



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102971310 B

(45) 授权公告日 2015.06.03

(21) 申请号 201180033350.2
 (22) 申请日 2011.07.04
 (30) 优先权数据
 10168688.9 2010.07.07 EP
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2013.01.05
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/EP2011/061168 2011.07.04
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02012/004207 EN 2012.01.12
 (73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司
 地址 瑞士巴塞尔
 (72) 发明人 马蒂亚斯·内特科文
 哈萨内·拉特尼 沃尔特·维凡
 (74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
 公司 11021

代理人 贺卫国 王旭
 (51) Int. Cl.
 C07D 401/12(2006.01)
 C07D 401/14(2006.01)
 C07D 405/14(2006.01)
 C07D 413/14(2006.01)
 A61K 31/4439(2006.01)
 A61P 25/00(2006.01)
 (56) 对比文件
 WO 2009150110A A1, 2009.12.17, 说明书第
 59 页实施例 52, 第 35 页实施例 6, 第 16 页表 1,
 权利要求 10 和 12).
 WO 2009019163 A1, 2009.02.12, 说明书第
 95 页实施例 108, 第 18-20 页表 1, 权利要求 14 和
 16.
 WO 2009024502 A1, 2009.02.26, 实施例.
 审查员 陈宁

权利要求书4页 说明书23页

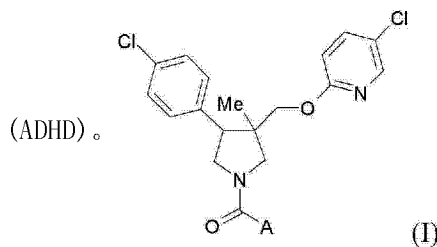
(54) 发明名称

(3- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) 甲基 - 吡啶基醚
衍生物及它们作为 NK-3 受体拮抗剂的用途

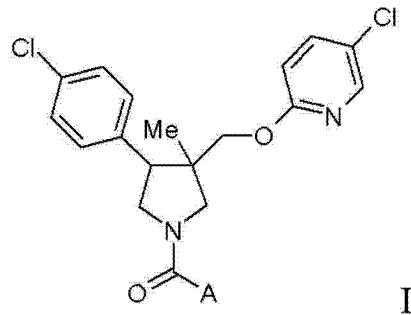
(57) 摘要

本发明涉及通式 (I) 的化合物, 其中 A 选自
 基团 (a)、(b) 或 (c); 式 (II) 或式 (III) (b) 或
 是任选被低级烷基取代的环烷基 (c); Ar¹ 是苯基
 或六元杂芳基; X¹ 是 N 或 CH; X² 是 N-R¹ 或 O; R¹
 是 S(O)₂- 低级烷基, 被低级烷基取代的 C(O)- 环
 烷基, 或是 C(O)- 低级烷基, 低级烷基, 氰基, 环
 烷基, 或是被低级烷基, 氰基, C(O)- 低级烷基, 卤
 素, 被卤素取代的低级烷基或低级烷氧基取代的
 六元杂芳基; 或是被氰基或卤素取代的苯基; R²
 是低级烷基, 卤素, 吡啶基, 3- 甲基 - [1, 2, 4] 噁
 唑基, 5- 甲基 - [1, 2, 4] 噁二唑 -3- 基, 被氰基
 取代的吡啶基, 或是被卤素取代的苯基, 或是氰
 基, 低级烷氧基, 或是哌啶 -2- 酮; 或涉及其药物
 活性盐, 立体异构形式, 包括式 I 化合物的单独的
 非对映异构体和对映体, 以及外消旋和非外消旋
 混合物。已经发现本发明的化合物是高潜力的

NK-3 受体拮抗剂, 用于治疗抑郁, 疼痛, 精神病,
帕金森病, 精神分裂症, 焦虑和注意缺陷多动障碍

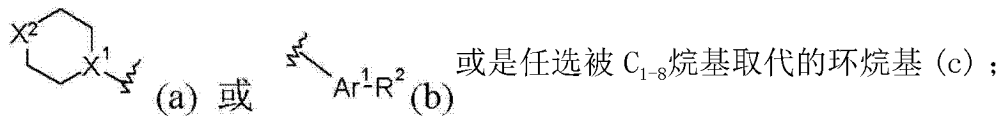


1. 式 I 的化合物



其中

A 选自基团 (a)、(b) 或 (c) :



Ar¹是苯基或六元杂芳基 ;

X¹是 N 或 CH ;

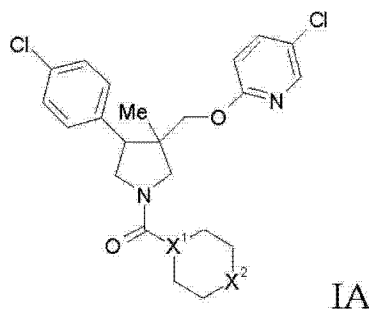
X²是 N-R¹或 O ;

R¹是 S(O)₂-C₁₋₈烷基, 被 C₁₋₈烷基取代的 C(O)-环烷基, 或是 C(O)-C₁₋₈烷基, C₁₋₈烷基, 氰基, 环烷基或是被 C₁₋₈烷基, 氰基, C(O)-C₁₋₈烷基, 卤素, 被卤素取代的 C₁₋₈烷基或 C₁₋₈烷氧基取代的六元杂芳基 ;或是被氰基或卤素取代的苯基 ;

R²是 C₁₋₈烷基, 卤素, 吡啶基, 3-甲基-[1,2,4] 噁二唑基, 5-甲基-[1,2,4] 噁二唑-3-基, 被氰基取代的吡啶基, 或是被卤素取代的苯基, 或是氰基, C₁₋₈烷氧基, 或是哌啶-2-酮 ;

或其药物活性盐, 式 I 的化合物的单独的非对映异构体和对映体, 以及外消旋和非外消旋混合物。

2. 式 IA 的化合物, 所述化合物被根据权利要求 1 的式 I 包含,



X¹是 N 或 CH ;

X²是 N-R¹或 O ;

R¹是 S(O)₂-C₁₋₈烷基, 被 C₁₋₈烷基取代的 C(O)-环烷基, 或是 C(O)-C₁₋₈烷基, C₁₋₈烷基, 氰基, 环烷基, 或是被 C₁₋₈烷基, 氰基, C(O)-C₁₋₈烷基, 卤素, 被卤素取代的 C₁₋₈烷基或 C₁₋₈烷氧基取代的六元杂芳基 ;或是被氰基或卤素取代的苯基 ;

或其药物活性盐, 式 I 的化合物的单独的非对映异构体和对映体, 以及外消旋和非外消旋混合物。

3. 根据权利要求 1 或 2 中任一项所述的化合物, 所述化合物是

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮,

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-[1-(1-甲基-环丙烷羰基)-哌啶-4-基]-甲酮,

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮,

1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-哌啶-1-基}-乙酮,

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(1-异丁基-哌啶-4-基)-甲酮,

1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-哌啶-1-基}-2-甲基-丙-1-酮,

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(1-环己基-哌啶-4-基)-甲酮,

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(5'-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-甲酮,

4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-腈,

4-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-哌啶-1-基}-苄腈,

1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-基}-乙酮,

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(5'-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-甲酮,

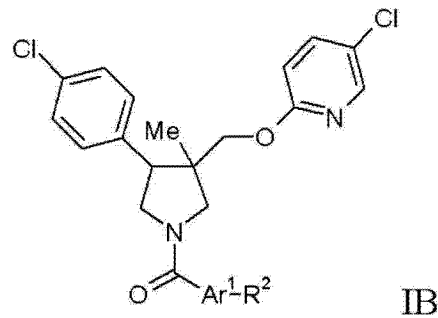
[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(5'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-甲酮,

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-甲酮,

4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,3']联吡啶-6'-腈,或

[(3R,4R)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-[1-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-哌啶-4-基]-甲酮。

