



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106459060 B

(45)授权公告日 2019.04.05

(21)申请号 201580025963.X

(22)申请日 2015.05.14

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106459060 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(30)优先权数据

P.408251 2014.05.19 PL

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.11.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2015/053549 2015.05.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/177688 EN 2015.11.26

(73)专利权人 赛隆制药股份公司

地址 波兰洛米安基

(72)发明人 拉法尔·莫茨兹斯基佩特科斯基

卢卡什·博雅斯基

马切伊·维乔雷克

雅各布·马耶尔

瑟尔维亚·亚诺夫斯卡

米科拉伊·马特洛克

马乌戈热塔·博罗科斯卡

菲利普·斯特凡尼亚克

莫妮卡·拉姆帕斯卡普日贝什

克日什托夫·杜比尔

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 25/18(2006.01)

(56)对比文件

WO 2013003298 A2,2013.01.03,

Hongmao Sun et al..Classification of scaffold-hopping approaches.《Drug Discovery Today》.2012,第17卷(第7-8期), 310-324.

Antonio Dore et al..Synthesis and SAR study of novel tricyclic pyrazoles as potent phosphodiesterase 10A inhibitors.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2014,第84卷181-193.

审查员 陈曦

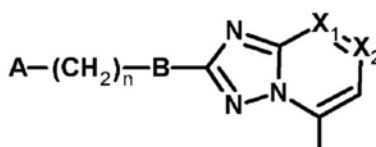
权利要求书2页 说明书38页 附图1页

(54)发明名称

作为磷酸二酯酶10A抑制剂的稠合的三唑衍生物

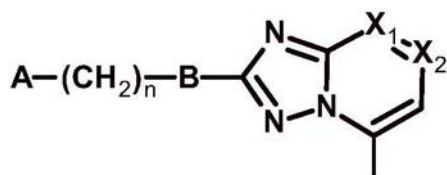
(57)摘要

通式(I)的化合物,其中X₁和X₂之一表示N,并且X₁和X₂中的另一个表示-C(CH₃),A表示未取代或者取代的5元、6元或者10元芳基或者杂芳基,n为0或者1并且B为说明书中所定义的双环杂部分。化合物为磷酸二酯酶10A抑制剂并且可在治疗精神病的、神经病学的和认知功能的疾病和病症的药物中使用。



(I)

1. 通式 (I) 的化合物



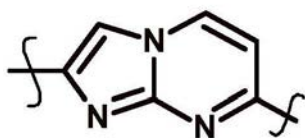
(I)

其中:

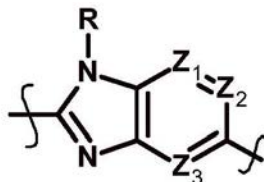
X_1 和 X_2 之一表示N,并且 X_1 和 X_2 中的另一个表示 $-C(CH_3)-$;

A表示芳基或者杂芳基,所述芳基或者杂芳基选自苯基、吡啶基、噻唑基和呋喃基;所述芳基或者杂芳基为未取代的或者被选自卤素、C1-C4-烷基、CN和-O-C1-C4-烷基的取代基取代;

B选自B1部分和B2部分:



B1



B2

R表示H或者C1-C3烷基;

Z_1 、 Z_2 和 Z_3 之一表示 $-CR^1-$,并且其他的 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 表示 $-CH-$;

R^1 表示H、卤素原子或CN;

n为0;

或其酸加成盐。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中 X_1 表示N并且 X_2 表示 $-C(CH_3)-$ 。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中 X_1 表示 $-C(CH_3)-$ 并且 X_2 表示N。

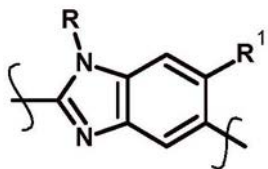
4. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中B表示B1部分。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中B表示B2部分,以及 R^1 表示H或氟原子。

6. 如权利要求5所述的化合物,其中R表示H。

7. 如权利要求5所述的化合物,其中R表示 CH_3 。

8. 如权利要求5所述的化合物,其中B2表示B21部分



B21

9. 如权利要求1所述的化合物,其选自

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

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

5,7-二甲基-2-[2-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基][1,2,4]三唑并-[1,5-a]嘧啶,

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

5,7-二甲基-2-[2-(吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶,

2-[2-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

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

5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噻唑-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

2-[2-(呋喃-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噻唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噻唑-5-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

5,8-二甲基-2-[2-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

5,8-二甲基-2-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

5,8-二甲基-2-[2-(吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

2-[2-(2-甲氧基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

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

5,7-二甲基-2-(1-甲基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶,

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

5,8-二甲基-2-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

或其酸加成盐。

10. 如权利要求4所述的化合物,其中所述化合物选自5,8-二甲基-2-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪或其酸加成盐。

11. 药物组合物,其包含作为活性成分的权利要求1至10中任一项所定义的化合物和药物可接受的辅助物质。

12. 用作药剂的如权利要求1至10中任一项所定义的化合物。

13. 权利要求1至10中任一项所定义的化合物在制备用于治疗精神病的、神经病学的和认知功能的疾病和病症的药物中的用途。

14. 如权利要求13所述的用途,其中所述疾病或者病症选自精神分裂症、妄想性障碍、运动障碍、焦虑性障碍、强迫性障碍和认知功能障碍。

作为磷酸二酯酶10A抑制剂的稠合的三唑衍生物

技术领域

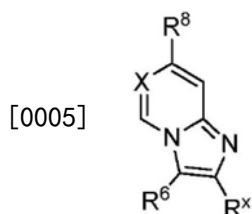
[0001] 本发明涉及新型杂环化合物、表现出磷酸二酯酶10A (PDE10A) 抑制能力的稠合的三唑衍生物、包含它们的药物组合物以及它们作为药物的用途。所述化合物可用于医学中，特别是用于治疗精神疾病和病症。

背景技术

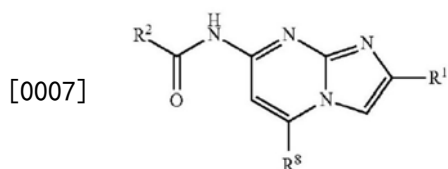
[0002] 磷酸二酯酶10A是来自磷酸二酯酶家族的酶，其具有主要在大脑的纹状体中表达的特异性定位，所述纹状体为具有牵涉控制运动动作、认知过程、情绪和学习的各种功能的基底神经节的部分。根据目前可获得的证据，认为这种酶在调节对外部刺激的响应和在认知功能的一些方面中起作用。PDE10活性的所知现状使得人们认识到，表现出PDE10A抑制能力的化合物可在基底神经节系统的功能障碍中具有有利作用，包括精神病、神经病学和认知功能障碍，例如精神病，包括在精神分裂症、亨廷顿病、帕金森病、成瘾和强迫性障碍中的精神病。

[0003] 还报告了PDE10在结肠直肠癌细胞中的表达增强。还描述了PDE10抑制剂对结肠直肠癌肿瘤衍生的细胞系的促凋亡活性，其特征为增强的TCF/Lef启动子依赖性基因的表达。这使得人们认识到表现出PDE10A抑制能力的化合物可在结肠癌和直肠癌的治疗中具有有利作用。

[0004] 在W02013/003298中，公开了作为磷酸二酯酶10A抑制剂的基于以下通式的咪唑并[1,2-a]吡啶核的化合物，其中X表示N或者CR7，其中R7可以是包含2至4个氮原子的双环杂芳族基团。



[0006] 在US8,410,117中，公开了基于下式的氨基甲酰基取代的咪唑并[1,2-a]吡啶核作为磷酸二酯酶10A抑制剂

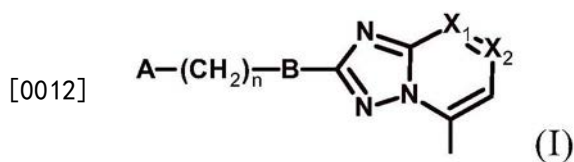


[0008] 本领域公开了各种PDE10A抑制剂。它们中的一些处于临床试验阶段。然而，并无PDE10A抑制剂已经作为药物引入临床实践。

[0009] 依然存在寻找有潜力用于治疗神经病学的和精神疾病和病症的新型PDE10A抑制剂的需求。本发明提供了此类化合物。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明涉及通式(I)的化合物

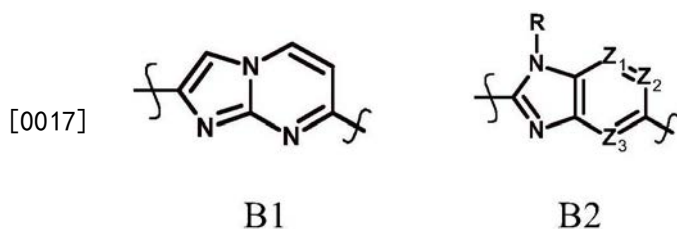


[0013] 其中：

[0014] X_1 和 X_2 之一表示N,并且 X_1 和 X_2 中的另一个表示-C(CH₃)；

[0015] A表示未取代或者取代的5元、6元或者10元芳基或者杂芳基；

[0016] B选自B1部分和B2部分



[0018] R表示H或者C1-C3烷基；

[0019] Z_1 、 Z_2 和 Z_3 之一表示-CR¹-,并且其他的 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 表示-CH-；

[0020] 或者

[0021] Z_1 、 Z_2 和 Z_3 之一表示N, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 之一表示-CH-,并且 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 之一表示-CR¹-；

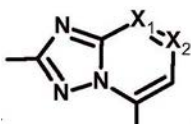
[0022] R¹表示H、卤素原子、CN或者杂环烷基；

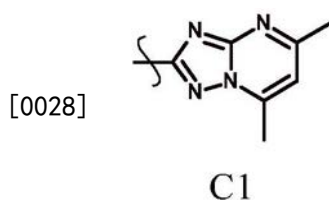
[0023] n为0或者1；

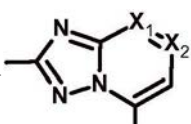
[0024] 及其酸加成盐。

[0025] 发明详述

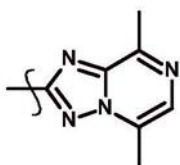
[0026] 根据本发明, X_1 和 X_2 之一表示N,并且 X_1 和 X_2 中的另一个表示-C(CH₃)。即, X_1 表示N并且 X_2 表示-C(CH₃),或者可选地 X_1 表示-C(CH₃)并且 X_2 表示N。

[0027] 在本发明的式(I)的部分  的一个变体中, X_1 表示N,并且 X_2 表示-C(CH₃)。在此类变体中,所述部分为5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶部分并且由式C1表示



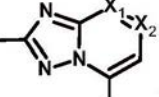
[0029] 在本发明的式(I)的部分  的第二变体中, X_1 表示-C(CH₃)并且 X_2 表示N。在此类变体中,所述部分为5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪部分并且由式C2表示

[0030]



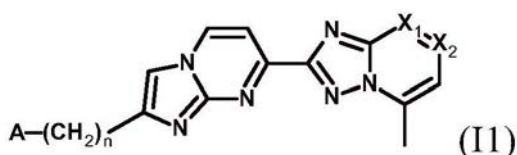
C2

[0031] 由部分B1和B2以及C1和C2的式中的曲线所示的键表示这些部分与分子的其余部分的连接处。所述曲线表明部分B1和B2的左侧在式(I)中与 $-(CH_2)_n$ -部分连接,而这些部分

B1和B2的右侧在式(I)中与双环部分  连接。

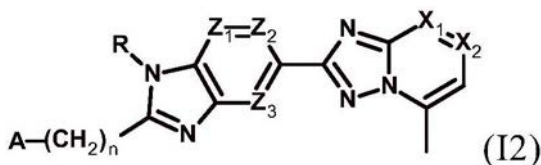
[0032] 在本发明的化合物的第一变体中,B表示B1部分,并且在这种情况下,本发明的化合物由式(I1)表示,其是式(I)的特定情况

[0033]



[0034] 在本发明的化合物的第二变体中,B表示B2部分,并且在这种情况下,本发明的化合物由式(I2)表示,其是式(I)的特定情况

[0035]

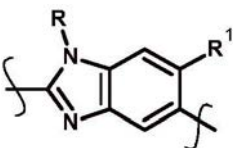


[0036] 在这种第二变体中,当B表示B2时,优选地 R_1 表示H。

[0037] 本发明的一种亚类化合物(其中B表示B2部分)为其中 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 之一表示 $-CR^1-$ 并且其他的 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 表示 $-CH-$ 的那些。

[0038] 优选地, Z_2 表示 $-CR^1-$,并且 Z_1 和 Z_3 都表示 $-CH-$ 。在这种情况下,B2部分为由式B21表示的苯并咪唑基部分

[0039]



B21

[0040] 在B21的一个实施方案中, R_1 表示H。

[0041] 在B21的另一实施方案中, R_1 表示卤素原子,尤其是氟原子或者溴原子。

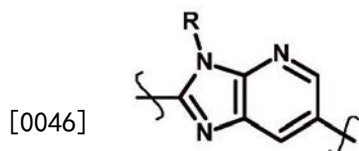
[0042] 在B21的另一实施方案中, R_1 表示CN。

[0043] 在B21的另一实施方案中, R_1 表示杂环烷基,尤其是吗啉基或者吡咯烷基。

[0044] 本发明的第二亚类化合物(其中B表示B2)为其中 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 之一表示N, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 之一表示 $-CH-$,并且 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 之一表示 $-CR^1-$ 的那些。优选地, R_1 表示H。

