



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103328487 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201180065325. 2

代理人 吴小瑛 张福根

(22) 申请日 2011. 11. 18

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 519/00(2006. 01)

PA201001045 2010. 11. 19 DK

A61K 31/519(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/00(2006. 01)

2013. 07. 18

A61P 25/18(2006. 01)

A61P 25/24(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/DK2011/000136 2011. 11. 18

WO 2009152825 A1 , 2009. 12. 23, 全文 .

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2010145668 A1 , 2010. 12. 23, 全文 .

W02012/065612 EN 2012. 05. 24

WO 2011072694 A1 , 2011. 06. 23, 全文 .

(73) 专利权人 H. 隆德贝克有限公司

WO 2011072695 A1 , 2011. 06. 23, 全文 .

地址 丹麦哥本哈根

审查员 吴永英

(72) 发明人 J. 科勒 J. 尼伊森 M. 马里戈

J. P. 基尔布恩 M. 兰格尔德

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

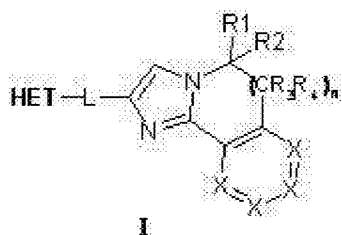
权利要求书2页 说明书26页

(54) 发明名称

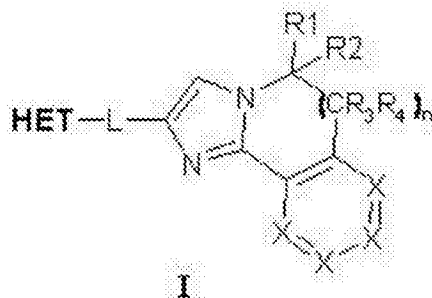
作为 PDE10A 酶抑制剂的咪唑衍生物

(57) 摘要

本发明涉及化合物(I), 其是 PDE10A 酶抑制剂。本发明提供药物组合物, 其包含治疗有效量的本发明的化合物和药学上可接受的载体。本发明也提供制备式 I 化合物的方法。本发明进一步提供治疗患神经变性病症的对象的方法, 其包括给予该对象治疗有效量的式 I 化合物。本发明也提供治疗患药物成瘾的对象的方法, 其包括给予该对象治疗有效量的式 I 化合物。本发明进一步提供治疗患精神病症的对象的方法, 其包括给予该对象治疗有效量的式 I 化合物。



1. 具有结构 I 的化合物、及其互变异构体和药学上可接受的酸加成盐：



其中

n 是 0 或 1,

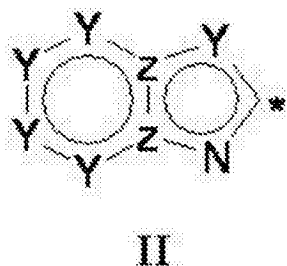
X 是 CH;

R1 和 R2 各自独立地选自 H; 卤素 ; 和羟基 ;

R3 和 R4 各自独立地选自 H;

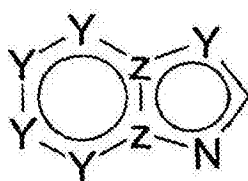
L 是连接基团, 选自 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$; 和

HET 是式 II 的杂芳香族基团 :



其中

“*”表示连接点, 且其中的环结构



选自 5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪; 5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)-甲醇。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 $n = 0$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物的一个或多个氢原子被氘置换。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的酸加成盐, 其中所述化合物选自 2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶; 2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶; 2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶; 2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶; {2-[2-(5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶-2-基)-乙基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-甲醇; 和 2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

嗪-2-基)-乙基]-7-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吲哚、2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5,6-二氢-咪唑并[2,1-a]异喹啉。

5. 权利要求1-4中任一项所述的化合物单独地或与一种或更多种精神安定药剂联合用于制备治疗神经变性疾病或精神病症的药物的用途。

6. 根据权利要求5所述的用途,所述化合物与一种或更多种精神安定药剂联合用于治疗神经变性疾病或精神病症,其中所述精神安定药剂选自舍吲哚、奥氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氯氮平、齐拉西酮和奥沙奈坦。

7. 根据权利要求5所述的用途,所述化合物单独地或与一种或更多种精神安定药剂联合用于治疗神经变性疾病或精神病症,其中所述神经变性疾病是亨廷顿病,所述精神病症选自精神分裂症、精神分裂症样障碍、分裂情感性障碍、妄想性精神障碍、双相障碍和环性气质障碍。

8. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1-4中任一项所述的化合物,以及一种或更多种药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

作为 PDE10A 酶抑制剂的咪唑衍生物

发明领域

[0001] 本发明提供化合物,其是 PDE10A 酶抑制剂,并由此有用于治疗神经变性病症和精神病症。特别地,本发明提供相对于其它 PDE 亚型,对 PDE10A 酶具有高度选择性的化合物。本发明也提供包含本发明的化合物的药物组合物,和使用本发明的化合物治疗病症的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 贯穿本申请中,全文引用各种出版物。因此通过引用将这些出版物在公开内容并入本申请中,以更充分地描述本发明所涉及领域的状况。

[0004] 环核苷酸环腺苷酸 (cAMP) 和环鸟苷酸 (cGMP) 作为细胞内第二信使起作用,所述细胞内第二信使调节神经元中的大批过程。细胞内 cAMP 和 cGMP 由腺苷酸环化酶和鸟苷酸环化酶产生,并且经由环核苷酸的水解,被环核苷酸磷酸二酯酶 (PDE) 降解成它们各自的单磷酸核苷酸。

[0005] 磷酸二酯酶 10A (PDE10A) 是双特异性磷酸二酯酶,其可将 cAMP 转化成 AMP 且可将 cGMP 转化成 GMP (Soderling, S. 等 Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076)。在纹状体、伏隔核 (n. accumbens) 和嗅结节中,主要在神经元中表达 PDE10A (Kotera, J. 等 Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999, 261, 551-557 和 Seeger, T. F. 等 Brain Research, 2003, 985, 113-126)。

[0006] 研究显示,在脑内, PDE10 表达通过尾状核、伏隔核的中等多棘神经元 (medium spiny neuron, MSN)、和嗅结节的相应神经元来高水平表达。MSN 表达两种功能类别的神经元:表达 D₁多巴胺受体的 D₁类别和表达 D₂多巴胺受体的 D₂类别。D₁类别神经元是广泛地作用以促进行为反应的“直接的”纹状体输出途径的一部分。D₂类别神经元是“非直接的”纹状体输出途径的一部分,所述“非直接的”纹状体输出途径的作用是抑制与通过“直接的”途径促进的那些竞争的行为反应。

[0007] 多巴胺 D₂受体拮抗在精神分裂症的治疗中被充分确立。自从 1950 年代,多巴胺 D₂受体拮抗是精神病治疗和拮抗 D₂受体的所有有效的抗精神病药的支柱。D₂的效果可能主要通过纹状体、伏隔核和嗅结节中的神经元调节,因为这些区域接收最密集的多巴胺能投射且具有 D₂受体的最强表达 (Konradi, C. 和 Heckers, S. Society of Biological Psychiatry, 2001, 50, 729-742)。

[0008] 在本上下文中,因为 PDE10A 具有所需的表达特性,在纹状体、伏隔核和嗅结节中的神经元中具有高度且相对特异性的表达,PDE10A 抑制可能具有类似于 D₂受体拮抗的效果并因此具有抗精神病效果。

[0009] 虽然预期 PDE10A 抑制部分模拟 D₂受体拮抗,但可能预期其具有不同的特性。除 cAMP 之外, D₂受体具有信号传导组分 (Neve, K. A. 等 Journal of Receptors and Signal Transduction 2004, 24, 165-205), 因此通过 PDE10A 抑制,经 cAMP 干扰可减少强 D₂拮抗所看到的锥体外副作用的风险。相反地, PDE10A 抑制可具有 D₂受体拮抗所看不到的一些效果。PDE10A 也在表达纹状体神经元的 D₁受体中表达 (Seeger, T. F. 等 Brain

Research, 2003, 985, 113-126)。

[0010] 另外,因为D₁受体激动引起对腺苷酸环化酶的刺激并导致cAMP水平的增加,PDE10A抑制可能也具有模拟D₁受体激动的效果。

[0011] 最后,PDE10A抑制不仅增加细胞中的cAMP,而且可能预期增加cGMP水平,因为PDE10A是双特异性磷酸二酯酶。cGMP活化细胞中的许多靶标蛋白(例如cAMP),还与cAMP信号传导途径互相作用。

