



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106905324 B

(45)授权公告日 2018.09.25

(21)申请号 201710247417.1

(22)申请日 2012.10.09

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106905324 A

(43)申请公布日 2017.06.30

(62)分案原申请数据

201280076285.6 2012.10.09

(73)专利权人 H.隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

(72)发明人 N.斯文斯特鲁普 K.B.西蒙森

L.K.拉斯穆森 K.朱尔

M.兰格加尔德 K.文 Y.王

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 张福根 吴小璞

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 03037899 A1,2003.05.08,

WO 2004096811 A1,2004.11.11,

WO 2012040230 A1,2012.03.29,

CN 101557826 A,2009.10.14,

Patrick R. Verhoest,等,Identification of a Brain Penetrant PDE9A Inhibitor Utilizing Prospective Design and Chemical Enablement as a Rapid Lead Optimization Strategy.《J.Med.Chem.》.2009,第52卷(第24期),7946-7949页.

审查员 杨森

权利要求书1页 说明书41页

(54)发明名称

具有咪唑并吡嗪酮骨架的PDE9抑制剂

(57)摘要

本发明涉及为PDE9酶抑制剂的化合物。本发明提供一种药物组合物,其包含治疗有效量的本发明化合物以及药学上可接受的载体。本发明还提供用于制备式(I)的化合物的方法。本发明进一步提供治疗患有神经退行性病症的受试者的方法,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的式(I)的化合物。本发明进一步提供治疗患有精神障碍的受试者的方法,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的式(I)的化合物。

1.6-[4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基)-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮及其互变异构体和药学上接受的酸加成盐在制备9型磷酸二酯酶抑制剂中的用途。

2. 包含6-[4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基]-3-(四氢吡喃-4-基)-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮及其互变异构体和药学上接受的酸加成盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂的药物组合物在制备9型磷酸二酯酶抑制剂中的用途。

## 具有咪唑并吡嗪酮骨架的PDE9抑制剂

[0001] 本申请是申请号为201280076285.6、申请日为2012年10月9日、发明名称为“具有咪唑并吡嗪酮骨架的PDE9抑制剂”的中国发明专利申请的分案申请。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及用作药物的7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮类形式的环单磷酸鸟苷(cGMP)-特异性的9型磷酸二酯酶抑制剂(下文称为PDE9抑制剂)。而且,本发明还涉及包含7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮类的药物组合物,以及制备这些化合物的方法。

### [0003] 发明背景

[0004] 磷酸二酯酶(PDEs)是使普遍存在的细胞内信使cAMP和cGMP在代谢上失活的酶的超家族。PDEs的这种功能涉及大范围的重要细胞功能,如免疫应答、记忆和视力。人类基因组对被分类为11个家族的21种PDEs进行编码(Mehats C, Andersen CB, Filopanti M, Jin SL, Conti M. “Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in endocrine cell signaling.” Trends Endocrinol Metab. 2002; 13:29-35)。这些酶共有一个具有大约300个氨基酸的保守催化结构域,该结构域位于蛋白质的C-末端区域。N-末端区域在不同的PDEs之间是不同的,其发挥调控功能,包括催化结构域的自身抑制(autoinhibition)或亚细胞定位的控制(Mehats 2002)。PDEs具有不同的底物偏好性:环单磷酸鸟苷(cGMP)-特异性的9型磷酸二酯酶(PDE9)是相对于cAMP选择性地水解cGMP的PDE酶家族的成员(D A Fisher et al., J. Biol. Chemistry, vol. 273, No. 25, 15559-15564 (1998))。不同的底物偏好性,与不同的表达谱、细胞区域化、和调控结合,使得PDEs在细胞信号传导中发挥多样性的作用(Breer H, Boekhoff I, Tareilus E. “Rapid kinetics of second messenger formation in olfactory transduction.” Nature. 1990; 345:65-68)。

[0005] 已报道PDE9抑制剂可用于治疗心血管病症(WO 03/037899)、胰岛素抵抗综合征(insulin resistance syndrome)、高血压、和/或2型糖尿病(WO 03/037432),以及用于治疗与肥胖有关的病况(conditions)(WO/2005/041972)。

[0006] Wunder F.等人(Mol. Pharmacol. 2005 Dec; 68 (6): 1775-81, 2005)报道了1-(2-氯苯基)-6-[(2R)-3,3,3-三氟-2-甲基丙基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮的体外表征,该化合物是磷酸二酯酶9(PDE9)的一种选择性抑制剂,并且正在被开发用于治疗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)。报道该化合物在体外抑制人(IC<sub>50</sub>=55nM)和鼠(IC<sub>50</sub>=100nM)的PDE9活性。

[0007] 多年来,已累积了令人信服的实验证据,支持几种类型的PDE-抑制剂的认知-增强特性(Blokland et al., 2006: “Improving memory; a role for phosphodiesterases”, Current Pharmacological Design 12, 2511-2523)。

[0008] 在随后的研究中, van der Staay等人(F. Josef van der Staay, Neuropharmacology Volume 55, Issue 5, October 2008, pages 908-918)得出结论:PDE9抑制剂1-(2-氯苯基)-6-[(2R)-3,3,3-三氟-2-甲基丙基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮可以用作公认的认知增强剂。

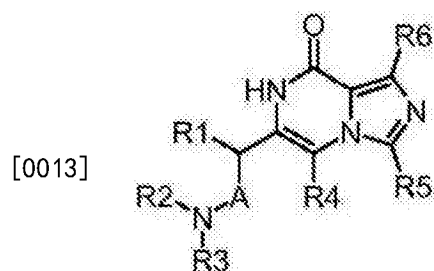
[0009] 阿尔茨海默病是最常见的痴呆形式,其是不可治愈的、退行性的、且是晚期的。典型的症状是认知障碍(cognitive difficulties)、执行功能(如计划、组织、思维灵活性和任务协调)障碍以及感知障碍(失认症(agnosia))和动作执行障碍(失用症(apraxia))。

[0010] 因为AD不能被治愈且是退行性的,对患者进行姑息治疗是必需的。

## 发明内容

[0011] 本发明公开了新型PDE9抑制剂,其用作药物,如用于治疗患有认知损伤(cognitive impairments)、特别是与神经退行性疾病有关的认知损伤如皮质性痴呆(cortical dementia)(例如阿尔茨海默病)或皮层下痴呆(subcortical dementia)(例如与AIDS相关的痴呆)的患者。

[0012] 本发明的PDE9抑制剂具有结构I(即7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮骨架):



(I)

[0014] 其中R2与R1或R3成环。

[0015] 本发明涉及改善涉及PDE9的病况如认知的方法,具体地说,本发明涉及治疗涉及认知障碍、执行功能(如计划、组织、思维灵活性和任务协调)障碍以及感知障碍(失认症(agnosia))的疾病的方法。改善涉及PDE9的病况和/或治疗涉及PDE9的疾病的方法包括向有需要的患者给予本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药可以是药物组合物的形式。

[0016] 在另一方面,本发明涉及改进的、包含本发明的化合物的药物组合物,其特别可用于治疗认知障碍、执行功能(如计划、组织、思维灵活性和任务协调)障碍以及感知障碍(失认症(agnosia)),特别是当与神经退行性疾病(如皮质性或皮质下痴呆,例如阿尔茨海默病(AD))相关时。

[0017] 发明详述

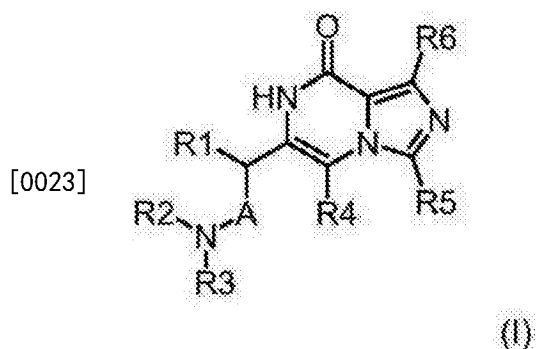
[0018] 认知损伤(Cognitive impairment)包括认知功能或认知领域的衰退,举例来说,如注意力、学习、记忆和执行功能(对外部刺激的相关反应)障碍。认知损伤还可以包括:注意力不足(deficits in attention);思维瓦解(disorganized thinking);思维缓慢(slow thinking);理解困难(difficulty in understanding);集中力差(poor concentration);解决问题的能力发生损伤(impairment of problem solving);记忆力差(poor memory);思想表达困难(expressing thoughts)和/或难以使思想、感情和行为一体化(integrating thoughts, feelings and behaviour)和/或难以消除无关的思想(extinction of irrelevant thoughts);以及注意力和警觉性、语言学习和记忆力、视觉学习和记忆力、处理速度、社会认知、推理和问题解决(例如执行功能)的障碍。目前市场上尚无有效的治疗认知病症的药物,因而对于有效治疗这种病症的药物具有极大的需要和需求。

[0019] 不受任何具体理论的限制,认为可以根据下列神经过程来理解PDE9抑制剂的作用方式:尿苷酰基环化酶(或鸟苷酸环化酶)将三磷酸鸟苷(GTP)转化成环单磷酸鸟苷(cGMP),cGMP反过来激活cGMP-依赖性蛋白激酶G(PKG)。已知PKG降低长时程增强(LTP)(即神经元之间的通讯的持续长时间的增强)的阈值(Zhou et al.,1994:“Role of guanylyl cyclase and cGMP-dependent protein kinase in long-term potentiation”,Nature 368,635-639)。神经元之间的通讯经由化学突触(突触传导)发生,并且因为记忆被认为是储存在这些突触中,所以LTP被视为构成认知的主要细胞机理之一(Boron,W.F.,2005:Medical Physiology:A Cellular and Molecular Approach.Elsevier/Saunders,ISBN 1-4160-2328-3and Cooke et al.,2006“Plasticity in the human central nervous system”.Brain 129,1659-1673)。因此,高水平的cGMP通过激活PKG而最终导致认知改善。cGMP的水平可以通过抑制PDE9而增加,如上面所提到的,PDE9在所有PDEs中对于cGMP具有最高的亲和力。因此,PDE9抑制剂会改善突触传导并因而增强认知表现,如通过实验阶段所呈现的结果所证明的。

[0020] 以下列非限制性实施例说明本发明。

[0021] 根据本发明的实施方案

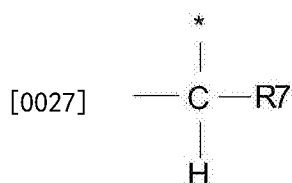
[0022] 在第一实施方案(E1)中,本发明涉及具有结构(I)的化合物(也被称为式(I)的化合物)及其互变异构体和药学上接受的酸加成盐及其多晶型物:



[0024] 其中R2与R1或R3成环,

[0025] 其中R1、R2和R3为:

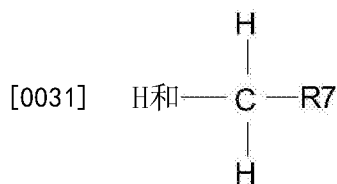
[0026] R1当与R2成环时为



[0028] 其中R7选自H、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>和-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,

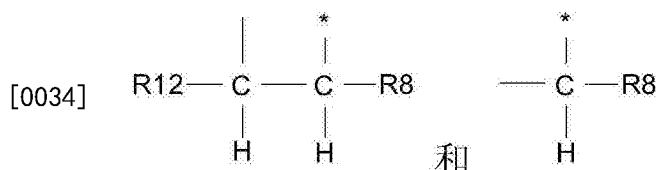
[0029] 其中\*表示环化点,以及

[0030] R1当不成环时选自:



[0032] 其中R7选自H、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>和-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>，

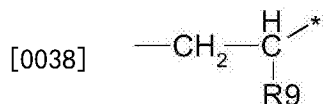
[0033] R2是选自以下的化合物：



[0035] 其中R8和R12独立地选自H、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>和-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

[0036] 其中\*表示环化点，以及

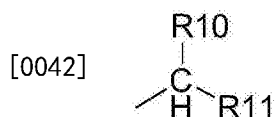
[0037] R3当与R2成环时为：



[0039] 其中\*表示环化点，且

[0040] 其中R9选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、支链的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、支链的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基氧基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基、取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基氧基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基氧基；以及

[0041] R3当不成环时为：



[0043] 其中

[0044] R10选自H、-CH<sub>3</sub>和-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>；且

[0045] R11选自C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>

[0046] 杂芳基；

[0047] R4选自氢、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、F和Cl；

[0048] R5选自C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>杂环基、取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>杂环基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、和取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基；

[0049] R6选自氢、F、Cl、CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>和-CF<sub>3</sub>；

[0050] A不存在或为-CH<sub>2</sub>-。

[0051] 在(E1)的进一步的实施方案(E2)中，R5、R9和R11中的一个或多个杂芳基各自独立地包含一个或两个氮。

[0052] 在(E1)的进一步的实施方案(E3)中，R9为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

[0053] 在(E1)的进一步的实施方案(E4)中，R9为支链的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

[0054] 在(E1)的进一步的实施方案(E5)中，R9为苯基或萘基。

[0055] 在(E1)的进一步的实施方案(E6)中，R9为取代的苯基或取代的萘基。

[0056] 在实施方案(E1)和(E6)中任一实施方案的具体实施方案(E7)中，取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基和异丙基。

[0057] 在(E7)的具体实施方案(E8)中，取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基和二甲基氨基。

[0058] 在实施方案(E1)和(E2)中任一实施方案的实施方案(E9)中，R9为C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基。

[0059] 在实施方案(E9)的具体实施方案(E10)中,R9选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉基和喹喔啉基。

[0060] 在实施方案(E1)和(E2)中任一实施方案的进一步的实施方案(E11)中,R9是取代的C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基。

[0061] 在实施方案(E11)的具体实施方案(E12)中,R9选自取代的吡啶基、取代的哒嗪基、取代的嘧啶基、取代的吡嗪基、取代的喹啉基、和取代的喹唑啉基和取代的喹喔啉基。

[0062] 在实施方案(E10)的具体实施方案(E13)中,R9选自2-吡啶基、3-吡啶基、2-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡嗪基、2-喹啉基、2-喹喔啉基、6-喹喔啉基和2-喹唑啉基。

[0063] 在实施方案(E12)的具体实施方案(E14)中,R9选自取代的2-吡啶基、取代的3-吡啶基、取代的2-哒嗪基、取代的2-嘧啶基、取代的4-嘧啶基、取代的2-吡嗪基、取代的2-喹啉基、取代的2-喹喔啉基、取代的6-喹喔啉基和取代的2-喹唑啉基。

[0064] 在实施方案(E1)、(E2)、(E11)、(E12)和(E14)中任一实施方案的具体实施方案(E15)中,R9的取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基和异丙基;具体地说,取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基和二甲基氨基。

[0065] 在实施方案(E1)的实施方案(E16)中,R9为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基。

