



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102124002 B

(45) 授权公告日 2014.06.25

(21) 申请号 200980132027.3

(22) 申请日 2009.06.19

(30) 优先权数据

PA200800855 2008.06.20 DK

PA200900402 2009.03.24 DK

PA200900519 2009.04.22 DK

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.02.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/DK2009/050134 2009.06.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/152825 EN 2009.12.23

(73) 专利权人 H. 隆德贝克有限公司

地址 丹麦瓦尔拜

(72) 发明人 A·里茨恩 J·克勒 M·兰加尔德

J·尼尔森 J·P·基尔伯恩

M·M·法拉

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 谭明胜 刘健

(51) Int. Cl.

C07D 403/12(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/4353(2006.01)

A61K 31/4184(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2005/003129 A1, 2005.01.13, 权利要求1, 说明书第90页第2段.

WO 2005/082883 A2, 2005.09.09, 权利要求1、13.

WO 2006/070284 A1, 2006.07.06, 权利要求1, 说明书第34页第7-8行.

WO 2007/098169 A, 2007.08.30, 权利要求1、26.

Jan Kehler et al..The potential therapeutic use of phosphodiesterase 10 inhibitors. 《Expert Opin. Ther. Patents》. 2007, 第17卷(第2期), 第147-158页.

审查员 吴峥

权利要求书8页 说明书43页

(54) 发明名称

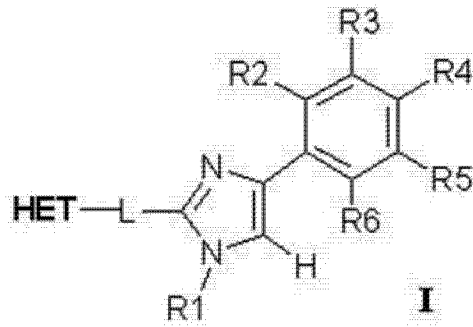
作为 PDE10A 酶抑制剂的新颖苯基咪唑衍生物

(57) 摘要

本发明涉及作为 PDE10A 酶抑制剂的化合物。本发明提供了药物组合物,其包含治疗有效量的本发明化合物和药学可接受的载体。本发明还提供了制备式 I 化合物的方法。本发明进一步提供了治疗罹患神经变性病症的受试者的方法,其包括给该受试者施用治疗有效量的式 I 化合物。本发明还提供了治疗罹患药物成瘾的受试者的方法,其包括给该受试者施用治疗有效量的式 I 化合物。本发明进一步提供了治疗罹患精神病症的受试者的方法,其包括给该受试者施用治疗有效量的式 I 化合物。

CN 102124002 B

1. 具有结构 I 的化合物及其互变异构体和药学可接受的酸加成盐, 以及其多晶型:



其中 HET 是含有 2 至 4 个氮原子的式 II 杂芳基:



II

其中 Y 可以是 N 或 CH, Z 可以是 N 或 C, 并且其中 HET 可任选被至多三个取代基 R_7 - R_9 取代, 这三个取代基各自选自: 氢、 C_1 - C_6 烷基; 卤素; 氰基; 卤代 (C_1 - C_6) 烷基; 芳基, 其中所述芳基是指苯基环, 其任选被卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或卤代 (C_1 - C_6) 烷基取代; C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 羟基烷基, 并且其中 * 表示连接点,

-L- 是选自下列的连接基 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$,

R_1 选自 H; C_1 - C_6 烷基; C_3 - C_8 环烷基; C_1 - C_6 羟基烷基; CH_2CN ; $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; C_1 - C_6 芳基烷基, 其中 C_1 - C_6 芳基烷基是指被芳基取代的直链或支链 C_1 - C_6 烷基, 其中所述芳基是指苯基环, 其任选被卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或卤代 (C_1 - C_6) 烷基取代; 和 C_1 - C_6 烷基-杂环烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基-杂环烷基是指杂环烷基, 其被 C_1 - C_6 烷基基团取代, 其中所述杂环烷基是指含有碳原子和至多 3 个 N、O 或 S 原子的 4 至 8 元环, 条件是该 4 至 8 元环不含有相邻 O 或相邻 S 原子,

R_2 - R_6 各自选自 H、 C_1 - C_6 烷氧基和卤素,

条件是化合物不是 2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1H-苯并咪唑或 2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基-硫基-甲基)-1H-苯并咪唑。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 HET 选自 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶、咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶、咪唑并 [4, 5-b] 嘧啶、[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 嘧啶、[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶、5, 7-二甲基-[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 嘧啶和 5, 7-二甲基-咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 HET 选自 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶、吡唑并 [1, 5-a] 吡啶、5, 7-二甲基-[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶、5, 7-二甲基-咪唑并 [1, 2-a] 吡啶、5-氯-咪唑并 [1, 2-a] 吡啶、5-甲基-咪唑并 [1, 2-a] 吡啶、5-三氟甲基-咪唑并 [1, 2-a] 吡啶、6-溴-5, 7-二甲基-[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶、6-溴-7-甲基-[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶、6-氯-8-甲基-[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶、6-氯-咪唑并 [1, 2-a] 吡啶、7-甲基-[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶和 8-甲基-咪唑并 [1, 2-a] 吡啶。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 HET 选自 1-甲基-1H-苯并咪唑和 1-苯基-1H-苯并咪

唑。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 HET 是 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶 -6- 甲腈或咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -7- 甲腈。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 HET 是 2-(6- 氯 - 苯并咪唑 -1- 基) - 乙醇。

7. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 -L- 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

8. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 -L- 是 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 。

9. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 -L- 是 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 。

10. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 -L- 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

11. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 R₁ 是氢。

12. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 R₁ 不是氢。

13. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 全部是氢。

14. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 中的至少一个是 C₁-C₆ 烷基基。

15. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 中的至少一个是卤素。

16. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 R₇、R₈ 和 R₉ 全部是氢。

17. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 R₇、R₈ 和 R₉ 中的至少一个是 C₁-C₆ 烷基。

18. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 R₇、R₈ 和 R₉ 中的至少一个是 C₁-C₆ 烷氧基。

19. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 R₇、R₈ 和 R₉ 中的至少一个是卤素。

20. 选自下述的化合物：

5, 7- 二甲基 -2-[1-(3- 甲基 - 丁基) -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基] - 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶；

5, 7- 二甲基 -2-(4- 苯基 -1- 丙基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基) - 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶；

2-(1- 环丙基甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基) -5, 7- 二甲基 - 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶；

5, 7- 二甲基 -2-((1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基硫代) 甲基) 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶；

5, 7- 二甲基 -2-[1-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基) -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基] - 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶；

5, 7- 二甲基 -2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基) - [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶；

2-(1- 环丙基甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基硫基) -5, 7- 二甲基 - [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶；

2-(1- 苄基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基硫基) -5, 7- 二甲基 - [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶；

[2-(5, 7- 二甲基 - 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶 -2- 基甲基硫基) -4- 苯基 - 咪唑 -1- 基] - 乙腈；

5, 7- 二甲基 -2-[4- 苯基 -1-(四氢 - 吡喃 -4- 基甲基) -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基] - 咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶；

5, 7- 二甲基 -2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基硫基) - [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a]

吡啶；

- 5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- 2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶；
- 2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]

吡啶；

- 5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]噻

啶；

[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基硫基甲基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙腈；

2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]噻啶；

2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

6-氯-8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

反式-5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]-噻啶；

2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]噻啶；

2-[4-(3-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]噻啶；

5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

7-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-[4-(3-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-[4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基硫基甲基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙酰胺；

2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]噻啶；

5-氯-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

2-[4-(2-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑

并 [1,5-a] 吡啶；

2-[4-(2-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶；

2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并 [1,2-a] 嘧啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙酰胺；

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1-苯基-1H-苯并咪唑；

2-[4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-7-甲腈

2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶；

2-[1-(4-氯-苄基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶；

6-溴-5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶；

2-[4-(3-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-吡啶并 [1,5-a] 吡啶；

5-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶；

2-[4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-1-苯基-1H-苯并咪唑；

2-[4-(3-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶；

2-(6-氯-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基胺；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶；

6-氯-8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶；

2-[4-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶；

6-溴-7-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 嘧啶；

2-[2-(1-氨基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-6-氯-苯并咪唑-1-基]-乙醇；

2-(咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基胺；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-6-甲腈；

2-[4-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]

三唑并 [1,5-a] 吡啶；

1- 甲基 -2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基硫基)-1H- 苯并咪唑；

2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基)- 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶；

8- 甲基 -2-(4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基)- 咪唑并 [1,2-a] 吡啶；

2-[1-(4- 氯 - 苄基)-4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基]-5,7- 二甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶；

4-(2-(2-((8- 氯 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 甲基硫代)-4- 苯基 -1H- 咪唑 -1- 基) 乙基) 吗啉；

8- 甲基 -2-[2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基)- 乙基]-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶；

8- 甲基 -2-{2-[1-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)-4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基]- 乙基}-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶；

5- 甲基 -2-[2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基)- 乙基]-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶；

5- 甲基 -2-{2-[1-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)-4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基]- 乙基}-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶；

4-(2-(2-((5- 氯 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 甲基硫代)-4- 苯基 -1H- 咪唑 -1- 基) 乙基) 吗啉；

5,7- 二甲基 -2-(2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基) 乙基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶；

4-(2-(2-(2-(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 乙基)-4- 苯基 -1H- 咪唑 -1- 基) 乙基) 吗啉；

6,8- 二甲基 -2-(2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基) 乙基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶；

5,7- 二甲基 -2-(2-(4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基) 乙基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶；

5,7- 二甲基 -2-[2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基)- 乙基]-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶；

2-(2-(1- 乙基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基) 乙基)-5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶；

5,7- 二甲基 -2-(2-(4- 苯基 -1- 丙基 -1H- 咪唑 -2- 基) 乙基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶；

5,7- 二甲基 -2-[2-(4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基)- 乙基]-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶；

5,7- 二甲基 -2-(4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶；

5,8- 二甲基 -2-[2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基)- 乙基]-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶；

5,7- 二甲基 -2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶；

5- 甲基 -2-[2-(4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基)- 乙基]-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶；

2-(1-异丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

5,7-二甲基-2-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

2-[2-(1-异丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

2-[2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

1-甲基-3-(2-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-四氢咪唑-2-酮;

5-甲基-2-{2-[4-苯基-1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

二异丙基-(2-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-胺;

8-甲氧基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基甲基甲基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙基}-3-甲基-四氢咪唑-2-酮;

5,6,7-三甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

5-甲基-2-{2-[4-苯基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

5-乙基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

5,7-二甲基-2-{2-[4-苯基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

2-[2-(1-异丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

2-[2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

1-(2-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪

唑-1-基)-乙基)-3-甲基-四氢咪唑-2-酮;

(2-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基)-乙基)-二异丙基-胺;

5,7-二甲基-2-[2-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1-丙基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基)-丙-2-醇;

(S)-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基)-丙-2-醇;

8-甲氧基-5-甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

(R)-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基)-丙-2-醇;

8-氟-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基)-2-甲基-丙-2-醇;

8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶;

5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪;

7-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶;

7-异丙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶

2-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

7-甲氧基-5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶;

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶;

2-{2-[4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶;

{5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-甲醇;

8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,和

5,8-二甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

及其药学可接受的酸加成盐。

21. 权利要求 1-20 任一项的化合物单独或与一种或多种精神抑制剂组合在制备用于治疗神经变性或精神病症的药物中的用途,其中该神经变性病症选自阿耳茨海默病、多发性脑梗死性痴呆、酒精性痴呆、与颅内肿瘤或脑外伤有关的痴呆、与亨廷顿病或帕金森病有关的痴呆、或者 AIDS- 相关的痴呆;谵妄;遗忘症;创伤后精神紧张性精神障碍;智力迟钝;学习障碍;注意力缺陷/过兴奋障碍;以及年龄相关认知减退,和精神病症选自精神分裂症;精神分裂症样精神障碍;情感分裂性精神障碍;妄想性精神障碍;双相性精神障碍;物质诱发的精神障碍;偏执型的人格障碍;和分裂型的人格障碍。

22. 权利要求 21 的用途,其中精神抑制剂选自舍吲啶、奥氮平、利哌利酮、喹硫平、阿立哌唑、氟派啶醇、氯扎平、齐拉西酮和奥沙奈坦。

23. 权利要求 21 的用途,其中学习障碍选自阅读障碍、数学障碍或书面表达障碍。

24. 权利要求 21 的用途,其中精神分裂症是偏执狂样型、分裂型、紧张型、未分化型或残余型的。

25. 权利要求 21 的用途,其中情感分裂性精神障碍是妄想型或抑郁型的。

26. 权利要求 21 的用途,其中双相性精神障碍是 I 型双相障碍、II 型双相障碍、和循环情感性精神障碍。

27. 权利要求 21 的用途,其中物质诱发的精神障碍是由以下诱发的精神病:乙醇、安非他明、大麻、可卡因、吸入剂、阿片样物质或苯环己哌啶。

28. 权利要求 21 的用途,其中物质诱发的精神障碍是由以下诱发的精神病:迷幻剂。

29. 权利要求 1-20 任一项的化合物在制备用于在哺乳动物中治疗药物成瘾的药物中的用途。

30. 权利要求 29 的用途,其中药物成瘾是乙醇、安非他明、可卡因或阿片成瘾。

31. 权利要求 29 或 30 的用途,其中哺乳动物是人。

32. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求 1-20 任一项的化合物,以及一种或多种药学可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

作为 PDE10A 酶抑制剂的新颖苯基咪唑衍生物

发明领域

[0001] 本发明提供的化合物是 PDE10A 酶抑制剂,并且由此可用于治疗神经变性和精神病症。特别地,本发明提供了对 PDE10 比其它 PDE 亚型具有高度选择性的化合物。本发明还提供了包含本发明化合物的药物组合物,以及使用本发明化合物治疗病症的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 在整个的本申请中,各种出版物整体作参考。这些出版物的公开内容通过引用并入本申请,以更完全地描述本发明所属领域的状态。

[0004] 环核苷酸单磷酸环腺苷 (cAMP) 和单磷酸环鸟苷 (cGMP) 发挥细胞内第二信使功能调节神经元中的大量排列过程。细胞内 cAMP 和 cGMP 是通过腺苷酸和鸟苷酸环化酶生成的,并且通过环核苷酸磷酸二酯酶 (PDEs) 降解。cAMP 和 cGMP 的细胞内水平是受细胞内发信号控制的,并且在 GPCR 活化的应答中腺苷酸和鸟苷酸环化酶的兴奋和抑制是控制环核苷酸浓度的充分表征的方式 (Antoni, F.A. *Front. Neuroendocrinol.* 2000, 21, 103-132)。cAMP 和 cGMP 水平依次控制 cAMP- 和 cGMP- 依赖性激酶和其它具有环核苷酸应答组件的蛋白的活性,其通过后续的蛋白磷酸化和其它过程调节关键的神经功能,例如突触传递、神经分化和存活。

[0005] 存在有 21 种磷酸二酯酶基因,它们分类为 11 种基因家族。有 10 个腺苷酸环化酶家族、2 个鸟苷酸环化酶和 11 种磷酸二酯酶。PDEs 是一类细胞内酶,它们通过环核苷酸水解成为其各自单磷酸核苷而调节 cAMP 和 cGMP 的水平。一些 PDEs 降解 cAMP,一些降解 cGMP,一些降解此二者。大多数 PDEs 在许多组织中广泛表达并且发挥作用,而有一些在更具组织特异性。

[0006] 磷酸二酯酶 10A (PDE10A) 是一种双重特异性磷酸二酯酶,其可将 cAMP 转化成 AMP,还可将 cGMP 转化成 GMP (Loughney, K. *et al. Gene* 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. *et al. Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127 和 Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 7071-7076)。PDE10A 主要表达于神经元、纹状体、伏隔核 (n. accumbens) 和嗅球 (Kotera, J. *et al. Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999, 261, 551-557 和 Seeger, T.F. *et al. Brain Research*, 2003, 985, 113-126)。

[0007] 小鼠 PDE10A 是最早鉴别的磷酸二酯酶的 PDE10 家族的成员 (Fujishige, K. *et al. J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438-18445 和 Loughney, K. *et al. Gene* 1999, 234, 109-117), 大鼠和人基因的 N- 末端剪接变体也已被鉴别 (Kotera, J. *et al. Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999, 261, 551-557 和 Fujishige, K. *et al. Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127)。物种之间有高度同源性。相对于其它 PDE 家族而言, PDE10A 独特地集中于哺乳动物中。PDE10 的 mRNA 高度表达于睾丸和脑中 (Fujishige, K. *et al. Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127; Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 7071-7076 和 Loughney, K. *et al. Gene* 1999, 234, 109-117)。这些研究显示,在脑中, PDE10 表达在纹状体 (尾和核)、伏隔核和嗅球中是最高的。最近,对啮齿目动物脑中 PDE10A mRNA (Seeger, T.F. *et al. Abst. Soc. Neurosci.* 2000, 26,

345.10) 和 PDE10A 蛋白 (Menniti, F.S. *et al.* William Harvey Research Conference ' phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001) 的表达谱进行了分析。

[0008] PDE10A 通过尾状核、伏隔核和嗅球的相应神经元的中间刺状神经元 (MSN) 以高水平表达。它们构成了基底神经节的核心。MSN 在皮质 - 基底神经节 - 丘脑 - 皮层环中具有关键作用, 整合收敛性皮质 / 丘脑输入, 并将此整合信息发送回皮质。MSN 表达两种神经元的功能种类: D_1 类表达 D_1 多巴胺受体, D_2 类表达 D_2 多巴胺受体。神经元的 D_1 类是“直接”纹状体输出通道的一部分, 其广泛地发挥有助于行为应答的功能。神经元的 D_2 类是“间接”纹状体输出通道的一部分, 其发挥抑制行为应答的功能, 其与由该“直接”通道协助的那些相竞争。这些竞争通道的作用类似于汽车中的制动器和加速器。单间地讲, 在帕金森病中运动不能是由该“间接”通道过度活化所造成的, 而在例如亨廷顿病中的过度运动表示该直接通道的过度活化。在这些神经元的树突状隔室中 cAMP 和 / 或 cGMP 发信号的 PDE10A 调节可能参与使皮质丘脑束过滤输入进入 MSN 中。此外, PDE10A 可能参与黑质和苍白球中 GABA 释放的调节 (Seeger, T.F. *et al. Brain Research*, 2003, 985, 113-126)。

[0009] 多巴胺 D_2 受体拮抗剂在精神分裂症的治疗中充分确定的。自从二十世纪五十年代以来多巴胺 D_2 受体拮抗剂已成为主要的精神病治疗法, 并且所有有效的抗精神病药均拮抗 D_2 受体。 D_2 的作用有可能主要通过纹状体、伏隔核和嗅球中的神经元介导, 因为这些区域接受高密度多巴胺能投射并具有最强的 D_2 受体表达 (Konradi, C. and Heckers, S. *Society of Biological Psychiatry*, 2001, 50, 729-742)。多巴胺 D_2 受体激动剂导致细胞中 cAMP 水平降低, 在细胞中其通过腺苷酸环化酶抑制作用表达, 并且这是一种 D_2 发信号的成分 (Stoof, J. C. ;Kebabian J. W. *Nature* 1981, 294, 366-368 和 Neve, K. A. *et al. Journal of Receptors and Signal Transduction* 2004, 24, 165-205)。相反, D_2 受体拮抗剂有效地增加 cAMP 水平, 并且这种作用可能通过 cAMP 降解磷酸二酯酶的抑制作用来模拟。