[0012] 总之,PDE10A抑制可能部分模拟D₂受体拮抗,并因此具有抗精神病的效果,但是其特性可能与典型的D₂受体拮抗剂所观察到的不同。

[0013] PDE10A抑制剂罂粟碱在若干抗精神病药模型中显示具有活性。罂粟碱加强D₂受体拮抗剂氟哌啶醇在大鼠中的僵住效果,但是其自身并没有引起僵住症(W003/093499)。罂粟碱减少大鼠中由PCP诱导的活动过度,但是减少安非他明诱导的活动过度并不明显(W003/093499)。这些模型建议,PDE10A抑制剂具有典型的抗精神病潜力,这将从以上概述的理论考虑所预期。W003/093499进一步公开了选择性PDE10抑制剂用于治疗相关的神经病症和精神病症的用途。此外,PDE10A抑制剂逆转大鼠中注意定势转移(attentional set-shifting)中亚慢性的PCP-诱导的缺陷(Rodefer等,Eur. J. Neurosci. 2005, 4, 1070-1076)。该模型建议PDE10A抑制可能减轻与精神分裂症相关的认知缺陷。

[0014] PDE10A的组织分布显示,PDE10A抑制剂可用于提高表达PDE10A酶的细胞(尤其包含基底神经节的神经元)中的cAMP和/或cGMP的水平,因此本发明的PDE10A抑制剂有用于治疗各种相关的涉及基底神经节的神经精神病症,例如神经病症和精神病症、精神分裂症、双相障碍、精神病和强迫症,且可具有以下益处:不具有不想要的副作用,所述副作用与目前市场上的疗法相关。

[0015] 此外,最近的出版物(W02005/120514、W02005012485、Cantin等,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters17(2007)2869-2873)建议,PDE10A抑制剂可有用于治疗肥胖症和非胰岛素依赖性糖尿病。

[0016] 此外,最近的出版物建议,PDE10A抑制剂可能有用于治疗亨廷顿病(Giampa等,PLoS One2010,5(10),Giampa等,Neurobiology of Disease(2009),34(3),450-456,Hebb等,Current Opinion in Pharmacology2007,7(1),86-92)。

[0017] 关于PDE10A的抑制剂,EP1250923公开了通常的选择性PDE10抑制剂(尤其罂粟碱)用于某些神经病症和精神病症的治疗的用途。

[0018] 在W005/03129和W005/02579中公开了吡咯并二氢异喹啉及其变体作为PDE10的抑制剂。在W005/82883中公开了用作PDE10抑制剂的哌啶基取代的喹啉和异喹啉。W006/11040公开了用作PDE10抑制剂的取代的喹啉和异喹啉化合物。US20050182079公开了喹啉和异喹啉的取代的四氢异喹啉基衍生物,其用作有效的磷酸二酯酶(PDE)抑制剂。尤其,US20050182079涉及所述化合物,其是PDE10的选择性抑制剂。类似地,US20060019975公开了用作有效的磷酸二酯酶(PDE)抑制剂的喹啉和异喹啉的哌啶衍生物。US20060019975也涉及化合物,其是PDE10的选择性抑制剂。W006/028957公开了肉碱衍生物,其作为用于精神病学综合征和神经病学综合征的治疗的PDE10抑制剂。W009/152825公开了苯基咪唑衍生物,其作为用作PDE10抑制剂的化合物。

[0019] 但是, 这些公开内容并不涉及本发明的化合物, 所述本发明的化合物在结构上与任何已知的 PDE10 抑制剂不相关(Kehler, J. 等, Expert Opin. Ther. Patents 2007, 17, 147-158), 并且申请人现已发现其是高度活性的和选择性的 PDE10A 酶抑制剂。

[0020] 本发明提供化合物, 其是 PDE10A 酶抑制剂, 并因此有用于治疗神经变性病和 / 或精神病, 其不对所有患者都有效。所以对可替代的治疗方法保持需求。

[0021] 发明概述

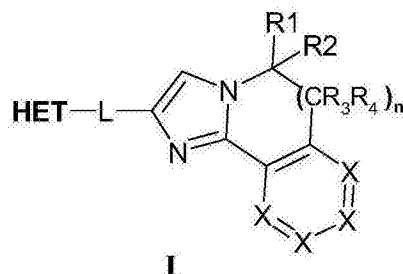
[0022] 本发明的目的是提供化合物, 其是选择性 PDE10A 酶抑制剂。

[0023] 本发明的另一个目的是提供对病人的有效治疗(尤其长期治疗), 而不引起与神经病学病症和精神病症的目前疗法典型相关的副作用。

[0024] 一经阅读本说明书, 本发明的进一步目的将变得明显。

[0025] 因此, 一方面, 本发明涉及式 I 的化合物

[0026]



[0027] 其中

[0028] n 是 0 或 1

[0029] X 选自 CH、CF、COCH₃、COH、和 N; 限制是不多于一个 X 是 N;

[0030] R1 和 R2 各自独立地选自 H; C1-C6 烷基, 例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、异丁基; C1-C6 烷基 (C3-C8) 环烷基, 例如环丙基甲基; C1-C6 羟烷基, 例如羟乙基; C1-C6 烷氧基, 例如甲氧基和乙氧基; CH₂CN; CH₂C(O)NH₂; C1-C6 芳烷基, 例如苯甲基和 4-氯苯甲基; 和 C1-C6 烷基-杂环烷基, 例如四氢吡喃-4-基-甲基和 2-吗啉-4-基-乙基; 卤素, 例如 F; 和羟基;

[0031] R3 和 R4 各自独立地选自 H、OH、F、CH₃ 和 OCH₃。

[0032] 此外, L 是选自 -CH=CH-、-CH₂-S-、-CH₂-CH₂- 和 -S-CH₂- 的连接基团(linker); 和 HET 是含有 2-4 个氮原子的式 II 的杂芳香族基团:

[0033]



[0034] 其中

[0035] Y 可以是 N 或 CH, Z 可以是 N 或 C; 和

[0036] HET 任选地可以被至多三个取代基 R5、R6 和 R7 取代, 所述 R5、R6 和 R7 各自选自 H;

C1-C6 烷基,例如甲基;卤素,例如氯、氟(fluor)或溴;氰基;卤代(C1-C6)烷基,例如三氟甲基;芳基,例如苯基;烷氧基,优选 C1-C6 烷氧基,例如甲氧基、二甲氧基、乙氧基、甲氧基-乙氧基和乙氧基-甲氧基,和 C1-C6 羟烷基,例如 CH₂CH₂OH;和“*”表示连接点。

[0037] 在本发明的优选实施方式中, R1 和 R2 独立地选自 H、OH、F、CH₃和 OCH₃。

[0038] 在本发明的另一优选实施方式中 R5、R6 和 R7 独立地选自 H、CH₃和 OCH₃。

[0039] 在另一优选实施方式中 R1 和 R2 独立地选自 H、OH、F、CH₃和 OCH₃,同时 R5、R6 和 R7 独立选自 H、CH₃和 OCH₃。

[0040] 此外,本发明涉及式 I 或 II 的化合物的互变异构体和药学上可接受的酸加成盐,及其多晶型。

[0041] 在特定实施方式中,本发明涉及单一互变异构体或多晶型的形式的式 I 化合物。

[0042] 在本发明的单独实施方式中,在本申请的实施例中公开的具体化合物中选择式 I 化合物。

[0043] 本发明进一步提供式 I 化合物或其药学上可接受的酸加成盐,其用作药物。

[0044] 另一方面,本发明提供药物组合物,其包含治疗有效量的式 I 化合物、以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0045] 本发明进一步提供式 I 化合物或其药学上可接受的酸加成盐在制备用于治疗神经变性病症或精神病症的药物中的用途。

[0046] 此外,在又一方面,本发明提供治疗患神经变性病症的对象(subject)的方法,其包括给予该对象治疗有效量的式 I 化合物。在又一方面,本发明提供治疗患精神病症的对象的方法,其包括给予该对象治疗有效量的式 I 化合物。在另一个实施方式中,本发明提供治疗患药物成瘾(例如酒精成瘾、安非他明成瘾、可卡因成瘾或阿片成瘾)的对象的方法。

[0047] 发明详述

[0048] 取代基的定义

[0049] 本发明的上下文中所使用的术语“卤基(halo)”和“卤素”可互换地使用,并指氟、氯、溴或碘。

[0050] R1-R7 是由 R1、R2、R3、R4、R5、R6 和 R7 组成的组的短标记。类似地定义 R1-R7 的子集(subsets),例如 R5-R7 表示由 R5、R6、和 R7 组成的组。取代基 R1-R7 的编号也可以用下标来标明,即, R1-R7。类似地,原子(例如碳原子)的数目也可以用 C1-C6 或 C₁-C₆表示,即, 1-6 个碳原子。