4. 式 IB 的化合物,所述化合物被根据权利要求 1 的式 I 包含,



Ar¹是苯基或六元杂芳基；

R²是 C₁₋₈烷基，卤素，吡唑基，3-甲基-[1,2,4]噁二唑基，5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基，被氰基取代的吡啶基，或是被卤素取代的苯基，或是氰基，C₁₋₈烷氧基，或是哌啶-2-酮；

或其药物活性盐，式 I 的化合物的单独的非对映异构体和对映体，以及外消旋和非外消旋混合物。

5. 根据权利要求 1 或 4 中任一项所述的化合物，所述化合物是

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(6-甲基-哒嗪-4-基)-甲酮，

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(1-甲基-环丙基)-甲酮，

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(6-吡啶-1-基-吡啶-3-基)-甲酮，

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-[4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮，

4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-苄腈，

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-甲酮，

5-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-吡啶-2-腈，

[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(4'-氟-联苯-4-基)-甲酮，

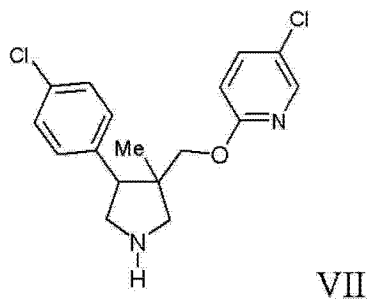
[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-[4-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基]-甲酮，或


1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-苯基}-哌啶-2-酮。

6. 根据权利要求 1 所述的式 I 的化合物，其中 A 是任选被 C₁₋₈烷基取代的环烷基。

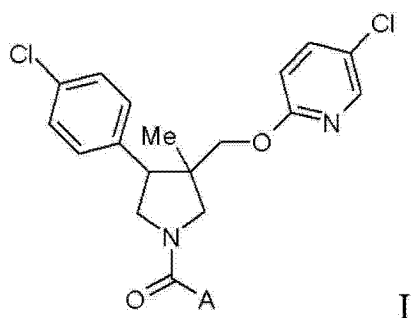
7. 一种制备根据权利要求 1 所述的化合物的方法，所述方法包括

a) 将式 VII 的化合物



与式  的合适的酰基氯或羧酸偶联，

其中 L 是氯或羟基，
得到式 I 的化合物



其中基团 A 在权利要求 1 中描述，或者

如果需要，将所获得的化合物转变为药用酸加成盐。

8. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物，所述化合物用作治疗活性物质。

9. 一种药物组合物，所述药物组合物包含根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物和治疗活性载体。

10. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物用于制备药物的用途，所述药物用于治疗疼痛，精神病，帕金森病，焦虑或注意缺陷多动障碍 (ADHD)。

11. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物用于制备药物的用途，所述药物用于治疗抑郁或精神分裂症。

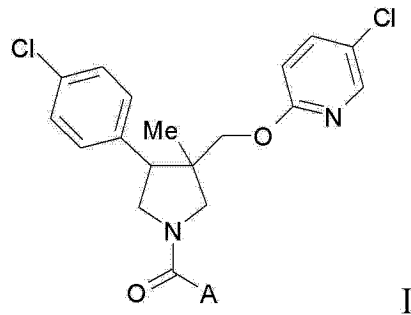
12. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物，所述化合物用于治疗疼痛，精神病，帕金森病，焦虑或注意缺陷多动障碍 (ADHD)。

13. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物，所述化合物用于治疗抑郁或精神分裂症。

(3-甲基-吡咯烷-3-基)甲基-吡啶基醚衍生物及它们 作为 NK-3 受体拮抗剂的用途

[0001] 本发明涉及通式 I 的化合物

[0002]



[0003] 其中

[0004] A 选自基团 (a)、(b) 或 (c) :

[0005] (a) 或 (b), 或是任选被低级烷基取代的环烷基 (c) ;

[0006] Ar¹是苯基或六元杂芳基 ;

[0007] X¹是 N 或 CH ;

[0008] X²是 N-R¹或 O ;

[0009] R¹是 S(O)₂-低级烷基, 被低级烷基取代的 C(O)-环烷基, 或是 C(O)-低级烷基, 低级烷基, 氰基, 环烷基, 或是被低级烷基, 氰基, C(O)-低级烷基, 卤素, 被卤素取代的低级烷基或低级烷氧基取代的六元杂芳基 ; 或是被氰基或卤素取代的苯基 ;

[0010] R²是低级烷基, 卤素, 吡啶基, 3-甲基-[1,2,4] 噁唑基, 5-甲基-[1,2,4] 噁二唑-3-基, 被氰基取代的吡啶基, 或是被卤素取代的苯基, 或是氰基, 低级烷氧基, 或是哌啶-2-酮 ;

[0011] 或涉及其药物活性盐, 立体异构形式, 包括式 I 的化合物的单独的非对映异构体和对映体, 以及外消旋和非外消旋混合物。

[0012] 已经发现本发明的化合物是高潜力的 NK-3 受体拮抗剂, 用于治疗抑郁, 疼痛, 精神病, 帕金森病, 精神分裂症, 焦虑和注意缺陷多动障碍 (ADHD)。

[0013] 三种主要的哺乳动物速激肽, P 物质 (SP), 神经激肽 A (NKA) 和神经激肽 B (NKB), 属于神经肽家族, 其共享 Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂的共同 COOH- 末端五肽序列。作为神经递质, 这些肽经由三种不同的神经激肽 (NK) 受体发挥它们的生物活性, 所述三种不同的神经激肽受体称作 NK-1, NK-2 和 NK-3。SP 优先结合到 NK-1 受体上, NKA 优先结合到 NK-2 并且 NKB 优先结合到 NK-3 受体。

[0014] NK-3 受体特征在于在 CNS 中的优势表达, 并且已经表明其参与在中枢单胺能系统的调节中。这些性质使 NK-3 受体成为用于中枢神经系统疾病如焦虑, 抑郁, 双相型障碍, 帕金森病, 精神分裂症和疼痛的潜在靶 (Neurosci. Letters, 2000, 283, 185-188 ; Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 939-960 ; Neuroscience, 1996, 74, 403-414 ; Neuropeptides,

1998, 32, 481-488)。

[0015] 精神分裂症是主要神经精神病之一,特征在于严重和慢性的精神损害。此破坏性的疾病影响约 1% 的世界人口。症状开始于早期成年期,并且随后是一段时期的人际关系和社交的机能障碍。精神分裂症表现为:听觉和视觉幻觉,偏执狂,妄想(阳性症状),迟钝性情感,抑郁,快感缺乏,言语缺乏,记忆和注意缺陷以及社交病理性退隐(阴性症状)。

[0016] 几十年来,科学家和临床医生进行了努力,目的在于发现用于药理治疗精神分裂症的理想药物。但是,由于大量症状的疾病复杂性已经阻碍了那些努力。对于精神分裂症的诊断没有特异的病灶性特征,并且在所有患者中没有一致性地存在单一症状。因而,精神分裂症作为单一疾病或作为各种不同的疾病的诊断已经进行了讨论,但是还没有得到解决。开发用于精神分裂症的新药的主要困难在于缺乏关于此疾病的成因和性质的知识。在药理学研究的基础上,为了使相应治疗的开发合理化,已经提出一些神经化学假说:多巴胺,5-羟色胺和谷氨酸盐或酯假说。但是,考虑到精神分裂症的复杂性,对于抗阳性和阴性征兆和症状的功效,可能需要适宜的多受体亲和性分布图。此外,抗精神分裂症的理想药物将优选具有低剂量,从而允许一日一次剂量,原因在于精神分裂症患者的低坚持性。