[0010] 21 种磷酸二酯酶基因的大多数广泛表达; 因此抑制作用可能具有副作用。在此情况下, 在纹状体、伏隔核和嗅球中的神经元中, 由于 PDE10A 具有高和相对特异性表达的期望表达模式, PDE10A 抑制作用有可能具有类似于 D_2 受体拮抗剂的作用, 并因此具有抗精神病作用。

[0011] 虽然 PDE10A 抑制作用期望部分地模拟 D_2 受体拮抗剂, 其可能期望具有不同的情形。 D_2 受体除了 cAMP 以外具有发信号组分 (Neve, K. A. *et al. Journal of Receptors and Signal Transduction* 2004, 24, 165-205), 而通过 PDE10A 抑制作用与 cAMP 相互作用可负调节而非通过 D_2 受体直接拮抗多巴胺发信号。这可能减少 extrapyramidal 副作用的风险, 其看似具有强的 D_2 拮抗作用。相反, PDE10A 抑制作用可能具有 D_2 受体拮抗剂所未见过的某些副作用。PDE10A 亦表达于表达纹状体神经元的 D_1 受体中 (Seeger, T. F. *et al. Brain Research*, 2003, 985, 113-126)。由于 D_1 受体激动作用导致腺苷酸环化酶的刺激作用并导致 cAMP 水平的增加, PDE10A 抑制作用有可能还具有模拟 D_1 受体激动作用的作用。最后, PDE10A 抑制作用不仅增加细胞中的 cAMP, 而且可能期望增加 cGMP 水平, 因为 PDE10A 是一种双重特异性磷酸二酯酶。cGMP 激活许多细胞中的靶蛋白如 cAMP, 而且还与 cAMP 信号途径相互作用。总之, PDE10A 抑制作用有可能部分模拟 D_2 受体拮抗剂, 并因此具

有抗精神病作用,但是该特征可能不同于经典的 D₂ 受体拮抗剂所观察到的。

[0012] PDE10A 抑制剂罍粟碱显示在若干抗精神病模型中有效。罍粟碱在大鼠中具有 D₂ 受体拮抗剂氟派啶醇的僵硬作用,但其本身不会引起僵硬 (WO 03/093499)。罍粟碱减少大鼠通过 PCP 诱发的兴奋过度,而兴奋过度诱发的安非他明减少是不显著的 (WO 03/093499)。这些模型表明,PDE10A 抑制作用具有经典的抗精神病效能,这从理论上理解是令人期待的。WO 03/093499 还披露了选择性 PDE10 抑制剂用于治疗相关的神经和精神病症的用途。此外,PDE10A 抑制作用可逆转在大鼠注意力设定转移 (attentional set-shifting) 中的亚慢性 PCP- 诱发的缺乏 (Rodefer *et al. Eur. J. Neurosci.* 2005, 4, 1070-1076)。此模型表明,PDE10A 抑制作用可减轻与精神分裂症有关的认知缺损。

[0013] PDE10A 的组织分布表明,PDE10A 抑制剂可用于升高细胞内表达 PDE10 酶的 cAMP 和 / 或 cGMP 的水平,尤其是包括基底神经节的神经元,而且本发明的 PDE10A 抑制剂将因此可用于治疗多种相关的神经精神病情,其包括基底神经节例如神经和精神病症、精神分裂症、双相性精神障碍、强迫性障碍等,并且可能具有无不期望的副作用的益处,该副作用与现有上市治疗法有关。此外,当前出版物 (WO 2005/120514, WO 2005012485, Cantin *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 2869-2873) 表明,PDE10A 抑制剂对于肥胖和非胰岛素依赖性糖尿病的治疗是有用的。

[0014] 关于 PDE10A 的抑制剂,EP 1250923 公开了总体上的选择性 PDE10 抑制剂特别是罍粟碱用于治疗某些神经和精神病症的用途。

[0015] WO 05/113517 公开了作为磷酸二酯酶特别是 2 和 4 型的抑制剂的苯并二氮卓类立体特异性化合物,以及与中枢和 / 或外周病症有关的病理的预防和治疗作用。WO 02/88096 公开了苯并二氮卓类衍生物及其用作磷酸二酯酶特别是 4 型的抑制剂在治疗领域中的用途。WO 04/41258 公开发苯并二氮卓酮衍生物及其用作磷酸二酯酶特别是 2 型的抑制剂在治疗领域中的用途。

[0016] 吡咯并二氢异喹啉类及其变型在 WO 05/03129 和 WO 05/02579 以 PDE10 的抑制剂被公开。哌啶基 - 取代的喹啉类和异喹啉类 (它们作为 PDE10 抑制剂) 公开于 WO 05/82883。WO 06/11040 公开了作为 PDE10 的抑制剂的取代的喹啉和异喹啉化合物。US 20050182079 公开了喹啉和异喹啉的取代的四氢异喹啉衍生物,它们用作有效的磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂。特别地,US 20050182079 涉及的化合物是选择性 PDE10 的抑制剂。类似地,US 20060019975 公开了喹啉和异喹啉的哌啶衍生物,它们用作有效的磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂。US 20060019975 还涉及 PDE10 的选择性抑制剂的化合物。WO 06/028957 公开了作为 10 型磷酸二酯酶的抑制剂的喹啉衍生物,用于治疗精神和神经综合征。

[0017] 然而,这些公开与本发明化合物无关,其结构上与任一已知 PDE10 抑制剂无关 (Kehler, J. *et al. Expert Opin. Ther. Patents* 2007, 17, 147-158), 并且其已由本发明人发现是高度活性和选择性的 PDE10A 酶抑制剂。

[0018] 化合物 2-(5- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基硫基)-1H- 苯并咪唑 (CAS Registry no. 348125-42-8) 和 2-(5- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基 - 硫基甲基)-1H- 苯并咪唑 (CAS 登记号 296791-07-6) 分别显示于 Scientific Exchange, Inc. 和 Zelinsky Institute of Organic Chemistry 的化学库中,但是未公开药理学数据。这些化合物均是本发明范围所放弃的。

[0019] 本发明化合物可以为现有市面上用于神经变性和 / 或精神病症的治疗方法提供选择性方案, 现有的治疗方法在所有患者中不是有效的。因此, 仍然需要有治疗的备选方法。

[0020] 发明概述

[0021] 本发明目的是提供选择性 PDE10A 酶抑制剂的化合物。

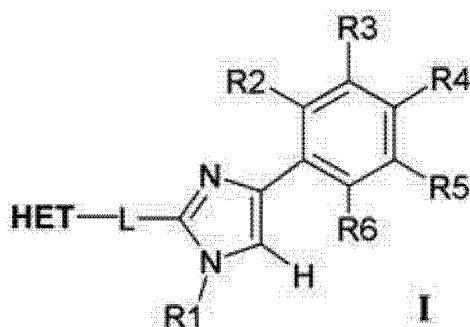
[0022] 本发明的另一目的是提供具有此活性的化合物, 并且与现有化合物相比其具有改善的溶解度、代谢稳定性和 / 或生物利用度。

[0023] 本发明的另一目的是提供人类患者的有效治疗法特别是长期治疗法, 而不会引起特别是与现有用于神经和精神病症治疗法有关的副作用。

[0024] 本发明的其它目的在阅读本说明书后会变得明显。

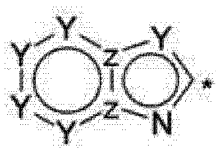
[0025] 因此, 在一个方面, 本发明涉及式 I 化合物:

[0026]



[0027] 其中 HET 是含有 2 至 4 个氮原子的式 II 杂芳基:

[0028]



II

[0029] 其中 Y 可以是 N 或 CH, Z 可以是 N 或 C, 并且其中 HET 可任选被至多三个取代基 R7、R8 和 R9 取代, 这三个取代基各自选自: H; C₁-C₆ 烷基例如 Me; 卤素例如氯和溴; 氰基; 卤代 (C₁-C₆) 烷基例如三氟甲基; 芳基例如苯基; 烷氧基, 优选 C₁-C₆ 烷氧基, 例如甲氧基、二甲氧基、乙氧基、甲氧基 - 乙氧基和乙氧基 - 甲氧基, 和 C₁-C₆ 羟基烷基例如 CH₂CH₂OH, 并且其中 * 表示连接点,

[0030] -L- 是选自下列的连接基 -S-CH₂-、-CH₂-S-、-CH₂-CH₂- 或 -CH=CH-,

[0031] R1 选自 H; C₁-C₆ 烷基例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、异丁基; C₁-C₆ 烷基 (C₃-C₈) 环烷基例如环丙基甲基; C₁-C₆ 羟基烷基例如羟基乙基; CH₂CN; CH₂C(O)NH₂; C₁-C₆ 芳基烷基例如苄基和 4-氯苄基; 以及 C₁-C₆ 烷基 - 杂环烷基例如四氢吡喃 -4-基 - 甲基和 2-吗啉 -4-基 - 乙基;

[0032] R2-R6 各自独立地选自 H; C₁-C₆ 烷氧基例如甲氧基; 和卤素例如氯或氟;

[0033] 以及互变异构体及其药学可接受的酸加成盐, 以及其多晶型, 条件是该化合物不是 2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1H-苯并咪唑或 2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基-硫

基甲基)-1H-苯并咪唑。

[0034] 在特别的实施方案中,本发明涉及呈单一互变异构体或多晶型的形式的式 I 化合物。

[0035] 在本发明其它实施方案中,式 I 化合物选自本文试验部分公开的具体化合物。

[0036] 本发明进一步提供了用作医药的式 I 化合物或其药学可接受的酸加成盐。

[0037] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含治疗有效量的式 I 化合物和药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0038] 本发明进一步提供了式 I 化合物或其药学可接受的酸加成盐用于制备治疗神经变性或精神病症的医药的用途。

[0039] 此外,在再另一方面,本发明提供了治疗罹患神经变性病症受试者的方法,该方法包括给所述受试者施用治疗有效量的式 I 化合物。在再进一步的方面,本发明提供了治疗罹患精神病症受试者的方法,该方法包括给所述受试者施用治疗有效量的式 I 化合物。在另一实施方案中,本发明提供了治疗罹患药物成瘾例如乙醇、安非他明、可卡因或阿片成瘾受试者的方法。

[0040] 发明详述

[0041] 取代基定义

[0042] 如本发明上下文所用的,术语“卤素”和“卤原子”可互换使用并且是指氟、氯、溴或碘。

[0043] 术语“ C_1-C_6 烷基”是指直链或支链饱和烃,其具有 1-6 个碳原子,包括。此类基团的实例包括但不限于包括但不限于甲基,乙基,1-丙基,2-丙基,1-丁基,2-丁基,2-甲基-2-丙基,2-甲基-1-丁基和正己基。词语“ C_1-C_6 羟基烷基”是指上文定义的 C_1-C_6 烷基基团,其被一个羟基基团取代。术语“卤代 (C_1-C_6) 烷基”是指上文定义的 C_1-C_6 烷基基团,其被至多三个卤原子例如三氟甲基取代。

[0044] 词语“ C_1-C_6 烷氧基”是指直链或支链饱和烷氧基基团,其具有 1-6 个碳原子,包括,在氧上为开放价态。此类基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丁氧基、2-甲基-戊氧基和正己氧基。

[0045] 术语“ C_3-C_8 环烷基”通常是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。词语“ C_1-C_6 烷基 (C_3-C_8) 环烷基”是指上文定义的 C_3-C_8 环烷基,其被直链或支链 C_1-C_6 烷基取代。此类基团的实例包括但不限于环丙基甲基。

[0046] 术语“杂环烷基”是指含有碳原子和至多 3 个 N、O 或 S 原子的 4 至 8 元环,条件是该 4 至 8 元环不含有相邻 O 或相邻 S 原子。该开放价态在杂原子上或碳原子上。此类基团的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、环氧丙烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和 [1,4] 二氮杂环庚烷。术语“羟基杂环烷基”是指上文定义的杂环烷基,其被一个羟基基团取代。术语“ C_1-C_6 烷基-杂环烷基”是指上文定义的杂环烷基,其被 C_1-C_6 烷基基团取代。此类基团的实例包括但不限于四氢吡喃-4-基-甲基和 2-吗啉-4-基-乙基。

[0047] 术语“芳基”是指苯基环,其任选被卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或卤代 (C_1-C_6) 烷基取代,如上文定义的。此类基团的实例包括但不限于苯基和 4-氯苯基。

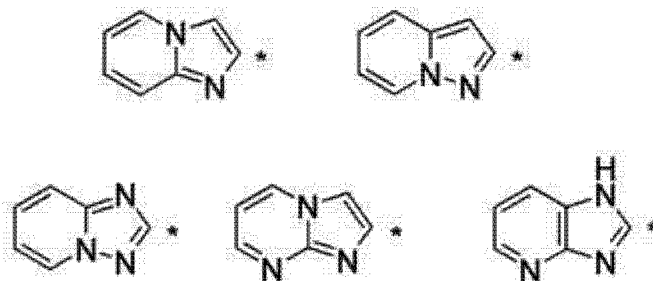
[0048] 术语“ C_1-C_6 芳基烷基”是指上文定义的芳基,其被直链或支链 C_1-C_6 烷基取代。此类基团的实例包括但不限于苄基和 4-氯苄基。

[0049] 此外,本发明进一步提供了描述于下文的本发明某些实施方案。

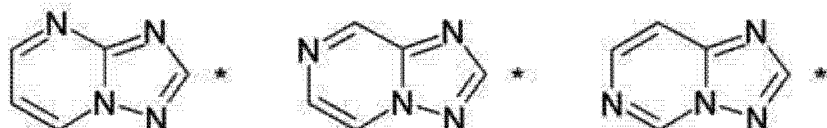
[0050] 在本发明一个实施方案中,HET 是含有 2 个氮原子的式 II 杂芳基。在本发明另一实施方案中,HET 是含有 3 个氮原子的式 II 杂芳基。在本发明再另一个实施方案中,HET 是含有 4 个氮原子的式 II 杂芳基。

[0051] HET 优选选自下列杂芳基,其中“*”表示连接点:

[0052]



[0053]



[0054] 在其它实施方案中,杂芳基 HET 被一个取代基 R₇ 取代,其选自 H;C₁-C₆ 烷基例如甲基;卤素例如氯或溴;氰基;卤代(C₁-C₆)烷基例如三氟甲基;芳基例如苯基;和 C₁-C₆ 羟基烷基例如 CH₂CH₂OH。在另一实施方案中,HET 被 2 个取代基 R₇ 和 R₈ 取代,其各自选自 H;C₁-C₆ 烷基例如甲基;卤素例如氯或溴;氰基;卤代(C₁-C₆)烷基例如三氟甲基;芳基例如苯基;和 C₁-C₆ 羟基烷基例如 CH₂CH₂OH。在其它实施方案中,HET 被 2 个取代基 R₇、R₈ 和 R₉ 取代,其各自选自 H;C₁-C₆ 烷基例如甲基;卤素例如氯或溴;氰基;卤代(C₁-C₆)烷基例如三氟甲基;芳基例如苯基;和 C₁-C₆ 羟基烷基例如 CH₂CH₂OH。

[0055] 在具体实施方案中,R₇、R₈ 和 R₉ 全部是氢。在不同的实施方案中,R₇、R₈ 和 R₉ 中的至少一个是 C₁-C₆ 烷基例如甲基。在其它实施方案中,R₇、R₈ 和 R₉ 中的至少一个是卤素例如氯或溴。

[0056] 下文给出了对于所述 HET 基被衍生化的化合物的具体实施方案。

[0057] 在具体实施方案中,HET 是咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶。在第二具体实施方案中,HET 是 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶。在第三具体实施方案中,HET 是咪唑并 [1, 2-a] 吡啶。在第四具体实施方案中,HET 是咪唑并 [4, 5-b] 嘧啶。在第五具体实施方案中,HET 是吡啶并 [1, 5-a] 吡啶。在第六具体实施方案中,HET 是 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 嘧啶。在第七具体实施方案中,HET 是 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶。在第八具体实施方案中,HET 是 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶。

[0058] 在另一具体实施方案中,HET 是 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 嘧啶。在另一具体实施方案中,HET 是 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶-6-甲腈。在另一具体实施方案中,HET 是 1-甲基-1H-苯并咪唑。在另一具体实施方案中,HET 是 1-苯基-1H-苯并咪唑。在另一具体实施方案中,HET 是 2-(6-氯-苯并咪唑-1-基)-乙醇。在另一具体实施方案中,HET 是 5,7-二

甲基-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡啶。在另一具体实施方案中, HET 是 5, 7-二甲基-咪唑并[1, 2-a]吡啶。在另一具体实施方案中, HET 是 5-氯-咪唑并[1, 2-a]吡啶。在另一具体实施方案中, HET 是 5-甲基-咪唑并[1, 2-a]吡啶。在另一具体实施方案中, HET 是 5-三氟甲基-咪唑并[1, 2-a]吡啶。在另一具体实施方案中, HET 是 6-溴-5, 7-二甲基-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡啶。在另一具体实施方案中, HET 是 6-溴-7-甲基-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡啶。在另一具体实施方案中, HET 是 6-氯-8-甲基-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡啶。在另一具体实施方案中, HET 是 6-氯-咪唑并[1, 2-a]吡啶。在另一具体实施方案中, HET 是 7-甲基-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡啶。在另一具体实施方案中, HET 是 8-甲基-咪唑并[1, 2-a]吡啶。在另一具体实施方案中, HET 是咪唑并[1, 2-a]吡啶-7-甲腈。在另一具体实施方案中, HET 是 5, 7-二甲基-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]咪啶。

[0059] 典型地, HET 是 5, 7-二甲基-咪唑并[1, 2-a]咪啶或[1, 2, 4]三唑并[1, 5-c]咪啶或[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]咪啶。

[0060] 在本发明另一实施方案中, -L- 是 -S-CH₂-。在其它实施方案中, -L- 是 -CH₂-S-。在再另一实施方案中, -L- 是 -CH₂-CH₂-。在再其它实施方案中, -L- 是 -CH=CH-。

[0061] 在本发明其它实施方案中, R₁ 是 H。在另一实施方案中, R₁ 是 C₁-C₆ 直链或支链烷基。在另一实施方案中, R₁ 是 C₁-C₆ 羟基烷基。在另一实施方案中, R₁ 是 C₁-C₆ 烷基 (C₃-C₈) 环烷基。在其它实施方案中, R₁ 是 C₁-C₆ 烷基-杂环烷基。在另一实施方案中, R₁ 是 C₁-C₆ 芳基烷基。在其它实施方案中, R₁ 是 CH₂CN。在再其它实施方案中, R₁ 是 CH₂C(O)NH₂。

[0062] 在具体实施方案中, R₁ 是甲基。在另一具体实施方案中, R₁ 是乙基。在另一具体实施方案中, R₁ 是 1-丙基。在另一具体实施方案中, R₁ 是 2-丙基。在另一具体实施方案中, R₁ 是异丁基。在另一具体实施方案中, R₁ 是羟基乙基。在另一具体实施方案中, R₁ 是环丙基甲基。在另一具体实施方案中, R₁ 是四氢吡喃-4-基-甲基。在另一具体实施方案中, R₁ 是 2-吗啉-4-基-乙基。在另一具体实施方案中, R₁ 是苄基。在另一具体实施方案中, R₁ 是 4-氯苄基。在另一具体实施方案中, R₁ 是 CH₂CN。在另一具体实施方案中, R₁ 是 CH₂C(O)NH₂。