[0051] 术语“C₁-C₆烷基”指具有 1-6 个(包括)碳原子的直链或支链的饱和烃。此类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。表达语“C₁-C₆羟烷基”指被一个羟基基团取代的如上所定义的 C₁-C₆烷基基团。术语“卤代(C₁-C₆)烷基”指被至多三个卤素原子取代的如上所定义的 C₁-C₆烷基基团,例如三氟甲基。

[0052] 表达语“C₁-C₆烷氧基”指具有 1-6 个(包括)碳原子的直链或支链的饱和烷氧基基团,其在氧上具有打开的化合价(open valency)。此类基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丁氧基、2-甲基-戊氧基和正己氧基。

[0053] 术语“C₃-C₈环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。表达语“C₁-C₆烷基(C₃-C₈)环烷基”指被直链或支链的 C₁-C₆烷基取代的如上所定义的 C₃-C₈环

烷基。此类基团的实例包括但不限于环丙基甲基。

[0054] 术语“杂环烷基”指含有碳原子和至多三个 N、O 或 S 原子的 4—8 元环。打开的化合价在杂原子或碳原子上。此类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(diazepanyl)。术语“羟基杂环烷基”指被一个羟基基团取代的如上所定义的杂环烷基。术语“C₁-C₆烷基-杂环烷基”指被 C₁-C₆烷基基团取代的如上所定义的杂环烷基。此类基团的实例包括但不限于四氢吡喃-4-基-甲基和 2-吗啉-4-基-乙基。

[0055] 术语“芳基”指任选被如上所定义的卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或卤代(C₁-C₆)烷基取代的苯基环。此类基团的实例包括但不限于苯基和 4-氯苯基。

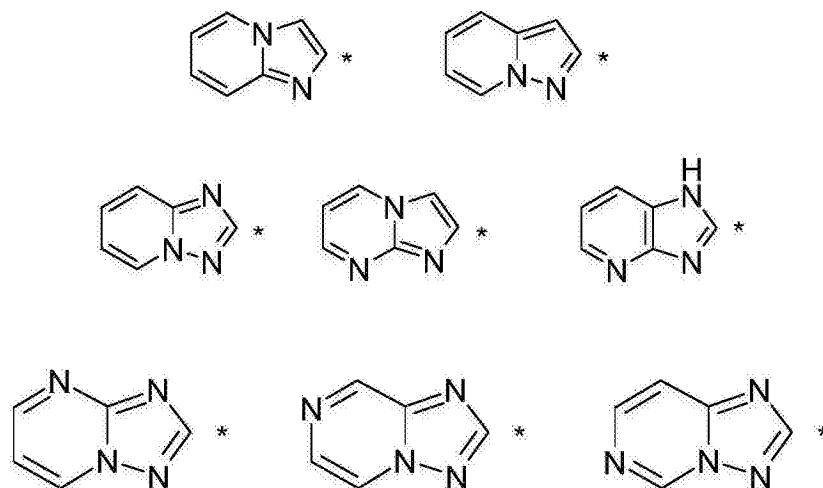
[0056] 术语“C₁-C₆芳烷基”指被直链或支链的 C₁-C₆烷基取代的如上所定义的芳基。此类基团的实例包括但不限于苯甲基和 4-氯苯甲基。

[0057] 另外,本发明进一步提供如下所描述的本发明的某些实施方式。

[0058] 在本发明的一个实施方式中,HET 是含有两个氮原子的式 II 的杂芳香族基团。在本发明的另一个实施方式中,HET 是含有三个氮原子的式 II 的杂芳香族基团。在本发明的又一个实施方式中,HET 是含有四个氮原子的式 II 的杂芳香族基团。

[0059] 优选在下列杂芳香族基团中选择 HET,其中“*”表示连接点:

[0060]



[0061] 在一个具体实施方式中,HET 是 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡嗪。在第二个具体实施方式中,HET 是 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶。在第三个具体实施方式中,HET 是咪唑并 [1, 2-a] 吡啶。在第四个具体实施方式中,HET 是咪唑并 [4, 5-b] 嘧啶。在第五个具体实施方式中,HET 是吡唑并 [1, 5-a] 吡啶。在第六个具体实施方式中,HET 是 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 嘧啶。在第七个具体实施方式中,HET 是 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶。在第八个具体实施方式中,HET 是咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶。

[0062] 在另一个具体实施方式中,HET 是 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶-6-腈。在另一个具体实施方式中,HET 是 1-甲基-1H-苯并咪唑。在另一个具体实施方式中,HET 是 1-苯基-1H-苯并咪唑。在另一个具体实施方式中,HET 是 2-(6-氯-苯并咪唑-1-基)-乙醇。在另一个具体实施方式中,HET 是 5, 7-二甲基-[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶。在另一个具体实施方式中,HET 是 5, 7-二甲基-咪唑并 [1, 2-a] 吡啶。在另一个具体实施方式中,HET 是 5-氯-咪唑并 [1, 2-a] 吡啶。在另一个具体实施方式中,HET 是 5-甲基-咪唑并

[1, 2-a] 吡啶。在另一个具体实施方式中, HET 是 5- 三氟甲基 - 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶。在另一个具体实施方式中, HET 是 6- 溴 -5, 7- 二甲基 -[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶。在另一个具体实施方式中, HET 是 6- 溴 -7- 甲基 -[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶。在另一个具体实施方式中, HET 是 6- 氯 -8- 甲基 -[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶。在另一个具体实施方式中, HET 是 6- 氯 - 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶。在另一个具体实施方式中, HET 是 7- 甲基 -[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶。在另一个具体实施方式中, HET 是 8- 甲基 - 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶。在另一个具体实施方式中, HET 是咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -7- 腈。在另一个具体实施方式中, HET 是 5, 7- 二甲基 -[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 咪啶。

[0063] 典型地, HET 是 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶或 5, 7- 二甲基 - 咪唑并 [1, 2-a] 咪啶或 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 咪啶。

[0064] 在本发明的另一个实施方式中, L 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。在另一个实施方式中 L 是 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 。在又一个实施方式中, L 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。在再一个实施方式中 L 是 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 。

[0065] 在本发明的另一个实施方式中, R1 和 R2 独立地选自 H、OH、F、CH₃、和 OCH₃; 和 R5、R6 和 R7 独立地选自 H、CH₃、和 OCH₃。

[0066] 在一个具体实施方式中, HET 是 5, 8- 二甲基 -[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶; L 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; R1 和 R2 独立地选自 H、OH、F、CH₃、和 OCH₃, 尤其 R1 和 R2 是 H; n=0 和 R3 和 R4 因此不存在; 和 R5、R6 和 R7 独立地选自 H、CH₃、和 OCH₃, 尤其 R5 是 CH₃, R6 是 H 和 R7 是 CH₃。

[0067] 在本发明的单独实施方式中, 在游离碱形式的下列具体化合物、其一种或更多种互变异构体或其药学上可接受的酸加成盐中选择式 I 化合物。

[0068] 前述实施方式中的任意种的具体实施方式中, 化合物的一个或更多个氢原子被氘置换。

[0069] 表 1 罗列了本发明化合物和如在“PDE10A 抑制分析”部分中描述的所测定的相应 IC₅₀ 值。各个化合物构成本发明的单独实施方式:

[0070] 表 1: 本发明化合物和 IC₅₀ 值

[0071]

化合物	PDE10 IC50 (nM)
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	0.4
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	0.69
2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	6.1
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	4.4
{2-[2-(5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶-2-基)-乙基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8-基}-甲醇	6.9
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-7-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	0.18
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5,6-二氢-咪唑并[2,1-a]异噻啉	0.81
2-[2-(5,8-二甲基-7-氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	2.4
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-8-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	3.1
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-7-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	0.29
2-[2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶-5-基]-丙-2-醇	21
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-6-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	1.2
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-9-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	0.79
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-8-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	6.9
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-6-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	0.44
2-[2-(5,8-双(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5,5-二氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	0.4
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-9-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	0.44
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[1',2':1,2]吡咯并[3,4-b]吡啶	46
2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[1',2':1,5]吡咯并[3,4-b]吡啶	3.8
2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基硫烷基甲基)-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	5300
2-[(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)硫烷基甲基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	260
2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基硫烷基甲基)-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶	n.d.