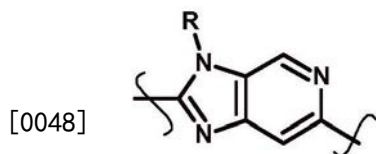
[0045] 本发明的所述第二亚类化合物的一个实施方案为以下那些:其中在B2部分中, Z_1 表示N, Z_2 表示 $-CH-$,并且 Z_3 表示 $-CH-$ 。在这种情况下,B2部分为由式B22表示的3H-咪唑并[4,

5-b]吡啶基或者4-氮杂苯并咪唑基。



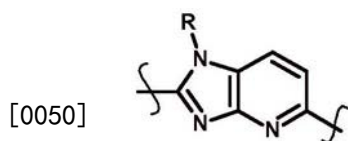
B22

[0047] 本发明的所述第二亚类化合物的另一实施方案为以下那些：其中在B2部分中，Z₁表示-CH-，Z₂表示N，并且Z₃表示-CH-。在这种情况下，B2部分为由式B23表示的3H-咪唑并[4, 5-c]吡啶基或者5-氮杂苯并咪唑基。



B23

[0049] 本发明的所述第二亚类化合物的另一实施方案为以下那些：其中在B2部分中，Z₁表示-CH-，Z₂表示-CH-，并且Z₃表示N。在这种情况下，B2部分为由式B24表示的1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶基或者7-氮杂苯并咪唑基



B24

[0051] 优选地，在B2、B21、B22、B23和B24中，R为H。

[0052] 在另一实施方案中，在B2、B21、B22、B23和B24中，R为C1-C3烷基，尤其为CH₃。

[0053] 在本发明的一个实施方案中，n为0。

[0054] 在本发明的另一实施方案中，n为1。

[0055] 本发明的化合物的一个实施方案为式(I)的化合物，其中X₁表示-C(CH₃)，X₂表示N，B表示B21，n为0，R表示H，并且R¹表示H。

[0056] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物，其中X₁表示-C(CH₃)，X₂表示N，B表示B21，n为0，R表示H，并且R¹表示卤素。卤素包括氟、氯、溴和碘，尤其是溴或者氟。

[0057] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物，其中X₁表示-C(CH₃)，X₂表示N，B表示B21，n为0，R表示H，并且R¹表示CN。

[0058] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物，其中X₁表示-C(CH₃)，X₂表示N，B表示B21，n为0，R表示H，并且R¹表示杂环烷基(尤其是吗啉基或者吡咯烷基)。

[0059] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物，其中X₁表示-C(CH₃)，X₂表示N，B表示B21，n为1，R表示H，并且R¹表示H。

[0060] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物，其中X₁表示-C(CH₃)，X₂表示N，B表示B1，并且n为0。

[0061] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物，其中X₁表示-C(CH₃)，X₂表示N，

B表示B1,并且n为1。

[0062] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物,其中X₁表示N,X₂表示-C(CH₃),B表示B1,并且n为0。

[0063] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物,其中X₁表示N,X₂表示-C(CH₃),B表示B1,并且n为1。

[0064] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物,其中X₁表示N,X₂表示-C(CH₃),B表示B21,n为0,R表示C1-C3烷基(尤其是CH₃),并且R¹表示H。

[0065] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物,其中X₁表示N,X₂表示-C(CH₃),B表示B21,n为0,R表示C1-C3烷基(尤其是CH₃),并且R¹表示卤素。卤素包括氟、氯、溴和碘,尤其是溴或者氟。

[0066] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物,其中X₁表示N,X₂表示-C(CH₃),B表示B21,n为0,R表示C1-C3烷基(尤其是CH₃),并且R¹表示CN。

[0067] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物,其中X₁表示N,X₂表示-C(CH₃),B表示B21,n为0,R表示C1-C3烷基(尤其是CH₃),并且R¹表示杂环烷基(尤其是吗啉基或者吡咯烷基)。

[0068] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物,其中X₁表示N,X₂表示-C(CH₃),B表示B22,n为0,R表示C1-C3烷基(尤其是CH₃),并且R¹表示H。

[0069] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物,其中X₁表示N,X₂表示-C(CH₃),B表示B23,n为0,R表示C1-C3烷基(尤其是CH₃),并且R¹表示H。

[0070] 本发明的化合物的另一实施方案为式(I)的化合物,其中X₁表示N,X₂表示-C(CH₃),B表示B24,n为0,R表示C1-C3烷基(尤其是CH₃),并且R¹表示H。

[0071] 本文使用的一般术语的定义如下。

[0072] 术语5元、6元或者10元芳基或者杂芳基(可以是在A的定义中所使用的未取代或者取代的)包括6元芳基(即苯基),其可以是未取代或者取代的。5元、6元或者10元杂芳基包括含有1个或者2个选自氧、氮和硫的杂原子的5元、6元单环杂芳基以及由5元环或者6元环和6元环组成的10元稠合双环杂芳基系统,所述环包含1个或者2个选自氧、氮和硫的杂原子。5元单环杂芳基特别为噻唑基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、异噻唑基、噁唑基,尤其为噻唑基、呋喃基和吡唑基,6元单环杂芳基特别为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基,尤其为吡啶基和嘧啶基,并且10元杂芳基特别为苯并噻唑基和喹喔啉基。

[0073] 取代的5元、6元或者10元芳基或者杂芳基的取代基特别为卤素(尤其为氯、氟和溴)、C1-C4-烷基(尤其为CH₃)、CN和-O-C1-C4-烷基(尤其为-O-CH₃)。

[0074] 卤素意为氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或者碘(I)原子。

[0075] 在R¹的定义中的杂环烷基包括含有1个或者2个选自氧、氮和硫的杂原子的5元和6元饱和杂环,例如,吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、咪唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、二氧戊环基、二硫戊环基、氧硫杂环戊基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基和二氧己环基,尤其是吗啉基和吡咯烷基。

[0076] 根据本发明的式(I)的化合物的酸加成盐特别地包含具有无机酸或者有机酸的药物可接受的盐。优选为药物可接受的盐。能够与具有碱性氮原子的化合物形成药物可接受的盐的无机酸和有机酸及其制备方法在本领域是已知的。具有无机酸的盐可特别地包括盐

酸、氢溴酸、硫酸和磷酸的盐。具有有机酸的盐可特别地包括甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸和苯甲酸的盐。应当理解,本发明还涵盖具有除药物可接受的以外的酸的盐,并且此类盐可特别地在本发明的化合物的制备、分离和纯化的过程中用作中间体。

[0077] 本发明的特定的化合物选自以下化合物及其酸加成盐,特别是药物可接受的酸加成盐,包括无机酸和有机酸。

[0078] 1) 5,7-二甲基-2-(2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶,

[0079] 2) 2-[2-(2-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基]-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0080] 3) 5,7-二甲基-2-[2-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶,

[0081] 4) 5,8-二甲基-2-(2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0082] 5) 5,7-二甲基-2-[2-(吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶,

[0083] 6) 2-[2-(3-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0084] 7) 2-[2-(4-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0085] 8) 5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噻唑-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0086] 9) 2-(2-苄基-1H-苯并咪唑-5-基)-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0087] 10) 2-(6-氟-2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基)-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0088] 11) 2-[6-氟-2-(吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0089] 12) 2-[5-(5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉,

[0090] 13) 2-[2-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0091] 14) 2-[5-(5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]苄腈,

[0092] 15) 5,8-二甲基-2-[2-(2-甲基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0093] 16) 2-[2-(呋喃-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0094] 17) 5,8-二甲基-2-[2-(噻吩-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0095] 18) 5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噁唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

- [0096] 19) 5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噻唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0097] 20) 5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噻唑-5-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0098] 21) 2-[2-(6-氟吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0099] 22) 2-[2-(3-氟吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0100] 23) 5,8-二甲基-2-[2-(哒嗪-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0101] 24) 5,8-二甲基-2-[2-(吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0102] 25) 5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噁唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0103] 26) 5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噁唑-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0104] 27) 5,8-二甲基-2-[2-(1,2-噁唑-5-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0105] 28) 5,8-二甲基-2-[2-(3-甲基吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0106] 29) 5,8-二甲基-2-[2-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0107] 30) 5,8-二甲基-2-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0108] 31) 5,8-二甲基-2-[2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0109] 32) 5,8-二甲基-2-[2-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0110] 33) 2-[2-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0111] 34) 2-[2-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0112] 35) 2-[2-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0113] 36) 2-[2-(5-氯噻吩-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0114] 37) 5,8-二甲基-2-[2-(吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,
- [0115] 38) 2-[2-(3-溴苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

嗪，

[0116] 39) 4-(4-(5-(5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基)苯基)吗啉，

[0117] 40) 5,8-二甲基-2-[2-(吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪，

[0118] 41) 2-[2-(2-甲氧基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪，

[0119] 42) 5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪，

[0120] 43) 2-(6-溴-2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基)-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪，

[0121] 44) 5,8-二甲基-2-(2-苯基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-苯并咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪，

[0122] 45) 5-(5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-2-苯基-1H-苯并咪唑并-6-甲腈，

[0123] 46) 4-(5-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-2-苯基-1H-苯并咪唑-6-基)吗啉，

[0124] 47) 5,8-二甲基-2-(2-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)-1H-苯并咪唑-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪，

[0125] 48A) 5,7-二甲基-2-(1-甲基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，

[0126] 48B) 5,7-二甲基-2-(1-甲基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，

[0127] 49A) 5,7-二甲基-2-[1-甲基-2-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，

[0128] 49B) 5,7-二甲基-2-[1-甲基-2-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，

[0129] 50) 5,8-二甲基-2-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪，

[0130] 51) 5,8-二甲基-2-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪，

[0131] 52) 5,8-二甲基-2-(2-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪，

[0132] 53) 6,8-二甲基-2-(2-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪，

[0133] 54) 6,8-二甲基-2-(2-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪，

[0134] 55) 6,8-二甲基-2-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪，

[0135] 56) 5,7-二甲基-2-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶,

[0136] 57) 5,8-二甲基-2-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0137] 58) 5,7-二甲基-2-[2-(吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶,

[0138] 59) 5,7-二甲基-2-[2-(1,3-噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶,

[0139] 60) 2-[2-(2-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0140] 61) 5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0141] 62) 5,8-二甲基-2-[2-(吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0142] 63) 2-[2-(5-氯噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0143] 64) 5,8-二甲基-2-[2-(噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0144] 65) 2-[2-(5-氯噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0145] 66) 2-[2-(3-溴苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0146] 67) 5,8-二甲基-2-[2-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0147] 68) 2-(6-溴-2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0148] 69) 5,8-二甲基-2-[2-苯基-6-(吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,

[0149] 70) 4-[7-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]吗啉,

[0150] 71) 5,8-二甲基-2-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪,以及

[0151] 72) 7-(5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶并-6-甲腈。

[0152] 已经发现根据本发明的式(I)、(I1)和(I2)的化合物表现出强烈抑制PDE10A酶的能力。

[0153] 因此本发明的目的为如以上所定义的式(I)的化合物用作药剂。

[0154] 本发明的目的还为药物组合物,其包含在与药物可接受的辅助物质的混合物中作为活性成分的如以上所定义的通式(I)的化合物。

[0155] 作为PDE10A抑制剂,如以上所定义的式(I)的化合物可用于治疗神经病学的和精神疾病和病症。

[0156] 因此本发明的目的为如以上所定义的式(I)的化合物,其用于治疗哺乳动物(例如人)中的神经病学的和精神疾病和病症的方法中。

[0157] 本发明的目的还为如以上所定义的式(I)的化合物的用途,所述化合物用于制备治疗哺乳动物(例如人)中的神经病学的和精神疾病和病症的药物。

[0158] 本发明的目的还为治疗哺乳动物(例如人)中的神经病学的和精神疾病和病症的方法,其包括施用治疗有效量的如以上所定义的通式(I)的化合物或者包含如以上所定义的通式(I)的化合物的药物组合物。

[0159] 特别地,所述疾病或者病症选自包含精神分裂症、妄想性障碍、运动障碍、焦虑性障碍、强迫性障碍和认知功能障碍的组。

[0160] 本发明的化合物可用于预防、控制或者治疗精神病况和病症,例如精神分裂症和妄想性障碍;运动障碍例如帕金森病和亨廷顿病;焦虑性障碍例如恐慌症和强迫性障碍。

[0161] 可使用本发明的化合物进行治疗的精神病况和病症包括:精神分裂症(例如偏执型、青春期痴呆型、未分化型或者残余型)、精神分裂症型病症、分裂情感性病症(妄想型或者抑郁型)、物质诱发性精神病症(例如,由酒精、安非他明(amphetamine)、大麻素、可卡因、致幻剂、吸入剂、阿片类、苯环利定导致的精神病)、幻觉症、偏执型人格障碍、精神分裂型人格病症。