[0063] 在本发明一个实施方案中, R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 全部是氢。在另一实施方案中, R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 中的至少一个是 C₁-C₆ 烷氧基例如甲氧基。在本发明其它实施方案中, R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 中的至少一个是卤素例如氯或氟。

[0064] 在本发明一个实施方案中, R₂ 是氢。在另一实施方案中, R₂ 是 C₁-C₆ 烷氧基例如甲氧基。在其它实施方案中, R₂ 是卤素例如氯或氟。

[0065] 在本发明一个实施方案中, R₃ 是氢。在另一实施方案中, R₃ 是 C₁-C₆ 烷氧基例如甲氧基。在其它实施方案中, R₃ 是卤素例如氯或氟。

[0066] 在本发明一个实施方案中, R₄ 是氢。在另一实施方案中, R₄ 是 C₁-C₆ 烷氧基例如甲氧基。在其它实施方案中, R₄ 是卤素例如氯或氟。

[0067] 在本发明一个实施方案中, R₅ 是氢。在另一实施方案中, R₅ 是 C₁-C₆ 烷氧基例如甲氧基。在其它实施方案中, R₅ 是卤素例如氯或氟。

[0068] 在本发明一个实施方案中, R₆ 是氢。在另一实施方案中, R₆ 是 C₁-C₆ 烷氧基例如甲氧基。在其它实施方案中, R₆ 是卤素例如氯或氟。

[0069] 应当理解, 本文提及的本发明的各个方面、实施方案、实现方式和特征可以分别地

主张,或者作任何组合,如以下非限制性实例所述的:

[0070] 在具体实施方案中, HET 是 5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶;-L-是-S-CH₂-或-CH₂-S-;R₁选自氢、甲基、1-丙基、异丁基、环丙基甲基、苄基和 2-吗啉-4-基-乙基;和 R₂-R₆ 全部是氢。

[0071] 在另一具体实施方案中, HET 选自 5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶、5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、5-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 6-氯-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;-L-选自-S-CH₂-、-CH₂-S-和-CH₂CH₂-;R₁选自氢、甲基、乙基、2-丙基、CH₂CN 和四氢吡喃-4-基-甲基;和 R₂-R₆ 全部是氢。

[0072] 在本发明其它实施方案中,式 I 化合物选自呈游离碱、一种或多种其互变异构体或其药学可接受的酸加成盐的形式的具体化合物。表 1 列举了本发明化合物和相应的 IC₅₀ 值,该 IC₅₀ 值是如“PDE10A 抑制作用分析”部分所述测定的。每一个化合物构成了本发明的单个实施方案:

[0073] 表 1:本发明化合物和 IC₅₀ 值

[0074]

化合物	IC50 (nM)
5,7-二甲基-2-[1-(3-甲基-丁基)-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	5.4
5,7-二甲基-2-(4-苄基-1-丙基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶	9.1
2-(1-环丙基甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	12
5,7-二甲基-2-((1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫代)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶	20
5,7-二甲基-2-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	22
5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	26
2-(1-环丙基甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	34
2-(1-苄基-4-苄基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	48
[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基硫基)-4-苄基-咪唑-1-基]-乙腈	52
5,7-二甲基-2-[4-苄基-1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	59
5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	61
5,7-二甲基-2-(4-苄基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	64
2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶	66
2-(1-乙基-4-苄基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	68
5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	68
[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基硫基甲基)-4-苄基-咪唑-1-基]-乙腈	69
2-(1-异丙基-4-苄基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	70
2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	75
2-(1-苄基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	84
2-(4-苄基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	87
6-氯-8-甲基-2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	91
反式-5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	92
2-(1-异丙基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	92
2-[4-(3-氟-苄基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	100
2-(1-乙基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	100
2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基硫基)-4-苄基-咪唑-1-基胺	110
5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶	140
2-[4-(3-甲氧基-苄基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	170
7-甲基-2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	170
2-[4-(3-氯-苄基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	180
2-[4-(4-氟-苄基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	180
2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基硫基甲基)-4-苄基-咪唑-1-基]-乙酰胺	210
2-[4-(3-甲氧基-苄基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	210
5-氯-2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶	220
8-甲基-2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶	230
2-[4-(2-氟-苄基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	240
2-[4-(2-氯-苄基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	250
2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基硫基)-4-苄基-咪唑-1-基]-乙酰胺	250
2-(1-乙基-4-苄基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	260
2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1-苄基-1H-苯并咪唑	330

2-[4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	330
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲腈	360
2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	380
2-[1-(4-氯-苄基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	410
6-溴-5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	420
2-[4-(3-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	430
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-吡啶并[1,5-a]吡啶	430
5-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	480
2-[4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	570
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-1-苯基-1H-苯并咪唑	580
2-[4-(3-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	810
2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基胺	830
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶	840
6-氯-8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	890
2-[4-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1100
6-溴-7-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1200
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	1500
2-[2-(1-氨基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-6-氯-苯并咪唑-1-基]-乙醇	1500
2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基胺	1500
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	1500
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈	1600
2-[4-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1600
1-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1H-苯并咪唑	1800
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]噻啶	2900
8-甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	370
2-[1-(4-氯-苄基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]噻啶	470
4-(2-(2-(8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基硫代)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)吗啉	17
8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	12
8-甲基-2-[2-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	8.1
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	14
5-甲基-2-[2-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	8.1
4-(2-(2-(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基硫代)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)吗啉	33
5,7-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	17
4-(2-(2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)吗啉	6
6,8-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	19
5,7-二甲基-2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	15
5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	12
2-(2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	36
5,7-二甲基-2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	26
5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	5.3
5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	24
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	0.32
5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	25
5-甲基-2-[2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	2.8
2-(1-异丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	4.2
5,7-二甲基-2-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	5
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	6.9
2-[2-(1-异丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1.6
2-[2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	23
1-甲基-3-(2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基)-乙基)-咪唑啉-2-酮	2.8
5-甲基-2-[2-[4-苯基-1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	25
二异丙基-(2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基)-乙基)-胺	7.3
8-甲氧基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	40
1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙基}-3-甲基-咪唑啉-2-酮	25
5,6,7-三甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	15
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	2.8
5-甲基-2-[2-[4-苯基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1.3
2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	80
5-乙基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	7.5
5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	120
5,7-二甲基-2-[2-[4-苯基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	2.7
2-[2-(1-异丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	1.3
2-[2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	3.4
1-(2-[2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基)-乙基)-3-甲基-咪唑啉-2-酮	4.4
(2-[2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基)-乙基)-二异丙基-胺	8.7
5,7-二甲基-2-[2-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	1.4
5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1-丙基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	0.69

1-(2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基)-丙-2-醇	13
(S)-1-(2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基)-丙-2-醇	5.5
8-甲氧基-5-甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	2.5
(R)-1-(2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基)-丙-2-醇	11
8-氟-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	120
1-(2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基)-2-甲基-丙-2-醇	29
8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶	1.1
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	3.6
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1.8
7-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶	160
7-异丙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	4.8
2-(2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	79
7-甲氧基-5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶	29
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶	7.2
2-(2-[4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	32
{5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-甲醇	15
8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	0.93
5,8-二甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	33

[0075] 在本发明特定实施方案中,本发明化合物具有低于 50 nM 的 IC_{50} 值,例如范围为 0.2 - 20 nM,特别是范围为 0.2 - 10 nM,例如范围为 0.2 - 5 nM 或者范围为 0.2 - 1 nM。

[0076] 针对选择的化合物测定了它们逆转苯环己哌啶 (PCP) 诱发的过兴奋的能力。PCP 作用的逆转是如“苯环己哌啶 (PCP) 诱发的过兴奋”部分所述测定的。

[0077] 试验结果显示,所测试的本发明化合物是体内活性化合物,其逆转 PCP 诱发的过兴奋达到表中所示的 %。

[0078] 表 2 :PCP 诱导的过兴奋的逆转

[0079]

化合物	% PCP 诱导的过兴奋的逆转
8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	69
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	66
5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	84
5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	38
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	67
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	17
二异丙基-(2-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-胺	27
8-甲氧基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	26
5,6,7-三甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	14
2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	36
(2-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-二异丙基-胺	14
5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1-丙基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	3
1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	15
8-甲氧基-5-甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	57
1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-2-甲基-丙-2-醇	33
8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啶	85
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	99
7-异丙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶	30
7-甲氧基-5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啶	41
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啶	96
8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	31

[0080] 药学可接受的盐

[0081] 本发明还包括化合物的盐特别是药学可接受的盐。此类盐包括药学可接受的酸加成盐。酸加成盐包括无机酸以及有机酸的盐。

[0082] 适宜的无机酸的典型实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸

等。适宜的有机酸的典型实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、枸橼酸、富马酸、羟基乙酸、衣康酸、乳酸、甲磺酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、酒石酸、抗坏血酸、巴莫酸、双亚甲基水杨酸、乙二磺酸、葡萄糖酸、柠康酸、门冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、羟基乙酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、茶碱乙酸、以及 8- 卤代茶碱例如 8- 溴茶碱等。药学可接受的无机或有机酸加成盐的其它实例包括列于 Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2 中的药学可接受的盐, 其内容通过引用并入本文。

[0083] 此外, 本发明化合物可以以非溶剂化以及和药学可接受的溶剂的溶剂化形式存在, 所述与药学可接受的溶剂例如水、乙醇等。一般来说, 对于本发明目的而言, 溶剂化形式据认为等同于非溶剂化形式。

[0084] 药物组合物

[0085] 本发明进一步提供了药物组合物, 其包含治疗有效量的式 I 化合物和药学可接受的载体或稀释剂。本发明还提供了一种药物组合物, 其包含治疗有效量的一种本文实验部分公开的特定化合物以及药学可接受的载体或稀释剂。

[0086] 本发明化合物可以单独或者与药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合以单剂量或多剂量施用。本发明药物组合物可以与药学可接受的载体或稀释剂以及任何其它已知佐剂和赋形剂根据常规技术配制, 所述常规技术例如公开于 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995 中的。

[0087] 药物组合物可以特别地配制成供任何适宜途径施用, 例如口服、直肠、鼻、肺、局部 (包括口腔和舌下)、经皮、脑池内、腹膜内、阴道和胃肠外 (包括皮下、肌内、鞘内、静脉内和皮内) 途径。可以理解, 该途径取决于所治疗的受试者的一般状况和年龄, 所治病情的性质和活性成分。

[0088] 供口服施用的药物组合物包括固体剂型例如胶囊剂、片剂、锭剂、丸剂、糖锭、粉末剂和颗粒剂。恰当时, 根据本领域公知方法, 该组合物可以用衣材例如肠衣来制备, 或者它们可以被配制成提供控释活性成分例如缓释或延释。供口服用的液体剂型包括溶液剂、乳剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。

[0089] 供胃肠外施用的药物组合物包括无菌水性和非水性可注射溶液、分散液、混悬液或乳液以及用于临用时重新配制成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。其它适宜的施用形式包括但不限于栓剂、喷雾剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、吸入剂、皮肤贴片和植入剂。

[0090] 典型的口服剂量范围为约 0.001 至约 100 mg/kg 体重 / 天。典型的口服剂量范围还为约 0.01 至约 50 mg/kg 体重 / 天。典型的口服剂量范围进一步为约 0.05 至约 10 mg/kg 体重 / 天。口服剂量通常以一或多个剂量施用, 通常为每天 1-3 个剂量。确切的剂量取决于施用的频率和方式, 所治疗受试者的性别、年龄、重量和一般状况, 所治疗病情以及所治疗的任何伴生疾病的性质和严重程度, 以及对于本领域技术人员而言显而易见的其它因素。

[0091] 制剂还可以以本领域技术人员知晓的方法以单位剂量形式提供。为了说明的目的, 供口服施用的典型单位剂型可含有约 0.01 至约 1000 mg, 约 0.05 至约 500 mg, 或约 0.5 mg 至约 200 mg。

[0092] 对于胃肠外途径例如静脉内、鞘内、肌内和类似施用, 典型的剂量是口服施用所用

剂量一半的量级。

[0093] 本发明还提供了制备药物组合物的方法,其包括使治疗有效量的式 I 化合物与至少一种药学可接受的载体或稀释剂混合。在本发明的实施方案中,前述方法中使用的化合物是本文实验部分公开的具体化合物。

[0094] 本发明化合物通常以游离物质或者其药学可接受的盐来使用。一个实例是具有游离碱的有效性的化合物的酸加成盐。当式 I 化合物含有游离碱时,此类盐是以常规方法通过将式 I 游离碱的溶液或混悬液用摩尔当量的药学可接受的酸处理来制备。适宜的有机酸和无机酸的典型实例描述于上文。

[0095] 对于胃肠外施用,可以使用式 I 化合物在无菌水溶液、含水丙二醇、含水维生素 E 或芝麻油或花生油中的溶液。如果需要的话,此类水溶液应当是适当缓冲的,并且首先用足量的盐水或葡萄糖使液体稀释剂赋予等渗。水溶液特别适合于静脉内、肌内、皮下和腹膜内施用。使用本领域技术人员已知的标准技术,式 I 化合物可以容易地掺入到已知的无菌水性介质中。

[0096] 适宜的药用载体包括惰性固体稀释剂或填充剂,无菌水溶液和各种有机溶剂。固体载体的实例包括乳糖、石膏粉、蔗糖、环糊精、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸和纤维素的低级烷基醚。液体载体的实例包括但不限于糖浆、花生油、橄榄油、磷脂类、脂肪酸、脂肪酸胺类、聚氧乙烯和水。类似地,该载体或稀释剂可以包括本领域已知的任何缓释材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,其单用或者与蜡混合。通过使式 I 化合物和药学可接受的载体合并所形成的药物组合物随后可以容易地以适合于所公开的施用途径以各种剂型使用。所述剂型可以方便以以药学领域已知方法以单位剂型提供。

[0097] 适用于口服施用的本发明制剂可以离散单元提供,例如胶囊剂或片剂,各自含有预定量的活性成分以及任选的适宜赋形剂。此外,口服可用的剂型可以是粉末或颗粒的形式,水或非水液体的溶液或混悬液的形式,或者水包油或油包水液体乳剂的形式。

[0098] 如果固体载体用于口服施用,则该制剂可以是压片、以粉末或小丸形式置于硬明胶胶囊中,或者其可以为含片或锭剂的形式。固体载体的量可以广泛变化,但是每个剂量单位的范围为约 25 mg 至约 1 g。如果使用液体载体,则该制剂可以是糖浆、乳剂、软明胶胶囊或无菌可注射液体例如水或非水液体混悬液或溶液。

[0099] 本发明的药物组合物可以通过本领域的常规方法来制备。例如,片剂可以通过使活性成分与常规助剂和 / 或稀释剂混合,接着使该混合物在常规压片机中压制成片剂来制备。助剂或稀释剂的实例包括:玉米淀粉、马铃薯淀粉、滑石粉、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶等。可以使用常用于此目的的任何其它助剂或添加剂,例如着色剂、调味剂、防腐剂等,只要它们与活性成分相容。

[0100] 病症的治疗

[0101] 如上文所述,式 I 化合物是 PDE10A 酶抑制剂,并且由此可用于治疗相关的神经和精神病症。

[0102] 本发明因此提供了用于在哺乳动物包括人中治疗神经变性病症、精神病症或药物成瘾的式 I 化合物或其药学可接受的酸加成盐以及含有此化合物的药物组合物;其中该神经变性病症选自阿耳茨海默病、多发性脑梗死性痴呆、酒精性痴呆或其它药物相关的痴呆、与颅内肿瘤或脑外伤有关的痴呆、与亨廷顿病或帕金森病有关的痴呆、或者 AIDS- 相关的

痴呆 ; 谵妄 ; 遗忘症 ; 创伤后精神紧张性精神障碍 ; 智力迟钝 ; 学习障碍例如阅读障碍、数学障碍或书面表达障碍 ; 注意力缺陷 / 过兴奋障碍 ; 和年龄相关认知减退 ; 以及其中该精神病症选自精神分裂症, 例如偏执狂样型、分裂型、紧张型、未分化型或残余型 ; 精神分裂症样精神障碍 ; 情感分裂性精神障碍, 例如妄想型或抑郁型 ; 妄想性精神障碍 ; 物质诱发的精神障碍, 例如由以下诱发的精神病 : 乙醇、安非他明、大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、阿片样物质或苯环己哌啶 ; 偏执型的人格障碍 ; 和分裂型的人格障碍 ; 以及其中该药物成瘾是乙醇、安非他明、可卡因或阿片成瘾。

[0103] 式 I 化合物或其药学可接受的盐可以与一种或多种其它药物组合以用于本发明化合物有效的疾病或病症的治疗, 其中各药物一起组合是安全的, 或者比单用任一药物更为有效。此外, 本发明化合物可以与一种或多种其它药物组合, 所述其它药物治疗、预防、控制、改善或减轻本发明化合物的副作用或毒性的风险。通过常用途径和量, 此类其它药物因此可以与本发明化合物同时或顺次施用。相应地, 本发明的药物组合物包括除了本发明化合物以外还含有一种或多种其它活性成分的那些。该组合可以以单位剂型组合产品的一部分施用, 或者以药盒或治疗方案使用, 其中一种或多种另外的药物以分离剂型作为治疗方案的一部分施用。

[0104] 本发明提供了治疗罹患选自认知障碍或运动失调的神经变性病症的哺乳动物包括人的方法, 该方法包括给该受试者施用治疗有效量的式 I 化合物。

[0105] 本发明进一步提供了在哺乳动物包括人中治疗神经变性病症或病情的方法, 该方法包括给所述哺乳动物施用一定量的式 I 化合物以有效抑制 PDE10。

[0106] 本发明还提供了治疗罹患精神病症的受试者的方法, 该方法包括给该受试者施用治疗有效量的式 I 化合物。精神病症 (其可根据本发明治疗) 的实例包括但不限于精神分裂症, 例如偏执狂样型、分裂型、紧张型、未分化型或残余型 ; 精神分裂症样精神障碍 ; 情感分裂性精神障碍, 例如妄想型或抑郁型 ; 妄想性精神障碍 ; 物质诱发的精神障碍, 例如由以下诱发的精神病 : 乙醇、安非他明、大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、阿片样物质或苯环己哌啶 ; 偏执型的人格障碍 ; 和分裂型的人格障碍 ; 该焦虑障碍选自惊恐性障碍 ; 广场恐怖症 ; 特异恐怖 ; 社会恐怖 ; 强迫性障碍 ; 创伤后精神紧张性精神障碍 ; 急性应激障碍 ; 和泛化性焦虑症。

[0107] 已经发现, 式 I 化合物或其药学可接受的盐可以有利地与至少一种精神抑制剂 (其可以是典型或非典型性抗精神病药物) 组合施用, 以提供改善的精神病症例如精神分裂症的治疗。本发明的组合、应用和治疗方法还在患者的治疗中提供了益处, 所述患者对其它已知治疗法不能充分应答或者对这些其它已知治疗法耐受。

[0108] 本发明因此提供了治疗罹患精神病症例如精神分裂症的哺乳动物的方法, 该方法包括给该哺乳动物施用治疗有效量的式 I 化合物, 其单独使用或者与至少一种精神抑制剂组合治疗。