[0017] 近年来,采用选择性 NK1 和 NK2 受体拮抗剂的临床研究出现在文献中,表明用于治疗呕吐,抑郁,焦虑,疼痛和偏头痛(NK1)和哮喘(NK2 和 NK1)的结果。最令人激动的数据产生于用 NK1 治疗化疗诱导的呕吐,恶心和抑郁中和用 NK2-受体拮抗剂治疗哮喘中。相反,直到 2000 年,文献中都没有出现对于 NK3 受体拮抗剂的临床数据。来自 Sanofi-Synthelabo 的奥沙奈坦(Osanetant)(SR 142,801)是描述用于 NK3 速激肽受体的第一个找出的有效和选择性的非肽拮抗剂,用于潜在治疗精神分裂症,其报告于文献(Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(7), 950-956 和 Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, June 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts)中。所提出的药物 SR 142,801 已经于 II 期试验中显示为针对精神分裂症的阳性症状如行为变化,妄想,幻觉,极端情绪,兴奋性运动活性和语无伦次的言语有活性,但是在治疗阴性症状中是非活性的,所述阴性症状是抑郁,快感缺乏,社交隔离或记忆和注意缺陷。

[0018] 神经激肽-3 受体拮抗剂已被描述为可用于疼痛或炎症,以及用于精神分裂症, Exp. Opin. Ther. Patents(2000), 10(6), 939-960 和 Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(7), 950-956 956 和 Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, June 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts)。

[0019] 本发明的目的是新型式 I 化合物,它们的制备,基于根据本发明的化合物的药物和它们的制备,以及式 I 化合物在控制或预防疾病如抑郁,疼痛,双相型障碍,精神病,帕金森病,精神分裂症,焦虑和注意缺陷多动障碍(ADHD)中的应用。

[0020] 使用本发明化合物的优选适应证是抑郁,精神病,帕金森病,精神分裂症,焦虑和注意缺陷多动障碍(ADHD)。

[0021] 在本说明书中使用的通用术语的下列定义与所述的术语是单独还是组合地出现无关地应用。

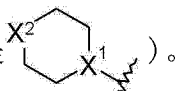
[0022] 当用于本文时,术语“低级烷基”表示含 1-8 个碳原子的直链或支链烷基,例如,甲基,乙基,丙基,异丙基,正丁基,异丁基,叔丁基等。优选的低级烷基是具有 1-4 个碳原子的基团。

[0023] 术语“被卤素取代的低级烷基”表示如上所定义的烷基,其中至少一个氢原子被卤素取代,例如 $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 等。优选的被卤素取代的低级烷基是具有1-4个碳原子的基团。

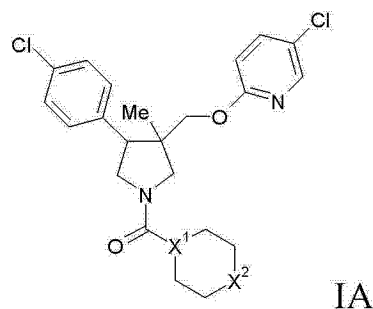
[0024] 术语“卤素”表示氯、碘、氟和溴。

[0025] 术语“六元杂芳基”表示环状芳族烃基,其包含至少一个N杂原子,例如吡啶基或哒嗪基。

[0026] 术语“药用酸加成盐”包括与无机酸和有机酸的盐,所述无机酸和有机酸诸如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、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

[0027] 本发明的一个实施方案是式 IA 的化合物 (A 是 )。

[0028]



[0029] X^1 是 N 或 CH ;

[0030] X^2 是 N-R¹ 或 O ;

[0031] R¹ 是 S(O)₂-低级烷基,被低级烷基取代的 C(O)-环烷基,或是 C(O)-低级烷基,低级烷基,氰基,环烷基,或是被低级烷基,氰基, C(O)-低级烷基,卤素,被卤素取代的低级烷基或低级烷氧基取代的六元杂芳基;或是被氰基或卤素取代的苯基;

[0032] 或其药物活性盐,立体异构形式,包括式 I 的化合物的单独的非对映异构体和对映体,以及外消旋和非外消旋混合物,例如以下化合物:

[0033] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]- (4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮

[0034] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]- [1-(1-甲基-环丙烷羰基)-哌啶-4-基]-甲酮

[0035] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]- (四氢-吡喃-4-基)-甲酮

[0036] 1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-羰基}-哌啶-1-基}-乙酮

[0037] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]- (1-异丁基-哌啶-4-基)-甲酮

[0038] 1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-羰基}-哌啶-1-基}-2-甲基-丙-1-酮

[0039] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯

烷-1-基)-(1-环己基-哌啶-4-基)-甲酮

[0040] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基)-(5'-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-甲酮

[0041] 4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-腈

[0042] 4-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-哌啶-1-基}-苄腈

[0043] 1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-基}-乙酮

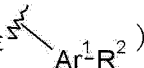
[0044] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基)-(5'-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-甲酮

[0045] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基)-(5'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-甲酮

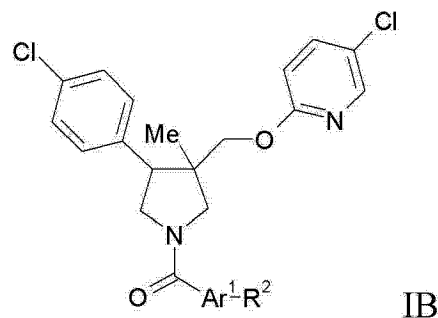
[0046] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基)-(5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-甲酮

[0047] 4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,3']联吡啶-6'-腈,或

[0048] [(3R,4R)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-[1-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-哌啶-4-基]-甲酮。

[0049] 本发明的另一个实施方案是式 IB 的化合物 (A 是 )

[0050]



[0051] Ar¹是苯基或六元杂芳基；

[0052] R²是低级烷基, 卤素, 吡啶基, 3-甲基-[1,2,4]噁唑基, 5-甲基-[1,2,4]噁唑-3-基, 被氰基取代的吡啶基, 或是被卤素取代的苯基, 或是氰基, 低级烷氧基, 或是哌啶-2-酮；

[0053] 或其药物活性盐, 立体异构形式, 包括式 I 的化合物的单独的非对映异构体和对映体, 以及外消旋和非外消旋混合物, 例如以下化合物：

[0054] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基)-(6-甲基-哒嗪-4-基)-甲酮

[0055] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基)-(1-甲基-环丙基)-甲酮

[0056] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯

烷-1-基)-(6-吡啶-1-基-吡啶-3-基)-甲酮

[0057] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-[4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮

[0058] 4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-苄腈

[0059] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-甲酮

[0060] 5-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-吡啶-2-腈

[0061] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基)-(4'-氟-联苯-4-基)-甲酮

[0062] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-[4-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基]-甲酮,或

[0063] 1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-苯基}-哌啶-2-酮。

[0064] 本发明的另一个实施方案是式 I 的化合物,其中 A 是任选被低级烷基取代的环烷基(c);

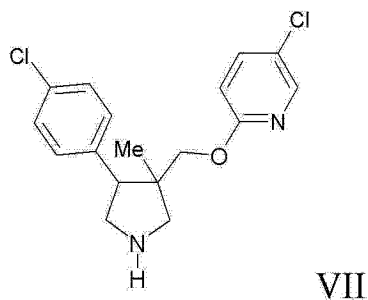
[0065] 本发明的式 I 的化合物的制备可以以连续或会聚成路线进行。本发明的化合物的合成法显示在以下方案中。进行反应和纯化所得的产物所需的技术是本领域技术人员已知的。除非相反地指示,在以下对所述方法的描述中使用的取代基和符号具有前文给出的含义。

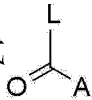
[0066] 式 I 的化合物可以通过以下给出的方法,在实施例给出的方法,或通过类似的方法制备。各个反应步骤的适当的反应条件是本领域技术人员已知的。然而,反应顺序不限于在方案 1 中显示的顺序,取决于起始物料及其各自的反应性,反应步骤的顺序可以自由改变。起始物料是市售的或可以通过与以下给出的方法类似的方法,通过在说明书中或实施例中引用的文献中描述的方法,或通过本领域中已知的方法制备。