[0072] 在本发明的一个特别实施方式中,本发明化合物具有低于 20nM 的 IC₅₀值,例如在 0.1 - 20nM 范围内,特别在 0.1 - 10nM 范围内,例如在 0.1 - 5nM 范围内或在 0.1 - 1nM 范围内。

[0073] 药学上可接受的盐

[0074] 在本发明也包括化合物的盐,典型地是药学上可接受的盐。此类盐包括药学上可接受的酸加成盐。酸加成盐包括无机酸和有机酸的盐。

[0075] 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、扑酸、双亚甲基水杨酸、乙烷二磺酸、葡萄糖酸、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、和 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其它实例包括在 Berge, S. M. 等, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2 中罗列的药学上可接受的盐,通过引用将其内容并入本文。

[0076] 此外,本发明化合物可与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)以非溶剂化形式和溶剂化形式存在。通常,就本发明目的而言,认为溶剂化形式与非溶剂化形式等效。

[0077] 药物组合物

[0078] 本发明进一步提供药物组合物,其包含治疗有效量的式 I 化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。本发明也提供药物组合物,其包含治疗有效量的在本文的实验部分公开的具体化合物之一、和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0079] 本发明化合物可单独或与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合,以单剂量或多剂量给药。可用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,根据常规技术来配制根据本发明的药物组合物,所述常规技术例如在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版, Gennaro 编辑, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995 中公开的那些。

[0080] 可特别配制药物组合物,用于通过任何合适的途径给药,所述途径例如口服途径、直肠途径、经鼻途径、肺部途径、局部途径(包括口腔途径和舌下途径)、经皮途径、池内途径、腹膜内途径、阴道途径和胃肠外途径(包括皮下途径、肌内途径、鞘内途径、静脉内途径和皮内途径)。据认可,所述途径将取决于待治疗对象的一般状态和年龄、待治疗状况的性质和活性成分。

[0081] 用于口服给药的药物组合物包括固体剂型,例如胶囊、片剂、糖衣丸、丸剂、锭剂、散剂和颗粒剂。适当时,可以制备具有包衣(例如肠包衣)的组合物或可根据本领域众所周知的方法来配制它们以致提供活性成分的控制释放,例如持续释放或延长释放。用于口服给药的液体剂型包括溶液、乳剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。

[0082] 用于胃肠外给药的药物组合物包括无菌的水性和非水性可注射溶液、分散液、混悬剂或乳剂、以及在使用前重构于无菌的可注射溶液或分散液中的无菌散剂。其它合适的给药形式包括但不限于栓剂、喷雾剂、软膏剂、霜剂、凝胶剂、吸入剂、皮肤用贴剂和植入物。

[0083] 典型的口服剂量在每天约 0.001—约 100mg/kg 体重的范围。典型的口服剂量也在每天约 0.01—约 50mg/kg 体重的范围。典型的口服剂量进一步在每天约 0.05—约 10mg/kg 体重的范围。通常以一个或更多个剂量给予口服剂量,典型地,每天 1—3 剂量。精确的剂量将取决于给药的频率和模式、所治疗的对象性别、年龄、体重和一般状态、所治疗状况的性质和严重性和待治疗的任何伴发的疾病、以及其它对本领域技术人员来说明显的因素。

[0084] 也可通过本领域技术人员已知的方法使制剂以单位剂型呈现。用于举例说明目的,用于口服给药的典型单位剂型可含有约 0.01—约 1000mg,约 0.05—约 500mg,或约 0.5mg—约 200mg。

[0085] 对于胃肠外途径,例如静脉内途径、鞘内途径、肌内途径和类似给药途径,典型的剂量是用于口服给药的剂量的一半的数量级。

[0086] 本发明也提供制备药物组合物的方法,其包括混合治疗有效量的式 I 化合物和至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。在本发明的一个实施方式中,前述方法中使用的化合物是在本文的实验部分中公开的具体化合物之一。

[0087] 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效用的化合物的酸加成盐。当式 I 化合物含有游离碱时,以常规方式,通过用摩尔等量的药学上可接受的酸处理式 I 的游离碱的溶液或混悬剂来制备此类盐。合适的有机酸和无机酸的代表性实例如上文所述。

[0088] 对于胃肠外给药,可使用式 I 化合物在无菌的水溶液、水性丙二醇、水性维生素 E

或芝麻或花生油中的溶液。如果必要,应将此类水溶液适当地缓冲,并且首先用足够的盐水或葡萄糖使得液体稀释剂等渗压。该水溶液特别适合于静脉内给药、肌肉给药、皮下给药和腹膜内给药。可使用本领域技术人员已知的标准技术,容易地将式 I 化合物并入已知的无菌水性介质中。

[0089] 合适的药用载体包括惰性的固体稀释剂或填料、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(terra alba)、蔗糖、环糊精、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸和纤维素的低级烷基酯。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、聚氧化乙烯和水。类似地,载体或稀释剂可包括本领域已知的任何持续释放的材料,例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。然后以适用于所公开的给药途径的各种剂型容易地给予通过组合式 I 化合物和药学上可接受的载体而形成的药物组合物。通过药学领域已知的方法,制剂可便利地以单位剂型呈现。

[0090] 适用于口服给药的本发明的制剂,可以诸如胶囊或片剂的离散单位呈现,其各自含有预定量的活性成分,且任选含有合适的赋形剂。此外,可经口利用的制剂可以是以下形式:散剂或颗粒剂、在水性或非水性液体中的溶液或混悬剂、或水包油或油包水的液体乳剂。

[0091] 如果固体载体用于口服给药,则制剂可以是压片的、以粉末或颗粒形式置于硬明胶胶囊内,或其可以是片剂或锭剂的形式。固体载体的量广泛地变化但在每剂量单位约 25mg 至约 1g 的范围内。如果使用液体载体,则制剂可以是以下形式:糖浆、乳剂、软明胶胶囊或无菌的可注射液体,例如水性或非水性液体的混悬剂或溶液。

[0092] 本发明的药物组合物可通过本领域的常规方法来制备。例如,可制备片剂,可通过将活性成分与普通佐剂和 / 或稀释剂混合,随后在常规压片机中压缩该混合物来制备片剂。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。可使用常用于此类目的的任何其它佐剂或添加剂,例如着色剂、矫味剂、防腐剂等,前提是它们与活性成分相容。

[0093] 病症的治疗

[0094] 如上所述,式 I 化合物是 PDE10A 酶抑制剂,因此有用于治疗相关的神经病症和精神病症。

[0095] 因而本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的酸加成盐,以及含有此类化合物的药物组合物,用于治疗人中的神经变性病症、精神病症或药物成瘾。

[0096] 在本发明的一个实施方式中,神经变性病症或状况涉及人中纹状体的中等多棘神经元的神经变性。在本发明的一个具体实施方式中,神经变性病症或状况是亨廷顿病。在进一步的实施方式中,所述病症是与多巴胺激动剂疗法相关的运动障碍。

[0097] 在一个实施方式中,精神病症选自精神分裂症,例如偏执狂型、错乱型、紧张型、未分化型、或残留型;精神分裂症样障碍;分裂情感性障碍,例如妄想型或抑郁型;妄想性精神障碍;药物诱发性精神病性精神障碍,例如由酒精、安非他明、大麻、可卡因、致幻剂、吸入剂、阿片样物质或苯环利定诱发的精神病;偏执狂类型的人格障碍;和精神分裂样类型的人格障碍。

[0098] 本发明进一步提供治疗人的药物成瘾,例如酒精、安非他明、可卡因、或阿片制剂

成瘾的方法,该方法包括给予所述人有效治疗药物成瘾的一定量的式 I 化合物。

[0099] 本文中使用的术语“药物成瘾”表示对药物的异常渴望,并通常表征为动机失调(motivational disturbances),例如服用所渴望的药物的强迫性冲动和强烈的药物渴望的发作。

[0100] 药物成瘾被广泛地认为是病理状态。成瘾障碍涉及剧烈的(acute)药物使用的进展至觅药行为的发展,容易复发、和对天然有益的刺激的降低的、减缓的反应能力。例如,The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第四版(DSM-IV)分类了成瘾的三个阶段:先占(preoccupation)/预期、沉湎(binge)/兴奋、和脱瘾病(withdrawal)/负面情感。这些阶段分别到处表征为获得该物质的持续的渴望和先占;使用超过体验兴奋效果所必需的该物质;以及经历耐受、戒断症状、和减少的对正常的生活活动的动机。

[0101] 根据本发明可治疗的其它病症是强迫观念性(obsessive)/强迫性障碍、非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)、和图雷特综合征和其它抽搐障碍、以及注意缺陷/多动障碍(ADHD)。