[0109] 术语 “ 精神抑制剂 ” 如用于本文的是指药物, 其具有减少精神病患者的杂乱、妄想、幻觉、和精神运动性激越的抗精神病药物的认知和行为的作用。还已知作为主要镇定剂和抗精神病药, 精神抑制剂包括但不限于 : 典型抗精神病药, 包括吩噻嗪类, 进一步分为脂肪族化合物、哌啶类化合物和哌嗪类化合物、噻吨类化合物 (例如氯哌噻吨)、丁酰苯类化合物 (例如氟派啶醇)、dibenzoxazepines (例如洛沙平)、二氢吲哚酮类 (例如吗茛酮)、

二苯基丁基哌啶类化合物（例如匹莫齐特），以及非典型抗精神病药，包括苯并异噻唑类（例如利哌利酮）、施立碟、奥氮平、喹硫平、奥沙奈坦和齐拉西酮。

[0110] 用于本发明的特别优选的精神抑制剂是施立碟、奥氮平、利哌利酮、喹硫平、阿立哌唑、氟派啶醇、氯扎平、齐拉西酮和奥沙奈坦。

[0111] 本发明进一步提供了治疗罹患认知障碍的受试者的方法，该方法包括给该受试者施用治疗有效量的式 I 化合物。认知障碍（其可根据本发明治疗）的实例包括但不限于阿耳茨海默病、多发性脑梗死性痴呆、酒精性痴呆或其它药物相关的痴呆、与颅内肿瘤或脑外伤有关的痴呆、与亨廷顿病或帕金森病有关的痴呆、或者 AIDS- 相关的痴呆；谵妄；遗忘症；创伤后精神紧张性精神障碍；智力迟钝；学习障碍例如阅读障碍、数学障碍或书面表达障碍；注意力缺陷 / 过兴奋障碍；以及年龄相关认知减退。

[0112] 本发明还提供了治疗运动失调的方法，该方法包括给该受试者施用治疗有效量的式 I 化合物。运动失调（其可根据本发明治疗）的实例包括但不限于亨廷顿病以及多巴胺激动剂治疗有关的运动障碍。本发明进一步提供了治疗选自帕金森病和腿多动综合征的运动失调的方法，其包括给该受试者施用治疗有效量的式 I 化合物。

[0113] 本发明还提供了治疗心境障碍的方法，该方法包括给该受试者施用治疗有效量的式 I 化合物。心境障碍和心境发作（其可根据本发明治疗）的实例包括但不限于轻度、中度或重度型的严重抑郁发作，躁狂型或混合型心境发作，轻躁狂型心境发作；带有典型特征的抑郁发作；带有忧郁症特征的抑郁发作；带有紧张性精神症特征的抑郁发作；产后发病的心境发作；中风后抑郁；严重的抑郁性障碍；情绪恶劣性障碍；轻度抑郁障碍；月经前焦虑障碍；精神分裂症的精神病后抑郁症；与精神障碍迭合的严重的抑郁性障碍例如妄想性精神障碍或精神分裂症；双相性精神障碍，例如 I 型双相障碍、II 型双相障碍、和循环情感性精神障碍。应当理解心境障碍是一种精神病症。

[0114] 本发明进一步提供了在哺乳动物包括人中治疗药物成瘾例如乙醇、安非他明、可卡因或阿片成瘾的方法，该方法包括给所述哺乳动物施用一定量的式 I 化合物以有效治疗药物成瘾。

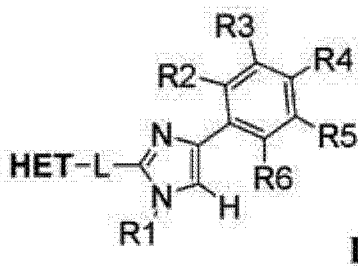
[0115] 本发明还提供了在哺乳动物包括人中治疗药物成瘾例如乙醇、安非他明、可卡因或阿片成瘾的方法，该方法包括给所述哺乳动物施用一定量的式 I 化合物以有效抑制 PDE10。

[0116] 术语“药物成瘾”如用于本文的表示对药物的异常渴望并且通常其特征在于激发性紊乱例如强迫获取期望的药物以及偶发强烈抗议的药物瘾。

[0117] 药物成瘾广泛认为是一种病理状态。成瘾的障碍包括发展为急性药物使用到觅药行为的发展，易损复发以及对天然有益刺激的应答的减低、减缓的能力。例如，第四版 The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) 将成瘾分类为三个阶段：偏见 / 期待、狂饮 / 中毒、和停药 / 负面影响。无论如何，这些阶段的特征分别为对获得物质的不断的嗜欲和偏见；使用比经历中毒作用所需要的更多的物质；以及经历耐受、停药症候和对于正常生命活动而言的运动减少。

[0118] 本发明进一步提供了在哺乳动物包括人中治疗包括注意力和 / 或认知不足症状的障碍的方法，该方法包括给所述哺乳动物施用一定量的式 I 化合物以有效治疗所述障碍。

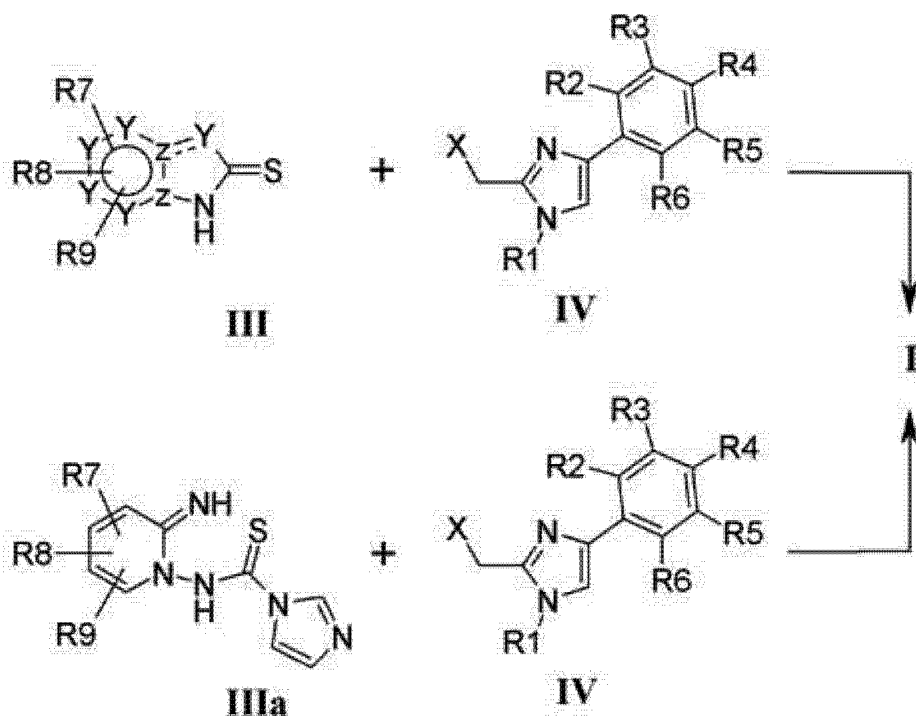
- [0119] 其它障碍（其可根据本发明治疗）有强制性障碍、图雷特综合征和其它抽动障碍。
- [0120] 如用于本文的，除非另有说明，“神经变性病症或病情”是指病症或病情，其是由中枢神经系统中的神经元机能障碍和/或死亡所引起的。这些病症或病情的治疗可通过施用一种药物来促进，所述药物防止在这些病症或病情风险下神经元的机能障碍或死亡，和/或以以补偿由风险神经元机能障碍或死亡引起的功能损伤的方式增强受损或健康神经元的功能。术语“神经营养剂”如用于本文的是指具有一些或全部这些特征的物质或药物。
- [0121] 神经变性病症和病情（其可根据本发明治疗）的实例包括但不限于帕金森病；亨廷顿病；痴呆例如阿耳茨海默病，多发性脑梗死性痴呆，AIDS-相关的痴呆和额颞痴呆（Fronto temporal Dementia）；脑外伤相关的神经变性；中风相关的神经变性，脑梗塞相关的神经变性；低血糖诱发的神经变性；癫痫发作相关的神经变性；神经毒素中毒相关的神经变性；和多系统萎缩。
- [0122] 在本发明的一个实施方案中，该神经变性病症或病情包括在哺乳动物包括人中的纹状体介质刺状神经元的神经变性。
- [0123] 在本发明进一步的实施方案中，该神经变性病症或病情是亨廷顿病。
- [0124] 在另一实施方案中，本发明提供了治疗受试者以减少体脂肪或体重或者治疗非胰岛素需求性糖尿病（NIDDM）、代谢综合征或葡萄糖耐受不良的方法，该方法包括给有需要的受试者施用治疗有效量的式 I 化合物。在优选的实施方案中，该受试者是人，该受试者超重或者肥胖并且该拮抗剂是口服施用的。在另一优选实施方案中，该方法进一步包括给该受试者施用第二治疗剂，优选减肥药例如利莫那班、奥利斯特、西布曲明、溴麦角环肽、麻黄碱、来普汀、伪麻黄碱或肽 YY3-36 或其类似物。
- [0125] 术语“代谢综合征”如用于本文的是指病情的相互影响因素，其使人处于高风险的冠状动脉疾病下。这些病情包括 2 型糖尿病、肥胖症、高血压和差的脂质情况，具有高 LDL（“差”）胆固醇、低 HDL（“好”）胆固醇和高甘油三酯。所有这些病情均与高血糖胰岛素水平有关。代谢综合征中的根本缺陷是在脂肪组织和肌肉中均有胰岛素耐受。
- [0126] 本文引用的所有参考资料，包括出版物、专利申请和专利均在此以其整体通过引用并入本文，引用程度如同各参考资料个别和特别地表明通过引用并入并且以其整体描述（达到法律允许的最大程度）。
- [0127] 仅为了方便而在本文使用标题和小标题，并且不应解释为以任何方式限制本发明。
- [0128] 本说明书中任何和全部实例或者示例性语言（包括“例如”、“例如”、“例如”和“例如”）只是希望更好地阐述本发明，而不是提出限制本发明的范围，除非另有指明。
- [0129] 本文中专利文献的引证和并入仅是为了方便，并且不反映这些专利文献的任何有效性、可专利性和/或可实施性的观点。
- [0130] 本发明还包括所附权利要求中所述所有主题的修改和等同，这是适用法律所允许的。
- [0131] 试验部分
- [0132] 本发明化合物的制备
- [0133]



[0134] 本发明通式 I 化合物可以如以下反应流程所述制备。除非另有说明,在下列反应流程和讨论中,HET、R₁-R₉、-L-、Z 和 Y 是如上文所定义。

[0135] 式 I 化合物,其中 -L- 是 -S-CH₂-,可以通过式 III 或 IIIa 亲核试剂与式 IV 亲电试剂偶合来制备,其中 X 是离去基团例如 Cl、Br、I、甲磺酰基、4- 甲苯磺酰基,如流程 1 所示。在 IIIa 和 IV 之间的反应中,IIIa 的硫原子与 IV 的烷基化以及闭环形成三唑环均在相同反应条件下在一锅操作中进行。

[0136]



[0137] 流程 1。

[0138] 此反应通常在溶剂例如 1- 丙醇、甲苯、DMF 或乙腈中,任选在碳酸碱例如碳酸钾或叔胺碱例如三乙胺或二异丙基乙胺 (DIPEA) 存在下,在约 0°C 至约 200°C 的温度下,任选在密封容器的压力下进行。其它适宜的溶剂包括苯、氯仿、二氧杂环己烷、乙酸乙酯、2- 丙醇和二甲苯。或者,可以使用混合溶剂例如甲苯 /2- 丙醇。

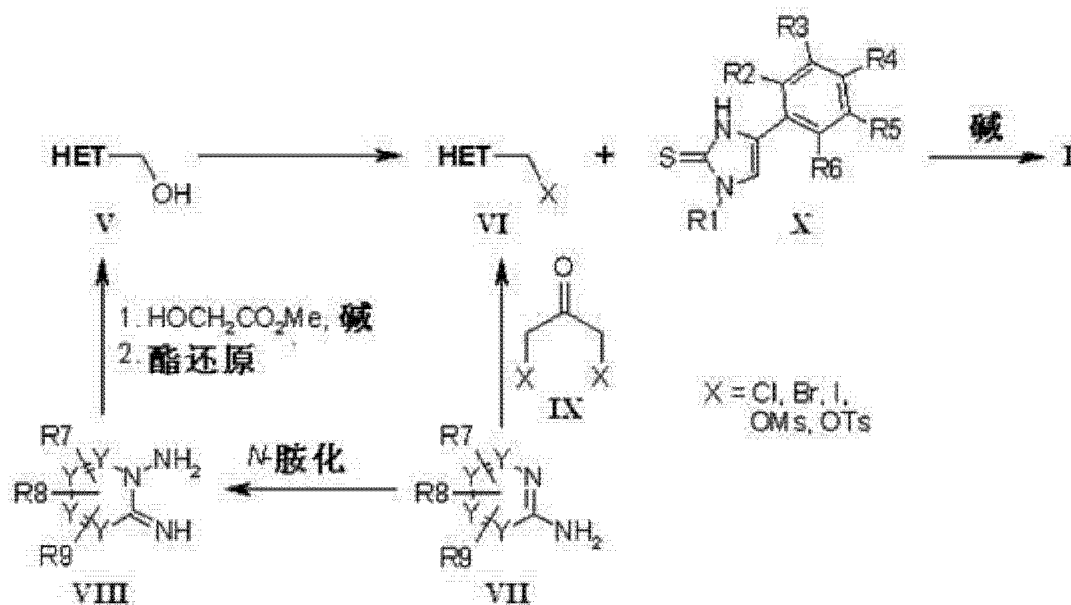
[0139] 式 III 化合物是商业可得的或者是如文献所述制备的,参见例如 Brown *et al.* *Aust. J. Chem.* 1978, 31, 397-404; Yutilov *et al.* *Khim. Geter. Soedin.* 1988, 799-804; Wilde *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995, 5, 167-172; Kidwai *et al.* *J. Korean Chem. Soc.* 2005, 49, 288-291。式 IIIa 化合物可以如 WO 96/01826 所述从相应的 1,2- 二氨基吡啶类通过与硫代羰基二咪唑在适宜溶剂例如氯仿中,在适宜温度下

例如室温或 +40°C 下反应来制备。该必需的 1, 2-二氨基吡啶类可容易地从相应的商业可得的 2-氨基吡啶类通过与适宜的 N-胺化试剂例如 *o*-(2, 4, 6-三甲苯基磺酰基) 羟基胺在适宜溶剂例如氯仿中, 在适宜温度下例如 0°C 或室温反应而得到, 参见 WO 96/01826。

[0140] 式 IV 的 2-卤甲基-4-(芳基)-1H-咪唑类可通过相应的 2-羟基甲基-4-(芳基)-1H-咪唑类使用适宜试剂例如亚硫酸氯、三氯化磷或三溴化磷, 任选使用适宜溶剂例如二氯甲烷, 使用本领域熟练化学家公知的方法来卤化而制备。该必需的 2-羟基甲基-4-(芳基)-1H-咪唑类可通过本领域已知的方法来制备 (参见例如 Magdolen, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* 2005, 88, 2454 - 2469; Song, Z. *et al. J. Org. Chem.* 1999, 64, 1859-1867)。

[0141] 式 I 化合物, 其中 -L- 是 -CH₂-S-, 可通过式 X 亲核试剂与式 VI 亲电试剂的偶合来制备, 如流程 2 所示。

[0142]



[0143] 流程 2。

[0144] 此反应通常在溶剂例如 1-丙醇、甲苯、DMF 或乙腈中, 任选在碳酸碱例如碳酸钾或叔胺碱例如三乙胺或二异丙基乙胺 (DIPEA) 存在下, 在约 0°C 至约 200°C 的温度下, 任选在密封容器的压力下进行。其它适宜的溶剂包括苯、氯仿、二氧杂环己烷、乙酸乙酯、2-丙醇和二甲苯。或者, 可以使用混合溶剂例如甲苯 / 2-丙醇。

[0145] 一些式 VI 的亲电试剂是商业可得的, 并且许多其它的是本领域已知的, 参见例如 JP 59176277。亲电试剂 VI, 其中 X 是离去基团例如 Cl、Br、I、甲磺酰基、4-甲苯磺酰基, 亦可通过本领域化学家已知的方法使式 V 化合物的伯醇转化成所述离去基团来制备。所述方法例如可选自使式 V 化合物与亚硫酸氯、三氯化磷、三溴化磷、甲磺酰氯或 4-甲苯磺酰氯任选在适宜溶剂例如二氯甲烷或 1, 2-二氯乙烷存在下以及任选在碱例如三乙胺、二异丙基乙胺或吡啶存在下反应。或者, 式 VI 亲电试剂可通过使商业可得的式 VII 芳族胺类与式 IX 的 1, 3-二卤代丙酮例如 1, 3-二氯丙酮, 在适宜溶剂例如 1, 2-二甲氧基乙烷或乙醇中, 在适宜温度下例如室温或回流温度反应来制备。一些式 V 的亲电试剂是商业可得的, 并且许多其它的是本领域已知的, 参见例如 Tsuchiya, T.; Sashida, H. *J. Chem. Soc., Chem.*

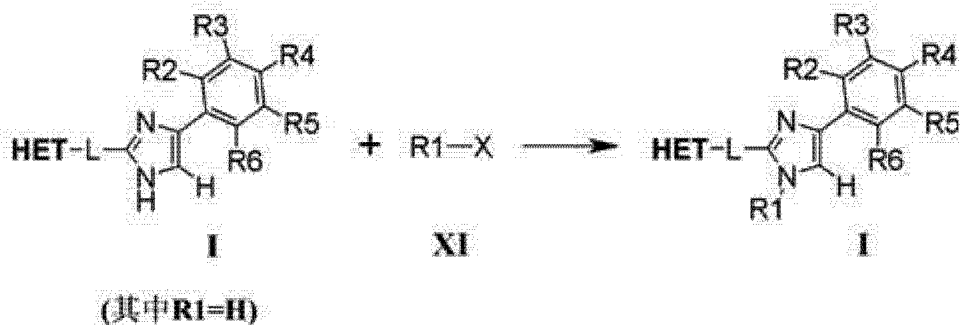
Commun. 1980, 1109-1110; Tsuchiya, T.; Sashida, H.; Konoshita, A. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31, 4568-4572。或者, 式 V 的醇可通过使商业可得的式 VII 芳胺与适宜的 *N*- 胺化试剂例如 *O*-(2, 4, 6-三甲苯基磺酰基) 羟基胺在适宜溶剂例如氯仿中, 在适宜温度下例如 0°C 或室温下反应得到式 VIII 化合物来制备, 参见 WO 96/01826。

[0146] 通过与羟乙酸甲酯反应接着使用适宜的还原剂例如氢化铝锂在适宜溶剂例如二甲基醚或四氢呋喃中使用本领域化学技术人员已知的方法使该甲酯还原成必需的醇, 可以使所述式 VIII 化合物转化成式 V 化合物。

[0147] 式 X 化合物是商业可得的, 或者可以如文献所述制备, 参见例如 Kjellin, G.; Sandström, J. *Acta Chem. Scand.* 1969, 23, 2879-2887; Laufer, S. A. *et al. Synthesis* 2008, 253-266。

