



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102143752 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 10

(21) 申请号 200980134364. 6

(22) 申请日 2009. 08. 04

(30) 优先权数据

61/086, 406 2008. 08. 05 US

61/118, 088 2008. 11. 26 US

61/218, 311 2009. 06. 18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 03. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/052754 2009. 08. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/017236 EN 2010. 02. 11

(73) 专利权人 奥默罗斯公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 尼尔·S·库特歇尔

珍妮弗·林恩·盖奇

尼尔·托马斯·惠勒

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int. Cl.

A61K 31/54 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2005070419 A1, 2005. 08. 04,

GILCHRIST, THOMAS L. ET AL. Formation of pyridazino[6, 1-c][1, 4]oxazin-8(7H)-ones by intramolecular cycloaddition of azoalkenes. 《JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY》. 1987, 2517-2522.

审查员 肖西祥

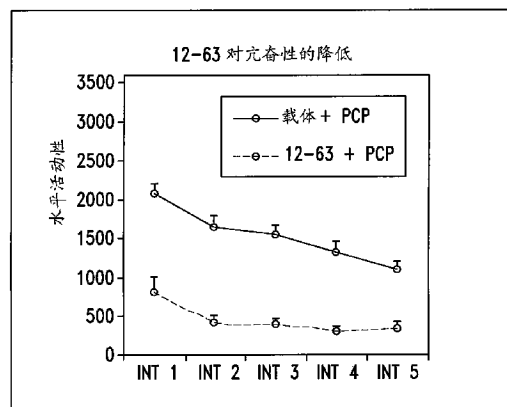
权利要求书3页 说明书54页 附图10页

(54) 发明名称

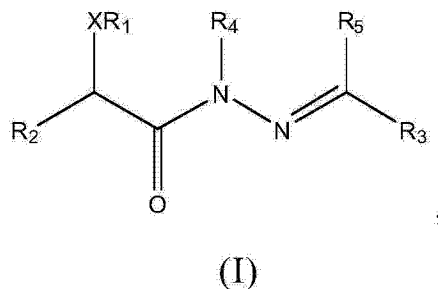
PDE10 抑制剂以及相关组合物和方法

(57) 摘要

本发明公开了抑制 PDE10 的化合物, 其具有治疗不同疾病状况的功效, 所述疾病状况包括 (但不限于) 精神障碍、焦虑性障碍、运动障碍和 / 或神经疾病, 例如帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、脑炎、恐怖症、癫痫、失语症、贝尔氏麻痹、脑性瘫痪、睡眠障碍、疼痛、妥瑞氏综合症、精神分裂症、妄想症、药物诱发性精神病和惊恐症、强迫症。还提供了所述化合物的药物可接受的盐、立体异构体、溶剂合物和前药。还公开了含有与药物可接受的载体结合的化合物的组合物, 以及涉及将其用于在有需要的温血动物中抑制 PDE10 的方法。



1. 具有以下结构 (I) 的化合物或者其药物可接受的盐或立体异构体在制备抑制温血动物中 PDE10 的药物中的用途：



其中：

X 为 -O- 或 -S-；

R₁ 为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 芳烷基、芳基、-(CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃ 或 -(CH₂)_nN(CH₃)₂；

R₂ 和 R₃ 相同或不同，并且独立地为取代或未取代的杂环基，或者取代或未取代的芳基；

R₄ 和 R₅ 相同或不同，并且独立地为氢、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

n 为 1、2、3、4、5 或 6；并且

m 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

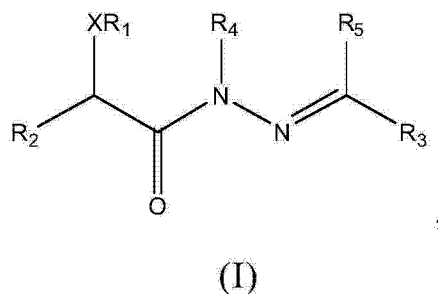
其中

各个杂环基为 4 至 7 元单环杂环或 7 至 10 元双环杂环，其是饱和、不饱和或芳香的，且其含有 1 至 4 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子；

各个芳基包含 6 至 18 个碳原子和至少一个芳香族环；

各个取代基选自卤素、羟基、氧代、氰基、硝基、亚胺基、硫代、氨基、烃基氨基、二烃基氨基、烃基、烃氧基、烃硫基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环和杂环烷基、和 -NR_aR_b、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aC(=O)NR_aNR_b、-NR_aC(=O)OR_b-NR_aSO₂R_b、-C(=O)R_a、-C(=O)OR_a、-C(=O)NR_aR_b、-OC(=O)NR_aR_b、-OR_a、-SR_a、-SOR_a、-S(=O)₂R_a、-OS(=O)₂R_a、-S(=O)₂OR_a、=NSO₂R_a 和 -SO₂NR_aR_b，R_a 和 R_b 可以相同或不同，并且独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基；其中，所述烷基含有 1 至 6 个碳原子。

2. 具有以下结构 (I) 的化合物或者其药物可接受的盐或立体异构体在制备用于治疗有需要的温血动物中的神经疾病的药物中的用途：



其中：

X 为 -O- 或 -S-；

R₁ 为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 芳烷基、芳基、-(CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃ 或 -(CH₂)_nN(CH₃)₂；

R₂ 和 R₃ 相同或不同，并且独立地为取代或未取代的杂环基，或者取代或未取代的芳基；

并且

R_4 和 R_5 相同或不同,并且独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

n 为 1、2、3、4、5 或 6;并且

m 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

其中

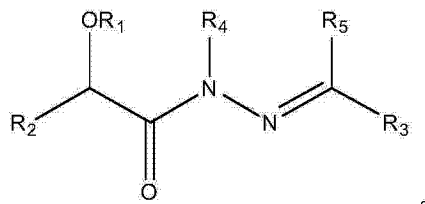
各个杂环基为 4 至 7 元单环杂环或 7 至 10 元双环杂环,其是饱和、不饱和或芳香的,且其含有 1 至 4 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子;

各个芳基包含 6 至 18 个碳原子和至少一个芳香族环;

各个取代基选自卤素、羟基、氧代、氰基、硝基、亚胺基、硫代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烯基、炔基、炔氧基、炔硫基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环和杂环烷基、和 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aNR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-S(=O)_2R_a$ 、 $-OS(=O)_2R_a$ 、 $-S(=O)_2OR_a$ 、 $=NSO_2R_a$ 和 $-SO_2NR_aR_b$, R_a 和 R_b 可以相同或不同,并且独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基;其中,所述烷基含有 1 至 6 个碳原子。

3. 如权利要求 2 所述的用途,其中所述神经疾病选自精神障碍、焦虑性障碍、运动障碍和/或神经疾病,例如帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、脑炎、恐怖症、癫痫、失语症、贝尔氏麻痹、脑性瘫痪、睡眠障碍、疼痛、妥瑞氏综合症、精神分裂症、妄想症、双相性精神障碍、创伤后应激障碍、药物诱发性精神病、惊恐症、强迫症、注意力缺陷症、破坏性行为障碍、自闭症、抑郁症、痴呆、认知障碍、癫痫、失眠症和多发性硬化。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的用途,其中所述化合物具有以下结构 (II):



(II)

5. 如权利要求 4 所述的用途,其中 R_4 和 R_5 为氢。

6. 如权利要求 4 或 5 所述的用途,其中 R_1 为 C_{1-6} 烷基。

7. 如权利要求 6 所述的用途,其中 R_1 为甲基。

8. 如权利要求 6 所述的用途,其中 R_1 为乙基。

9. 如权利要求 6 所述的用途,其中 R_1 为异丙基。

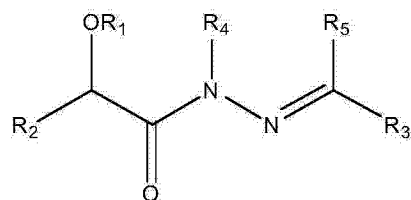
10. 如权利要求 4 至 9 中任一权利要求所述的用途,其中 R_3 为取代的苯基。

11. 如权利要求 10 所述的用途,其中 R_3 为 4-溴-3,5-二甲氧基苯基。

12. 如权利要求 4 至 11 中任一权利要求所述的用途,其中 R_2 为取代或未取代的苯基。

13. 如权利要求 4 至 11 中任一权利要求所述的用途,其中 R_2 为取代或未取代的杂芳基。

14. 具有以下结构 (II) 的化合物:



(II)

或者其药物可接受的盐或立体异构体,

其中:

R_1 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ 或 $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$;

R_2 和 R_3 相同或不同;

R_2 独立地为取代或未取代的杂环基、取代的苯基或者取代或未取代的萘基;

R_3 独立地为取代或未取代的杂环基,或者取代或未取代的芳基;并且

R_4 和 R_5 相同或不同,并且独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

n 为 1、2、3、4、5 或 6;并且

m 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

其中

各个杂环基为 4 至 7 元单环杂环或 7 至 10 元双环杂环,其是饱和、不饱和或芳香的,且其含有 1 至 4 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子;

各个芳基包含 6 至 18 个碳原子和至少一个芳香族环;

各个取代基选自卤素、羟基、氧代、氰基、硝基、亚胺基、硫代、氨基、烃基氨基、二烃基氨基、烃基、烃氧基、烃硫基、卤代烃基、芳基、芳烃基、杂芳基、杂芳基烃基、杂环和杂环烃基、和 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aNR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b-NR_aSO_2R_b$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-S(=O)_2R_a$ 、 $-OS(=O)_2R_a$ 、 $-S(=O)_2OR_a$ 、 $=NSO_2R_a$ 和 $-SO_2NR_aR_b$, R_a 和 R_b 可以相同或不同,并且独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、芳烃基、杂环基;其中,所述烷基含有 1 至 6 个碳原子。

15. 如权利要求 14 所述的化合物,其中 R_4 和 R_5 为氢。

16. 如权利要求 14 或 15 所述的化合物,其中 R_1 为 C_{1-6} 烷基。

17. 如权利要求 16 所述的化合物,其中 R_1 为甲基。

18. 如权利要求 16 所述的化合物,其中 R_1 为乙基。

19. 如权利要求 16 所述的化合物,其中 R_1 为异丙基。

20. 如权利要求 14 至 19 中任一权利要求所述的化合物,其中 R_3 为取代的苯基。

21. 如权利要求 20 所述的化合物,其中 R_3 为 4-溴-3,5-二甲氧基苯基。

22. 如权利要求 14 至 21 中任一权利要求所述的化合物,其中 R_2 为取代的苯基。

23. 如权利要求 14 至 21 中任一权利要求所述的化合物,其中 R_2 为取代或未取代的杂芳基。

24. 药物组合物,其包含权利要求 14 至 23 中任一权利要求所述的化合物和药物可接受的载体或稀释剂。

PDE10 抑制剂以及相关组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请依照 35U.S.C. § 119(e), 要求 2008 年 8 月 5 日提交的第 61/086,406 号美国临时专利申请、2008 年 11 月 26 日提交的第 61/118,088 号美国临时专利申请以及 2009 年 6 月 18 日提交的第 61/218,311 号美国临时专利申请的权益, 这些申请以引用的方式整体合并入本文。

背景技术

技术领域

[0003] 本发明一般地涉及具有与 PDE10 抑制剂同样活性的化合物, 还涉及含有该化合物的组合物, 以及通过向有需要的温血动物给予这样的化合物以治疗各种疾病的方法。

[0004] 相关技术说明

[0005] 环核苷酸磷酸二酯酶 (PDE) 代表酶的较大超家族, 已知 PDE 具有模块结构, 其带有与羧基末端接近的保守催化域, 并且调节域或基序通常靠近氨基末端。PDE 超家族目前包括十一个 PDE 家族中的大于二十个不同的基因亚群 (Lugnier, C., "Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents. (环核苷酸磷酸二酯酶 (PDE) 超家族: 特效治疗剂的新目标)" Pharmacol Ther. 2006 Mar; 109(3): 366-98)。

[0006] 最近由三个不同的研究组同时报道公开了一种 PDE, PDE10 (Fujishige 等, "Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and cGMP (PDE10A) (水解 cAMP 和 cGMP 的新颖人类磷酸二酯酶 (PDE10A) 的克隆及表征)," J Biol Chem 1999, 274: 18438-18445; Loughney 等, "Isolation and characterization of PDE10A, a novel human 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE10A, 新颖的人类 3', 5'-环核苷酸磷酸二酯酶的分离和表征)," Gene 1999, 234: 109-117; Soderling 等, "Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A (双底物磷酸二酯酶基因家族: PDE10A 的分离和表征)," Proc Natl Acad Sci USA 1999, 96: 7071-7076)。PDE10 具有同时水解 cAMP 和 cGMP 的能力; 然而, cAMP 的 K_m 约为 $0.05 \mu M$, 而 cGMP 的 K_m 为 $3 \mu M$ 。此外, 对 cAMP 水解的 V_{max} 比 cGMP 的低五倍。由于这些动力学, PDE10 对 cGMP 的水解在体外被 cAMP 有效抑制, 这表明 PDE10 可以在体内发挥抑制 cAMP 的 cGMP 磷酸二酯酶的作用。与 PDE8 或 PDE9 不同, PDE10 由具有 $2.6 \mu M$ IC_{50} (50% 抑制浓度) 的 IBMX 抑制。(参见 Soderling 和 Beavo, "Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterases and new functions (cAMP 和 cGMP 的信号调节: 新的磷酸二酯酶和新的功能)," Current Opinion in Cell Biology, 2000, 12: 174-179)。

[0007] PDE10 包含两个氨基末端结构域, 其类似于 PDE2、PDE5 和 PDE6 的 cGMP 结合域, 其是贯穿于多种蛋白质的保守结构域。由于此结构域的宽泛的保守, 其目前被称为 GAF 结构

域（对于 GAF 蛋白：cGMP 结合磷酸二酯酶；蓝藻细菌（cynobacterial）鱼腥藻（Anabaena）腺苷酸环化酶；以及大肠杆菌转录调节子 fh1A）。尽管在 PDE2、PDE5 和 PDE6 中，GAF 结构域结合 cGMP，在所有情况下这可能不是该结构域的首要功能（如，不认为大肠杆菌合成 cGMP）。有趣的是，PDE10 的体外结合研究表明 cGMP 结合的解离常数 (K_d) 远高于 $9\ \mu\text{M}$ 。因为不认为 cGMP 的体内浓度能够达到大多数细胞中的这么高的水平，其很可能是通过调节增加了 cGMP 的 PDE10 亲合性，或者在 PDE10 中的 GAF 结构域的首要功能可能是其它而非 cGMP 结合。

[0008] PDE 家族的酶抑制剂已广泛地用于治疗用途的宽泛指示。PDE 指示剂报道的治疗用途包括变态反应、突出的肺部疾病 (obtrusive lung disease)、高血压、肾癌、咽峡炎、充血性心力衰竭、抑郁症与勃起功能障碍 (WO 01/41807 A2)。PDE 的其它抑制剂已披露用于治疗缺血性心脏疾病（第 5,693,652 号美国专利）。更具体地说，已披露将 PDE10 的抑制剂用于治疗某些神经和精神性疾病，其包括帕金森氏病、亨廷顿氏症、精神分裂症、妄想症、药物诱发性精神病和惊恐以及强迫症（第 2003/0032579 号美国专利申请）。已经显示 PDE10 在脑区域的神经元中高水平地存在，所述脑区域的神经元与很多神经和精神疾病相关。通过抑制 PDE10 的活性，在神经元中 cAMP 和 cGMP 的水平提高，由此这些神经元起作用的能力得以改善。因此，相信 PDE10 的抑制用于不同种类的疾病状况或疾病的治疗，其将受益于神经元内 cAMP 和 cGMP 水平的提高，包括上述那些神经的、精神病的、焦虑和 / 或运动障碍。

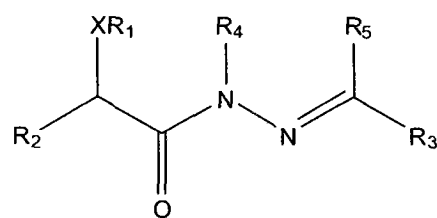
[0009] 尽管关于 PDE10 的抑制已取得了进展，但在该领域中对于 PDE10 抑制剂仍存在需求，还需要治疗受益于此的各种疾病状况和 / 或疾病。

[0010] 发明简述

[0011] 简要地讲，本发明基本上涉及具有与 PDE10 抑制剂同样活性的化合物，还涉及它们制备和使用的方法，还涉及含有它们的药物组合物。

[0012] 在一个实施方案中，该化合物具有以下通用结构 (I)：

[0013]

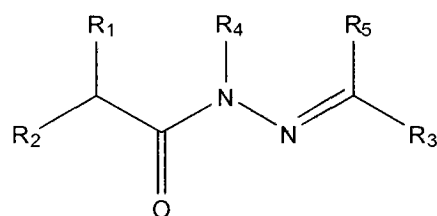


(I)

[0014] 包括其药物可接受的盐、立体异构体、溶剂合物和前药，其中 X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 为如下所定义。

[0015] 在另一个实施方案中，该化合物具有以下通用结构 (IV)：

[0016]



(IV)

[0017] 包括其药物可接受的盐、立体异构体、溶剂合物和前药,其中 X、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 为如下所定义。

[0018] 本发明的化合物在广泛的治疗应用中使用,并可被用来治疗多种得益于尤其在神经元中 cAMP 和 cGMP 水平提高的疾病状况或疾病,其包括(但不限于)神经疾病,例如精神障碍、焦虑性障碍、运动障碍和/或神经疾病,例如帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、脑炎、恐怖症、癫痫、失语症、贝尔氏麻痹、大脑性麻痹、睡眠障碍、疼痛、妥瑞氏综合症、精神分裂症、妄想症、双相性精神障碍、创伤后应激障碍、药物诱发性精神病、惊恐症、强迫症、注意力缺陷症、破坏性行为障碍、自闭症、抑郁症、痴呆、认知障碍、癫痫、失眠症和多发性硬化。

[0019] 本发明的方法包括向包括人类的有需要的哺乳动物给予有效量的上述结构的化合物,通常为药物组合物的形式。因此,在其它实施方案中,所公开的药物组合物含有与药物可接受的载体或稀释剂组合的一种或多种上述结构的化合物。

[0020] 参照以下详述,本发明的这些和其它方面将是显而易见的。为此,在本文中更具体地描述了某些背景信息、步骤、化合物和/或组合物的所提及的各种参考文献,它们各自以引用的方式整体合并入本文中。

[0021] 附图简述

[0022] 图 1 表明,与载体对照相比,本发明的化合物 12-63(如在实施例 12 的表 1 中所确定的)显著降低了小鼠在精神刺激剂(PCP)所诱发的精神病模型中的亢奋性。

[0023] 图 2 表明,与载体对照相比,本发明的化合物 12-55(如在实施例 12 的表 1 中所确定的)显著降低了小鼠在 PCP 所诱发的精神病模型中的亢奋性。

[0024] 图 3 表明,与载体对照相比,本发明的化合物 12-60(如在实施例 12 的表 1 中所确定的)显著降低了小鼠在 PCP 所诱发的精神病模型中的亢奋性。

[0025] 图 4 表明,与载体对照相比,本发明的化合物 12-44(如在实施例 12 的表 1 中所确定的)显著降低了在精神病 CAR 模型中训练的小鼠的条件性回避反应(CAR)。

[0026] 图 5A 和 5B 表明,与载体对照相比,本发明的化合物 12-63(如在实施例 12 的表 1 中所确定的)显著降低了在 PCP 所诱发的精神病模型中小鼠的亢奋性(图 5A)以及与载体对照相比,显著降低了在精神病 CAR 模型中训练的小鼠的条件性回避反应(CAR)(图 5B)。

[0027] 图 6A 和 6B 表明,与载体对照相比,本发明的化合物 12-104(如在实施例 12 的表 1 中所确定的)显著降低了在 PCP 所诱发的精神病模型中小鼠的亢奋性(图 6A)以及与载体对照相比,显著降低了在精神病 CAR 模型中训练的小鼠的条件性回避反应(CAR)(图 6B)。

[0028] 图 7A 和 7B 表明,与载体对照相比,本发明的化合物 12-114(如在实施例 12 的表 1 中所确定的)显著降低了在 PCP 所诱发的精神病模型中小鼠的亢奋性(图 7A)以及与载体对照相比,显著降低了在精神病 CAR 模型中训练的小鼠的条件性回避反应(CAR)(图 7B)。

[0029] 图 8A 和 8B 表明,与载体对照相比,本发明的化合物 12-132(如在实施例 12 的表 1 中所确定的)显著降低了在 PCP 所诱发的精神病模型中小鼠的亢奋性(图 8A)以及与载体对照相比,显著降低了在精神病 CAR 模型中训练的小鼠的条件性回避反应(CAR)(图 8B)。

[0030] 图 9A 和 9B 表明,与载体对照相比,本发明的化合物 12-134(如在实施例 12 的表 1 中所确定的)以剂量依赖的方式显著降低了在 PCP 所诱发的精神病模型中小鼠的亢奋性(图 9A)以及与载体对照相比,以剂量依赖的方式显著降低了在精神病 CAR 模型中训练的小鼠的条件性回避反应(CAR)(图 9B)。

[0031] 图 10A 和 10B 表明,与载体对照相比,本发明的化合物 12-115(如在实施例 12 的表 1 中所确定的)以剂量依赖的方式显著降低了在 PCP 所诱发的精神病模型中小鼠的亢奋性(图 10A)以及与载体对照相比,显著降低了在精神病 CAR 模型中训练的小鼠的条件性回避反应(CAR)(图 10B)。

[0032] 图 11A 和 11B 表明,与载体对照相比,本发明的化合物 12-140 (如在实施例 12 的表 1 中所确定的) 以剂量依赖的方式显著降低了在 PCP 所诱发的精神病模型中小鼠的亢奋性 (图 11A) 以及与载体对照相比,以剂量依赖的方式显著降低了在精神病 CAR 模型中训练的小鼠的条件性回避反应 (CAR) (图 11B)。

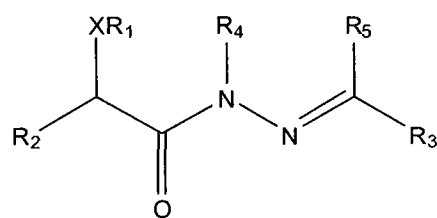
[0033] 图 12A 和 12B 表明,与载体对照相比,本发明的化合物 12-142(如在实施例 12 的表 1 中所确定的)显著降低了在 PCP 所诱发的精神病模型中小鼠的亢奋性(图 12A)以及
与载体对照相比,显著降低了在精神病 CAR 模型中训练的小鼠的条件性回避反应(CAR)(图 12B)。

[0034] 详述

[0035] 如上所述,本发明基本上涉及作为 PDE10 抑制剂使用的化合物,还涉及它们制备和使用的方法,还涉及含有它们的药物组合物。

[0036] 在一个实施方案中, PDE10 抑制剂具有以下通用结构 (I):

[0037]



(I)

[0038] 或其药物可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或前药,

[0039] 其中：

[0040] X 为 -O- 或 -S-;

[0041] R_1 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 芳基、芳基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ 或 $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$;

[0042] R_2 和 R_3 相同或不同, 并且独立地为取代或未取代的杂环基, 或者取代或未取代的芳基;

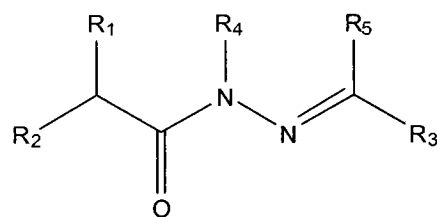
[0043] R_4 和 R_5 相同或不同,并且独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0044] n 为 1、2、3、4、5 或 6；并且

[0045] m 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

[0046] 在另一个实施方案中，PDE10 抑制剂具有以下结构 (IV)：

[0047]



[0048] 或其药物可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或前药，

[0049] 其中：

[0050] R_1 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 芳基、芳基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ 或 $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$ ；

[0051] R_2 为取代或未取代的芳基；

[0052] R_3 为取代或未取代的杂环基，或者取代或未取代的芳基；并且

[0053] R_4 和 R_5 相同或不同，并且独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0054] n 为 1、2、3、4、5 或 6；并且

[0055] m 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

[0056] 如本文所使用的，上述术语具有以下含义：

[0057] “氨基”是指 $-NH_2$ 自由基。

[0058] “氰基”是指 $-CN$ 自由基。

[0059] “羟基 (Hydroxy)”或“羟基 (hydroxyl)”是指 $-OH$ 自由基。

[0060] “亚氨基”是指 $=NH$ 取代基。

[0061] “硝基”是指 $-NO_2$ 自由基。

[0062] “氧代”是指 $=O$ 取代基。

[0063] “硫代”是指 $=S$ 取代基。

[0064] “ C_{1-6} 烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链、非环或环、不饱和或饱和的脂肪烃类自由基。典型的饱和直链烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基等等；而饱和支链烷基包括异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基等等。典型的饱和环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等等；而不饱和环烷基包括环戊烯基、环己烯基等等。不饱和烷基在相邻碳原子间含有至少一个双键或三键（分别是指“烯基”或“炔基”）。典型的直链和支链烯基包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基等等；而典型的直链和支链炔基包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基等等。

[0065] “ C_{1-6} 亚烷基”或“ C_{1-6} 亚烷基链”是指直链或支链二价烃链，其将分子的其余部分与自由基连接，仅由饱和或不饱和（即含有一个或多个双和/或三键）的碳和氢组成，且具有一至六个碳原子，例如，亚甲基、乙烯基、丙烯基、正丁烯基、亚乙烯基、亚丙烯基、正亚丁烯基、1,3-亚丙烯基、正丁炔基 (n-butynylene) 等等。该亚烷基链通过单键或双键与分子

的其余部分连接或者通过单键或双键与自由基连接。亚烃基链与分子的其余部分和自由基连接的连接点能够通过该链中的一个碳或任何两个碳。

[0066] “ C_{1-6} 烃氧基”是指式 $-OR_a$ 的自由基, 其中 R_a 是如上所述的烃基自由基, 例如甲氧基、乙氧基等等。

[0067] “芳基”是指烃环体系自由基, 其包含氢、6 至 18 个碳原子和至少一个芳香族环。芳基自由基可以是单环、双环、三环或四环体系, 其可包括稠合或桥联环体系。芳基自由基包括但不限于衍生自如下的芳基自由基: 醋蒽烯 (aceanthrylene)、苌烯、醋菲烯 (acephenanthrylene)、蒽、蒹、苯、屈、荧蒽、芴、不对称引达省 (as-indacene)、对称引达省 (s-indacene)、茚满、茚、萘、非那烯、菲、七曜烯 (pleiadene)、芘和亚三苯基。

[0068] “ C_{1-6} 芳烃基”是指式 $-R_b-R_c$ 的自由基, 其中 R_b 是如上定义的亚烃基链并且 R_c 是如上定义的一个或多个芳基自由基, 例如, 苯基、二苯甲基等等。

[0069] “环烃基”或“碳环”是指稳定的仅由碳和氢原子组成的非芳香单环或多环烃自由基, 其可包括稠合或桥联环体系, 其具有三至十五个碳原子, 优选地具有三至十个碳原子, 并且其是饱和或不饱和的, 且通过单键与分子的其余部分连接。单环自由基包括, 例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环自由基包括, 例如, 金刚烷基、降蒎基 (norbornyl)、萘烷基 (decalinyl)、7, 7-二甲基-二环 [2. 2. 1] 庚基等等。