[0102] 在治疗本发明化合物对其有效用的疾病或状况中,式 I 化合物或其药学上可接受的盐可与一种或更多种其它药物(包括典型的和非典型的抗精神病药剂(antipsychotic agent))联合使用,其中药物联合在一起比单独的任一药物更安全或更有效。另外,本发明的化合物可与一种或更多种治疗、预防、控制、改善、或降低副作用风险或本发明化合物的毒性的其它药物联合使用。本发明的组合、应用和治疗方法还在治疗未能充分反应的患者或抵抗其它已知治疗的患者中提供优势。

[0103] 可通过通常使用的途径和量,因此与本发明的化合物同时地或按序给予此类其它药物。因此,本发明的药物组合物包括除本发明的化合物之外,还含有一种或更多种其它活性成分的那些组合物。可作为单位剂型组合产品的一部分、或作为试剂盒或治疗规程给予该组合,其中以作为治疗方案的一部分的单独剂型(separate dosage form)给予一种或更多种额外的药物。

[0104] 本文中使用的术语“精神安定药剂”指具有抗精神病剂药物的认知和行为效果的药物,所述抗精神病剂药物减少精神病患者的意识错乱、妄想、幻觉、和精神运动性躁动。精神安定药剂也已知为主要的安定药和抗精神病药,其包括但不限于:典型的抗精神病药,包括吩噻嗪类,其进一步划分为脂肪族化合物、哌啶类和哌嗪类、噻吨类(例如氯噻吨(cisordinol))、丁酰苯类(例如氟哌啶醇)、二苯并氧氮杂葑类(例如洛沙平)、二氢吲哚酮类(例如吗茛酮)、二苯基丁基哌啶类(例如匹莫齐特)和非典型的抗精神病药,包括苯并异噁唑类(例如利培酮)、舍吲哚、奥氮平、喹硫平、奥沙奈坦和齐拉西酮。

[0105] 用于本发明中的特别优选的精神安定药剂是舍吲哚、奥氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氯氮平、齐拉西酮和奥沙奈坦。

[0106] 除非另外指出,本文中使用的“神经变性病症或状况”指由中枢神经系统中的神经元的功能不良和/或死亡引起的病症或状况。

[0107] 可通过给予药剂来促进这些病症和状况的治疗,所述药剂预防在这些病症或状况中处于风险中的神经元的功能不良或死亡,和/或以诸如补偿由处于风险中的神经元的功能不良或死亡引起的功能损失的方式来增强受害的或健康的神经元的功能。本文中所用

的术语“神经营养剂(neurotrophic agent)”指具有这些性质中的一些或所有的物质或药剂。

[0108] 因此所有本文中引用的参考文献(包括出版物、专利申请和专利),通过引用将其全部内容并入本文,以如同单独地和特别地指明各个文献通过引用并入相同的程度,并陈述其全部内容(至由法律允许的最大程度)。

[0109] 本文中使用的标题和副标题只是为了方便起见,不应认为是以任何方式限制本发明。

[0110] 在本说明书中任何及所有的实例、或示例性语言(包括“例如”(“for instance”, “for example”, “e.g.”)和“同样地”(“as such”))的使用仅仅意欲更好地阐明本发明,除非另外指明,并不造成对本发明范围的限制。

[0111] 本文中专利文献的引用和并入只是为了方便起见,并不反映此类专利文献的合法性、专利性和/或实施性的任何观点。

[0112] 应理解,本文中提及的本发明的各方面、实施方式、实现(implementations)和特征可单独地要求保护或以任何组合要求保护,如在下列非限制性实施例中举例说明的。

[0113] 本发明包括本文随附的权利要求书中叙述的主题的可适用法律所允许的所有修改和等同物。

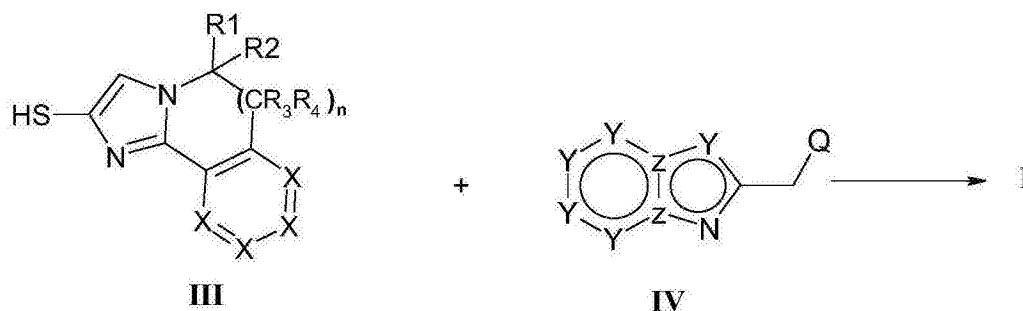
[0114] 实验部分

[0115] 本发明化合物的制备

[0116] 本发明的通式 I 化合物可如下列反应方案中所描述来制备。

[0117] 其中 L 是 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 的式 I 化合物可通过将式 III 的亲核试剂与式 IV 的亲电子试剂偶联来制备,其中 Q 是离去基团,例如 Cl、Br、I、甲磺酰基、4- 甲苯磺酰基,如方案 1 中所示。

[0118]



[0119] 方案 1

[0120] 典型地在例如 1- 丙醇、甲苯、DMF、或乙腈的溶剂中,任选在碳酸盐碱(例如碳酸钾)或叔胺碱(例如三乙胺或二异丙基乙胺(DIPEA))的存在下,在约 0°C —约 200°C 范围的温度下,任选在封闭容器中于压力下进行该反应。其它合适的溶剂包括苯、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、2- 丙醇和二甲苯。或者,可使用溶剂混合物,例如甲苯/2- 丙醇。

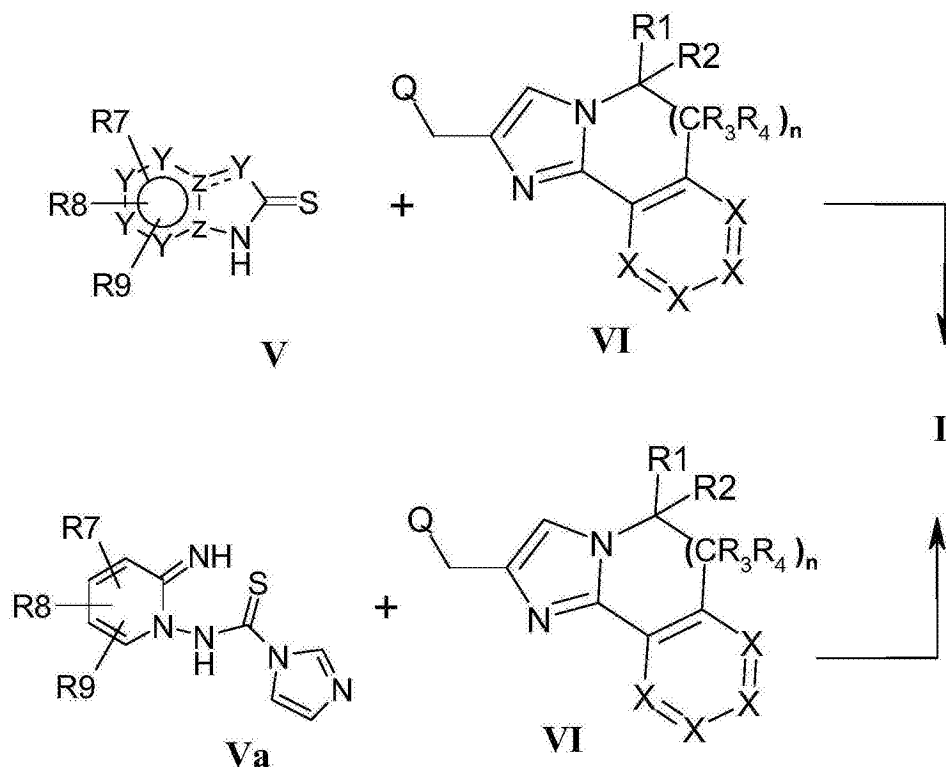
[0121] 式 III 的硫醇-化合物可由类似于文献中描述的那些的方法制备,所述文献例如 Journal of Heterocyclic Chemistry 1977 14(5), 889-92, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry 1979, 5, 1132-6, Journal of the Chemical Society, Perkin

Transactions1:Organic and Bio-Organic Chemistry1997, 20, 2983-2988, Organic&Biomolecular Chemistry2009, 7, 128-134。

