,含有它们的药物组合物以及它们在治疗中的用途。

### 背景技术

[0002] 亲代谢性谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptors, mGluR) 构成了 GTP 结合蛋白 (G-蛋白) 偶联受体的家族,这些受体被谷氨酸活化,且在包括神经可塑性、神经发育和神经变性在内的中枢神经系统的突触活性 (synaptic activity) 中起着重要的作用。

[0003] mGluRs 在完整哺乳动物神经元中的活化引起了一种或多种下列的反应:磷脂酶 C 的活化;磷酸肌醇 (PI) 水解的增加;细胞内钙释放;磷脂酶 D 的活化;腺苷酸环化酶的活化或抑制;环腺苷酸 (cAMP) 形成的增加或减少;鸟苷酸环化酶的活化;环鸟苷酸 (cGMP) 形成的增加;磷脂酶 A<sub>2</sub> 的活化;花生四烯酸释放的增加;以及电压-和配体-门控性离子通道活性的增加或减少。(Schoepp et al., 1993, Trends Pharmacol. Sci., 14:13; Schoepp, 1994, Neurochem. Int., 24:439; Pin et al., 1995, Neuropharmacology 34:1; Bordini & Ugolini, 1999, Prog. Neurobiol. 59:55)。

[0004] 已鉴定了八种 mGluR 亚型,基于基本序列相似性、信号转导连接和药理学分布,将这些亚型分为三组。第 I 组 mGluR 包括 mGluR1 和 mGluR5,其使磷脂酶 C 活化,并且产生细胞内钙信号。第 II 组 mGluRs (mGluR2 和 mGluR3) 和第 III 组 mGluRs (mGluR4、mGluR6、mGluR7 和 mGluR8) 介导腺苷酸环化酶活性和环腺苷酸水平的抑制作用。对于综述,参见 Pin et al., 1999, Eur. J. Pharmacol., 375:277-294。

[0005] mGluR 家族受体的活性牵涉在哺乳动物 CNS 中的多种正常过程中,并且为用于治疗多种神经障碍和精神障碍的化合物的重要靶标。mGluRs 的活化需要诱导海马长时程增强和小脑长时程抑制 (Bashir et al., 1993, Nature, 363:347; Bortolotto et al., 1994, Nature, 368:740; Aiba et al., 1994, Cell, 79:365; Aiba et al., 1994, Cell, 79:377)。mGluRs 活化在伤害感受和痛觉缺失中的作用也得到了证明 (Meller et al., 1993, Neuroreport, 4:879; Bordini & Ugolini, 1999, Brain Res., 871:223)。此外, mGluRs 的活化已经暗示了在多种其它正常过程中起到调节性作用,这些过程包括突触传递、神经元发育、凋亡神经元死亡、突触可塑性、空间学习、嗅觉记忆、心搏的中心控制、醒觉、运动控制及前庭眼球反射的控制 (Nakanishi, 1994, Neuron, 13:1031; Pin et al., 1995, Neuropharmacology, 参见上文; Knopfel et al., 1995, J. Med. Chem., 38:1417)。

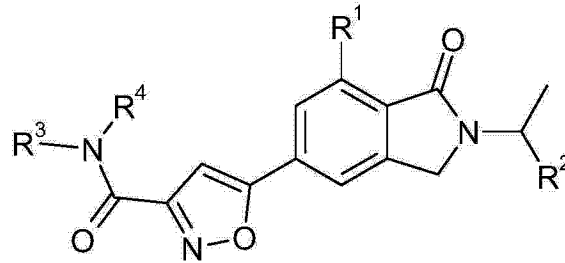
[0006] 在阐明 mGluRs 的神经生理学作用时,最新进展已将这受体确定为治疗急性和慢性神经障碍、急性和慢性精神障碍以及慢性和急性疼痛障碍的有希望的药物靶标。由于 mGluRs 的生理学和病理生理学的显著意义,因此需要可以调节 mGluR 功能的新药和化合物。

## 发明内容

[0007] 我们已经鉴定出调节 mGluR 功能的一类化合物。在一种形式,本发明提供式 I 化合物或其药用盐、水合物、溶剂化物或对映异构体。

[0008] 因此,在一实施方案中,本发明提供了一物质,其包含式 I 的化合物:

[0009]



I

[0010] 其中:

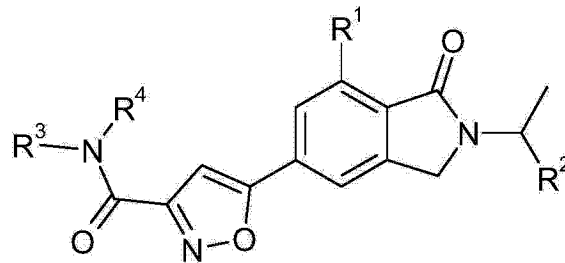
[0011]  $R^1$  选自  $C_{1-3}$  烷基或卤素;

[0012]  $R^2$  选自  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基;

[0013]  $R^3$  和  $R^4$  在每次出现时独立地选自氢、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  羟基烷基、 $C_{3-6}$  碳环基、杂环基或杂芳基,或  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的氮一起形成环状部分,所述环状部分选自吗啉代、吡咯烷基或哌嗪基。

[0014] 在一具体的方面,该实施方案提供了  $R^2$  为甲基的式 I 化合物:

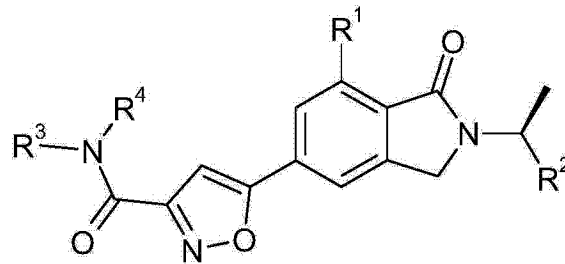
[0015]



I

[0016] 或者提供了  $R^2$  为三氟甲基或环丙基的式 II 化合物,基本上不含有其它对映异构体,

[0017]



II

[0018] 其中:

[0019] R<sup>1</sup> 选自甲基或氯；

[0020] R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 在每次出现时独立地选自氢、甲基、异丙基、2-羟基乙基、环戊基、环己基、哌啶基或吡啶基，或者 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们所连接的氮一起形成环状部分，所述环状部分选自吗啉代、吡咯烷基或哌嗪基。

[0021] 在其它具体方面，该实施方案提供了式 I 的化合物，其中：

[0022] R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 为甲基；

[0023] R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们所连接的氮一起形成环状部分，所述环状部分选自吗啉代或吡咯烷基。

[0024] 在另一其它具体方面，该实施方案提供了式 II 的化合物，基本不含其它对映异构体，其中：

[0025] R<sup>1</sup> 为氯；

[0026] R<sup>2</sup> 为三氟甲基或环丙基；

[0027] R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 在每次出现时独立地选自氢、甲基或异丙基。

[0028] 在其它方面，该实施方案提供了式 II 的化合物，基本不含对映异构体，其中：

[0029] R<sup>1</sup> 选自甲基或氯；

[0030] R<sup>2</sup> 选自三氟甲基或环丙基；

[0031] R<sup>3</sup> 为氢或甲基，以及

[0032] R<sup>4</sup> 选自氢、甲基、环戊基或环己基。

[0033] 具体地，该实施方案提供了实施例中描述的化合物，如下所述：

[0034] 5-(7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-N-甲基异噁唑-3-甲酰胺；

[0035] 5-(7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-N,N-二甲基异噁唑-3-甲酰胺；

[0036] 5-[7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸酰胺；

[0037] 5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸酰胺；

[0038] 5-(2-异丙基-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-异噁唑-3-羧酸二甲基酰胺；

[0039] 5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸甲基酰胺；

[0040] 5-[7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸酰胺；

[0041] 5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸二甲基酰胺；

[0042] 7-氯-2-异丙基-5-[3-(吡咯烷-1-羰基)-异噁唑-5-基]-2,3-二氢-异吲哚-1-酮；

[0043] 5-(7-氯-2-异丙基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-异噁唑-3-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基酰胺；