[0070] “卤”或“卤素”是指溴、氯、氟和碘。

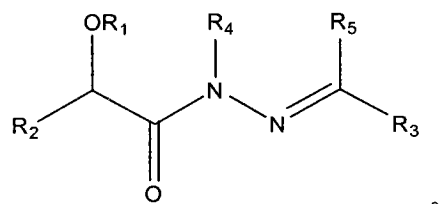
[0071] “ C_{1-6} 卤代烃基”是指如上定义的 C_{1-6} 烃基自由基, 其被如上定义的一个或多个卤自由基取代, 例如, 三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2, 2, 2-三氟乙基、1, 2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1, 2-二溴乙基等等。

[0072] “杂环”或“杂环基”指 4 至 7 元单环杂环或 7 至 10 元双环杂环, 其是饱和、不饱和或芳香的, 且其含有 1 至 4 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子, 其中氮和硫杂原子可被任选地氧化, 并且氮杂原子可被任选地季铵化、其包括双环, 其中上述任何杂环可与苯环稠合。该杂环可通过任何杂原子或碳原子连接。在本文中芳香杂环是指“杂芳基”, 并且包括 (但不限于) 呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡咯基、吲哚基、异吲哚基、噁吲哚基 (azaindoly1)、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噌啉基、酞嗪基、噁二唑基、噻二唑基、苯并异噁唑基、三唑基、四唑基、吲唑基和喹唑啉基。除了上文列出的杂芳基外, 杂环还包括吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基等等。此外, 杂环还包括苯并噻吩-2-基、2, 3-二氢苯并-1, 4-二氧杂环己烯-6-基、苯并-1, 3-二氧代-5-基等等。

[0073] 本文所使用的术语“取代的”(例如, 在取代杂环或取代芳基的上下文中)是指至少一个氢原子被取代基代替。本发明上下文中的“取代基”包括卤素、羟基、氧代、氰基、硝基、亚胺基、硫代、氨基、烃基氨基、二烃基氨基、烃基、烃氧基、烃硫基、卤代烃基、芳基、芳烃基、杂芳基、杂芳基烃基、杂环和杂环烃基、和 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-S(=O)_2R_a$ 、 $-OS(=O)_2R_a$ 、 $-S(=O)_2OR_a$ 、 $=NSO_2R_a$ 和 $-SO_2NR_aR_b$ 。在上文中, 上下文中的 R_a 和 R_b 可以相同或不同, 并且独立地为氢、烃基、卤代烃基、环烃基、芳基、芳烃基、杂环基。此外, 上述取代基可进一步被一个或多个上述取代基取代。

[0074] 在结构 (I) 的其它的实施方案中, X 为 -O- 且该化合物具有以下结构 (II) :

[0075]



(II)

[0076] 在结构 (II) 的更具体的实施方案中 :

[0077] R_1 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 芳烷基、芳基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ 或 $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$;

[0078] R_2 为取代或未取代的杂环基、取代的苯基或者取代或未取代的萘基 ;

[0079] R_3 为取代或未取代的杂环基, 或者取代或未取代的芳基 ; 并且

[0080] R_4 和 R_5 相同或不同, 并且独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基 ;

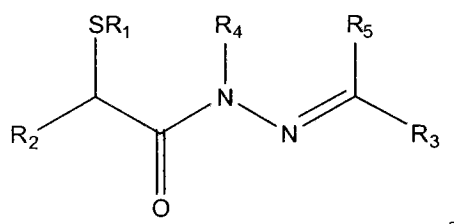
[0081] n 为 1、2、3、4、5 或 6 ; 并且

[0082] m 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

[0083] 在结构 (II) 的具体的实施方案中, R_4 和 R_5 相同或不同, 并且独立地为氢或 C_{1-6} 烷基 (例如诸如, 氢), R_1 是 C_{1-6} 烷基 (例如诸如, 甲基、乙基或异丙基), R_3 是取代的苯基 (例如诸如, 3,4,5-三甲氧基苯基或 4-溴-3,5-二甲氧基苯基) 和 / 或 R_2 为取代或未取代的苯基 (例如诸如, 4-吗啉基苯基或 4-(1H-吡唑-1-基) 苯基)、取代或未取代的萘, 或取代或未取代的杂芳基。

[0084] 在结构 (I) 的其它的进一步的实施方案中, X 为 -S- 且该化合物具有以下结构 (III) :

[0085]



(III)

[0086] 在结构 (III) 的更具体的实施方案中 :

[0087] R_1 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ 或 $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$;

[0088] R_2 和 R_3 相同或不同, 并且独立地为取代或未取代的杂环基, 或者取代或未取代的芳基 ; 并且

[0089] R_4 和 R_5 相同或不同, 并且独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基 ;

[0090] n 为 1、2、3、4、5 或 6 ; 并且

[0091] m 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

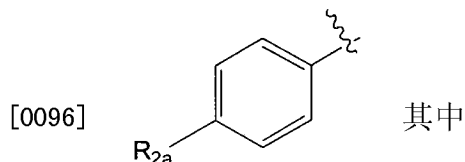
[0092] 在结构 (III) 的具体的实施方案中, R_4 和 R_5 相同或不同, 并且独立地为氢或 C_{1-6} 烷基 (例如诸如, 氢), R_1 是 C_{1-6} 烷基 (例如诸如, 甲基、乙基或异丙基), R_3 是取代的苯基 (例

如诸如, 3,4,5-三甲氧基苯基或 4-溴-3,5-二甲氧基苯基) 和 / 或 R_2 为取代或未取代的苯基 (例如诸如, 4-吗啉基苯基或 4-(1H-吡唑-1-基) 苯基)、取代或未取代的萘基, 或取代或未取代的杂芳基。

[0093] 在结构 (IV) 的更具体的实施方案中:

[0094] R_1 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 芳烷基、芳基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ 或 $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$;

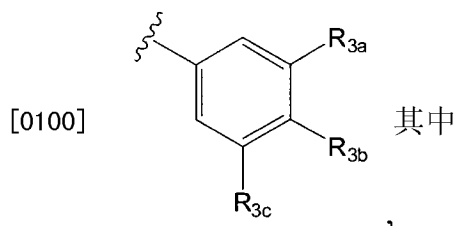
[0095] R_2 为



[0097] R_{2a} 为 $-N(R_{2b}R_{2c})$ 或含有至少一个 N 环原子的杂环, 并且

[0098] R_{2b} 和 R_{2c} 相同或不同, 并且独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 芳烷基或芳基;

[0099] R_3 为



[0101] R_{3a} 为 $-C_{1-6}$ 烷氧基,

[0102] R_{3b} 为卤素, 并且

[0103] R_{3c} 为 $-C_{1-6}$ 烷氧基;

[0104] R_4 和 R_5 相同或不同, 并且独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

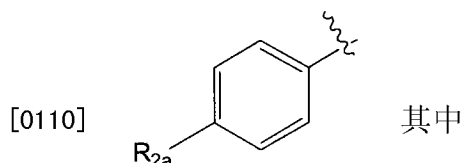
[0105] n 为 1、2、3、4、5 或 6; 并且

[0106] m 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

[0107] 在结构 (IV) 的其它更具体的实施方案中:

[0108] R_1 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 芳烷基、芳基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ 或 $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$;

[0109] R_2 为

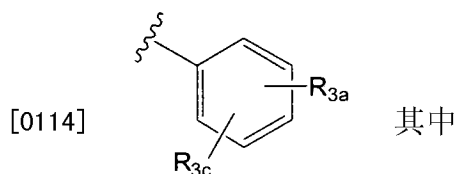


[0111] R_{2a} 为 $-N(R_{2b}R_{2c})$ 或含有至少一个 N 环原子的杂环, 条件是 R_{2a} 不是 1H-四唑-1-基, 并且

[0112] R_{2b} 和 R_{2c} 相同或不同, 并且独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 芳烷基或芳基

基；

[0113] R_3 为



[0115] R_{3a} 为 $-C_{1-6}$ 烃氧基, 并且

[0116] R_{3c} 为 $-C_{1-6}$ 烃氧基；

[0117] R_4 和 R_5 相同或不同, 并且独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0118] n 为 1、2、3、4、5 或 6；并且

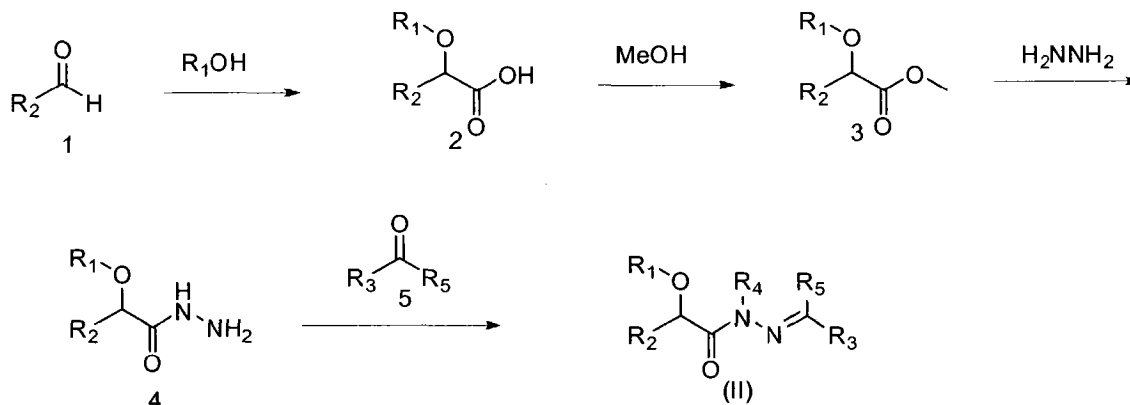
[0119] m 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

[0120] 在结构 (IV) 的其它更具体的实施方案中, R_4 和 R_5 为氢或 C_{1-6} 烷基 (例如诸如, 氢), R_1 是氢或 C_{1-6} 烷基 (例如诸如, 甲基、乙基、异丙基或环丙基), R_3 是取代的苯基 (例如诸如, 3,4,5-三甲氧基苯基或 4-溴-3,5-二甲氧基苯基) 和 / 或 R_2 为取代或未取代的苯基 (例如诸如, 4-吗啉基苯基或 4-(1H-吡唑-1-基) 苯基) 或取代或未取代的萘基。

[0121] 本发明的化合物可以用已知的有机合成技术来制备, 其包括在实施例中更详细描述的方法, 或在某些情况下可由市售来源获得。一般情况下, 上述结构 (I) 和 (IV) 的化合物可通过以下反应方案来制备, 除非另有说明, 其中所有取代基按如上所定义。

[0122] 反应方案 1

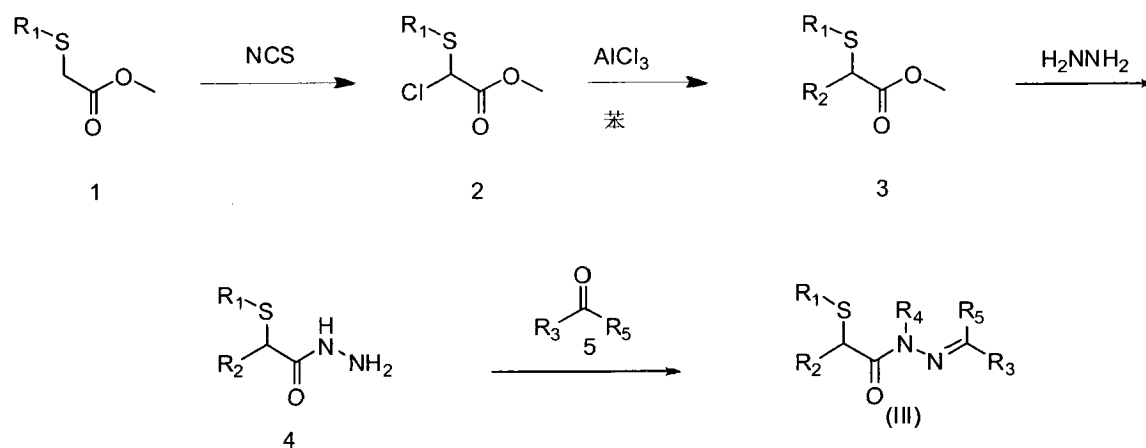
[0123]



[0124] 式 1 的化合物能够通过商购获得或通过标准文献方法来合成。能够使用第 7, 129, 238 号美国专利所披露的方法 (其以引用的方式整体并入本文) 将式 1 的化合物与多种醇反应以提供式 2 的化合物。能够在酸性条件下将式 2 的化合物与不同的醇加热以提供式 3 的化合物。随后在肼水合物醇性溶剂的存在下将式 3 的化合物加热回流以提供式 4 的化合物。式 4 的化合物能够与式 5 的醛或酮反应以提供结构 (II) 的化合物。

[0125] 反应方案 2

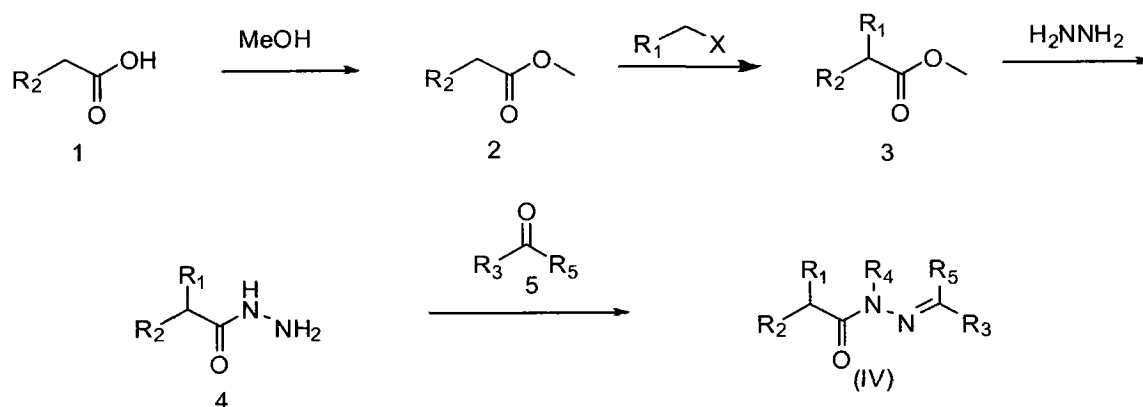
[0126]



[0127] 式 1 的化合物能够通过商购获得或通过标准文献方法来合成。式 1 的化合物能够与诸如 NCS 的不同卤化剂反应以提供式 2 的化合物。能够在弗里德 - 克拉夫茨反应 (Friedel-Crafts) 条件下将式 2 的化合物与芳香化合物反应以提供式 3 的化合物。随后能够在肼水合物醇性溶剂的存在下将式 3 的化合物加热回流以提供式 4 的化合物。式 4 化合物能够与式 5 的醛或酮反应以提供结构 (III) 的化合物。

[0128] 反应方案 3

[0129]



[0130] 式 1 的化合物能够通过商购获得或通过标准文献方法来合成。式 1 的化合物能够在酸性条件下与不同的醇反应以提供式 2 的化合物。式 2 的化合物能够与不同的碱和烷化剂反应以提供式 3 的化合物。随后在肼水合物醇性溶剂的存在下将式 3 的化合物加热回流以提供式 4 的化合物。式 4 的化合物能够与式 5 的醛或酮反应以提供结构 (IV) 的化合物。

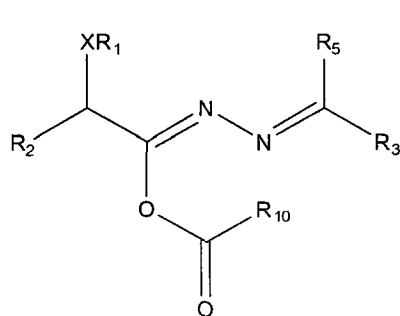
[0131] 本发明的化合物一般可用作游离酸或游离碱。另外,本发明的化合物可以酸或碱加成盐的形式来使用。在本发明的游离氨基化合物的酸加成盐可通过本领域公知的方法来制备,且可由有机和无机酸来形成。适合的有机酸包括马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、甲磺酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、扁桃酸、肉桂酸、天门冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、乙醇酸、谷氨酸和苯磺酸。适合的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸。碱加成盐包括那些与羧酸盐阴离子形成的盐并且包括与有机或无机阳离子形成的盐,例如选自碱金属和碱土金属(例如,锂、钠、钾、镁、钡和钙)及其铵离子和取代的衍生物(例如,二苄基铵、苄基铵、2-羟乙基铵等等)的那些。因此,结构 (I) 至 (IV) 中术语“药物可接受的盐”旨在包括任何及所有可接受的盐的形式。

[0132] 此外,本发明的上下文中还包括前药。前药是任何共价键合的载体,当这种药施用

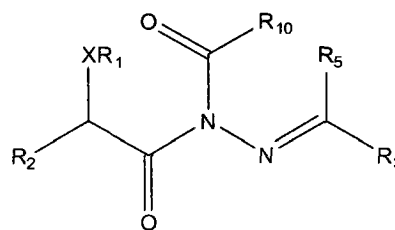
于患者时,其在体内释放结构 (I) 至 (IV) 的化合物。通常前药是通过常规处理或在体内获得母体化合物来使修饰断裂的方式,由修饰官能团来制备。前药包括例如其中任何基团上键合羟基、胺、或巯基的本发明的化合物,当将其施用于患者时,会断裂以形成羟基、胺基或巯基。因此,前药典型的实例包括(但不限于)式 (I) 至 (IV) 的化合物的醇和胺官能团的乙酸盐、甲酸盐和苯甲酸盐的衍生物。此外,在羧酸 ($-\text{COOH}$) 的情况下,可应用酯,诸如甲基酯、乙基酯等等。

[0133] 此外,本发明包括具有以下结构 (I-A)、(I-B)、(IV-A) 和 (IV-B) 的前药:

[0134]

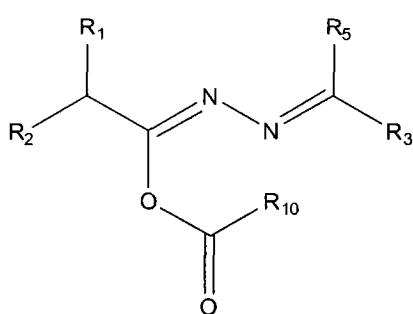


(I-A)

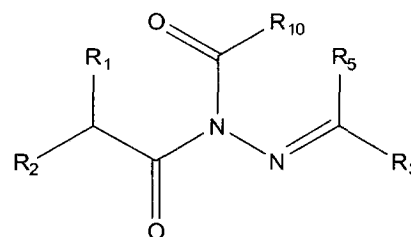


(I-B)

[0135]



(IV-A)



(IV-B)

[0136] 其中 R_{10} 是 C_{1-6} 烷基、芳基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}-$ 芳基或 $-\text{NC}_{1-6}$ 烷基。结构 (I-A) 和 (IV-A) 的烯醇式前药可如下来制备:将结构 (I) 或结构 (IV) 的化合物分别在诸如二氯甲烷的溶剂中与诸如三乙胺的碱反应,随后添加诸如乙酰氯的亲电体。结构 (I-B) 和 (IV-B) 的 N-酰化的前药可以分别通过在诸如甲苯的溶剂中加热结构 (I-A) 或 (IV-A) 的前药经过热重排来制备。参见例如, Carpino 等, J. Org. Chem., 53, 6047-6053 (1988); Geita 等, Zhurnal Organicheskoi Khimii, 13(7), 1461-1465 (1977) (从 Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the Latvian SSR, 1346-1350 可以获得翻译); Maroulis 等, J. Heterocyclic Chem., 21, 1653-1656 (1984); Monge 等, J. Heterocyclic Chem., 21, 397-400 (1984); 和 Singhden 等, Tetrahedron Letters, 29, 2711-2714 (1973)。

[0137] 对于立体异构体,结构 (I) 至 (IV) 的化合物可以具有手性中心且可以以外消旋物、外消旋混合物以及单独的对映异构体或非对映异构体的形式出现。本发明包括所有这样的同分异构体形式,并包括其混合物。此外,结构 (I) 至 (IV) 的化合物的某些晶体形式可以以多晶型物存在,其包括在本发明中。此外,结构 (I) 至 (IV) 的某些化合物还可与水或其它有机溶剂形成溶剂合物。这样的溶剂合物类似地也包括在本发明的范围内。

[0138] 在本发明的另一个实施方案中,披露了含有一个或多个结构(I)至(IV)的化合物的药物组合物。为了给药,可以将本发明的化合物制成药物组合物。本发明的药物组合包含一个或多个本发明的化合物和药物可接受的载体和/或稀释剂。PDE10抑制剂以一定量存在于该组合物中,所述量可有效治疗特定疾病,即足以获得所需的PDE10抑制作用,并优选地对于温血动物具有可接受的毒性。通常,根据给药途径,本发明的药物组合物可以包括的PDE10抑制剂的量为0.1mg至250mg,更优选地为1mg至60mg。本领域的技术人员易于确定适合的浓度和剂量。

[0139] 一般而言,根据疾病的类型和严重程度,例如是否一次或多次单独给药,常规每日剂量可以为1 μ g/kg至100mg/kg,优选地0.01mg/kg至100mg/kg,更优选地0.1mg/kg至70mg/kg。对于数天或更长时间的重复给药,根据疾病状况,持续治疗直至出现疾病所期望的抑制。然而,也可采用其它剂量方案。可以通过标准技术和分析来监控这种治疗的进展。本发明的剂量单位形式的标准可以如下得出:直接根据活性化合物的特定性质和所实现的特定疗效以及化合物用于治疗个体的这样的活性化合物的本领域固有的限制。

[0140] 本领域技术人员熟知药物可接受的载体和/或稀释剂。对于制成液体溶液的组合物,可接受的载体和/或稀释液包括生理盐水和无菌水,并且可以任选地包括抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和其它常见的添加剂。这些组合物也能够制成丸剂、胶囊剂、颗粒剂或片剂,除了PDE10抑制剂外,其含有稀释剂、分散剂、表面活性剂、粘合剂和润滑剂。本领域技术人员可以根据公认的实践,以适当的方式,进一步制备PDE10抑制剂,诸如在Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明登药物科学), Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990中所公开的那些。

[0141] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗诸如(但不限于)以下所述疾病的方法:精神障碍、焦虑性障碍、运动障碍和/或神经疾病,例如帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、脑炎、恐怖症、癫痫、失语症、贝尔氏麻痹、脑性瘫痪、睡眠障碍、疼痛、妥瑞氏综合征、精神分裂症、妄想症、双相性精神障碍、创伤后应激障碍、药物诱发性精神病、惊恐症、强迫症、注意力缺陷症、破坏性行为障碍、自闭症、抑郁症、痴呆、认知障碍、癫痫、失眠症和多发性硬化。这样的方法包括向温血动物给予足以治疗这些疾病状况的量的本发明的化合物。在该上下文中,“治疗”包括预防性给药。这样的方法包括本发明的PDE10抑制剂的全身给药,优选地以上文所述的药物组合物的形式。如在本文中所使用的,全身给药包括口服和肠胃外的给药方法,其包括皮下、肌肉内、颅内、眶内、眼部、心室内、囊内、关节内、脊柱内、脑池内、腹膜内、鼻内、气雾剂、静脉内、皮内、吸入、透皮、经粘膜和直肠给药。

[0142] 对于口服给药,PDE10抑制剂适合的药物组合物包括粉末剂、颗粒剂、丸剂、片剂和胶囊剂以及液体、糖浆、悬浮液和乳液。这些组合物还包括矫味剂(flavorant)、防腐剂、悬浮剂、增稠剂和乳化剂和其它药物可接受的添加剂和赋形剂。对于肠胃外给药,本发明的化合物可制备为水性注射液,除了PDE10抑制剂以外,其可含有缓冲剂、抗氧化剂,抑菌剂和其它在这样的溶液中经常使用的添加剂和赋形剂。本发明的组合物可以在载药体系中运送以提供持续的释放或增强的吸收或治疗的化合物的活性,例如用于注射的脂质体或水凝胶体系、用于口服或肠胃外递送的微粒、纳米粒或微团体系、或用于口服递送的分层胶囊体系。

[0143] 在本发明的其它优势中,期望结构(I)至(IV)的化合物避免或减小与常规抗精神

病药有关的副作用,尤其是发生治疗所引起的肥胖。例如,治疗精神分裂症的长期使用的最广泛的药物奥氮平 (Zyprexa®)、并且相关的非典型抗精神病药物与包括肥胖的显著的代谢副作用和诸如糖尿病的疾病相关。

[0144] 在动物中,用奥氮平的亚慢性治疗将刺激食物的摄入并增加体重,这与人类的情况是一致的。此外,奥氮平显著地降低血液中瘦素水平。瘦素是由脂肪组织产生的饱腹感激素,而瘦素水平下降刺激食欲。据推测,奥氮平可以通过降低瘦素水平来刺激食物摄入量。急性施用奥氮平也改变了动物在葡萄糖耐受量试验中对葡萄糖和胰岛素水平的应激,其也可与食物摄入量和体重增加的奥氮平效应直接关联。对本发明的 PDE10 抑制剂的对于代谢的急性效应的考察,可以为 PDE10 抑制剂作为抗精神病药物在减小副作用方面的药用优势提供证据,例如与奥氮平相比,在标准动物模型中代谢考察期间的瘦素、胰岛素和葡萄糖的变化,以及本发明的 PDE10 抑制剂在食品摄入、体重和能量平衡中的慢性效用。

[0145] 本发明的组合物可以与一种或多种另外的治疗剂一起联合或同时或连续给药。适合的添加剂(即佐剂)可包括典型的阻断多巴胺 $-D_2$ 受体和血清素 $5HT_2$ 受体的抗精神病药物,例如,氟哌啶醇、氟奋乃静、氯丙嗪和非典型抗精神病药物,例如氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、齐拉西酮。

[0146] 通过改进的 Thompson 和 Appleman 两步法 (Biochemistry 10 ;311-316 ;1971) 来检测本发明的化合物以测定其 IC_{50} 值。简言之,用 (3H) cAMP 纤突 (spike) cAMP 并用 PDE10 和不同浓度的结构 (I) 的化合物培养。在适当的培养时间后,通过加热终止反应。然后将混合物用蛇毒磷酸酶处理。磷酸酶水解混合物中的任何 AMP,但未反应的 AMP 完整地留下。因此,通过从混合物中分离 cAMP 并确定其浓度(通过射线照射法),能够确定抑制百分比。能够通过使用标准图解化合物在不同浓度下进行实验来计算 IC_{50} 值。在以下的实施例中将详尽地说明上述 IC_{50} 测定所实际使用的技术。最后,本发明的 PDE10 抑制剂的 IC_{50} 为 $100 \mu M$ 或更小,通常小于 $10 \mu M$,并典型地小于 $1 \mu M$ 。