[0067] 式 I 的本发明的化合物及其药用盐可以通过本领域中已知的方法制备,例如通过下述方法制备,所述方法包括

[0068] a) 将式 VII 的化合物

[0069]

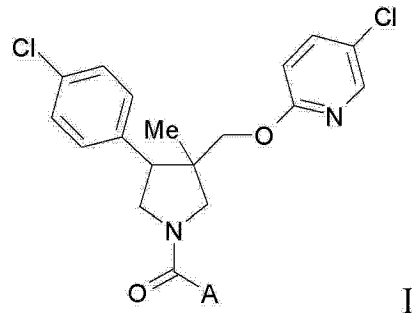


[0070] 与式  的合适的酰基氯化物或羧酸偶联,

[0071] 其中 L 是卤素或羟基，

[0072] 得到式 I 的化合物

[0073]



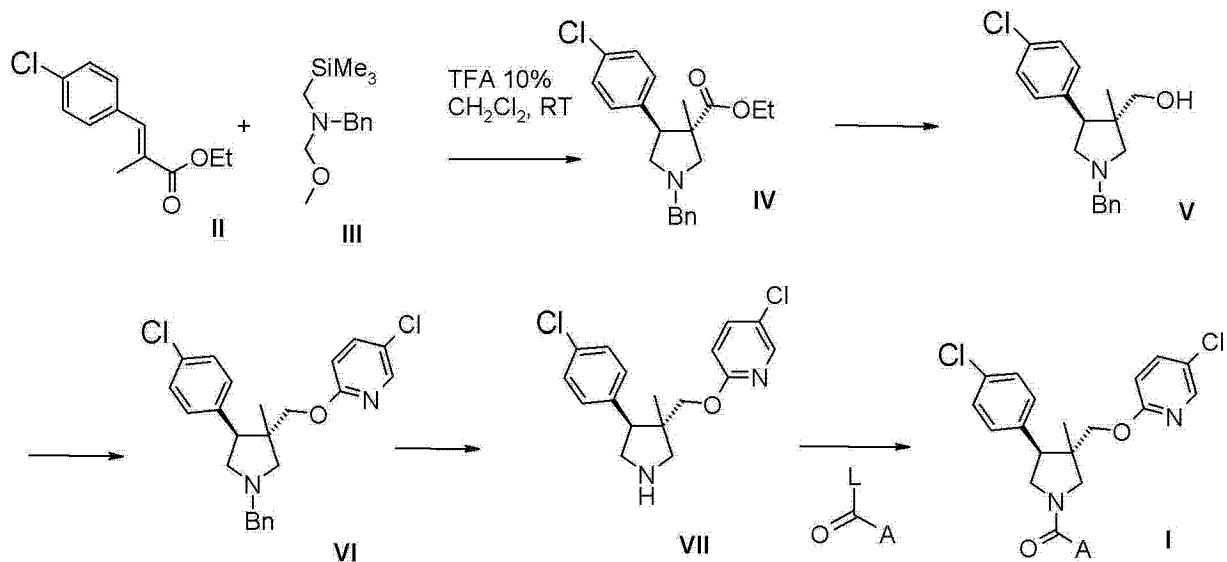
[0074] 其中基团 A 如上所述，并且，

[0075] 如果需要，将式 I 的化合物转变为药用酸加成盐。

[0076] 方案 1

[0077] 制备式 I 的衍生物

[0078]



[0079] 在催化量的酸如 TFA 的存在下，通过 (E)-2-甲基-3-苯基-丙烯酸乙酯衍生物 II 与由 N-(甲氧基甲基)-N-(苯基甲基)-N-(三甲基甲硅烷基)甲基胺 III 原位产生的偶氮甲碱内鎓盐之间的立体特异性 1,3-偶极环加成来制备 3,4-双取代的吡咯烷 IV。苯基取代的 (E)-2-甲基-3-苯基-丙烯酸乙酯衍生物 II 是市售的或根据文献（例如 J. Org. Chem. 1966, 31(12), 4043-7）中所述的通用程序制备。使用标准条件例如 LiAlH_4 还原酯部分产生醇 V。与例如苯酚、吡啶醇或嘧啶醇的标准 Mitsunobu 反应产生芳基-醚 VI。备选地，与取代的 2-氟或 2-氯吡啶衍生物的亲核芳族取代反应也产生芳基醚 VI。然后使用与芳环的取代模式相适合的若干已知方法来进行选择性的 N-去苄基化从而产生 VII。使用已知方法与合适的酰基氯、羧酸或氨基甲酰氯的偶联产生 I。

[0080] 缩写：

[0081] CH_2Cl_2 = 二氯甲烷；

[0082] DMAP = 二甲基氨基吡啶；

- [0083] HOBt = 1-羟基-苯并三唑水合物 (hydrat) ;
 [0084] EDC = 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 ;
 [0085] Et₃N = 三乙胺 ;
 [0086] EtOAc = 乙酸乙酯 ;
 [0087] H = 己烷 ;
 [0088] RT = 室温 ;
 [0089] PPh₃ = 三苯基磷 ;
 [0090] DBAD = 偶氮二甲酸二叔丁酯

[0091] 通用程序 I

[0092] 酰胺 (Amid) 偶联 (吡咯烷 VII 和羧酸)

[0093] 向羧酸衍生物 (市售的或文献中已知的) (1mmol) 在 10mL 的 CH₂Cl₂ 中的搅拌溶液加入 (1.3mmol) 的 EDC, (1.3mmol) 的 HOBt 和 Et₃N (1.3mmol)。室温一小时后, 加入通式 (VII) 的吡咯烷中间体。将混合物在室温过夜搅拌然后倾倒入水上并用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并在真空下浓缩。急骤色谱法或制备型 HPLC 产生标题化合物。

[0094] 通用程序 II

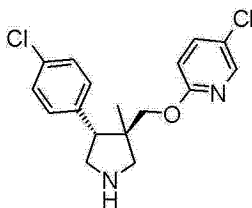
[0095] 式 VII 的吡咯烷与酰基氯或氨基甲酰氯之间的偶联

[0096] 将式 (VII) 的吡咯烷 (1mmol) 在 CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液用 Et₃N (1.2mmol) 和酰基氯或氨基甲酰氯 (1.2mmol) 处理, 并在室温搅拌过夜。然后将反应混合物倾倒入水上并用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并在真空下浓缩。通过制备型 HPLC 纯化产生标题化合物。

[0097] 对 VII 的吡咯烷中间体的描述

[0098] 吡咯烷 VII-1

[0099] 5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶
 [0100]



[0101] a) (3RS,4RS)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸乙酯

[0102] 在 0°C, 在 30 分钟内, 将 N-(甲氧基甲基)-N-(苄基甲基)-N-(三甲基甲硅烷基) 甲基胺 (1.55g, 6.54mmol) 在 CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液逐滴加入到 (E)-3-(4-氯-苯基)-2-甲基-丙烯酸乙酯 (1.00g, 4.45mmol; 制备描述于 J. Org. Chem. 1966, 31:4043-4047 中) 和三氟乙酸 (0.034mL, 0.44mmol) 在 CH₂Cl₂ (10mL) 中的搅拌溶液。除去冰浴, 并将该溶液在 25°C 再搅拌 24h。然后将其浓缩, 并且通过急骤色谱法纯化 (SiO₂, EtOAc/H 1:8) 得到 0.85g (54%) 的为无色油状物的标题化合物。ES-MS m/e: 358.2 (M+H⁺)。

[0103] b) [(3RS,4RS)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基]-甲醇

[0104] 在 0°C, 在 20 分钟内, 向 (3RS,4RS)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸乙酯 (5.75g, 16.7mmol) 在 THF (200mL) 中的搅拌溶液逐份加入 LiAlH₄ (381mg, 10.0mmol)。在该温度一小时后, 通过加入冰水然后加入 NaHCO₃ 的水溶液小心地将反应混合