[0122] 一些式 IV 的亲电子试剂是可商购的,很多其它的 IV 的亲电子试剂在现有技术中是已知的,参见例如 JP59176277 和 US2010016303。也可通过用本领域技术人员化学家已知的方法将相应的伯醇转化成所述离去基团来制备亲电子试剂 IV,其中 Q 是离去基团,例如 Cl、Br、I、甲磺酰基、4- 甲苯磺酰基。所述方法可例如选自任选在合适的溶剂(例如二氯甲烷或 1,2- 二氯乙烷)的存在下,且任选在碱(例如三乙胺、二异丙基乙胺、或吡啶)的存在下,使相应的伯醇化合物与亚硫酸酐、三氯化磷、三溴化磷、甲磺酰氯、或 4- 甲苯磺酰氯反应。或者,可通过以下方式来制备式 IV 的亲电子试剂:在合适的温度(例如室温或回流)下,使可商购的杂芳香族胺与 1,3- 二卤代丙酮(例如 1,3- 二氯丙酮)在合适的溶剂(例如 1,2- 二甲氧基乙烷或乙醇)中反应。一些式 IV 的亲电子试剂是可商购的,很多其它的 IV 的亲电子试剂为本领域已知,参见例如 Tsuchiya, T. ;Sashida, H. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1980, 1109-1110 ;Tsuchiya, T. ;Sashida, H;Konoshita, A. Chem. Pharm. Bull. 1983, 31, 4568-4572。

[0123] 如方案 2 中所示,其中 L 是 -S-CH₂- 的式 I 化合物可通过偶联式 V 或 Va 的亲核试剂和式 VI 的亲电子试剂来制备,其中 Q 是离去基团,例如 Cl、Br、I、甲磺酰基、4- 甲苯磺酰基。在 V 和 Va 与 VI 之间的反应中,用 VI 将 V 或 Va 的硫原子烷基化,和形成三唑环的环闭合,在一罐程序(one-pot procedure)中都发生在相同的反应条件下。

[0124]



[0125] 方案 2

[0126] 典型地在溶剂(例如 1- 丙醇、甲苯、DMF 或乙腈)中,任选在碳酸盐碱(例如碳酸钾)或叔胺碱(例如三乙胺或二异丙基乙胺 (DIPEA))的存在下,在约 0℃ 约 200℃ 范围的温度下,任选在封闭容器中于压力下进行该反应。其它合适的溶剂包括苯、氯仿、二噁烷、乙酸乙

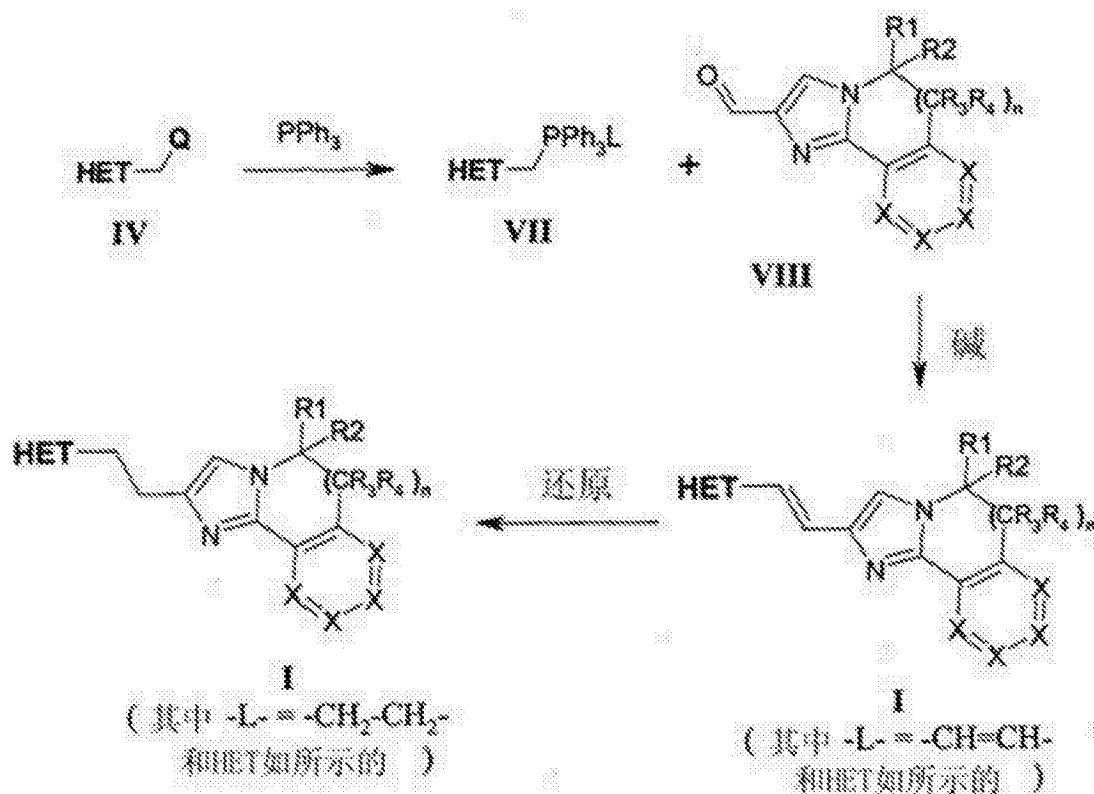
酯、2-丙醇和二甲苯。或者,可使用溶剂混合物,例如甲苯/2-丙醇。

[0127] 式 V 的化合物是可商购的或可如文献中所描述的来制备,所述文献参见例如 Brown 等 Aust. J. Chem. 1978, 31, 397-404; Yutilov 等 Khim. Geter. Soedin. 1988, 799-804; Wilde 等 Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, 5, 167-172; Kidwai 等 J. Korean Chem. Soc. 2005, 49, 288-291。可如 W096/01826 中所描述的,通过与硫代羰基二咪唑在合适的溶剂(例如氯仿)中,在合适的温度(例如室温或 +40℃)下反应,从相应的 1,2-二氨基吡啶来制备式 Va 的化合物。通过与合适的 N-氨化试剂(例如邻-(2,4,6-三甲苯基磺酰基)羟胺)在合适的溶剂(例如氯仿)中,在合适的温度(例如 0℃或室温)下反应,可容易地从相应的可商购的 2-氨基吡啶获得必需的 1,2-二氨基吡啶,参见 W096/01826。

[0128] 可如在例如 Venkatesan, A. 等 ChemMedChem 2008, 3, 1658-1661 中所描述的来制备式 VI 化合物。

[0129] 可通过方案 3 中所示的反应顺序来制备其中 L 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 的式 I 化合物。

[0130]



[0131] 方案 3

[0132] 具体地,可通过以下方式来制备其中 L 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 的式 I 化合物:通过使用过渡金属催化剂(例如钯金属)连同氢源(例如氢气、碳酸氢铵、或环己二烯)进行氢化反应来还原其中 L 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 的式 I 的烯烃。可在合适的溶剂(例如四氢呋喃)中,在合适的碱(例如 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯)的存在下,通过式 VII 的磷盐与式 VIII 的醛之间的 Wittig 反应来制备所述其中 L 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 的式 I 的烯烃。通过以下方式容易地制备式 VII 的磷盐:通过用本领域技术人员化学家已知的方法,使式 IV 的化合物(见以上方案 1)与三苯基磷反应。通过文献(例如 Venkatesan, A. 等, ChemMedChem 2008, 3, 1658-1661)

中描述的方法可得到式 VIII 的醛。

[0133] 一般方法

[0134] 用下列方法获得分析性 LC-MS 数据：

[0135] 使用配备有大气压光致电离的 PE Sciex API150EX 仪器和 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系统。柱：具有 3.5 微米粒度的 4.6x30mm Waters Symmetry C18 柱；柱温：60℃；溶剂系统：A= 水 / 三氟乙酸 (99.95 : 0.05) 和 B= 甲醇 / 三氟乙酸 (99.965 : 0.035)；方法：使用 2.4 分钟内 A:B=83:17 至 0:100 以及 3.0mL/ 分钟的流速的线性梯度洗脱。

[0136] 在具有大气压化学电离的 PE Sciex API150EX 仪器上实施制备性 LC-MS- 纯化。柱：具有 5 微米粒度的 50X20mm YMC ODS-A；方法：使用在 7 分钟内 A:B=80:20 至 0:100 以及 22.7mL/ 分钟的流速的线性梯度洗脱。通过分流 MS 检测 (split-flow MS detection) 来实施级分收集 (Fraction collection)。