[0162] 可使用本发明的化合物进行治疗的运动障碍包括:亨廷顿病、帕金森病、由多巴胺受体激动剂诱发的运动障碍、特发性震颤、多动腿综合征(睡眠脚动综合征(Wittmaack-Ekbom syndrome))。

[0163] 可使用本发明的化合物进行治疗的焦虑性障碍尤其包括:恐慌症、广场恐怖症、特定(孤立型)恐惧症类型、社交恐惧症、强迫性障碍、急性应激障碍、创伤后应激障碍、广泛性焦虑性障碍。

[0164] 可使用本发明的化合物治疗的其它类病症包括强迫性障碍、妥瑞综合征和其它涉及抽搐的病症。

[0165] 本发明的化合物也可用于治疗药物成瘾综合征和物质成瘾综合征,例如酒精、安非他明、可卡因或者阿片类成瘾。

[0166] 本发明的化合物也可用于治疗牵涉如注意力和/或认知功能的症状缺陷之一的疾病。此类疾病的实例尤其包括:痴呆(例如,阿尔茨海默病、血管性痴呆、酒精诱发的痴呆和使用物质引起的其它痴呆、脑肿瘤有关的痴呆、头部损伤有关的痴呆、亨廷顿病有关的痴呆、AIDS有关的痴呆)、谵妄(delirium)、创伤后应激障碍、健忘症、智力障碍、注意力缺陷多动症和老年人中的认知功能缺陷。

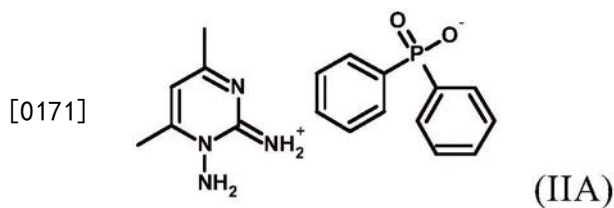
[0167] 本发明的化合物也可用于治疗情绪病症。情绪病症的实例包括:轻度、中度和重度抑郁症,躁狂发作和混合发作,轻狂躁发作,心境恶劣,中风后抑郁症,精神分裂症的抑郁症,I型和II型双相情感障碍,循环性精神病。

[0168] 最终,本发明的化合物也可用于治疗癌症,特别是结肠癌和直肠癌。

[0169] 通式(I)的本发明的化合物可如以下所述进行制备。

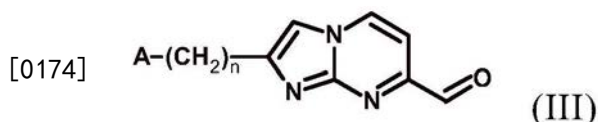
[0170] 通式(I)的化合物(其中 $X_1=N$ 和 $X_2=-C(CH_3)$)可通过亚胺鎓盐(式(IIA)的1-氨基-

4,6-二甲基嘧啶-2(1H)-亚胺鎓二苯基次膦酸盐)

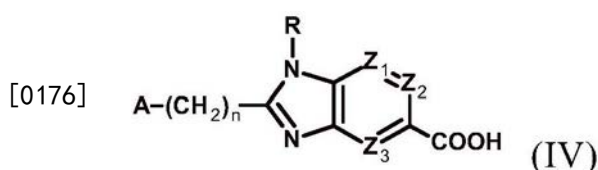


[0172] 与以下的反应来获得:

[0173] 通式 (III) 的醛 (在其中B表示B1部分的化合物的情况下)

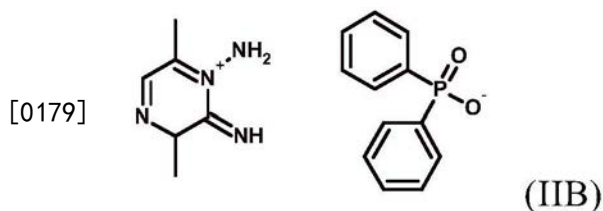


[0175] 或者通式 (IV) 的羧酸 (在其中B表示B2部分的化合物的情况下)



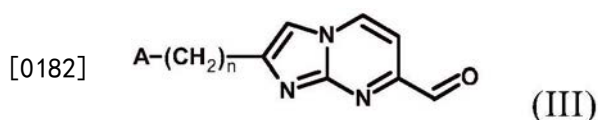
[0177] 其中A、n、Z₁、Z₂和Z₃如式 (I) 所定义。

[0178] 类似地,通式 (I) 的化合物 (其中X₁=-C(CH₃)和X₂=N) 可通过亚胺鎓盐 (式 (IIB) 的1-氨基-2-亚氨基-3,6-二甲基-2,3-二氢-1-吡嗪鎓二苯基次膦酸盐)

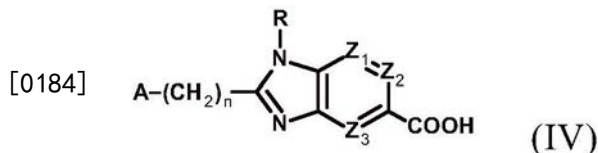


[0180] 与以下的反应来获得:

[0181] 通式 (III) 的醛 (在其中B表示B1部分的化合物的情况下)



[0183] 或者通式 (IV) 的羧酸 (在其中B表示B2部分的化合物的情况下)

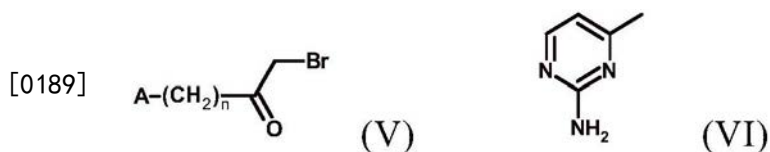


[0185] 亚胺鎓盐 (IIA) 和 (IIB) 与式 (III) 的醛或式 (IV) 的羧酸的反应可在非质子溶剂 (优选N,N-二甲基甲酰胺) 中于80-100℃下进行。反应为两步反应。在第一步 (席夫碱形成) 中,使用惰性气氛 (例如,氩气) 是有利的,而在第二步 (环化作用) 中,优选在空气或者氧气气氛下进行反应。

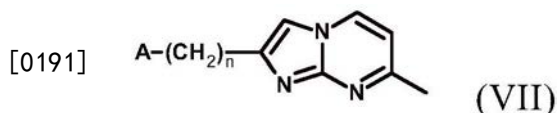
[0186] 通式 (I) 的化合物 (其中B表示B2部分并且R¹表示C1-C3烷基) 可通过通式 (I) 的相应化合物 (其中B表示B2部分并且R¹为氢) 的烷基化来制备。

[0187] 可使用任何已知的烷化剂以本领域已知的方式进行烷基化。优选的烷化剂为C1-C3烷基卤化物,例如,C1-C3烷基溴、C1-C3烷基氯或者C1-C3烷基碘,优选为C1-C3烷基碘。

[0188] 如以上所定义的式(III)的醛可通过式(V)的溴酮(其中A和n如式(I)所定义)与式(VI)的氨基嘧啶的缩合

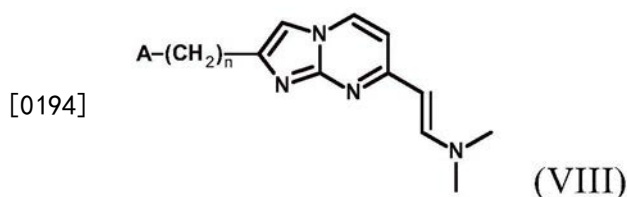


[0190] 以获得式(VII)的咪唑并嘧啶(其中A和n如式(I)所定义)来制备



[0192] 可在无机碱(例如,碳酸钾、碳酸铯或者氢氧化钠)或者有机碱(例如,三乙胺或者N,N-二异丙基乙胺(DIPEA))存在时于溶剂回流下进行缩合。所述溶剂可以是醇或者非质子溶剂,所述醇例如甲醇、乙醇(尤其是乙醇),所述非质子溶剂例如二甘醇二甲醚、丙酮、二氯甲烷或者N,N-二甲基甲酰胺。

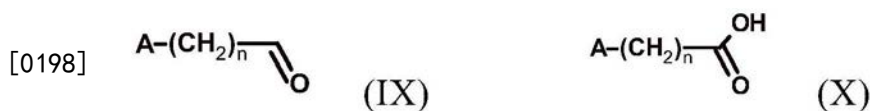
[0193] 随后将式(VII)的咪唑并嘧啶通过与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMA)在N,N-二甲基甲酰胺于高温(通常为140℃)下进行的反应转化为式(VIII)的烯胺(其中A和n如式(I)所定义)。



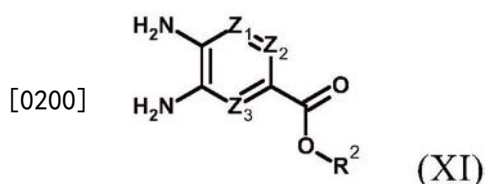
[0195] 为了增强产物的收率,可在压力容器(例如,封闭的管或者高压釜)中进行所述反应。最终,将式(VIII)的烯胺衍生物通过与高碘酸钠的反应转化为式(II)的醛。

[0196] 在0-20℃的温度范围于溶剂中进行与高碘酸钠的反应。可使用宽范围的溶剂,例如,水、四氢呋喃、甲醇或者二氯甲烷。四氢呋喃是优选的溶剂。

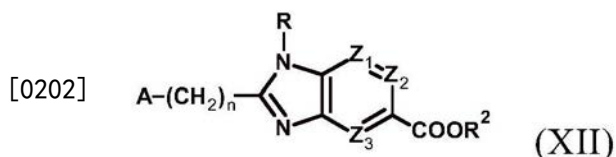
[0197] 以上式(IV)的羧酸(其中Z₁、Z₂、Z₃、A和n如式(I)所定义)可由式(IX)的醛或者式(X)的酸(其中A和n如式(I)所定义)



[0199] 与式(XI)的二胺(其中R²表示甲基或者乙基,并且Z₁、Z₂和Z₃如式(I)所定义)的缩合反应



[0201] 以获得式(XII)的酯(其中R²表示甲基或者乙基,并且Z₁、Z₂、Z₃、A和n如式(I)所定义)



[0203] 并且将所述式 (XII) 的酯通过使用已知方法进行水解转化为式 (IV) 的酸来制备。

[0204] 在高温 (通常在溶剂的回流下) 下使用等摩尔量的试剂进行式 (IX) 的醛与式 (XI) 的二胺的缩合。可使用宽范围的溶剂 (质子溶剂, 例如甲醇、水、乙醇、聚乙二醇; 非质子溶剂, 例如, 硝基苯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、1,4-二氧六环)。可通过例如在氧化铁 (III) 或者焦亚硫酸钠存在下在非质子溶剂 (例如, 乙腈或者 DMF) 中于氧气气氛下进行反应来获得更好的结果。也可将过氧化氢或者硝酸铈 (IV) 铵用作氧化剂。也可在酸性环境 (例如在乙酸中, 使用微波辐射, 或者在甲醇/水或者水/乙腈系统中使用盐酸) 中进行所述反应。

[0205] 可在酸性条件 (多磷酸、乙酸、盐酸、三氯氧磷)、无溶剂、高温 (100–170°C) 下进行式 (IX) 的酸与式 (XI) 的二胺的缩合。如果在溶剂中进行所述反应, 那么可使用质子溶剂 (水、甲醇、乙醇、聚乙二醇) 和非质子溶剂 (N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、四氢呋喃 (THF)、苯、乙酸乙酯)。本领域通常已知的是使用偶联剂 (例如 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 或者 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶六氟磷酸酯 (HATU)) 与 Hunig 氏碱 (N,N-二异丙基乙胺) (反应在 DMF 或者 THF 中进行) 的方法。也可在催化剂 (例如, Amberlyst-15) 和微波辐射存在下在水中进行缩合。

[0206] 在 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 之一表示 $-CH-$ 而其余表示 $-CR^1-$ 时的情况下, 式 (XI) 的二胺是可商购获得的。在 Z_1 或者 Z_2 表示 N 时的情况下, 还可分别由烟酸或者吡啶甲酸的相应 4-单胺衍生物或者 5-单胺衍生物以本领域已知的方式通过以下步骤连续地制备式 (XI) 的二胺: 例如在硫酸存在下与硝酸钾的硝化, 与醇的酯化以及通过氢化还原硝基。在 Z_3 表示 N 的情况下, 可由 6-氨基-5-硝基-2-甲基吡啶通过与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMA) 的反应, 随后氧化、酯化以及最终通过氢化还原硝基来制备式 (XI) 的二胺。在实施例中更详细地示例了式 (XI) 的二胺的制备。

[0207] 可将式 (I) 的化合物以药物组合物或者包含它们的制剂的形式施用于治疗。

[0208] 在以上所述的病症、疾病和病况的治疗中, 可将本发明的式 (I) 的化合物施用为化学复合物, 然而将通常以包含本发明的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物与药物可接受的载体和辅助物质结合的形式进行使用。

[0209] 在以上所述的病症、疾病和病况的治疗中, 本发明的药物组合物可通过任何适合的途径 (优选口服、肠胃外或者吸入途径) 进行施用并且将根据预期施用途确定预定用于药物的制剂形式。