[0044] 5-[7-甲基-1-氧代-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氢-1H-异吲唑-5-基]-异噁唑-3-羧酸二甲基酰胺；

[0045] 5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲唑-5-基]-异噁唑-3-羧酸异丙基-甲基酰胺；

[0046] 5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲唑-5-基]-异噁唑-3-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基酰胺；

[0047] 5-(7-氯-2-异丙基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲唑-5-基)-异噁唑-3-羧酸环戊基酰胺；

[0048] 7-氯-2-异丙基-5-[3-(吗啉-4-羰基)-异噁唑-5-基]-2,3-二氢-异吲唑-1-酮；

[0049] 2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-5-[3-(哌嗪-1-羰基)-异噁唑-5-基]-2,3-二氢-异吲唑-1-酮；

[0050] 5-[7-氯-1-氧代-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氢-1H-异吲唑-5-基]-异噁唑-3-羧酸二甲基酰胺；

[0051] 5-[7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲唑-5-基]-异噁唑-3-羧酸异丙基-甲基酰胺；

[0052] 5-[7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲唑-5-基]-异噁唑-3-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基酰胺；

[0053] 7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-5-[3-(吗啉-4-羰基)-异噁唑-5-基]-2,3-二氢-异吲唑-1-酮；和

[0054] 7-氯-5-[3-(吗啉-4-羰基)-异噁唑-5-基]-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氢-异吲唑-1-酮。

[0055] 本发明也提供制备式 I 或式 II 化合物的方法。

[0056] 本发明还提供药物组合物，其包含式 I 或式 II 化合物和药用载体或赋型剂。

[0057] 在另一实施方案中，本发明提供在需要治疗的动物中治疗或预防谷氨酸机能障碍 (glutamate dysfunction) 相关的神经障碍和精神障碍 (neurological and psychiatric disorders) 的方法。所述方法包括将治疗有效量的式 I 或式 II 化合物或包含所述量式 I 或式 II 化合物的药物组合物给药至动物的步骤。

[0058] 本发明也提供式 I 或式 II 化合物或其药用盐或其溶剂化物在制备用于治疗本申请所述的任何病症的药物中的用途。

[0059] 另外，本发明提供式 I 或式 II 化合物或其药用盐或其溶剂化物，其用于治疗。

## 具体实施方式

[0060] 本申请描述的化合物显示出了作为亲代谢性谷氨酸受体调节剂的活性，更具体地，显示出了作为 mGluR2 受体增效剂的活性。本发明的化合物被预期可作为药物而用于治疗中，特别是用于谷氨酸功能失调相关的神经障碍和精神障碍的治疗中。

[0061] 定义

[0062] 在本说明书中，除非另有说明，本说明书中使用的命名法通常遵循 Nomenclature of Organic Chemistry, A、B、C、D、E、F 及 H 部分, Pergamon Press, Oxford, 1979 中说明的

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

[0063] 本申请所使用的术语“C<sub>1-3</sub>烷基”是指含有1-3个碳原子的直链、支链或环状烷基,并包括甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基等等。

[0064] 本申请所使用的术语“卤代C<sub>1-3</sub>烷氧基”是指具有1-3个碳原子且具有至少一个卤素取代基的直链或支链烷氧基,包括氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基、三氟丙氧基、氟异丙氧基等。

[0065] 本申请所使用的术语“卤素”是指卤素,包括放射形式的或非放射形式的氟、氯、溴、碘。

[0066] 符号“Δ”当使用时是指加热或施加热量。

[0067] 术语“药用盐”是指对患者给药相容的酸加成盐或碱加成盐。

[0068] “药用酸加成盐”是由式I表示的化合物的任意无毒性有机酸加成盐或无机酸加成盐。形成适当盐的示例性无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,以及酸式金属盐例如正磷酸一氢钠和硫酸氢钾。形成适当盐的示例性有机酸包括单羧酸、二羧酸或三羧酸。这类酸的示例例如有乙酸、羟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、对甲苯磺酸和其它磺酸例如甲磺酸和2-羟基乙磺酸。在化合价允许的情况下,可以形成单酸式盐或二酸式盐,所述盐可以以水合物、溶剂化物或基本上无水的形式存在。一般而言,与这些化合物的游离碱形式相比,这些化合物的酸加成盐在水和多种亲水的有机溶剂中更易溶,并且通常表现出更高的熔点。其它盐(例如草酸盐类)可以用于,例如分离式I化合物,以供实验室使用或用于随后转化为药用酸加成盐。

[0069] “溶剂化物”是指晶格中结合有适当溶剂分子的式I化合物或式I化合物的药用盐。适当的溶剂为以溶剂化物的形式给药时生理学上容许的剂量。适当溶剂的实例为乙醇、水等等。当水为溶剂时,该分子称为水合物。

[0070] 术语“立体异构体”是单个分子所有异构体的总括,这些异构体仅在空间上原子取向不同。它包括镜像异构体(对映异构体)、几何(顺/反)异构体和具有不止一个手性中心但彼此不是镜像的化合物的异构体(非对映异构体)。

[0071] 术语“治疗(treat)”或“治疗(treating)”是指缓解症状,暂时或永久地消除症状的病因,或者防止或减缓指定的疾病或病症的症状表现。

[0072] 术语“治疗有效量”是指治疗指定的疾病或病症有效的化合物的量。

[0073] 术语“药用载体”是指为形成药物组合物(即能够给药于患者的剂型)而与有效成分混合的无毒性的溶剂、分散剂、赋型剂、辅料或其它物质。这样的载体的一个实例是通常用于肠胃外给药的药用油。

[0074] 上述各实施方案中提及的药用盐、水合物、溶剂化物或者它们的组合也包括在本发明的范围内。

[0075] 本发明化合物的光学活性形式可以通过如下方式制备:例如外消旋物的手性色谱分离,由光学活性起始原料合成或不对称合成。

[0076] 本领域的技术人员还应该理解的是,本发明的某些化合物也可以以溶剂化形式,

例如水合形式存在,以及非溶剂化的形式存在。还应该理解,本发明包括式 I 或式 II 化合物的所有这些溶剂化形式。

[0077] 式 I 或式 II 化合物的盐也在本发明的范围内。本发明化合物的药用盐通常使用本领域熟知的标准操作来获得。

[0078] 在本发明的一实施方案中,可将式 I 或式 II 化合物转化为其药用盐或溶剂化物,例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0079] 化合物制备方法

[0080] 式 I 化合物通常可根据本申请所阐述的各种合成方法制备。具体结构特征和 / 或取代基的选择可能影响不同方法之间的选择,并且可能影响进行该方法的条件。

[0081] 根据这些一般性方针,本申请描述的方法可用于制备本发明示例性的化合物。除非另有指明,所描述的方案和方法中的变量的定义与本申请对式 I 或式 II 的定义相同。此外,为了避免疑问,通常提及式 I 时也应理解包括式 II 的化合物。

[0082] 因此,本领域的技术人员将会意识到,符合式 I 的其它化合物可通过采用一种或多种本申请所述方法的变化形式和增加形式来制备。

[0083] 借助于本申请实施例进一步阐述本发明,这些实施例描述了本发明的数个实施方案。对实施例 1 和 2 所提供的合成方案和合成步骤是用于示例的,且不应解释为限制本发明。本领域的技术人员应该明了的是,可容易地根据类似于本发明所述的方法来制备除了那些示例之外的化合物。

[0084] 一般方法

[0085] 起始材料是商购得或如文献中所述。

[0086]  $^1\text{H}$  和  $^{13}\text{C}$  NMR 光谱记录在 Bruker300、Bruker DPX400 或 Varian+400 光谱仪上,对  $^1\text{H}$  NMR 分别在 300、400 和 500MHz 操作,在氘代氯仿溶剂中使用 TMS 或残余的溶剂信号作为参照,另有说明的除外。所有报告的化学位移在  $\delta$  标度 (delta-scale) 上以 ppm 表示,信号的微细裂分如记录中显示的 (s :单峰, br s :宽单峰, d :双峰, t :三重峰, q :四重峰, m :多重峰)。