[0148] 其中 R1 不是氢的式 I 化合物可通过使其中 R1 是氢的式 I 化合物与式 XI 烷基卤化物烷基化来制备, 如流程 3 所示。

[0149]

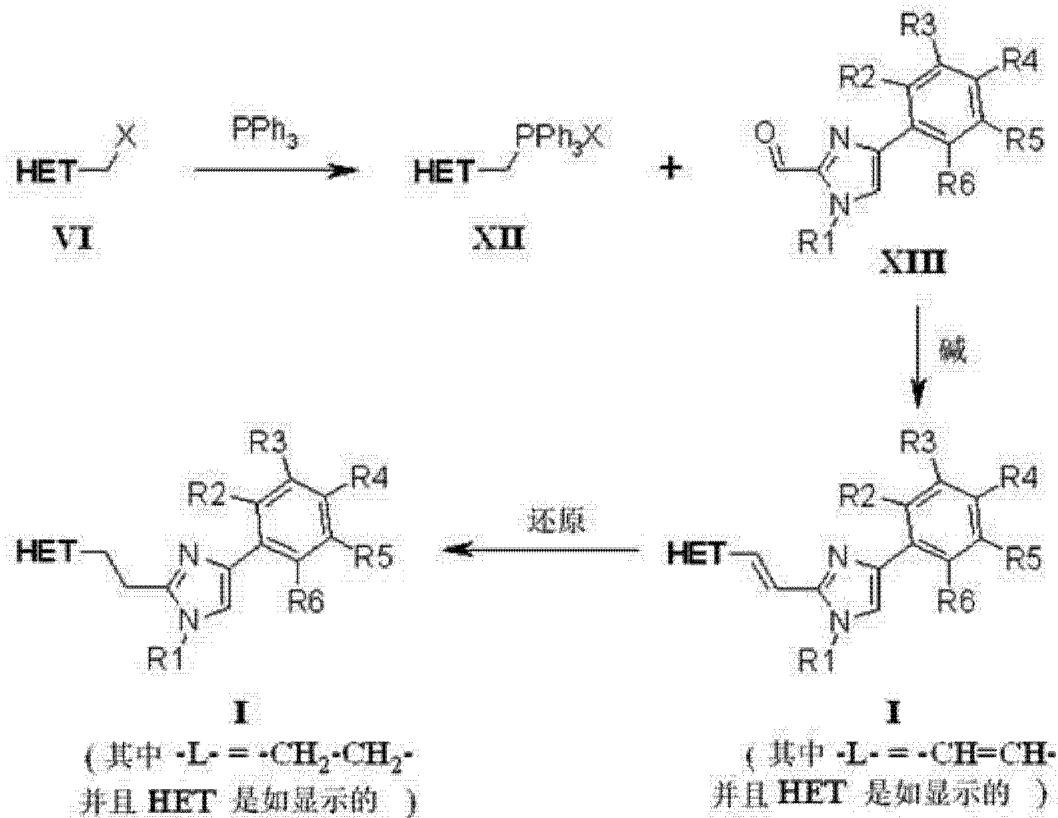


[0150] 流程 3。

[0151] 此反应通常在适宜溶剂例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或乙腈中, 在适宜的碱例如碳酸碱例如碳酸钾或者叔胺碱例如三乙胺或二异丙基乙胺 (DIPEA) 存在下, 在约 0°C 至约 100°C 的温度下进行。

[0152] 其中 -L- 是 -CH=CH- 或 -CH₂-CH₂- 的式 I 化合物可通过流程 4 所示反应顺序来制备。

[0153]



[0154] 流程 4。

[0155] 特别地,其中 $-\text{L}-$ 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 的式 I 化合物可通过使其中 $-\text{L}-$ 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 的式 I 烯烃经氢化的还原反应来制备,所述氢化使用过渡金属催化剂例如金属钯以及氢源例如氢气、碳酸氢铵或者环己二烯。其中 $-\text{L}-$ 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 的所述式 I 烯烃可通过在适宜溶剂例如四氢呋喃中在适宜的碱例如 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7-烯存在下使式 XII 磷盐与式 XIII 醛之间进行 Wittig 反应来制备。通过本领域化学技术人员已知的方法使式 VI 化合物 (参见以上流程 2) 与三苯膦反应可以容易地得到式 XII 磷盐。通过本领域化学技术人员已知的方法,例如通过在适宜溶剂例如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷中使式 V 醇与适宜氧化剂例如 Dess-Martin periodinane 进行反应,通过式 V 醇 (参见以上流程 2) 的氧化容易得到式 XIII 醛。

[0156] 本文公开的本发明通过以下非限制性实例作进一步描述。

[0157] 一般方法

[0158] 分析型 LC-MS 数据是使用以下方法之一获得的。

[0159] 方法 A:

[0160] 使用配有大气压照相电离的 PE Sciex API 150EX 仪,以及 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系统。柱:4.6 x 30 mm Waters Symmetry C18 柱,粒度 3.5 μm ;柱温:60 $^{\circ}\text{C}$;溶剂系统:A = 水 / 三氟乙酸 (100:0.05) 和 B = 水 / 乙腈 / 三氟乙酸 (5:95:0.035);方法:线性梯度洗脱为 A:B = 90:10 至 0:100,在 2.4 分钟内,流速为 3.3 mL/min。

[0161] 方法 B:

[0162] 使用 Agilent 1100 LCMS 系统,配有 G1946C 或 G1946A 质量检测仪。柱:2.0 x 50 mm YMC ODS-AQ,粒度 5 μm ;柱温:50 $^{\circ}\text{C}$;溶剂系统:A = 水 / 三氟乙酸 (99.9:0.1) 和 B =

乙腈 / 三氟乙酸 (99.95 : 0.05) ; 方法 : 线性梯度洗脱为 A : B = 95 : 5 至 0 : 100, 在 3.5 分钟内, 流速为 0.8 mL/min。

[0163] 方法 C :

[0164] 使用配有大气压照相电离的 PE Sciex API 300 仪以及 Waters UPLC 系统。柱 : Acquity UPLC BEH C₁₈ 1.7 μm, 2.1 x 50 mm (Waters) ; 柱温 : 60°C ; 溶剂系统 : A = 水 / 三氟乙酸 (100 : 0.05) 和 B = 水 / 乙腈 / 三氟乙酸 (5 : 95 : 0.035) ; 方法 : 线性梯度洗脱为 A : B = 90 : 10 至 0 : 100, 在 1.0 分钟内, 流速为 1.2 mL/min。

[0165] 方法 D :

[0166] 使用 Agilent 1100 LCMS 系统, 配有 G1946C 或 G1946A 质量检测仪。柱 : 2.0 x 50 mm YMC ODS-AQ, 粒度 5 μm ; 柱温 : 50°C ; 溶剂系统 : A = 水 / 三氟乙酸 (99.9 : 0.1) 和 B = 乙腈 / 三氟乙酸 (99.95 : 0.05) ; 方法 : 线性梯度洗脱为 A : B = 90 : 10 至 0 : 100, 在 3.4 分钟内, 流速为 0.8 mL/min。

[0167] 方法 E :

[0168] 使用配有大气压照相电离的 PE Sciex API 150EX 仪以及 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系统。柱 : 4.6 x 30 mm Waters Symmetry C18 柱, 粒度 3.5 μm ; 柱温 : 60°C ; 溶剂系统 : A = 水 / 三氟乙酸 (99.95 : 0.05) 和 B = 甲醇 / 三氟乙酸 (99.965 : 0.035) ; 方法 : 线性梯度洗脱为 A : B = 83 : 17 至 0 : 100, 在 2.4 分钟内, 流速为 3.0 mL/min。

[0169] 制备型 LC-MS-纯化法是在配备有大气压化学电离的 PE Sciex API 150EX 仪上进行的。柱 : 50 X 20 mm YMC ODS-A, 粒度 5 μm ; 方法 : 线性梯度洗脱为 A : B = 80 : 20 至 0 : 100, 在 7 分钟内, 流速为 22.7 mL/分钟。通过分流 MS 检测进行级分收集。

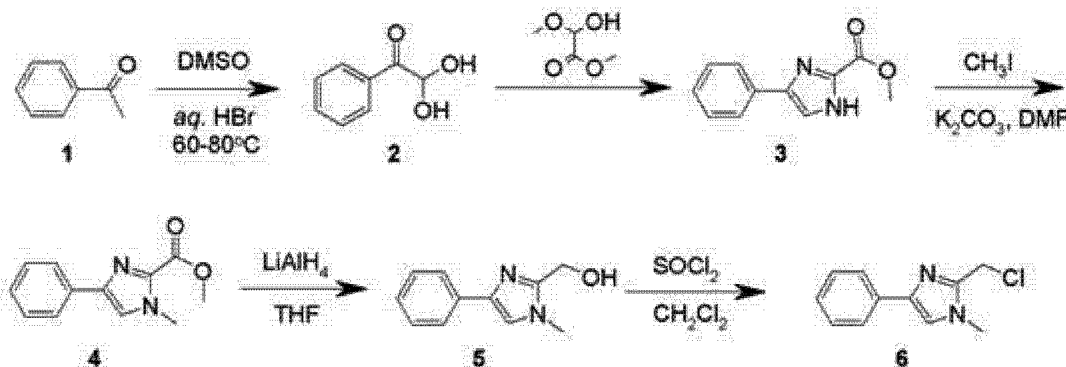
[0170] ¹H NMR 光谱是以 500.13 MHz 在 Bruker Avance AV500 仪上记录, 或者以 250.13 MHz 在 Bruker Avance DPX250 仪上记录。TMS 用作内标标准。化学位移值以 ppm 表示。以下缩写用于 NMR 信号的多重性 : s = 单峰, d = 双重峰, t = 三重峰, q = 四重峰, qui = 五重峰, h = 七重峰, dd = 双双重峰, dt = 双三重峰, dq = 双重峰, tt = 三三重峰, m = 多重峰, br s = 宽单峰和 br = 宽信号。

[0171] 缩写符合 ACS Style Guide : "The ACS Styleguide - A manual for authors and editors" Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN : 0841234620

[0172] 中间体的制备

[0173] 2-氯甲基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑

[0174]



[0175] 使用由 Song *et al.*, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1859 所述方法的改编。向配有

氮气入口、接到漂白剂涤气器的气体出口和温度探针的圆底烧瓶中装入 DMSO (113 mL) 和苯乙酮 1 (10 g, 83.2 mmol)。将该溶液加热到 60°C, 再通过加样漏斗缓缓加入含水 HBr, 同时维持反应温度为 60 °C 至 68°C。使用氮气吹扫以除去形成的二甲基硫化物。当添加 HBr 完成时, 用外部加热使内部温度维持为 65°C 直到反应完全。通过使反应混合物倾入到水中来猝灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 得到 2, 2-二羟基-1-苯基-乙醇 2。通过 TLC 监测反应。

[0176] 向圆底烧瓶中装入在甲醇 (30 mL) 中的 2-羟基-2-甲氧基乙酸甲酯 (2.14 g, 25.9 mmol) 和乙酸铵 (4.108 g, 52 mmol), 滴加乙酸 (30 mL), 接着在搅拌下添加 2, 2-二羟基-1-苯乙酮 2 (2 g, 13 mmol) 在甲醇中的溶液。1.5 小时后, 使反应混合物在真空下浓缩, 然后与 0.5 N 盐酸混合。该溶液用乙酸乙酯洗涤。水层用 5N 氢氧化钠碱化至 pH = 9, 再用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥。将该溶液浓缩至干燥, 得到化合物 4-苯基-1H-咪唑-2-羧酸甲酯 3。

[0177] 向化合物 3 (1.0 g, 5 mmol) 在 DMF (20 mL) 中的溶液中加入碘甲烷 (4 mL, 7.5 mmol) 和 K₂CO₃ (1.0 g, 7.5 mmol), 再将该混合物在 60°C 下搅拌 1 小时, 直到 TLC (石油醚/EtOAc = 5/1) 显示化合物 3 消耗完全。将反应混合物用盐水 (20 mL) 稀释, 再用乙酸乙酯萃取 (2 × 10 mL)。使合并的有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 再在真空下浓缩, 得到化合物 4 (0.83 g, 78%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)。

[0178] 在 -5°C 和 N₂ 下向化合物 4 (0.8 g, 3.7 mmol) 在 THF (8 mL) 中的溶液中加入 LiAlH₄ (0.21 g, 5.5 mmol)。使该混合物在 -10°C 下搅拌 2 小时, 再在 0°C 下通过 NH₄Cl 水溶液猝灭直到 pH 达到 6。使所得混合物用 EtOAc (3 × 20 mL) 萃取, 再将合并的有机层用盐水 (30 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 5 (0.5 g, 75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.69-7.67 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 5.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H)。

[0179] 向 (1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-甲醇 5 (0.2 g, 0.097 mmol) 的溶液中加入 SOCl₂ (0.14 g, 0.121 mmol), 再将该混合物在室温下搅拌过夜。使该混合物蒸发, 得到 2-氯甲基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑 6, 其未经进一步纯化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。

[0180] 以类似方式制备下列中间体:

[0181] 2-氯甲基-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑

[0182] 95% 产率, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.36 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

[0183] 2-氯甲基-1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑

[0184] 100% 产率, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.54 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.52-7.29 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.84-4.75 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

[0185] 2-氯甲基-4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑

[0186] 80% 产率, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.06–8.02 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.34–7.29 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

[0187] 2-氯甲基-4-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑

[0188] 89% 产率, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.07 (s, 1H), 7.58–7.51 (m, 3H), 7.27–7.23 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

[0189] 2-氯甲基-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑

[0190] 74% 产率, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.19 (s, 1H), 7.94–7.91 (m, 2H), 7.37–7.33 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[0191] 2-氯甲基-4-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑

[0192] 74% 产率, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.11 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.6\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.48–7.38 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

[0193] 2-氯甲基-4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑

[0194] 99% 产率, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.30 (s, 1H), 8.00–7.99 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.52–7.43 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[0195] 2-氯甲基-4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑

[0196] 80% 产率, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.00 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

[0197] 2-氯甲基-4-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑

[0198] 93% 产率, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.12 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 7.45–7.40 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.13–7.06 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。

[0199] 2-氯甲基-4-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑

[0200] 90% 产率, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.05 (s, 1H), 7.55–7.44 (m, 1H), 7.32–7.24 (m, 2H), 7.14–7.06 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。

[0201] 2-氯甲基-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑

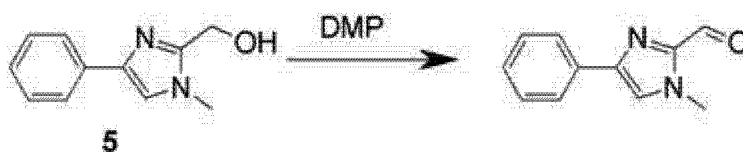
[0202] 97% 产率, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.10 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

[0203] 2-氯甲基-4-苯基-1H-咪唑 (省略甲基化步骤)

[0204] 81% 产率, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.21 (s, 1H), 7.96–7.92 (m, 2H), 7.59–7.55 (m, 2H), 7.50–7.47 (m, 1H), 5.12 (s, 2H)。

[0205] 1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛

[0206]

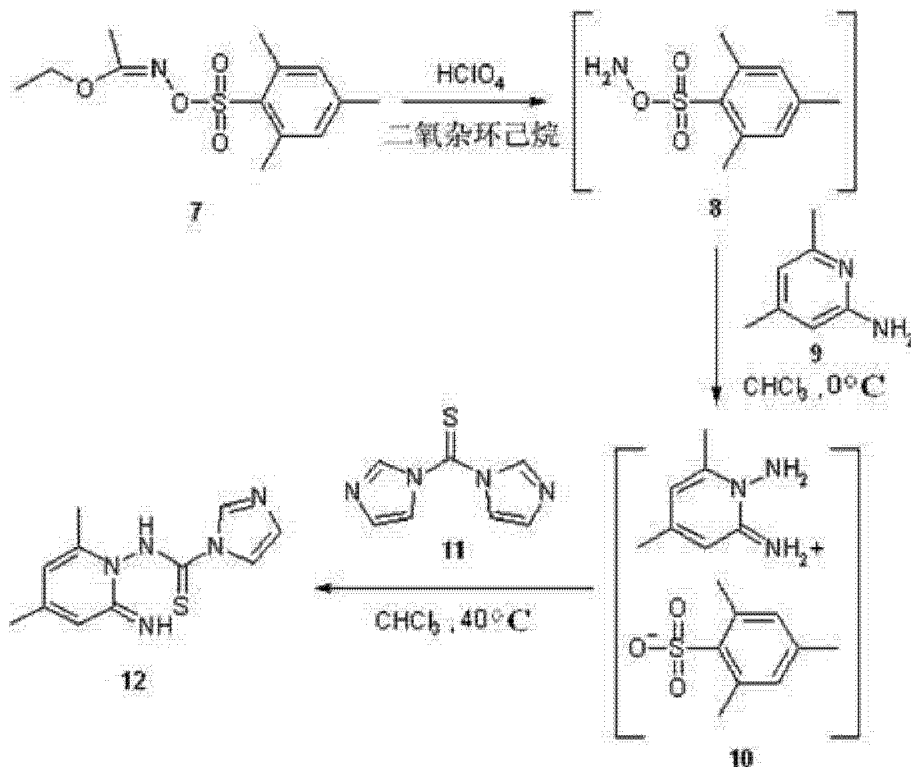


[0207] 向 (1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-甲醇 5 (50.0 mg, 0.266 mmol) 在

1,2-二氯乙烷 (4.0 mL) 中的溶液中加入 Dess-Martin periodinane (124 mg, 0.292 mmol), 再使该混合物在室温下搅拌 2 小时。加入饱和 NaHCO_3 溶液, 分离有机层, 水层用 1,2-二氯乙烷萃取。使合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发挥发性物质, 再将残余物通过硅胶色谱法在 FlashMaster 系统 (梯度洗脱; 0-100 % 乙酸乙酯/庚烷) 上纯化, 得到标题化合物为白色固体 (39.1 mg, 79%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.76 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

[0208] 咪唑-1-硫代甲酸 (2-亚氨基-4,6-二甲基-2H-吡啶-1-基)-酰胺

[0209]



[0210] 使用 WO 96/01826 所述方法的改编。向在冰浴中 (在 8-9 °C 冷却) 冷却的 *O*-2,4,6-三甲苯基磺酰基乙酰氧脲酸乙酯 7 (1.7 g, 6.0 mmol) 在 1,4-二氧杂环己烷 (10 mL) 中的溶液中经 15 分钟滴加 70% 高氯酸 (7.5 mL), 保持内部温度低于 15 °C。然后使该混合物用冰水 (100 mL) 稀释以沉淀出产物 *O*-(2,4,6-三甲苯基磺酰基) 羟基胺 8, 将其过滤, 用水充分洗涤, 再在润湿状态下立即溶解于氯仿 (10 mL) 中 (注意! 当干燥时 8 会爆炸)。分离有机层, 再通过玻璃料筒中的 Na_2SO_4 填料。将由此获得的 *O*-(2,4,6-三甲苯基磺酰基) 羟基胺 8 的溶液滴加至在冰浴中冷却的 2-氨基-4,6-二甲基吡啶 9 (0.611 g, 5.00 mmol) 在氯仿 (10 mL) 中的溶液中。然后使该混合物温热至室温, 再搅拌 2 小时以有效转化成中间体 10。然后向该反应混合物中加入 1,1'-硫代羰基二咪唑 11 (1.16 g, 6.5 mmol), 使所得混合物在 40 °C 下搅拌过夜。蒸发挥发性物质, 再使残余物在硅胶上进行色谱层析 (梯度洗脱使用庚烷: 乙酸乙酯 100:0 → 0:100), 得到咪唑-1-硫代甲酸 (2-亚氨基-4,6-二甲基-2H-吡啶-1-基)-酰胺 12 为灰白色固体 (0.50 g, 40%), 其中含有少量的残余咪唑。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