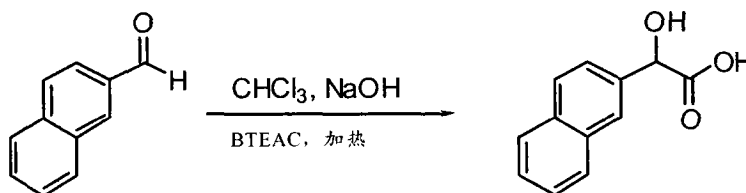
[0147] 提供以下实施例的目的在于例示而非限制。

实施例

[0148] 实施例 1

[0149] (E)-2-甲氧基-2-(萘-2-基)-N'-(3,4,5-三甲氧基苯亚甲基)乙酰肼的合成
2-羟基-2-(萘-2-基)乙酸

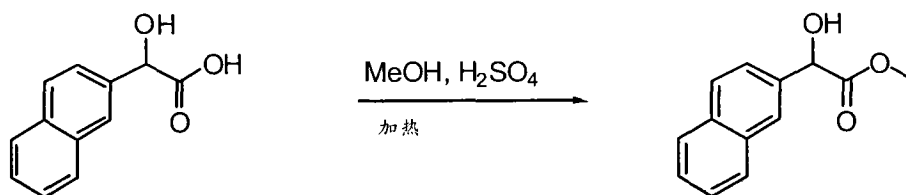
[0150]



[0151] 将 2-萘甲醛 (2.0g, 1.0 当量)、苄基三乙基氯化铵 (BTEAC) (0.13g)、和 50% NaOH 水溶液 (2.3mL)、和 β -环糊精 (0.10g) 的氯仿 (10mL) 溶液在 $55^\circ C$ 下加热 12 小时。然后将该混合物倒入水中并将该溶液用 EtOAc 洗涤。随后通过滴加浓盐酸将该水层酸化至 pH 为 1。将其用 EtOAc 萃取, Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以产生没有进一步纯化的黄色油状物 (0.75g, 29%)。

[0152] 甲基 2-羟基-2-(萘-2-基)乙酸酯

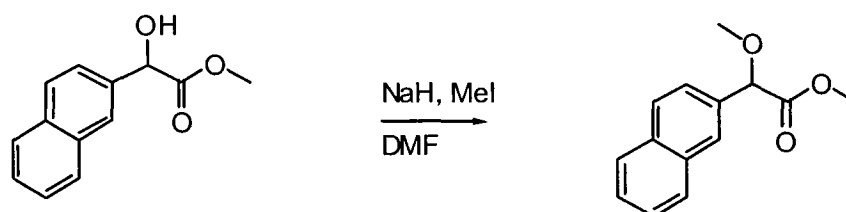
[0153]



[0154] 向经搅拌的 2-羟基-2-(萘-2-基)乙酸 (0.75g, 1 当量) 的无水 MeOH 溶液中滴加入硫酸 (0.1mL) 并加热回流。继续搅拌 2 小时。然后将该反应混合物冷却并倾倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液中并用 EtOAc 萃取。将合并后的有机部分用 Na₂SO₄ 进行干燥, 过滤, 减压浓缩至以产生没有进一步纯化的油状物 (0.63g, 78%)。

[0155] 甲基 2-甲氧基-2-(萘-2-基)乙酸酯

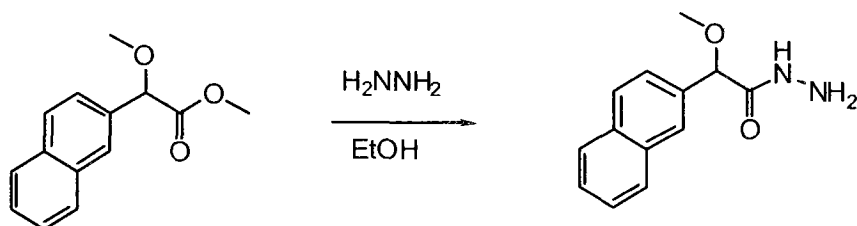
[0156]



[0157] 向搅拌的甲基 2-羟基-2-(萘-2-基)乙酸酯 (0.63g, 1 当量) 的无水 DMF 溶液中加入 NaH (0.45g, 4 当量) 和甲基碘溶液 (0.74mL, 4.1 当量)。随后继续搅拌 24 小时。然后将该反应混合物倒入乙酸乙酯中并用 H₂O 洗涤。将合并后的有机部分用 Na₂SO₄ 进行干燥, 过滤, 减压浓缩以产生油状物, 通过使用乙酸乙酯和己烷的柱色谱将其纯化以产生油状物 (0.358g, 53%)。

[0158] 2-甲氧基-2-(萘-2-基)乙酰肼

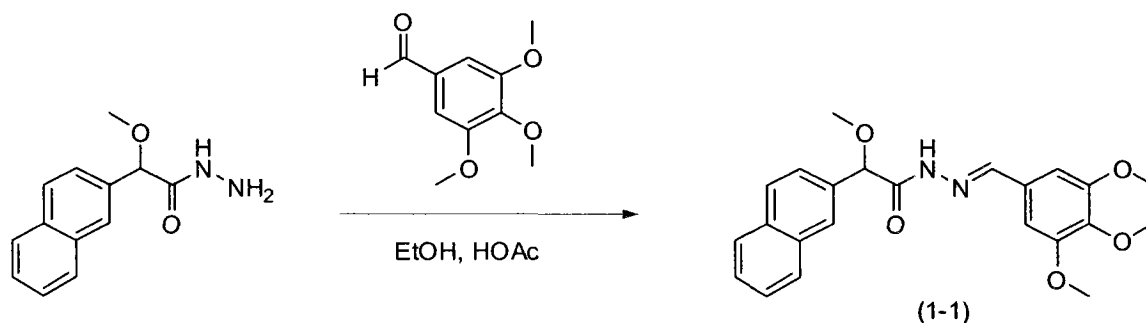
[0159]



[0160] 将经搅拌的甲基 2-甲氧基-2-(萘-2-基)乙酸酯 (0.358g, 1 当量) 和水合肼 (4mL) 的溶液加热回流 1 小时。然后将该反应混合物冷却, 并减压去除溶剂。将粗制油状物稀释用 EtOAc 稀释并用 H₂O 洗涤, 将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压去除溶剂以产生没有进一步纯化的黄色油状物 (0.17g, 47%)。

[0161] (E)-2-甲氧基-2-(萘-2-基)-N'-(3,4,5-三甲氧基苯亚甲基)乙酰肼

[0162]



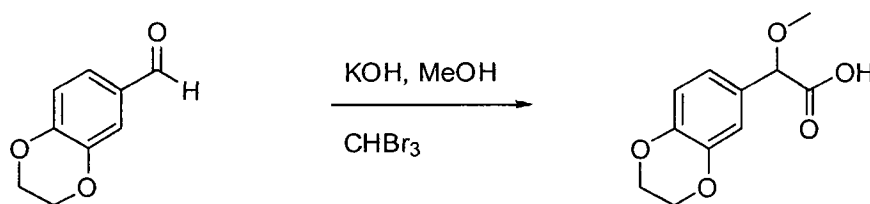
[0163] 在室温下在配备有磁性搅拌棒的圆底玻璃烧瓶中将甲基 2-甲氧基-2-(萘-2-基)乙酰肼 (0.17g, 1 当量) 溶解于乙醇 (10mL) 中。向该经充分搅拌的溶液中加入乙酸 (10mL) 和 3,4,5-三甲氧基苯甲醛 (0.145g, 1 当量), 将反应混合物在 90℃ 下加热 2 小时。然后冷却该混合物, 并用 Et₂O 稀释该粗产物, 过滤, 用 Et₂O 彻底洗涤该固体以产生 0.176g, 58% 的白色固体产物 (1-1)。

[0164] 实施例 2

[0165] (E)-2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-6-基)-2-甲氧基-N'-(3,4,5-三甲氧基苯亚甲基)乙酰肼的合成

[0166] 2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-6-基)-2-甲氧基乙酸

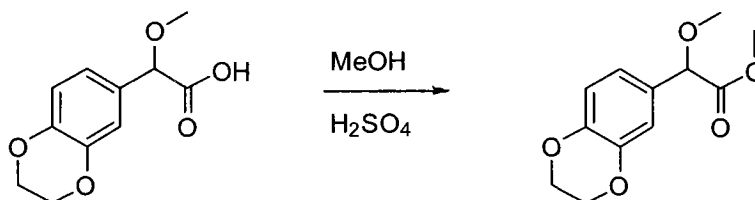
[0167]



[0168] 向经搅拌的 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-6-甲醛 (3.0g, 1.0 当量) 和溴仿 (2.0mL, 1.27 当量) 的甲醇 (18mL) 和二噁烷 (18mL) 溶液中滴加氢氧化钾 (5.1g, 5.0 当量) 的甲醇 (18mL) 溶液 15 分钟。随后继续搅拌 24 小时。然后将该混合物倒入水中, 用 EtOAc 洗涤并通过滴加浓盐酸酸化至 pH 值为 1。将其通过 EtOAc 萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩以产生不经过进一步纯化的黄色的油状物 (4.1g)。

[0169] 甲基-2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-6-基)-2-甲氧基乙酸酯

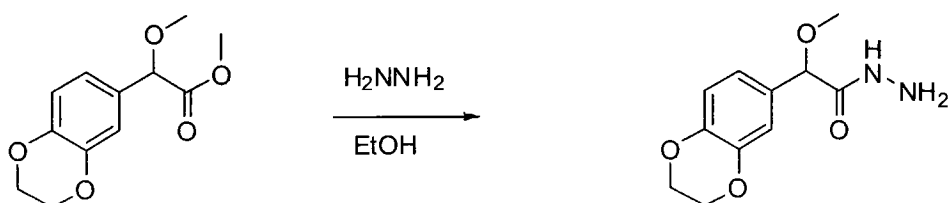
[0170]



[0171] 向经搅拌的 2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-6-基)-2-甲氧基乙酸无水 MeOH (18.3mmol) 溶液中滴加入硫酸 (2.5mL) 并在 90℃ 下加热。随后继续搅拌 3 小时。然后将反应混合物冷却并倒入 NaHCO₃ 水溶液中并用 EtOAc 萃取。将合并后的有机部分用 Na₂SO₄ 进行干燥, 过滤, 并减压浓缩以产生不经过进一步纯化的油状物 (3.7g)。

[0172] 2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-6-基)-2-甲氧基乙酰肼

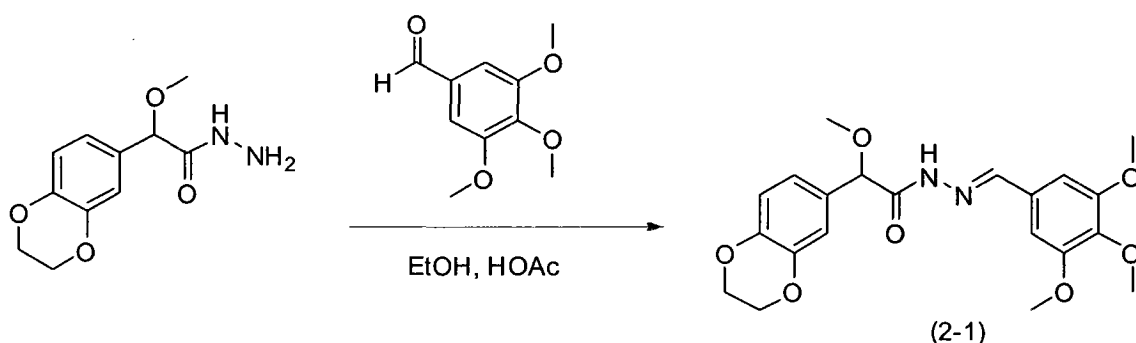
[0173]



[0174] 向经搅拌的甲基 2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-6-基)-2-甲氧基乙酸酯 (18.3mmol) 的无水 EtOH(150mL) 溶液中加入水合肼 (73.2mmol, 4 当量), 并加热到 90℃。随后继续搅拌 24 小时。然后将反应混合物冷却并减压去除溶剂。用 EtOAc 稀释并用 H₂O 洗涤, 将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩去除溶剂以产生没有进一步纯化的黄色油状物 (3.5g)。

[0175] (E)-2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-6-基)-2-甲氧基-N'-(3,4,5-三甲氧基苯亚甲基)乙酰肼

[0176]

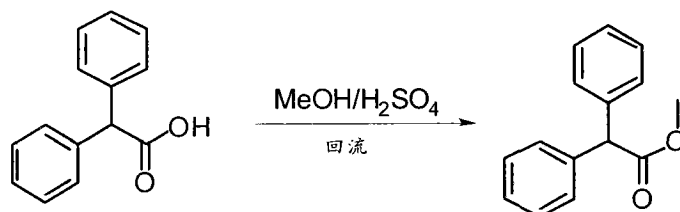


[0177] 在室温下, 在配备有磁性搅拌棒的圆底玻璃烧瓶中, 将 2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-6-基)-2-甲氧基乙酰肼 (1 当量, 1.1mmol; 260mg) 溶解于乙醇 (10mL) 中。向该均匀搅拌的溶液中加入乙酸 (~3 滴) 和 3,4,5-三甲氧基-苯甲醛 (1.2 当量, 1.3mmol; 260mg), 并将反应混合物加热 12 小时。然后冷却该混合物, 将粗产物用 Et₂O 稀释, 过滤, 将固体用 Et₂O 彻底洗涤以产生 300mg (65%) 的 (2-1)。

[0178] 实施例 3

[0179] (E)-2,2-二苯基-N'-(3,4,5-三甲氧基苯亚甲基)乙酰肼的合成 甲基 2,2-二苯基乙酸酯

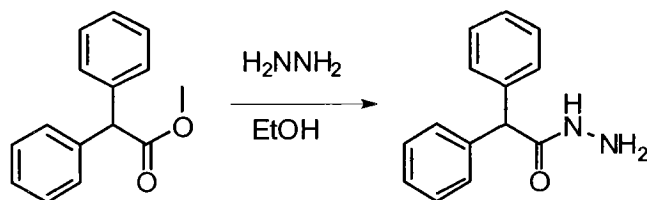
[0180]



[0181] 向经搅拌的 2,2-二苯基乙酸 (1g, 1 当量) 的无水 MeOH(50mL) 溶液滴加入硫酸 (0.4mL), 并加热回流。然后继续搅拌 3 小时。然后将反应混合物冷却并倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液中, 用 EtOAc 萃取。将合并后的有机部分用 Na₂SO₄ 进行干燥, 过滤, 减压浓缩产生没有进一步纯化的油状物 (1.0g, 93%)。

[0182] 2,2-二苯基乙酰肼

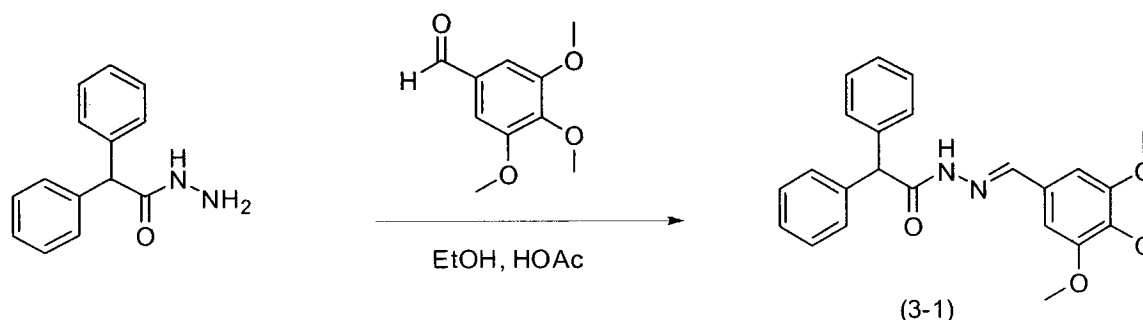
[0183]



[0184] 向经搅拌的甲基 2,2-二苯基乙酸酯 (0.5g, 1 当量) 的无水 EtOH (150mL) 溶液中加入水合肼 (8mL) 并加热回流。然后继续搅拌 1 小时。然后将反应混合物冷却, 减压去除溶剂。将粗油状物用 EtOAc 稀释并用 H₂O 洗涤, 将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压去除溶剂以产生没有进一步纯化的黄色油状物 (0.97g, 97%)。

[0185] (E)-2,2-二苯基-N'-(3,4,5-三甲氧基苯亚甲基)乙酰肼

[0186]

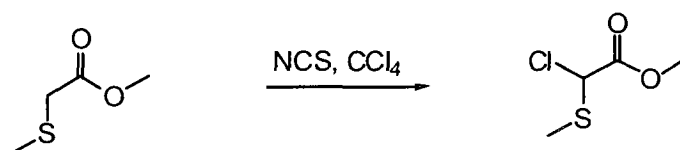


[0187] 在室温下, 在配备有磁性搅拌棒的圆底玻璃烧瓶中, 将 2,2-二苯基乙酰肼 (0.33g, 1 当量) 溶解于乙醇 (20mL) 中。向该均匀搅拌的溶液中加入乙酸 (1.4mL) 和 3,4,5-三甲氧基苯甲醛 (0.29g, 1 当量), 并将反应混合物加热回流 2 小时。然后冷却该混合物, 并将粗产物用 Et₂O 稀释, 过滤, 将固体用 Et₂O 彻底洗涤以产生产物 (3-1) (0.056g, 10%)。

[0188] 实施例 4

[0189] (E)-N'-(3,4-二甲氧基苯亚甲基)-2-(甲硫基)-2-苯基乙酰肼的合成甲基 2-氯-2-(甲硫基)乙酸酯

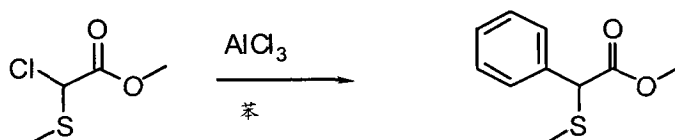
[0190]



[0191] 甲基 2-氯-2-(甲硫基)酯可根据文献 (Boehme, H.; Krack, W.; Justus Liebigs Annalen der Chemie; 1977; 51-60. Iwama, Tetsuo; Harutoshi, Matsumoto; Tadashi, Kataoka; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999); 1997; 835-844) 记载的方法来合成。

[0192] 甲基 2-(甲硫基)-2-苯乙酸酯

[0193]

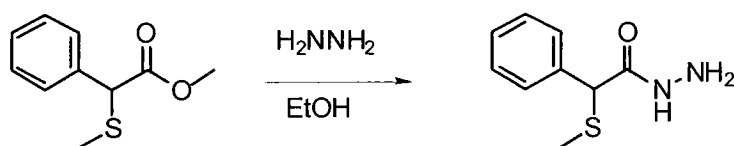


[0194] 在配备有磁性搅拌棒的圆底玻璃瓶中将甲基 2-氯-2-(甲硫基)乙酸酯 (1.3g, 1 当量) 溶解在苯 (20mL) 中, 并将一部分加入氯化铝 (3.36g, 2.8 当量), 加热回流 3 小时。

然后将该混合物冷却,并用 H_2O 、盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥。将有机层减压浓缩以产生未经进一步纯化的黄色油状物 (0.56g, 35%)。

[0195] 2-(甲硫基)-2-苯基乙酰肼

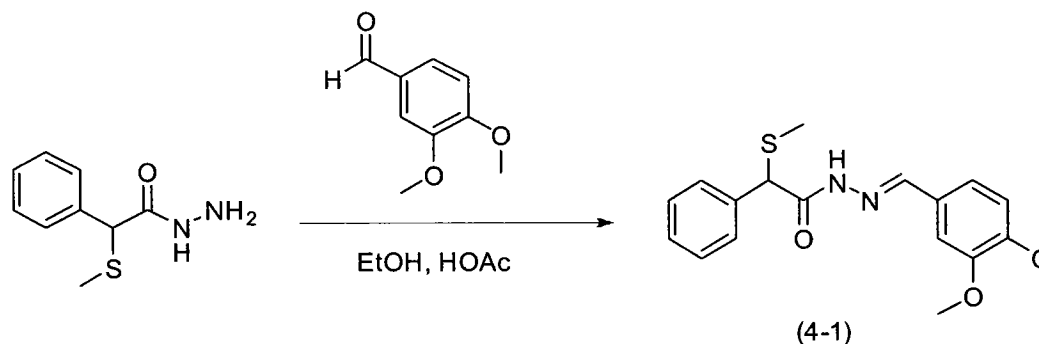
[0196]



[0197] 向经搅拌的甲基-2-(甲硫基)-2-苯基乙酸酯 (0.300g, 1 当量) 的无水 EtOH (5mL) 溶液中加入水合肼 (0.15mL, 2 当量), 并加热回流。然后继续搅拌 18 小时。然后冷却反应混合物, 减压去除溶剂。将粗油状物用 EtOAc 稀释并用 H_2O 洗涤, 将有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩去除溶剂以产生黄色油状物, 其使用采用乙酸乙酯和己烷的快速硅胶色谱纯化。纯化的产物是白色固体 (193mg, 66%)。

[0198] (E)-N'-(3,4-二甲氧基苯亚甲基)-2-(甲硫基)-2-苯基乙酰肼

[0199]

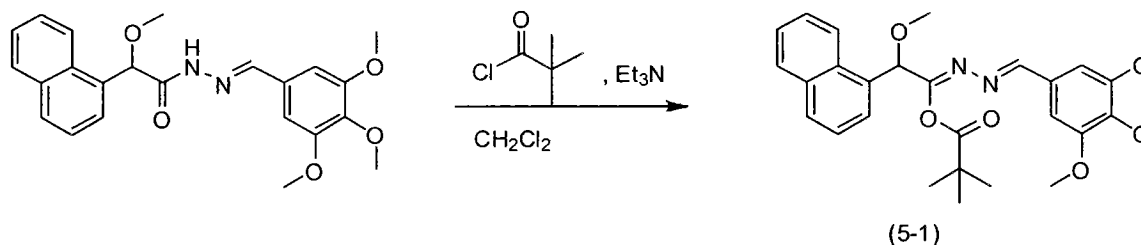


[0200] 在室温下, 在配备有磁性搅拌棒的圆底玻璃烧瓶中, 将 2-(甲硫基)-2-苯基乙酰肼 (0.132g, 1 当量) 溶于乙醇 (5mL) 中。向该均匀搅拌的溶液中滴加乙酸 (2 滴) 和 3,4-二甲氧基苯甲醛 (0.111g, 1 当量), 将反应混合物加热回流 12 小时。然后冷却该混合物, 将粗产物用 Et_2O 稀释, 过滤, 将固体用 Et_2O 彻底洗涤以产生产物 (4-1) (0.120g, 52%)。

[0201] 实施例 5

[0202] (1Z, N'E)-2-甲氧基-2-(萘-1-基)-N'-(3,4,5-三甲氧基苯亚甲基)乙酰叠氮酸特戊酸酐的合成

[0203]



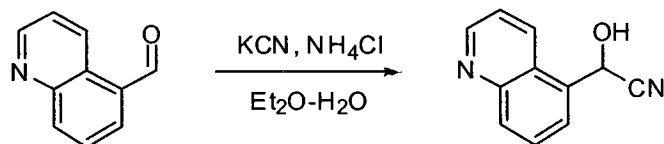
[0204] 在烘干瓶中填充 (E)-2-甲氧基-2-(萘-1-基)-N'-(3,4,5-三甲氧基苯亚甲基)乙酰肼 (0.1g, 0.25mmol) (根据上述方法制备), 并置于氩气中。加入无水二氯甲烷 (20mL)、三乙胺 (0.17mL, 1.2mmol)、和特戊酰氯 (0.081mL, 0.67mmol), 将混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物倒入 H_2O 中并将得到的水层用二氯甲烷萃取两次。合并后的有机物用水和盐

水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。通过色谱(乙酸乙酯-己烷)纯化,得到淡黄色固体产物 (5-1) (0.12g, 100%)。

[0205] 实施例 6

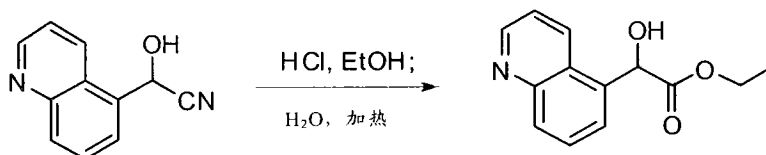
[0206] (E)-2-甲氧基-2-(喹啉-5-基)-N'-(3,4,5-三甲氧基苯亚甲基)-乙酰肼的合成

[0207]



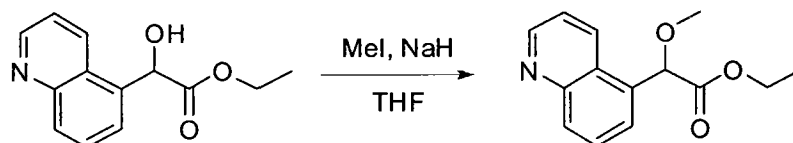
[0208] 将喹啉-5-甲醛 (3.12g, 19.9mmol) 的乙醚 (42mL) 混悬液在冰浴中冷却。先后加入氯化铵 (1.09g, 18.7mmol) 的水 (4.5mL) 冷溶液和 KCN (1.34g, 20.5mmol) 的水 (4.5mL) 的冷溶液。将该混合物逐渐加热至室温同时快速搅拌。在 1.75 小时的总反应时间后,将混合物在冰浴中冷却,在布氏漏斗中收集褐色固体并用水、少量的甲醇和乙醚漂洗。真空干燥该产物得到褐色固体 (2.6g, 76% 收率)。未经进一步纯化使用该化合物。

[0209]



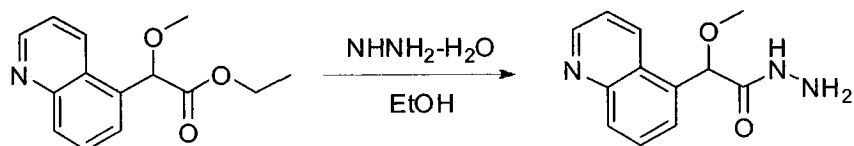
[0210] 将 2-羟基-2-(喹啉-5-基)乙腈 (2.56g, 13.9mmol) 的无水乙醇 (70mL) 混悬液在冰浴中冷却。使该混合物中的盐酸缓缓沸腾 1 小时,然后在冰上搅拌 15 分钟。移去冰浴并小心地加入水 (5mL) 至反应物中。60℃下将混合物加热 15 分钟,50℃下加热 2 小时,将其冷却到室温。向反应混合物中加水,缓慢加入固体 KOH、固体 NaHCO_3 和饱和 NaHCO_3 水溶液使其成为碱性直至 $\text{pH} = 9$ 。将该混合物用 EtOAc 萃取三次,将合并后的有机物用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩以得到 2-羟基-2-(喹啉-5-基)乙酸酯,其为棕色油状物 (2.39g, 74% 收率)。

[0211]