[0087] 分析性在线液相色谱分离 (Analytical in line liquid chromatography separation) 及其后的质谱检测在 Waters LCMS 上记录,所述 Waters LCMS 由 Alliance2795(LC) 和 ZQ 单四极质谱仪构成。所述质谱仪配备有在正和 / 或负离子模式操作的电喷雾离子源。所述离子喷雾电压为  $\pm 3\text{kV}$ ,以及在 0.8s 扫描时间使质谱仪从  $m/z$ 100 至 700 扫描。向柱 (X-Terra MS, Waters, C8, 2.1x50mm, 3.5mm) 上施用 5% 至 100% 乙腈 /10mM 乙酸铵 (水溶液) 或 5% 至 100% 乙腈 /0.1%TFA (水溶液) 的线性梯度。

[0088] 产物的纯化使用 Silicycle SilicaFlash Catridges (cat#FLH-R10030B) 在 ISCO 自动化快速色谱体系或通过快速色谱法在硅胶填充的玻璃柱中进行。

[0089] 微波加热在于 2450MHz 产生连续辐射的 Smith 合成器单模微波腔 (Personal Chemistry AB, Uppsala, Sweden) 中进行。

[0090] LC-MS HPLC 条件 :

[0091] 方法A: 柱:Waters Acquity UPLC BEH-C18, 1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1mm ID X50mm 流速 :1.0mL/分钟。梯度 :历时 0.9 分钟 95%A 至 95%B,保持 0.3 分钟,历时 0.1 分钟降低至 95%A,然后进

行标准线性梯度。其中 A= 含有 0.1% 甲酸的 2% 乙腈 / 水, 以及 B= 含有 0.05% 甲酸的 2% 水 / 乙腈。UV-DAD210-400nm。

[0092] 方法 B: 柱: Agilent Zorbax SB-C8, 5  $\mu$  m, 2.1mm ID X50mm 流速: 1.4mL/min, 梯度: 历时 3 分钟 95%A 至 90%B, 保持 1 分钟, 历时 1 分钟降低至 95%A, 然后进行标准线性梯度。其中 A= 含有 0.1% 甲酸的 2% 乙腈 / 水, 以及 B= 含有 0.05% 甲酸的 2% 水 / 乙腈。UV-DAD210-400nm。

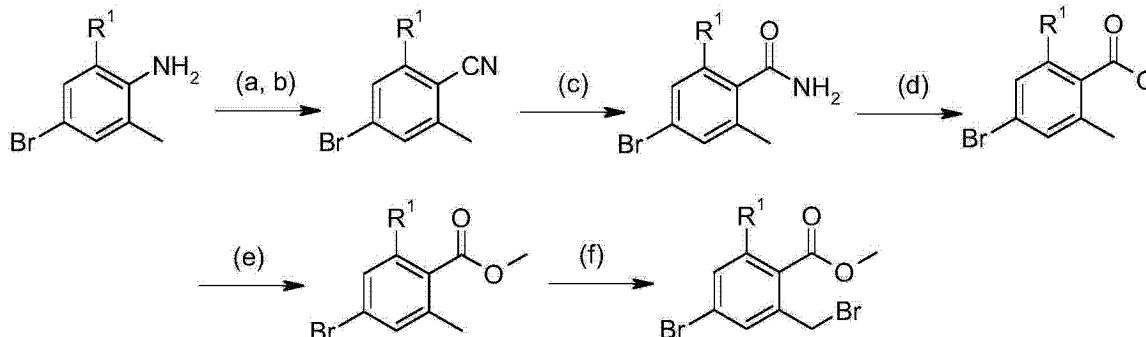
[0093] 本申请中描述的仪器、方法和条件仅提供用于示例, 不应解释为限制本发明。本领域的技术人员将会理解的是, 可以使用其它仪器和方法, 来进行所述的测量或实现所述分离。

[0094] 合成方法:

[0095] 方案 1 示例了由商购的前体合成 6- 取代的 4- 溴 -2- 溴甲基 - 苯甲酸甲基酯的代表性实例, 其中相应的合成步骤包括以下步骤: (a)  $\text{NaNO}_2$ 、 $\text{HCl}$  水溶液; (b)  $\text{NaCN}$ 、 $\text{CuCN}$  和  $\text{HCl}$ ; (c)  $\text{NaOH}$ ; (d) 亚硝基硫酸; (e)  $\text{MeI}$  和  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; 以及 (f)  $\text{NBS}$  和  $(\text{PhCO}_2)_2$ 。简而言之, 在 Sandmeyer 反应条件下, 对 4- 溴 - 苯胺进行重氮化, 然后使用氰化钠和氰化亚铜 (copper cyanide) 转化为腈。然后通过碱性水解, 将所述腈水解为酰胺。接着用亚硝基硫酸对所述酰胺进行水解, 得到苯甲酸, 在标准条件下降所述苯甲酸转化为甲基酯。使用过氧化苯甲酰作为自由基引发剂, 用  $\text{N}$ - 溴代琥珀酰亚胺对所得的苯甲酸甲基酯基团进行单溴代, 得到 6- 取代的 4- 溴 -2- 溴甲基 - 苯甲酸甲基酯。

[0096] 方案 1:

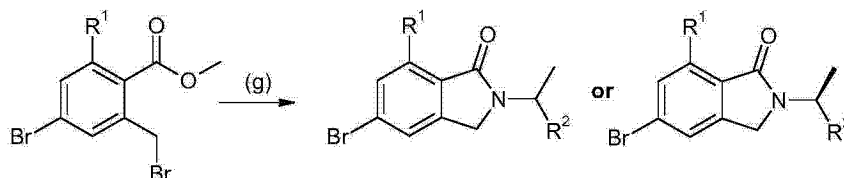
[0097]



[0098] 使用胺或手性胺 (如果手性化合物是期望的), 将 6- 取代的 4- 溴 -2- 溴甲基 - 苯甲酸甲基酯环化为异吲哚酮, (g)  $\text{CH}_3\text{CHR}^2\text{NH}_2$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{B}(\text{OH})_3$ , 如方案 2 所示。

[0099] 方案 2:

[0100]

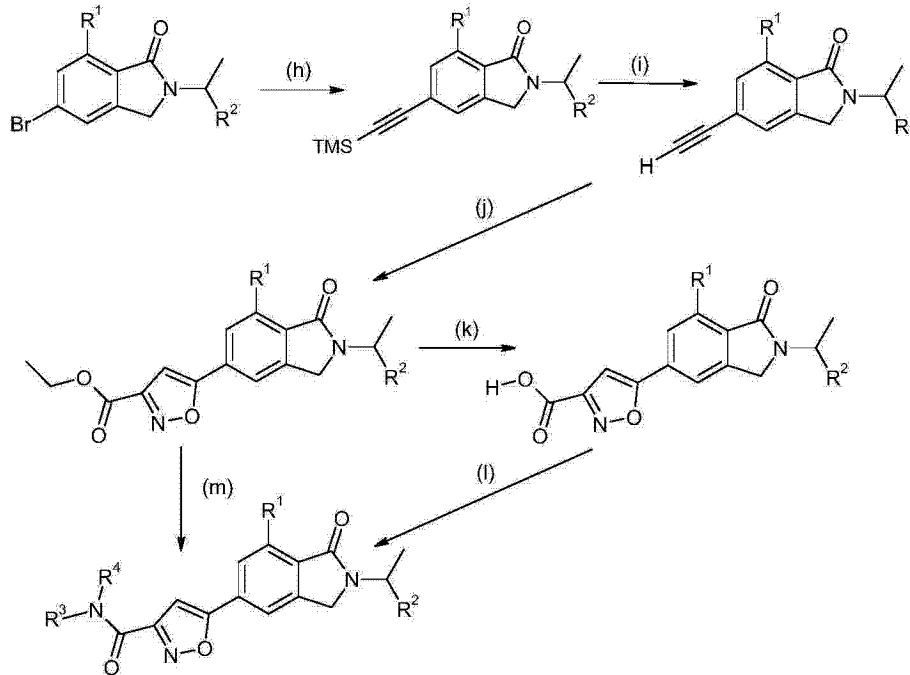


[0101] 式 I (或式 II) 化合物可通过下述方案 3 所示的一系列反应步骤由异吲哚酮制备, 如下所述: (h)  $\text{Pd}(\text{BnCN})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{TMS-}\equiv$ 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PPh}_3$  于二异丙基胺中, 温和加热 2 小时; (i)  $\text{KOH}$ 、 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 、1 小时, 室温; (j) 2- 氯 -2- (羟基亚氨基) 乙酸乙酯、 $\text{KHCO}_3$ 、 $\text{EA}/\text{H}_2\text{O}$ 、16 小时, 室温, 以及 (k)  $\text{NaOH}$ 、 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 、1 小时, 室温, 接着 (l)  $\text{IBCF}$ 、 $\text{NMM}$ 、 $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$ , 于  $\text{THF}$  中, 在  $-20^\circ\text{C}$ 。