[0210] 口服施用的组合物可具有固体或者液体制剂的形式。固体制剂可具有例如由药物可接受的非活性赋形剂以常规方式产生的片剂或者胶囊形式, 所述非活性赋形剂例如粘合剂 (例如, 预凝胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或者羟丙基甲基纤维素); 填充剂 (例如, 乳糖、蔗糖、羧甲基纤维素、微晶纤维素或者磷酸氢钙); 崩解剂 (例如, 交联聚维酮、玉米淀粉或者淀粉钠羟乙酸盐); 润滑剂 (例如, 硬脂酸镁、滑石或者二氧化硅), 湿润剂 (例如, 月桂基硫酸钠)。片剂可包覆有本领域众所周知的包衣, 例如简单的包衣、延迟/控释的包衣或者肠溶衣。口服施用的液体制剂可以是例如溶液、糖浆或者悬浮液的形式, 或者可具有在使用前

在水或者其它适合的媒介物 (vehiculum) 中重构的干燥固体产物的形式。可使用常规方式由药物可接受的非活性赋形剂制备此类液体制剂, 所述非活性赋形剂例如悬浮剂 (例如, 山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或者氢化的食用油)、乳化剂 (例如, 卵磷脂或者阿拉伯树胶)、非水性媒介物 (例如, 扁桃酸油、油脂、乙醇或者分馏的植物油) 和防腐剂 (例如, 对羟基苯甲酸甲酯或者对羟基苯甲酸乙酯或者山梨酸)。制剂也可包括适合的缓冲剂、调味剂、着色剂和甜味剂。

[0211] 可配制口服施用的制剂, 以便使用本领域技术人员已知的方法获得控释的活性化合物。

[0212] 施用的肠胃外途径包括通过肌肉注射和静脉注射以及静脉输注的施用。肠胃外施用的组合物可在添加防腐剂的情况下具有例如单位剂型 (例如安瓿) 或者多剂量容器的形式。组合物可具有例如悬浮液、溶液或者乳液在油性或者水性媒介物中的形式, 并且可包括诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的赋形剂。可选地, 活性成分在用于适当的载体 (例如, 无菌水、无热源水) 前可配制为用于重构的粉末。

[0213] 经由吸入途径施用的组合物可具有吸入形式并且通过雾化进行施用。此类制剂包括活性化合物和施用为气雾剂的辅助物质, 即悬浮在气体中的固体或者液体物质的细碎小颗粒的系统。用于雾化的辅助物质可以是例如作为等渗剂的氯化钠、作为 pH 调节剂和稳定剂的无机酸和氢氧化物、作为防腐剂的苯扎氯铵、作为缓冲剂的柠檬酸钠、作为表面活性剂的聚山梨醇酯 80、作为共溶剂的乙醇和丙二醇以及作为抗氧化剂的硫酸盐 (VI)。通过吸入途径施用的制剂可具有压力吸入器或者干粉吸入器的形式。

[0214] 使用本发明的化合物治疗的方法包括将治疗有效量的本发明的化合物 (优选以药物组合物的形式) 施用于需要此类治疗的对象。

[0215] 本发明的化合物以单剂量或者分剂量施用的建议剂量为 0.1 至约 1000mg/天。对于本领域技术人员显而易见的是, 用于获得所期望的生物效应所需剂量的选择将取决于许多因素, 例如, 具体化合物、适应证、施用方式、患者的年龄和状况, 并且精确的剂量将最终由负责的医生确定。

实施例

[0216] 中间体

[0217] 在以下实施例中, 示出了合成用于制备本发明的化合物的中间体的一般已知方法。实施例仅仅是示例性的。

[0218] 亚胺鎓盐 (IIA) 和 (IIB) 1-氨基-4,6-二甲基嘧啶-2 (1H)-亚胺鎓二苯基次膦酸盐 (IIA)

[0219] 将 2-氨基-4,6-二甲基嘧啶 (4.18g, 34.0mmol) 在无水二氯甲烷 (80mL) 中的溶液置于氩气下并且在冰浴中冷却至 0°C。然后将 8.8g (34.0mmol) 邻 (二苯基膦酰基) 羟胺分批添加至所述溶液。将所得的白色悬浮液搅拌 24 小时, 然后将混合物缓慢恢复至室温 (在不移除冰浴的情况下)。在 Schott 漏斗上过滤因此形成的白色固体产物。浓缩滤液, 用二氯甲烷研磨获得的黄色固体并且滤出 (第二收获物)。在减压下干燥合并的固体, 以获得 7.78g 标题产物 (收率 64%)。MS-ESI: $C_6H_{10}N_4[M+H]^+$ 的 (m/z) 的计算值: 139.09, 实测值 139.1 (亚胺鎓阳离子 (iminium cation)); $C_{12}H_{11}O_2P[M-H]^+$ 的 (m/z) 的计算值: 217.04, 实测值 217.1 (二苯基次

磷酸根阴离子)。

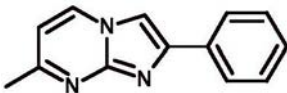
[0220] 1-氨基-2-亚氨基-3,6-二甲基-2,3-二氢-1-吡嗪鎓二苯基次膦酸盐 (IIB)

[0221] 将4mL 25%的氨水溶液、64mg的铜粉和1.0g (6.66mmol)的3-氯-2,5-二甲基吡嗪置于压力管中。将全部加热至150℃持续18小时。此外,添加1mL 25%的氨水溶液并且再持续加热4小时。通过硅胶层过滤混合物,用10mL水和10mL乙酸乙酯洗涤。用乙酸乙酯(5×10mL)萃取滤液。将有机相经硫酸钠干燥并且进行浓缩。用庚烷研磨获得的固体并且滤出(第一收获物)。从滤液中结晶出产物的第二收获物。在减压下干燥合并的固体,以获得0.60g呈固体状的2-氨基-3,6-二甲基吡嗪(收率73%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ7.45 (s, 1H), 6.01 (s, 宽峰, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0222] 将6.89g (29.5mmol)的邻(二苯基膦酰基)羟胺在室温下添加至因此所获得的2-氨基-3,6-二甲基吡嗪(4.0g, 32.5mmol)在无水二氯甲烷(150mL)中的溶液。将全部在室温下搅拌20小时。将混合物浓缩至恒量,并且在添加异丙醇(50mL)-甲苯(10mL)后,再次浓缩混合物以去除痕量的水。用乙醚研磨干燥的残余物。滤出获得的固体并且在减压下干燥。获得6.91g呈棕色固体状的标题产物(收率66%)。MS-ESI: C₆H₁₀N₄[M+H]⁺的(m/z)的计算值: 139.09, 实测值139.1 (吡嗪阳离子); C₁₂H₁₁O₂P[M-H]⁻的(m/z)的计算值: 217.04, 实测值217.1 (二苯基次膦酸根阴离子)。

[0223] 中间体VII. 7-甲基-2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶

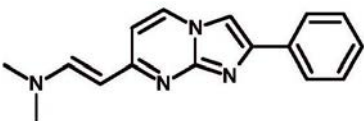
[0224]



[0225] 将固体2-氨基-4-甲基嘧啶(3.0g, 26.7mmol)在几分钟期间添加至2-溴-1-苯基乙酮(5.31g, 26.7mmol)在无水乙醇(50mL)的悬浮液中。将全部在回流下加热5小时(在加热后,两种原料都溶解)。将200mL氯仿和100mL水添加至混合物。用6M氢氧化钠水溶液中和水相,用饱和的碳酸氢钠溶液使pH=9并且用氯仿(3×40mL)萃取。将提取物经硫酸钠干燥并且进行浓缩。将获得的粗产物从乙酸乙酯/乙醇(2:1)中进行结晶。获得3.92g标题产物(收率71%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ9.18 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.00–7.98 (dd, 2H), 7.62–7.54 (m, 4H), 2.51 (s, 3H)。

[0226] 中间体VIII. (E)-N,N-二甲基-2-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)乙烯胺

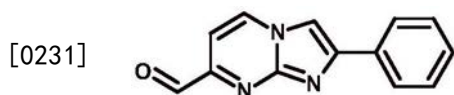
[0227]



[0228] 将N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMA)在N,N-二甲基甲酰胺中的溶液(1:1, 1.4mL, 10.5mmol)逐滴添加至7-甲基-2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶(中间体VII, 0.20g, 0.96mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺中的溶液,并且将全部在氩气气氛下于90℃中加热5小时。在减压下去除溶剂,将残余物通过色谱法在硅胶上纯化(乙酸乙酯作为洗脱液)。获得0.12g呈固体状的标题产物(收率47%)。MS-ESI: C₁₆H₁₆N₄[M+H]⁺的(m/z)的计算值: 265.14, 实测值265.1。

[0229] 中间体III——式(III)的醛


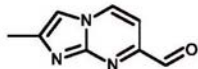

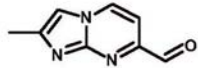

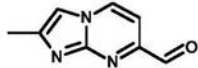
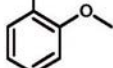
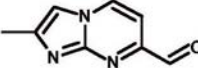

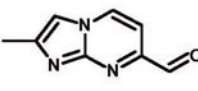
[0230] 中间体III-1.2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶并-7-甲醛



[0232] 将高碘酸钠(0.27g, 1.25mmol)在0℃和氩气气氛下添加至(E)-N,N-二甲基-2-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)乙烯胺(中间体VIII, 0.11g, 0.42mmol)在四氢呋喃的溶液中。在添加高碘酸钠后,将全部加热至室温并且搅拌4小时。将氯仿与甲醇(3mL)一起添加至50mL所述混合物,并且将全部经过硅藻土滤出。将滤液进行浓缩并且通过色谱法在硅胶上纯化残余物(洗脱液:氯仿-甲醇,梯度0-2%)。获得50mg标题产物(收率54%)。MS-ESI: $C_{13}H_9N_3ONa [M+Na]^+$ 的(m/z)的计算值:246.21,实测值246.1。

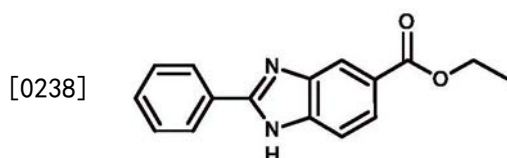
[0233] 由与中间体III-1类似的适合的原料获得表1中所列的中间体III并且将其用于制备本发明的化合物。

[0234] 表1

中间体 III	A	n	B-CHO	MS-ESI $[M+Na]^+$
III-2		0		246.1
III-3		0		247.1
III-4		0		253.1
III-5		0		276.1
III-6		0		286.7

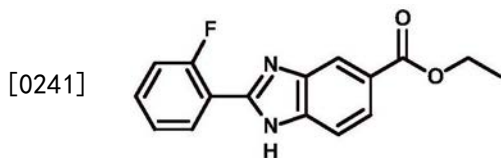
[0235] 中间体XII-苯并咪唑酯

[0237] 中间体XII-1. 2-苯基-1H-苯并咪唑-5-甲酸乙酯



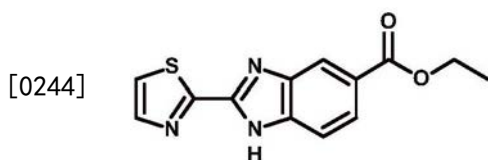
[0239] 将5.00g (27.7mmol) 3,4-二氨基苯甲酸乙酯、3.32g (27.7mmol) 苯甲酸和20mL多磷酸的混合物在140℃下加热3小时。将温的反应混合物倾倒入固体碳酸氢钠覆盖的冰上,然后添加60mL乙酸乙酯。用乙酸乙酯(4×70mL)萃取水相。将提取物经硫酸钠干燥并且进行浓缩。将粗产物通过色谱法在硅胶上进行纯化(洗脱液:庚烷/乙酸乙酯,40/60)。获得3.14g呈固体状的标题产物(收率43%)。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8.37 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 4.42 (q, 2H), 1.40 (t, 3H)。MS-ESI: $C_{16}H_{14}N_2O_2 [M+H]^+$ 的(m/z)的计算值:267.1,实测值267.1。

[0240] 中间体XII-2. 2-(2-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸乙酯



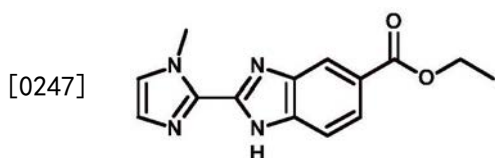
[0242] 将2-氟苯甲醛(1.61g, 12.70mmol)添加至3,4-二氨基苯甲酸乙酯(1.06g, 5.76mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的溶液,并且将混合物搅拌5分钟。将固体焦亚硫酸钠(2.41g, 12.7mmol)添加至所得的混合物,并且将全部在室温下搅拌20小时。在减压下去除溶剂,并且将100mL水和50mL乙酸乙酯添加至残余物。将水相进行分离并且用乙酸乙酯(5×30mL)进行萃取。将提取物经硫酸钠干燥并且进行浓缩以获得1.01g粗产物。将产物通过色谱法在硅胶上进行纯化(洗脱液:氯仿/甲醇,梯度0-2%)。获得0.62g呈奶油色的结晶固体状的标题产物(收率38%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.91(s, 1H), 8.27(t, J=6.8Hz, 2H), 7.88(d, J=8.4Hz, 1H), 7.80-7.55(m, 2H), 7.56-7.28(m, 2H), 4.34(q, J=7.1Hz, 2H), 1.36(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0243] 中间体XII-3. 2-(1,3-噻唑-2-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸乙酯