物猝灭。将产物用 EtOAc 萃取若干次,将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥,并且通过柱色谱法纯化 ($\text{SiO}_2, \text{EtOAc}/\text{HI} : 4$ 至 $1 : 1$) 产生为无色粘性油状物的标题产物 (4.0g, 76%)。ES-MS $m/e : 316.2 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0105] c) 2-[(3RS,4RS)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-5-氯-吡啶

[0106] 在室温,向 [(3RS,4RS)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基]-甲醇 (4.0g, 12.7mmol) 在 DMF (60mL) 中的搅拌溶液加入 NaH (608mg, 60%, 15.2mmol)。将反应混合物在 50°C 加热 30 分钟,然后冷却至室温,之后加入 2-溴-5-氯吡啶 (3.66g, 19.0mmol)。将所得的带褐色溶液在 60°C 搅拌过夜,然后在高真空下浓缩。将残余物放在 EtOAc 中,并用水洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥,并且通过柱色谱法纯化产生 3.90g (72%) 的为粘性油状物的标题产物。ES-MS $m/e : 427.2 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

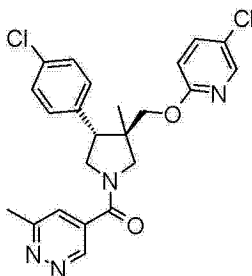
[0107] d) 5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶

[0108] 在室温,向 2-[(3RS,4RS)-1-苄基-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-5-氯-吡啶 (0.70g, 1.64mmol) 在甲苯 (10mL) 中的搅拌溶液加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (0.229mL, 2.12mmol) 和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.36mL, 2.12mmol)。3 小时后,在高真空下除去所有挥发物,并将残余物溶解在 MeOH (10mL) 中。将反应混合物在室温搅拌 2 小时,然后在高真空下浓缩。柱色谱法 ($\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}, 9 : 1$) 产生 595mg (97%) 的为白色泡沫的标题产物。ES-MS $m/e : 337.1 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0109] 实施例 1

[0110] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(6-甲基-哒嗪-4-基)-甲酮

[0111]



[0112] 根据通用程序 I 的酰胺偶联:

[0113] -吡咯烷中间体: 5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1);

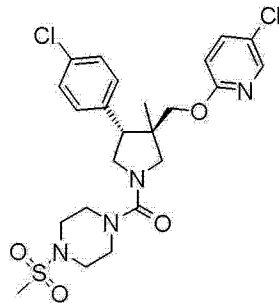
[0114] -羧酸: 6-甲基-哒嗪-4-甲酸 (制备描述于 W02009019163 中);

[0115] ES-MS $m/e : 457.2 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0116] 实施例 2

[0117] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮

[0118]



[0119] 根据通用程序 II 的偶联：

[0120] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1)；

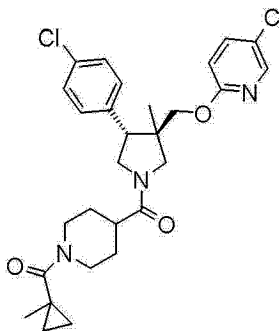
[0121] - 氨基甲酰氯 4-甲磺酰基-哌嗪-1-羰基氯 (制备描述于 W02008128891 中)；

[0122] ES-MS m/e :527.3 ($M+H^+$)。

[0123] 实施例 3

[0124] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-[1-(1-甲基-环丙烷羰基)-哌啶-4-基]-甲酮

[0125]



[0126] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

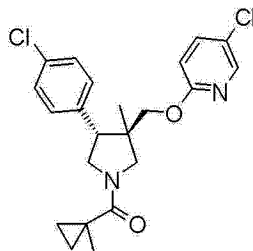
[0127] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1)；

[0128] - 羧酸 :1-(1-甲基-环丙烷羰基)-哌啶-4-甲酸 (制备描述于 US2009306043 中)；

[0129] ES-MS m/e :530.1 ($M+H^+$)。

[0130] 实施例 4 [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]- (1-甲基-环丙基)-甲酮

[0131]



[0132] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0133] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基

甲氧基]-吡啶 (VII-1) ;

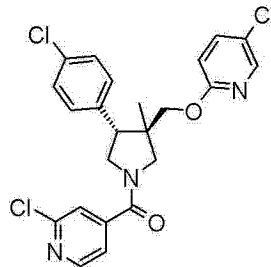
[0134] - 羧酸 :1- 甲基 - 环丙烷羧酸 (市售的) ;

[0135] ES-MS m/e :419.2 ($M+H^+$) 。

[0136] 实施例 5

[0137] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(1-甲基-环丙基)-甲酮

[0138]



[0139] 根据通用程序 I 的酰胺偶联 :

[0140] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1) ;

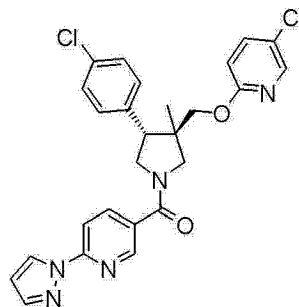
[0141] - 羧酸 :2-氯-异烟酸 (市售的) ;

[0142] ES-MS m/e :478.1 ($M+H^+$) 。

[0143] 实施例 6

[0144] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(6-吡啶-1-基-吡啶-3-基)-甲酮

[0145]



[0146] 根据通用程序 I 的酰胺偶联 :

[0147] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1) ;

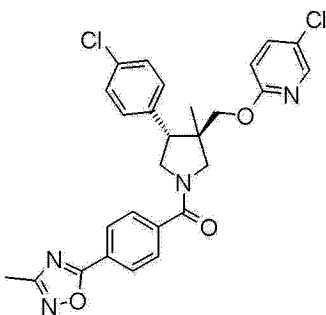
[0148] - 羧酸 :6-吡啶-1-基-烟酸 (市售的) ;

[0149] ES-MS m/e :508.2 ($M+H^+$) 。

[0150] 实施例 7

[0151] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基)-甲酮

[0152]



[0153] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0154] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1)；

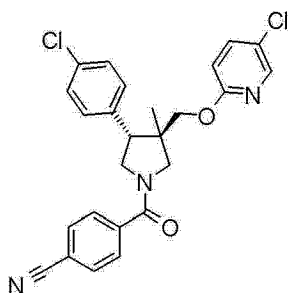
[0155] - 羧酸 :4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯甲酸 (市售的)；

[0156] ES-MS m/e :523.4 ($M+H^+$)。

[0157] 实施例 8

[0158] 4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-苄腈

[0159]



[0160] 根据通用程序 II 的偶联：

[0161] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1)；

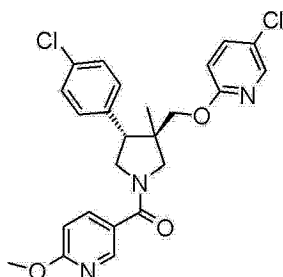
[0162] - 酰基氯 :4-氰基-苯酰氯 (市售的)；

[0163] ES-MS m/e :466.2 ($M+H^+$)。

[0164] 实施例 9

[0165] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-[6-甲氧基-吡啶-3-基]-甲酮

[0166]



[0167] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0168] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基

甲氧基]-吡啶 (VII-1) ;

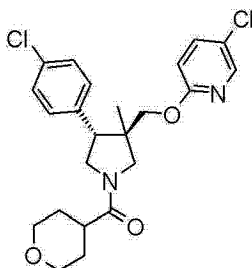
[0169] - 羧酸 :6- 甲氧基 - 烟酸 (市售的) ;

[0170] ES-MS m/e :472.3 (M+H⁺) 。

[0171] 实施例 10

[0172] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮

[0173]



[0174] 根据通用程序 II 的偶联 :

[0175] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1) ;