[0066] 在(E16)的具体实施方案(E17)中,R9为甲氧基或乙氧基。

[0067] 在实施方案(E1)的实施方案(E18)中,R9为支链的C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基。

[0068] 在(E18)的具体实施方案(E19)中,R9为异丙氧基或异丁氧基。

[0069] 在(E1)的实施方案(E20)中,当R9为C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基时,R9选自苯氧基和萘氧基。

[0070] 在(E1)的实施方案(E21)中,当R9为取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基时,R9选自取代的苯氧基和取代的萘氧基。

[0071] 在实施方案(E1)和(E21)中任一实施方案的具体实施方案(E22)中,当R9为取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳氧基时,R9的取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基和异丙基;具体地,取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基和二甲基氨基。

[0072] 在实施方案(E1)和(E2)中任一实施方案的实施方案(E23)中,R9为C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基氧基。

[0073] 在实施方案(E23)的实施方案(E24)中,R9选自吡啶氧基、哒嗪氧基、嘧啶氧基和喹喔啉氧基。

[0074] 在实施方案(E1)和(E2)中任一实施方案的实施方案(E25)中,R9为取代的C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基氧基。

[0075] 在实施方案(E25)的实施方案(E26)中,R9选自取代的吡啶氧基、哒嗪氧基、取代的嘧啶氧基和喹喔啉氧基。

[0076] 在实施方案(E1)、(E2)、(E25)和(E26)中任一实施方案的实施方案(E27)中,取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基和异丙基;具体地说,取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基和二甲基氨基。

[0077] 在实施方案(E1)的实施方案(E28)中,R11为C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基,其选自苯基和萘基。

- [0078] 在实施方案(E28)的优选实施方案(E29)中,R11为苯基。
- [0079] 在实施方案(E1)的实施方案(E30)中,R11为取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基,其选自取代的苯基和取代的萘基。
- [0080] 在实施方案(E28)的优选实施方案(E31)中,R11为取代的苯基。
- [0081] 在实施方案(E1)、E(30)和E(31)中任一实施方案的实施方案(E32)中,取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基和异丙基;具体地说,取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基和二甲基氨基。
- [0082] 在实施方案(E1)和(E2)中任一实施方案的实施方案(E33)中,R11为C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基。
- [0083] 在实施方案(E33)的具体实施方案(E34)中,R11选自吡啶基、哒嗪、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉基和喹喔啉基。
- [0084] 在实施方案(E34)的具体实施方案(E35)中,R11选自2-吡啶基、3-吡啶基、2-哒嗪、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡嗪基、2-喹啉基、2-喹喔啉基、6-喹喔啉基和2-喹唑啉基。
- [0085] 在实施方案(E1)和(E2)中任一实施方案的进一步的实施方案(E36)中,R11为取代的C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基。
- [0086] 在实施方案(E36)的具体实施方案(E37)中,R11选自取代的吡啶基、取代的哒嗪、取代的嘧啶基、取代的吡嗪基、取代的喹啉基、和取代的喹唑啉基和取代的喹喔啉基。
- [0087] 在实施方案(E37)的具体实施方案(E38)中,R11选自取代的2-吡啶基、取代的3-吡啶基、取代的2-哒嗪、取代的2-嘧啶基、取代的4-嘧啶基、取代的2-吡嗪基、取代的2-喹啉基、取代的2-喹喔啉基、取代的6-喹喔啉基和取代的2-喹唑啉基。
- [0088] 在实施方案(E1)、(E2)、(E36)、(E37)和(E38)中任一实施方案的具体实施方案(E39)中,R11的取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基和异丙基;具体地说,取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基和二甲基氨基。
- [0089] 在实施方案(E1)的实施方案(E40)中,R5选自苯基和萘基。
- [0090] 在实施方案(E1)的实施方案(E41)中,R5为取代的苯基。
- [0091] 在实施方案(E41)的实施方案(E42)中,取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基和异丙基;具体地说,取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基和二甲基氨基。
- [0092] 在实施方案(E1)的实施方案(E43)中,R5为吡啶基。
- [0093] 在实施方案(E1)的实施方案(E44)中,R5为取代的吡啶基。
- [0094] 在实施方案(E44)的实施方案(E45)中,取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基和异丙基;具体地说,取代基选自F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基和二甲基氨基。
- [0095] 在实施方案(E1)的实施方案(E46)中,R5选自四氢吡喃基、四氢呋喃基和哌啶基。
- [0096] 在实施方案(E1)的实施方案(E47)中,R5选自取代的四氢吡喃基、取代的四氢呋喃基和取代的哌啶基。
- [0097] 在实施方案E(47)的具体实施方案(E48)中,取代基选自F、Cl、甲基、氰基和甲氧基。
- [0098] 在实施方案(E1)的实施方案(E49)中,R5选自环丁基、环戊基和环己基。



[0099] 在实施方案 (E49) 的优选实施方案 (E50) 中, R5 为环戊基或环己基。

[0100] 在实施方案 (E1) 的实施方案 (E51) 中, R5 选自取代的环丁基、取代的环戊基和取代的环己基。

[0101] 在实施方案 (E51) 的优选实施方案 (E52) 中, R5 为取代的环戊基或取代的环己基。

[0102] 在实施方案 (E51) 和 (E52) 中任一实施方案的实施方案 (E53) 中, 取代基选自 F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基、二甲基氨基、环丙基和异丙基; 具体地说, 取代基选自 F、Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙基和二甲基氨基。

[0103] 在实施方案 (E1) 的实施方案 (E54) 中, 式 (I) 的化合物选自表 1 中列出的为游离碱形式的化合物、其一个或多个互变异构体或其药学上可接受的酸加成盐。

[0104] 在实施方案 (E1) 的实施方案 (E55) 中, 化合物选自在表 1 中列出的化合物。

[0105] 在实施方案 (E1) 至 (E55) 中任一实施方案的实施方案 (E56) 中, 化合物用作药物。

[0106] 在实施方案 (E1) 至 (E55) 中任一实施方案的实施方案 (E57) 中, 化合物用于治疗选自以下的疾病: 阿尔茨海默病、精神发育迟滞 (mental retardation); CIAS、注意力不足/多动症 (attention-deficit/hyperactivity disorder); 以及年龄相关的认知能力下降 (age-related cognitive decline)、物质诱发性精神障碍 (substance-induced psychotic disorder), 例如酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、致幻药、吸入剂、鸦片样物质或苯环利定 (phencyclidine) 诱发的精神病 (psychosis)。

[0107] 在实施方案 (E1) 至 (E55) 中任一实施方案的实施方案 (E58) 中, 化合物用于制备用于治疗选自以下的疾病的药物: 阿尔茨海默病、精神发育迟滞; CIAS、注意力不足/多动症; 以及年龄相关的认知能力下降、物质诱发性精神障碍, 例如酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、致幻药、吸入剂、鸦片样物质或苯环利定诱发的精神病。

[0108] 本发明的实施方案 (E59) 涵盖治疗患有选自以下的疾病的受试者的方法: 阿尔茨海默病、精神发育迟滞; CIAS、注意力不足/多动症; 以及年龄相关的认知能力下降、物质诱发性精神障碍, 例如酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、致幻药、吸入剂、鸦片样物质或苯环利定诱发的精神病, 该方法包括向所述受试者给予实施方案 (E1) - (E55) 中任一实施方案的化合物。

[0109] 在实施方案 (E60) 中, 本发明涵盖一种药物组合物, 其包含治疗有效量的实施方案 (E1) 至 (E55) 中任一实施方案的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

[0110] 在实施方案 (E60) 的实施方案 (E61) 中, 药物组合物用于治疗选自以下的疾病: 阿尔茨海默病、精神发育迟滞; CIAS、注意力不足/多动症; 以及年龄相关的认知能力下降、物质诱发性精神障碍, 例如酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、致幻药、吸入剂、鸦片样物质或苯环利定诱发的精神病。

[0111] 表 1 列出本发明的化合物以及如“PDE9 抑制试验”部分中所述测定的相应 IC<sub>50</sub> 值 (nM)。每个化合物构成本发明的独立实施方案:

[0112] 表 1: 本发明的化合物和 IC<sub>50</sub> 值

[0113]

| 化合物                                                         | IC50 (nM) |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| 3-(4-氟苯基)-6-[1-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮      | 73        |
| 6-[1-(环己基甲基氨基)乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮                  | 187       |
| 6-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮             | 90        |
| 3-苯基-6-[(3-吡嗪-2-基氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮        | 32        |
| 3-苯基-6-[(3-噻啉-2-基氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮        | 30        |
| 6-[[3-[(6-氟-2-吡啶基)氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮 | 31        |
| 3-苯基-6-[1-(3-噻啉-2-基氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮      | 14        |
| 3-苯基-6-[(3-苯基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮              | 78        |
| 6-[[苄基(甲基)氨基]甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮                   | 156       |
| 1-苄基-4-(8-氧代-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-6-基)吡咯烷-3-羧酸甲酯            | 43        |
| 6-[[3-(4-乙基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮        | 127       |
| 6-[1-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁烷-1-基]PROPYL]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮   | 19        |
| 3-苯基-6-[(3-喹喔啉-2-基氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮       | 7         |

[0114]

| 化合物                                                           | IC50 (nM) |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 6-[[3-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氧基氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮 | 50        |
| 3-苯基-6-[1-(3-吡嗪-2-基氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮        | 40        |
| 6-[[3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮          | 97        |
| 6-[(3-苯胺基吡咯烷-1-基)甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮                 | 28        |
| 3-苯基-6-[1-(3-苯基氮杂环丁烷-1-基)乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮              | 54        |
| 6-[[3-(4-氟苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮           | 69        |
| 6-[1-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮             | 17        |
| 6-[(3-苯氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮               | 8         |
| 6-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-苯基-甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮           | 37        |
| 6-[[3-(4-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮          | 16        |
| 6-[1-[3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮        | 25        |
| 6-[1-(3-苯氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮             | 28        |
| 6-[1-[3-(4-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮        | 19        |
| 6-[1-[3-[(6-氟-2-吡啶基)氧基]氮杂环丁烷-1-基]乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮 | 38        |

[0115]

| 化合物                                                        | IC50 (nM) |
|------------------------------------------------------------|-----------|
| 6-[1-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁烷-1-基]乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮      | 53        |
| 6-[1-[3-(4-甲基-2-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮 | 20        |
| 6-[1-[3-(4-乙基苯基)氮杂环丁烷-1-基]乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮     | 16        |
| 6-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮             | 33        |
| 6-[1-[3-(2-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮     | 72        |
| 6-[[3-(2-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮       | 18        |
| 6-[1-[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮    | 66        |
| 4-[1-[1-(8-氧代-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-6-基)甲基]氮杂环丁烷-3-基]苯甲腈    | 49        |
| 3-苯基-6-[1-(3-嘧啶-2-基氮杂环丁烷-1-基)乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮       | 79        |
| 3-苯基-6-[[3-(2-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮        | 29        |
| 4-[1-[1-(8-氧代-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-6-基)乙基]氮杂环丁烷-3-基]苯甲腈    | 23        |
| 3-环戊基-6-[(3-嘧啶-2-基氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮      | 22        |
| 3-环戊基-6-[1-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁烷-1-基]乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮     | 5         |
| 3-环戊基-6-[[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮     | 26        |

[0116]

| 化合物                                                          | IC50 (nM) |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| 3-环戊基-6-[1-(3-嘧啶-2-基氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮      | 8         |
| 6-[4-甲基-1-(2-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮         | 14        |
| 6-[[3-(4-氟苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮    | 25        |
| 6-[(3-苄基氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-3-(4-氟苯基)-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮        | 1         |
| 3-环戊基-6-[[3-(3-甲基喹喔啉-2-基)氧基氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮 | 6         |
| 3-环戊基-6-[1-[3-(4-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮      | 3         |
| 3-环戊基-6-[[3-(4-二甲基氨基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮     | 40        |
| 6-[[3-(2-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-(4-氟苯基)-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮    | 16        |
| 6-[[3-(2-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮   | 21        |
| 6-[[3-(4-二甲基氨基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-(4-氟苯基)-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮 | 7         |
| 3-环戊基-6-[1-[3-(2-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮      | 49        |
| 3-(4-氟苯基)-6-[(3-嘧啶-2-基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮      | 22        |
| 6-[(3-嘧啶-2-基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮     | 102       |
| 3-(4-氟苯基)-6-[(3-吡嗪-2-基氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮    | 9         |

[0117]

| 化合物                                                               | IC50 (nM) |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6-[(3-苄基氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-3-环戊基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮                 | 50        |
| 3-环戊基-6-[(3-异丙氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮                 | 17        |
| 3-环戊基-6-[(3-异丁氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮                 | 4         |
| 3-环戊基-6-[1-[3-(4-二甲基氨基苯基)氮杂环丁烷-1-基]乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮        | 57        |
| 3-(4-氟苯基)-6-[[3-[(6-氟-2-吡啶基)氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮  | 164       |
| 3-(4-氟苯基)-6-[[3-(2-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮          | 79        |
| 6-[[3-(2-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮         | 78        |
| 6-[[3-(4-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-(4-氟苯基)-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮         | 13        |
| 3-四氢吡喃-4-基-6-[[3-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮  | 13        |
| 6-[[3-[(6-氟-2-吡啶基)氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮 | 91        |
| 6-[(3-苯胺基吡咯烷-1-基)甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮               | 15        |
| 6-[(3-苄基氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮            | 20        |
| 6-[(3-苯基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮              | 8         |
| 6-[[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮       | 30        |

[0118]

| 化合物                                                                   | IC50 (nM) |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3-四氢吡喃-4-基-6-[[3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮    | 10        |
| 6-[[3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮            | 7         |
| 6-[(3-喹喔啉-2-基氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮           | 139       |
| 3-(4-氟苯基)-6-[(3-苯氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮                  | 177       |
| 3-(4-氟苯基)-6-[[3-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮       | 16        |
| 6-[[3-(4-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮            | 115       |
| 3-(4-氟苯基)-6-[[3-(4-氟苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮              | 33        |
| 3-(4-氟苯基)-6-[[3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮     | 4         |
| 6-[[3-(4-乙基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮            | 6         |
| 6-[4-甲基-1-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]吡咯烷-3-基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮 | 23        |
| 4-[1-[(8-氧代-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-6-基)甲基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯甲腈         | 18        |
| 6-[4-甲基-1-(2-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮            | 19        |
| 6-[[3-(4-吡啶基氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮           | 14        |
| 6-[[3-(3-吡啶基氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮           | 36        |

[0119]

| 化合物                                                            | IC50 (nM) |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| 6-[(3-嘧啶-2-基氧基吡咯烷-1-基)甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮       | 110       |
| 3-(4-氟苯基)-6-[(3-苯氧基吡咯烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮             | 140       |
| 3-(4-氟苯基)-6-[(3-嘧啶-2-基氧基吡咯烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮        | 233       |
| 3-(4-氟苯基)-6-[[3-(4-吡啶基氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮     | 42        |
| 3-(4-氟苯基)-6-[[3-(3-吡啶基氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮     | 3         |
| 6-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮  | 7         |
| 6-[4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮    | 19        |
| 6-[1-(3-嘧啶-2-基氮杂环丁烷-1-基)乙基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮     | 46        |
| 4-[1-[[3-(4-氟苯基)-8-氧代-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-6-基]甲基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯甲腈   | 76        |
| 3-[1-[[3-(4-氟苯基)-8-氧代-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-6-基]甲基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯甲腈   | 18        |
| 3-[1-[(8-氧代-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-6-基)甲基]氮杂环丁烷-3-基]氧基苯甲腈  | 12        |
| 3-(4-氟苯基)-6-[[3-[3-(三氟甲基)苯氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮 | 97        |
| 4-[1-[[3-(4-氟苯基)-8-氧代-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-6-基]甲基]氮杂环丁烷-3-基]苯甲腈     | 2         |
| 6-[4-甲基-1-(喹喔啉-6-基甲基)吡咯烷-3-基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮   | 4         |



[0120]

| 化合物                                                                 | IC50 (nM) |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4-[[3-甲基-4-(8-氧代-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基]甲基]苯甲腈      | 18        |
| 3-(4-氟苯基)-6-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮        | 17        |
| 1-溴-3-(4-氟苯基)-6-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮    | 4         |
| 6-[1-[(6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮 | 18        |
| 6-[4-甲基-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮   | 10        |
| 6-[[3-[(4-氟苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮      | 21        |
| 3-四氢吡喃-4-基-6-[[3-[4-(三氟甲基)苯氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮     | 109       |
| 3-环戊基-1,5-DI氟-6-[(3-苯基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮             | 33        |
| 4-[1-[(8-氧代-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-6-基)甲基]氮杂环丁烷-3-基]苯甲腈         | 32        |
| 3-[1-[(8-氧代-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-6-基)甲基]氮杂环丁烷-3-基]苯甲腈         | 35        |
| 6-[[3-[(4-氯苯基)甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-(4-氟苯基)-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮       | 34        |
| 3-(4-氟苯基)-6-[[3-[4-(三氟甲基)苯氧基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮      | 28        |
| 3-(4-氯苯基)-6-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮        | 36        |
| 1-溴-3-(4-氯苯基)-6-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮    | 74        |

[0121]

| 化合物                                                                | IC50 (nM) |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6-[1-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基]-6-甲基-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮       | 22        |
| 3-(4-氟苯基)-6-[[3-(P-TOLYL甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮      | 9         |
| 3-(4-氟苯基)-6-[4-甲基-1-(2-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮          | 7         |
| 6-[1-(环己基甲基)-4-甲基-吡咯烷-3-基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮          | 37        |
| 3-(4-氟苯基)-6-[1-(3-异丙氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮            | 22        |
| 6-[1-(3-异丙氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基]-3-四氢吡喃-4-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮           | 93        |
| 6-[[3-(4-氯苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-(4-氟苯基)-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮          | 42        |
| 6-[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-甲基-吡咯烷-3-基]-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮 | 191       |
| 3-(4-氟苯基)-6-[1-[3-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]氮杂环丁烷-1-基]乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮  | 35        |
| 6-[[3-(2,6-二氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-(4-氟苯基)-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮       | 41        |
| 3-(3,5-二氟苯基)-6-[[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮      | 38        |
| 3-(4-氟苯基)-6-[[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮         | 57        |
| 3-(4-氟苯基)-6-[1-[3-(4-氟苯基)氮杂环丁烷-1-基]乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮         | 72        |
| 3-四氢呋喃-3-基-6-[[3-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮       | 48        |

[0122]

| 化合物                                                            | IC50 (nM) |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| 3-(4-氟苯基)-6-[1-[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]乙基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮   | 70        |
| 3-(4,4-二氟环己基)-6-[[3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮 | n.d.      |
| 3-(4,4-二氟环己基)-6-[(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮       | n.d.      |
| 6-[[3-(4-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]-3-四氢呋喃-3-基-7H-咪唑并[1,5-A]吡嗪-8-酮     | n.d.      |

[0123] 取代基的定义

[0124] 在本发明的上下文中所用的术语“卤代”和“卤素”可互换使用,并且是指氟、氯、溴或碘。

[0125] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”是指具有1至6(包含1和6)个碳原子的直链或支链的饱和烃。这样的基团的实例包括但不限于甲基、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。“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基”的表述是指被一个羟基取代的如上所定义的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0126] 术语“卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基”是指被最多三个卤素原子取代的如上所定义的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,如三氟甲基。

[0127] “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基”的表述是指具有1至6(包含1和6)个碳原子的直链或支链的饱和烷氧基,其中开放价键在氧上。这样的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。

[0128] 术语“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基”通常是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。

[0129] “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基”的表述是指被直链或支链的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的如上所定义的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基。这样的基团的实例包括但不限于环丙基甲基。

[0130] 术语“杂环烷基”是指含有碳原子和最多3个N、O或S原子的4至8元环,条件是该4至8元环不含相邻的O原子或相邻的S原子。开放价键在杂原子或碳原子上。这样的基团的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和[1,4]二氮杂环庚烷基。

[0131] 术语“羟基杂环烷基”是指被1个羟基取代的如上所定义的杂环烷基。

[0132] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-杂环烷基”是指被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的如上所定义的杂环烷基。这样的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。

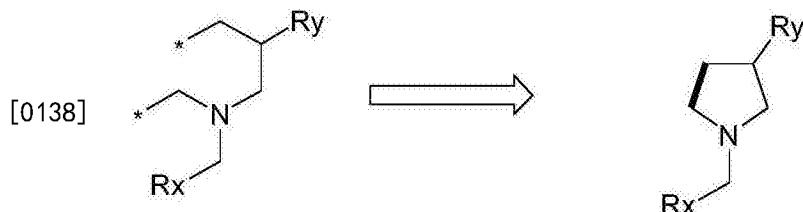
[0133] 术语“芳基”是指任选地被如上所定义的卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基或卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的苯基环。这样的基团的实例包括但不限于苯基和4-氯苯基。

[0134] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>芳基烷基”是指被直链或支链的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的如上所定义的芳基。这样的基团的实例包括但不限于苄基和4-氯苄基。

[0135] 术语芳氧基是指由芳基(Ar)联合氧(O)组成的Ar-O形式的一价基团(如苯氧基)。

[0136] 术语杂芳基氧基是指其中一个或多个碳原子已被一个或多个杂原子如N、O、S取代的芳氧基。

[0137] 在本申请的上下文中,术语‘环化点’被理解为意指通过键连接被标示为环化点的原子得到环状结构(环)。在下面的示例性反应方案中环化点用\*表示:



[0139] \*表示环化点

[0140] 此外,本发明还提供在下文描述的某些本发明的实施方案。此外,本发明还提供在下文描述的某些本发明的实施方案。

[0141] 药学上可接受的盐

[0142] 本发明还包含化合物的盐,通常为药学上可接受的盐。这样的盐包括药学上可接受的酸加成盐。酸加成盐包括无机酸以及有机酸的盐。

[0143] 合适的无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸等。合适的有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、乙醇酸、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、双羟萘酸、亚甲基双水杨酸(bismethylene salicylic acid)、乙二磺酸、葡糖酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、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。药学上可接受的无机或有机酸加成盐的更多实例包括在Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2中列出的药学上可接受的盐中,该文献的内容通过引用并入本文。

[0144] 而且,本发明的化合物可以以未溶剂化的形式以及以与药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)溶剂化的形式存在。一般地,出于本发明的目的,溶剂化形式被视为等同于未溶剂化的形式。

[0145] 药物组合物

[0146] 本发明还提供一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。本发明还提供一种药物组合物,其包含治疗有效量的在本文实验部分中公开的特定化合物之一和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0147] 本发明的化合物可以以单剂量或多剂量单独地给药或与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂联合地给药。根据常规技术如在Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995中描述的那些技术,可以将本发明的药物组合物与药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其它已知的佐剂和赋形剂一起配制。

[0148] 药物组合物可以被具体配制用于通过任何合适的途径给药,如口服、直肠、鼻、肺部、局部(包括口腔和舌下)、经皮、脑池内、腹膜内、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、鞘内、

静脉内和皮肤内)途径。可以理解,该途径取决于待治疗的受试者的一般状况和年龄、待治疗的病况的性质和活性成分。

[0149] 用于口服给药的药物组合物包括固体剂型如胶囊剂、片剂、糖衣丸、丸剂、锭剂、粉剂和颗粒剂。适当时,组合物可以被制备成具有包衣如肠溶包衣,或者其可以根据本领域已知的方法被配制成提供活性成分的控释如缓释或延释。用于口服给药的液体剂型包括溶液剂、乳剂、混悬剂、糖浆和酏剂。

[0150] 用于肠胃外给药的药物组合物包括无菌可注射的水溶液和非水溶液、分散液、混悬剂或乳剂以及在使用前在无菌可注射的溶液或分散液中重构的无菌粉剂。其它合适的给药形式包括但不限于栓剂、喷雾剂、软膏、乳膏、凝胶、吸入剂、皮肤贴剂和植入物。

[0151] 典型的口服剂量为每天约0.001至约100mg/kg体重。典型的口服剂量也可以为每天约0.01至约50mg/kg体重。典型的口服剂量还可以为每天约0.05至约10mg/kg体重。口服剂量一般以一次或多次剂量(通常为每天一至三次剂量)给药。确切的剂量会取决于给药频率和方式;被治疗的受试者的性别、年龄、体重和一般状况;被治疗的病况的性质和严重程度;以及待治疗的任何伴发疾病和其它对本领域技术人员来说是显然的因素。

[0152] 制剂也可以通过本领域技术人员已知的方法呈现为单位剂型。出于举例说明的目的,典型的用于口服给药的单位剂型可以含有约0.01至约1000mg、约0.05至约500mg、或约0.5mg至约200mg。

[0153] 对于肠胃外途径如静脉内、鞘内、肌肉内及类似的给药,典型的剂量大约为口服给药所用剂量的一半。

[0154] 本发明还提供了用于制备药物组合物的方法,其包括将治疗有效量的式(I)的化合物和至少一种药学上可接受的载体或稀释剂混合。在本发明的一个实施方案中,在前述方法中使用的化合物是本文实验部分中公开的具体化合物之一。

[0155] 本发明的化合物通常作为游离物质或作为其药学上可接受的盐使用。一个实例是具有游离碱的功用的化合物的酸加成盐。当式(I)的化合物含有游离碱时,以常规的方式通过用摩尔当量的药学上可接受的酸来处理式(I)的游离碱的溶液或悬浮液来制备这样的盐。合适的有机酸和无机酸的代表性实例在上文描述。

[0156] 对于肠胃外给药,可以使用无菌水溶液、无菌丙二醇水溶液、维生素E水溶液或芝麻油或花生油形式的式(I)的化合物的溶液。这样的水溶液在必要时应当进行适当的缓冲,并且液体稀释剂应当首先用足够的盐水或葡萄糖来使其等渗。水溶液特别适合用于静脉内、肌肉内、皮下和腹膜内给药。可以使用本领域技术人员已知的标准技术很容易地将式(I)的化合物并入到已知的无菌水介质中。

[0157] 适合的药物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、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯树胶、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、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧乙烯和水。类似地,载体或稀释剂可以包括本领域中已知的任何缓释物质,如单独的或与蜡混合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。通过将式(I)的化合物和药学上可接受的载体组合而形成的药物组合物可以很容易地以适合所公开的给药途径的各种剂型给药。可以通过制药领域中已知的方法方便地将制剂制备成单位剂型。

[0158] 适合口服给药的本发明制剂可以呈现为独立单元,如胶囊或片剂,其各自含有预

定量的活性成分以及任选的适合的赋形剂。而且,可口服利用的制剂可以为粉剂或颗粒剂、在水或非水液体中的溶液剂或混悬剂、或者水包油或油包水的液体乳剂的形式。

[0159] 如果使用固体载体用于口服给药,则制剂可以被压片、以粉末或微丸形式置于硬明胶胶囊中,或者其可以为糖锭或锭剂的形式。固体载体的量可以变化很大,但会在每剂量单位约25mg至约1g的范围内。如果使用液体载体,则制剂可以为糖浆、乳剂、软明胶胶囊或无菌可注射液体如水或非水液体混悬液或溶液剂的形式。

[0160] 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,片剂可以通过将活性成分与常用佐剂和/或稀释剂混合,并随后在常规压片机中压制混合物以制备片剂来制备。佐剂或稀释剂的实例包括:玉米淀粉、马铃薯淀粉、滑石、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶等。可以使用任何其它的常用于这样的目的的佐剂或添加剂,如着色剂、调味剂、防腐剂等。

[0161] 疾病

[0162] 在一个具体实施方案中,本发明的PDE抑制剂可以用于治疗与神经退行性病症相关的认知缺陷,如痴呆,如皮质性痴呆或皮质下痴呆。

[0163] 皮质性痴呆起因于影响大脑皮层(脑的外层,其在诸如记忆和语言的认知过程中起至关重要的作用)的病症。特别关注的皮质性痴呆是阿尔茨海默病、血管性痴呆(vascular dementia)(也称为多梗塞性痴呆(multi-infarct dementia)),包括宾斯汪格氏病(Binswanger's disease);路易氏体型痴呆(Dementia with Lewy bodies,DLB);酒精诱发性持久性痴呆(alcohol-Induced Persisting Dementia),包括科尔萨科夫综合征(Korsakoff's syndrome)和韦尼克氏脑病(Wernicke's encephalopathy);额颞叶退化(frontotemporal lobar degeneration,FTLD),包括:皮克氏病(Pick's disease)、额颞叶痴呆(frontotemporal dementia)(或额变异型FTLD(frontal variant FTLD))、词义性痴呆(semantic dementia)(或颞叶变异型FTLD(temporal variant FTLD))、和进展性非流利型失语症(progressive non-fluent aphasia);克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease);拳击员痴呆(dementia pugilistica);脑底异常血管网病(Moyamoya disease);以及后皮质萎缩(posterior cortical atrophy)(变异型阿尔茨海默病(Alzheimer's disease variant))。