[0245] 将3,4-二氨基苯甲酸乙酯(2.50g, 13.6mmol)、2-噻唑甲醛(2-thiazolecarboxyaldehyde)(2.38g, 20.4mmol)和对甲苯磺酸(0.517g, 2.72mmol)在甲苯(150mL)中的混合物在回流下用Dean-Stark装置加热3小时。在反应完成后(TLC控制),将全部进行浓缩并且在硅胶上进行色谱分析(洗脱液:庚烷/乙酸乙酯,梯度0-50%)。获得3.72g固体产物(收率98%)。MS-ESI: C₁₃H₁₁N₃O₂SNa[M+Na]⁺的(m/z)的计算值:296.05,实测值296.1。

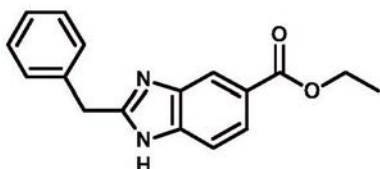
[0246] 中间体XII-4. 2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸乙酯



[0248] 将3,4-二氨基苯甲酸乙酯(2.0g, 11.1mmol)和1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(1.17g, 10.4mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的混合物在80℃下加热1小时。然后用氧气充满反应容器,并且将全部在氧气气氛和120℃下加热16小时。将混合物进行浓缩,添加100mL水并且用氯仿(4×30mL)萃取。将提取物经硫酸镁干燥,经过硅藻土过滤并且进行浓缩。将粗产物通过色谱法在硅胶上进行纯化(洗脱液:庚烷/乙酸乙酯,梯度0-90%)。获得1.69g呈固体状的标题产物(收率60%)。MS-ESI: C₁₄H₁₃N₄O₂[M-H]⁻的(m/z)的计算值:269.1,实测值269.1。

[0249] 中间体XII-5. 2-苄基-1H-苯并咪唑-5-甲酸乙酯

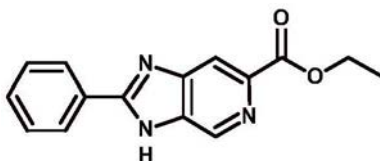
[0250]



[0251] 将3,4-二氨基苯甲酸乙酯(1.32g, 7.34mmol)和苯乙酸(1.00g, 7.34mmol)的混合物置于氩气下并且添加15mL三氯氧磷。将全部在回流下加热3小时。将混合物冷却至室温, 倾倒入冰上并且用6M氢氧化钠(80mL)中和, 然后通过20g固体碳酸氢钠使pH约为9。添加100mL氯仿并且分离各相。用氯仿(2×50mL)萃取水相。将合并的有机相通过色谱法在硅胶上进行纯化(洗脱液: 氯仿/甲醇, 梯度0-5%)。获得1.75g呈固体状的标题产物(收率85%)。MS-ESI: $C_{17}H_{15}N_2O_2 [M-H]^-$ 的(m/z)的计算值: 279.1, 实测值279.1。

[0252] 中间体XII-6. 2-苯基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

[0253]

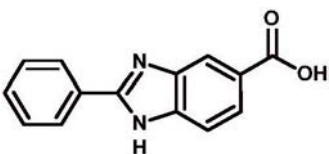


[0254] 使用与中间体XII-5所述的类似方法制备该化合物。由苯甲酸(0.57g, 4.67mmol)和4,5-二氨基吡啶-2-甲酸乙酯(中间体XI-1, 0.84g, 4.67g)开始, 获得1.15g标题化合物(收率92%)。MS-ESI: $C_{15}H_{12}N_3O_2 [M-H]^-$ 的(m/z)的计算值: 266.09, 实测值266.1。

[0255] 中间体IV——式(IV)的羧酸

[0256] 中间体IV-1. 2-苯基-1H-苯并咪唑-5-甲酸

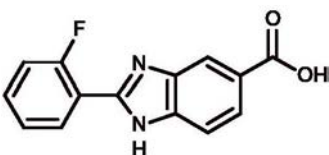
[0257]



[0258] 将溶于15mL水的1.35g氢氧化钠添加至2-苯基-1H-苯并咪唑-5-甲酸乙酯(中间体XII-1, 1.50g, 5.63mmol)的溶液。将全部加热至60℃持续6小时。将反应混合物进行浓缩, 冷却至0℃并且添加6M盐酸以获得pH 3。将沉淀的大量白色固体进行过滤, 用乙醚洗涤并且在减压下干燥。获得1.14g标题产物(收率85%)。MS-ESI: $C_{14}H_9N_2O_2 [M-H]^-$ 的(m/z)的计算值: 237.2, 实测值237.1。将所述产物用于制备实施例1和4的本发明的化合物。

[0259] 中间体IV-2. 2-(2-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

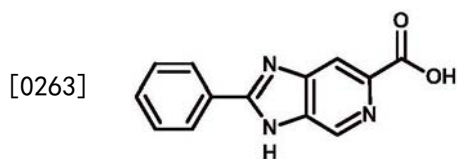
[0260]



[0261] 将水(10mL)和0.37g(8.72mmol)氢氧化锂一水合物相继地添加至2-(2-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸乙酯(中间体XII-2, 0.62g, 2.18mmol)在甲醇(25mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌20小时。将全部浓缩至恒量, 将因此获得的固体溶于10mL水中并且用1M盐酸酸化至pH=6。将沉淀的固体进行过滤, 相继地用水和异丙醇洗涤, 并且在减压下干燥。获得0.50g标题产物(收率91%)。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12.79 (s, 1H), 8.38-8.08 (m, 2H), 7.95-7.78 (m, 1H), 7.79-7.54 (m, 2H), 7.56-7.31 (m, 2H)。将所述产物用于制备本发明的实

施例2的化合物。

[0262] 中间体IV-50. 2-苯基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸



[0264] 将化合物由2-苯基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯(中间体XII-6, 6.42g, 24mmol)开始与中间体IV-1类似地进行制备。获得5.2g标题产物(收率90%)。MS-ESI: $C_{13}H_8N_3O_2[M-H]^-$ 的(m/z)的计算值:238.06,实测值238.1。将所述化合物用于制备本发明的实施例50的化合物。

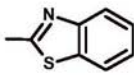
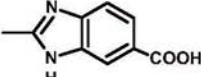
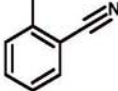
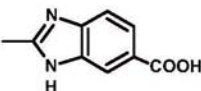

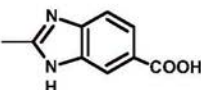

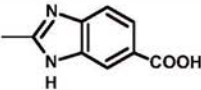

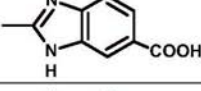

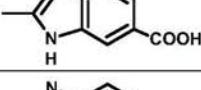

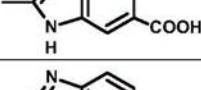

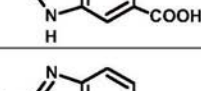

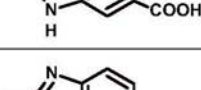

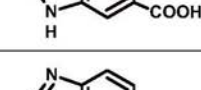

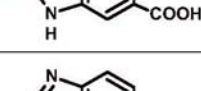

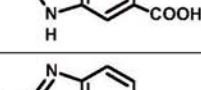

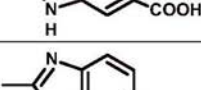

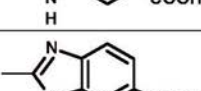

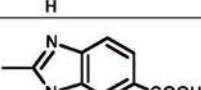

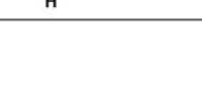
[0265] 与中间体IV-1或者IV-2类似地获得表2所列的中间体IV(羧酸),并且将其用于制备本发明的相应的化合物。


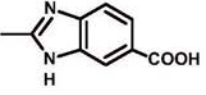

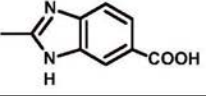

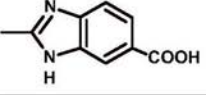

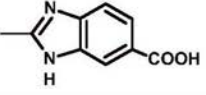
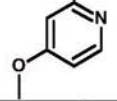
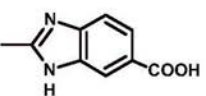
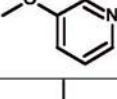
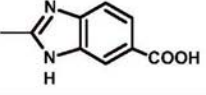
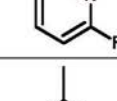
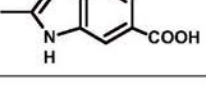

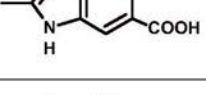

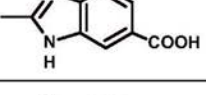
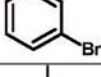
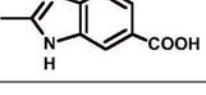
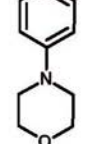
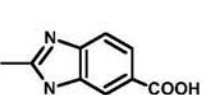

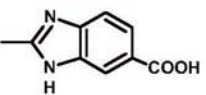
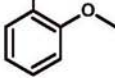
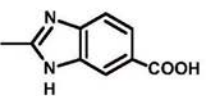

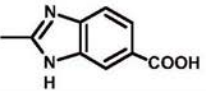
[0266] 表2

中间体	A	n	B-COOH	MS-ESI $[M-H]^-$
IV-3		0		238.1
IV-4		0		237.1
IV-5		0		238.1
IV-6		0		255.1
IV-7		0		255.1
IV-8		0		244.1
IV-9		1		251.1
IV-10		0		255.1
IV-11		0		256.1
IV-12		0		289.1

[0267]


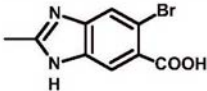

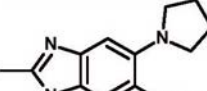

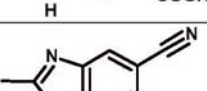

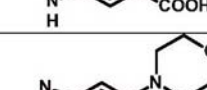
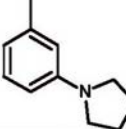
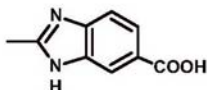

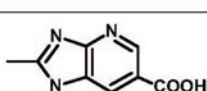

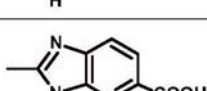
[0268]

中间体	A	n	B-COOH	MS-ESI [M-H] ⁻
IV-13		0		294.1
IV-14		0		262.1
IV-15		0		251.1
IV-16		0		227.1
IV-17		0		243.1
IV-18		0		228.1
IV-19		0		244.1
IV-20		0		244.1
IV-21		0		256.1
IV-22		0		256.1
IV-23		0		239.1
IV-24		0		239.1
IV-25		0		228.1
IV-26		0		228.1
IV-27		0		228.1
IV-28		0		253.1

中间体	A	n	B-COOH	MS-ESI [M-H] ⁻
IV-29		0		258.1
IV-30		0		258.1
IV-31		0		242.1
IV-32		0		242.1
IV-33		0		268.1
IV-34		0		268.1
IV-35		0		274.1
IV-36		0		276.9
IV-37		0		238.1
IV-38		0		314.9
IV-39		0		322.1
IV-40		0		238.1
IV-41		0		267.1
IV-42		0		241.1

[0269]

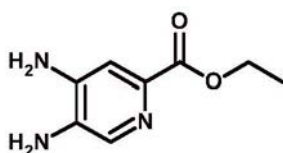
[0270]

中间体	A	n	B-COOH	MS-ESI [M-H] ⁻
IV-43		0		314.9
IV-44		0		306.1
IV-45		0		262.1
IV-46		0		322.1
IV-47		0		306.1
IV-51		0		238.1
IV-52		0		238.1

[0271] 中间体XI-二胺

[0272] 中间体XI-1. 4,5-二氨基吡啶-2-甲酸乙酯

[0273]

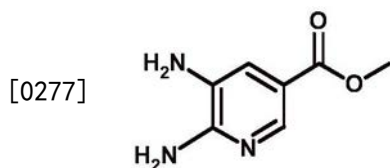


[0274] 将硝酸钾 (7.21g, 71.3mmol) 在 0℃ 下添加至 4-氨基吡啶甲酸 (10.05g, 71.3mmol) 在浓硫酸 (66mL) 中的溶液。将因此获得的橙色混合物在 30 分钟期间恢复至室温, 然后在 75℃ 下再加热 2 小时。将混合物冷却至 0℃ 并且缓慢地逐滴添加 200mL 无水乙醇。将因此获得的黄色悬浮液在 60℃ 下加热 12 小时。将全部倾倒入冰 (500g) 上并且用固体氢氧化钠 (49g) 中和, 然后用固体碳酸氢钠使 pH=8。用氯仿 (8×100mL) 萃取获得的水相, 将合并的有机提取物经硫酸钠干燥并且进行浓缩。获得 10.39g 粗产物。将所述产物用乙酸乙酯进一步研磨。获得 8.59g 呈灰色固体状的 4-氨基-5-硝基吡啶-2-甲酸乙酯 (收率 57%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.27 (s, 宽峰, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.33 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.33 (t, J=7.1Hz, 3H)。MS-ESI: C₈H₉N₃O₄Na [M+Na]⁺ 的 (m/z) 的计算值: 234.16, 实测值 234.1。