[0211] 类似地制备以下中间体,不同之处是它们未经预先纯化或鉴定即用于制备最终化合物:

[0212] 咪唑-1-硫代甲酸(5-溴-2-亚氨基-4-甲基-2H-吡啶-1-基)-酰胺

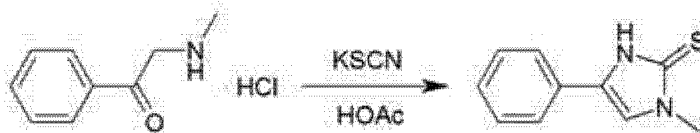
[0213] 咪唑-1-硫代甲酸(5-溴-2-亚氨基-4,6-二甲基-2H-吡啶-1-基)-酰胺

[0214] 咪唑-1-硫代甲酸(5-氯-2-亚氨基-3-甲基-2H-吡啶-1-基)-酰胺

[0215] 咪唑-1-硫代甲酸(5-氰基-2-亚氨基-2H-吡啶-1-基)-酰胺

[0216] 1-甲基-4-苯基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮

[0217]



[0218] 使用由 Kjellin and Sandström, *Acta Chem. Scand.* 1969, 23, 2879-2887 所报道的方法的改编。使用微波合成器使 2-甲基氨基-1-苯基-乙酮盐酸盐 (0.754 g, 4.06 mmol) (参见 *e.g.* Hyde *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 1928, 50, 2287-2292; Shang *et al.* *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 7780-7784) 和硫氰酸钾 (0.434 g, 4.46 mmol) 在乙酸 (12 mL) 中的混合物在 140°C 下加热 10 分钟。用水稀释并在冰浴中冷却引起产物沉淀。通过过滤收集,用水洗涤,再真空干燥,得到纯的标题化合物 (0.365 g, 47%), 为灰白色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.66 (br s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H)。

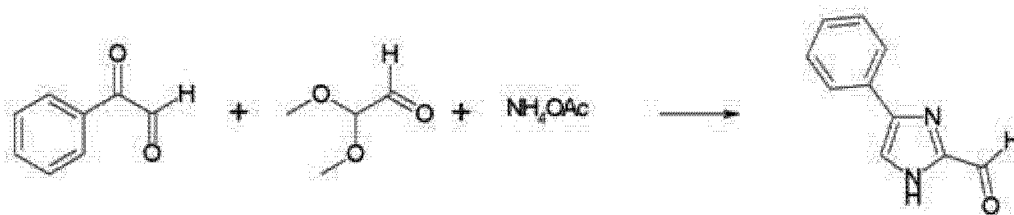
[0219] 类似地制备以下中间体:

[0220] 4-苯基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮

[0221] 80%产率,¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.53 (br s, 1H), 12.15 (br s, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 3H) 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H)。

[0222] 4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛

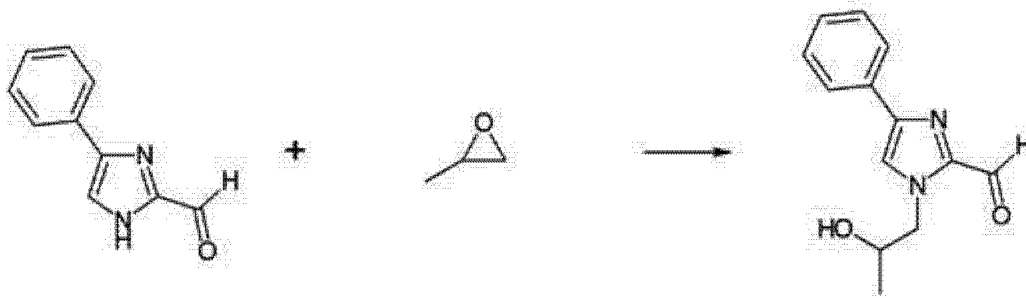
[0223]



[0224] 使苯乙二醛一水合物 (102 g, 0.67 mol) 和乙二醛二甲基缩醛 (60% 水溶液, 232 mL, 1.54 mol) 在甲醇 (1.1 L) 中的溶液用乙酸铵 8202 g, 2.61 mol) 在甲醇 (1.1 L) 中的溶液处理,再使所得溶液在室温下搅拌 16h。真空下除去挥发性物质,再将残余物在 2N HCl 溶液 (1.1 L) 中浆化,再在 80°C 下加热 30 min。将该冷却的溶液用 EtOAc (200 mL) 萃取,再将分离的水层用 9N NaOH 溶液碱化至 pH 9。使该固体过滤,用水洗涤,再在真空下干燥,得到标题化合物 (97.2 g, 84%) 为淡棕色固体。LC-MS *m/z* = 173.0 (MH⁺), *t*_R = 0.66 min, 方法 C

[0225] 1-(2-羟丙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛

[0226]



[0227] 在密闭容器中,使4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛(200 mg, 1.16 mmol)和碳酸钠(60 mg, 0.6 mmol)在乙醇(4 mL)中的浆液用环氧丙烷(170 μ L, 2.4 mmol)处理并在100°C下加热3 h。使该冷却的溶液过滤,固体用DCM洗涤。在真空下除去挥发性物质,得到粗制标题化合物,其未经进一步纯化即使用(250 mg, 63%)。LC-MS : m/z = 231.5 (MH^+), t_R = 0.41 min, 方法A

[0228] 类似地制备以下中间体,不同之处是它们未经预先纯化或鉴定即用于制备最终化合物:

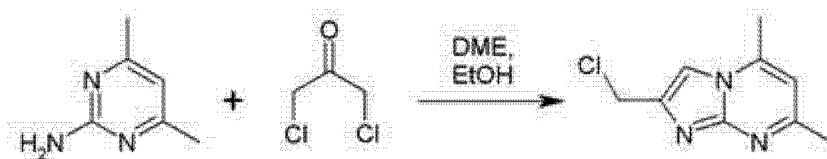
[0229] (S)-1-(2-羟丙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛

[0230] (R)-1-(2-羟丙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛

[0231] 1-(2-羟基-2-甲基-丙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛,来自1-氯-2-甲基-2-丙醇。

[0232] 2-氯甲基-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶

[0233]



[0234] 使2-氨基-4,6-二甲基嘧啶(2.46 g, 20.0 mmol)和1,3-二氯-2-丙酮(2.67 g, 21.0 mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(20 mL)中的溶液在45°C下搅拌过夜。形成沉淀物,再通过过滤收集,然后将其用乙醇(15 mL)回流2小时。冷却至室温后,沉淀出白色针状产物,经过滤收集,真空干燥,得到纯标题化合物为其盐酸盐(883 mg, 19%)。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.84 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

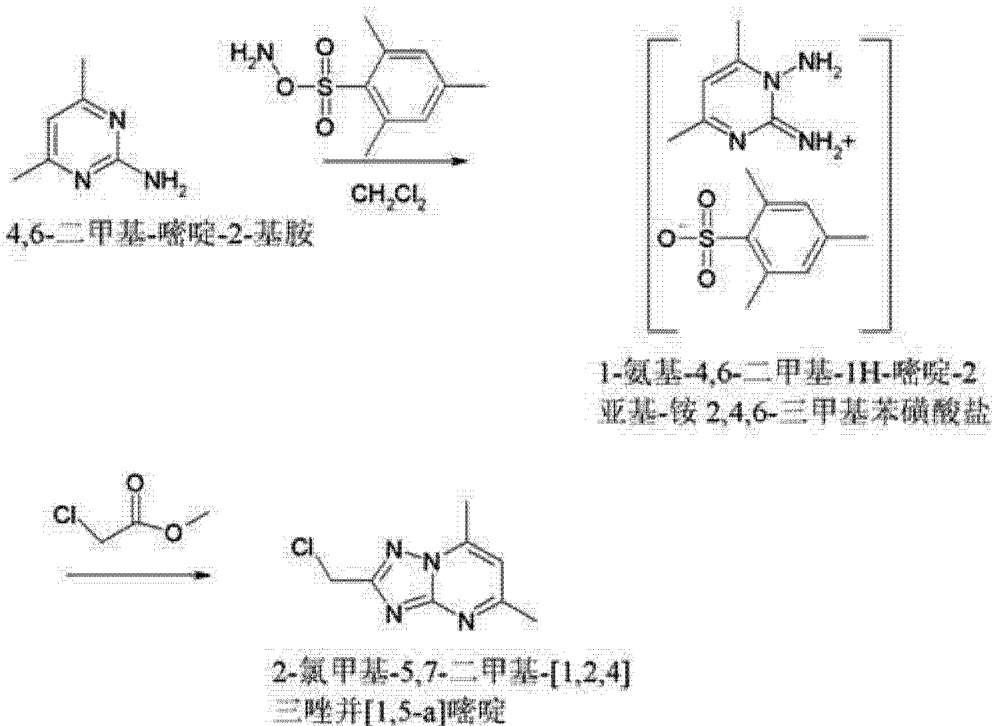
[0235] 类似地制备以下中间体,但在第一步骤用90°C反应温度:

[0236] 2-氯甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶盐酸盐

[0237] 62%产率,LC-MS : m/z = 168.2 (MH^+), t_R = 0.13 min, 方法A。

[0238] 2-氯甲基-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶

[0239]



[0240] 在 0°C 下,向 4,6-二甲基-咪唑-2-基胺 (25 g, 200 mmol) 在 400 mL 的 CH_2Cl_2 中的溶液中滴加羟基胺-2,4,6-三甲基-苯磺酸盐 (105 g, 488 mmol) 在 300 mL 的 CH_2Cl_2 中的溶液,再使该混合物在 0°C 下搅拌 1 小时,过滤。将收集的固体用 CH_2Cl_2 (100 mL) 洗涤,得到 1-氨基-4,6-二甲基-1H-咪唑-2-亚基-铵 2,4,6-三甲基-苯磺酸盐 (40 g, 收率:62%)。

[0241] 使 1-氨基-4,6-二甲基-1H-咪唑-2-亚基-铵 2,4,6-三甲基-苯磺酸盐 (40 g, 0.1 mol) 和 NaOH (10 g, 0.2 mol) 在 500 mL 的 EtOH 中的混合物在 50~60°C 下搅拌 1 小时,加入氯乙酸甲酯 (16.6 g, 0.15 mol) 后,使所得混合物在回流下搅拌 4 小时。减压浓缩之后,使该残余物用水 (1000 mL) 稀释,再用 CH_2Cl_2 (300 mL×3) 萃取。使合并的有机层用盐水 (200 mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,再在真空下浓缩。使残余物通过硅胶柱色谱法 (石油醚/EtOAc = 2/1) 纯化,得到 2 g 的 2-氯甲基-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶,产率 9%。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.55 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H); LC-MS (MH^+): m/z = 196.9, t_R (min, 方法 A) = 0.52

[0242] 类似地制备以下中间体:

[0243] 7-氯-2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶,来自 Henze *et al.* J. Org. Chem 1952, 17, 1320-1327 所述制备的 6-氯-2,5-二甲基-咪唑-4-基胺。3.2% 产率, LC-MS m/z = 231.5 (MH^+), t_R = 1.13 min, 方法 E

[0244] 2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]-三唑并[1,5-a]吡嗪,来自 2-氨基-3,6-二甲基吡嗪。60% 产率,¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), LC-MS m/z = 196.9 (MH^+), t_R = 0.64 min, 方法 A

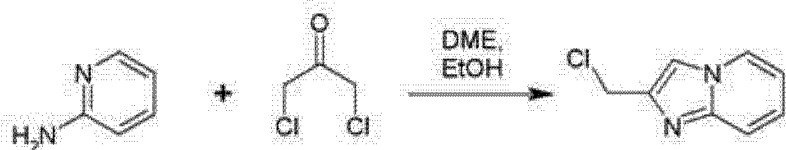
[0245] 2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,来自 6-氯-5-乙基-2-甲基-咪唑-4-基胺。21% 产率, LC-MS m/z = 245.0 (MH^+), t_R = 0.72 min, 方法 A

[0246] 2-氯甲基-8-甲氧基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,来自 3-甲氧

基-6-甲基-吡啶-2-基胺

[0247] 2-氯甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶

[0248]



[0249] 使用 Vanelle *et al.* *Tetrahedron* 1991, 47, 5173-5184 的方法。向 1,3-二氯-2-丙酮 (2.69 g, 21.2 mmol) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (5 mL) 中的溶液中加入 2-氨基吡啶, 再将该混合物在室温下搅拌 2 小时。在此期间形成粘稠沉淀物, 并通过过滤收集它。使该沉淀物在无水乙醇中回流 2 小时, 此后通过蒸发除去挥发性物质。将该残余物溶解于水 (30 mL) 中, 再加入固体 NaHCO_3 以中和该混合物。形成白色沉淀物, 并通过过滤收集它, 用水洗涤, 真空干燥, 得到纯标题化合物为乳白色固体 (1.43 g, 42%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 8.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H)。

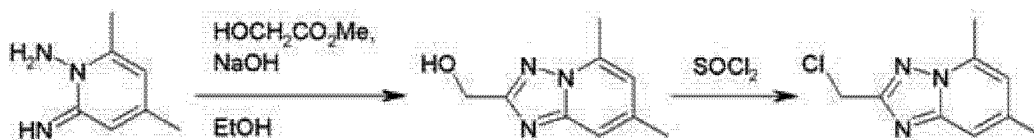
[0250] 类似地制备以下中间体:

[0251] 2-氯甲基-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶

[0252] 53% 产率, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.97 (dt, $J = 7.0$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)。

[0253] 2-氯甲基-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0254]



[0255] 向 0.79 g 氢氧化钠在乙醇 (20 mL) 中的溶液中加入 2-亚氨基-4,6-二甲基-2H-吡啶-1-基胺 (1.7 g, 0.012 mol; 通过 HPLC 纯化中间体 10 获得)。在 50 - 60°C 下搅拌 1 小时后, 加入羟乙酸甲酯 (1.4 g, 0.016 mol), 使所得混合物在回流下搅拌 6 小时。减压除去溶剂后, 使残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (乙酸乙酯), 得到 (5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-甲醇 (0.2 g, 10%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.39 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.38 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。将此化合物 (31 mg, 0.175 mmol) 和 SOCl_2 (10 mL) 在干燥 CH_2Cl_2 (10 mL) 中的混合物在室温下搅拌 2 小时。在真空下蒸发溶剂和过量的 SOCl_2 , 得到标题化合物为粗制产物, 其未经纯化和鉴定即用于制备最终化合物。

[0256] 下列中间体是现有技术已知的:

[0257] 2-氯甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑 (JP 59176277)。

[0258] 1-甲基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-硫酮 (Wilde *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995, 5, 167-172)。

[0259] 1-苯基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-硫酮 (Kidwai *et al.* *J. Korean Chem. Soc.*

2005, 49, 288-291)。

[0260] [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 咪唑 -2- 硫酮 (Brown *et al.* *Aust. J. Chem.* 1978, 31, 397-404)。

[0261] 1, 3- 二氢 - 咪唑并 [4, 5-b] 吡啶 -2- 硫酮 (Yutilov *et al.* *Khim. Geter. Soedin.* 1988, 799-804)。

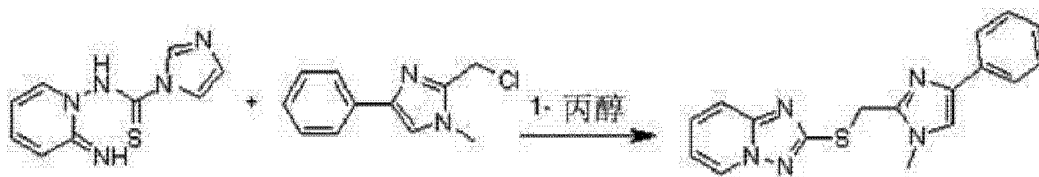
[0262] 吡唑并 [1, 5-a] 吡啶 -2- 基 - 甲醇 (Tsuchiya, T.; Sashida, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1980, 1109-1110; Tsuchiya, T.; Sashida, H.; Konoshita, A. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31, 4568-4572)。

[0263] 本发明化合物的制备

[0264] 实施例 1

[0265] 2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基硫基) [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶

[0266]



[0267] 使用 WO 96/01826 中所述方法的改编。使咪唑 -1- 硫代甲酸 (2- 亚氨基 -2H- 吡啶 -1- 基) - 酰胺 (200 mg, 1.37 mmol) 和 2- 氯甲基 -1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 6 (300 mg, 1.46 mmol) 溶解于 1- 丙醇 (25 mL) 中, 再将该混合物加热至回流达 2 小时。减压除去溶剂, 再使残余物溶解于二氯甲烷。将该溶液用水洗涤, 有机层用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。将该残余物通过硅胶色谱法纯化, 得到标题化合物 (273 mg, 62 %) 为黄色固体。LC-MS : $m/z = 322.1$ (MH^+), $t_R = 2.29$ min, 方法 B。

[0268] 类似地制备以下本发明化合物 :

[0269] 7- 甲基 -2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基硫基) - [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶 (来自咪唑 -1- 硫代甲酸 (2- 亚氨基 -4- 甲基 -2H- 吡啶 -1- 基) - 酰胺 (参见 WO 96/01826) 和 2- 氯甲基 -1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 6)。LC-MS : $m/z = 336.5$ (MH^+), $t_R = 0.71$ min, 方法 A。

[0270] 5, 7- 二甲基 -2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基硫基) - [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶 (来自咪唑 -1- 硫代甲酸 (2- 亚氨基 -4, 6- 二甲基 -2H- 吡啶 -1- 基) - 酰胺 12 和 2- 氯甲基 -1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 6)。LC-MS : $m/z = 350.3$ (MH^+), $t_R = 0.79$ min, 方法 A。

[0271] 2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基硫基) - [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 咪唑 (来自 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 咪唑 -2- 硫醇 (商业可得 ; 亦可参见 Brown *et al.* *Aust. J. Chem.* 1978, 31, 397-404) 和 2- 氯甲基 -1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 6)。LC-MS : $m/z = 323.1$ (MH^+), $t_R = 2.07$ min, 方法 B。

[0272] 2-(1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基硫基) -1H- 咪唑并 [4, 5-b] 吡啶 (来自 1, 3- 二氢 -2H- 咪唑并 [4, 5-b] 吡啶 -2- 硫酮 (商业可得 ; 亦可参见 Yutilov *et al.* *Khim. Geter. Soedin.* 1988, 799-804) 和 2- 氯甲基 -1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 6)。LC-MS : $m/z = 322.1$ (MH^+), $t_R = 2.01$ min, 方法 B。

[0273] 实施例 2

[0274] 2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0275]