[0176] - 酰基氯 :四氢-吡喃-4-羰基氯 (市售的) ;

[0177] ES-MS m/e :449.2 (M+H⁺) 。

[0178] 实施例 11

[0179] 1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-哌啶-1-基}-乙酮

[0180]



[0181] 根据通用程序 I 的酰胺偶联 :

[0182] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1) ;

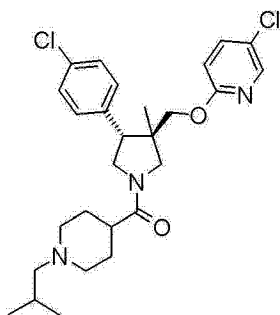
[0183] - 羧酸 :1-乙酰基-哌啶-4-甲酸 (市售的) ;

[0184] ES-MS m/e :490.2 (M+H⁺) 。

[0185] 实施例 12

[0186] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(1-异丁基-哌啶-4-基)-甲酮

[0187]



[0188] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0189] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1)；

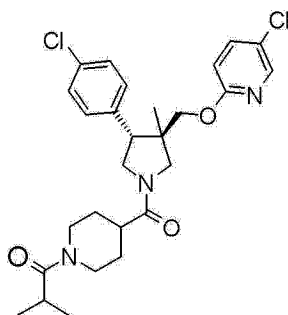
[0190] - 羧酸 :1-异丁基-哌啶-4-甲酸 (市售的)；

[0191] ES-MS m/e :504.2 ($M+H^+$)。

[0192] 实施例 13

[0193] 1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-哌啶-1-基}-2-甲基-丙-1-酮

[0194]



[0195] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0196] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1)；

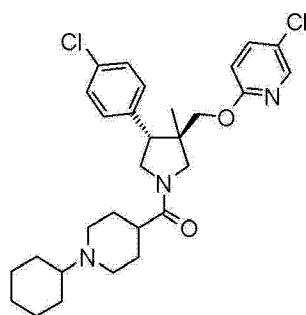
[0197] - 羧酸 :1-异丁酰基-哌啶-4-甲酸 (市售的)；

[0198] ES-MS m/e :518.5 ($M+H^+$)。

[0199] 实施例 14

[0200] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(1-环己基-哌啶-4-基)-甲酮

[0201]



[0202] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0203] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1) ;

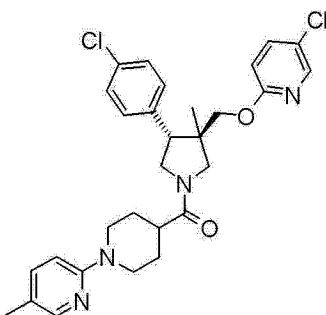
[0204] - 羧酸 :1-环己基-哌啶-4-甲酸 (市售的) ;

[0205] ES-MS m/e :530.2 (M+H⁺) 。

[0206] 实施例 15

[0207] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]- (5'-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-基)-甲酮

[0208]



[0209] 根据通用程序 I 的酰胺偶联 :

[0210] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1) ;

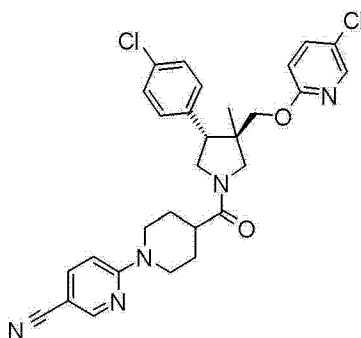
[0211] - 羧酸 :5'-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-甲酸 (市售的) ;

[0212] ES-MS m/e :539.4 (M+H⁺) 。

[0213] 实施例 16

[0214] 4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-5'-腈

[0215]



[0216] 根据通用程序 I 的酰胺偶联 :

[0217] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1) ;

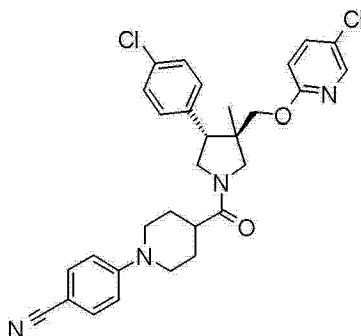
[0218] - 羧酸 :5'-氰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-甲酸 (市售的) ;

[0219] ES-MS m/e :550.3 (M+H⁺) 。

[0220] 实施例 17

[0221] 4-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-哌啶-1-基}-苄腈

[0222]



[0223] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0224] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1)；

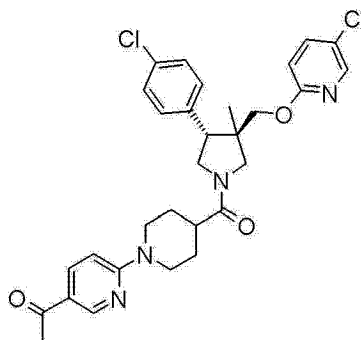
[0225] - 羧酸 :1-(4-氰基-苯基)-哌啶-4-甲酸 (市售的)；

[0226] ES-MS m/e :549.4 ($M+H^+$)。

[0227] 实施例 18

[0228] 1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-基}-乙酮

[0229]



[0230] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0231] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1)；

[0232] - 羧酸 :5'-乙酰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-甲酸 (制备描述于下文中)；

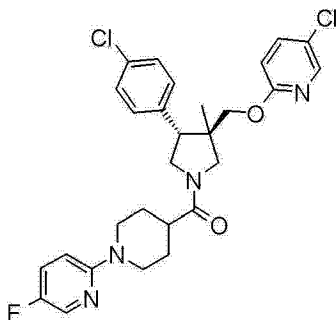
[0233] ES-MS m/e :567.4 ($M+H^+$)。[0234] 制备 5'-乙酰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-甲酸：[0235] 第一步：向哌啶-4-甲酸乙酯 (12.6g, 0.080mol) 在 CH_3CN (250mL) 中的搅拌溶液加入 iPr_2Net (33.7mL, 0.193mol) 和 1-(6-氯-吡啶-3-基)-乙酮 (10g, 0.064mol)。将反应混合物在回流加热过夜，然后在高真空下将挥发物蒸发。柱色谱法 (SiO_2 , EtOAc/庚烷, 1:9 至 1:1) 产生 15.9g (89%) 的为黄色油状物的 5'-乙酰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-甲酸乙酯。ES-MS m/e :277.2 ($M+H^+$)。[0236] 第二步：向 5'-乙酰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-甲酸乙酯 (15.8g, 0.057mol) 在 THF (75mL)、 H_2O (75mL) 和 MeOH (8mL) 中的搅拌溶液加入 LiOH· H_2O (2.64g, 0.0629mol)。在室温继续搅拌过夜，之后在真空下除去有机溶剂。用乙酸将 pH

调至 5, 并且将白色沉淀滤出, 并干燥, 从而产生 13g (92%) 的 5'-乙酰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-甲酸。ES-MS m/e : 249.2 ($M-H^+$)

[0237] 实施例 19

[0238] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(5'-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-基)-甲酮

[0239]



[0240] 根据通用程序 I 的酰胺偶联:

[0241] -吡咯烷中间体: 5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1);

[0242] -羧酸: 5'-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-甲酸 (制备描述于下文中);

[0243] ES-MS m/e : 543.3 ($M+H^+$).