[0275] 将活性炭载的钯 (0.96g, 0.89mmol) 添加至因此获得的 4-氨基-5-硝基吡啶-2-甲酸乙酯 (7.59g, 35.9mmol) 在无水乙醇 (170mL) 中的悬浮液, 并且在常压下引入氢气。在氢气气氛和室温下进行反应 18 小时。将反应混合物经硅藻土过滤并且用乙醇洗涤。在浓缩后, 获得 6.65g 固体标题产物 (收率 100%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 7.70 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.20 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.37-1.19 (m, 3H)。MS-ESI: C₈H₁₁N₃O₂Na [M+

$\text{Na}]^+$ 的 (m/z) 的计算值: 204.18, 实测值 204.1。

[0276] 中间体 XI-2. 5,6-二氨基吡啶-3-甲酸甲酯

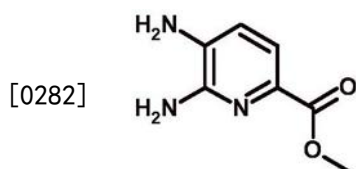


[0278] 将浓硝酸 (5.0 mL) 在 0℃ 下缓慢添加至 5-氨基烟酸 (10.0 g, 70.9 mmol) 在浓硫酸 (25 mL) 中的悬浮液。在添加硝酸后, 将全部在 30 分钟期间恢复至室温, 然后在 25℃ 下搅拌 2.5 小时。将反应混合物倾倒入冰 (700 g) 上, 然后用 6 M 氢氧化钠溶液使 $\text{pH}=2$ 。用添加有 5% 甲醇的氯仿 (20 × 100 mL) 萃取水相。将提取物经硫酸钠干燥并且进行浓缩, 以获得呈固体状的 5.91 g 5-氨基-6-硝基吡啶-3-甲酸甲酯 (收率 45%) MS-ESI: $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_4 [\text{M}-\text{H}]^-$ 的 (m/z) 的计算值: 182.12, 实测值 182.1。

[0279] 将浓硫酸 (13.5 mL) 在 0℃ 下添加至因此获得的 5-氨基-6-硝基吡啶-3-甲酸 (5.91 g, 32.3 mmol) 在无水乙醇 (120 mL) 中的悬浮液, 并且将全部在 60℃ 下加热 15 小时。将混合物倾倒入冰 (400 g) 上并且用固体氢氧化钠 (20 g) 中和。将全部进行浓缩并且用热甲醇 (200 mL) 研磨包含无机盐的固体残余物。在浓缩后, 获得 20.1 g 具有无机盐的 5-氨基-6-硝基吡啶-3-甲酸甲酯。将获得的材料用于随后的还原步骤中。MS-ESI: $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_4 [\text{M}-\text{H}]^-$ 的 (m/z) 的计算值: 196.15, 实测值 196.1。

[0280] 将活性炭载的钯 (0.86 g, 0.80 mmol) 添加至因此获得的包含无机盐的 5-氨基-6-硝基吡啶-3-甲酸乙酯 (6.36 g, 32.3 mmol) 在无水乙醇 (150 mL) 中的悬浮液, 并且在常压下引入氢气。将反应在氢气气氛和室温下进行 48 小时。将混合物经硅藻土过滤并且用乙醇洗涤。在浓缩后, 获得 2.70 g 固体标题产物 (收率 50%)。MS-ESI: $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 的 (m/z) 的计算值: 190.15, 实测值 190.1。

[0281] 中间体 XI-3. 5,6-二氨基吡啶-2-甲酸甲酯



[0283] 将 25.5 g (201 mmol) N,N-二甲基甲酰胺 (DMA) 二甲基缩醛在氩气气氛下添加至 6-氨基-5-硝基-2-甲基吡啶 (12.6 g, 80.3 mmol) 在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (120 mL) 中的溶液。将全部在 110℃ 下加热 18 小时。将混合物浓缩至初始体积的约 1/4, 并且在添加 60 mL 水后, 在室温下搅拌 16 小时。将沉淀的深红色固体相继地用水和甲醇洗涤并且在减压下进行干燥。获得 6.97 g 6-[(E)-2-(二甲基氨基)乙烯基]-3-硝基吡啶-2-胺 (收率 41%)。MS-ESI: $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2 [\text{M}-\text{H}]^-$ 的 (m/z) 的计算值: 209.10, 实测值 209.1。

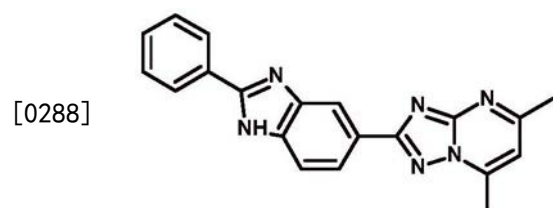
[0284] 将 105 mL 叔丁醇/水混合物 (1:1, v/v) 添加至因此获得的 6-[(E)-2-(二甲基氨基)乙烯基]-3-硝基吡啶-2-胺 (5.93 g, 28.5 mmol) 中。将固体高锰酸钾 (16.1 g, 57.0 mmol) 在 10 分钟期间缓慢添加至获得的悬浮液中。将添加高锰酸盐后的混合物在室温下搅拌 6 小时, 然后添加 60 mL 2-丙醇并且持续搅拌过夜。然后添加 50 mL 水, 并且将全部混合物经硅胶过滤以及用添加氢氧化钠的水洗涤, 以获得 pH 约为 9。用氯仿 (5 × 30 mL) 萃取滤液。抛弃有机提取

物,将水相用6M盐酸酸化至pH约为2.5并且浓缩至恒量。将10mL水添加至因此获得的固体,以便溶解无机盐,并且将获得的固体产物进行过滤以及在减压下干燥。获得1.43g呈黄色固体状的6-氨基-5-硝基吡啶-2-甲酸甲酯(收率27%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ8.44 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.5Hz, 1H)。

[0285] 将活性炭载的钯(0.22g, 0.20mmol)添加至因此获得的6-氨基-5-硝基吡啶-2-甲酸甲酯(1.62g, 8.23mmol)在无水乙醇(100mL)中的悬浮液,并且在常压下引入氢气。将反应在氢气气氛和50℃下进行12小时。将混合物经硅藻土过滤并且用乙醇洗涤。在浓缩后,获得1.44g呈固体状的标题产物(收率100%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ7.23 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

[0286] 本发明的化合物

[0287] 实施例1. 5,7-二甲基-2-(2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(方法A)



[0289] 将1-羟基苯并三唑水合物(HOBt, 0.17g, 1.26mmol)、三乙胺(0.53mL, 3.78mmol)、1-氨基-4,6-二甲基嘧啶-2(1H)-亚胺鎓二苯基次膦酸盐(IIA, 0.45g, 1.26mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI, 0.29g, 1.51mmol)以给定的顺序相继地添加至2-苯基-1H-苯并咪唑-5-甲酸(中间体IV-1, 0.30g, 1.26mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液。将全部置于氩气下并且在室温下搅拌48小时。在减压下去除溶剂(N,N-二甲基甲酰胺)。将15mL冰冷的乙酸添加至获得的残余物中,并且将混合物在100℃下加热24小时。将混合物浓缩至约1/4体积,然后添加饱和的碳酸氢钠水溶液(50mL)和50mL氯仿。分离水相并且用具有少量甲醇的氯仿进行萃取(6×40mL)。将合并的有机相经硫酸钠干燥并且进行浓缩。将产物通过色谱法在硅胶上进行纯化(洗脱液:氯仿/甲醇,梯度0-10%)。获得0.13g呈固体状的标题产物(收率30%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ13.10 (s, 1H), 8.21 (t, J=9.9Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.56 (ddd, J=15.8, 11.6, 4.2Hz, 3H), 7.12 (d, J=0.6Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。MS-ESI: C₂₀H₁₆N₆ [M+H]⁺的计算的(m/z): 341.15, 实测值341.1。

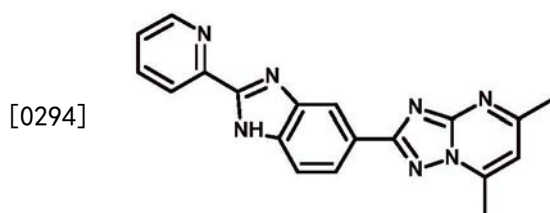
[0290] 实施例2. 2-[2-(2-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基]-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(方法B)



[0292] 将N,N-二异丙基乙胺(0.71g, 5.46mmol)和HATU(0.54g, 1.42mmol)添加至2-(2-氟苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸(中间体IV-2, 0.28g, 1.09mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液。在添加HATU后,将全部置于氩气下并且在室温下搅拌10分钟。添加1-氨

基-2-亚氨基-3,6-二甲基-2,3-二氢-1-吡嗪鎓二苯基次膦酸盐 (IIB, 0.43g, 1.20mmol) 并且持续搅拌48小时。在减压下去除溶剂,并且将残余物在硅胶上进行色谱分析(洗脱液:氯仿/乙醇,梯度0-5%)。获得0.19g呈固体状的标题产物(收率50%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ12.82 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34-8.23 (m, 1H), 8.16 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.67-7.54 (m, 1H), 7.46 (ddd, J=15.0, 9.4, 4.8Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ164.11, 161.88, 158.57, 148.67, 146.93, 132.97, 132.86, 131.01, 130.8, 130.06, 125.85, 125.08, 122.33, 118.52, 118.37, 117.40, 117.11, 20.92, 14.69。MS-ESI: C₂₀H₁₆N₆F [M+H]⁺的计算的(m/z): 359.14, 实测值359.1。

[0293] 实施例3. 5,7-二甲基-2-[2-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(方法C)

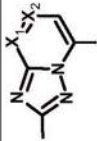


[0295] 将2-(吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸(中间体IV-40, 0.30g, 1.25mmol)、1-氨基-4,6-二甲基嘧啶-2(1H)-亚胺鎓二苯基次膦酸盐 (IIA, 0.41g, 1.14mmol) 和三氯氧磷 (7mL) 的混合物在回流和氩气气氛下加热3小时。在冷却至室温下,将混合物倾倒入与6M氢氧化钠(3摩尔当量)和碳酸钠混合的冰上,以获得pH=9。用氯仿(5×50mL)萃取水相。将提取物经硫酸钠干燥并且进行浓缩。将残余物在制备型板(PLC Kieselgel 60 F₂₅₄, 2mm)上进行色谱分析,流动相:氯仿/甲醇93:7。获得70mg呈两种互变异构形式的标题产物(收率18%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ13.36 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.78 (t, J=4.4Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.38 (dd, J=7.7, 6.6Hz, 1H), 8.18 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 8.04 (td, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.57 (tdd, J=7.3, 2.8, 1.7Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

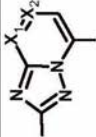
[0296] 在以下表3中,示出了分别由适当的中间体IV-4至IV-47开始与以上实施例1至3类似地制备的通式(I)的苯并咪唑化合物的实施例4至47。使用实施例1中所述的方法A制备实施例4和5的化合物,使用实施例2中所述的方法B制备实施例6至39的化合物,并且使用实施例3中所述的方法C制备实施例40至47的化合物。

[0297]

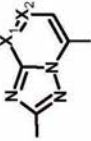
表 3. 本发明的化合物(苯并咪唑衍生物)

实 施 例	化 学 名 称	A	n	B	R	R ¹		MS-ESI [M-H] ⁺
4	5,8-二甲基-2-(2-苯基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	苯基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	339.1
5	5,7-二甲基-2-[2-(吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]噻唑	吡啶-4-基	0	B21	H	H	C1: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃)	340.1
6	2-[2-(3-氟苯基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	3-氟苯基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	357.1
7	2-[2-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	4-氟苯基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	357.1
8	5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噻唑-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	1,3-噻唑-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	346.1
9	2-(2-苄基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	苄基	1	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	353.1
10	2-(6-氟-2-苯基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	苯基	0	B21	H	F	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	357.1
11	2-[6-氟-2-(吡啶-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	吡啶-2-基	0	B21	H	F	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	358.1
12	2-[5-(5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基]喹喔啉	喹喔啉-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	391.1
13	2-[2-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	1,3-苯并噻唑-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	396.1
14	2-[5-(5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基]苄腈	2-氟基苯基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	364.1
15	5,8-二甲基-2-[2-(2-甲基苯基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	2-甲基苯基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	353.1
16	2-[2-(呋喃-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	呋喃-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	329.1

[0298]

实施例	化学名称	A	n	B	R	R ¹		MS-ESI [M-H] ⁻
17	5,8-二甲基-2-[2-(噻吩-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	噻吩-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	345.1
18	5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噁唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	1,3-噁唑-4-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	330.1
19	5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噻唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	1,3-噻唑-4-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	346.1
20	5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噻唑-5-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	1,3-噻唑-5-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	346.1
21	2-[2-(6-氟吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	6-氟吡啶-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	358.1
22	2-[2-(3-氟吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	3-氟吡啶-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	358.1
23	5,8-二甲基-2-[2-(噻唑-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	噻唑-3-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	341.1
24	5,8-二甲基-2-[2-(吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	吡嗪-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	341.1
25	5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噁唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	1,3-噁唑-4-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	330.1
26	5,8-二甲基-2-[2-(1,3-噁唑-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	1,3-噁唑-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	330.1
27	5,8-二甲基-2-[2-(1,2-噁唑-5-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	1,2-噁唑-5-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	330.1
28	5,8-二甲基-2-[2-(3-甲基吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	3-甲基吡嗪-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	355.1
29	5,8-二甲基-2-[2-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	5-甲基-1,3-噻唑-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	360.1