简而言之,4-溴-异吲哚酮可与受保护的乙炔在 Sonagashira 条件下反应。用碱对乙炔进行脱保护,接着与 2-氯-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯反应,生成异噁唑酯。最后,将该酯水解成酸以及使用氯甲酸异丁酯、N-甲基吗啉和合适的胺进行酰胺化,生成了期望的酰胺。可供选择地,可通过步骤 (m),使异噁唑酯与胺  $R^3R^4NH$  在乙醇中直接反应并且加热,由此生成酰胺。

[0102] 方案 3:

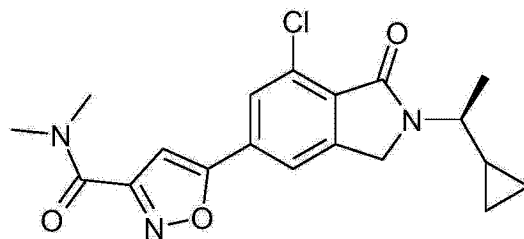
[0103]



[0104] 实施例:

[0105] 实施例 1:5-(7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-N,N-二甲基异噁唑-3-甲酰胺。

[0106]



[0107] 5-(7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)异噁唑-3-羧酸乙酯 (29.59g, 78.94mmol) 于乙醇 (500mL) 中的溶液用 33% 的乙醇二甲胺 (352mL, 1973.6mmol) 溶液处理。将生成的浅绿色溶液小心地温热大约 3 小时,同时充分加热保持透明的溶液 (约 50°C)。将反应混合物冷却至室温,并且减压除去挥发性物质。将物质经硅胶快速色谱纯化 (使用 0 至 50% 乙酸乙酯/二氯甲烷的梯度洗脱),得到了期望的化合物。然后,通过在乙醇中结晶,对分离的产物进行额外的纯化步骤。将 5-(7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-N,N-二甲基异噁唑-3-甲酰胺 (34.88g, 93.30mmol) 吸收在约 350mL 的乙醇中,并且温热至 70-80°C,直到所有产物溶解。将溶液快速过滤经过中等玻璃料

(medium glass frit), 温热回至 70–80°C, 经过滤纸 (Whatman#1) 过滤。将滤液再次加热至 70–80°C, 以确保获得透明的溶液, 然后缓慢地冷却至室温 (溶剂的最终体积为 450mL)。在静置过夜后, 形成标题化合物的微细晶体。将混合物在冷冻器中再冷却 2 小时。过滤分离出晶体, 用冷乙醇洗涤, 在室温高真空干燥, 得到了白色, 细针状的晶体 (27.21g, 78%)。熔点: 143.5°C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.21–0.32 (m, 1H) 0.35–0.50 (m, 2H) 0.53–0.67 (m, 1H) 1.16 (dd, 1H) 1.30 (d, 3H) 3.06 (s, 3H) 3.14 (s, 3H) 3.59 (dd, 1H) 4.62 (s, 2H) 7.50 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 8.11 (s, 1H)。MS ESI, m/z=374 (M+H)。HPLC 方法 B: 0.70 分钟。

[0108] 中间体化合物的制备如下:

[0109] a) 5-(7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-1-氧代异吲哚啉-5-基) 异噁唑-3-羧酸乙酯

[0110] 将 7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-5-乙炔基异吲哚啉-1-酮 (28.66g, 110.35mmol) 和碳酸氢钾 (110.0g, 1103.45mmol) 溶于 1200mL 乙酸乙酯和 400mL 水的溶液中。向该溶液中, 加入 2-氯-2-(羟基亚氨基) 乙酸乙酯 (66.9g, 441.38mmol)。在室温, 经注射器泵, 以 5mL/Hr 的速度加入 2-氯-2-(羟基亚氨基) 乙酸乙酯于 160mL 乙酸乙酯中的溶液。在加入 2-氯-2-(羟基亚氨基) 乙酸乙酯之后, 将反应混合物在室温继续搅拌 12 小时。在分液漏斗中萃取乙酸乙酯层, 经硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化 (使用 0 至 25% 乙酸乙酯 / 己烷的梯度洗脱), 得到标题化合物, 为白色固体 (17.05g, 41.2%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.36–0.53 (m, 3H) 0.63–0.73 (m, 1H) 0.98–1.12 (m, 1H) 1.38 (d, 3H) 1.47 (t, 3H) 3.80 (dq, 1H) 4.43–4.65 (m, 4H) 7.05 (s, 1H) 7.83 (s, 2H)。MS ESI, m/z=375 (M+H)。HPLC 方法 B: 0.82 分钟。

[0111] b) 7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-5-乙炔基异吲哚啉-1-酮

[0112] 将 7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-5-(2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基) 异吲哚啉-1-酮 (40.88g, 123.17mmol) 溶于 250mL 乙醇中, 并且在室温搅拌。向反应混合物中, 加入氢氧化钾 (0.10g, 1.85mmol) 于 20mL 水中的溶液。反应混合物立即变黑, 然后在室温继续搅拌 90 分钟。减压除去挥发性物质, 产物经硅胶快速色谱纯化 (使用 0 至 40% 乙酸乙酯 / 己烷的梯度洗脱), 得到了期望的产物, 为浅褐色固体 (20.75g, 69.7%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.34–0.50 (m, 3H) 0.58–0.69 (m, 1H) 0.93–1.07 (m, 1H) 1.34 (d, 3H) 3.22 (s, 1H) 3.76 (dq, 1H) 4.31–4.54 (m, 2H) 7.45 (s, 1H) 7.51 (s, 1H)。MS ESI m/z=260 (M+H)。HPLC 方法 B: 0.80 分钟。

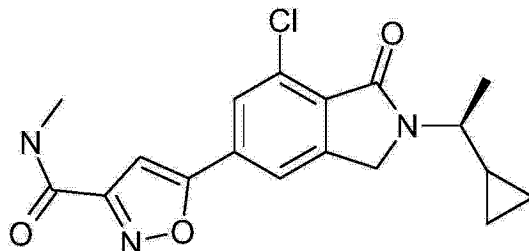
[0113] c) 7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-5-(2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基) 异吲哚啉-1-酮。

[0114] 将 5-溴-7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基) 异吲哚啉-1-酮 (5.0g, 15.89mmol) 置于装配有内部热电偶的 3 口烧瓶中, 并且溶于 150mL 脱气的二异丙基胺中。向该溶液中, 加入乙酸铜 (II) (0.14g, 0.79mmol)、三苯基膦 (0.417g, 1.59mmol) 和二(苄腈) 氯化钡 (II) (0.30g, 0.79mmol)。最后, 历时 20 分钟滴加乙炔基三甲基硅烷 (4.84mL, 34.96mmol)。在硅烷添加结束后, 对反应混合物进行加热, 保持在 65°C, 直到起始物质被消耗 (由 LC/MS 监测)。使反应混合物冷却至室温, 并且减压除去挥发性物质。然后将物质经玻璃料过滤, 玻璃料中的残余固体用乙醚洗涤。再次减压除去挥发性物质, 浓缩的残余物经硅胶快速色谱纯化 (使用 0 至 40% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱)。这得到了标题化合物, 为褐色固体 (4.90g, 93%)。<sup>1</sup>H

NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0.18-0.22 (m, 9H) 0.29-0.43 (m, 3H) 0.53-0.62 (m, 1H) 0.88-1.01 (m, 1H) 1.27 (d, 3H) 3.69 (dq, 1H) 4.33 (q, 2H) 7.35 (d, 1H) 7.42 (s, 1H)。MS ESI,  $m/z=332$  (M+H)。HPLC 方法 A: 1.05 分钟。

[0115] 实施例 2: 5-(7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-N-甲基异噁唑-3-甲酰胺。

[0116]



[0117] 将 5-(7-氯-2-((S)-1-环丙基乙基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)异噁唑-3-羧酸乙酯 (4.00g, 10.67mmol) 置于 200mL 压力容器中, 然后加入乙醇 (20mL) 和 33% 的乙醇甲胺溶液 (57.2mL, 320.16mmol)。将溶液加热至 55°C, 并且在 55°C 保持 10 分钟, 然后冷却至室温。过滤收集形成的沉淀, 在 40°C 真空炉中干燥过夜。通过将固体溶于极少量的二氯甲烷中, 从分离出的产物中除去残余的乙醇, 然后减压除去挥发性物质, 得到标题化合物 (3.46g, 90%), 熔点 212.3°C。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0.28-0.46 (m, 3H) 0.54-0.64 (m, 1H) 0.90-1.02 (m, 1H) 1.30 (d, 3H) 2.98 (d, 3H) 3.64-3.80 (m, 1H) 4.35-4.57 (m, 2H) 6.76 (d, 1H) 7.00 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.75 (s, 1H)。MS APCI,  $m/z=360$  (M+H)。HPLC 方法 B: 2.19 分钟。

[0118] 根据本申请描述的方法, 使用合适的中间体合成实施例 3-21 的化合物, 示于表 1 中。

[0119] 实施例 3: 5-[7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸酰胺

[0120] 实施例 4: 5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸酰胺

[0121] 实施例 5: 5-(2-异丙基-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-异噁唑-3-羧酸二甲基酰胺

[0122] 实施例 6: 5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸甲基酰胺

[0123] 实施例 7: 5-[7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸酰胺

[0124] 实施例 8: 5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸二甲基酰胺

[0125] 实施例 9: 7-氯-2-异丙基-5-[3-(吡咯烷-1-羰基)-异噁唑-5-基]-2,3-二氢-异吲哚-1-酮

[0126] 实施例 10: 5-(7-氯-2-异丙基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-异噁唑-3-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基酰胺

[0127] 实施例 11: 5-[7-甲基-1-氧代-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸二甲基酰胺

[0128] 实施例 12 :5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸异丙基-甲基酰胺

[0129] 实施例 13 :5-[2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基酰胺

[0130] 实施例 14 :5-(7-氯-2-异丙基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-异噁唑-3-羧酸环戊基酰胺

[0131] 实施例 15 :7-氯-2-异丙基-5-[3-(吗啉-4-羰基)-异噁唑-5-基]-2,3-二氢-异吲哚-1-酮

[0132] 实施例 16 :2-((S)-1-环丙基-乙基)-7-甲基-5-[3-(哌嗪-1-羰基)-异噁唑-5-基]-2,3-二氢-异吲哚-1-酮

[0133] 实施例 17 :5-[7-氯-1-氧代-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸二甲基酰胺

[0134] 实施例 18 :5-[7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸异丙基-甲基酰胺

[0135] 实施例 19 :5-[7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-异噁唑-3-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基酰胺

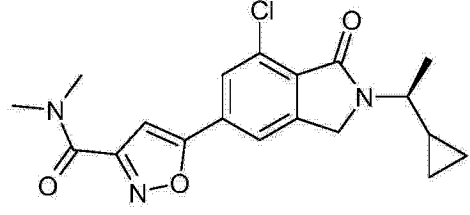
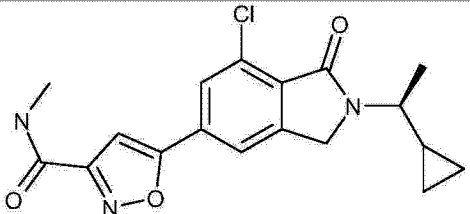
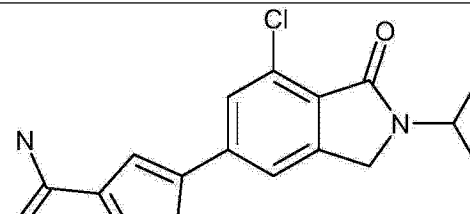
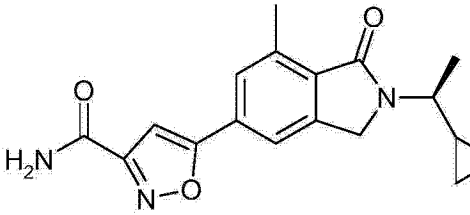
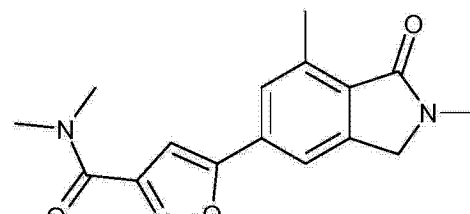
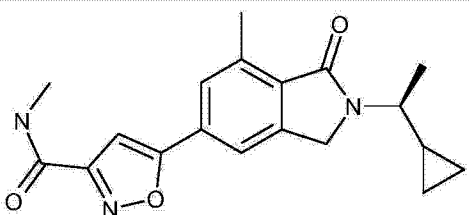
[0136] 实施例 20 :7-氯-2-((S)-1-环丙基-乙基)-5-[3-(吗啉-4-羰基)-异噁唑-5-基]-2,3-二氢-异吲哚-1-酮

[0137] 实施例 21 :7-氯-5-[3-(吗啉-4-羰基)-异噁唑-5-基]-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氢-异吲哚-1-酮

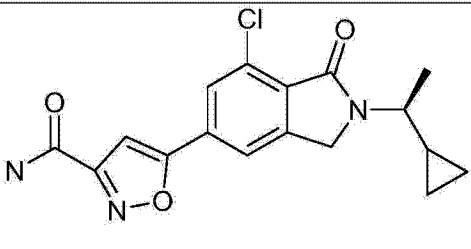
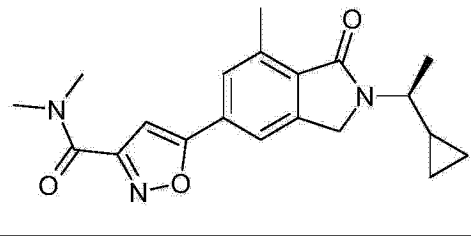
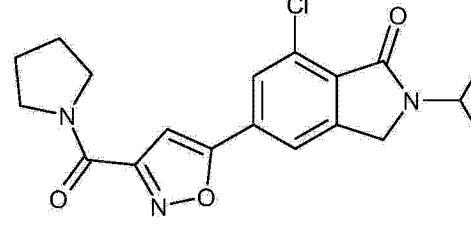
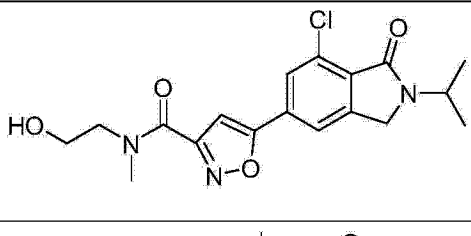
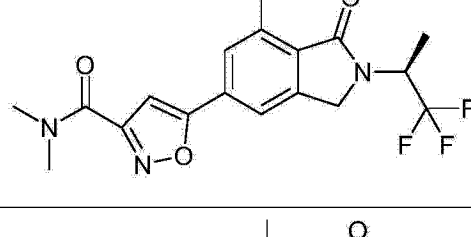
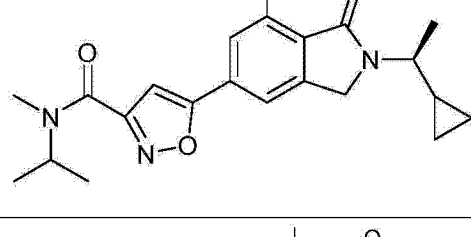
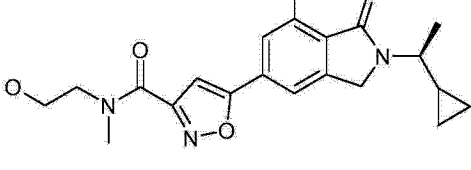
[0138] 表 1:

[0139]

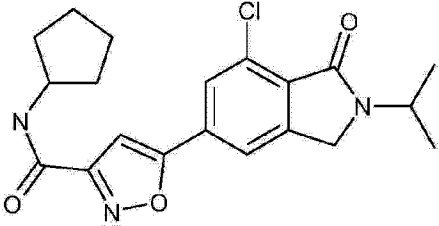
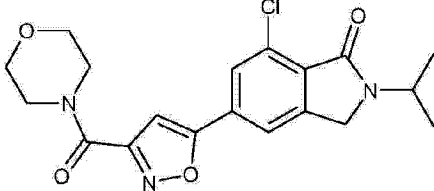
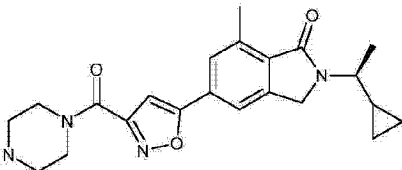
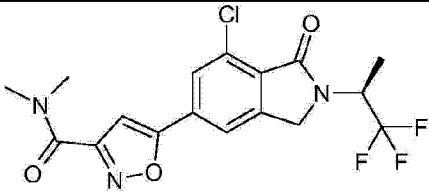
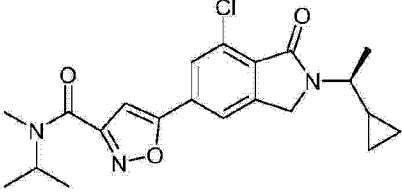
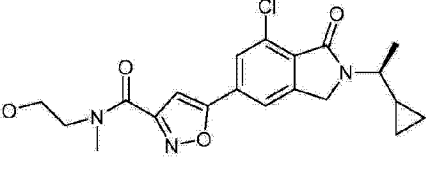
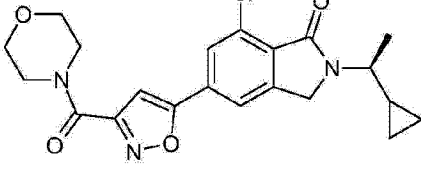
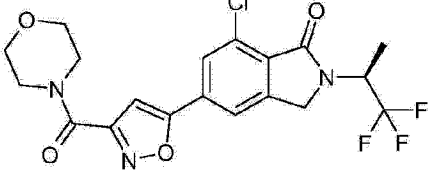


实施例 编号	结构	MW	M+H	RT (HPLC)
1		373.8	374.2	0.70
2		359.8	360.1	2.19
3		319.7	320.0	1.91
4		325.4	326.1	2.21
5		327.4	328.4	2.19
6		339.4	340.1	2.30

[0140]

7		345.8	346.0	2.10
8		353.4	354.4	2.29
9		373.8	374.0	2.32
10		377.8	378.0	1.87
11		381.4	382.0	2.40
12		381.5	328.3	2.58
13		383.4	384.2	2.12

[0141]

14		387.9	388.1	2.50
15		389.8	390.0	2.12
16		394.5	395.2	1.77
17		401.8	402.0	2.36
18		401.9	402.3	2.53
19		403.9	384.2	2.05
20		415.9	416.1	2.31
21		443.8	444.0	2.36

[0142] MW 为分子量计算值

[0143] M+H 是质量测量值

[0144] RT 是 HPLC 中的保留时间,单位为分钟。实施例 1 使用方法 A,以及实施例 2-21 包括实施例 2 和 21 在内使用方法 B。

[0145] 药物组合物

[0146] 通常,可将本申请描述的化合物配制成常规的药物组合物,其包含式 I 化合物或其药用盐或溶剂化物以及结合有药用载体或赋型剂。药用载体可为固态或液态的。固体形式制剂包括但不限于粉剂、片剂、可分散的颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。

[0147] 固体载体可为一种或多种物质,其也可作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂或片剂崩解剂。固体载体也可为包胶材料(encapsulating material)。

[0148] 在粉剂中,载体为微细粉碎的固体,其与微细粉碎的本发明化合物,即有效成分混合。在片剂中,有效成分与具有必要粘合性质的载体以合适的比例混合,并压制成所需的形状和尺寸。

[0149] 为制备栓剂组合物,首先将低熔点蜂蜡(如脂肪酸甘油酯与可可脂的混合物)融化,并且通过例如搅拌,将有效成分分散在其中。然后将熔化的均相混合物倒入适宜尺寸的模具中并使其冷却固化。

[0150] 适当的载体包括但不限于:碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、蔗糖、果胶、糊精、淀粉、黄耆树胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等等。

[0151] 术语“组合物”也意图包括有效成分与作为载体而提供胶囊的包胶材料的制剂,其中有效成分(包括或不包括其它载体)被与之如此结合的载体包围。类似的,也包括扁囊剂。

[0152] 片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊剂可用作适于口服给药的固体剂型。

[0153] 液体形式的组合物包括溶液剂、混悬剂和乳剂。例如有效化合物的无菌水或丙二醇水溶液可为适于肠胃外给药的液体制剂。液体组合物也可用聚乙二醇水溶液以溶液的形式配制。

[0154] 口服给药的水溶液可通过将有效成分溶于水中并根据需要加入适当的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂制得。口服用的水性混悬剂可通过将微细粉碎的有效成分与粘性物质一起分散在水中来制备,所述粘性物质例如为天然合成橡胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和药物制剂领域已知的其它悬浮剂。旨在用于口服的示例性组合物可包含一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0155] 取决于给药模式,药物组合物将包括约 0.05%w(重量百分数)至约 99%w 的本发明化合物,更具体而言,约 0.10%w 至 50%w 的本发明化合物,所有的重量百分数基于组合物的总重量。

[0156] 本领域普通技术人员可以利用已知的标准来确定实践本发明的治疗有效量,所述标准包括单个患者的年龄、体重和反应,并可以在正在被治疗或预防的疾病的范围内解释。

[0157] 医药用途

[0158] 本申请描述的化合物呈现作为亲代谢性谷氨酸受体调节剂的活性。更具体地,呈现出作为 mGluR2 受体增效剂的活性。本发明的化合物被预期可作为药物而用于治疗中,特别是用于在动物(特别是人类)中治疗谷氨酸功能失调相关的神经障碍和精神障碍。

[0159] 更具体地,所述神经障碍和精神障碍包括但不限于障碍例如继发于心脏旁路手术和移植的大脑缺陷(cerebral deficit subsequent to cardiac bypass surgery and

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

[0160] 因此, 本发明提供式 I 化合物、其药用盐或其溶剂化物在制备用于治疗上述任何病症的药物中的用途。

[0161] 此外, 本发明提供治疗患有上述任何病症的受试者的方法, 其是通过将有效量的式 I 化合物或其药用盐或其溶剂化物给药至需要所述治疗的患者。本发明也提供用于治疗的如上所定义的式 I 化合物或其药用盐或其溶剂化物。

[0162] 除非另有相反说明, 在本说明书上下文中, 术语“治疗”还包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”也应该相应理解。在本发明上下文中, 术语“治疗”还包括给予有效量的本发明化合物以减轻预先存在的急性或慢性疾病状况或复发病症。该定义还包括用于防止病症复发的预防性治疗和用于慢性疾病的持续性治疗。