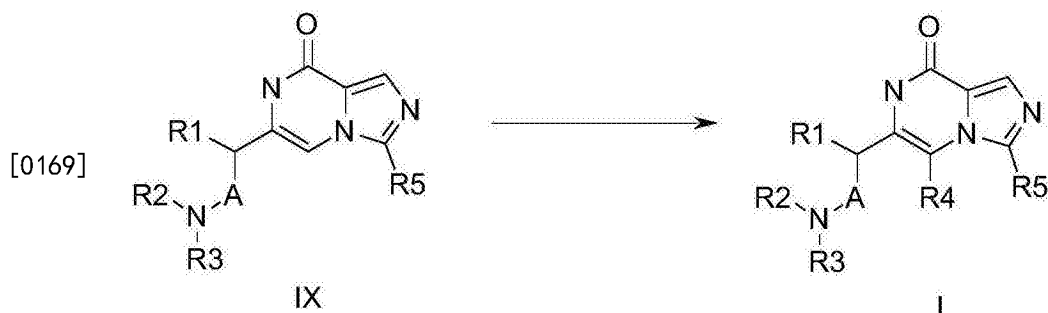
[0164] 皮质下痴呆是由脑的位于皮质下的部分的功能障碍引起的。通常,不存在作为皮质性痴呆特征的记忆丧失和语言障碍。而是患有皮质下痴呆如亨廷顿病(Huntington's disease)、帕金森病(Parkinson's Disease)和AIDS痴呆复合征(AIDS dementia complex)的患者倾向于在他们的人格和注意力持续时间方面出现变化,并且他们的思维变慢。特别关注的皮质下痴呆是由于亨廷顿病引起的痴呆、由于甲状腺功能减退(hypothyroidism)引起的痴呆、由于帕金森病引起的痴呆、由于维生素B1缺乏引起的痴呆、由于维生素B12缺乏引起的痴呆、由于叶酸缺乏引起的痴呆、由于梅毒引起的痴呆、由于硬膜下血肿(subdural hematoma)引起的痴呆、由于高钙血症(hypercalcaemia)引起的痴呆、由于低血糖(hypoglycaemia)引起的痴呆、AIDS痴呆复合征、假性痴呆(pseudodementia)(具有明显认知症状的严重抑郁发作)、物质诱发性持久性痴呆、由于多发病因(multiple etiologies)引起的痴呆、由于其它一般医学状况(即,末期肾功能衰竭、心血管疾病等)引起的痴呆、未注明的痴呆(在不满足具体标准的情况中使用)。

[0165] 实验

[0166] 化合物I的合成

[0167] 式(I)的化合物可以通过在诸如乙腈或氯仿的溶剂中用NCS、NBS或NIS使式IX的化合物卤化来制备(方案1):

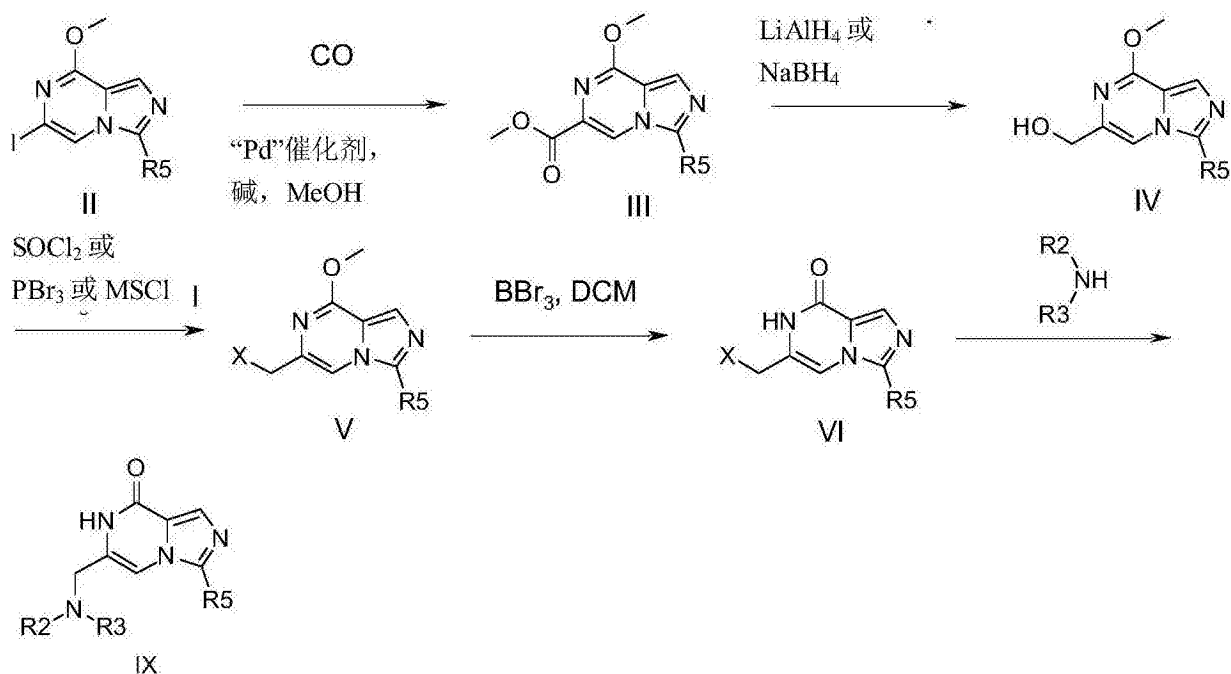
[0168] 方案1



[0170] 式IX的化合物(其中A为 $(CH_2)_n$ ,  $n=0$ , 且R1为H)可以通过式VI的亲电体(其中X是离去基团, 如Cl、Br、I或甲磺酰基或4-甲苯磺酰基)与胺偶联来制备; 式VI的化合物可以通过用HCl或 $BBr_3$ 使式V的化合物脱甲基来合成。式V的化合物(其中X是卤素)可以通过用 $SOCl_2$ 、 $PBr_3$ 使式IV卤化来制备。式VI的化合物(其中X是甲磺酰基或4-甲苯磺酰基)可以通过使式IV的化合物与甲磺酰氯或4-甲苯磺酰氯反应来合成。式IV的化合物可以通过将式III的化合物用 $NaBH_4$ 、LAH、DIBAL、 $BH_3$ 等还原来制备, 式III的化合物可以通过在CO和钯催化剂(如Pd(dppf) $Cl_2$ 、Pd(PPh $_3$ ) $_2Cl_2$ 、Pd(PPh $_3$ ) $_4$ )以及碱(如 $Cs_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 或Et $_3$ N)的存在下使式II的化合物羰基化来制备(方案2):

[0171] 方案2

[0172]

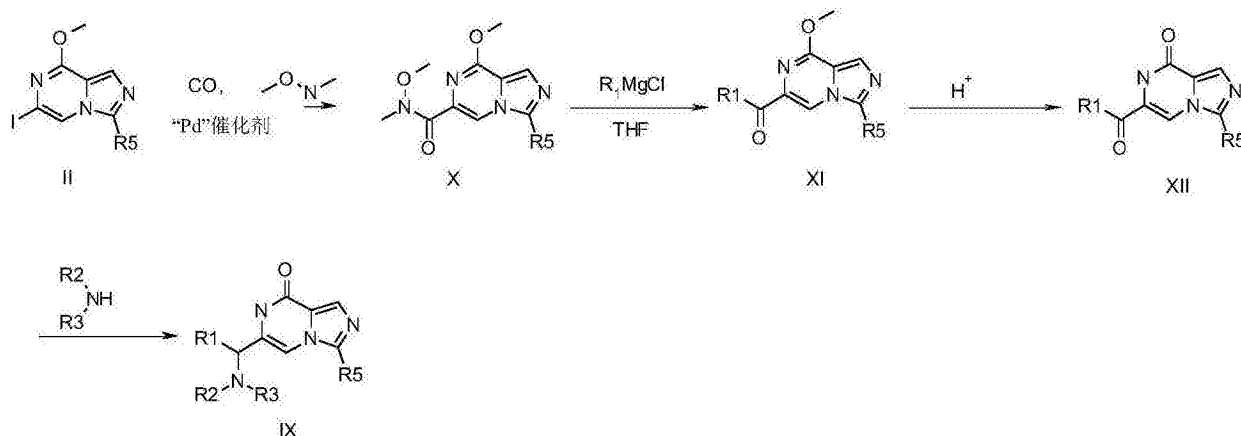


[0173] 式IX的化合物(其中A为 $(CH_2)_n$ ,  $n=0$ 且R1为任何烷基、芳基基团)可以通过使式XII的化合物在含有几滴HOAc的溶剂(如1,2-二氯乙烷、 $CH_2Cl_2$ 、甲醇)中在 $Na(OAc)_3BH$ 或 $Na(CN)BH_3$ 的存在下与各种胺发生还原胺化来制备。式XII的化合物可以通过使式XI的化合物进行酸催化的脱甲基化来制备, 式XI的化合物可以由式X的Weinreb酰胺与格式试剂的反应

来制备。式X的化合物可以通过在溶剂(如甲苯、DMF、DMSO)中在钯催化剂如(Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)和碱(如Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Et<sub>3</sub>N、KOAc等)的存在下用CO使式II的化合物羧基化来制备(方案3):

[0174] 方案3

[0175]

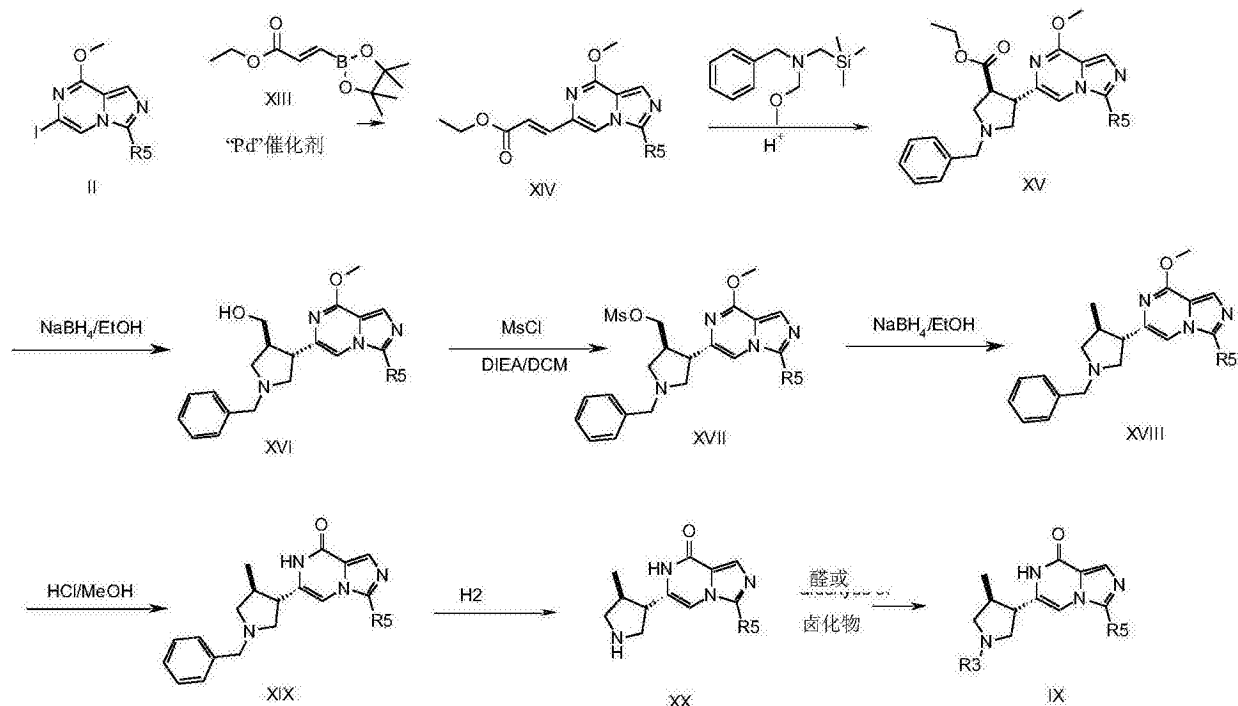


[0176] 式IX的化合物(其中A为(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n=1, R1和R2连接以形成吡咯烷)可以通过如下反应来制备:在含有几滴HOAc的溶剂(如1,2-二氯乙烷、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)中在Na(OAc)<sub>3</sub>BH或Na(CN)BH<sub>3</sub>的存在下使式XX的化合物与各种醛发生还原胺化反应;或在溶剂(如DMF或1,4-二噁烷等)中在Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的存在下使式XX的化合物与各种卤代烷基或取代的卤代烷基发生烷基化反应。式XX的化合物可以通过使式XIX的化合物在溶剂(如醇或EtOAc等)中在Pd/C或Pd(OH)<sub>2</sub>/C的存在下与H<sub>2</sub>发生氢化反应来制备。式XIX的化合物可以通过式XVI的化合物的甲磺酰化反应,然后与NaBH<sub>4</sub>或LiAlH<sub>4</sub>发生还原脱氧反应,以及酸催化的脱甲基化反应来合成。式XVI的化合物可以通过式XV的化合物与LAH、NaBH<sub>4</sub>、DIBAL等的还原反应来制备,式XV的化合物可以通过式XIV的化合物在溶剂(如甲苯或CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)中在TFA的辅助下与苄基-甲氧基甲基-三甲基硅烷基甲基胺发生[3+2]环加成反应来制备。式XIV的化合物可以通过如下反应来制备:使式II的化合物与硼酸酯XIII在溶剂(如甲苯、DMF、DMSO等)中在钯催化剂(如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>等)和碱(如Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KOAc等)的存在下发生Suzuki反应;或者使式II的化合物与丙烯酸乙酯在钯催化剂(如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)和碱(如Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KOAc)的存在下发生Heck反应。硼酸酯XIII可以通过使丙炔酸乙酯与双(频哪醇合)二硼在THF溶剂中在作为催化剂的CuCl和Xantphos以及作为碱的t-BuOK的存在下偶联而生成(方案4):

[0177] 方案4



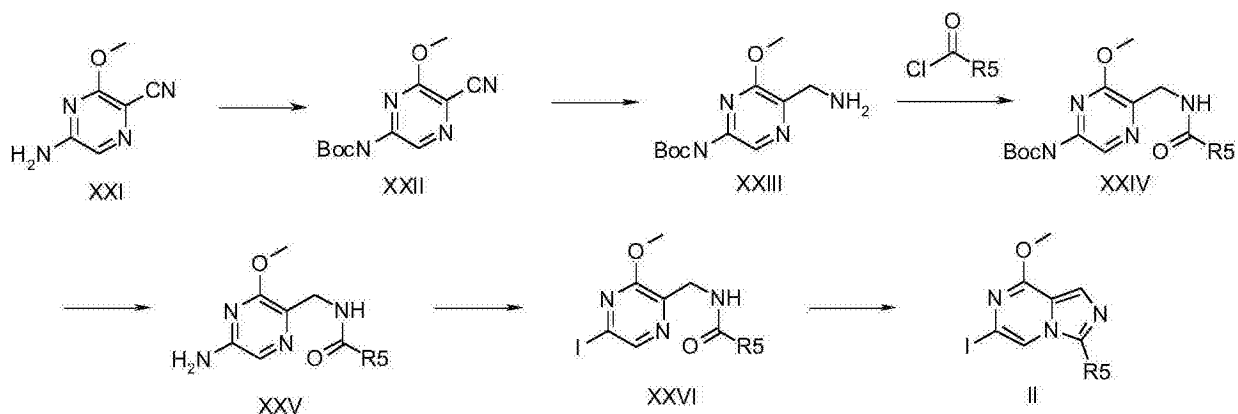
[0178]