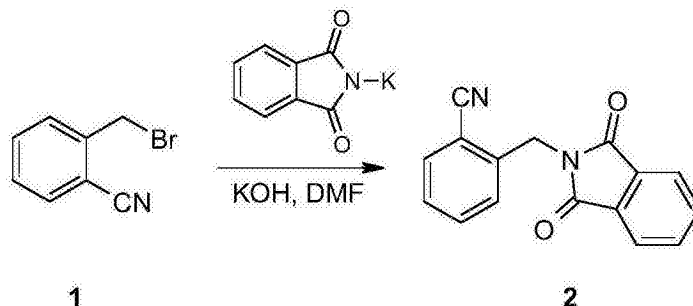
[0137] 在 Bruker Avance AV500 仪器上在 500.13MHz 处，或在 Bruker Avance Ultrashield plus 仪器上在 600.16MHz 处记录 ^1H NMR 波谱。使用 TMS 作为内部参考标准。化学位移值以 ppm 表示。下列缩写用于 NMR 信号的多重性：s= 单重峰、d= 双重峰、t= 三重峰、q= 四重峰、qui= 五重峰、h= 七重峰、dd= 双二重峰、dt= 双三重峰、dq= 双四重峰、td= 三双重峰、tt= 三三重峰、m= 多重峰、brs= 宽单重峰和 br= 宽信号。

[0138] 缩写按照 ACS 风格指南：“The ACS Styleguide - A manual for authors and editors” Janet S. Dodd 编辑，1997，ISBN:0841234620。

[0139] 中间体的制备

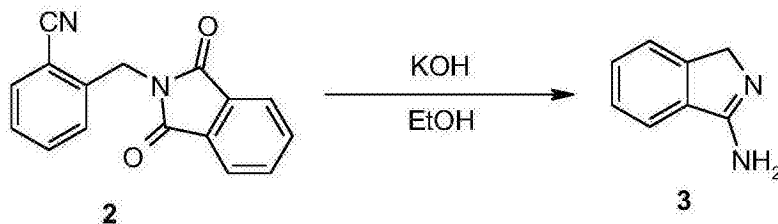
[0140] 5H-咪唑并 [2,1-a] 异吲哚 -2- 甲醛 (carbaldehyde)

[0141]



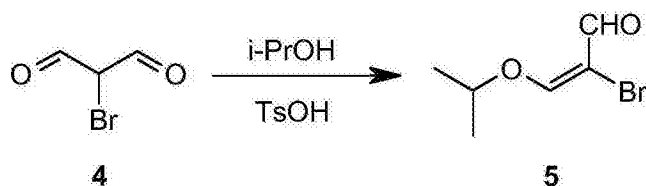
[0142] 将化合物 1 (19g, 0.097mol) 和邻苯二甲酰亚胺钾 (18g, 0.097mol) 在 DMF (100mL) 中的溶液在 100℃ 下加热 1 小时。将该混合物倒入水 (500mL) 中，过滤固体并用水洗涤。将固体真空干燥，获得化合物 2 (21g, 产率：65%)，为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3)： δ 7.89-7.87 (m, 2H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.67 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.51 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.09 (s, 2H)。

[0143]



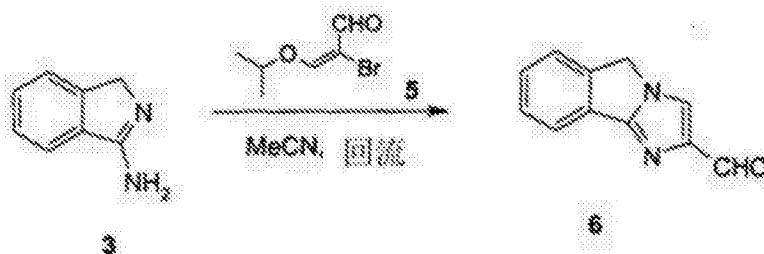
[0144] 将化合物 2 (21g, 0.080mol) 和 KOH (13g, 0.230mol) 在 EtOH (150mL) 中的混合物在 80℃ 下加热 0.5 小时。将稠混合物冷却并过滤。将滤液用水 (1L) 稀释并用 EtOAc (200mL × 2) 萃取。合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到粗制化合物 3 (8.05g, 63%), 为棕色固体。

[0145]



[0146] 将化合物 4 (3.9g, 26.9mmol)、i-PrOH (7.8mL)、TsOH·H₂O (73mg, 0.38mmol) 和己烷 (49mL) 的混合物蒸馏 (大气压、反应温度 67℃), 以除去溶剂, 将其余 27mL 溶液进一步真空蒸馏 (约 8.5kPa、反应温度 25℃), 得到粗制产品 5 (5.0g), 为棕色液体, 其不稳定并直接在下一步骤中使用。

[0147]



[0148] 将粗制化合物 3 (8.05g, 0.061mol) 和粗制化合物 5 (11.8g, 0.061) 的溶液在室温下搅拌 20 小时, 然后将碳酸钾 (16.8g, 122mmol) 加入到该混合物中并加热至回流, 保持 2 小时。将反应溶液浓缩, 通过硅胶柱色谱 (正庚烷/EtOAc, 1:1 至 100%EtOAc) 纯化残余物, 以得到 6 (2.00g, 产率: 6.95%), 为黄色固体。¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.89 (s, 1H), 7.88–7.83 (m, 2H), 7.45–7.43 (m, 2H), 7.39–7.37 (m, 1H), 4.93 (s, 2H)。

[0149] 以相似的方法制备下列中间体:

[0150] 7-氟-5H-咪唑并 [2,1-a] 异吡啶-2-甲醛, ¹HNMR (600MHz, CDCl₃): δ 9.93 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.91–7.89 (m, 1H), 7.26–7.21 (m, 2H), 5.03 (s, 2H)。LC-MS (MH⁺): m/z=203.0, t_R (分钟)=0.53。

[0151] 8-氟-5H-咪唑并 [2,1-a] 异吡啶-2-甲醛, ¹HNMR (600MHz, CDCl₃): δ 9.94 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H), 7.16 (td, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 5.02 (s, 2H)。LC-MS (MH⁺): m/z=203.1, t_R (分钟)=0.64。

[0152] 7-甲氧基-5H-咪唑并 [2,1-a] 异吡啶-2-甲醛, ¹HNMR (600MHz, CDCl₃): δ 9.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86–7.83 (m, 1H), 7.05–7.02 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。LC-MS (MH⁺): m/z=215.0, t_R (分钟)=0.47。

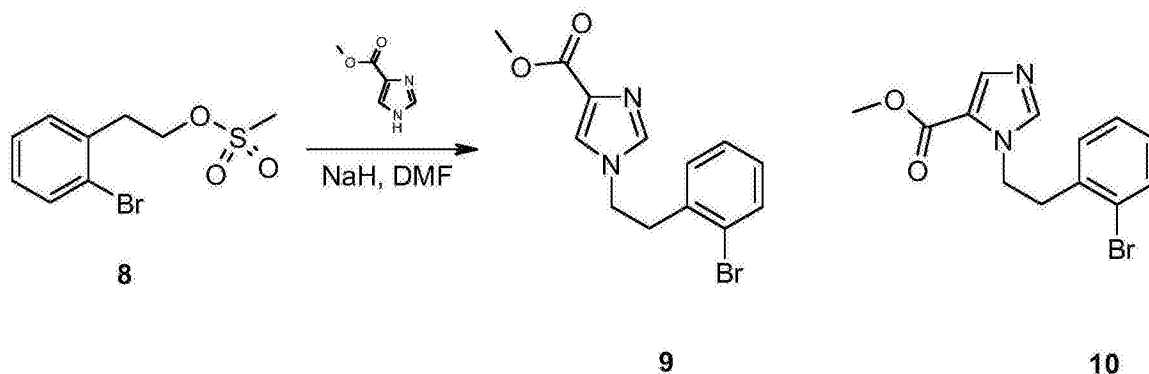
[0153] 5,6-二氢-咪唑并 [2,1-a] 异喹啉-2-甲醛

[0154]



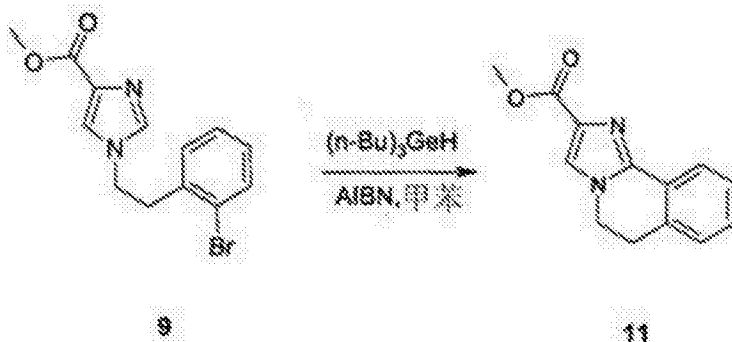
[0155] 用三乙胺 (10.2mL, 0.073mol) 处理化合物 7 (4.92g, 0.037mol) 在甲苯 (100mL) 中的溶液, 并将溶液冷却至 0℃。加入甲磺酰氯 (2.87mL, 0.037mol), 在该温度下搅拌 10 分钟后, 让使溶液变温热至室温并搅拌 16 小时。将该混合物倒入水 (250mL) 中, 并用 DCM (250mL×2) 萃取。合并的有机层经 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到粗制化合物 8 (7.05g), 为棕色液体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.59 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.38 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.23 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.43 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.14 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.12 (s, 3H)。