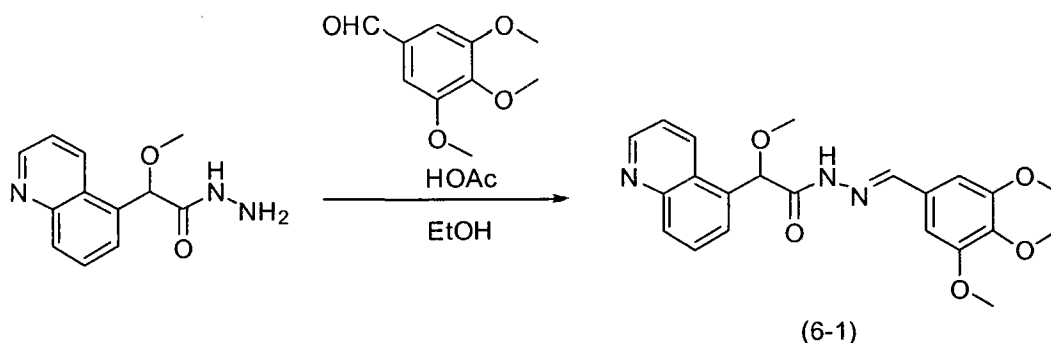
[0212] 在充满氩气的烘干瓶中,向乙基 2-羟基-2-(喹啉-5-基)乙酸酯 (1.5g, 6.5mmol) 的无水 THF 溶液中加入碘甲烷 (1.2mL, 19.2mmol),将该混合物在冰浴中冷却。加入 NaH (60% 的油状物; 0.26g, 6.5mmol) 并在冰上将混合物搅拌 1 小时。移去冰浴后,再继续搅拌 3.25 小时,再加入 NaH (60%; 0.030g, 0.75mmol)。将混合物搅拌 45 分钟,然后用盐水将该反应淬灭 (quench) 并进一步用水稀释。用 EtOAc 萃取该水性混合物,将合并的有机物用水洗涤三次,用盐水洗涤一次,用 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩。由色谱 (50% EtOAc-己烷) 纯化得到乙基 2-甲氧基-2-(喹啉-5-基)乙酸酯,其为黄色油状物 (0.9g, 57% 收率)。

[0213]



[0214] 向乙基 2-甲氧基-2-(喹啉-5-基)乙酸酯 (0.9g, 3.67mmol) 的无水乙醇 (25mL) 溶液中加入水合肼 (1.0mL, 20.5mmol) 并将该混合物在 85℃ 下加热 18.5 小时。冷却到室温后, 将混合物倒入冰水 (~150mL) 中, 然后真空浓缩。残留物用 EtOAc 萃取, 用稀释的盐水洗涤一次, 用水洗涤两次然后用盐水洗涤。将有机物用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩以得到 2-甲氧基-2-(喹啉-5-基)乙酰肼, 其为灰白色泡沫 (0.651g, 77% 收率), 其未经进一步纯化而使用。

[0215]

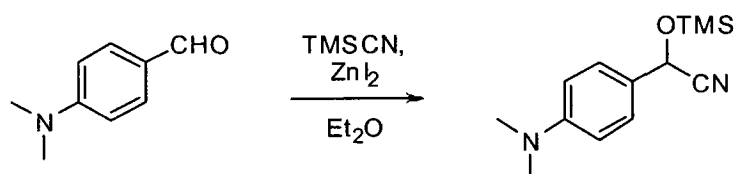


[0216] 向 2-甲氧基-2-(喹啉-5-基)乙酰肼 (0.149g, 0.65mmol) 和 3,4,5-三甲氧基苯甲醛 (0.138g, 0.70mmol) 混合物的无水乙醇 (5mL) 中加入乙酸 (1 滴)。60℃ 下将混合物加热 17 小时。冷却到室温后, 用布氏漏斗收集固体, 用乙醇和乙醚漂洗, 然后真空干燥以得到 (E)-2-甲氧基-2-(喹啉-5-基)-N'-(3,4,5-三甲氧基苯亚甲基)乙酰肼 (6-1), 其为白色粉末 (0.197g, 75% 收率)。

[0217] 实施例 7

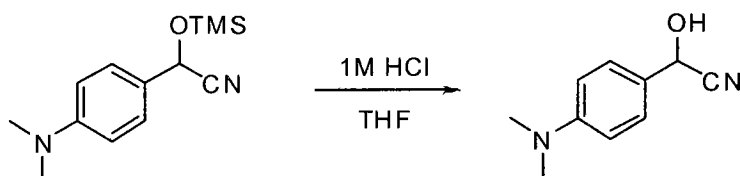
[0218] (E)-2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-甲氧基-N'-(3,4,5-三甲氧基苯亚甲基)乙酰肼的合成

[0219]



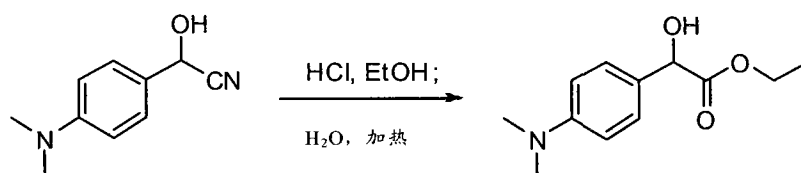
[0220] 在充满氩气的烘干瓶中, 向 4-(二甲氨基)苯甲醛 (5.05g, 33.85mmol) 的乙醚 (60mL) 悬浮液中加入 ZnI₂ (0.325g, 1.0mmol)。缓慢加入氰化三甲基氰硅烷 (5.00mL, 40.0mmol), 在室温下搅拌混合物 1.75 小时。用 EtOAc 稀释该溶剂并用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤, 然后用 Na₂SO₄ 干燥, 在真空浓缩后, 得到 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-(三甲基甲硅烷基氧基)乙腈, 其为灰色固体 (8.3g, 99% 收率)。

[0221]



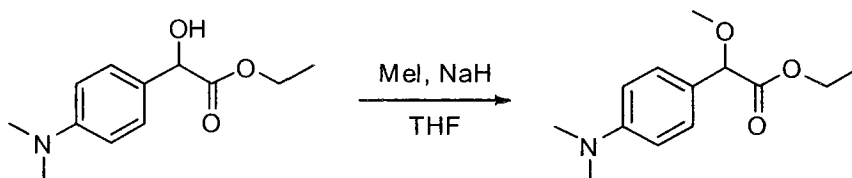
[0222] 向 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-(三甲基甲硅烷基氧基)乙腈 (7.19g, 28.9mmol) 的 THF (35mL) 溶液中加入 1M HCl 水溶液 (1mL) 并将混合物搅拌 1 个小时。然后再加入 1M HCl (1mL), 将反应混合物再搅拌 50 分钟。用固体 NaHCO_3 将该混合物制成碱性, 然后用 EtOAc 和水稀释。分离该层并将有机物用饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤。将溶液用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩得到 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-羟基乙腈, 其为灰白色固体 (5.2g, 定量收率)。该产物未经进一步纯化而使用。

[0223]



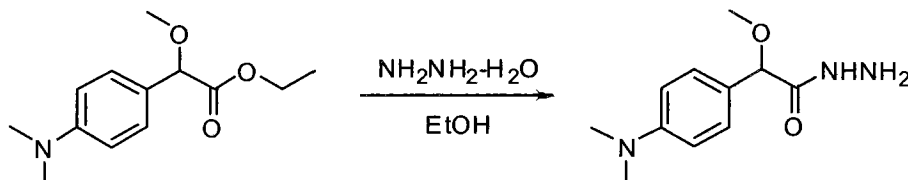
[0224] 将 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-羟基乙腈 (5.7g, 32.3mmol) 的无水乙醇 (60mL) 的冰冷悬浮液用 HCl 沸腾 15 分钟。将所有固体加入溶液中; 移去冰浴, 并搅拌混合物 15 分钟。加入水 (5mL) 并搅拌混合物 40 分钟, 然后在 60°C 下加热 1.5 小时。将该混合物再用水稀释, 然后再加入 NaHCO_3 将其调节至碱性直至 pH 值为 9 至 10。用 EtOAc 萃取该水性混合物两次, 将合并的有机物用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 用硅藻土真空过滤并真空浓缩。用色谱 (25% 至 50% EtOAc-己烷) 纯化, 得到乙基 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-羟基乙酸酯, 其为淡黄色固体 (2.32g, 32% 收率)。

[0225]



[0226] 根据实施例 6 所使用的制备方法, 从 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-羟基乙酸酯来合成乙基 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-甲氧基乙酸酯。在萃取步骤后分离的产物是橙色的油状物 (0.675g, 65% 收率), 其未经进一步纯化而使用。

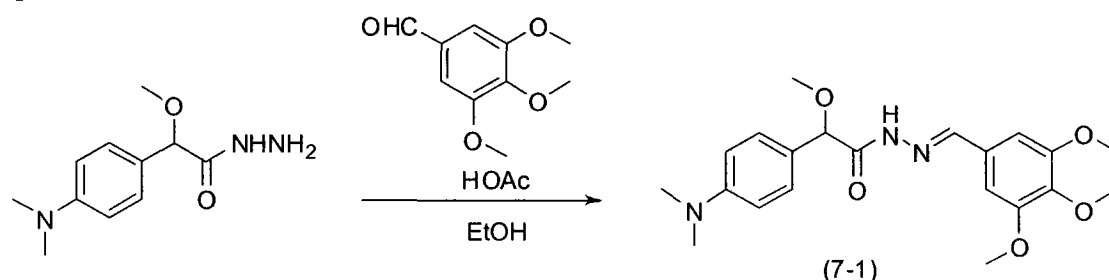
[0227]



[0228] 向乙基 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-甲氧基乙酸酯 (0.675g, 2.84mmol) 的无水乙醇 (20mL) 的溶液中加入水合肼 (0.8mL, 16.4mmol), 并将该混合物加热回流 22 小时。再加入水合肼 (1.0mL, 20.6mmol), 并持续加热 7 小时。冷却到室温后, 将混合物真空浓缩。将残渣溶于 EtOAc 中, 并用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。用热乙醚搅拌该固体产物, 然后加入己烷。冷却到室温后, 用布氏漏斗收集固体并用 50% 乙醚-己烷漂洗, 然后真

空干燥得到 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-甲氧基乙酰肼,其为橙色固体(0.246g)。用色谱(80%至100% EtOAc-己烷,然后5%甲醇-EtOAc)从母液中分离另外的产物,得到灰白色固体(0.173g,66%总收率)。

[0229]

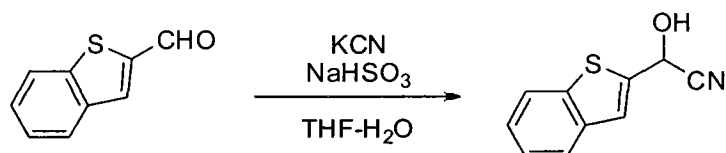


[0230] 根据实施例6中所使用的制备方法,从2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-甲氧基乙酰肼合成(E)-2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-甲氧基-N'-(3,4,5三甲氧苄基)乙酰肼。获得的产物(7-1)为白色固体(0.0626g,34%收率)。

[0231] 实施例8

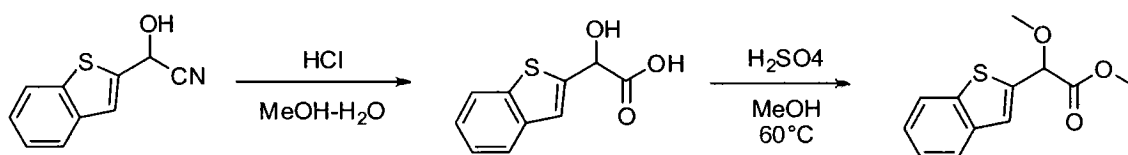
[0232] (E)-2-(苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲氧基-N'-(3,4,5-三甲氧基苯亚甲基)乙酰肼的合成

[0233]



[0234] 向苯并[b]噻吩-2-甲醛(2.19g,13.5mmol)的无水THF(200mL)溶液中加入NaHSO₃(6.18g,59.4mmol)的水(50mL)溶液。加入KCN(3.248g,49.9mmol),将混合物在室温下搅拌22小时。然后将反应混合物在45℃下加热1小时。冷却到室温后,用水和盐水稀释混合物并用EtOAc萃取三次。将合并的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。由色谱(0%至25% EtOAc-己烷)纯化,得到2-(苯并[b]噻吩-2-基)-2-羟基乙腈,其为灰白色固体(1.09g,46%收率)。

[0235]

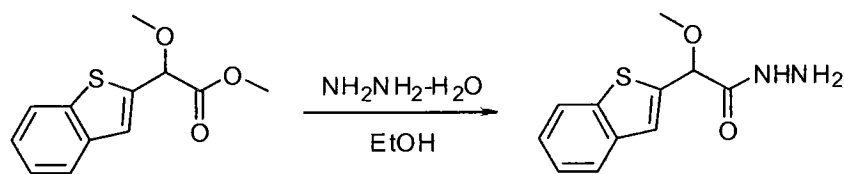


[0236] 将2-(苯并[b]噻吩-2-基)-2-羟基乙腈(5.76mmol)在3M HCl水溶液(20mL)和甲醇(8mL)的混合物在60℃下加热10分钟,然后在80℃下加热20小时。然后加入浓HCl(10mL)并持续加热5小时。冷却到室温后,真空去除挥发物。将残留物用EtOAc萃取并将合并的有机物用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩得到2-(苯并[b]噻吩-2-基)-2-羟基乙酸,其为棕色的油状物(1.20g),将其进一步纯化而使用。

[0237] 向2-(苯并[b]噻吩-2-基)-2-羟基乙酸(1.20g,约5.76mmol)的无水甲醇(10mL)溶液中加入浓H₂SO₄(0.25mL)。将混合物在60℃下加热19小时。升温加热至70℃并搅拌3.5小时。冷却到室温后,将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。用稀释的NaHCO₃和盐水洗涤合并的有机物,然后用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。由色谱(10%至25% EtOAc-己

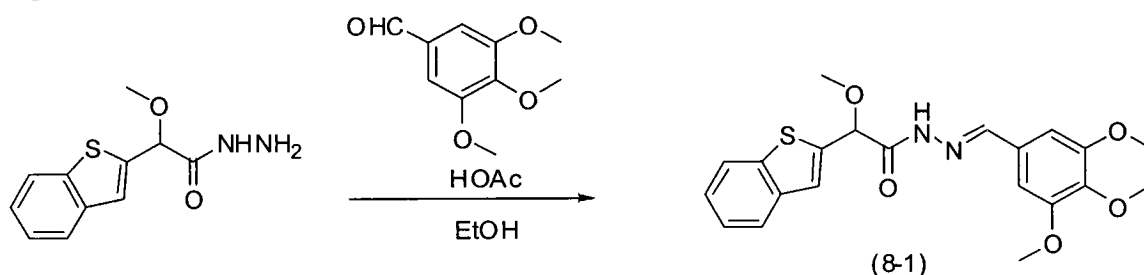
烷)纯化,得到甲基-2-(苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲氧基乙酸酯(0.464g,35%)。

[0238]



[0239] 向甲基 2-(苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲氧基乙酸酯(0.174g,0.74mmol)的无水乙醇(3mL)溶液中加入水合肼(0.14mL,2.87mmol),将混合物在 50℃下加热 20 小时。冷却到室温后,将该溶液真空浓缩。将残渣溶于 EtOAc 并用水和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩,得到 2-(苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲氧基乙酰胺,其为无色油状物(0.182g,定量收率)。

[0240]

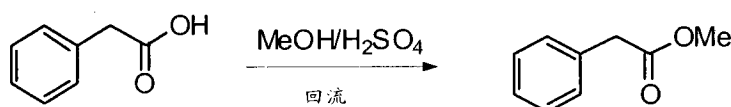


[0241] 根据实施例 6 中使用的制备方法,从 2-(4-(二甲氨基)苯基)-2-甲氧基乙酰胺合成(E)-2-(苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲氧基-N'-(3,4,5-三甲氧苯亚甲基)乙酰胺。得到产物(8-1),其为白色固体(0.089g,60%收率)。

[0242] 实施例 9

[0243] (E)-N'-(3,4-二甲氧基苯亚甲基)-3-甲基-2-苯基丁酰胺的合成甲基 2-苯基乙酸酯

[0244]



[0245] 向经搅拌的 2-甲基-2-苯基乙酸酯(10g,1 当量)的无水 MeOH 溶液中滴加入硫酸(1.0mL),并加热回流。然后继续搅拌 2 小时。然后冷却反应混合物,并倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液并用 EtOAc 萃取。将合并后的有机部分用 Na₂SO₄ 进行干燥,过滤,减压浓缩,得到没有进一步纯化的油状物(10.5g,95%)。

[0246] 甲基 3-甲基-2-苯基丁酸酯

[0247]

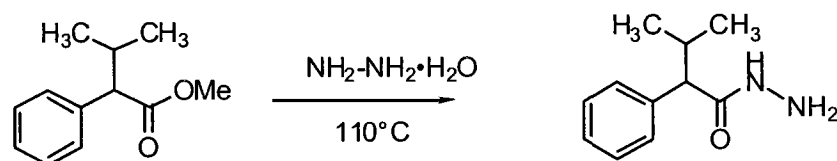


[0248] 在-40℃至 0℃下,向经搅拌的甲基 3-甲基-2-苯基丁酸酯(0.5g,1 当量)的无水 THF 溶液中加入 HMPA(1 当量)、LiHMDS(1 当量)和 2-溴丙烷持续 1 小时。将反应混合物用水淬灭并用 EtOAc 萃取。将合并后的有机部分用 Na₂SO₄ 进行干燥,过滤,减压浓缩,以

产生油状物,将其用硅胶柱色谱纯化以得到产物 (0.24g, 34%)。

[0249] 3-甲基-2-苯基丁酰肼

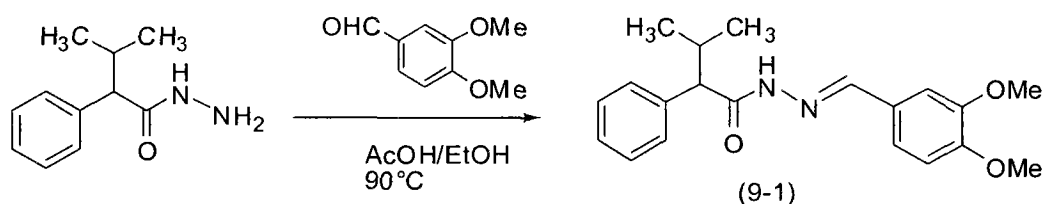
[0250]



[0251] 在 110°C 下,将经搅拌的甲基 3-甲基-2-苯基丁酸酯 (0.87g, 1 当量) 和水合肼 (10mL) 的溶液加热 12 小时。然后将反应混合物冷却,减压去除溶剂。用 EtOAc 稀释粗油状物并用 H_2O 洗涤,将有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压去除溶剂以产生黄色油状物 (0.17g, 47%),将其用硅胶柱色谱纯化得到产物 (0.61g)。

[0252] (E)-N'-(3,4-二甲氧基苯亚甲基)-3-甲基-2-苯基丁酰肼

[0253]

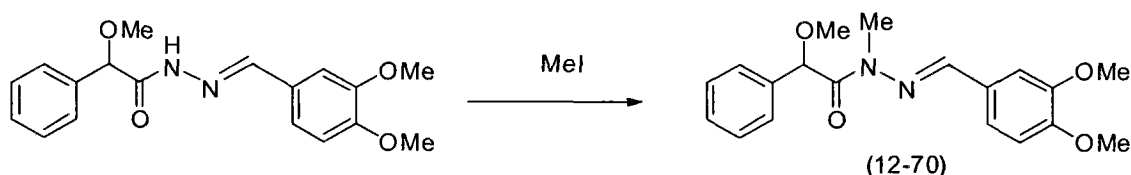


[0254] 根据实施例 1 中使用的制备方法,从 3-甲基-2-苯基丁酰肼合成 (E)-N'-(3,4-二甲氧基苯亚甲基)-3-甲基-2-苯基丁酰肼。通过使用乙酸乙酯/己烷的柱硅胶色谱纯化产物 (9-1) 以得到固体 (0.109g, 10% 收率)。

[0255] 实施例 10

[0256] (E)-N'-(3,4-二甲氧基苯亚甲基)-2-甲氧基-N-甲基-2-苯基乙酰肼的合成

[0257]

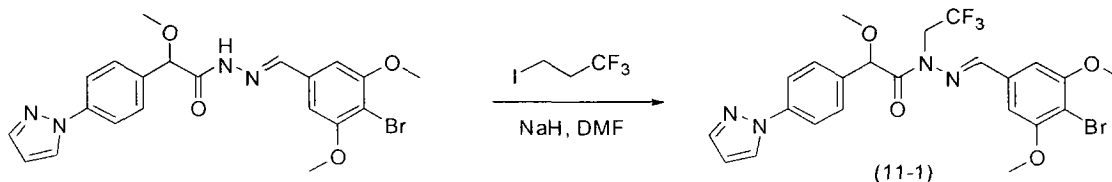


[0258] 根据实施例 6 所使用的制备方法来合成 (E)-N'-(3,4-二甲氧基苯亚甲基)-2-甲氧基-N-甲基-2-苯基乙酰肼 (12-70)。在充满氩气的烘干瓶中,向 (E)-N'-(3,4-二甲氧基苯亚甲基)-2-甲氧基-2-苯基乙酰肼 (12-21) (0.56g) 的无水 DMF 溶液中加入碘甲烷 (1 当量),然后加入 NaH (油状物中 60%, 1.1 当量) 并搅拌该混合物 2 小时。将该反应用盐水淬灭并再用水稀释。将混合物水溶液用 EtOAc 萃取,并将合并的有机物用 H_2O 洗涤三次,用盐水洗涤一次,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过色谱纯化得到产物 (12-70) (0.4g, 70%)。

[0259] 实施例 11

[0260] (E)-2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N'-(4-溴-3,5-二甲氧基苯亚甲基)-2-甲氧基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰肼的合成

[0261]



[0262] 在氩气中,向(E)-2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N'-(4-溴-3,5-二甲氧基苯亚甲基)-2-甲氧基乙酰肼(0.167g,0.35mmol)的无水DMF(3.0mL)的溶液中加入NaH矿物油(0.017g,0.43mmol)60%的分散液并搅拌10分钟。加入1,1,1-三氟-3-碘丙烷(0.042mL,0.43mmol),在室温下搅拌混合物24小时,然后在100℃下加热10天,随后加入1,1,1-三氟-3-碘丙烷(0.042mL,0.43mmol)并在150℃下加热反应1小时。冷却到室温后,将混合物用水和盐水稀释并用EtOAc萃取多次。合并后的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。用色谱(20%至50% EtOAc-己烷)纯化得到产物(11-1),其为淡黄色固体(0.0543g,28%收率)。

[0263] 实施例 12

[0264] 其它代表性化合物的合成

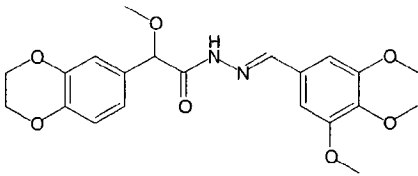
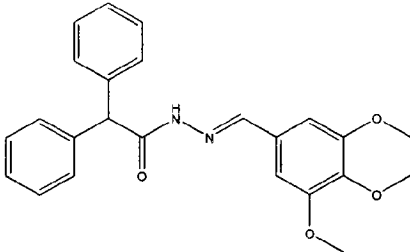
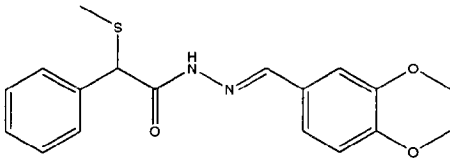
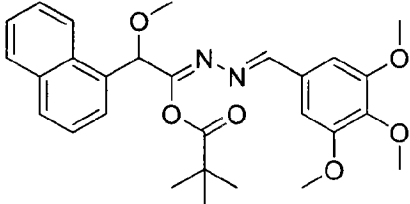
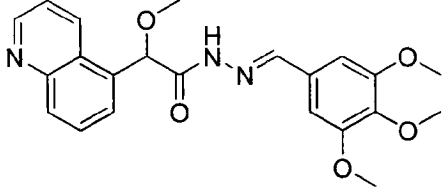
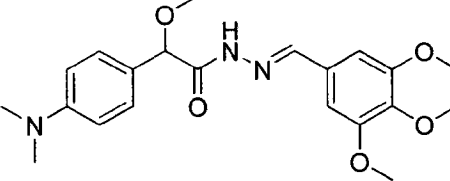
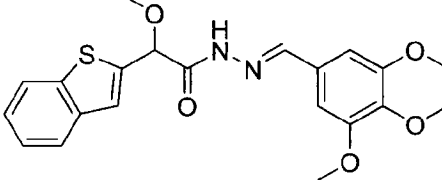
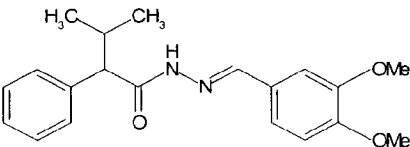
[0265] 根据以下方法合成表1中的下列代表性化合物:(i)通过选择适合的起始原料(例如,使用市售的4-氟扁桃酸合成4-氟扁桃酸衍生物(如,实施例12-1和12-3))的上述方法,以及(ii)已知的有机合成技术(例如,在加热下,用水合肼的乙醇溶液处理市售的α-苯乙酸甲酯以得到苯基乙酸酰肼(参见例如,Pandeye, S. N.;Manjula, H.;Stables, J. P.;Pharmazie;2001,56,121-124)并在加热且有催化的乙酸的存在下,用取代的苯甲醛的乙醇溶液处理苯基乙酸酰肼,得到相应的取代的苯基乙酸苯亚甲基酰肼(参见例如,Stephanidou-Stephanatou, J.;Lefkopoulou, S;Journal of Heterocyclic Chemistry;1982;19;705-711.0))。

[0266] 表1

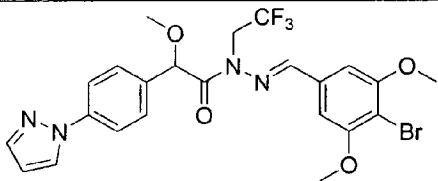
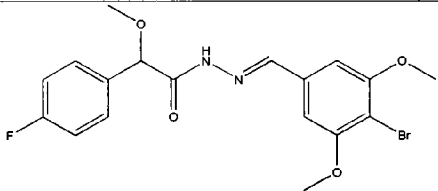
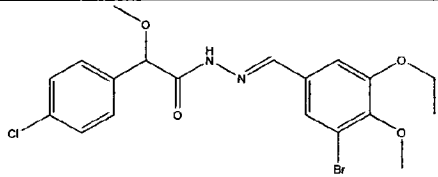
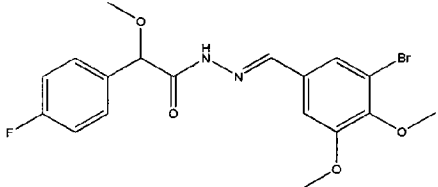
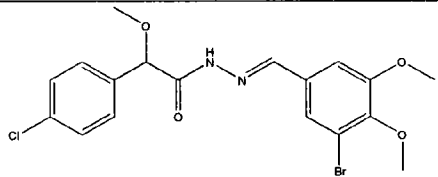
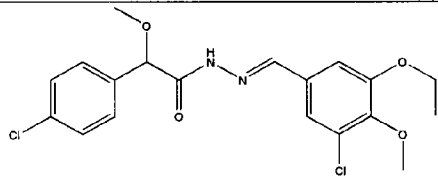
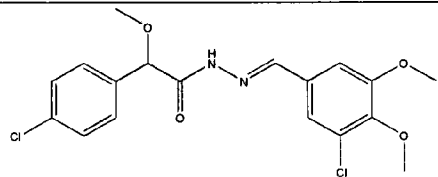
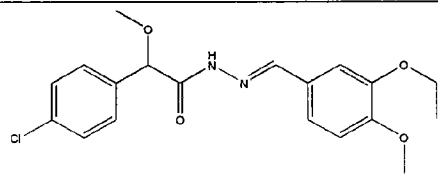
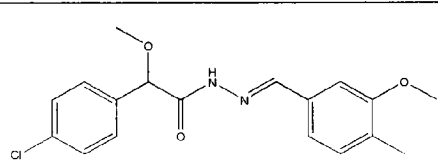
[0267]