[0179] 式II的化合物可以通过使式XXVI的化合物在 $POCl_3$ 或 $SOCl_2$ 的存在下发生环化反应来制备。式XXVI的化合物可以通过如下制备：使式XXII的化合物在氢气中与Pd/C或Raney Ni发生还原反应以生成XXIII，XXIII随后可以通过与各种酰氯反应或者通过与各种羧酸在偶联试剂(如HOBt和EDC、或HATU)的存在下发生偶联反应而转化成式XXIV的酰胺。随后在酸性条件下进行脱保护得到式XXV的化合物，其可以经历重氮化反应和碘化反应。式XXII的化合物可以由式XXI的化合物发生Boc保护反应来制备(方案5)：

[0180] 方案5

[0181]



[0182] 具体化合物的合成在下文的实施例部分中描述。

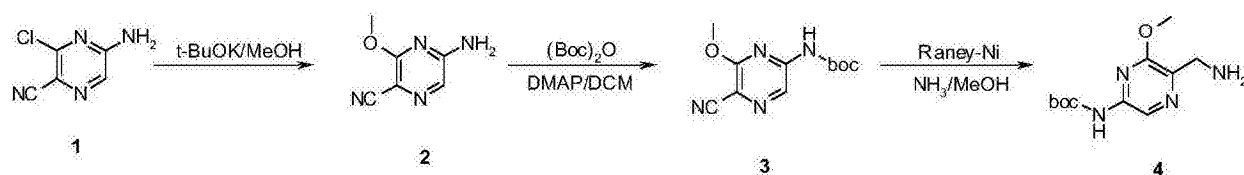
## 实施例

[0183] 中间体的制备

[0184] 5-(氨基甲基)-6-甲氧基吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯

[0185] 方案6

[0186]



[0187] 5-氨基-3-甲氧基吡嗪-2-甲腈 (2)

[0188] 向圆底烧瓶中的500mL甲醇中,分份添加叔丁醇钾(49g,437mmol)。将悬浮液在回流下加热1小时。然后在N<sub>2</sub>气氛下添加化合物1(67.03g,433mmol)。将悬浮液在回流下加热1.5小时。真空浓缩反应溶液,并用水(2L)稀释。将溶液用EtOAc(2L×7)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩,以得到2(64.0g,98%),为黄色固体。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ7.69(br s,2H),7.52(s,1H),3.89(s,3H)。

[0189] 5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (3)

[0190] 在室温下向化合物2(64.0g,426mmol)在DCM(1.5L)中的溶液添加4-二甲基氨基吡啶(DMAP)(520mg,4.26mmol)。然后在2个小时内在10℃~20℃下滴加二碳酸二叔丁酯的DCM溶液(100mL)。搅拌6个小时后,悬浮液变成澄清的,并将其用500mL水稀释。分离有机相,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化(用石油醚/EtOAc=10:1洗脱),得到3(46.5g,44%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.93(s,1H),7.25(s,1H),3.99(s,3H),1.55(s,9H)。

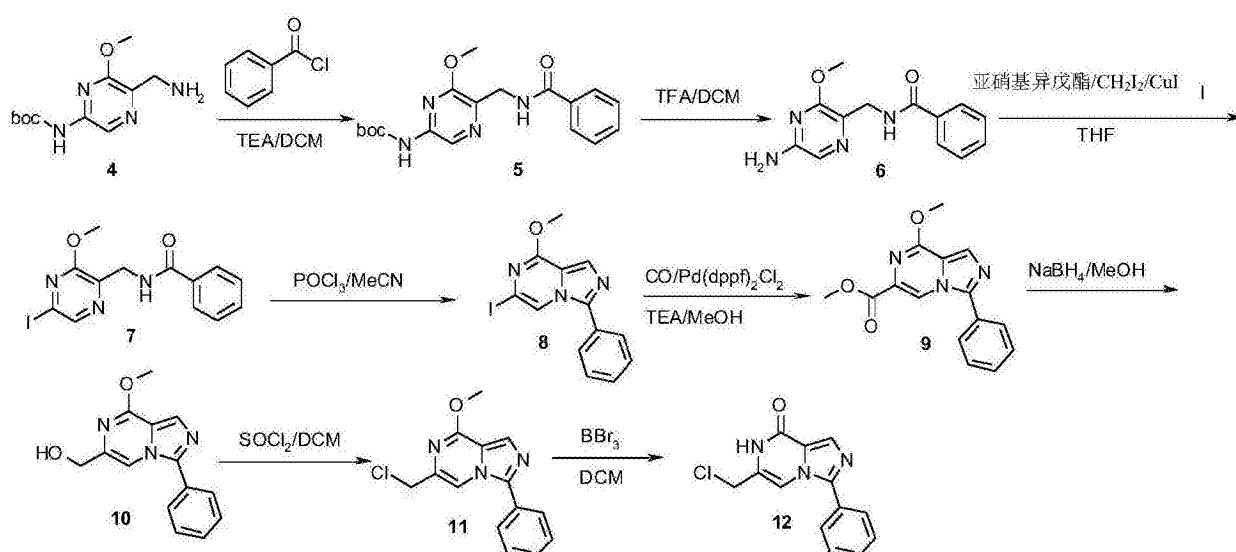
[0191] 5-(氨基甲基)-6-甲氧基吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (4)

[0192] 在室温下向化合物3(30.0g,120mmol)在NH<sub>3</sub>/甲醇(500mL)中的溶液添加Raney Ni(10g)。将得到的悬浮液在H<sub>2</sub>气氛下搅拌过夜。将其用DCM和甲醇的1:1混合物稀释。过滤溶液,并真空浓缩滤液。将残留物用甲醇洗涤,得到4(19.5g,64%),为白色固体。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.66(s,1H),6.90(s,1H),3.98(s,3H),3.48(s,2H),1.55(s,9H)。

[0193] 6-氯甲基-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

[0194] 方案7

[0195]



[0196] 5-(苯甲酰氨基甲基)-6-甲氧基吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (5)

[0197] 向化合物4 (19.5g, 76.7mmol) 在DCM (200mL) 中的溶液中添加TEA (23g, 230mmol), 接着在0℃下滴加苯甲酰氯 (11.8g, 84.3mmol)。将得到的反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监控反应。当完成时, 用水 (100mL) 淬灭反应。分离有机相, 并用DCM (200mL×2) 萃取水相。将合并的有机相经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到5 (21.7g, 78.9%), 为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.70 (s, 1H), 7.88 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 4.68 (d, J=4.4Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

[0198] N-((5-氨基-3-甲氧基吡嗪-2-基) 甲基) 苯甲酰胺 (6)

[0199] 向化合物5 (21.7g, 60.5mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液中添加TFA (100mL)。将反应在室温下搅拌过夜。除去溶剂。将残留物溶解于DCM (100mL) 和饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (100mL) 的混合物中。分离有机相, 并用DCM (100mL×2) 萃取水相。合并的有机相经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空干燥。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化 (用石油醚/EtOAc=6:1至1:1洗脱), 得到6 (10.0g, 64%), 为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.56 (t, J=5.2Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.25 (br s, 2H), 4.38 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.92 (s, 3H)。

[0200] N-((5-碘-3-甲氧基吡嗪-2-基) 甲基) 苯甲酰胺 (7)

[0201] 在N<sub>2</sub>气氛下向化合物6 (4.5g, 17.4mmol) 在无水THF (100mL) 中的溶液分别添加CuI (3.3g, 17.4mmol)、亚硝酸异戊酯 (6.1g, 52.2mmol) 和CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (4.7g, 17.4mmol)。将反应混合物在75℃下加热5小时。然后将反应冷却至室温并过滤。真空浓缩滤液。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化 (用石油醚/EtOAc 5:1洗脱), 得到7 (6.2g, 96%), 为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.35 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.44-7.52 (m, 4H), 4.68 (d, J=4.4Hz, 2H), 4.04 (s, 3H)。

[0202] 6-碘-8-甲氧基-3-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪 (8)

[0203] 在N<sub>2</sub>气氛下向化合物7 (7.9g, 21.4mmol) 在CH<sub>3</sub>CN (200mL) 中的悬浮液添加POCl<sub>3</sub> (32.7g, 214mmol), 并将反应混合物在85℃下加热6小时。减压除去溶剂。将残留物用DCM (100mL) 和冰水 (30mL) 的混合物稀释, 之后用饱和的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (100mL) 稀释。分离出有机相, 并用DCM (100mL×2) 萃取水相。将合并的有机相干燥, 过滤并真空浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化 (用石油醚/EtOAc=20:1至3:1洗脱), 得到8 (3.6g, 47.9%), 为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 2H), 7.77-7.79 (m, 3H), 4.22 (s, 3H)。

[0204] 8-甲氧基-3-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酸甲酯 (9)

[0205] 向8 (3.0g, 8.54mmol)、CuI (460mg, 2.4mmol) 和Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (670mg, 0.8mmol) 在甲醇 (50mL) 中的混合物添加TEA (6mL), 然后将其在85℃、3.0MPa CO下加热16小时。使反应冷却至室温, 真空浓缩, 以给出粗产物。将残留物通过硅胶柱色谱法 (用石油醚/EtOAc=1:1洗脱) 纯化, 得到9 (2.1g, 86%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.66 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 3H), 4.20 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。

[0206] (8-甲氧基-3-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基) 甲醇 (10)

[0207] 在0℃下向9 (2.0g, 7.06mmol) 在甲醇 (60mL) 中的溶液分份添加NaBH<sub>4</sub> (2.6g, 70.6mmol)。添加后, 将混合物在室温下搅拌5小时。将反应用水 (100mL) 淬灭, 并真空浓缩。

然后将得到的混合物用EtOAc (150mL×2) 萃取。将合并的有机相用水、然后用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空干燥。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化(用石油醚/EtOAc=3:1洗脱),得到10 (1.2g,63%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ7.92 (s,1H),7.82-7.84 (m,3H),7.51-7.60 (m,2H),5.39 (t,J=5.2Hz,1H),4.42 (d,J=4.4Hz,2H),4.03 (s,3H)。

[0208] 6-(氯甲基)-8-甲氧基-3-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪(11)

[0209] 在冰水浴冷却下向10 (1.2g,4.47mmol) 在二氯甲烷 (60mL) 的溶液中滴加亚硫酸氯 (3.0mL)。添加后,将混合物另外搅拌2小时。将反应用冰水淬灭,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到11 (920mg,75%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.36 (s,1H),7.84-7.87 (m,3H),7.54-7.62 (m,3H),4.72 (s,2H),4.06 (s,3H)。

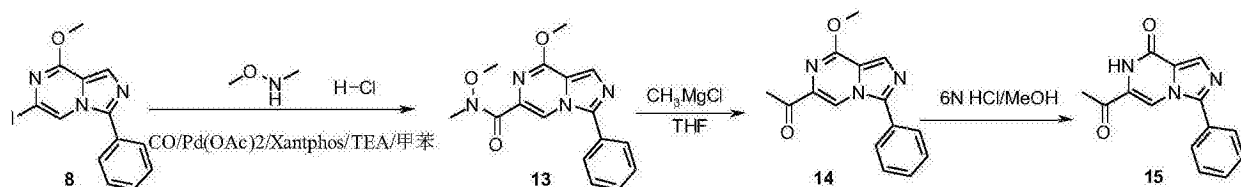
[0210] 6-氯甲基-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮(12)

[0211] 在0℃下向11 (900mg,3.29mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中滴加三溴化硼 (8.2g,32.9mmol),并将其在室温下搅拌过夜。将反应用 (60mL) 水淬灭,然后真空浓缩以除去二氯甲烷。用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液将溶液的pH调节至8,之后用DCM (200mL×2) 萃取。将合并的有机相经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并干燥,得到期望的产物12 (750mg,87%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ7.88 (s,1H),7.75-7.79 (m,3H),7.55-7.60 (m,3H),4.58 (s,2H)。

[0212] 6-乙酰基-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

[0213] 方案8

[0214]



[0215] 8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-羧酸甲氧基-甲基-酰胺(13)

[0216] 向化合物8 (1.56g,4.46mmol) 和N,O-二甲基羟胺盐酸盐 (870mg,8.92mmol) 在甲苯 (80mL) 中的溶液添加Pd (OAc)<sub>2</sub> (200mg,0.89mmol)、Xantphos (514mg,0.89mmol) 和TEA (2.5mL,17.8mmol)。在CO气氛下将得到的溶液在90℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却并过滤。真空浓缩滤液。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化(用EtOAc/石油醚=1:2至2:1洗脱),得到化合物13 (0.91g,65%),为红色固体。

[0217] 1-(8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-乙酮(14)

[0218] 在-78℃下向化合物13 (1.8g,5.76mmol) 在THF (100mL) 中的溶液滴加CH<sub>3</sub>MgCl (11.7mL,2M,23.4mmol)。添加后,将混合物在-30℃下搅拌3小时。将反应用NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (60mL) 淬灭,用EtOAc (50×3mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (60mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化(用EtOAc/石油醚=10:1洗脱),得到化合物14 (1.46g,95%),为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ8.59 (s,1H),7.87 (s,1H),7.78-7.80 (m,2H),7.51-7.58 (m,3H),4.18 (s,3H),2.66 (s,3H)。

[0219] 6-乙酰基-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮(15)

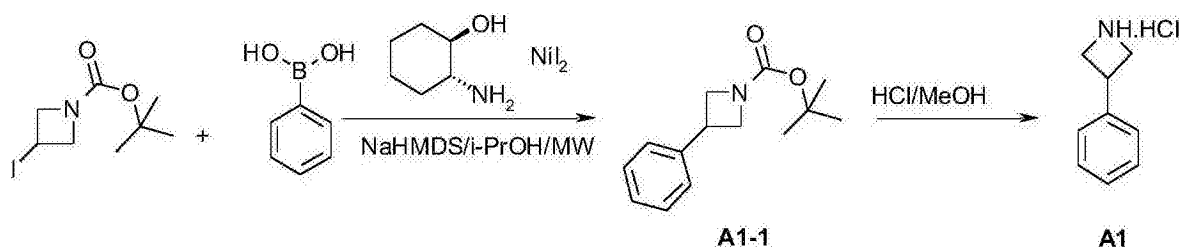
[0220] 向化合物14 (400mg,1.5mmol) 在甲醇 (15mL) 中的溶液添加6N HCl (水) 溶液 (10mL)。将得到的溶液在60℃下搅拌16小时。真空浓缩反应混合物至干,得到化合物15 (320mg,84%),为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ10.55 (s,1H),8.15 (s,1H),8.02