[0276] 将咪唑-1-硫代甲酸(2-亚氨基-2H-吡啶-1-基)-酰胺(18 mg, 0.080 mmol)在DMF(0.5 mL)中的溶液加至2-氯甲基-5-苯基-1H-咪唑(23 mg, 0.12 mmol)中,再将该混合物在100°C下加热过夜。蒸发挥发性物质,再将残余物通过制备型LC-MS纯化,得到标题化合物。LC-MS $m/z = 308.2$ (MH^+), $t_R = 0.67$ min, 方法A。

[0277] 类似地制备以下本发明化合物:

[0278] 2-[4-(3-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS $m/z = 356.4$ (MH^+), $t_R = 0.76$ min, 方法A。

[0279] 2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS $m/z = 336.4$ (MH^+), $t_R = 0.69$ min, 方法A。

[0280] 2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS $m/z = 350.3$ (MH^+), $t_R = 0.77$ min, 方法A。

[0281] 2-[4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS $m/z = 368.2$ (MH^+), $t_R = 0.83$ min, 方法A。

[0282] 2-[4-(3-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS $m/z = 368.3$ (MH^+), $t_R = 0.84$ min, 方法A。

[0283] 2-[4-(3-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS $m/z = 384.3$ (MH^+), $t_R = 0.93$ min, 方法A。

[0284] 2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS $m/z = 364.4$ (MH^+), $t_R = 0.88$ min, 方法A。

[0285] 5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS $m/z = 336.4$ (MH^+), $t_R = 0.78$ min, 方法A。

[0286] 2-[4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS $m/z = 340.3$ (MH^+), $t_R = 0.65$ min, 方法A。

[0287] 2-[4-(3-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS $m/z = 340.3$ (MH^+), $t_R = 0.65$ min, 方法A。

[0288] 2-[4-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS $m/z = 384.4$ (MH^+), $t_R = 0.94$ min, 方法A。

[0289] 6-溴-7-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS $m/z = 414.1$ (MH^+), $t_R = 0.89$ min, 方法A。

[0290] 6-溴-5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS $m/z = 428.0$ (MH^+), $t_R = 1.00$ min, 方法A。

[0291] 6-氯-8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑

并 [1,5-a] 吡啶. LC-MS $m/z = 370.1$ (MH^+), $t_R = 0.87$ min, 方法 A。

[0292] 2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈. LC-MS $m/z = 347.0$ (MH^+), $t_R = 0.64$ min, 方法 A。

[0293] 2-[4-(2-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶. LC-MS $m/z = 384.3$ (MH^+), $t_R = 0.87$ min, 方法 A。

[0294] 2-[4-(2-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶. LC-MS $m/z = 368.4$ (MH^+), $t_R = 0.83$ min, 方法 A。

[0295] 2-[4-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶. LC-MS $m/z = 380.6$ (MH^+), $t_R = 0.84$ min, 方法 A。

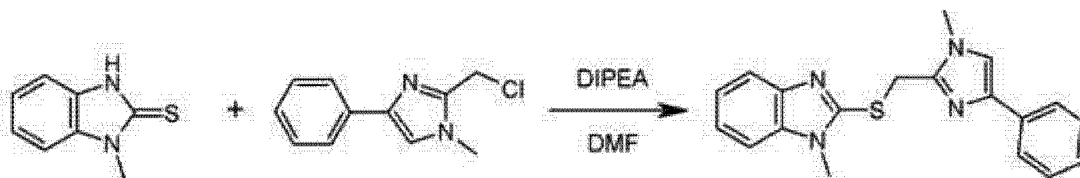
[0296] 2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶. LC-MS $m/z = 380.4$ (MH^+), $t_R = 0.85$ min, 方法 A。

[0297] 2-[4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶. LC-MS $m/z = 380.5$ (MH^+), $t_R = 0.86$ min, 方法 A。

[0298] 实施例 3

[0299] 1-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1H-苯并咪唑

[0300]



[0301] 向 1-甲基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-硫酮 (28 mg, 0.18 mmol) 在 DMF (1.6 mL) 中的溶液中加入 DIPEA (80 μ L, 0.44 mmol) 和 2-氯甲基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑 (40 mg, 0.19 mmol)。使用微波合成器将该混合物在 90°C 下加热 10 分钟。蒸发挥发性物质, 再将残余物通过制备型 LC-MS 纯化, 得到标题化合物。LC-MS $m/z = 335.3$ (MH^+), $t_R = 0.51$ min, 方法 C。

[0302] 类似地制备以下本发明化合物:

[0303] 2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1-苯基-1H-苯并咪唑. LC-MS: $m/z = 396.9$ (MH^+), $t_R = 0.65$ min, 方法 C。

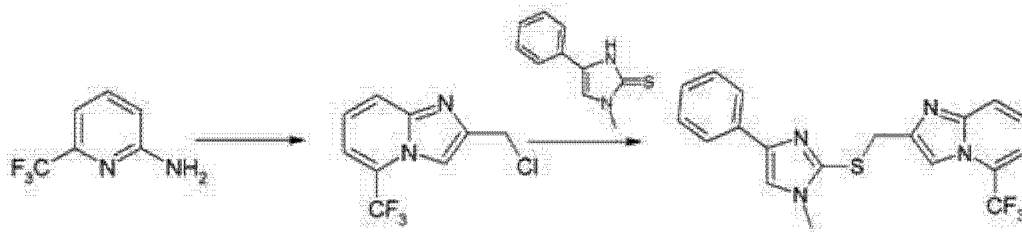
[0304] 2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH^+) $m/z = 381.5$, t_R (min, 方法 A) = 0.68

[0305] 5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH^+) $m/z = 351.4$, t_R (min, 方法 A) = 0.62

[0306] 实施例 4

[0307] 制备 5-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

[0308]



[0309] 将 1,3-二氯丙酮 (0.01 mL, 0.11 mmol) 滴加至 6-三氟甲基-吡啶-2-基胺 (0.016 g, 0.10 mmol) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (1.0 mL) 中的溶液中,使该混合物在室温下放置 2 小时。真空下除去溶剂,所得残余物重新溶解于乙醇 (1.0 mL)。使反应混合物接着在回流下加热 2 小时,再在减压下除去溶剂。依次将 DIPEA (0.05 mL, 0.25 mmol) 和 1-甲基-4-苯基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 (0.017 g, 0.09 mmol) 加至该粗产物在 DMF (1.0 mL) 中的溶液中。然后将该反应混合物在 60°C 下加热 2 h,此后 LC-MS 显示起始物质完全消耗。在减压下除去溶剂,将粗产物使用制备型 LC-MS 纯化,得到标题化合物。LC-MS : m/z = 389.1 (MH⁺), t_R = 0.52 min, 方法 C。

[0310] 类似地制备以下本发明化合物:

[0311] 5-甲基-2-((1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶。LC-MS : m/z = 335.4 (MH⁺), t_R = 0.54 min, 方法 A。

[0312] 5,7-二甲基-2-((1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶。LC-MS : m/z = 349.1 (MH⁺), t_R = 0.61 min, 方法 A。

[0313] 5-氯-2-((1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶。LC-MS : m/z = 355.4 (MH⁺), t_R = 0.69 min, 方法 A。

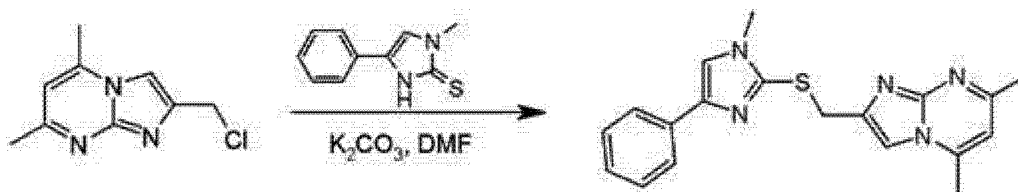
[0314] 6-氯-8-甲基-2-((1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶。LC-MS : m/z = 369.2 (MH⁺), t_R = 0.76 min, 方法 A。

[0315] 2-((1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲腈。LC-MS : m/z = 346.2 (MH⁺), t_R = 0.66 min, 方法 A。

[0316] 实施例 5

[0317] 5,7-二甲基-2-((1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)咪唑并[1,2-a]咪唑

[0318]



[0319] 将 2-氯甲基-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]咪唑 (1.55 g, 0.8 mmol)、1-甲基-4-苯基-1,3-二氢-咪唑-2-硫酮 (1.5 g, 0.8 mmol) 和 K₂CO₃ (3.31 g, 2.4 mmol) 在干燥 DMF (20 mL) 中的混合物在 N₂ 和室温下搅拌过夜。真空除去溶剂之后,使残余物通过制备型 HPLC 纯化,得到标题化合物 (1.31 g, 47%) 为白色固体。LC-MS : m/z = 350.2 (MH⁺), t_R = 2.14 min, 方法 D。

[0320] 类似地制备以下本发明化合物:

[0321] 5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶. LC-MS : m/z = 350.3 (MH^+), t_R = 0.76 min, 方法A。

[0322] 2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-1-苯基-1H-苯并咪唑 (此反应使用DIPEA作为碱进行). LC-MS : m/z = 396.8 (MH^+), t_R = 0.60 min, 方法C。

[0323] 2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (此反应使用DIPEA作为碱在70°C下进行过夜). LC-MS : m/z = 322.1 (MH^+), t_R = 0.36 min, 方法C。

[0324] 8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (此反应使用DIPEA作为碱在60°C下进行1小时). LC-MS : m/z = 335.3 (MH^+), t_R = 0.55 min, 方法A。

[0325] 2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (此反应使用DIPEA作为碱在60°C下进行1小时). LC-MS : m/z = 321.0 (MH^+), t_R = 0.47 min, 方法A。

[0326] 8-甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (此反应使用DIPEA作为碱在60°C下进行1小时). LC-MS : m/z = 321.2 (MH^+), t_R = 0.48 min, 方法A。

[0327] 2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (此反应使用DIPEA作为碱在60°C下进行2小时). LC-MS : m/z = 380.6 (MH^+), t_R = 0.65 min, 方法A。

[0328] 5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (此反应使用DIPEA作为碱在70°C下进行1小时). LC-MS : m/z = 336.3 (MH^+), t_R = 0.54 min, 方法A。

[0329] 5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH^+) : m/z = 337.4, t_R (min, 方法A) = 0.58

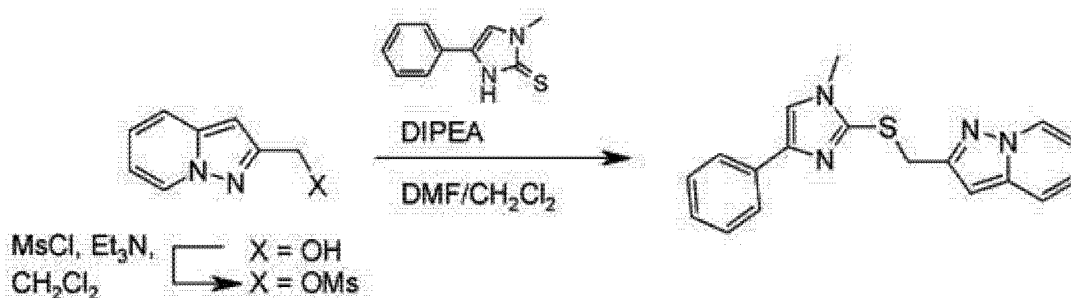
[0330] 5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH^+) : m/z = 351.4, t_R (min, 方法A) = 0.58

[0331] 5-乙基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH^+) : m/z = 350.5, t_R (min, 方法A) = 0.76

[0332] 实施例6

[0333] 2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-吡唑并[1,5-a]吡啶

[0334]



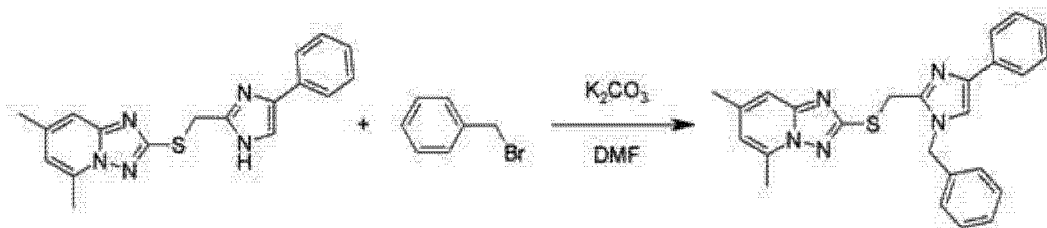
[0335] 在-10°C和N₂下,将甲磺酰氯 (0.149 g, 0.13 mmol) 在二氯甲烷 (2 mL) 中的溶液加至吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基-甲醇 (0.148 g, 0.1 mmol) 和三乙胺 (0.303 g,

0.3 mmol) 在二氯甲烷 (3 mL) 中的溶液中。添加完毕后, 使该混合物在 -10°C 下搅拌 1 小时。加入冰水 (10 mL), 分离有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 再在真空下浓缩, 得到甲磺酸吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基甲基酯为黄色油, 其未经进一步纯化即用于下一步骤。在 -10°C 和 N_2 下, 将此物质 (0.22 g, 0.1 mmol) 在干燥二氯甲烷 (2 mL) 中的溶液加至 1- 甲基 -4- 苯基 -1,3- 二氢 - 咪唑 -2- 硫酮 (0.190 g, 0.1 mmol) 和 DIPEA (0.303 g, 0.3 mmol) 在干燥 DMF (3 mL) 中的溶液中。将此混合物在 0°C 下搅拌 2 小时, 然后在减压下浓缩。通过制备型 HPLC 纯化该残余物, 得到标题化合物 (50 mg, 15%)。LC-MS $m/z = 321.1$ (MH^+), $t_{\text{R}} = 2.16$ min, 方法 F。

[0336] 实施例 7

[0337] 2-(1- 苄基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基硫基) -5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶

[0338]



[0339] 向 5,7- 二甲基 -2-(4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基硫基) -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 (15 mg, 0.045 mmol) 在 DMF (0.5 mL) 中的溶液中加入苄基溴 (5.4 μL , 0.045 mmol) 和碳酸钾 (9.3 mg, 0.067 mmol), 再将所得混合物在 75°C 下搅拌过夜。蒸发挥发性物质, 再将残余物通过制备型 LC-MS 纯化, 得到标题化合物。LC-MS $m/z = 426.3$ (MH^+), $t_{\text{R}} = 1.06$ min, 方法 A。

[0340] 类似地制备以下本发明化合物:

[0341] 2-[1-(4- 氯 - 苄基) -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基硫基] -5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶。LC-MS $m/z = 460.7$ (MH^+), $t_{\text{R}} = 1.16$ min, 方法 A。

[0342] 5,7- 二甲基 -2-(4- 苯基 -1- 丙基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基) -咪唑并 [1,2-a] 嘧啶。LC-MS $m/z = 378.6$ (MH^+), $t_{\text{R}} = 0.80$ min, 方法 A。

[0343] 2-(1- 异丙基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基) -5,7- 二甲基 -咪唑并 [1,2-a] 嘧啶。LC-MS $m/z = 378.6$ (MH^+), $t_{\text{R}} = 0.78$ min, 方法 A。

[0344] 2-(1- 环丙基甲基 -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基) -5,7- 二甲基 -咪唑并 [1,2-a] 嘧啶。LC-MS $m/z = 390.4$ (MH^+), $t_{\text{R}} = 0.83$ min, 方法 A。

[0345] 5,7- 二甲基 -2-[1-(3- 甲基 - 丁基) -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基] -咪唑并 [1,2-a] 嘧啶。LC-MS $m/z = 406.6$ (MH^+), $t_{\text{R}} = 0.99$ min, 方法 A。

[0346] 2-[2-(5,7- 二甲基 -咪唑并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 基甲基硫基) -4- 苯基 -咪唑 -1- 基] - 乙酰胺。LC-MS $m/z = 393.5$ (MH^+), $t_{\text{R}} = 0.52$ min, 方法 A。

[0347] 5,7- 二甲基 -2-[4- 苯基 -1-(四氢 - 吡喃 -4- 基甲基) -1H- 咪唑 -2- 基硫基甲基] -咪唑并 [1,2-a] 嘧啶。LC-MS $m/z = 434.6$ (MH^+), $t_{\text{R}} = 0.77$ min, 方法 A。

[0348] [2-(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基硫基甲基) -4- 苯基 -咪唑 -1- 基] - 乙腈。LC-MS $m/z = 375.2$ (MH^+), $t_{\text{R}} = 0.70$ min, 方法 A。

[0349] 2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶. LC-MS : m/z = 378.5 (MH^+), t_R = 0.79 min, 方法A。

[0350] 2-(1-环丙基甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶. LC-MS : m/z = 390.5 (MH^+), t_R = 0.85 min, 方法A。

[0351] 2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基硫基甲基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙酰胺. LC-MS : m/z = 393.5 (MH^+), t_R = 0.51 min, 方法A。

[0352] [2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙腈. LC-MS : m/z = 375.2 (MH^+), t_R = 0.93 min, 方法A。

[0353] 2-(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶. LC-MS : m/z = 426.2 (MH^+), t_R = 1.08 min, 方法A。

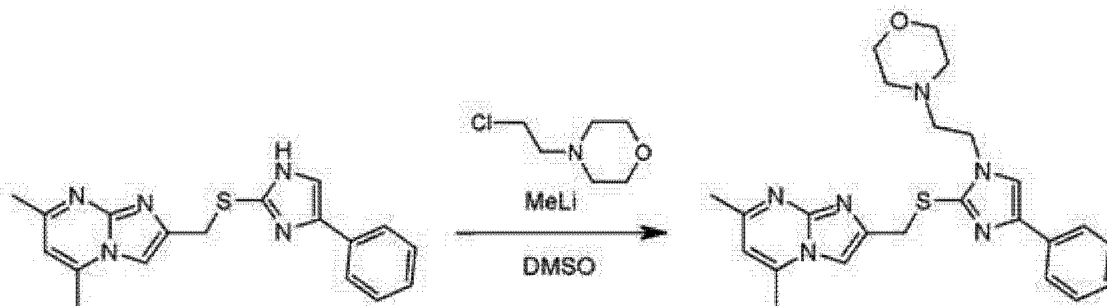
[0354] 2-[1-(4-氯-苄基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶. LC-MS : m/z = 460.5 (MH^+), t_R = 1.18 min, 方法A。

[0355] 2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶. LC-MS : m/z = 364.5 (MH^+), t_R = 0.70 min, 方法A。

[0356] 实施例8

[0357] 5,7-二甲基-2-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶

[0358]



[0359] 将甲基锂在醚中的溶液 (1.60 M, 0.205 mL, 0.328 mmol) 滴加至二甲基亚砜 (2.00 mL, 28.2 mmol) 中, 再在室温下搅拌该混合物 40 分钟。将 5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (0.100 g, 0.298 mmol) 和 *N*-(2-氯乙基)吗啉 (0.0666 g, 0.358 mmol) 在二甲基亚砜中的溶液滴加至产生的 dimsyl 阴离子中。使所得混合物在 80°C 下搅拌 45 分钟。冷却至室温后, 小心加入水, 再将该混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥, 再在真空下除去溶剂。粗产物使用乙酸乙酯: 甲醇 (95:5 v/v) 柱层析, 得到的产物为黄色油状物。使其溶解于最少量的甲醇中, 滴加氯化氢乙醚溶液以使标题化合物的盐酸盐沉淀, 为黄色固体, 其通过过滤收集, 再用醚洗涤 (71 mg, 49%)。LC-MS : m/z = 449.3 (MH^+), t_R = 0.37 min, 方法C。