[0244] 制备 5'-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-甲酸:

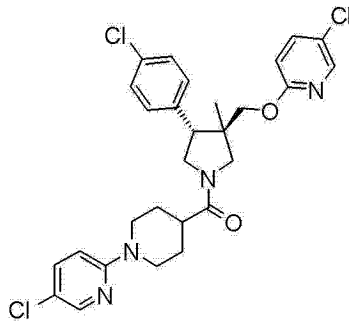
[0245] 第一步: 向吡啶-4-甲酸乙酯 (14.3g, 0.091mol) 和 2-氯-5-氟-吡啶 (10g, 0.076mol) 在甲苯 (100mL) 中的搅拌溶液加入 NaOtBu (8.77g, 0.091mol), BINAP (1.42g, 2.28mmol) 和三(二亚苄基丙酮)合二钯(0) (1.39g, 1.52mmol)。将反应混合物在 75°C 加热 2 小时, 冷却至室温, 并用 AcOEt (100mL) 和 H₂O (100mL) 稀释。分离有机层并用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并在真空下浓缩。柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/庚烷, 1:9 至 1:1) 产生 12.5g (65%) 的为黄色油状物的 5'-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-甲酸乙酯。ES-MS m/e : 253.3 ($M+H^+$)。

[0246] 第二步: 向 5'-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-甲酸乙酯 (12.5g, 0.0495mol) 在 THF (60mL)、H₂O (60mL) 和 MeOH (6mL) 中的搅拌溶液加入 LiOH·H₂O (2.6g, 0.0172mol)。在室温继续搅拌过夜, 之后在真空下除去有机溶剂。用乙酸将 pH 调至 5, 并将白色沉淀滤出, 并干燥从而产生 9.2g (83%) 的 5'-氟-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-甲酸。ES-MS m/e : 223.1 ($M-H^+$)

[0247] 实施例 20

[0248] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(5'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-基)-甲酮

[0249]



[0250] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0251] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1)；

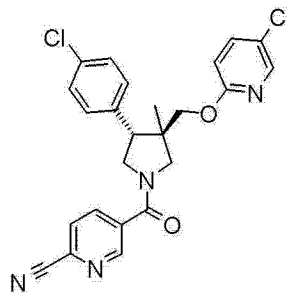
[0252] - 羧酸 :5'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-甲酸 (市售的)；

[0253] ES-MS m/e :561.0 (M+H⁺)。

[0254] 实施例 21

[0255] 5-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-吡啶-2-腈

[0256]



[0257] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0258] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1)；

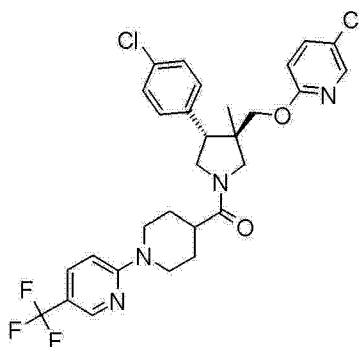
[0259] - 羧酸 :6-氰基-烟酸 (市售的)；

[0260] ES-MS m/e :467.2 (M+H⁺)。

[0261] 实施例 22

[0262] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]- (5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-甲酮

[0263]



[0264] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0265] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1) ;

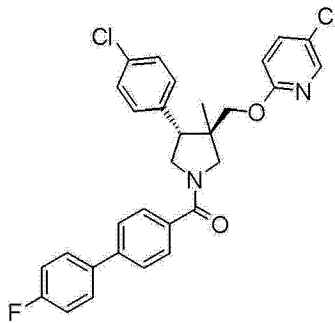
[0266] - 羧酸 :5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-甲酸 (市售的) ;

[0267] ES-MS m/e :593.4 (M+H⁺) 。

[0268] 实施例 23

[0269] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(4'-氟-联苯-4-基)-甲酮

[0270]



[0271] 根据通用程序 I 的酰胺偶联 :

[0272] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1) ;

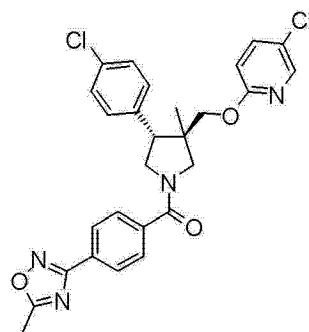
[0273] - 羧酸 :5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-甲酸 (市售的) ;

[0274] ES-MS m/e :535.2 (M+H⁺) 。

[0275] 实施例 24

[0276] [(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-(4-(5-甲基-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-苯基)-甲酮

[0277]



[0278] 根据通用程序 I 的酰胺偶联 :

[0279] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1) ;

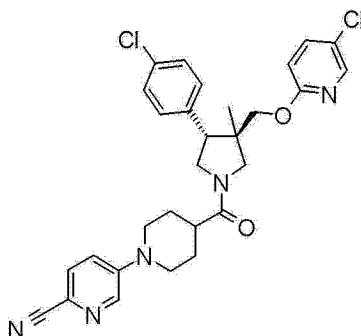
[0280] - 羧酸 :4-(5-甲基-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-苯甲酸 (市售的) ;

[0281] ES-MS m/e :523.3 (M+H⁺) 。

[0282] 实施例 25

[0283] 4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,3'] 联吡啶-6'-腈

[0284]



[0285] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0286] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3R,4R)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1)；

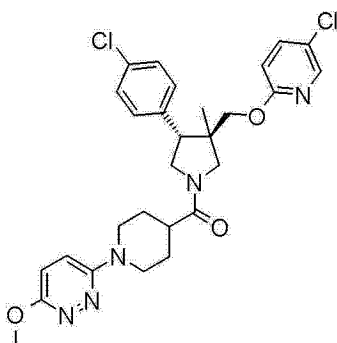
[0287] - 羧酸 :6'-氰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,3']联吡啶-4-甲酸 (制备描述于下文中)；

[0288] ES-MS m/e :550.3 (M+H⁺)。[0289] 制备 6'-氰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,3']联吡啶-4-甲酸：[0290] 第一步：向哌啶-4-甲酸乙酯 (3.70g, 23.5mmol) 和 5-溴-吡啶-2-腈 (3.66g, 20mmol) 在甲苯 (50ml) 中的搅拌溶液加入 NaOtBu (2.31g, 24.0mmol), BINAP (374mg, 0.60mmol) 和三(二亚苄基丙酮)合二钯(0) (366mg, 0.40mmol)。将反应混合物在 75℃ 加热 1 小时, 冷却至 RT, 并用 AcOEt (500mL) 和 H₂O (50mL) 稀释。将有机层分离并用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并在真空下浓缩。柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/庚烷, 1 : 9 至 1 : 1) 产生 1.61g (31%) 的为黄色油状物的 6'-氰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,3']联吡啶-4-甲酸乙酯。ES-MS m/e :260.3 (M+H⁺)。[0291] 第二步：向 6'-氰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,3']联吡啶-4-甲酸乙酯 (1.61g, 6.20mmol) 在 THF (30mL)、H₂O (30mL) 和 MeOH (3mL) 中的搅拌溶液加入 LiOH·H₂O (326mg, 7.76mmol)。在室温继续搅拌过夜, 之后在真空下除去有机溶剂。用乙酸将 pH 调至 5, 并将产物用 EtOAc 萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥。将所得的固体混悬在庚烷中, 滤出, 用冷的 Et₂O 洗涤从而得到 1.40g (99%) 的 6'-氰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,3']联吡啶-4-甲酸。ES-MS m/e :230.1 (M-H⁺)

[0292] 实施例 26

[0293] [(3R,4R)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]-[1-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-哌啶-4-基]-甲酮

[0294]



[0295] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0296] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1)；

[0297] - 羧酸 :1-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-哌啶-4-甲酸 (制备描述于下文中)；

[0298] ES-MS m/e :556.2 ($M+H^+$)。

[0299] 制备 1-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-哌啶-4-甲酸：

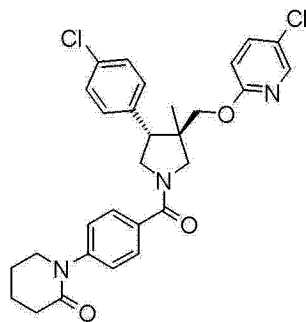
[0300] 第一步：向哌啶-4-甲酸乙酯 (5.66g, 36.0mmol) 和 3-氯-6-甲氧基-哒嗪 (4.34g, 30mmol) 在甲苯 (60ml) 中的搅拌溶液加入 NaOtBu (3.46g, 36mmol), BINAP (560mg, 0.90mmol) 和三(二亚苄基丙酮)合二钯 (0) (549mg, 0.60mmol)。将反应混合物在 95°C 加热 1 小时, 冷却至 RT, 并用 AcOEt (500mL) 和 H₂O (50mL) 稀释。将有机层分离并用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并在真空下浓缩。柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/庚烷, 1 : 9 至 1 : 1) 得到 3.20g (34%) 的为黄色油状物的 1-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-哌啶-4-甲酸乙酯。ES-MS m/e :266.3 ($M+H^+$)。