[0163] 在治疗温血动物例如人时, 本发明化合物可以以常规药物组合物的形式通过各种途径给药, 包括口服、肌内、皮下、局部地、鼻内、腹膜内、胸内、静脉内、硬膜外、鞘内、透皮、胸室内和注入关节给药。在本发明优选的实施方案中, 给药途径为口服、静脉内药或肌内给药。

[0164] 剂量将依赖于给药途径、疾病的严重程度、患者的年龄和体重和由主治医师针对具体患者确定单独的方案和剂量水平通常所考虑的其它因素。

[0165] 如上所述, 本发明描述的化合物可以适于口服使用的形式提供或递送, 例如以片剂、糖锭、硬胶囊和软胶囊、水性溶液剂、油性溶液剂、乳剂和混悬剂的形式。可选择地, 可将所述化合物配制成局部给药, 例如作为乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、喷剂、水性溶液剂、油性溶液剂、乳剂或混悬剂。本发明描述的化合物也可以适于鼻腔给药的形式提供, 例如作为鼻腔喷雾剂、鼻腔滴剂或干粉剂。所述化合物可以栓剂的形式给药至阴道或直肠。本发明描述

的化合物也可肠胃外给药,例如通过静脉内、囊内 (intravesicular)、皮下或肌内注射或灌注。所述化合物也通过吹入法给药 (例如,作为微细粉碎的粉末)。所述化合物也可经皮给药或舌下给药。

[0166] 式 I 化合物或其盐除了在治疗性药物中的用途,它们可用作药理学工具用在体外或体内测试系统的开发和标准化中,所述测试系统用于在实验动物中评价 mGluR- 相关活性的抑制剂的效果,作为新治疗药物研究的一部分。所述动物包括例如猫、狗、兔、猴子、大鼠和小鼠。

[0167] 式 I 化合物或其药用盐、溶剂化物或体内可水解的酯,或包含式 I 化合物的药物组合物或制剂可以与其它一种或多种药物活性的化合物一并、同时、顺序或分开给药,所述药物活性的化合物选自下述:

[0168] (i) 抗抑郁药,例如阿米替林 (amitriptyline)、阿莫沙平 (amoxapine)、丁氨苯丙酮 (bupropion)、西酞普兰 (citalopram)、氯米帕明 (clomipramine)、地昔帕明 (desipramine)、多塞平 (doxepin)、度洛西汀 (duloxetine)、白忧解 (elzasonan)、依他普仑 (escitalopram)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、氟西汀 (fluoxetine)、吉哌隆 (gepirone)、丙米嗪 (imipramine)、伊沙匹隆 (ipsapirone)、马普替林 (maprotiline)、去甲替林 (nortriptyline)、萘法唑酮 (nefazodone)、帕罗西汀 (paroxetine)、苯乙肼 (phenelzine)、普罗替林 (protriptyline)、瑞波西汀 (reboxetine)、罗巴佐坦 (robalzotan)、舍曲林 (sertraline)、西布曲明 (sibutramine)、thionisoxetine、反苯环丙胺 (tranylcypromaine)、曲唑酮 (trazodone)、曲米帕明 (trimipramine)、文拉法辛 (venlafaxine) 和这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物;

[0169] (ii) 非典型的抗精神病药物,包括例如喹硫平 (quetiapine) 及其药物活性异构体和代谢物;

[0170] (iii) 抗精神病药物,包括例如氨磺必利 (amisulpride)、阿立哌唑 (aripiprazole)、阿莫沙平 (asenapine)、benzisoxidil、bifeprunox、卡马西平 (carbamazepine)、氯氮平 (clozapine)、氯丙嗪 (chlorpromazine)、debenzapine、双丙戊酸钠 (divalproex)、度洛西汀 (duloxetine)、艾司佐匹克隆 (eszopiclone)、氟哌啶醇 (haloperidol)、伊潘立酮 (iloperidone)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、洛沙平 (loxapine)、美索达嗪 (mesoridazine)、奥氮平 (olanzapine)、paliperidone、哌拉平 (perlapine)、奋乃静 (perphenazine)、吩噻嗪 (phenothiazine)、苯基丁基哌啶 (苯基 butly 哌啶)、匹莫齐特 (pimozide)、丙氯拉嗪 (prochlorperazine)、利培酮 (risperidone)、舍吲哚 (sertindole)、舒必利 (sulpiride)、舒普罗酮 (suproclone)、舒立克隆 (suriclone)、硫利达嗪 (thioridazine)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、曲美托嗪 (trimetozine)、丙戊酸盐 (valproate)、丙戊酸 (valproic acid)、佐匹克隆 (zopiclone)、佐替平 (zotepine)、齐拉西酮 (ziprasidone) 和这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物;

[0171] (iv) 抗焦虑药,包括例如阿奈螺酮 (alnespirone)、阿扎哌隆类 (azapirones)、苯并二氮䓬类 (benzodiazepines)、巴比妥酸盐类 (barbiturates) 如阿地唑仑 (adinazolam)、阿普唑仑 (alprazolam)、半拉西洋 (balezepam)、苯他西洋 (bentazepam)、溴西洋 (bromazepam)、溴替唑仑 (brotizolam)、丁螺环酮 (buspirone)、氯硝西洋 (clonazepam)、氯卓酸钾 (clorazepate)、氯氮卓 (chlordiazepoxide)、环丙西

泮 (cyprazepam)、地西泮 (diazepam)、苯海拉明 (diphenhydramine)、艾司唑仑 (estazolam)、非诺班 (fenobam)、氟硝西泮 (flunitrazepam)、氟西泮 (flurazepam)、麟西泮 (fosazepam)、劳拉西泮 (lorazepam)、氯甲西泮 (lormetazepam)、甲丙氨酯 (meprobamate)、咪达唑仑 (midazolam)、硝西泮 (nitrazepam)、奥沙西泮 (oxazepam)、普拉西泮 (prazepam)、夸西泮 (quazepam)、瑞氯西泮 (reclazepam)、曲卡唑酯 (tracazolate)、曲匹泮 (trepipam)、替马西泮 (temazepam)、三唑仑 (triazolam)、乌达西泮 (uldazepam)、唑拉西泮 (zolazepam) 和这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物；

[0172] (v) 抗惊厥剂药, 包括例如卡马西平 (carbamazepine)、丙戊酸盐、拉莫三嗪 (lamotrogine)、加巴喷丁 (gabapentin) 和这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物；

[0173] (vi) 治疗阿尔茨海默氏病的药物, 包括例如多奈哌齐 (donepezil)、美金刚 (memantine)、他克林 (tacrine), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物；

[0174] (vii) 治疗帕金森病的药物, 包括例如司来吉兰 (deprenyl)、左旋多巴 (L-dopa)、罗平尼咯 (Requip)、普拉克斯索 (Mirapex)、MAOB 抑制剂如 selegine 和雷沙吉兰 (rasagiline)、comP 抑制剂类 (comP inhibitors) 如托卡朋 (Tasmar)、A-2 抑制剂 (A-2inhibitors)、多巴胺再吸收抑制剂 (dopamine reuptake inhibitors)、NMDA 拮抗剂 (NMDA antagonists)、烟碱激动剂 (Nicotine agonists)、多巴胺激动剂 (Dopamine agonists) 和神经元氧氮化物合酶抑制剂 (inhibitors of neuronal nitric oxide synthase), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物；

[0175] (viii) 治疗偏头痛的药物, 包括例如阿莫曲坦 (almotriptan)、金刚烷胺 (amantadine)、溴隐亭 (bromocriptine)、布他比妥 (butalbital)、卡麦角林 (cabergoline)、氯醛比林 (dichloralphenazone)、依来曲普坦 (eletriptan)、夫罗曲普坦 (frovatriptan)、麦角乙脲 (lisuride)、那拉曲坦 (naratriptan)、培高利特 (pergolide)、普拉克斯索 (pramipexole)、利扎曲普坦 (rizatriptan)、罗匹尼罗 (ropinirole)、舒马普坦 (sumatriptan)、佐米曲坦 (zolmitriptan)、佐米曲普坦 (zomitriptan), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物；