实施例号	结构	MW
1-1		408.168

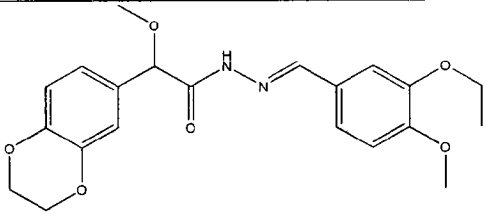
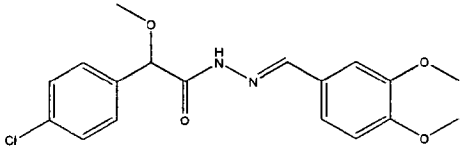
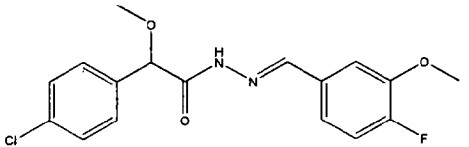
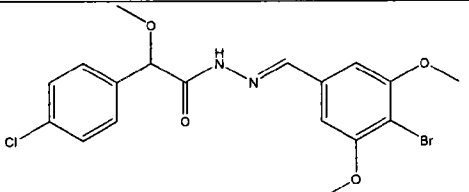
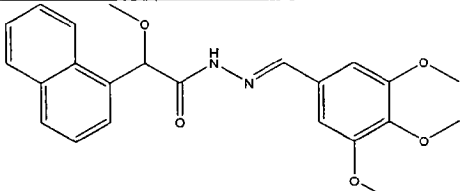
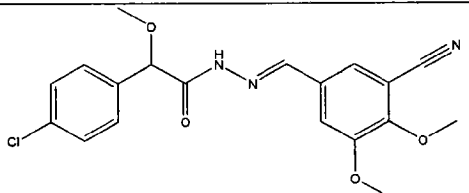
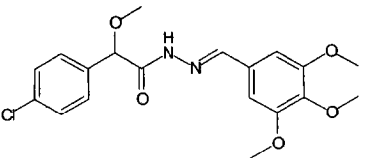
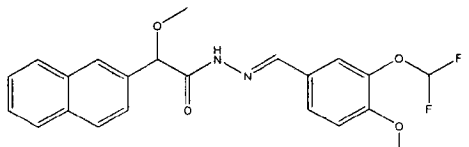
[0268]

实施例号	结构	MW
2-1		416.158
3-1		404.174
4-1		344.433
5-1		492.23
6-1		409.44
7-1		401.46
8-1		414.12
9-1		340.42

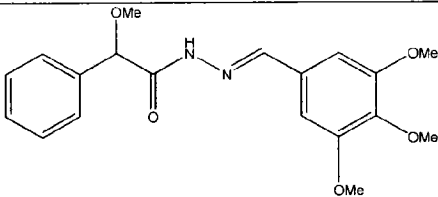
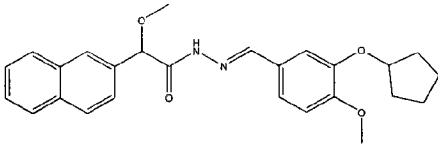
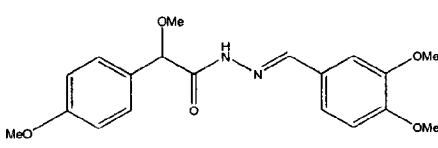
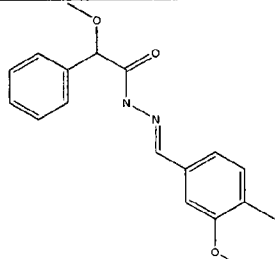
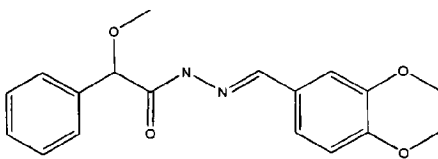
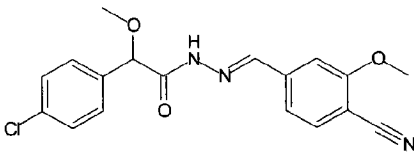
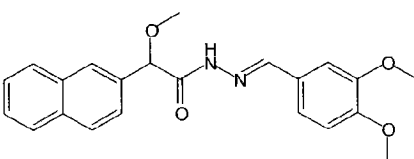
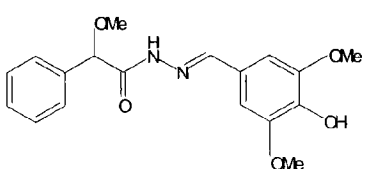
[0269]

实施例号	结构	MW
11-1		555.34
12-1		424.043
12-2		454.029
12-3		424.043
12-4		440.014
12-5		410.08
12-6		396.064
12-7		376.119
12-8		346.108

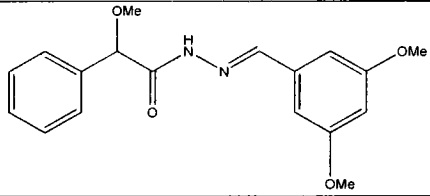
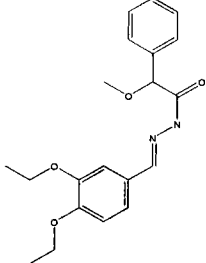
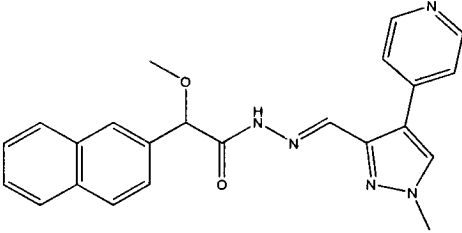
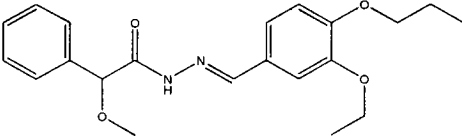
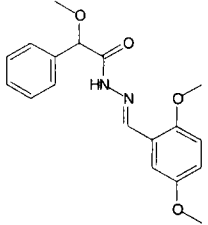
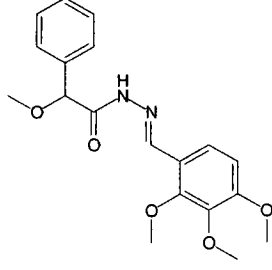
[0270]

实施例号	结构	MW
12-9		400.43
12-10		362.103
12-11		350.083
12-12		440.014
12-13		408.168
12-14		387.099
12-15		392.83
12-16		414.139

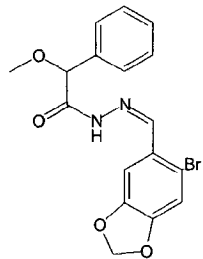
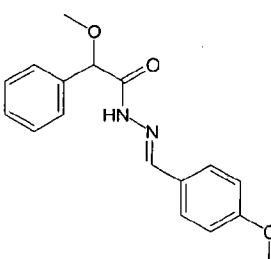
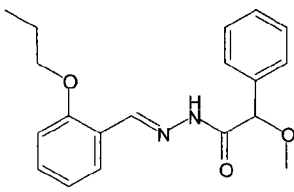
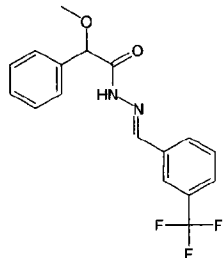
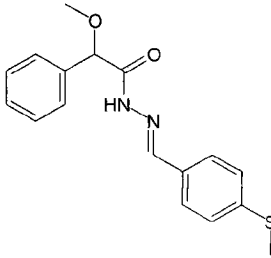
[0271]

实施例号	结构	MW
12-17		358.39
12-18		432.205
12-19		358.39
12-20		312.37
12-21		328.368
12-22		357.088
12-23		378.158
12-24		344.37

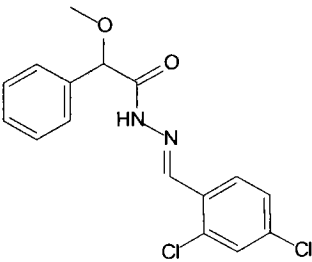
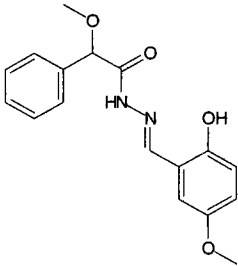
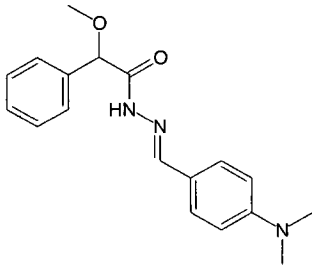
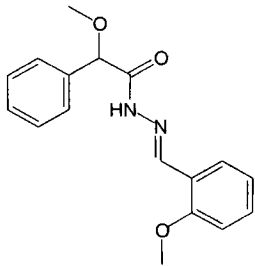
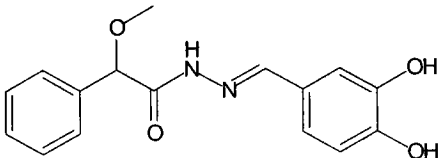
[0272]

实施例号	结构	MW
12-25		328.37
12-26		356.42
12-27		399.169
12-28		370.49
12-29		328.37
12-30		358.39

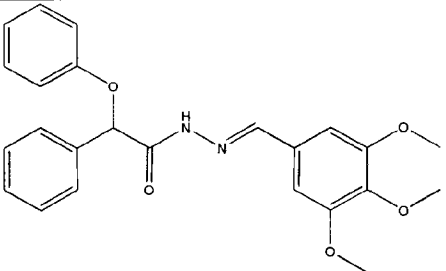
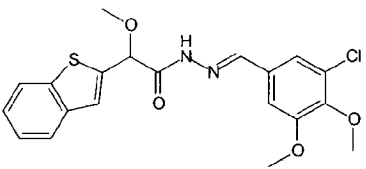
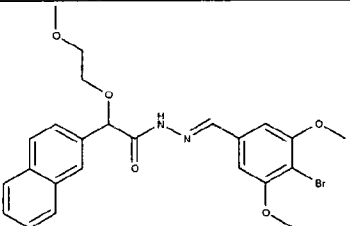
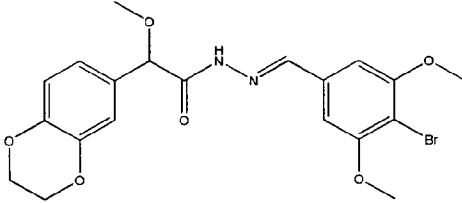
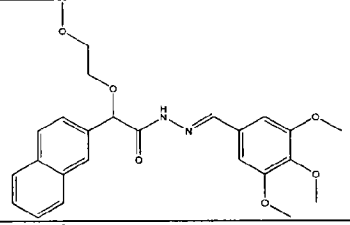
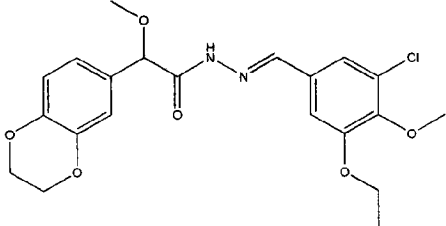
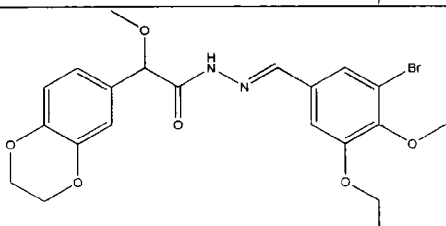
[0273]

实施例号	结构	MW
12-31		391.23
12-32		298.34
12-33		326.40
12-34		336.31
12-35		314.41

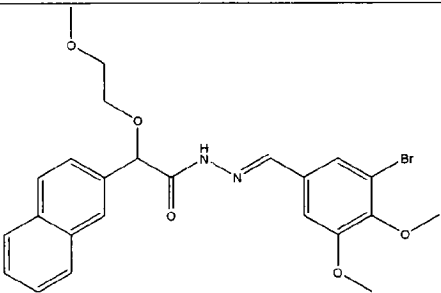
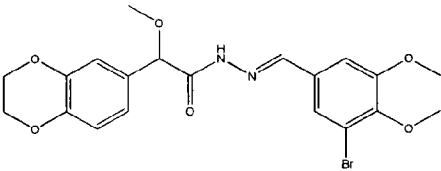
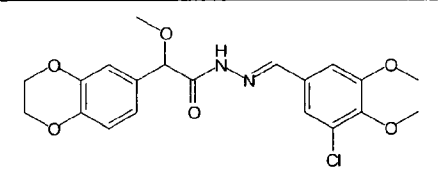
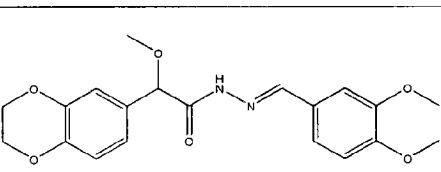
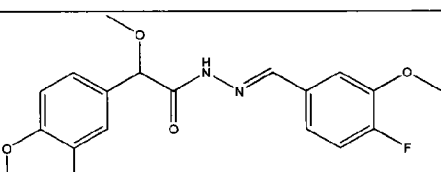
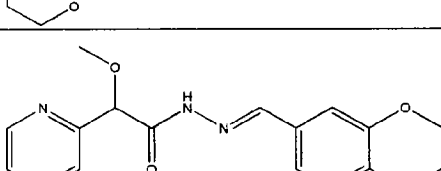
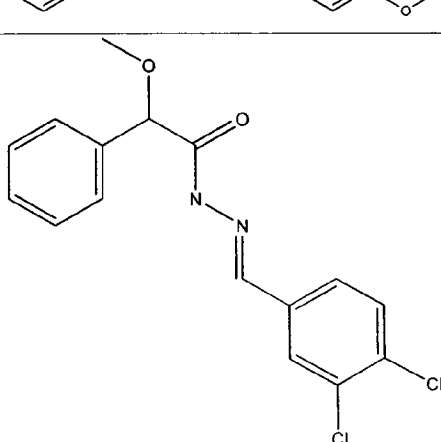
[0274]

实施例号	结构	MW
12-36		337.21
12-37		314.34
12-38		311.38
12-39		298.34
12-40		300.31

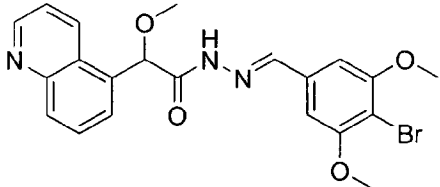
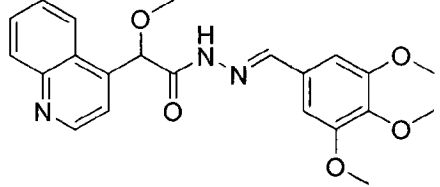
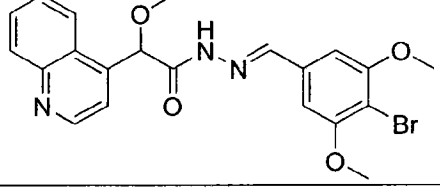
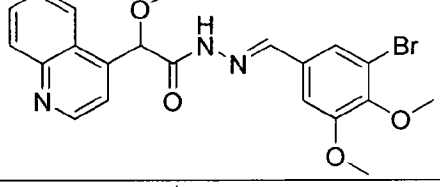
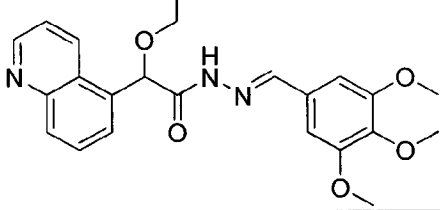
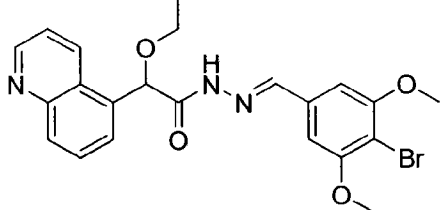
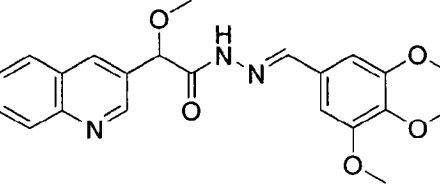
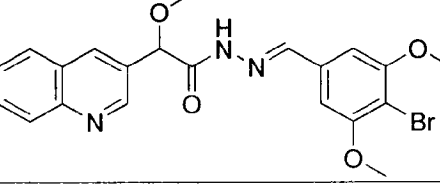
[0275]

实施例号	结构	MW
12-41		420.46
12-42		418.08
12-43		500.095
12-44		464.058
12-45		452.195
12-46		434.124
12-47		478.074

[0276]

实施例号	结构	MW
12-48		500.095
12-49		464.058
12-50		420.109
12-51		386.148
12-52		374.128
12-53		329.36
12-54		337.21

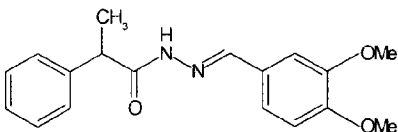
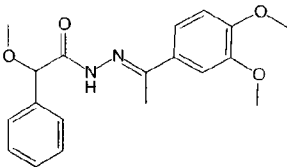
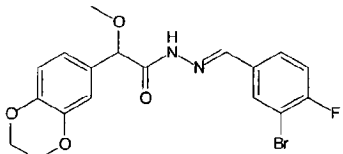
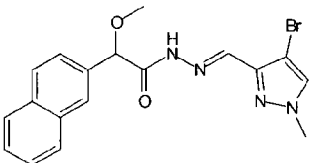
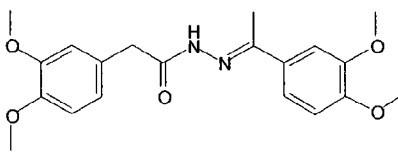
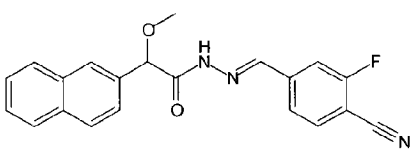
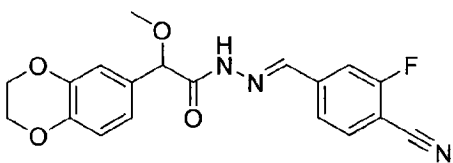
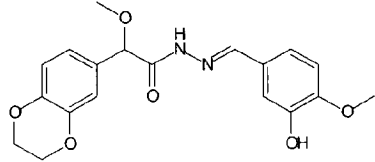
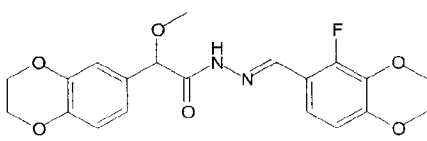
[0277]

实施例号	结构	MW
12-55		458.31
12-56		409.44
12-57		458.31
12-58		458.31
12-59		423.46
12-60		472.33
12-61		409.44
12-62		458.31

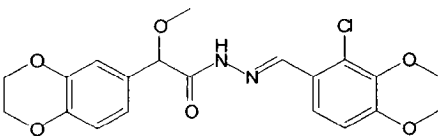
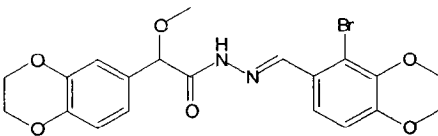
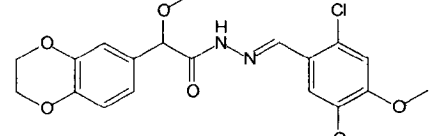
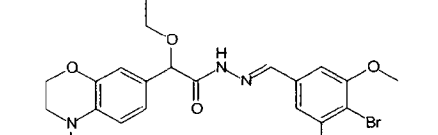
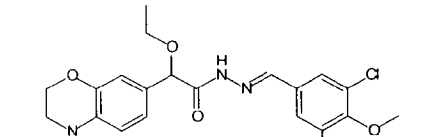
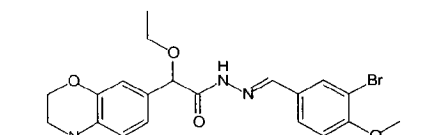
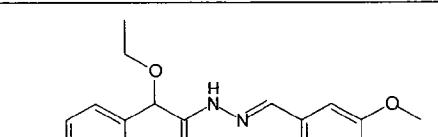
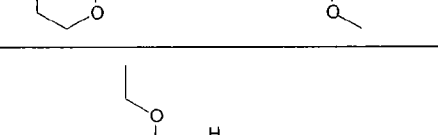
[0278]

实施例号	结构	MW
12-63		449.095
12-64		404.14
12-65		390.1
12-66		370.15
12-67		424.12
12-68		414.45
12-69		372.42
12-70		342.39
12-71		326.40

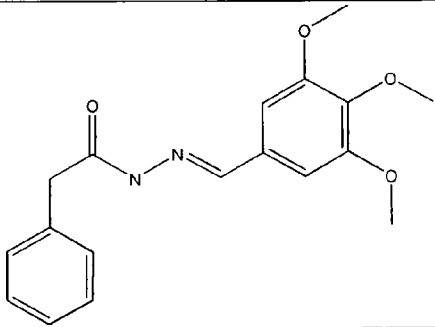
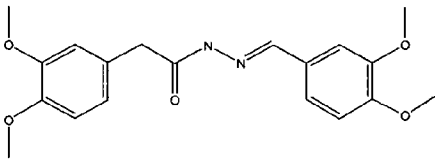
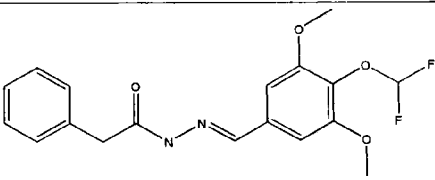
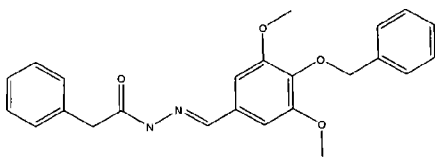
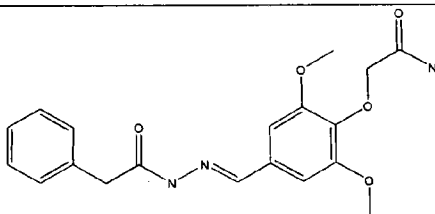
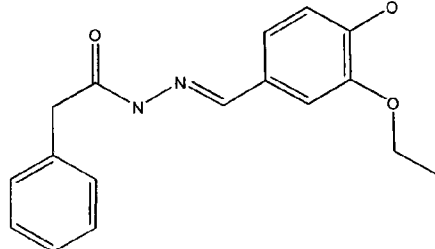
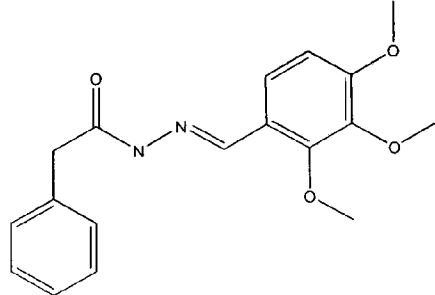
[0279]

实施例号	结构	MW
12-72		312.37
12-73		342.39
12-74		423.23
12-75		401.26
12-76		372.42
12-77		361.12
12-78		369.35
12-79		372.37
12-80		404.39

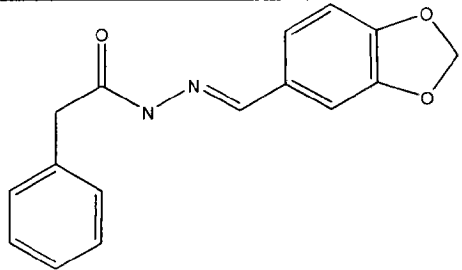
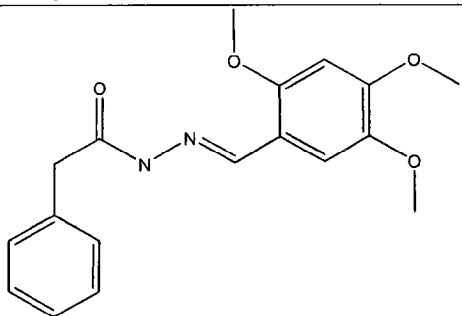
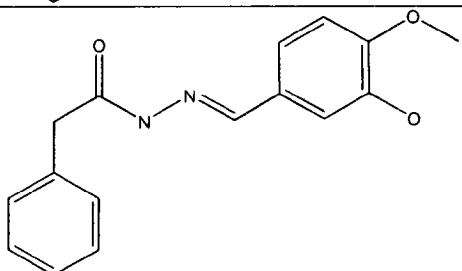
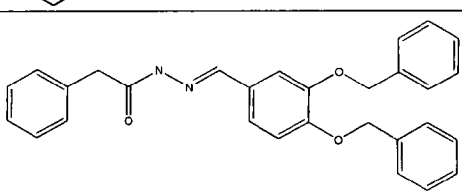
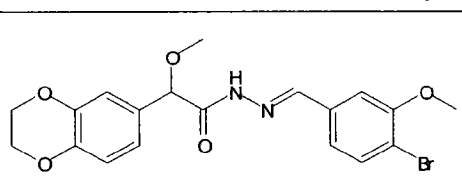
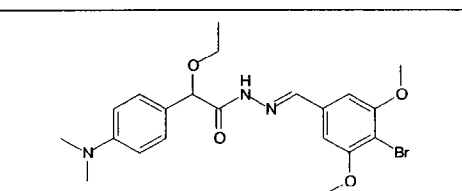
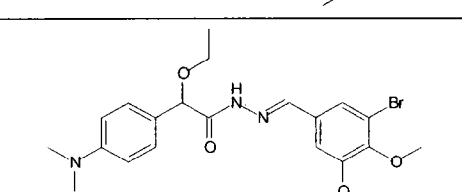
[0280]

实施例号	结构	MW
12-81		420.84
12-82		465.29
12-83		420.84
12-84		492.36
12-85		447.91
12-86		492.36
12-87		479.32
12-88		430.45

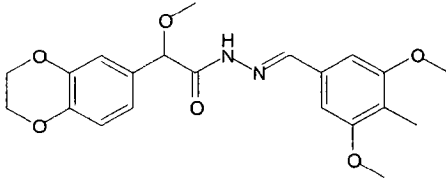
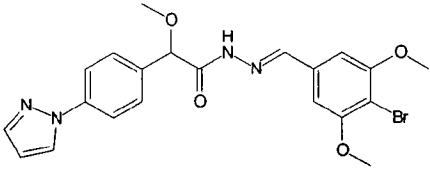
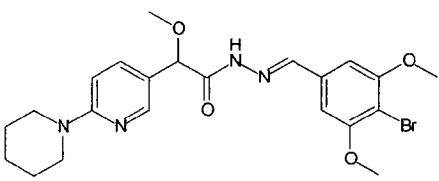
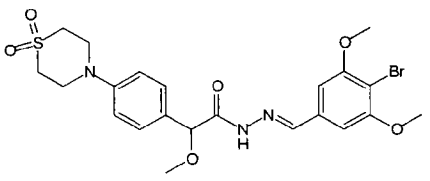
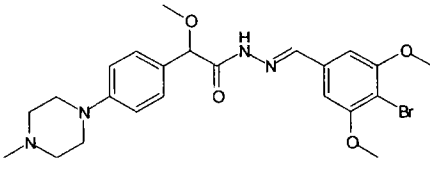
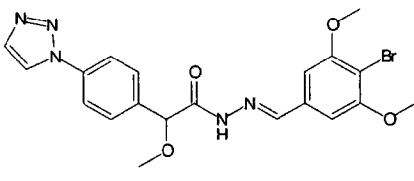
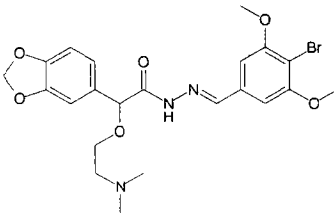
[0281]