[0301] 第二步：向 1-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-哌啶-4-甲酸乙酯 (3.20g, 12.06mmol) 在 THF (40mL)、H₂O (40mL) 和 MeOH (4mL) 中的搅拌溶液加入 LiOH·H₂O (600mg, 14.3mmol)。在室温继续搅拌过夜, 之后在真空下除去有机溶剂。用乙酸将 pH 调至 5, 并将产物用 EtOAc 萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥。将所得的固体混悬在庚烷中, 滤出, 用冷的 Et₂O 洗涤从而得到 1.48g (61%) 的 1-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-哌啶-4-甲酸。ES-MS m/e :236.2 ($M-H^-$)

[0302] 实施例 27

[0303] 1-{4-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-(5-氯-吡啶-2-基氧基甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-羰基]-苯基}-哌啶-2-酮

[0304]



[0305] 根据通用程序 I 的酰胺偶联：

[0306] - 吡咯烷中间体 :5-氯-2-[(3RS,4RS)-4-(4-氯-苯基)-3-甲基-吡咯烷-3-基甲氧基]-吡啶 (VII-1)；

[0307] - 羧酸 :4-(2-氧代-哌啶-1-基)-苯甲酸 (市售的)；

[0308] ES-MS m/e :538.2 ($M+H^+$)。

[0309] [³H]SR142801 竞争结合分析

[0310] 使用 [³H]SR142801 (目录编号 TRK1035, 比活 :74.0Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK limited, Buckinghamshire, UK) 和从瞬时表达重组人 NK3 受体的 HEK293 细胞分离的膜, 进行 hNK3 受体结合实验。在解冻后, 在 4°C, 将膜匀浆于 48,000Xg 离心 10min, 将粒状沉淀重新悬浮于 50mM Tris-HCl, 4mM MnCl₂, 1 μM 磷酸二肽, 处于 pH 7.4 的 0.1% 的

BSA 结合缓冲液中,至最终分析浓度为 $5 \mu\text{g}$ 蛋白/孔。对于抑制实验,将膜用 $[^3\text{H}]\text{SR142801}$ 以等于放射性配体 K_D 值的浓度和 10 个抑制化合物浓度 ($0.0003\text{--}10 \mu\text{M}$) (在 $500 \mu\text{l}$ 的总反应体积中) 于室温 (RT) 温育 75min。在温育结束时,用 Filtermate 196 收获器 (Packard BioScience),将膜过滤到单元过滤器 (unitfilter) (96-孔白色微量培养板,其有结合 GF/C 过滤器,在 0.3% PEI+0.3% BSA 中预温育 1h, Packard BioScience, Meriden, CT) 上,并且用冰冷的 50mM Tris-HCl, pH 7.4 缓冲液洗涤 4 次。对于这两种放射性配体,在 $10 \mu\text{M}$ SB222200 存在下测量非特异性结合。在加入 $45 \mu\text{l}$ 的 microscint 40 (Canberra Packard S. A., Zürich, Switzerland) 和摇动 1h 之后,在猝灭校正的情况下,在 Packard Top-count 微量培养板闪烁计数器上,计数过滤器上的放射性 (5min)。使用 Excel-fit 4 软件 (Microsoft),根据希尔 (Hill) 方程: $y = 100 / (1 + (x/IC_{50})^{n_H})$ 拟合抑制曲线,其中 n_H = 斜率因子。由抑制曲线得到 IC_{50} 值,并且使用 Cheng-Prussoff 方程 $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$ 计算亲合常数 (K_i) 值,其中 $[L]$ 是放射性配体的浓度,并且 K_D 是由饱和等温线得到的,其在受体处的解离常数。所有实验一式两份地进行,并且计算单个 K_i 值的平均 \pm 标准误差 (SEM)。

[0311] 具有良好 hNK-3 受体亲和性的化合物的结果显示在以下的表 1 中。

[0312] 表 1

实施例	Ki(μM) hNK3	实施例	Ki(nM) hNK3
1	0.0242	15	0.015
2	0.0478	16	0.0037
3	0.0072	17	0.0023
5	0.0618	18	0.0059
6	0.0352	19	0.0112
7	0.0043	20	0.0193
8	0.0451	21	0.039
9	0.0563	22	0.0272
10	0.0874	24	0.0261
11	0.0106	25	0.0044
12	0.0225	26	0.0114
13	0.0087	27	0.0931
14	0.015		

[0315] 式 I 化合物以及它们的可药用的酸加成盐可以用作药物,例如以药物制剂的形式。药物制剂可以例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬剂的形式经口给药。但是,给药还可以例如以栓剂形式直肠进行,或者例如以注射液的形式肠

胃外进行。

[0316] 可以将式 I 化合物以及它们的可药用的酸加成盐与药学上惰性的、无机或有机赋形剂一起加工,用于制备片剂,包衣片剂,糖锭剂和硬明胶胶囊。乳糖,玉米淀粉或其衍生物,滑石,硬脂酸或其盐等可以用作例如用于片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的所述赋形剂。

[0317] 用于软明胶胶囊的适当的赋形剂为,例如植物油,蜡,脂肪,半固体和液体多元醇等。

[0318] 用于制备溶液剂和糖浆的适当的赋形剂例如水,多元醇,蔗糖,转化糖,葡萄糖等。

[0319] 用于注射液的适当的赋形剂为,例如水,醇,多元醇,甘油,植物油等。

[0320] 用于栓剂的适当的赋形剂为,例如天然或硬化油,蜡,脂肪,半液体或液体多元醇等。

[0321] 此外,药物制剂可以含有防腐剂,增溶剂,稳定剂,润湿剂,乳化剂,甜味剂,着色剂,调味剂,用于改变渗透压的盐,缓冲剂,掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他治疗上有价值的物质。

[0322] 剂量可以在宽限度内变化,并且当然在每个具体的情形中将适合个体需要。通常,在口服给药的情况下,通式 I 化合物的约 10 至 1000mg/ 人的日剂量应当是适宜的,尽管需要时也可以超过上述上限。

[0323] 实施例 A

[0324] 以通常的方式制造下列组成的片剂:

[0325]

	<u>mg / 片</u>
活性物质	5
乳糖	45
玉米淀粉	15
微晶纤维素	34
硬脂酸镁	1
	片重 100

[0326] 实施例 B

[0327] 制造下列组成的胶囊:

[0328]

	<u>mg / 胶囊</u>
活性物质	10
乳糖	155
玉米淀粉	30
滑石	5
	胶囊填充重量 200

[0329] 首先将活性物质,乳糖和玉米淀粉在混合器中混合,然后在粉碎机中混合。将混合物返回到混合器中,将滑石加入其中并且彻底混合。将混合物由机器填充到硬明胶胶囊中。

[0330] 实施例 C

[0331] 制造下列组成的栓剂:

[0332]

	<u>mg / 栓剂</u>
活性物质	15
栓剂材料	1285
	合计 1300

[0333] 将栓剂材料在玻璃或钢容器中熔化,彻底混合并且冷却至 45°C。然后,将细粉的活性物质加入其中并且搅拌,直到其完全分散。将混合物倾倒入适宜大小的栓剂模具中,放置冷却,然后将栓剂从模具中移出并且单独地包装于蜡纸或金属箔中。

[0334] 以下实施例说明本发明而非限制它。所有温度以摄氏度给出。