(s, 1H), 7.89–7.91 (m, 2H), 7.60–7.65 (m, 3H), 2.51 (s, 3H)。

[0221] 3-苯基-氮杂环丁烷盐酸盐 (A1)

[0222] 方案9

[0223]

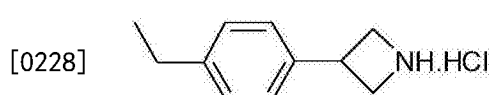


[0224] 使用由Matthew A.J., *Organci Letters*, 2008, Vol. 10, No. 15, 3259–3262描述的方法的变体。将微波瓶用苯基硼酸 (244mg, 2.0mmol)、 $\text{NiI}_2$  (18.8mg, 0.06mmol)、反式-2-氨基环己醇盐酸盐 (9.1mg, 0.06mmol) 和六甲基二硅氮烷钠 (1mL, 2M在THF中, 2.0mmol) 填充。在氮气气氛下添加异丙醇 (2mL), 并将混合物搅拌5–10分钟。然后添加1-Boc-3-碘氮杂环丁烷 (283mg, 1.0mmol) 在0.5mL异丙醇中的溶液。将得到的混合物在微波照射下在80℃下搅拌30分钟。然后将其冷却至室温, 并将混合物用乙醇 (10mL) 稀释。过滤反应混合物, 并真空浓缩滤液。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化 (用EtOAc/石油醚=1:5洗脱), 得到叔丁基-3-苯基氮杂环丁烷-1-羧酸酯A1-1 (120mg, 52%), 为油状物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25–7.37 (m, 5H), 4.30–4.34 (m, 2H), 3.91–3.99 (m, 2H), 3.73–3.75 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

[0225] 向叔丁基-3-苯基氮杂环丁烷-1-羧酸酯 (A1-1) (120mg, 0.515mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液添加HCl (浓) 水溶液 (5mL)。将得到的溶液在25℃下搅拌6小时。将反应混合物真空浓缩至干, 未经纯化, 得到3-苯基-氮杂环丁烷盐酸盐A1 (80mg, 92%), 为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.39–7.40 (m, 4H), 7.31–7.32 (m, 1H), 4.37–4.39 (m, 2H), 4.23–4.25 (m, 3H)。

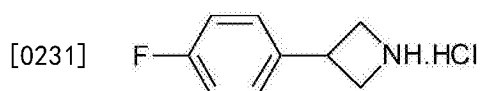
[0226] 以类似的方式制备下列中间体:

[0227] 3-(4-乙基-苯基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (A2)



[0229] 收率为98%,  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.26–7.34 (m, 4H), 4.35–4.41 (m, 2H), 4.21–4.32 (m, 3H), 2.63–2.69 (dd,  $J=15.2, 7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.22–1.25 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)。

[0230] 3-(4-氟-苯基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (A3)

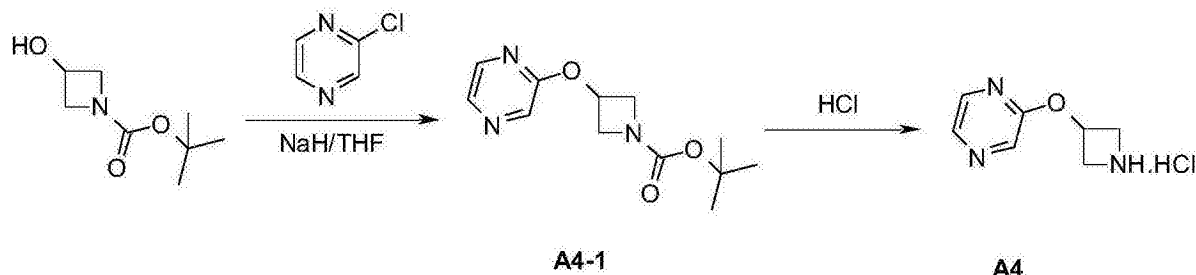


[0232] 收率为97%,  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.44–7.47 (m, 2H), 7.14–7.18 (m, 2H), 4.38–4.41 (m, 2H), 4.24–4.29 (m, 3H)。

[0233] 2-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-吡嗪盐酸盐 (A4)

[0234] 方案10

[0235]



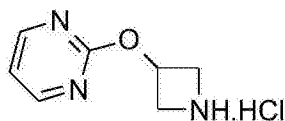
[0236] 向3-羟基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁基酯(0.8g, 4.6mmol)在THF(50mL)中的溶液添加氢化钠(60%, 在矿物油中)(0.74g, 18.5mmol)。将溶液在25℃下搅拌0.5小时, 之后添加2-氯-吡啶。将反应混合物在回流下加热过夜。将反应溶液冷却至室温, 然后添加水(50ml)。然后用DCM(30mL×3)萃取, 并将合并的有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。将溶液过滤并真空浓缩滤液。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化(用DCM/EtOAc=100:1至2:1洗脱), 得到化合物A4-1(0.97g, 84%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.28(s, 1H), 8.17(m, 1H), 8.05(m, 1H), 5.30-5.33(m, 1H), 4.32-4.36(m, 2H), 3.98-4.01(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

[0237] 向化合物A4-1(0.97g, 3.8mmol)在甲醇(30mL)中的溶液添加浓盐酸(5mL)。将得到的溶液在25℃搅拌3小时。将反应混合物真空浓缩至干, 得到2-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-吡啶的盐酸盐A4(0.70g, 97%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, D<sub>2</sub>O): δ8.25-8.40(m, 3H), 5.55-5.59(m, 1H), 4.58-4.63(m, 2H), 4.28-4.32(m, 2H)。

[0238] 以类似的方式制备下列中间体:

[0239] 2-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-嘧啶盐酸盐(A5)

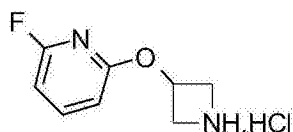
[0240]



[0241] 收率为100%, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, D<sub>2</sub>O): δ8.65(d, J=5.2Hz, 2H), 7.30-7.32(m, 1H), 5.56-5.59(m, 1H), 4.57-4.62(m, 2H), 4.29-4.33(m, 2H)。

[0242] 2-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-6-氟-吡啶盐酸盐(A6)

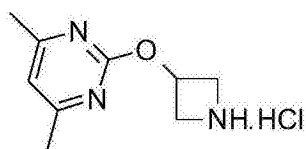
[0243]



[0244] 收率为98%, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, D<sub>2</sub>O): δ7.85-7.91(m, 1H), 6.79-6.81(m, 1H), 6.70-6.72(m, 1H), 5.42-5.45(m, 1H), 4.57-4.61(m, 2H), 4.23-4.29(m, 2H)。

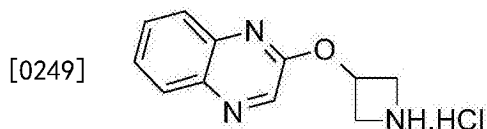
[0245] 2-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-4,6-二甲基-嘧啶盐酸盐(A7)

[0246]



[0247] 收率为97%, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, D<sub>2</sub>O): δ7.20(s, 1H), 5.63-5.66(m, 1H), 4.51-4.59(m, 2H), 4.27-4.32(m, 2H), 2.49(s, 6H)。

[0248] 2-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-喹啉盐酸盐(A8)

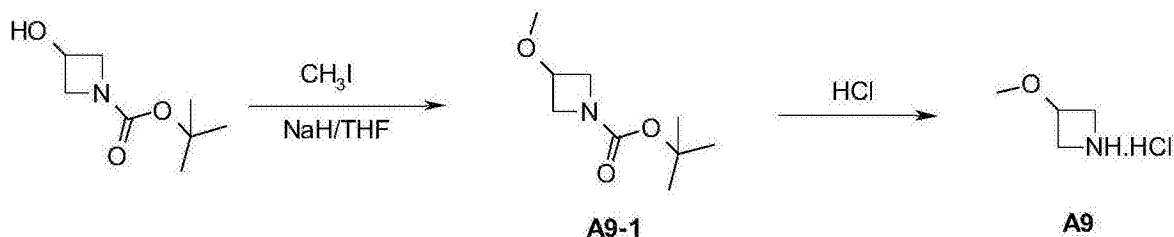


[0250] 收率为95%，<sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) : δ8.26 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 5.46-5.49 (m, 1H), 4.54-4.59 (dd, J=6.8, 12.8Hz, 2H), 4.20-4.24 (dd, J=4.8Hz, 12.8Hz, 2H)。

[0251] 3-甲氧基-氮杂环丁烷盐酸盐 (A9)

[0252] 方案11

[0253]



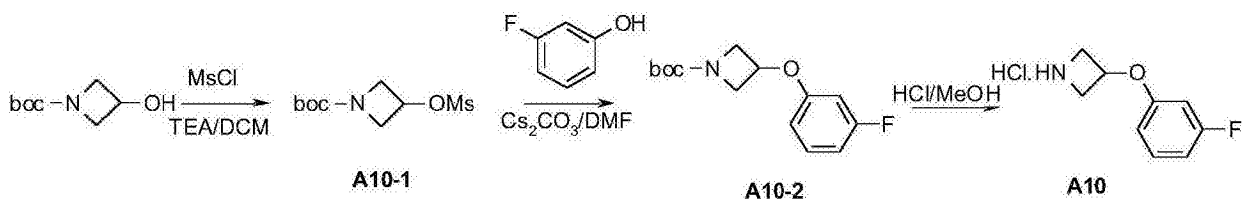
[0254] 向3-羟基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁基酯 (0.8g, 4.62mmol) 在THF (50mL) 中的溶液添加氢化钠 (60%, 在矿物油中) (0.74g, 18.5mmol)。将溶液在0℃下搅拌0.5小时, 之后添加碘甲烷 (2.8mL, 46.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应用水 (50mL) 淬灭, 并用 EtOAc (30mL × 3) 萃取。合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 得到化合物A9-1 (0.8g, 93%), 为油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ4.11-4.13 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 2H), 3.79-3.83 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

[0255] 向化合物A9-1 (0.8g, 4.29mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液添加浓盐酸 (5mL)。将得到的溶液在25℃下搅拌16小时。将反应混合物真空浓缩至干, 得到3-甲氧基-氮杂环丁烷的盐酸盐A9 (0.48g, 92%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ9.56 (s, 1H), 4.22-4.25 (m, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 2H), 3.21 (s, 3H)。

[0256] 3-(3-氟-苯氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (A10)

[0257] 方案12

[0258]



[0259] 在0℃下向3-羟基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁基酯 (2.0g, 11.2mmol) 和Et<sub>3</sub>N (3.12mL, 22.4mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液滴加MsCl (0.92mL, 11.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用盐水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20mL × 2) 萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。粗产物经硅胶柱色谱法纯化 (用石油醚/EtOAc = 10:1至2:1洗脱), 得到化合物A10-1 (2.0g, 68%)。

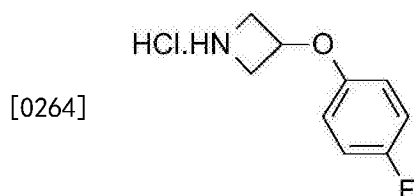
[0260] 向A10-1 (0.795g, 3.16mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液添加3-氟苯酚 (0.357g, 3.16mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.13g, 3.48mmol)。将反应在80℃下搅拌12小时, 直到TLC显示A10-1已消失。将反应混合物用盐水 (20mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (30mL × 2) 萃取。合并的有机层经无

水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空干燥。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化(用石油醚/EtOAc=10:1至2:1洗脱),得到A10-2(0.35g,41%)。

[0261] 向A10-2(0.35g,1.31mmol)在甲醇(10mL)中的溶液添加浓盐酸(5mL)。将混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂蒸发以得到期望的产物A10(190mg,95%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.32-7.38(m,1H),6.72-6.88(m,3H),5.07-5.10(m,1H),4.41-4.46(m,2H),3.95-3.97(m,2H)。

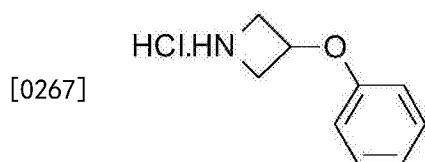
[0262] 以类似的方式制备下列中间体:

[0263] 3-(4-氟-苯氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐(A11)



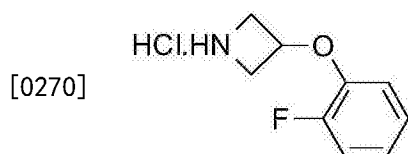
[0265] 收率为92%,<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.13-7.18(d,J=8.8Hz,2H),6.88-6.91(m,2H),5.02-5.05(m,1H),4.39-4.40(m,2H),3.94-3.95(m,2H)

[0266] 3-(苯氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐(A12)



[0268] 收率为99%,<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.30-7.34(dd,J=7.6,8.0Hz,2H),7.00-7.04(m,1H),6.85-6.87(d,J=8.0Hz,2H),5.05-5.08(m,1H),4.40-4.44(m,2H),3.92-4.00(m,2H)

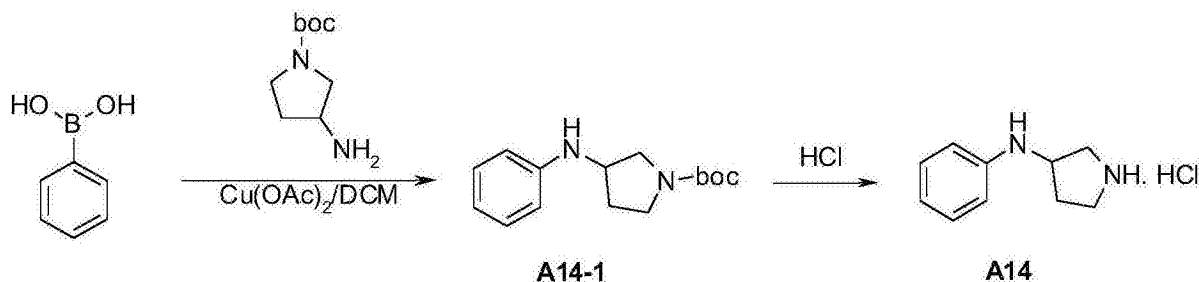
[0269] 3-(2-氟-苯氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐(A13)



[0271] 收率为95%,<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.26-7.31(m,1H),7.11-7.15(m,1H),6.96-7.05(m,2H),5.09-5.13(m,1H),4.42-4.43(m,2H),4.01-4.02(m,2H)

[0272] 苯基-吡咯烷-3-基-胺盐酸盐(A14)

[0273]



[0274] 向室温下的苯基硼酸(500mg,4.1mmol)和3-氨基-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(760mg,4.1mmol)在DCM(50mL)中的溶液添加乙酸铜(746mg,4.1mmol)。将悬浮液在室温下