实施例号	结构	MW
12-89		327.35
12-90		358.39
12-91		363.34
12-92		403.45
12-93		368.36
12-94		296.32
12-95		327.35

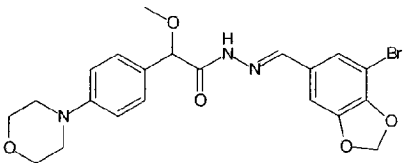
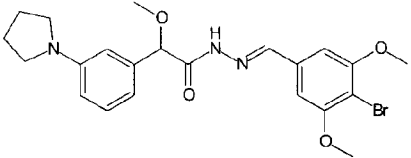
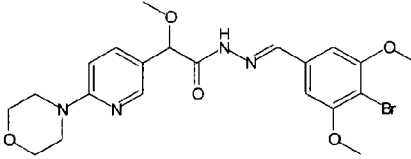
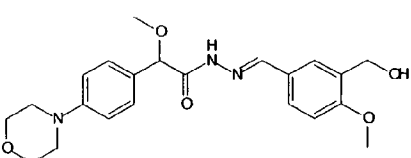
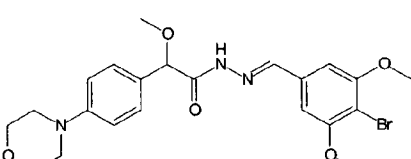
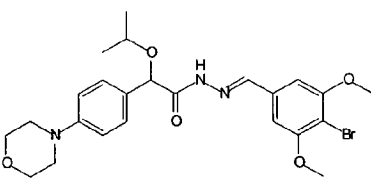
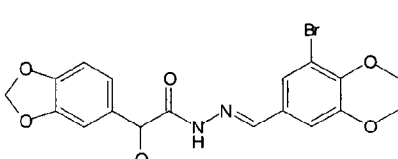
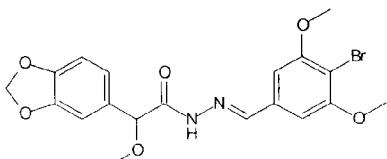
[0282]

实施例号	结构	MW
12-96		281.29
12-97		327.35
12-98		282.29
12-99		449.52
12-100		435.27
12-101		464.35
12-102		464.35

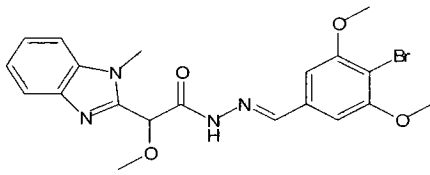
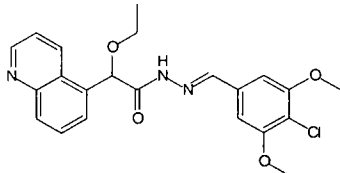
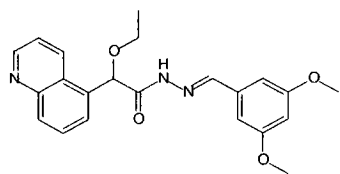
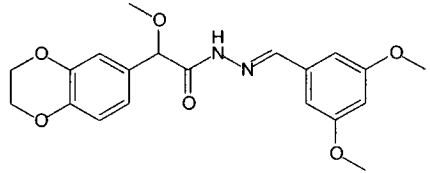
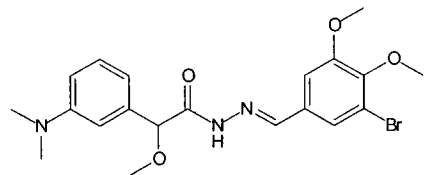
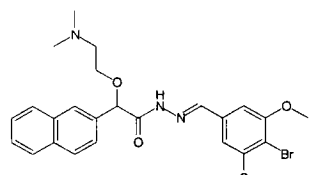
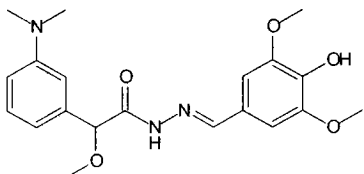
[0283]

实施例号	结构	MW
12-103		400.43
12-104		473.3
12-105		490.1
12-106		539.07
12-107		504.1
12-108		473.06
12-109		507.10

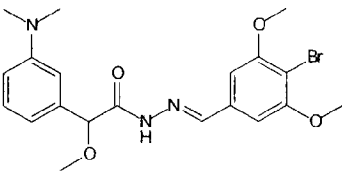
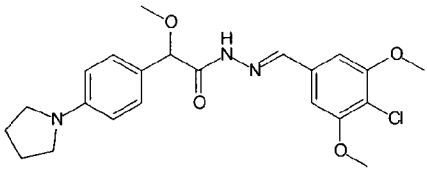
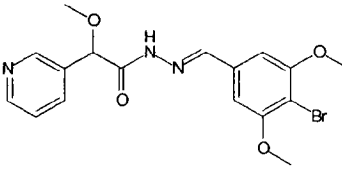
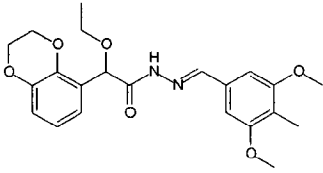
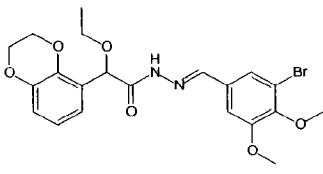
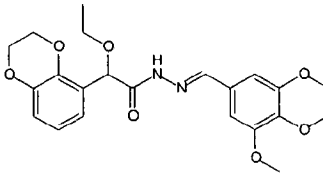
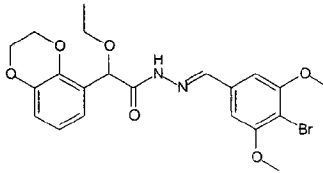
[0284]

实施例号	结构	MW
12-110		475.074
12-111		475.1
12-112		492.100
12-113		413.19
12-114		492.4
12-115		520.42
12-116		450.04
12-117		460.074

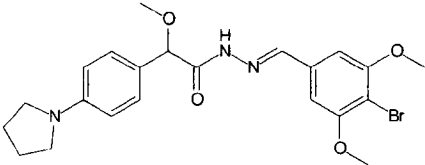
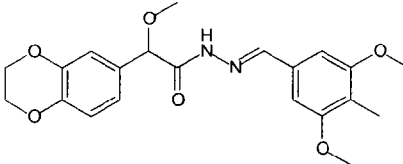
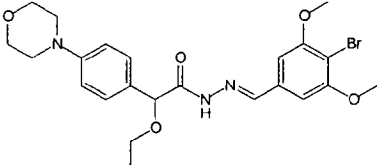
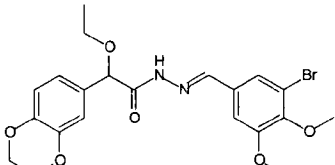
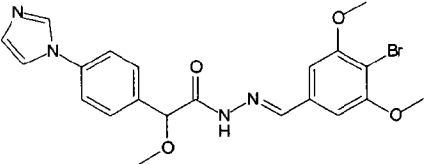
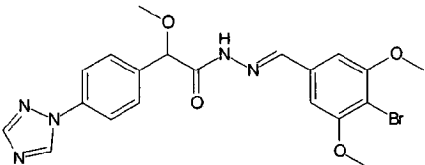
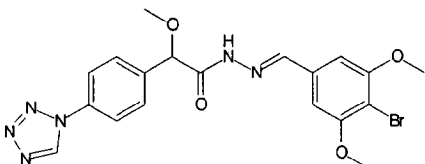
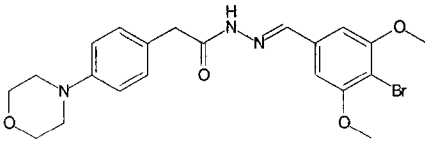
[0285]

实施例号	结构	MW
12-118		443.047
12-119		393.16
12-120		460.074
12-121		386.147
12-122		449.094
12-123		513.126
12-124		387.179 3

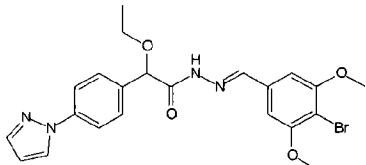
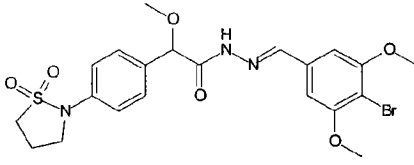
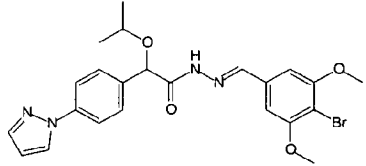
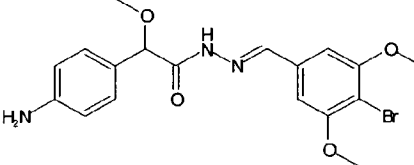
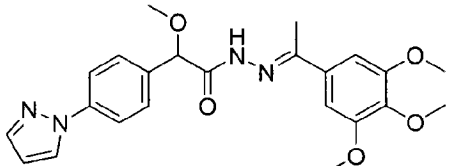
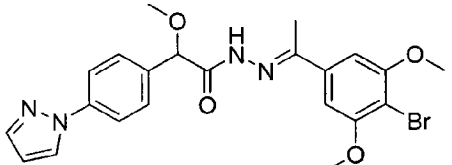
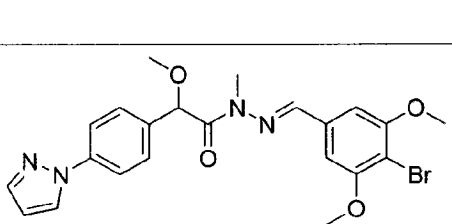
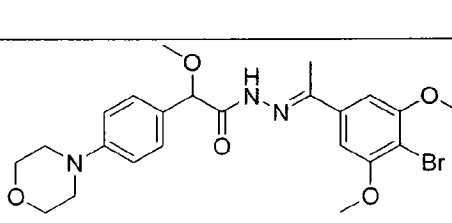
[0286]

实施例号	结构	MW
12-125		449.094
12-126		431.16
12-127		406.052
12-128		414.179 0
12-129		478.073 8
12-130		430.17
12-131		478.07

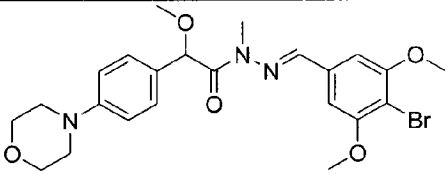
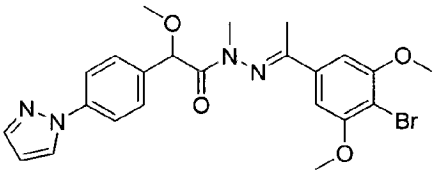
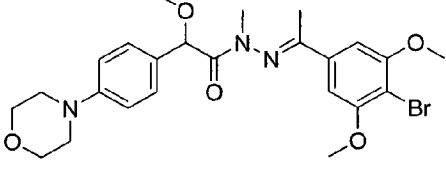
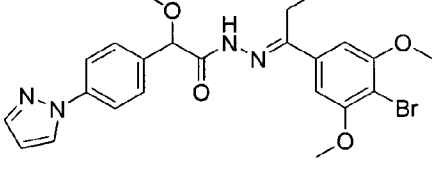
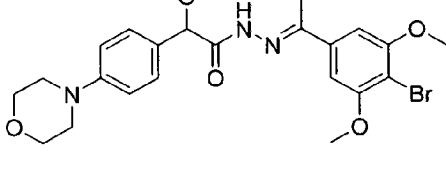
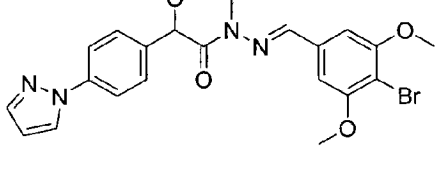
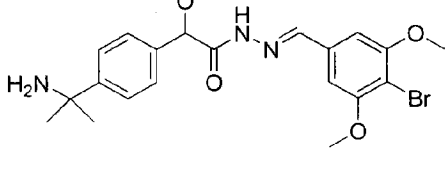
[0287]

实施例号	结构	MW
12-132		475.11
12-133		400.16
12-134		506.39
12-135		479.33
12-136		473.33
12-137		474.32
12-138		475.31
12-139		462.36

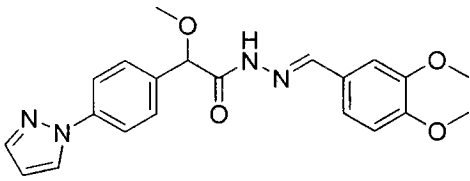
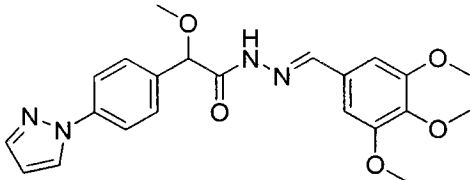
[0288]

实施例号	结构	MW
12-140		487.36
12-141		526.41
12-142		501.39
12-143		422.27
12-144		438.48
12-145		487.35
12-146		487.35
12-147		506.39

[0289]

实施例号	结构	MW
12-148		506.39
12-149		501.37
12-150		520.42
12-151		501.37
12-152		520.42
12-153		555.34
12-154		464.35

[0290]

实施例号	结构	MW
12-155		394.42
12-156		424.45

[0291] 实施例 13

[0292] 化合物检测

[0293] PDE10 生物化学检测

[0294] 磷酸二酯酶 (PDE) 检测的进行使用的是重组人 PDE 1A3、2A3、3 催化域、4 催化域、5 催化域、7A、8A、9A2、10A1 和 11A1 酶,其使用 Sf9 细胞在杆状病毒体系中表达。PDE 活性检测使用上述改进的汤普森和阿普勒曼 (Thompson and Appleman) 两步法进行,其适用于 96 孔板规格。PDE 抑制剂的作用通过在其中测试化合物浓度和底物浓度低于其 K_m 值,以使得 K_i 等于 IC_{50} 的情况下,检测酶的固定数量来进行。带有检测缓冲液的最后的检测体积为 $110\ \mu\text{L}$ ($10\text{mM}\ \text{MgCl}_2$; $40\text{mM}\ \text{Tris}\cdot\text{HCl}$; $\text{pH}\ 7.4$)。反应由酶启动且在 30°C 下用 (^3H) - 底物和材料培养 20 分钟。该反应通过酶变性而终止 (将反应加热至 70°C 维持 2 分钟)。在 4°C 下然后冷却该反应 10 分钟,然后在 30°C 下添加蛇毒 (响尾蛇, 0.2mg/mL) 10 分钟,这样使氚标记底物非特异性水解。剩余未水解的环核苷酸的分离是通过一批混合物与活化的 Dowex ($200\ \mu\text{L}$) 阴离子交换树脂的结合来完成。阴离子交换树脂键合带电核苷酸,只留下在可溶性部分中水解的 (^3H) 底物。然后将可溶性部分 ($50\ \mu\text{L}$) 加入 microscint-20 ($200\ \mu\text{L}$) 并用微量盘式酶标仪 (Top Count Plate reader) 计数。放射性单位根据抑制剂浓度来设定且使用 Graph Pad Prism 软件来获得 IC_{50} 值。

[0295] 另外,磷酸二酯酶的活性由亲近闪烁检测法 (scintillation proximity assay) (SPA) 测定,其采用 [^3H]-cGMP 为底物。稀释纯化的 PDE10 并储存在 $25\text{mM}\ \text{Tris}\cdot\text{Cl}$ ($\text{pH}\ 8.0$)/ $100\text{mM}\ \text{NaCl}$ /0.05% 吐温 20/50% 甘油 / $3\text{mM}\ \text{DTT}$ 中。实验包含 (终浓度): 终体积为 0.1mL 的 $50\text{mM}\ \text{Tris}\cdot\text{Cl}$ (pH 值 7.5)/ $8.3\text{mM}\ \text{MgCl}_2$ /1.7mM EGTA/0.5mg/mL BSA/5% DMSO 和 2ng PDE10。在 8 个浓度下以两份来评价抑制性。通过加入酶来启动反应且在 20 分钟后在 30°C 下,通过加入 $50\ \mu\text{L}$ 含 Zn^{++} 的 SPA 珠来终止反应。振荡混合物,使之沉降 3 小时,并用 Wallac 板式计数器计数。使用 Excel Solver®使结果 (净 cpm) 适用于四参数逻辑 (Logistic) 模式。

[0296] 此外,在用于 PDE10 的上述相同的条件下,通过 PDE10 抑制剂评价其它 PDE 酶的抑制性,除了所加入的酶的量针对各个 PDE 进行了优化。在 4 种浓度 ($0.1\ \mu\text{M}$ 、 $1\ \mu\text{M}$ 、 $10\ \mu\text{M}$ 和

100 μ M) 下评价了部分抑制。在其中最高浓度的抑制小于 50% 的情况下, 逻辑模式的下限值规定为 0% 活性。

[0297] 在上述检测中, 本发明的化合物为 PDE10 抑制剂, 其 IC_{50} 值为 100 μ M 或更少、一般小于 10 μ M, 且通常小于 1 μ M。最后, 发现例如, 化合物 1-1、2-1、3-1、4-1、5-1、6-1、7-1、8-1、9-1、11-1、12-1、12-2、12-3、12-4、12-5、12-6、12-7、12-8、12-9、12-10、12-12、12-13、12-14、12-15、12-16、12-17、12-18、12-19、12-20、12-21、12-22、12-23、12-24、12-25、12-26、12-41、12-42、12-43、12-44、12-45、12-46、12-47、12-48、12-49、12-50、12-51、12-52、12-55、12-56、12-57、12-58、12-59、12-60、12-61、12-62、12-63、12-64、12-65、12-66、12-67、12-68、12-69、12-70、12-71、12-80、12-82、12-83、12-84、12-85、12-86、12-87、12-88、12-89、12-90、12-104、12-105、12-107、12-108、12-109、12-111、12-112、12-114、12-115、12-116、12-117、12-118、12-119、12-120、12-121、12-122、12-123、12-124、12-125、12-126、12-127、12-128、12-129、12-130、12-131、12-132、12-133、12-134、12-135、12-136、12-137、12-138、12-139、12-140、12-141、12-142、12-144 和 12-155 的 IC_{50} 值小于或等于 1 μ M。

[0298] 实施例 14-15

[0299] 在行为模式中的代表性化合物的评价

[0300] 精神分裂症与多巴胺能、谷氨酸能和血清素能的神经传递的功能障碍相关。这三类精神兴奋剂药物, 多巴胺能激动剂 (例如苯丙胺和阿扑吗啡)、谷氨酸能拮抗剂 (例如 PCP 和氯胺酮) 和血清素能激动剂 (例如 LSD 和 MDMA), 均引发动物的似精神病的状态 (例如, 机能亢奋和脉冲抑制的破坏), 其非常类似于人类的精神分裂症症状。已知的抗精神病药物, 包括典型抗精神病药物 (如氟哌啶醇) 和非典型抗精神病药物 (如奥氮平) 能够扭转动物这样的似精神病状态。如下叙述的实施例 14 至 15 评价了动物行为模型中本发明代表性的化合物与已知的抗精神病药物所产生的效果的比较。实施例 14 至 15 中所采用的方法如下:

[0301] 精神兴奋剂引起的机能亢奋通过向动物注射 PCP 并用测量 40×40cm 的 VersaMax 室 (Accuscan Instruments, Columbus, OH) 中监测动物的活性水平来测定。自发活动通过动物穿越各个束所中断的光束来测定。动物被放置在场中央且一段时间 (20 分钟至 2 小时) 不受干扰来测定其在新环境中的自发活动。用于评估自发活动的测定值包括: 水平活动、移动的总距离、垂直活动 (饲养事件 - 动物后肢向上抬起)、旋转、刻板症 (stereotypy)、和与总距离相比的在中心的总运动距离 (中心: 总距离比)。NMDA 拮抗剂 PCP 引发表现为亢奋性和提高的刻板行为的似精神病疾病状况。已知的抗精神病药物能够扭转精神兴奋剂引发的机能亢奋并提高的刻板症。

[0302] 条件性回避反应 (CAR) 是一种行为测试, 其用以评价所测定的化合物的抗精神病效果。其采用了穿梭箱 (Med Associates, St. Albans, VT), 其具有两个被可伸缩门隔开的相同的室。每个室设置有金属栅格地板, 其能够独立地进行电击。计算程序用于完成测试示例以及记录动物在两室间穿过红外光束传感器的运动。测试示例如下。将小鼠放入一室内。一盏灯 (条件刺激, CS) 亮起。5 秒钟后, 向放置小鼠的室 (如用红外束检测) 传递轻度电击 (0.4mA) (无条件刺激, US), 直到小鼠逃往相邻的室, 或直至 10 秒时间后。US 和 CS 总是同时停止。采用随机间隔试验时间, 平均为 15 秒, 30 秒以便每天向每只小鼠施用

CS-US 配对试验。对于每个试验,如果小鼠在受到电击后穿过另一室(即,在 10 秒的 US 期间),将登记逃避反应,并且如果小鼠仅在首先的 5 秒 CS 期间穿至另一个室,将登记回避反应。以这样的示例训练动物 15 至 20 天,期间回避反应的平均百分比将增加至 60-80%。这表明动物已经学会当 CS 激活(光)时通过移动至对面的室来避免脚部刺激的发生。然后使用相同的示例,将这些受过训练的动物用于化合物试验。已发现已知抗精神病药物抑制条件性回避反应,并且新化合物的抑制这种反应的能力被认为可以用来预测人类的抗精神病的效果。

[0303] 实施例 14

[0304] PCP 引发的亢奋性的降低

[0305] 对本发明的化合物 12-63、12-55 和 12-60(如实施例 12 的表 1 中所确定的)的显著和基本上降低 PCP 引发的亢奋性的能力进行评价。将 C57BL/6 雄性小鼠通过腹腔注射化合物(10mg/kg)或载体。十分钟后,腹腔注射 PCP(5mg/kg)。在腹腔注射 PCP 10 分钟后将这些小鼠安置在活动室中,通过红外线光束中断来监控自发活动持续 20 分钟。图 1 表示与载体相比($p < 0.0001$, 每组 $n = 8$, 重复检测 ANOVA),化合物 12-63 显著地降低由 PCP 引起的亢奋性。图 2 表示,化合物 12-55(10mg/kg, 腹腔注射)也基本上降低了亢奋性(与载体相比, $P = 0.0008$, 每组 $n = 8$, 重复测量 ANOVA)和图 3 表示化合物 12-60 具有类似的结果(与载体相比, $p < 0.0001$, 每组 $n = 8$, 重复测量 ANOVA)。

[0306] 实施例 15

[0307] 条件性回避反应的降低

[0308] 如图 4 中所示,口服剂量后,对本发明的化合物 12-44(如实施例 12 的表 1 中所确定的)的降低条件性回避反应的能力进行了评价。C57BL/6 雄性小鼠以 CAR 示例进行了训练,以预测和避免伤害性刺激,达到每天每 30 次试验约 20 至 25 次回避反应(“训练方案”)。然后将小鼠通过腹腔注射化合物或载体,20 分钟后,其以 CAR 示例进行 30 次试验。在交替的天数中给予相同的动物载体处理和化合物处理,化合物的降低回避反应的作用通过自体比较(配对 t 检验)来分析。载体暴露(“载体”)并没有改变这些受过训练的动物的回避反应。图 4 表明在口服剂量为 10mg/kg($p = 0.01$, 每组 $n = 6$, 配对 t 检验)和 30mg/kg($p = 0.001$, 每组 $n = 6$, 配对 t- 检验)时,化合物 12-44 显著降低了回避反应的数目。以后者的剂量,回避数目基本上从 28 减少至 7。

[0309] 实施例 16

[0310] 化合物 12-63 降低 PCP 引发的亢奋性

[0311] 发现化合物 12-63(如实施例 12 的表 1 中确定的)降低 PCP 引发的亢奋性,如图 5A 中所示。将 C57BL/6 雄性小鼠通过口服给予化合物或载体。十五分钟后,将小鼠腹腔注射 PCP(5mg/kg)。这些小鼠在 PCP 注射后被安置在活动室中 10 分钟,其在水平方向自发活动由红外光束中断监测 20 分钟(所示的 5 个连续 4 分钟的时间间隔(INT))。图 5A 表明,与载体+PCP 对照组相比($p = 0.00003$, 10mg/kg 剂量, 每组 $n = 8$, 配对 t- 检验),化合物 12-63(4mg/kg 和 10mg/kg)降低或消除了 PCP 引发的亢奋性。

[0312] 实施例 17

[0313] 化合物 12-63 降低条件性回避反应

[0314] 如在图 5B 中所示,发现化合物 12-63(如实施例 12 的表 1 中确定的)降低条件性

回避反应 (CAR)。C57BL/6 雄性小鼠以 CAR 示例进行了训练以预测和避免伤害性刺激 (足部电击), 达到每 30 次试验约 25 次回避反应 (“训练方案”)。然后经口服给予小鼠载体 (测试前 15 分钟) 或化合物 (测试前 25 分钟), 以 CAR 示例进行 30 次试验测试。在交替的天数给予相同的动物载体处理和化合物处理, 而通过自体比较 (配对 t 检验) 分析化合物降低回避反应的效力。载体暴露 (“载体”) 并没有改变这些受过训练的动物的回避反应。图 5B 表明, 化合物 12-63 (10mg/kg) 显著降低了回避反应数目 ($p = 0.007$, 每组 $n = 6$)。在所有这些情况下, 逃避反应数量相应增加和穿过两室之间的总数并没有改变 (数据未显示), 这表明 CAR 的明显的降低并非由于运动功能受损。

[0315] 实施例 18

[0316] 化合物 12-104 降低 PCP 引发的亢奋性

[0317] 如图 6A 中所示, 发现化合物 12-104 (如实施例 12 的表 1 中确定的) 降低 PCP 引发的亢奋性。C57BL/6 雄性小鼠通过口服给予化合物或载体。二十五分钟后, 将小鼠通过腹腔注射 PCP (5mg/kg)。注射 PCP 10 分钟后, 这些小鼠被置于活动室中, 并且其在水平方向的自发活动由红外光束监测 20 分钟 (如所示 5 个连续四分钟的时间间隔 (INT))。图 6A 表明, 化合物 12-104 (3mg/kg 和 6mg/kg) 降低或消除由 PCP 引发的亢奋性, 如从与载体 +PCP 对照组 ($p = 0.0189$, 每组 $n = 8$, 独立样本 t- 检验) 的比较中可以看出。