[0299]

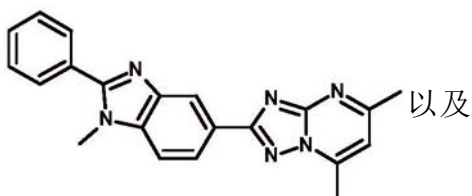
实施例	化学名称	A	n	B	R	R ¹		MS-ESI [M-H] ⁻
30	5,8-二甲基-2-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	4-甲基-1,3-噻唑-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	360.1
31	5,8-二甲基-2-[2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	3-甲基-1,2-噁唑-5-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	344.1
32	5,8-二甲基-2-[2-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	5-甲基-1,2-噁唑-3-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	344.1
33	2-[2-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	4-甲氧基吡啶-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	370.1
34	2-[2-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	3-甲氧基吡啶-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	370.1
35	2-[2-(3,6-二氟吡啶-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	3,6-二氟吡啶-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	376.1
36	2-[2-(5-氯噻吩-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	5-氯噻吩-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	379.1
37	5,8-二甲基-2-[2-(吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	吡啶-3-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	340.1
38	2-[2-(3-溴苯基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	3-溴苯基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	417.1
39	4-(4-(5-(5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基)苯基)吗啉	4-苯基吗啉基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	424.2
40	5,8-二甲基-2-[2-(吡啶-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	吡啶-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	340.1
41	2-[2-(2-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	2-甲氧基苯基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	369.1

[0300]

实 施 例	化 学 名 称	A	n	B	R	R ¹		MS-ESI [M-H] ⁻
42	5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	343.1
43	2-(6-溴-2-苯基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	6-溴苯基	0	B21	H	Br	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	417.1
44	5,8-二甲基-2-(2-苯基-6-(吡咯烷-1-基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	苯基	0	B21	H	吡咯烷-1-基	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	408.1
45	5-(5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪-2-基)-2-苯基-1 <i>H</i> -苯并咪唑并-6-甲脒	苯基	0	B21	H	CN	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	364.1
46	4-(5-(5,8-二甲基-1-三唑并[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪-2-基)-2-苯基-1 <i>H</i> -苯并咪唑-6-基)吗啉	苯基	0	B21	H	吗啉-4-基	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	424.1
47	5,8-二甲基-2-(2-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	3-(吡咯烷-1-基)苯基	0	B21	H	H	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	408.1

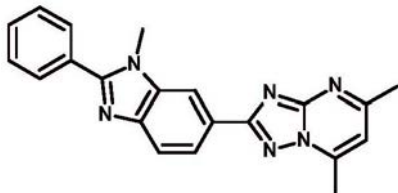
[0301] 实施例48A. 5,7-二甲基-2-(1-甲基-2-苯基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶

[0302]



[0303] 实施例48B. 5,7-二甲基-2-(1-甲基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶

[0304]



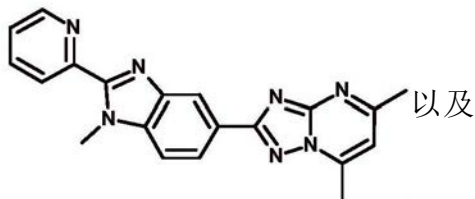
[0305] 将碳酸钾(65mg, 0.47mmol)添加至5,7-二甲基-2-(2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(实施例1, 80mg, 0.23mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(3.5mL)中的溶液。将全部置于氩气下并且在10分钟后添加碘甲烷(0.03mL, 0.47mmol)。将反应在室温下进行24小时。将水(10mL)和乙酸乙酯(20mL)添加至混合物中。将水相进行分离并且用乙酸乙酯(4×20mL)进行萃取。将合并的提取物经硫酸钠干燥并且进行浓缩。将残余物在制备型板(PLC Kieselgel 60 F₂₅₄, 2mm)上进行色谱分析, 流动相: 氯仿/甲醇95:5。获得呈固体状的47mg化合物48A和40mg化合物48B(收率分别为48%和56%)。

[0306] 化合物48A, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ8.51 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.90 (dd, J=7.7, 1.8Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.61 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0307] 化合物48B, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ8.42 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.18 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.89 (dt, J=4.3, 2.3Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.18 (d, J=0.8Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

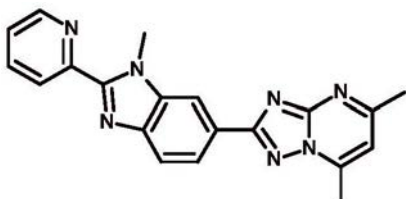
[0308] 化合物49A. 5,7-二甲基-2-[1-甲基-2-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶

[0309]



[0310] 化合物49B. 5,7-二甲基-2-[1-甲基-2-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶

[0311]



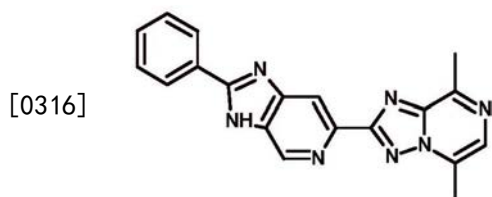
[0312] 使用与实施例48A/48B中所述的方法类似的方法并且由5,7-二甲基-2-[2-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(实施例3, 49mg, 0.14mmol)、碳

酸钾 (40mg, 0.29mmol) 和碘甲烷 (41mg, 0.29mmol) 开始, 获得呈固体状的16mg化合物49A和12mg化合物49B (收率分别为63%和47%)。

[0313] 化合物49A, ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.83-8.69 (m, 1H), 8.44-8.26 (m, 2H), 7.93 (td, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.42 (ddd, $J=7.6, 4.8, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.82 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 4.33 (d, $J=20.0\text{Hz}$, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

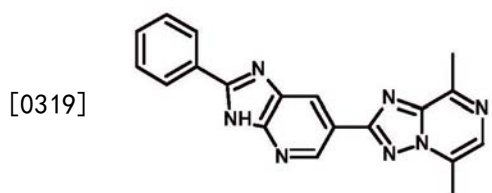
[0314] 化合物49B, ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.75 (ddd, $J=4.8, 1.7, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.54-8.46 (m, 1H), 8.41-8.27 (m, 2H), 7.91 (tt, $J=5.1, 3.2\text{Hz}$, 2H), 7.51-7.38 (m, 1H), 6.84 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 4.35 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。

[0315] 实施例50. 5,8-二甲基-2-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



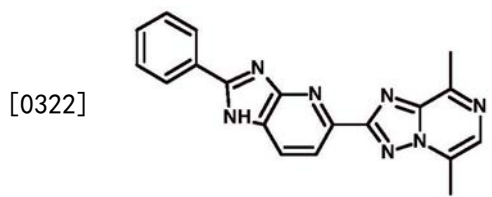
[0317] 使用与实施例2中所述的方法类似的方法并且由2-苯基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸 (中间体IV-50, 0.60g, 2.52mmol) 和1-氨基-2-亚氨基-3,6-二甲基-2,3-二氢-1-吡嗪鎓二苯基次膦酸盐 (IIB) (0.93g, 2.64mmol) 开始, 获得0.27g标题产物 (收率31%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.06 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (75MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 164.04, 155.69, 149.18, 146.82, 141.92, 139.95, 131.50, 131.06, 130.23, 130.14, 129.79, 127.79, 109.03, 20.95, 14.74。MS-ESI: $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_7[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 (m/z) 的计算值: 340.38, 实测值340.1。

[0318] 实施例51. 5,8-二甲基-2-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



[0320] 使用与实施例2中所述的方法类似的方法并且由2-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸 (中间体IV-51, 0.70g, 2.91mmol) 和1-氨基-2-亚氨基-3,6-二甲基-2,3-二氢-1-吡嗪鎓二苯基次膦酸盐 (IIB, 0.73g, 3.05mmol) 开始, 获得0.21g标题产物 (收率19%)。MS-ESI: $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_7[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 (m/z) 的计算值: 340.38, 实测值340.1。

[0321] 实施例52. 5,8-二甲基-2-(2-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪



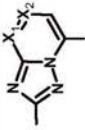
[0323] 使用与实施例2中所述的方法类似的方法并且由2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-

5-甲酸(中间体IV-52,0.76g,3.16mmol)和1-氨基-2-亚氨基-3,6-二甲基-2,3-二氢-1-吡嗪鎓二苯基次膦酸盐(IIB,1.18g,3.32mmol)开始,获得0.29g标题产物(收率27%)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆):δ13.97(s,1H),8.19(dd,J=14.8,8.4Hz,2H),7.97(s,1H),7.57(m,5H),2.80(s,3H),2.72(s,3H)。MS-ESI:C₁₉H₁₄N₇[M-H]⁻的(m/z)的计算值:340.38,实测值340.1。

[0324] 按照实施例51中的程序并且使用适合的中间体,制备以下表4中所示的本发明的化合物。

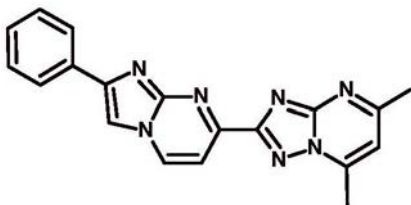
[0325]

表 4. 本发明的化合物(氮杂苯并咪唑衍生物)

实 施 例	化 学 名 称	A	n	B	R	R ¹		MS-ESI [M-H] ⁻
53	6,8-二甲基-2-(2-苯基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>c</i>]吡啶-6-基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	苯基	0	B23	H	H	Cl: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃) ₃	340.1
54	6,8-二甲基-2-(2-苯基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	苯基	0	B22	H	H	Cl: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃) ₃	340.1
55	6,8-二甲基-2-(2-苯基-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-5-基)[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪	苯基	0	B24	H	H	Cl: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃) ₃	340.1

[0326] 实施例56. 5,7-二甲基-2-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶

[0327]

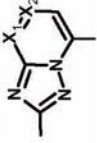


[0328] 将1-氨基-4,6-二甲基嘧啶-2(1H)-亚胺鎓二苯基次膦酸盐((IIA), 0.34g, 0.96mmol)在氩气气氛下添加至2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶并-7-甲醛(中间体III-1, 0.18g, 0.78mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液。将全部在80℃下加热3小时后,将反应在剧烈搅拌和空气气氛中于50℃下持续48小时。向混合物添加甲苯(5mL)并且在减压下浓缩至约1/4体积。将因此获得的残余物经硅藻土过滤并且在硅胶上进行色谱分析(洗脱液:氯仿/甲醇95:5)。获得57mg呈固体状的标题产物(收率21%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ9.12 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.88 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.41 (t, J=6.9Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.81 (d, J=16.8Hz, 3H), 2.64 (s, 3H)。

[0329] 使用适合的中间体类似于实施例56制备的通式(I)的咪唑并嘧啶化合物的其它实施例57至63示于以下表5中。

[0330]

表 5. 本发明的化合物(咪唑并嘧啶衍生物)

实 施 例	化学名称	A	n	B		MS-ESI [M+Na] ⁺
57	5,8-二甲基-2-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	苯基	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	364.3
58	5,7-二甲基-2-(2-(吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	吡啶-2-基	0	B1	C1: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃)	365.3
59	5,7-二甲基-2-(2-(1,3-噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	1,3-噻唑-2-基	0	B1	C1: X ₁ = N, X ₂ = -C(CH ₃)	371.3
60	2-[2-(2-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	2-甲氧基苯基	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	394.3
61	5,8-二甲基-2-(2-(1,3-噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	1,3-噻唑-2-基	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	371.3
62	5,8-二甲基-2-[2-(吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	吡啶-2-基	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	365.3
63	2-[2-(5-氯噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	5-氯噻吩-2-基	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	404.8
64	5,8-二甲基-2-[2-(噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	噻吩-2-基	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	370.1
65	2-[2-(5-氯噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	5-氯噻吩-2-基	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	404.8
66	2-[2-(3-溴苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	3-溴苯基	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	443.1
67	5,8-二甲基-2-[2-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	3-(吡咯烷-1-基)苯基	0	B1	C2: X ₁ = -C(CH ₃), X ₂ = N	433.1

[0331]

实施例	化学名称	A	n	B		MS-ESI [M+Na] ⁺
68	2-(6-溴-2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-5,8-二甲基 [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	苯基	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	443.1
69	5,8-二甲基-2-[2-苯基-6-(吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]嘧 啶-7-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	苯基	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	433.1
70	4-[7-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-2-苯基 咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基]吗啉	苯基	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	449.1
71	5,8-二甲基-2-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-苯基咪唑并[1,2-a] 嘧啶-7-基][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	苯基	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	462.1
72	7-(5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-2-苯基咪 唑并[1,2-a]嘧啶并-6-甲脒	苯基	0	B1	C2: X1 = -C(CH ₃), X2 = N	389.1