搅拌过夜。将反应混合物过滤并真空浓缩滤液。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化(用石油醚/EtOAc=10:1洗脱),得到A14-1(160mg,15%)。

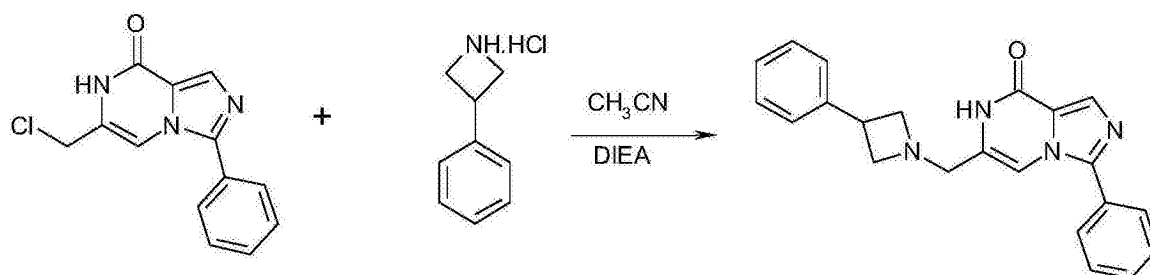
[0275] 向化合物A14-1(160mg,0.61mmol)在甲醇(20mL)中的溶液添加浓盐酸(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,之后真空浓缩。将残留物用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)稀释,并用DCM(100mL×3)萃取。将有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩,得到棕色固体A14(80mg,56%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 9.86(br s,1H),7.25-7.27(m,2H),6.89(t,J=7.2Hz,1H),6.76-6.78(d,J=8Hz,2H),5.10(br s,1H),4.30(s,1H),3.34-3.51(m,4H),2.33(m,1H),2.18(m,1H)。

[0276] 目标化合物的制备:

[0277] 实施例1

[0278] 3-苯基-6-(3-苯基-氮杂环丁烷-1-基甲基)-7H-咪唑并-[1,5-a]吡嗪-8-酮

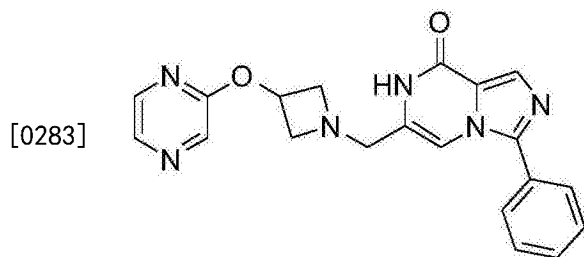
[0279]



[0280] 向50mL圆底烧瓶中填充化合物12(50mg,0.192mmol)、3-苯基-氮杂环丁烷盐酸盐(A1)(65mg,0.384mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(0.1mL,0.576mmol)和乙腈(5mL)。将得到的溶液回流加热2小时。将反应溶液冷却至室温,用EtOAc(20mL)稀释并用盐水(30mL)洗涤。分离出有机相,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩。将残留物通过制备TLC纯化(用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇=10:1洗脱),得到期望的产物(11.2mg,16%),为白色固体。 $m/z=357.2[M+1]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 7.98(s,1H),7.78-7.98(m,2H),7.59-7.63(m,3H),7.741(s,1H),7.30-7.36(m,4H),7.22-7.24(m,1H),3.80-3.84(m,2H),3.76-3.77(m,1H),3.53(s,2H),3.33-3.37(m,2H)。

[0281] 以类似的方式制备下列化合物:

[0282] 3-苯基-6-[3-(吡嗪-2-基氧基)-氮杂环丁烷-1-基甲基]-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

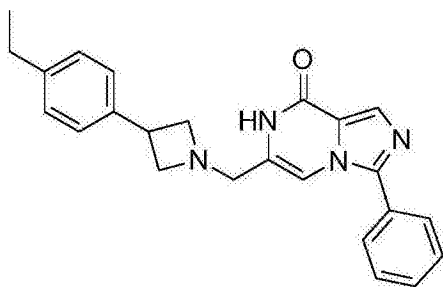


[0284] 收率为10%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 8.61(s,1H),8.26(s,1H),8.17(d,J=2.8Hz,1H),8.08(s,1H),8.05(dd,J=2.8Hz,1.2Hz,1H),7.73-7.75(m,2H),7.50-7.59(m,3H),7.13(s,1H),5.25-5.31(m,1H),3.88-3.92(m,2H),3.49(s,2H),3.25-3.28(m,2H)。

[0285] 6-[3-(4-乙基-苯基)-氮杂环丁烷-1-基甲基]-3-苯基-7H-咪唑并-[1,5-a]吡嗪-

8-酮

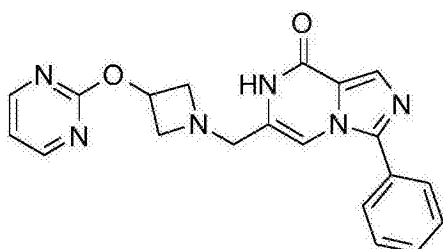
[0286]



[0287] 收率为48%,  $m/z = 385.2 [M+1]^+$ .  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.15-7.21 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 3.69-3.78 (m, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.23-3.26 (m, 2H), 2.64 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

[0288] 3-苯基-6-[3-(嘧啶-2-基氧基)-氮杂环丁烷-1-基甲基]-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

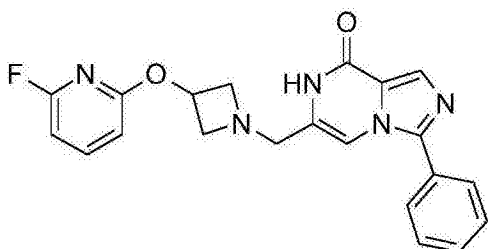
[0289]



[0290] 收率为12%。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.51 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73-7.75 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.94 (dd,  $J = 6.4, 8.8$  Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.29 (dd,  $J = 6.0, 8.8$  Hz, 2H)。

[0291] 6-[3-(6-氟-吡啶-2-基氧基)-氮杂环丁烷-1-基甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

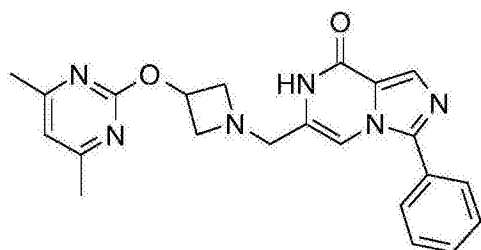
[0292]



[0293] 收率为13%。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.78-7.84 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 6.70 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 5.20-5.23 (m, 1H), 3.87-3.91 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.29-3.33 (m, 2H)。

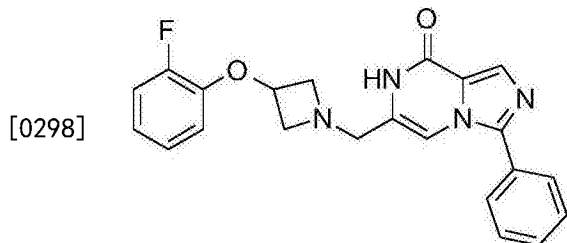
[0294] 6-[3-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基氧基)-氮杂环丁烷-1-基甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

[0295]



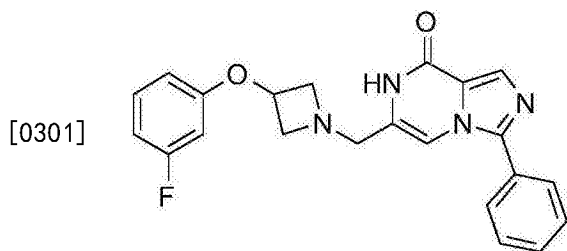
[0296] 收率为3%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.53-7.54 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.25-5.28 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.38 (s, 6H)。

[0297] 6-[3-(2-氟-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-基甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮



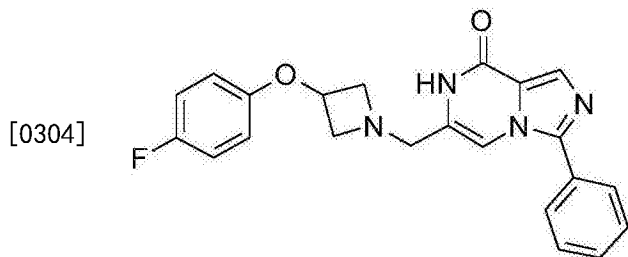
[0299] 收率为32%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.39 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 3H), 6.95-7.13 (m, 4H), 6.74-6.78 (m, 1H), 4.85-4.87 (m, 1H), 3.90-3.94 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.30-3.33 (m, 2H)。

[0300] 6-[3-(3-氟-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-基甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮



[0302] 收率为21%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.10-7.26 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.67-6.68 (m, 1H), 6.51-6.54 (m, 1H), 6.45-6.48 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H)。

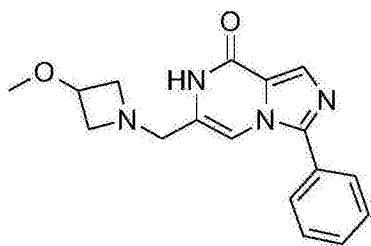
[0303] 6-[3-(4-氟-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-基甲基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮



[0305] 收率为23%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 6.67-6.70 (m, 2H), 4.73-4.76 (m, 1H), 3.83-3.87 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.19-3.23 (m, 2H)。

[0306] 6-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

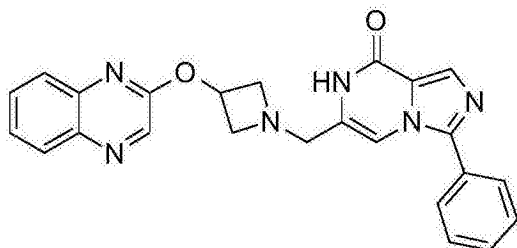
[0307]



[0308] 收率为25%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.60 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75-7.77 (d, J=1.6, 8.4Hz, 2H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.02-3.06 (m, 2H)。

[0309] 3-苯基-6-[3-(喹啉-2-基氧基)-氮杂环丁烷-1-基甲基]-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

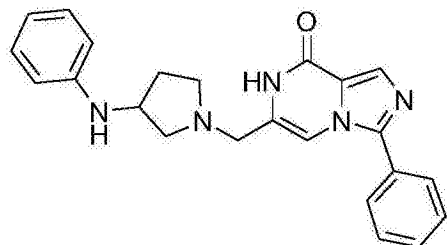
[0310]



[0311] 收率为22%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.66-7.74 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.97-4.00 (dd, J=6.4, 8.0Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.02-3.06 (dd, J=5.6, 8.0Hz, 2H)。

[0312] 3-苯基-6-(3-苯基氨基-吡咯烷-1-基甲基)-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

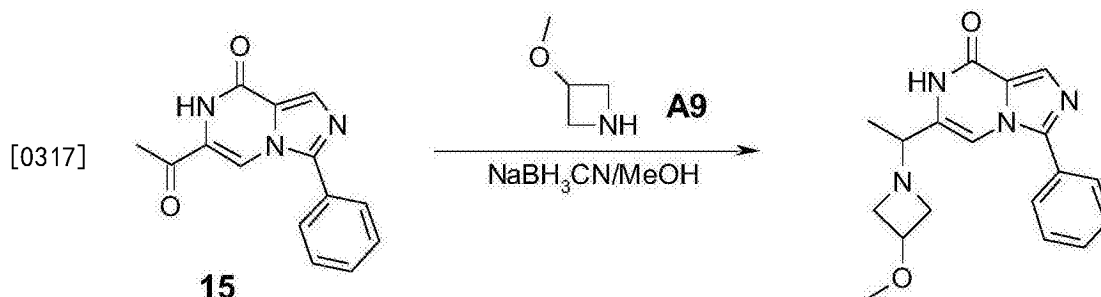
[0313]



[0314] 收率为12%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.17 (t, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.02-4.10 (br s, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.72 (m, 1H)。

[0315] 实施例2

[0316] 6-[1-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-基)-乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮



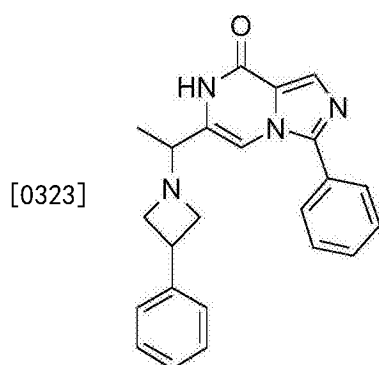
[0318] 向化合物15 (200mg, 0.79mmol) 和化合物A9 (146mg, 1.18mmol) 在甲醇 (5mL) 中的溶液分份添加 $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (497mg, 7.9mmol), 之后添加3滴 $\text{H}_2\text{OAc}$ 。将得到的混合物在25℃下搅拌6天。LC-MS显示起始物质几乎被消耗。将反应混合物用水 (40mL) 淬灭, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30mL  $\times$  3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并真空干燥。将残留物通过制备TLC纯化 (用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10:1$ 洗脱), 得到期望的产物 (90mg, 36%), 为白色固体。

[0319] LC-MS:  $t_R=2.443\text{min}$ ,  $m/z=325.0$   $[\text{M}+1]^+$ 。

[0320]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 8.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.09-3.14 (m, 1H), 2.97-3.00 (m, 1H), 2.87-2.91 (m, 1H), 1.23-1.24 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0321] 以相似的方式制备下列化合物:

[0322] 3-苯基-6-[1-(3-苯基-氮杂环丁烷-1-基)-乙基]-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

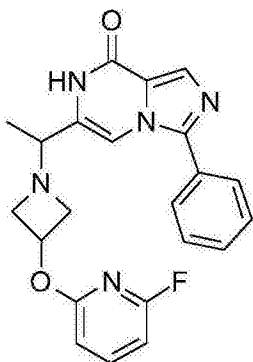


[0324] LC-MS:  $t_R=3.537\text{min}$ ,  $m/z=371.1$   $[\text{M}+1]^+$ 。

[0325] 收率为12%。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73-7.75 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.22-7.23 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 2H), 1.25-1.27 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0326] 6-[1-[3-(6-氟-吡啶-2-基氧基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

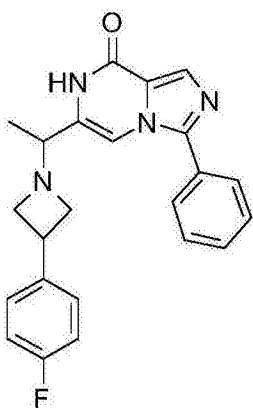
[0327]

[0328] LC-MS:  $t_R=3.811\text{min}$ ,  $m/z=406.1 [M+1]^+$ .