[0318] 实施例 19

[0319] 化合物 12-104 降低条件性回避反应

[0320] 如图 6B 中所示, 发现化合物 12-104 (如实施例 12 表 1 中确定的) 降低条件性回避反应 (CAR)。C57BL/6 雄性小鼠以 CAR 示例进行了训练以预测和避免伤害性刺激 (足部电击), 达到每天每 30 次试验约 25 次回避反应。然后口服给予小鼠载体 (测试前 15 分钟) 或化合物 (测试前 25 分钟), 然后以 CAR 的示例进行 30 次试验来测试。在交替的天数给予相同的动物载体处理和化合物处理, 通过自体比较 (配对 t 检验) 分析化合物在降低回避反应的效力。载体暴露 (“载体”) 并没有改变这些受过训练的动物的回避反应。图 6B 表明, 化合物 12-104 (10mg/kg 和 30mg/kg) 显著降低了回避反应数目 ($p = 0.0159$, 每组 $n = 7$)。

[0321] 实施例 20

[0322] 化合物 12-114 降低 PCP 引发的亢奋性

[0323] 如图 7A 中所示, 发现化合物 12-114 (如实施例 12 的表 1 中确定的) 降低 PCP 引发的亢奋性。C57BL/6 雄性小鼠口服给予化合物或载体。二十五分钟后, 其被注射 PCP (5mg/kg, 腹腔注射)。十分钟后, 这些小鼠被安置在活动室中, 且其在水平方向的活动性由红外光束中断监测 20 分钟 (所示的 5 个连续 4 分钟的时间间隔 (INT))。图 7A 表明, 化合物 12-114 (10mg/kg) 完全消除由 PCP 引发的亢奋性, 如与载体 +PCP 对照 ($P < 0.0000001$, 每组 $n = 8$, 独立样本 t- 检验) 的比较中可以看出。

[0324] 实施例 21

[0325] 化合物 12-114 降低条件性回避反应

[0326] 如在图 7B 中所示, 发现化合物 12-114 (如实施例 12 的表 1 中确定的) 降低条件性回避反应 (CAR)。C57BL/6 雄性小鼠以 CAR 示例进行训练以预测和避免伤害性刺激 (足部电击), 达到每天每 30 次试验约 25 次回避反应。然后口服给予小鼠载体 (测试前 15 分

钟)或化合物(测试前 25 分钟),然后分别以 CAR 的示例进行 30 次试验测试。在交替的天数给予相同的动物载体处理和化合物处理,通过在自体比较(配对 t 检验)中分析化合物降低回避反应的效力。载体暴露(“载体”)并没有改变这些受过训练的动物的回避反应。图 7B 表明,化合物 12-114(10mg/kg)显著降低了回避反应数目($p = 0.0003$,每组 $n = 7$,配对 t-检验)。

[0327] 实施例 22

[0328] 化合物 12-132 降低 PCP 引发的亢奋性

[0329] 如图 8A 中所示,发现化合物 12-132(如实施例 12 的表 1 中确定的)降低 PCP 引发的亢奋性。C57BL/6 雄性小鼠通过腹腔一起注入 PCP(5mg/kg)和化合物或载体。十分钟后,这些小鼠被安置在活动室中,且其在水平方向自发活动由红外光束中断监测 20 分钟(如所示 5 个连续 4 分钟的时间间隔(INT))。图 8A 表明,化合物 12-132(10mg/kg)基本上降低了 PCP 引发的亢奋性,如与载体+PCP 对照($p < 0.0000001$,每组 $n = 8$,配对 t-检验)的比较中可以看出。

[0330] 实施例 23

[0331] 化合物 12-132 降低条件性回避反应

[0332] 如图 8B 中所示,发现化合物 12-132(如实施例 12 的表 1 中确定的)降低条件性回避反应(CAR)。C57BL/6 雄性小鼠以 CAR 示例进行训练以预测和避免伤害性刺激(足部电击),达到约每 30 次试验 25 次回避反应(“训练方案”)。然后口服给予小鼠载体(测试前 15 分钟)或化合物(测试前 25 分钟),然后以 CAR 示例 30 次试验测试。在交替的天数均给予相同的动物载体处理和化合物处理,通过自体比较(配对 t 检验)分析化合物降低回避反应的效力。载体暴露(“载体”)并没有改变这些受过训练的动物的回避反应。图 8B 表明,化合物 12-132(10mg/kg)显著降低了回避反应数目($p = 0.044$,每组 $n = 7$)。在所有这些情况下,逃避反应数目相应增加,且穿过于两室的总数并没有改变(数据未显示),表明 CAR 的明显的降低并非由于运动功能受损。

[0333] 实施例 24

[0334] 化合物 12-134 降低 PCP 引发的亢奋性

[0335] 如图 9A 中所示,发现化合物 12-134(如实施例 12 的表 1 中确定的)降低 PCP 引发的亢奋性。C57BL/6 雄性小鼠通过口服给予化合物或载体。二十五分钟后,将小鼠腹腔注射 PCP(5mg/kg)。注射 PCP 后,将小鼠置于活动室 10 分钟,且其在水平方向的自发活动是由红外光束中断监测 20 分钟(所示 5 个连续 4 分钟的时间间隔(INT))。图 9A 表明,化合物 12-134(4mg/kg、6mg/kg 和 10mg/kg)降低或消除由 PCP 引发的亢奋性,如从与载体+PCP 对照的比较(分别为 $p = 0.0033$ 、 0.0012 和 0.00001 ,每组 $n = 8$,独立样本 t 检验)中可以看出。

[0336] 实施例 25

[0337] 化合物 12-134 降低条件性回避反应

[0338] 如在图 9B 中所示,发现化合物 12-134(如实施例 12 的表 1 中确定的)降低条件性回避反应(CAR)。C57BL/6 雄性小鼠以 CAR 示例进行训练以预测和避免伤害性刺激(足部电击),达到每天每 30 次试验大约 25 次回避反应的方式。然后经口服给予小鼠载体(测试前 15 分钟)或化合物(测试前 25 分钟),然后分别以 CAR 示例 30 次试验测试。在交替

的天数给予相同的动物载体处理和化合物处理,通过自体比较(配对 t 检验)分析化合物降低回避反应的效力。载体暴露(“载体”)并没有改变这些受过训练的动物的回避反应。图 9B 表明,化合物 12-134(3mg/kg、6mg/kg 和 10mg/kg)显著降低了回避反应数目(分别为 $p = 0.0117$ 、 0.0043 和 $8E-9$,每组 $n = 7$)。

[0339] 实施例 26

[0340] 化合物 12-115 降低 PCP 引发的亢奋性

[0341] 如图 10A 中所示,发现化合物 12-115(如实施例 12 的表 1 中确定的)降低 PCP 引发的亢奋性。C57BL/6 雄性小鼠通过口服给予化合物或载体。二十五分钟后,将小鼠腹腔注射 PCP(5mg/kg)。注射后将这些小鼠安置在活动室中 10 分钟,且其在水平方向的自发活动由红外光束中断监测 20 分钟(所示的 5 个连续 4 分钟的间隔)。图 10A 表明在 2mg/kg 和 5mg/kg 口服剂量下,化合物 12-115 显著降低了亢奋性(分别为 $p = 0.02$ 和 0.001),并在 10mg/kg 的口服剂量下消除亢奋性($p = 1.5E-5$,每组 $n = 8$,独立样本 t-检验)。

[0342] 实施例 27

[0343] 化合物 12-115 降低条件性回避反应

[0344] 如图 10B 中所示,发现化合物 12-115(如实施例 12 的表 1 中确定的)降低条件性回避反应(CAR)。C57BL/6 雄性小鼠以 CAR 示例进行训练以预测和避免伤害性刺激(足部电击),达到每天每 30 次试验大约 25 次回避反应的方式。然后口服给予小鼠载体(测试前 15 分钟)或化合物(测试前 25 分钟),并以 CAR 方式 30 次试验检测。在交替的天数给予相同的动物载体处理和化合物处理,通过自体比较(配对 t 检验)分析化合物降低回避反应的效力。载体暴露(“载体”)并没有改变这些受过训练的动物的回避反应。图 10B 表明,化合物 12-115(10mg/kg,口服)显著降低了回避反应数目($p = 1.2E-5$,每组 $n = 7$,配对 t 检验)。

[0345] 实施例 28

[0346] 化合物 12-140 降低 PCP 引发的亢奋性

[0347] 如图 11A 中所示,发现化合物 12-140(如实施例 12 的表 1 中确定的)降低 PCP 引发的亢奋性。C57BL/6 雄性小鼠通过口服给予化合物或载体。二十五分钟后,将小鼠通过腹腔注射 PCP(5mg/kg)。注射 PCP 后将这些小鼠置于活动室中 10 分钟,且其在水平方向的自发活动由红外光束中断监测 20 分钟(所示的 5 个连续 4 分钟的时间间隔(INT))。图 11A 表明,在 4mg/kg 和 8mg/kg 口服剂量下化合物 12-140 显著降低或消除亢奋性(分别为 $p = 0.004$ 和 $5.9E-8$,每组 $n = 8$,独立样本 t-检验)。

[0348] 实施例 29

[0349] 化合物 12-140 降低条件性回避反应

[0350] 如在图 11B 中所示,发现化合物 12-140(如实施例 12 的表 1 中确定的)降低条件性回避反应(CAR)。C57BL/6 雄性小鼠以 CAR 示例进行训练以预测和避免伤害性刺激(足部电击),达到每天每 30 次试验大约 25 次回避反应的方式。然后经口服给予小鼠载体(测试前 15 分钟)或化合物(测试前 25 分钟),并以 CAR 方式 30 次试验检测。在交替的天数均给予相同的动物载体处理和化合物处理,通过自体比较(配对 t 检验)分析化合物降低回避反应的效力。载体暴露(“载体”)并没有改变这些受过训练的动物的回避反应。图 11B 表明,在 6mg/kg 和 10mg/kg 剂量下化合物 12-140 显著降低了回避反应数目(分别为 p

= 0.00053 和 3.1E-12, 每组 n = 7, 配对 t- 检验)。

[0351] 实施例 30

[0352] 化合物 12-142 降低 PCP 引发的亢奋性

[0353] 如图 12A 中所示, 发现化合物 12-142 (如实施例 12 的表 1 中确定的) 降低 PCP 引发的亢奋性。C57BL/6 雄性小鼠通过口服给予化合物或载体。二十五分钟后, 将小鼠腹腔注射 PCP (5mg/kg)。注射 PCP 后, 将这些小鼠置于活动室中 10 分钟, 且其在水平方向自发活动是由红外光束中断监测 20 分钟 (所示的 5 个连续 4 分钟的时间间隔 (INT))。图 12A 表明, 在 8mg/kg 口服剂量下化合物 12-142 基本上消除亢奋性 ($p = 5.9E-6$, 每组 n = 8, 独立样本 t- 检验)。

[0354] 实施例 31

[0355] 化合物 12-142 降低条件性回避反应

[0356] 如在图 11B 中所示, 发现化合物 12-142 (如实施例 12 的表 1 中确定的) 降低条件性回避反应 (CAR)。C57BL/6 雄性小鼠以 CAR 示例进行训练以预测和避免伤害性刺激 (足部电击), 达到每天每 30 次试验大约 25 次回避反应的方式。然后经口服给予小鼠载体 (测试前 15 分钟) 或化合物 (测试前 25 分钟), 并以 CAR 示例 30 次试验检测。在交替的天数均给予相同的动物载体处理和化合物处理, 通过自体比较 (配对 t 检验) 分析化合物降低回避反应的效力。载体暴露 (“载体”) 并没有改变这些受过训练的动物的回避反应。图 11B 表明, 在 5mg/kg 剂量下, 化合物 12-142 显著降低了回避反应数目 ($p = 0.033$, 每组 n = 7, 配对 t- 检验)。

[0357] 应当理解, 尽管已在此说明的本发明的具体实施方案以示例为目的, 但是在不背离本发明精神和范围下可以作出各种修改。因此, 本发明不受除所附权利要求外的限制。