[0176] (ix) 治疗中风的药物, 包括例如阿昔单抗 (abciximab)、活化酶 (activase)、NXY-059、胞磷胆碱 (citicoline)、克罗奈汀 (crobenetine)、去氨普酶 (desmotepase)、瑞匹洛坦 (repinotan)、曲索罗地 (traxoprodil), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物；

[0177] (x) 治疗尿失禁的药物, 包括例如达非那新 (darafenacin)、黄酮哌酯 (falvoxate)、奥昔布宁 (oxybutynin)、丙哌维林 (propiverine)、罗巴佐坦 (robalzotan)、索非那新 (solifenacin)、托特罗定 (tolterodine), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物；

[0178] (xi) 治疗神经性疼痛的药物, 包括例如加巴喷丁 (gabapentin)、利多卡因 (lidoderm)、吉美前列素 (pregablin), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物；

[0179] (xii) 治疗伤害性疼痛的药物, 包括例如塞来考昔 (celecoxib)、艾托考昔 (etoricoxib)、罗美昔布 (lumiracoxib)、罗非考昔 (rofecoxib)、伐地考昔 (valdecoxib)、

双氯芬酸 (diclofenac)、洛索洛芬 (loxoprofen)、萘普生 (naproxen)、对乙酰氨基酚 (paracetamol), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物;

[0180] (xiii) 治疗失眠的药物, 包括例如阿洛巴比妥 (allobarbitol)、阿洛米酮 (alonimid)、异戊巴比妥 (amobarbital)、苯佐他明 (benzocetamine)、仲丁巴比妥 (butobarbital)、卡普脲 (capuride)、水合氯醛 (chloral)、氯哌啶酮 (cloperidone)、氯乙双酯 (clorethate)、环庚吡奎醇 (dexclamol)、乙氯维诺 (ethchlorvynol)、依托咪酯 (etomidate)、格鲁米特 (glutethimide)、哈拉西洋 (halazepam)、羟嗪 (羟基 zine)、甲氯喹酮 (mecloqualone)、褪黑激素 (melatonin)、甲苯比妥 (mephobarbital)、甲喹酮 (methaqualone)、咪达氟 (midafur)、尼索氨酯 (nisobamate)、戊巴比妥 (pentobarbital)、苯巴比妥 (phenobarbital)、丙泊酚 (propofol)、咯来米特 (roletamid)、三氯福司 (triclofos)、司可巴比妥 (secobarbital)、扎来普隆 (zaleplon)、唑吡坦 (zolpidem), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物;

[0181] (xiv) 情绪稳定剂, 包括例如卡马西平 (carbamazepine)、双丙戊酸钠 (divalproex)、加巴喷丁 (gabapentin)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、锂 (lithium)、奥氮平 (olanzapine)、喹硫平 (quetiapine)、丙戊酸盐 (valproate)、丙戊酸 (valproic acid)、维拉帕米 (verapamil), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物。

[0182] 这些联用产品采用本发明化合物, 其量为本发明说明书中公开的剂量范围, 采用的其它药物活性化合物的量在允许的剂量范围内和 / 或在公开的参考文献记载的剂量范围内。

[0183] 生物学测定

[0184] 本发明化合物的药理性质可使用机能活动的标准测定来分析。谷氨酸受体测定的实例在本领域中是公知的, 例如, 如 Aramori et al., 1992, Neuron, 8:757; Tanabe et al., 1992, Neuron, 8:169; Miller et al., 1995, J. Neuroscience, 15:6103; Balazs, et al., 1997, J. Neurochemistry, 1997, 69:151 所述。本申请中将这此文献中描述的方法学引入作为参考。适宜的是, 可借助于在表达 mGluR2 的细胞中测量细胞内钙  $[Ca^{2+}]_i$  动员的测定方法, 来研究本发明的化合物。

[0185] hERG 活性使用 Bridgland-Taylor, M. H., et al, J. Pharm. Tox. Methods 54 (2006) 189-199 中所述的方法进行测定。

[0186] 溶解度 (Solubility) 如下测定: 在 25°C 平衡 24 小时后, 在 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲液中测定, 并且使用 HPLC-UV 和 LC-MSMS 进行定量分析。

[0187]  $[^{35}S]$ -GTP  $\gamma$  S 结合测定用于对 mGluR2 受体活化进行机能测定。利用由稳定表达人 mGluR2 受体的 CHO 细胞制备的膜, 使用  $[^{35}S]$ -GTP  $\gamma$  S 结合测定来测量化合物对人 mGluR2 受体的变构激活剂活性。所述测定是基于以下的原则: 激动剂与 G-蛋白偶联受体结合, 从而刺激 GDP-GTP 在 G-蛋白的交换。由于  $[^{35}S]$ -GTP  $\gamma$  S 是非水解的 GTP 类似物, 因此其能够用于提供 GDP-GTP 交换以及由此产生的受体活化的指标。因此 GTP  $\gamma$  S 结合测定提供了受体活化的定量测量。

[0188] 由用人 mGluR2 稳定转染的 CHO 细胞制备膜。将膜 (30  $\mu$ g 蛋白质) 与试验化合物 (3nM 至 300  $\mu$ M) 在室温培养 15 分钟, 然后加入 1  $\mu$ M 谷氨酸, 接着在含有 30  $\mu$ M GDP 和 0.1nM  $[^{35}S]$ -GTP  $\gamma$  S (1250Ci/mmol) 的 500  $\mu$ L 测定缓冲液 (20mM HEPES, 100mM NaCl, 10mM



MgCl<sub>2</sub>) 中在 30°C 培养 30 分钟。反应在 2mL 聚丙烯 96-孔板中进行 (一式三份)。通过使用 Packard 96-孔收集器和 Unifilter-96, GF/B 过滤微量培养板 (filter microplates) 进行真空过滤来终止反应。将过滤板用 4×1.5mL 冰冷的洗涤缓冲液 (10mM 磷酸钠缓冲液, pH7.4) 洗涤。将过滤板干燥, 然后向每孔中加入 35 μL 闪烁液 (Microscint20)。通过在 Packard TopCount 上对板进行计数来确定放射性结合的量。使用 GraphPad Prism 对数据进行分析, 并且使用非线性回归计算 EC<sub>50</sub> 和 E<sub>max</sub> 值 (相对于谷氨酸效应的最大值)。

[0189] 如表 2 所示, 本申请描述的化合物通常显示出: 有利的溶解度, 激活 hERG 离子通常的能力低, 并且在本申请所述的对 mGluR2 调节剂活性的测定中具有高活性, 具有下述 EC<sub>50</sub> 值:

[0190] 表 2:

[0191]

实施例编号	人 GTPγS EC <sub>50</sub> (nM)	人 GTPγS 中值顶部效应 (median top effect)(%)	溶解度 (μM)	hERG 平均 IC <sub>50</sub> (M)
1	64	127	33.4	>3.30E-05
2	600	114	6.82	2.10E-05
3	214	117	21.4	>3.30E-05
4	150	130	9.53	>3.30E-05
5	425	67	19.2	>3.30E-05
6	510	110	17.5	2.30E-05
7	230	139	16.6	>3.30E-05
8	115	123	31.1	>3.30E-05
9	37	101	3.57	>3.30E-05
10	618	103	54.1	>3.30E-05
11	66	114	4.35	>3.30E-05
12	36	100	11.2	>3.30E-05
13	479	78	153	>3.30E-05
14	60	97	3.53	1.90E-05

[0192]

15	530	100	66.3	>3.30E-05
16	664	79	435	>3.30E-05
17	84	139	15.5	>3.30E-05
18	56	109	4.65	>3.30E-05
19	443	141	273	>3.30E-05
20	85	122	5.74	>3.30E-05
21	514	106	9.32	>3.30E-05