[0332] 生物学实施例

[0333] 使用以下生物学方法测试本发明的化合物的活性。

[0334] 1. 磷酸二酯酶10抑制的体外测定

[0335] 将从过表达PDE10A基因(基因库/EMBL登记号:NM_001130690)的Sf9细胞中纯化至均质性的重组人磷酸二酯酶10A (PDE10A) 用于抑制测试。

[0336] 使用PDE-Glo (Promega Corporation, Madison, USA) 发光方法在96孔板上测试化合物对PDE10A的抑制活性。对化合物的8种浓度进行测试。将测试化合物溶于100% DMSO中并且将所得的溶液在浓缩的PDE-Glo反应缓冲液中稀释5倍。通过后续的稀释获得各测试化合物的八种浓度。将5 μ l获得的溶液添加至96孔板的孔内。其次, 将7.5 μ l包含以1倍的浓缩PDE-Glo反应缓冲液稀释的PDE9A酶的溶液添加至所述孔内, 以获得2-10ng的最终量(取决于研究中所用的酶批次的活性)。为了促进化合物与酶之间的相互作用, 将板在室温下孵育1分钟, 然后在4℃下孵育9分钟。通过将12.5 μ l的2 μ M cAMP溶液添加至所述孔内开始反应并且随后将板在30℃下进行孵育。

[0337] 在40分钟后, 通过添加12.5 μ l具有高浓度的已知的PDE10抑制剂的PDE-Glo终止缓冲液来停止反应。将所述板的内含物用定轨振荡器以500RPM搅拌10分钟, 然后在下一步骤中将12.5 μ l新鲜制备的PDE-Glo检测溶液添加至所述孔内。

[0338] 将板在室温下孵育20分钟, 然后将50 μ l激酶Glo试剂 (Promega Corporation, Madison, USA) 应用于所述孔内, 然后在室温下再持续孵育10分钟。在孵育后, 用Victor Light (Perkin Elmer Inc.) 光度计测量孔中的发光强度。

[0339] 基于在包含测试化合物的孔和对照孔中的发光强度测量值确定通过测试化合物抑制PDE10A的百分比。然后使用四参数数理逻辑拟合在GraphPad Prism 5.03软件 (GraphPad Software Inc.) 中拟合结果。阴性对照孔包含除了测试化合物外的所有以上所述的试剂, 并且阳性对照孔包含除了测试化合物和PDE10A酶以外的所有以上所述的试剂。将各化合物至少独立地测定两轮 (2 \times 96孔板重复两次), 各对照至少3个孔。

[0340] 在测试中获得的结果表明, 本发明的化合物以低于800nM的IC₅₀抑制PDE10A。本发明的代表性化合物的平均的IC₅₀值示于以下表6中。

[0341] 表6

[0342]

实施例	hPDE10A1 IC ₅₀ (nM)
1	47
2	37
3	279
4	27
5	953
6	172
7	54
8	84
40	63
41	19.5
48A	794
48B	413

56	96
57	35.7

[0343] 2. 大鼠中的纹状体的AMPA受体GluR1亚单位上的Ser845残余物的磷酸化评估

[0344] 测量大鼠纹状体中的Ser845 (S845) 上的AMPA受体的GluR1亚单位的磷酸化水平, 以评估本发明的化合物对纹状体中的生物化学过程的作用。通过分别响应于细胞溶质中的高水平cAMP和cGMP的蛋白激酶A (PKA) 和蛋白激酶G (PKG) 催化Ser845残余物上的GluR1的磷酸化。GluR1亚单位的所述磷酸化触发了AMPA受体易位至细胞膜并且增加其打开的可能性, 因此增强谷氨酸能的 (glutamatergic) 的信号转导 (signaling) 并且影响突触可塑性。

[0345] 将本发明的化合物以10mg/kg体重的剂量口服施用于雄性Wistar大鼠 (250-300g)。在施用后30分钟, 在异氟醚麻醉下处死动物。从收集的脑组织中解剖纹状体 (Stratia), 并且立即在包含磷酸酶抑制剂 (PhosSTOP, Roche) 和蛋白酶抑制剂 (Halt Protease Inhibitor Single-Use Cocktail, Thermo Scientific) 的RIPA裂解缓冲液 (Sigma-Aldrich) 中均质化。将均浆进行离心并且将上清液用于免疫印迹分析以评估Ser845残余物上的GluR1亚单位的磷酸化水平。将 β -微管蛋白用作加载对照。

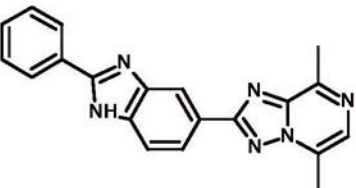
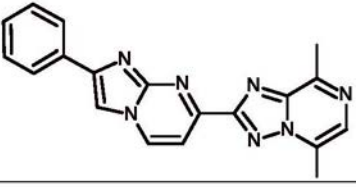
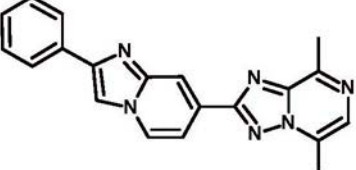
[0346] 本发明的化合物的口服施用导致大鼠纹状体中的GluR1亚单位的Ser845残余物上的磷酸化相对于仅接收媒介物的动物增加3-10倍。对于本发明的示例性化合物在该实验中所获得的结果示于图1中。

[0347] 3. 代谢稳定性

[0348] 为了初步评估肝脏中的代谢稳定性, 对本发明的代表性、具有多种结构的化合物与结构上接近来自W02013003298的最具活性的示例化合物的组进行对比性代谢稳定性测定。

[0349] 将测试的化合物在代谢转化需要的代谢阶段I辅因子 (NADP, G6P, G6P脱氢酶, $MgCl_2$) 存在下以用大鼠肝脏微粒体部分在37°C下重复孵育三次。使用LC/MS方法在以下4个时间点测量反应混合物中非代谢测试化合物的浓度: 在孵育0、20、40和60min后。将那些时间点的化合物的AUC与0点的AUC进行对比, 以获得母体化合物的损失%。将获得的数据用于计算内清除率 (internal clearance) ($Cl(int)$) 和半衰期 ($T^{1/2}$)。通过分别测量具有较高和较低代谢稳定性的两种标准 (心得安 (propranolol) 和多奈哌齐 (donepezil)) 的稳定性来评估微粒体的代谢活性。所选的本发明的化合物的结果 ($T^{1/2}$ 和 $Cl(int)$) 示于以下表7中。

[0350] 表7

化合物	结构	$T_{1/2}$	Cl(int)
		min	ul/min/mg
实施例 4		62.78	36.79
[0351] 实施例 56		66.25	34.87
WO2013003298 的实施例 1		33.54	68.86

[0352] 本发明的化合物的内清除率和半衰期的值表明,本发明的化合物具有比来自WO2013003298的实施例1几乎高两倍的代谢稳定性。

[0353] 4. 大鼠中的苯环利定 (PCP) 诱发的兴奋性运动 (hyperlocomotion) 的测试

[0354] 在体重达到~250g的雄性Sprague-Dawley大鼠 (Charles River, Germany) 上进行PCP诱发的兴奋性运动的测试。将动物在标准实验室笼中饲养,其在标准动物居住A/C控制条件下:室温 $21 \pm 2^\circ\text{C}$,湿度(40-50%),12小时光照/黑暗循环(光照开始:06:00),自由获取食物和水。在开始实验程序之前,使大鼠至少适应7天。在那一周期间,将动物处理至少3次。

[0355] 在开始实验前1小时,将大鼠转移至实验室用于适应环境。在将动物单独进行自动跟踪60分钟的自发性运动活动测量之前30分钟,将测试化合物以1mL/kg的体积进行口服施用。此后,将大鼠以5mg/kg的剂量皮下注射PCP,然后在随后的150分钟测量PCP诱发的运动活动。

[0356] 在位于声音衰减且通风箱中的Opto-Varimex-4Auto-Track (Columbus Instruments, Ohio, USA) 中测量自发性运动活动和PCP诱发的运动活性。

[0357] 所选的本发明的化合物的结果示于图2中。本发明的化合物能够以剂量依赖性方式降低PCP诱发的兴奋性运动。

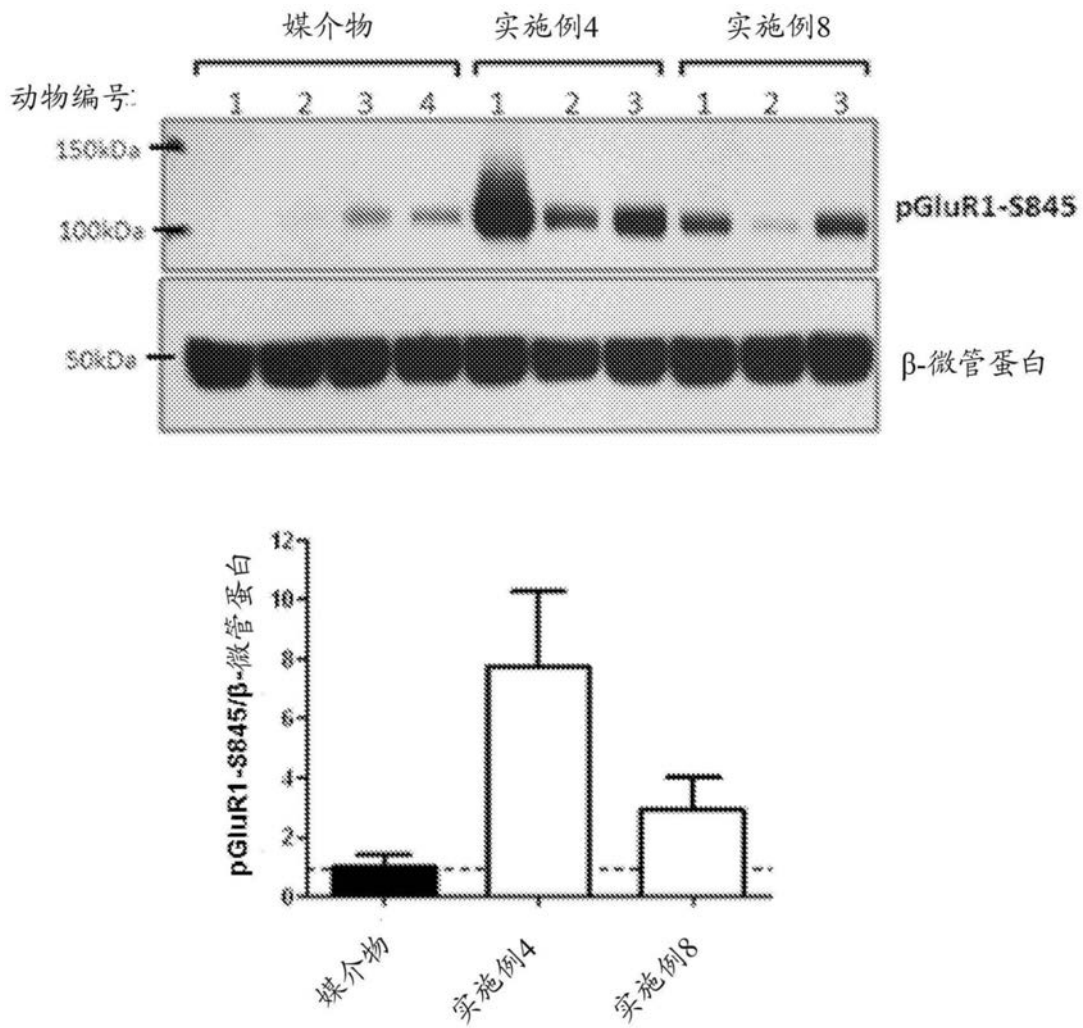


图1

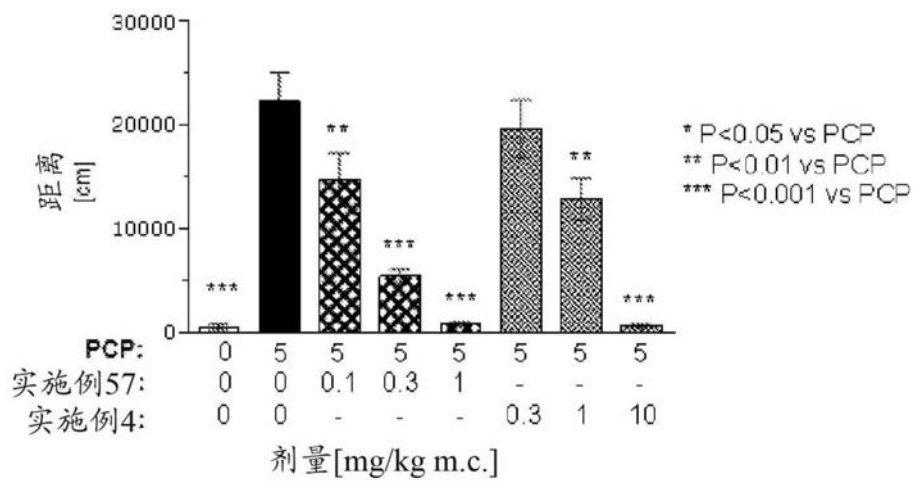


图2