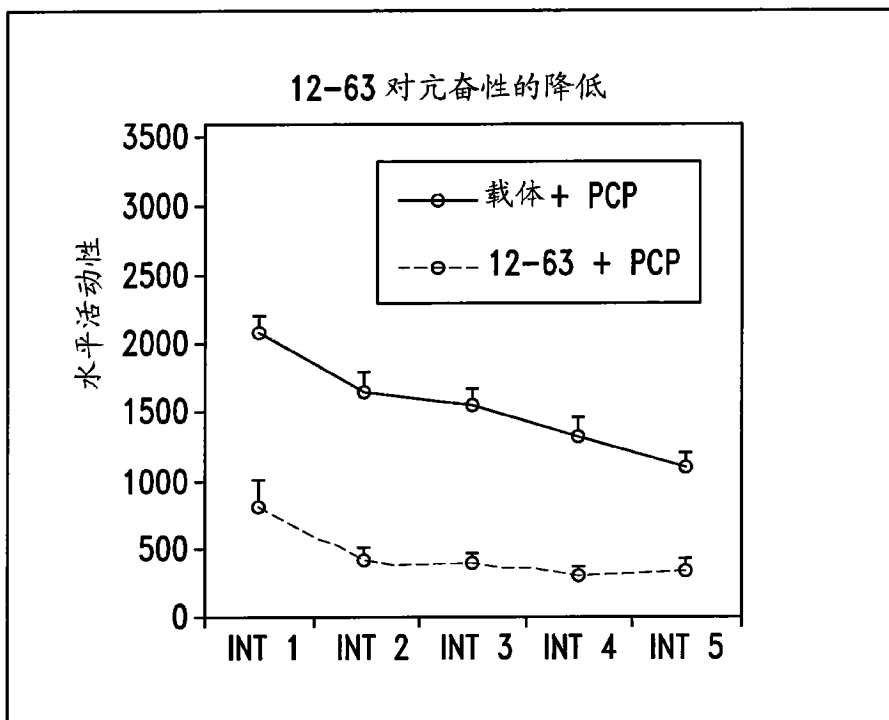


图 1

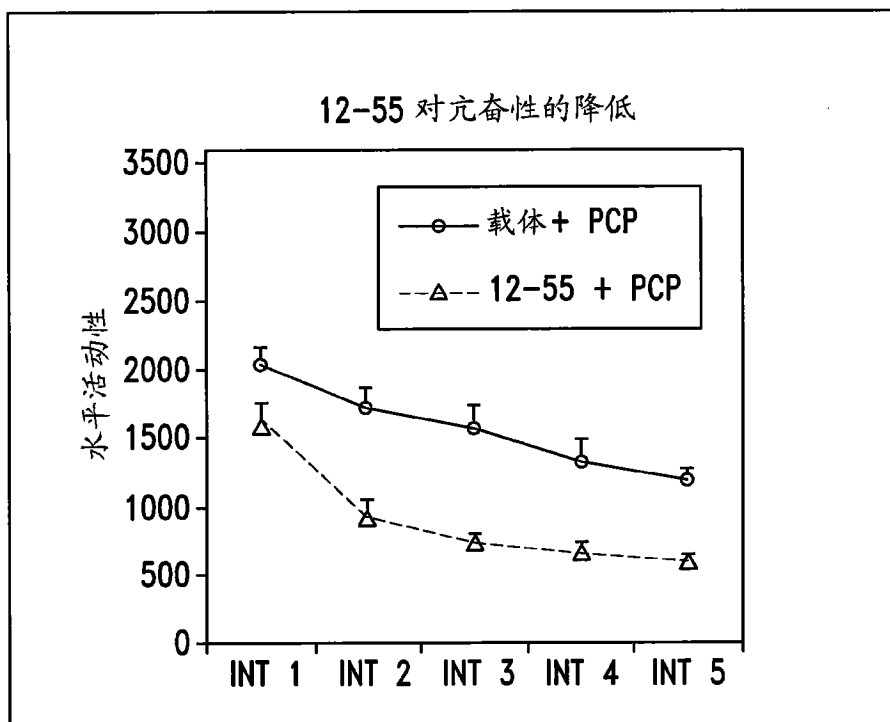


图 2

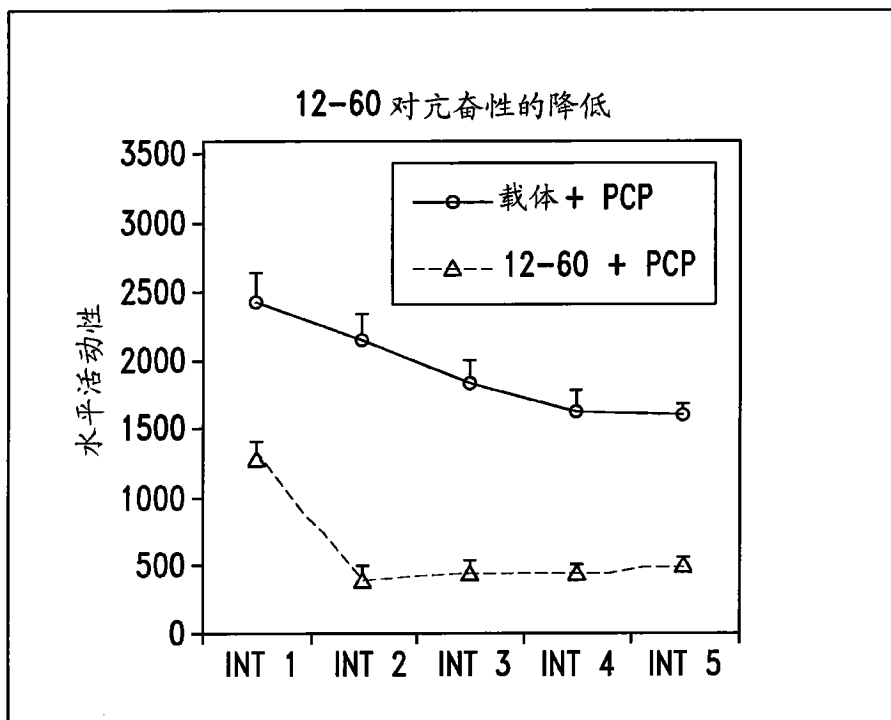


图 3

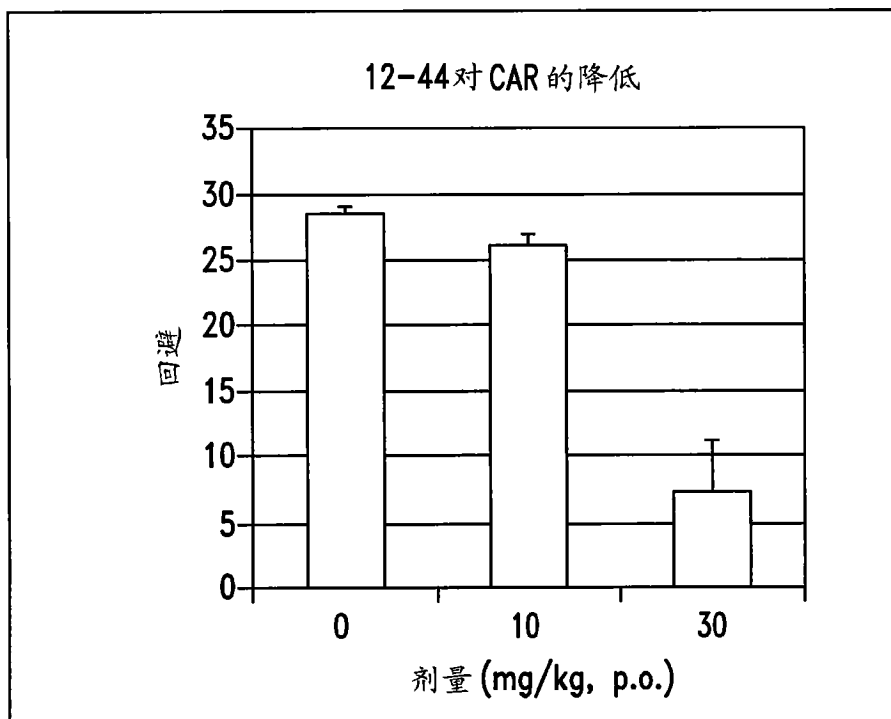


图 4

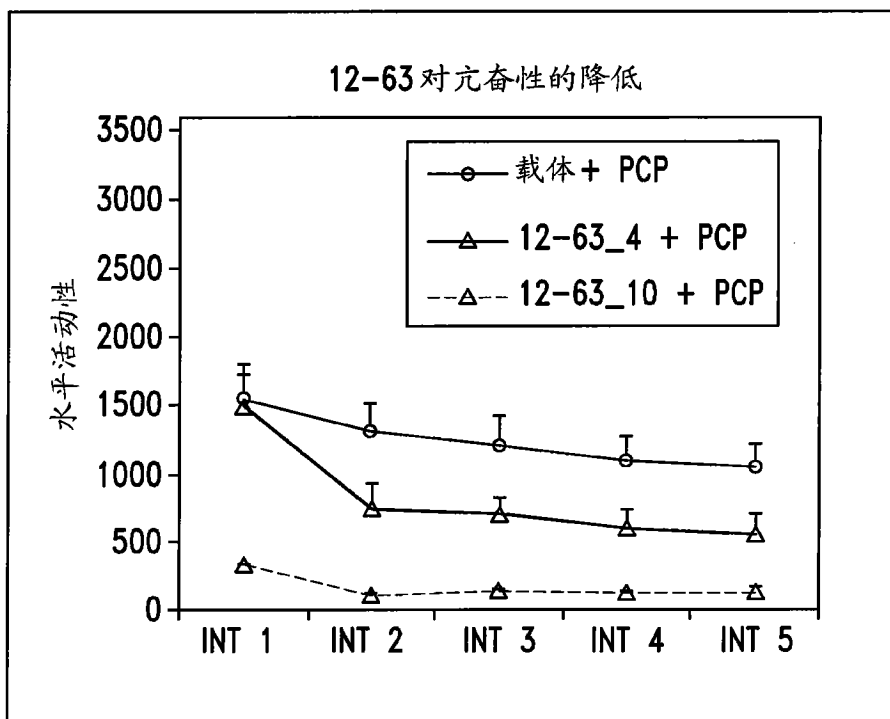


图 5A

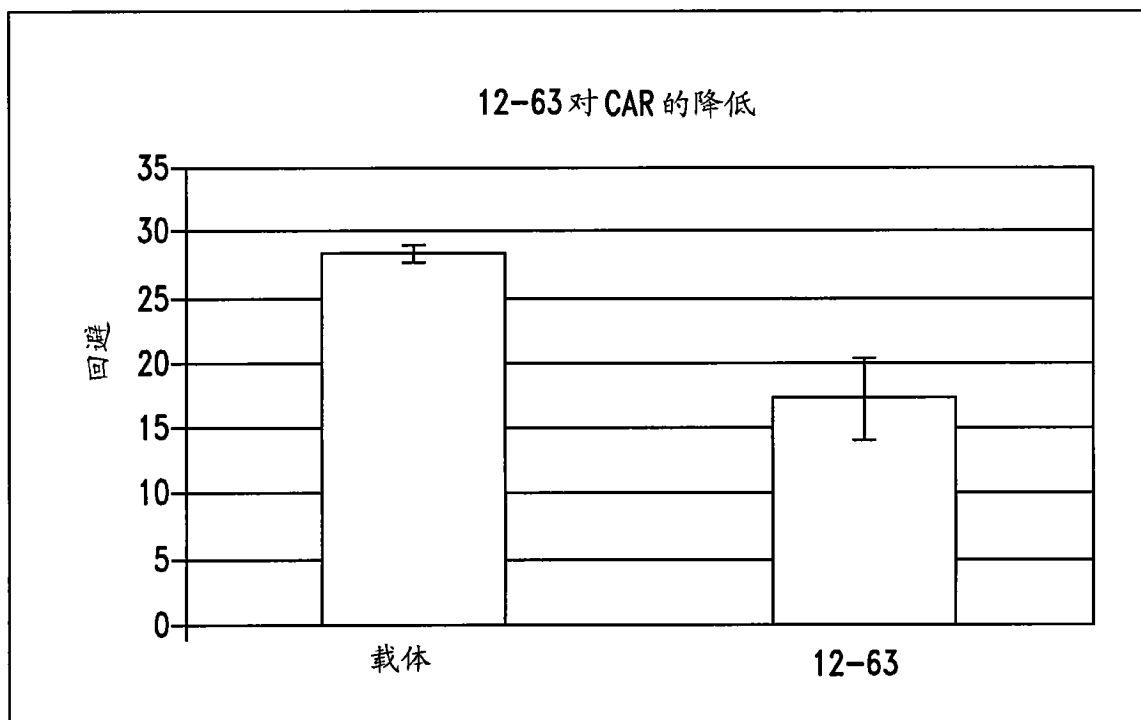


图 5B

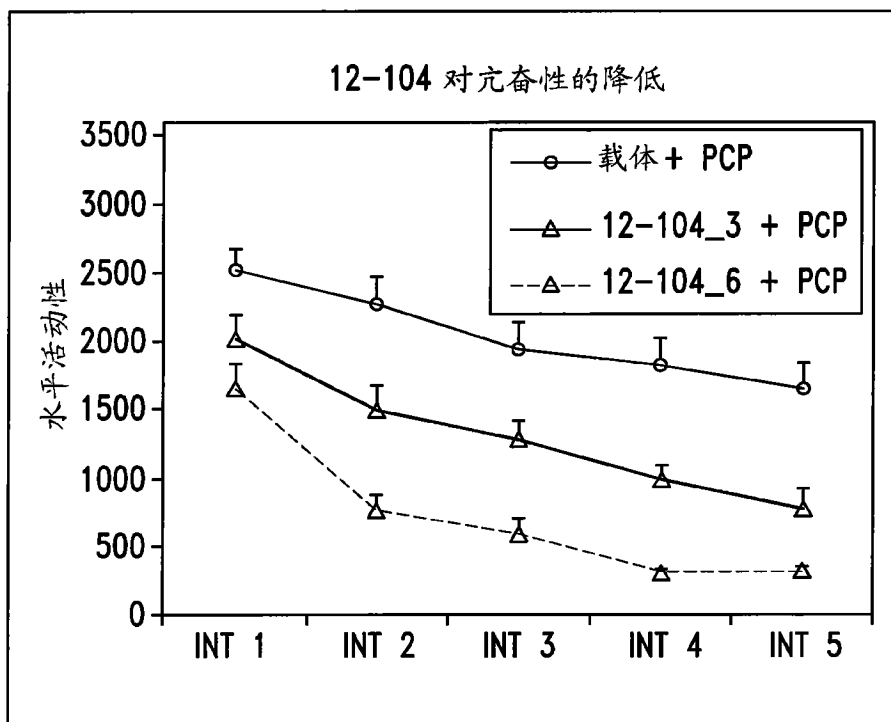


图 6A

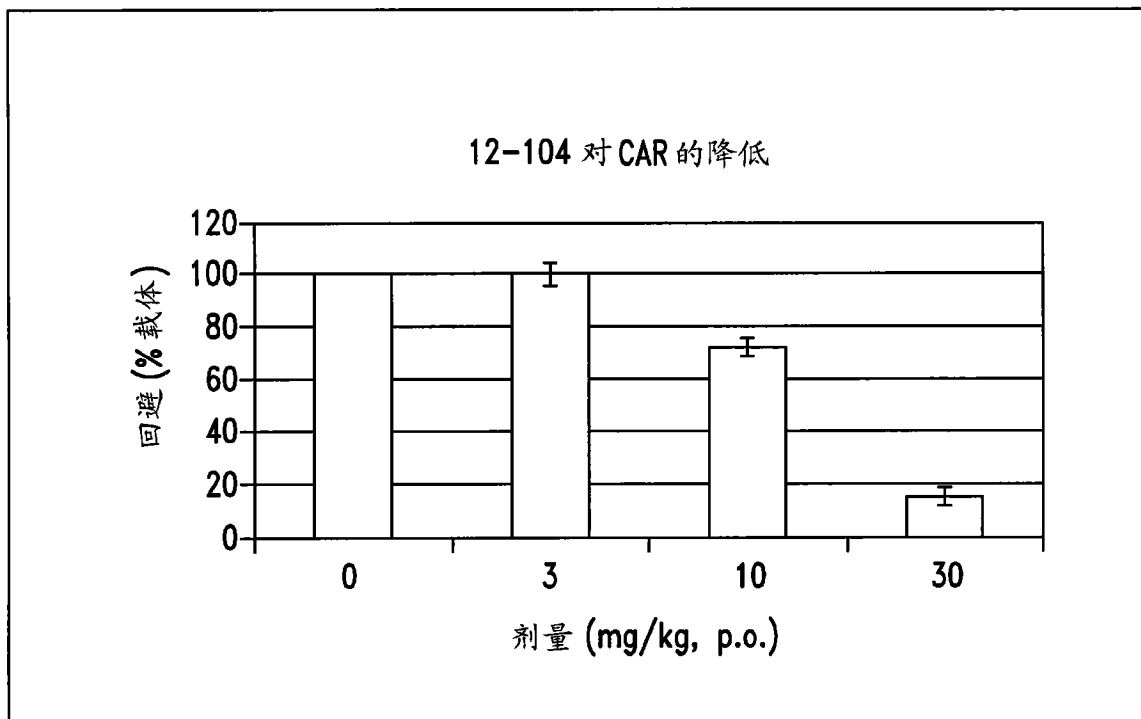


图 6B

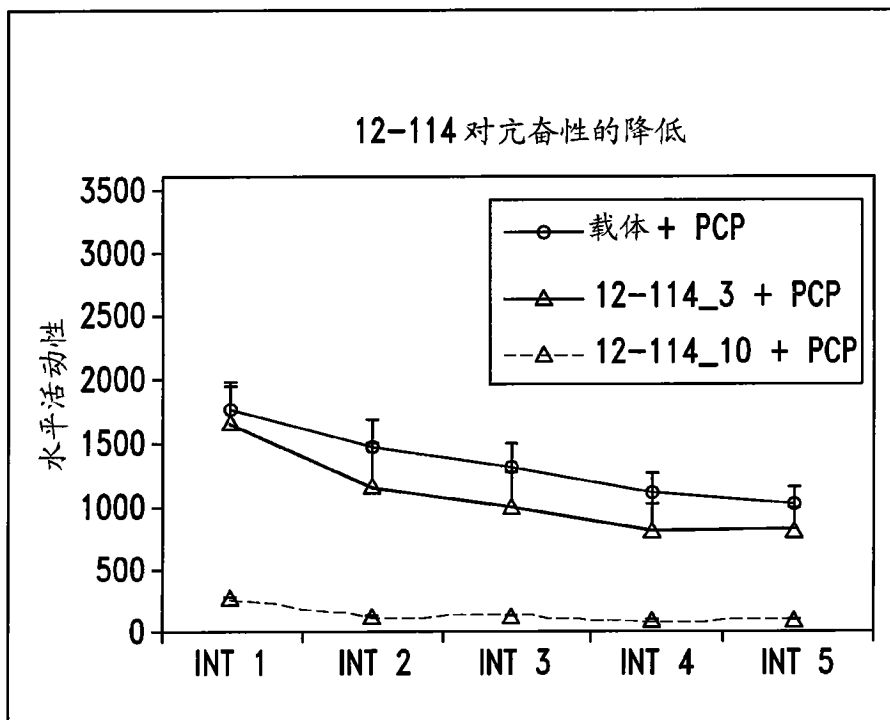


图 7A

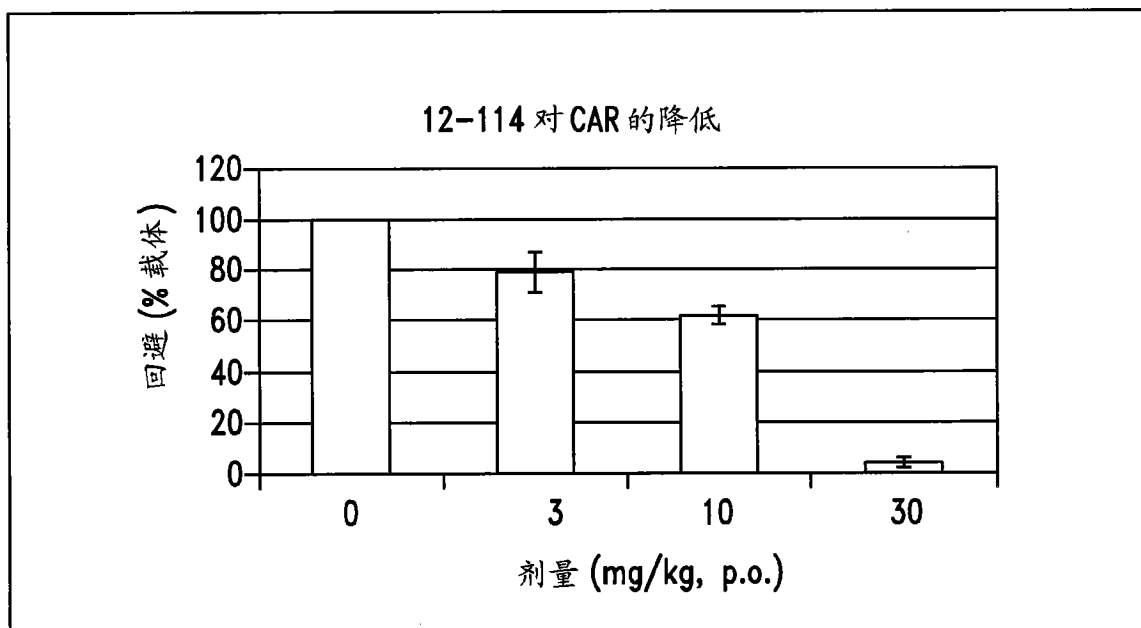


图 7B

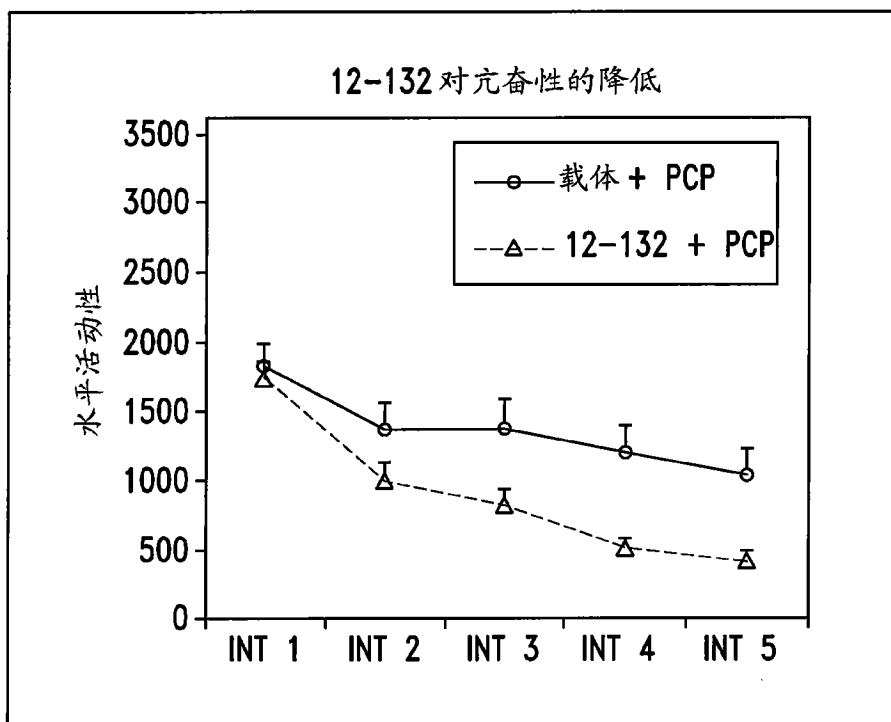


图 8A

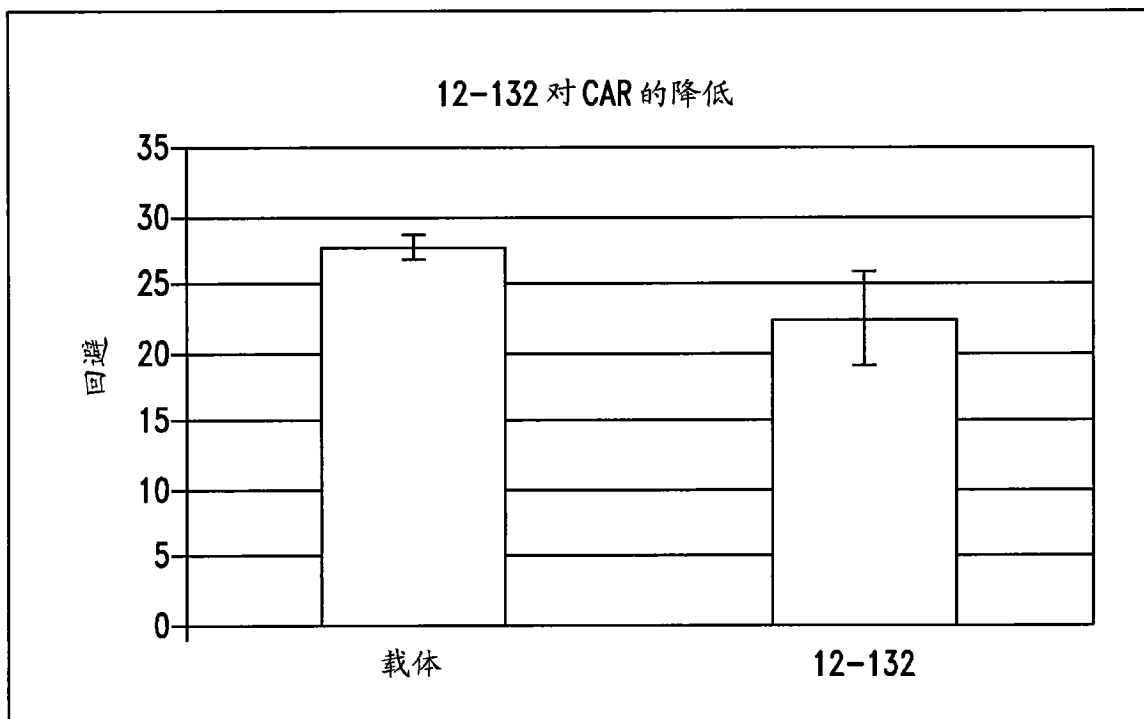


图 8B

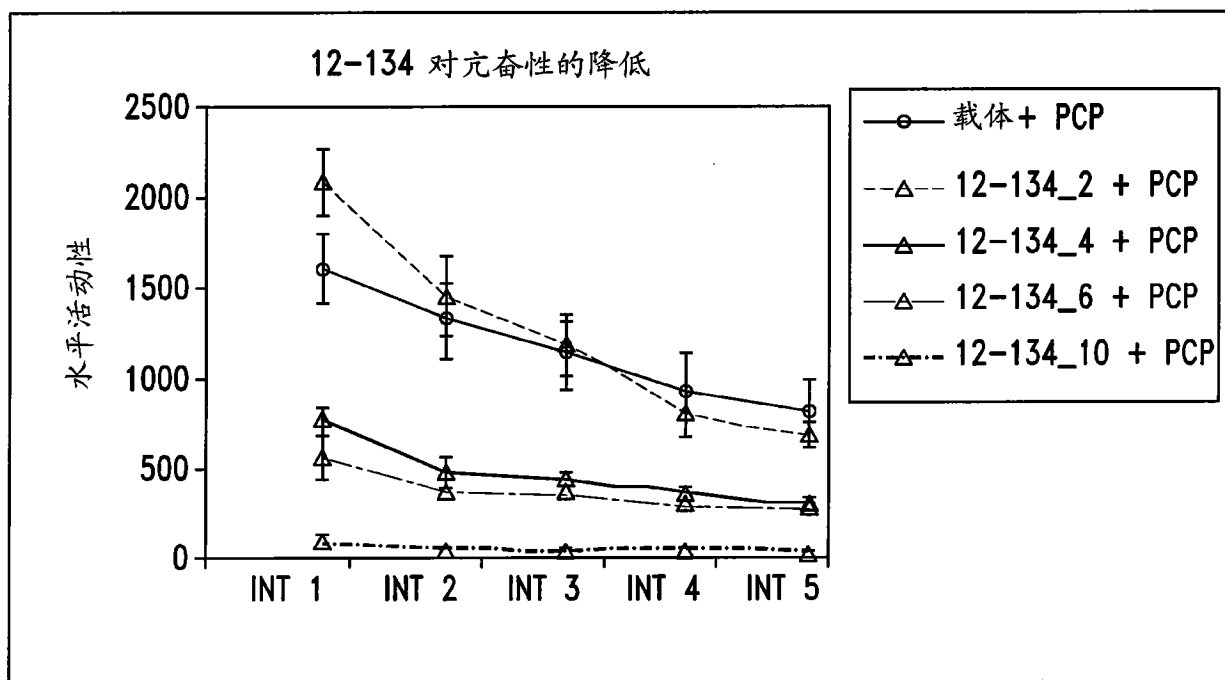


图 9A

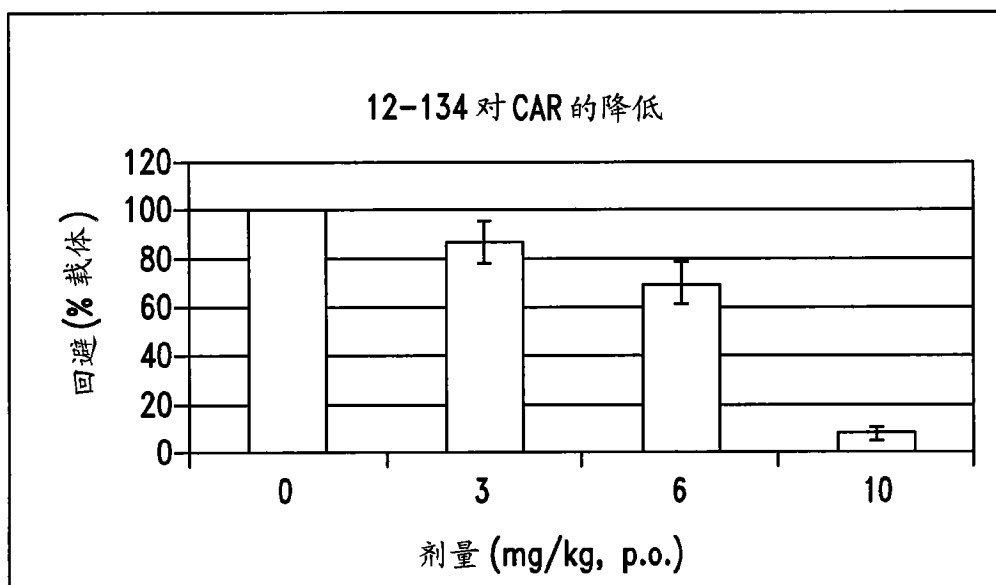


图 9B

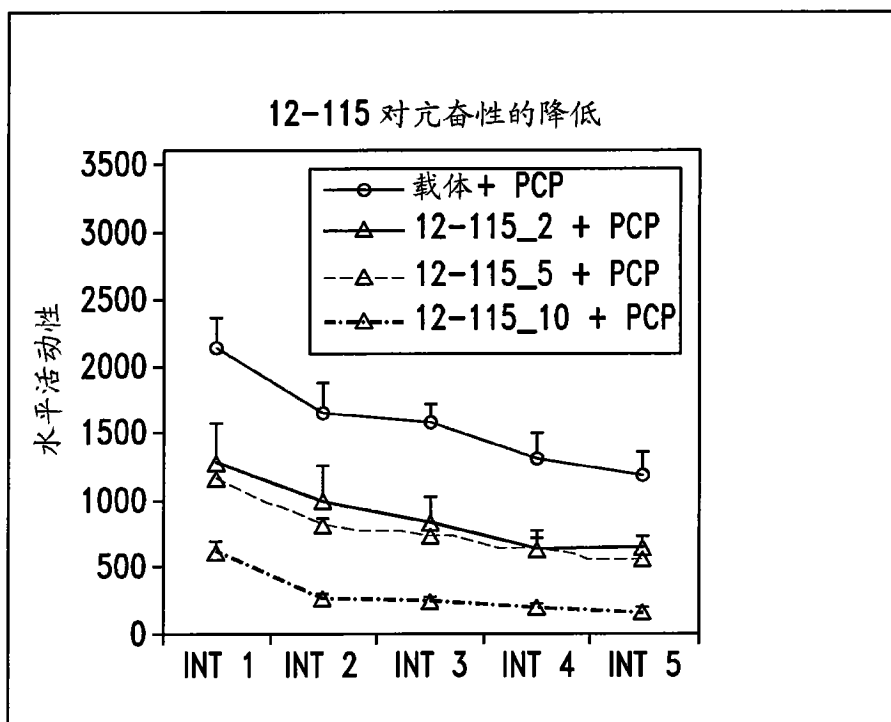


图 10A

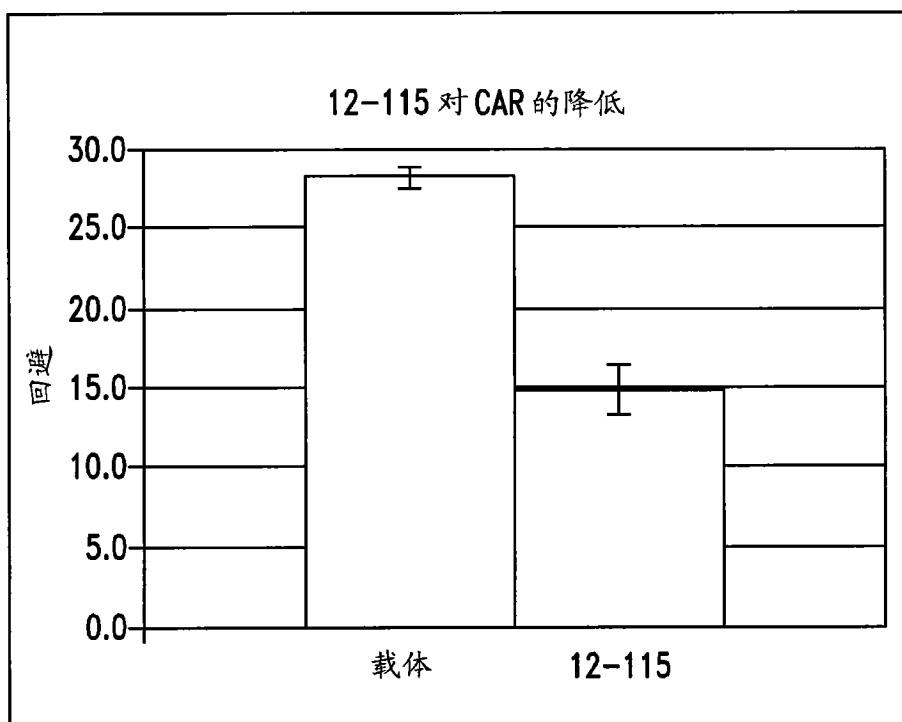


图 10B

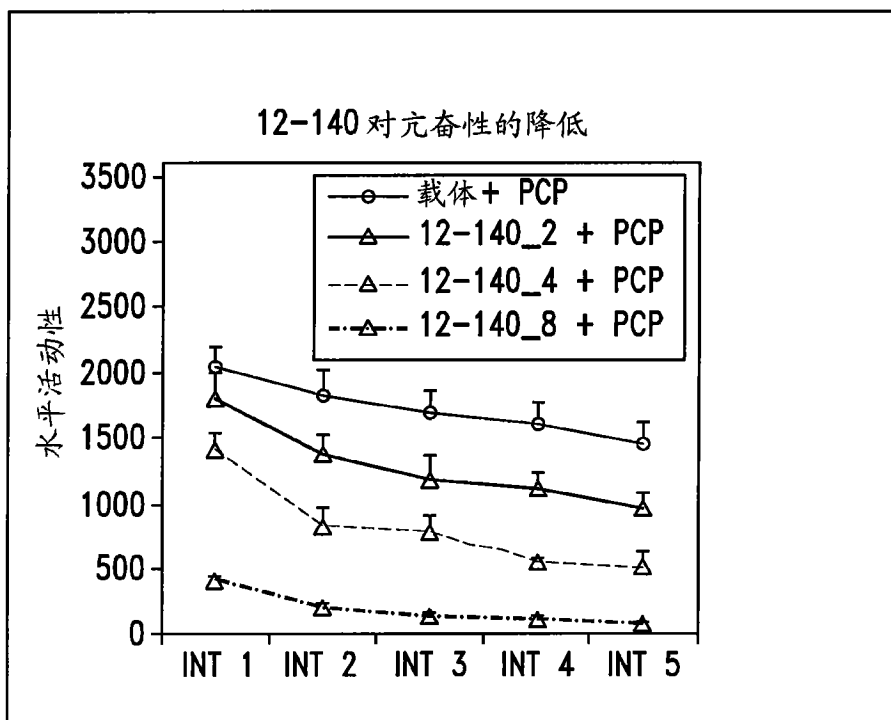


图 11A

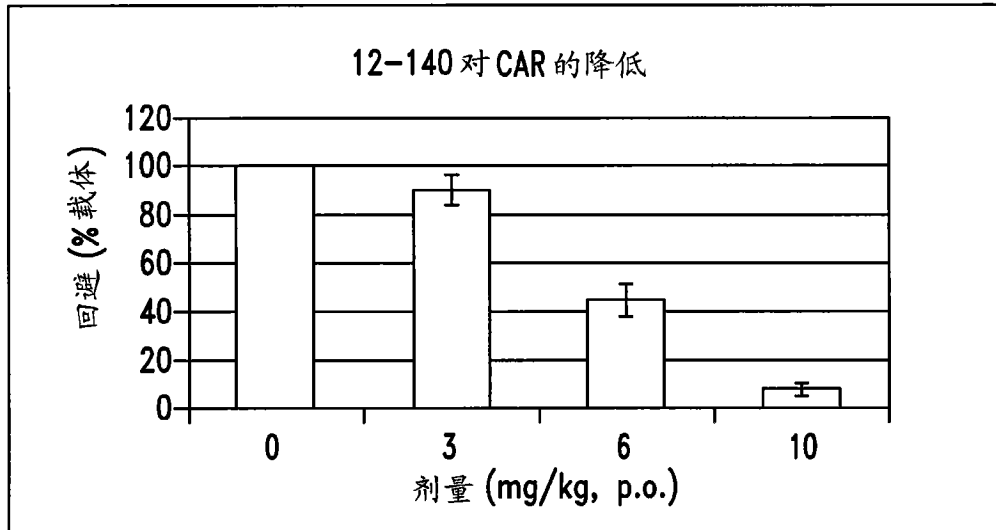


图 11B

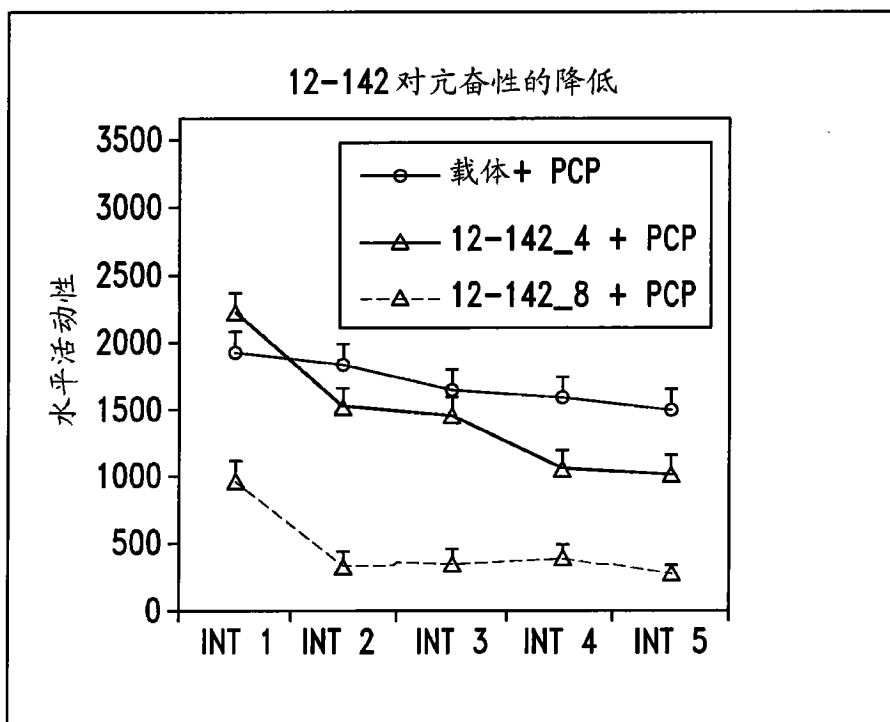


图 12A

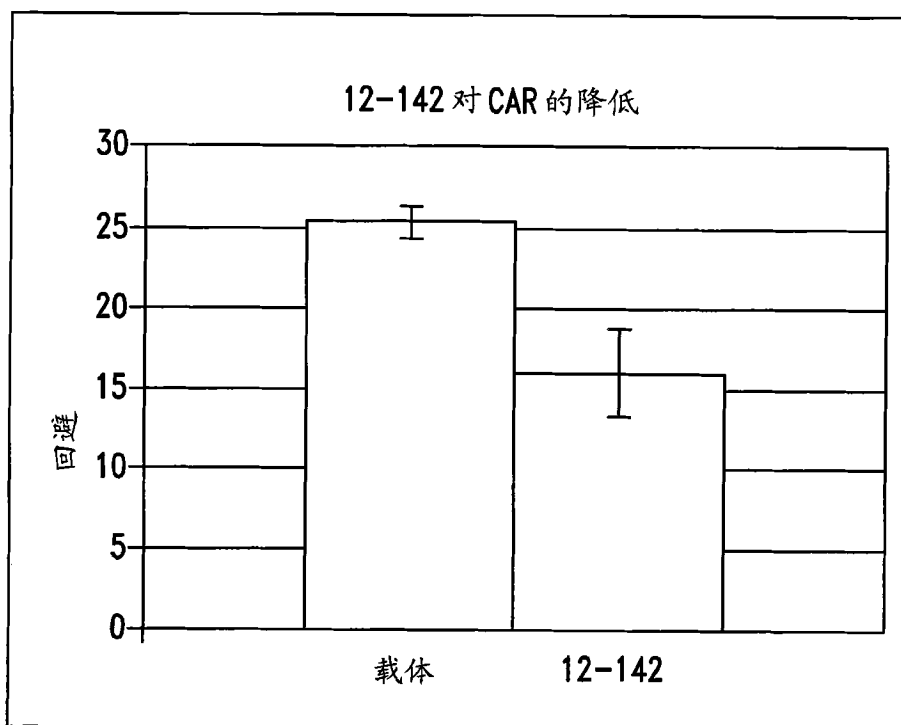


图 12B