[0360] 类似地制备以下化合物:

[0361] 4-(2-(2-((8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基硫基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)吗啉, LC-MS (MH^+) : m/z = 456.0, t_R (min, 方法A) = 2.08

[0362] 4-(2-(2-((5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基硫基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)吗啉, LC-MS (MH^+) : m/z = 456.0, t_R (min, 方法A) = 2.16

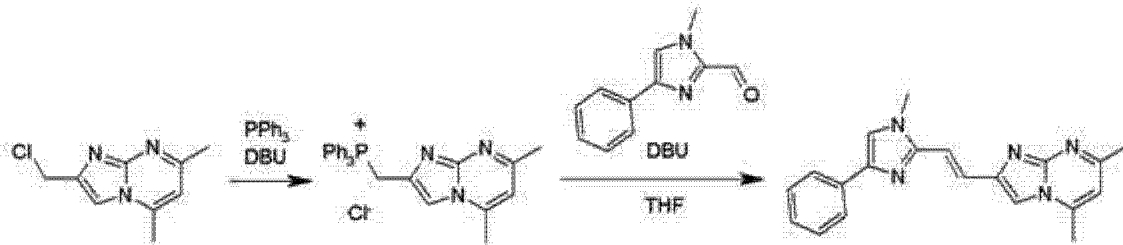
- [0363] 2-(1-异丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 393.5, t_R (min, 方法A) = 0.88
- [0364] 5,7-二甲基-2-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 450.6, t_R (min, 方法A) = 0.55
- [0365] 1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙基}-3-甲基-四氢咪唑-2-酮, LC-MS (MH⁺):m/z = 463.6, t_R (min, 方法A) = 0.66
- [0366] 4-(2-(2-((8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)吗啉, LC-MS (MH⁺):m/z = 417.5, t_R (min, 方法A) = 2.26
- [0367] 4-(2-(2-((5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)吗啉, LC-MS (MH⁺):m/z = 417.5, t_R (min, 方法A) = 2.22
- [0368] 4-(2-(2-(2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)吗啉, LC-MS (MH⁺):m/z = 431.6, t_R (min, 方法A) = 2.26
- [0369] 2-(2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 346.4, t_R (min, 方法A) = 2.5
- [0370] 5,7-二甲基-2-(2-(4-苯基-1-丙基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 360.5, t_R (min, 方法A) = 2.53
- [0371] 2-[2-(1-异丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 360.5, t_R (min, 方法A) = 0.88
- [0372] 2-[2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 346.4, t_R (min, 方法A) = 0.79
- [0373] 1-甲基-3-(2-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-四氢咪唑-2-酮, LC-MS (MH⁺):m/z = 430.5, t_R (min, 方法A) = 0.99
- [0374] 5-甲基-2-{2-[4-苯基-1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 429.6, t_R (min, 方法A) = 0.38
- [0375] 5,7-二甲基-2-{2-[4-苯基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 430.6, t_R (min, 方法A) = 0.46
- [0376] 2-[2-(1-异丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 375.5, t_R (min, 方法A) = 0.8
- [0377] 2-[2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 361.5, t_R (min, 方法A) = 0.7
- [0378] 1-(2-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-3-甲基-四氢咪唑-2-酮, LC-MS (MH⁺):m/z = 445.5, t_R (min, 方法A) = 0.61
- [0379] 5,7-二甲基-2-{2-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 432.5, t_R (min, 方法A) = 0.44
- [0380] 5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1-丙基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并

[1,5-a] 嘧啶, LC-MS (MH⁺) :m/z = 361.5, t_R (min, 方法 A) =0.71

[0381] 实施例 9

[0382] 反式-5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]-嘧啶

[0383]



[0384] 将微波瓶中装入 2-氯甲基-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶盐酸盐 (500 mg, 2.15 mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (16 mL), 氩气通过该混合物鼓泡。向此混合物中加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.350 mL, 2.34 mmol) 和三苯膦 (848 mg, 3.23 mmol)。将该瓶子用卷边帽密封, 再使用微波合成器将该混合物在 140°C 下加热 1 小时。蒸发挥发性物质, 得到粗制 (5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基)-三苯基-氯化物为暗灰色固体 (1.976 g), 其未经进一步纯化即使用。

[0385] 在氩气下将 1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛 (109 mg, 0.585 mmol) 在干燥 THF 中的溶液加至 (5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基)-三苯基-氯化物 (536 mg, 0.585 mmol) 中, 加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (87.5 μL, 0.585 mmol)。使反应混合物在室温下搅拌 3 天, 此后使其在 Celite® 上蒸发。硅胶色谱层析 (梯度洗脱; A:B 0:100 → 100:0 其中 A 是 10% 甲醇/乙酸乙酯, B 是庚烷), 得到标题化合物和起始物质的混合物。将该混合物溶解于干燥的 THF 中, 再在室温下以过夜的反应时间使用 120 mg 醛和 90 μL 二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯再次进行反应。使用上述条件进行色谱层析, 得到标题化合物 (35 mg, 18%) 为棕色固体。LC-MS :m/z = 329.8 (MH⁺), t_R = 0.36 min, 方法 C。

[0386] 类似地制备以下化合物:

[0387] 8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0388] 5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0389] 5,7-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0390] 6,8-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0391] 5,7-二甲基-2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0392] 5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶

[0393] 5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶

[0394] 5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0395] 5-甲基-2-[2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0396] 5,6,7-三甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶

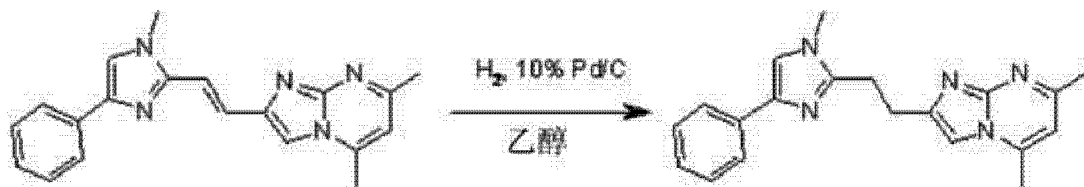
[0397] 5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-7-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶

[0398] 5-甲基-2-[2-[4-苯基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0399] 实施例 10

[0400] 5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶

[0401]



[0402] 向反式-5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (13.0 mg, 0.0395 mmol) 在乙醇 (4 mL) 中的溶液中加入 10% 钯/碳 (9 mg)。任选地可加入催化量的酸如三氟乙酸。鼓泡通过氢气流, 在搅拌下使反应保持在氢气氛下过夜。过滤, 蒸发挥发性物质, 得到标题化合物 (9.8 mg, 75%)。LC-MS :m/z = 332.3 (MH⁺), t_R = 0.37 min, 方法 A。

[0403] 类似地制备以下化合物:

[0404] 8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 318.4, t_R (min, 方法 A) = 2.2

[0405] 5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 318.4, t_R (min, 方法 A) = 2.44

[0406] 5,7-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 332.4, t_R (min, 方法 A) = 2.57

[0407] 6,8-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 332.4, t_R (min, 方法 A) = 2.65

[0408] 5,7-二甲基-2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 LC-MS (MH⁺):m/z = 318.4, t_R (min, 方法 A) = 2.61

[0409] 5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 333.4, t_R (min, 方法 A) = 0.57

[0410] 5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 319.4, tR (min, 方法A) = 0.57

[0411] 5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 332.4, tR (min, 方法A) = 0.71

[0412] 5-甲基-2-[2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 304.4, tR (min, 方法A) = 0.6

[0413] 5,6,7-三甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 347.4, tR (min, 方法A) = 0.63

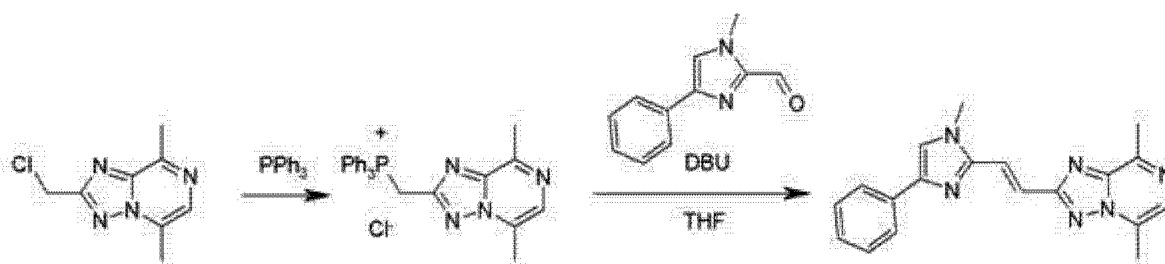
[0414] 5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 395.5, tR (min, 方法A) = 0.8

[0415] 5-甲基-2-{2-[4-苯基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH⁺):m/z = 415.6, tR (min, 方法A) = 0.5

[0416] 实施例 11

[0417] 反式-5,8-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0418]



[0419] 将2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.351 g, 6.87 mmol) 和三苯膦 (1.80 g, 6.87 mmol) 在乙腈 150 mL 中的溶液在回流下加热 12 小时。在真空下除去溶剂,在醚中将残余物浆化,过滤,干燥,得到(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-三苯基-氯化物为灰白色固体 (2.412 g, 74.9%)。LC-MS:m/z = 423.2 ([M-Cl]⁺), tR = 0.86 min, 方法A。

[0420] 在氩气下将1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛 (220 mg, 1.18 mmol) 在干燥 THF 中的溶液加至(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-三苯基-氯化物 (500 mg, 1.18 mmol),再加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (176 μ L, 1.18 mmol)。使反应混合物在室温下搅拌 2 小时,此后在硅胶 (2 g) 上蒸发。硅胶色谱层析 (梯度洗脱;A:B 50:50 \rightarrow 100:0,其中A是乙酸乙酯,B是庚烷),得到标题化合物 (334 mg, 79%) 为灰白色固体。LC-MS:m/z = 331.4 (MH⁺), tR = 0.65 min, 方法A。

[0421] 类似地制备以下化合物,并且未经预先纯化或鉴定即用于制备最终化合物:

[0422] 反式-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙烯基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇

[0423] 反式-(S)-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙烯基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇

基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇

[0424] 反式-8-甲氧基-5-甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0425] 反式-(R)-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]咪唑-2-基)-乙烯基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇

[0426] 反式-8-氟-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0427] 反式-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]咪唑-2-基)-乙烯基]-4-苯基-咪唑-1-基}-2-甲基-丙-2-醇

[0428] 反式-8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]咪唑

[0429] 反式-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-7-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]咪唑

[0430] 反式-7-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]咪唑

[0431] 反式-7-异丙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]咪唑

[0432] 反式-2-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]咪唑

[0433] 反式-7-甲氧基-5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]咪唑

[0434] 反式-5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]咪唑

[0435] 反式-2-{2-[4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]咪唑

[0436] 反式-{5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]咪唑-7-基}-甲醇

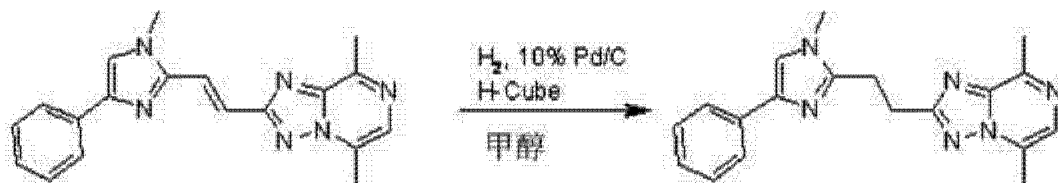
[0437] 反式-8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0438] 反式-5,8-二甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0439] 实施例 12

[0440] 5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0441]



[0442] 使反式-5,8-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]吡嗪 (330 mg, 1.0 mmol) 在甲醇 (50 mL) 中的溶液以 1 mL/min 的流速通过 H-Cube® 连续流动氢化反应器 (ThalesNano) 的 10% Pd/C (THS01111) 小柱, 内部温度 25°C, 氢气压为 1 bar。蒸发挥发性物质, 得到标题化合物 (178 mg, 51%)。LC-MS : m/z = 333.2 (MH^+), t_R = 0.57 min, 方法 A。

[0443] 类似地制备以下化合物:

[0444] 5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-c]嘧啶, LC-MS : m/z = 333.2 (MH^+), t_R = 0.67 min, 方法 E。

[0445] 1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇, LC-MS : m/z = 377.4 (MH^+), t_R = 0.58 min, 方法 A。

[0446] (S)-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇, LC-MS : m/z = 377.4 (MH^+), t_R = 0.58 min, 方法 A。

[0447] (R)-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇, LC-MS : m/z = 377.4 (MH^+), t_R = 0.59 min, 方法 A。

[0448] 1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-2-甲基-丙-2-醇, LC-MS : m/z = 391.8 (MH^+), t_R = 0.64 min, 方法 A。

[0449] 8-甲氧基-5-甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS : m/z = 348.4 ($[M-C1]^+$), t_R = 0.77 min, 方法 E。

[0450] 8-氟-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS : m/z = 322.4 (MH^+), t_R = 0.60 min, 方法 A。

[0451] 8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶, LC-MS : m/z = 347.4 (MH^+), t_R = 0.67 min, 方法 A。

[0452] 5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS : m/z = 361.5 (MH^+), t_R = 0.74 min, 方法 A。

[0453] 7-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶, LC-MS : m/z = 349.4 (MH^+), t_R = 0.63 min, 方法 A。

[0454] 7-异丙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS : m/z = 361.5 (MH^+), t_R = 0.74 min, 方法 A。

[0455] 2-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS : m/z = 369.4 (MH^+), t_R = 0.64 min, 方法 A。

[0456] 7-甲氧基-5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶, LC-MS : m/z = 363.4 (MH^+), t_R = 0.78 min, 方法 A。

[0457] 5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶, LC-MS : m/z = 333.4 (MH^+), t_R = 0.58 min, 方法 A。

[0458] 2-{2-[4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS m/z = 363.4 (MH^+), t_R = 0.62 min, 方法A。

[0459] {5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-甲醇, LC-MS m/z = 349.4 (MH^+), t_R = 0.47 min, 方法A。

[0460] 8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS m/z = 346.4 (MH^+), t_R = 0.93 min, 方法E。

[0461] 5,8-二甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS m/z = 364.4 (MH^+), t_R = 0.70 min, 方法E。

[0462] 药理试验

[0463] PDE10A 酶

[0464] 以多种方式制备活性 PDE10A 酶以用于 PDE 分析 (Loughney, K. *et al. Gene* 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. *et al. Eur J Biochem.* 1999, 266, 1118-1127 和 Soderling, S. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 7071-7076)。PDE10A 可以以全长蛋白或截短蛋白表达, 只要它们表达催化域。PDE10A 可以制备于不同的细胞类型中, 例如昆虫细胞或大肠杆菌。获得催化活化 PDE10A 的方法的实例如下: 通过标准 RT-PCR 将人 PDE10A (氨基酸 440-779, 来自登记号 NP 006652 的序列) 的催化域从全人脑全 RNA 扩增, 再克隆到 pET28a 载体 (Novagen) 的 BamH1 和 Xho1 位置。根据标准操作法进行大肠杆菌中的表达。简而言之, 使质粒转染进入 BL21 (DE3) 大肠杆菌株中, 再使与细胞孵育的 50 mL 培养物生长到 OD600 为 0.4-0.6, 然后用 0.5mM IPTG 诱导蛋白表达。诱导之后, 使细胞在室温下孵育过夜, 此后通过离心收集细胞。使表达 PDE10A 的细胞重新混悬于 12 mL (50 mM TRIS-HCl-pH8.0, 1 mM $MgCl_2$ 和蛋白酶抑制剂)。通过声裂法溶解细胞, 所有细胞溶解后, 根据 Novagen 方案加入 TritonX100。在 Q 琼脂糖中部分纯化 PDE10A, 收集大多数活性级分。

[0465] PDE10A 抑制作用分析

[0466] PDE10A 分析例如可以如下进行: 在 60 μ L 样品中进行该分析, 该样品中含有固定量的相关 PDE 酶 (足以转化 20-25% 的环核甙酸底物)、缓冲液 (50 mM HEPES 7.6; 10mM $MgCl_2$; 0.02% Tween20)、0.1mg/ml BSA、225 pCi 的 3H -标记的环核甙酸底物、最终浓度 5 nM 的氚标记的 cAMP 和不同量的抑制剂。通过添加环核甙酸底物引发反应, 再使反应在室温下进行 1 小时, 然后通过 15 μ L 8 mg/mL 硅酸钇 SPA 珠 (Amersham) 混合来终止反应。在暗处使该珠放置 1 小时, 接着在 Wallac 1450 Microbeta 计数器中对板计数。可以将测定的信号转化成相对于未抑制对照 (100%) 的活性, 而 IC_{50} 值可以使用扩展到 EXCEL 的 Xlfit 来计算。

[0467] 在本发明上下文中, 在 60 μ L 分析缓冲液 (50 mM HEPES pH 7.6; 10mM $MgCl_2$; 0.02% Tween20) 中进行该分析, 该分析缓冲液中含有足以转化 20-25% 的 10 nM 3H -cAMP 的 PDE10A 和不同量的抑制剂。1 小时孵育之后, 通过添加 15 μ L 8 mg/mL 硅酸钇 SPA 珠 (Amersham) 使反应终止。在暗处使该珠放置 1 小时, 接着在 Wallac 1450 Microbeta 计数器中对板计数。通过非线性回归使用 Xlfit (IDBS) 来计算 IC_{50} 值。

[0468] 试验结果显示, 测试的本发明化合物抑制 PDE10A 酶, IC_{50} 值低于 700 nM。

[0469] 试验结果显示, 大多数本发明化合物的 IC_{50} 值 <1500nM, 许多化合物 <100nM, 一些

化合物 <50nM, 有一些的 IC_{50} 值 <10nM。

[0470] 苯环己哌啶 (PCP) 诱发的过兴奋

[0471] 使用重量为 20-25g 的雄性小鼠 (NMRI, Charles River)。每组使用 8 只小鼠, 接受测试化合物 (5 mg/kg) 加 PCP (2.3 mg/kg), 包括接受测试化合物的溶媒加 PCP 或者仅注射溶媒的平行对照组。注射体积为 10 ml/kg。试验是在安静房间中的正常光线条件下进行的。经口注入测试物质, 60 min 后注射 PCP, 其通过皮下给予。

[0472] 注射 PCP 之后即使小鼠分别置于特别设计的试验笼子 (20 cm x 32 cm) 中。通过 5X8 红外光源和距离 4 cm 的光电池测定活性。光线在该笼子底以上 1.8 cm 处通过该笼子。运动数的记录需要中断邻近的光束, 由此避免由小鼠的静止运动引起的计数。

[0473] 以 5 分钟间隔记录运动达 1 小时的时间。按以下方式在 1 小时行为测试期间根据总计数计算药物效能:

[0474] 通过不存在 PCP 时的溶媒治疗诱发的平均运动用作基线。由此计算 PCP 的 100% 效能为总运动数减去基线。由此通过总运动数减去基线来测定接受试验化合物组的应答, 以平行 PCP 对照组中记录的类似结果的百分数表示。将百分应答转换成百分抑制。

[0475] 试验结果显示, 测试的本发明化合物是体内有活性的化合物, 其抑制 PCP 诱发的过兴奋达到上文表 2 中所示的 %。