[0329] 收率为15%。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ 7.85 (s, 1H), 7.66–7.22 (m, 3H), 7.47–7.53 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 6.57 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.10–3.15 (m, 3H), 1.22 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[0330] 6-{1-[3-(4-氟-苯基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙基}-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

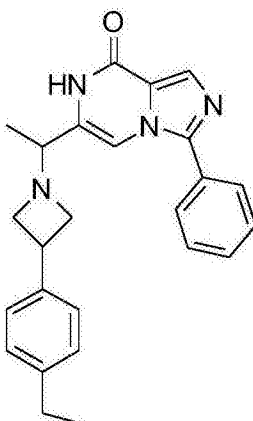
[0331]

[0332] LC-MS:  $t_R=3.980\text{min}$ ,  $m/z=389.0 [M+1]^+$ .

[0333] 收率为19%。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.49 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 7.24–7.30 (m, 3H), 6.90–6.94 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.54–3.62 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 1.20 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H)。

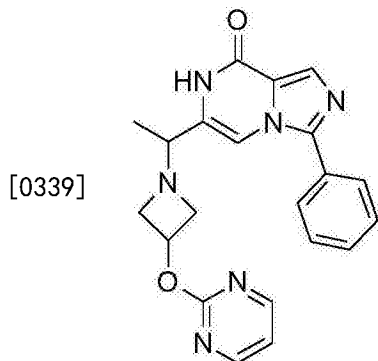
[0334] 6-{1-[3-(4-乙基-苯基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙基}-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

[0335]

[0336] LC-MS:  $t_R=4.384\text{min}$ ,  $m/z=399.1 [M+1]^+$ .

[0337] 收率为39%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ 7.86 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 3H), 2.51 (m, 2H), 1.21 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.11 (t, J=7.6Hz, 3H)。

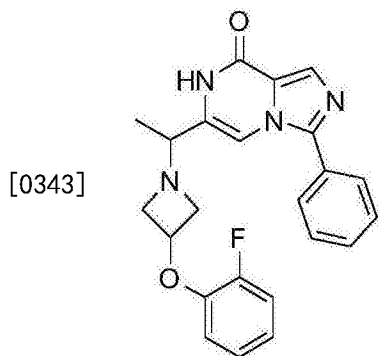
[0338] 3-苯基-6-{1-[3-(嘧啶-2-基氧基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙基}-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮



[0340] LC-MS:  $t_R$ =2.508min,  $m/z$ =389.0 [M+1]<sup>+</sup>.

[0341] 收率为18%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 10.65 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.77-7.79 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 1.22 (d, J=6.4Hz, 3H)。

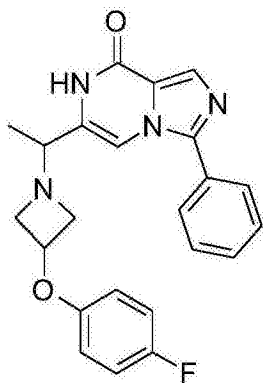
[0342] 6-{1-[3-(2-氟-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙基}-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮



[0344] 收率为27%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 8.43-8.50 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.02-7.15 (m, 3H), 6.91-6.96 (m, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 4.79-4.84 (m, 1H), 3.76-3.93 (m, 2H), 3.18-3.32 (m, 3H), 1.30-1.31 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0345] 6-{1-[3-(4-氟-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙基}-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

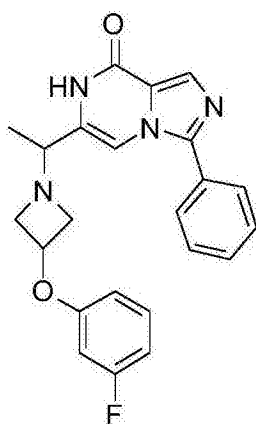
[0346]



[0347] 收率为30%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.93-6.98 (m, 2H), 6.67-6.71 (m, 2H), 4.76-4.78 (m, 1H), 3.73-3.74 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 3H), 1.23-1.29 (m, 3H)。

[0348] 6-[1-[3-(3-氟-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

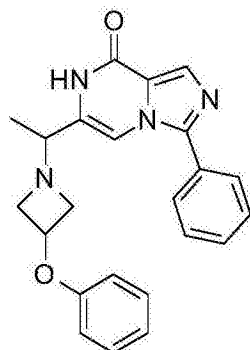
[0349]



[0350] 收率为20%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.10-7.26 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.65-6.70 (m, 1H), 6.45-6.54 (m, 1H), 6.45-6.49 (m, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 3.72-3.88 (m, 2H), 3.11-3.24 (m, 3H), 1.25 (d, J = 7.2Hz, 3H)。

[0351] 6-[1-(3-苯氧基-氮杂环丁烷-1-基)-乙基]-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

[0352]

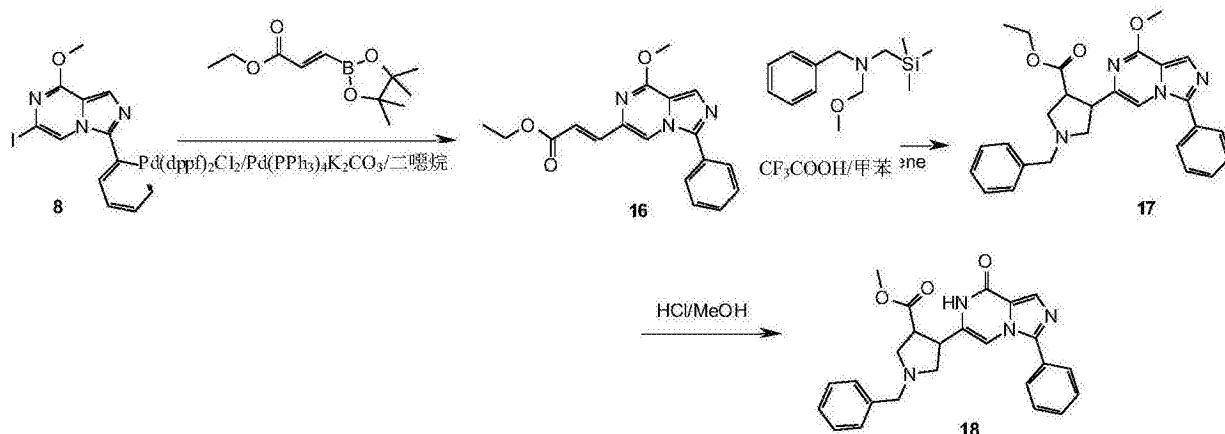


[0353] 收率为23%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.53-7.54 (m, 3H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.09-7.11 (s, 1H), 6.97-6.98 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 2H), 4.76-4.78 (m, 1H), 3.72-3.87 (m, 2H), 3.11-3.22 (m, 3H), 1.21-1.28 (m, 3H)。



[0354] 1-苄基-4-(8-氧代-3-苯基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)-吡咯烷-3-羧酸甲酯

[0355]



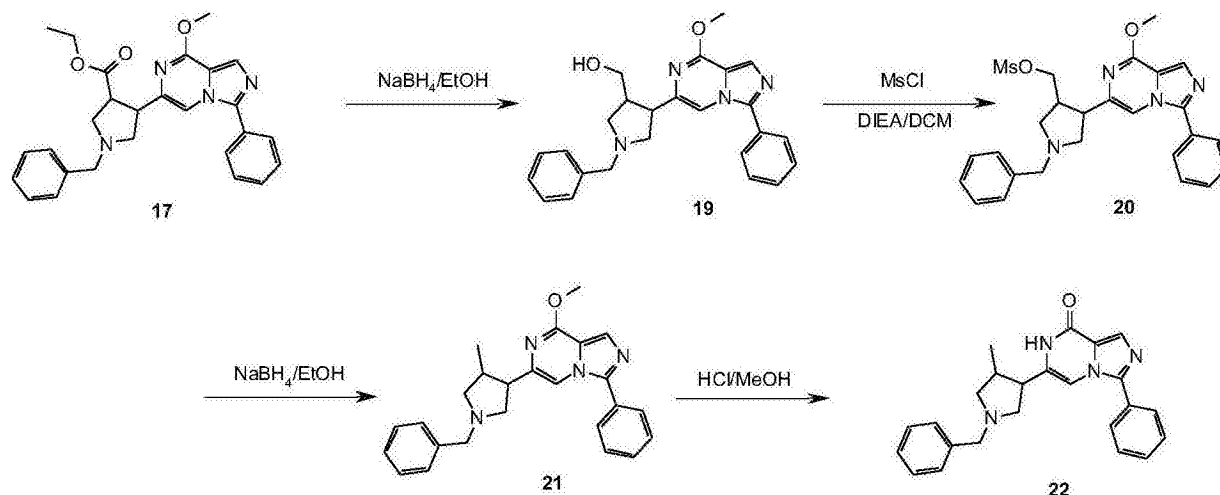
[0356] 将3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)-丙烯酸乙酯(6.44g, 28.5mmol)(根据Organic Letters,2010,Vol.12,No.5,1024-1027中描述的方法制备)、化合物8(5g,14.2mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.9g,42.7mmol)和1,4-二噁烷(150ml)的混合物通过用N<sub>2</sub>净化3次来脱气,然后添加四(三苯基膦)钯(0)(165mg,0.14mmol)和Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(521mg, 0.71mmol)。将反应混合物在75℃、N<sub>2</sub>气氛下搅拌48小时。过滤混合物并真空浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化(用石油醚/EtOAc=20:1至5:1洗脱),得到化合物16(4.2g,91%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.87(s,1H),7.82(s,1H),7.76-7.78(m,2H),7.50-7.58(m,3H),7.42(d,J=15.2Hz,1H),6.90(d,J=15.2Hz,1H),4.24-4.29(m,2H),4.15(s,3H),1.32-1.36(m,3H)。

[0357] 在氮气气氛下向苄基-甲氧基甲基-三甲基硅烷基甲基-胺(15.4g,65mmol)在甲苯(100mL)的溶液中添加化合物16(4.2g,13mmol),之后滴加TFA(3.0g,26mmol)。将混合物在50℃下搅拌过夜。浓缩反应混合物并通过硅胶柱色谱法纯化(用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇=200:1至20:1洗脱),得到化合物17(5.1g,86%)。

[0358] 向化合物17(20mg,0.044mmol)在甲醇(10mL)中的溶液添加6N HCl(水)溶液(5mL),将得到的溶液在50℃下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩至干。添加饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL),并用DCM(20mL×3)萃取。合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。将残留物通过制备TLC纯化(用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇=15:1洗脱),得到化合物18(1.5mg,8%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ9.58-9.60(m,1H),8.03(s,1H),7.69-7.71(m,2H),7.47-7.54(m,3H),7.29-7.38(m,5H),7.04(s,1H),3.78-3.80(m,1H),3.72(s,3H),3.61-3.64(m,1H),3.36-3.48(m,2H),3.09-3.12(m,1H),2.98-2.99(m,1H),2.42-2.57(m,2H)。

[0359] 6-(1-苄基-4-甲基-吡咯烷-3-基)-3-苯基-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮

[0360]



[0361] 在0℃下向化合物17 (1.8g, 3.9mmol) 在EtOH (100mL) 中的溶液添加NaBH<sub>4</sub> (0.73g, 19.7mmol)。将反应混合物回流加热过夜。添加水 (200mL), 并将得到的混合物用DCM (100mL × 3) 萃取。合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空干燥。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化 (用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇 = 200:1至20:1洗脱), 得到化合物19 (0.91g, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.74–7.81 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.44–7.54 (m, 5H), 7.34–7.36 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.87–3.97 (m, 2H), 3.70–3.74 (m, 2H), 3.31–3.38 (m, 2H), 2.62–3.13 (m, 5H)。

[0362] 在0℃下向化合物19 (100mg, 0.24mmol) 和DIEA (94.2mg, 0.72mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液添加MsCl (138mg, 1.2mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌过夜。将反应混合物用DCM (50mL) 稀释, 并用盐水 (30mL) 洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空干燥。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化 (用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇 = 200:1至20:1洗脱), 得到化合物20 (55mg, 46%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.68–7.73 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.39–7.49 (m, 3H), 7.19–7.33 (m, 5H), 4.21–4.27 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.71–3.81 (m, 2H), 2.73–3.14 (m, 9H)。

[0363] 在0℃下向化合物20 (230mg, 0.47mmol) 在EtOH (20mL) 中的溶液添加NaBH<sub>4</sub> (86mg, 2.3mmol)。将反应混合物回流加热过夜。添加水 (50mL), 并将得到的混合物用DCM (50mL × 3) 萃取。合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空干燥。将残留物通过硅胶柱色谱法纯化 (用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇 = 200:1至20:1洗脱), 得到化合物21 (120mg, 64%)。

[0364] 向化合物21 (120mg, 0.3mmol) 在甲醇 (30mL) 中的溶液添加6N HCl (水) 溶液 (10mL)。将得到的溶液在50℃下搅拌16h。将反应溶液真空浓缩至干。添加饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (20mL), 并将得到的混合物用DCM (30mL × 3) 萃取。合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。将残留物通过制备TLC纯化 (用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇 = 20:1洗脱), 得到化合物22 (30.4mg, 26%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ7.98 (s, 1H), 7.78–7.79 (m, 2H), 7.38–7.76 (m, 9H), 4.32 (s, 2H), 3.41–3.65 (m, 3H), 2.91–3.06 (m, 2H), 2.60–2.63 (m, 1H), 1.16–1.18 (m, 3H)。

[0365] 体外测试

[0366] PDE9抑制试验

[0367] 可以例如如下进行PDE9试验: 该试验在60μL样品中进行, 所述样品含有固定量的相关PDE酶 (足以转化20–25%的环核苷酸底物)、缓冲液 (50mM HEPES 7.6; 10mM MgCl<sub>2</sub>; 0.02%吐温20)、0.1mg/ml BSA、225pCi的<sup>3</sup>H-标记的环核苷酸底物、最终浓度为5nM的氟标

记的cAMP以及不同量的抑制剂。通过添加环核苷酸底物而引发反应,并且使反应在室温下进行1个小时,然后通过与15uL8mg/mL硅酸钼SPA珠(Amersham)混合而终止。将该珠在暗处静置1个小时,然后将板置于Wallac 1450Microbeta计数器中计数。可以将测量的信号转化成相对于未被抑制的对照(100%)的活性,并且可以使用扩展到EXCEL的XLfit来计算IC<sub>50</sub>值。

[0368] 在本发明中,该试验在60uL含有足以转化20-25%的10nM <sup>3</sup>H-cAMP的PDE9和不同量的抑制剂的试验缓冲液(50mM HEPES pH 7.6;10mM MgCl<sub>2</sub>;0.02%吐温20)中进行。孵育1小时后,通过添加15uL8mg/mL硅酸钼SPA珠(Amersham)终止反应。将该珠在暗处静置1个小时,然后将板置于Wallac1450Microbeta计数器中计数。通过使用XLfit (IDBS)的非线性回归计算IC<sub>50</sub>值。

[0369] 实验结果表明,测试的本发明化合物抑制PDE9酶,IC<sub>50</sub>值低于250nM。