[0156]



[0157] 将 4-咪唑羧酸甲酯 (1.09g, 8.62mmol) 缓慢加入到氢化钠 (在油中的 60% 分散液, 0.52g, 13mmol) 在 DMF (40mL) 中的悬浮液中。将该混合物加热至 80℃ 并在该温度下搅拌 1 小时。将化合物 8 (3.61g, 12.90mmol) 在 DMF 中 (20mL) 中的溶液在该温度下逐滴加入到反应混合物中, 并在 80℃ 搅拌反应混合物另外 12 小时。将冷却的混合物过滤, 真空去除挥发物, 并通过硅胶柱色谱 (100% 正庚烷至 100% EtOAc) 纯化残余物, 得到化合物 10 (0.91g, 34%), 为黄色半固体, 第一 LC-MS (MH^+): $m/z=311.3$, t_R (分钟)=1.15, 然后是化合物 9 (1.38g, 产率: 51%), 为黄色固体, LC-MS (MH^+): $m/z=311.3$, t_R (分钟)=1.16。

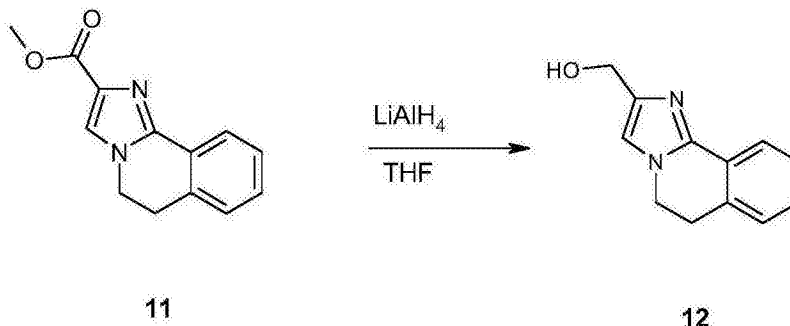
[0158]



[0159] 向用氩气脱气并加热至 100℃ 的 1-[2-(2-溴苯基)乙基]-1H-咪唑-4-羧酸甲酯 (1.38g, 4.46mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液中加入用氩气脱气的三丁基氢化锗在甲苯

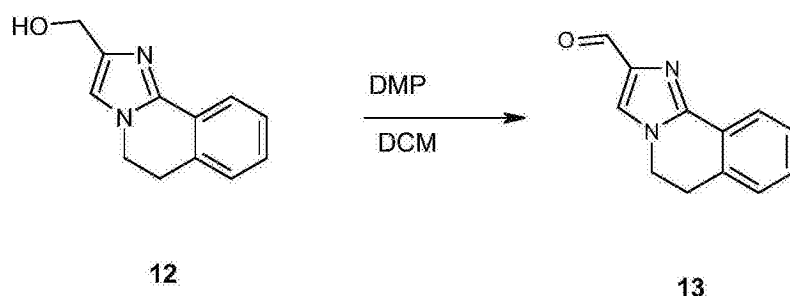
(10mL) 中的溶液。加入 2, 2'-偶氮-双-异丁腈 (0.88g, 5.36mmol), 并在 110℃ 搅拌反应液 16 小时。加入另外的 2'-偶氮-双-异丁腈 (0.88g, 5.36mmol), 并在 110℃ 搅拌反应液 4 小时。通过倒入 1M HCl 溶液 (100mL) 中来猝灭反应, 分离两相, 并用正庚烷 (2x100mL) 处理萃取水相。将水相用饱和碳酸氢钠溶液碱化并用 DCM (3x100mL) 萃取。合并的有机物经 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空去除挥发物, 通过硅胶柱色谱 (100% 正庚烷至 100% EtOAc) 纯化残余物, 得到化合物 11 (124mg, 13%), LC-MS (MH^+): $m/z=229.2$, t_R (分钟)=0.86。

[0160]



[0161] 在氮气氛下, 向 5, 6-二氢咪唑并 [2, 1-a] 异喹啉-2-羧酸甲酯 (210mg, 0.92mmol) 在 THF (9.6mL) 中的溶液中加入在 THF (1.1mL) 中的 1M LiAlH_4 溶液, 并将该溶液在室温下搅拌 2 小时。先后加入水 (0.5mL) 和 EtOAc (50mL), 该溶液经 MgSO_4 干燥、过滤, 真空去除挥发物, 得到化合物 12 (177mg, 96%), LC-MS (MH^+): $m/z=201.2$, t_R (分钟)=0.29。

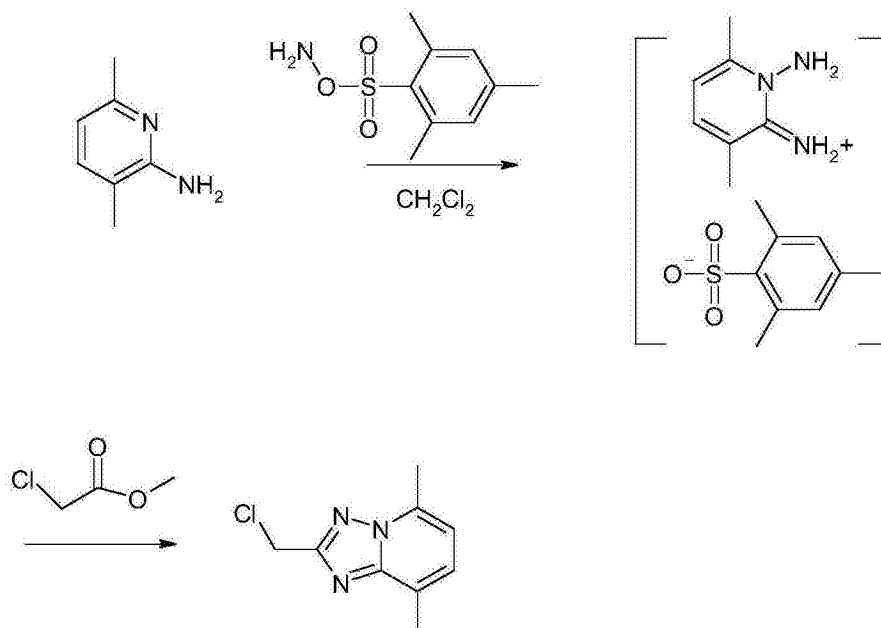
[0162]



[0163] 在氩气氛下, 向 (5, 6-二氢咪唑并 [2, 1-a] 异喹啉-2-基)-甲醇 (177mg, 0.88mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液加入戴斯-马丁高碘烷 (periodinane) (41mg, 0.97mmol), 并将该溶液在室温下搅拌 2 小时。反应液用 EtOAc (100mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠溶液 (3x50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空去除挥发物, 得到粗制化合物 13 (165mg, 94%), LC-MS (MH^+): $m/z=199.0$, t_R (分钟)=0.55。

[0164] 2-氯甲基-5, 8-二甲基-[1, 2, 4]三唑并 [1, 5-a] 吡啶

[0165]



[0166] 在 0°C 下, 向 3,6-二甲基-2-吡啶胺 (2.00g, 16.4mmol) 在 50mLDCM 中的溶液中逐滴加入羟基胺-2,4,6-三甲基-苯磺酸盐 (4.22g, 19.6mmol) 在 50mL CH_2Cl_2 中的溶液, 搅拌该混合物并使其温热至室温。蒸发溶剂并将残余物溶解在 80mLMeOH 中, 然后用 DBU (3.43mL, 22.9mmol) 处理, 并搅拌溶液 5 分钟。加入氯乙酸甲酯 (1.44mL, 16.4mmol) 之后, 在室温下搅拌所得混合物 48 小时。减压浓缩之后, 将残余物用水 (100mL) 稀释并用 EtOAc (3x100mL) 萃取。合并的有机层用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥、过滤、并真空浓缩。通过硅胶柱色谱 (石油醚/EtOAc=2/1) 纯化残余物, 以 82% 产率得到 2.65g 2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS (MH^+): $m/z=195.9$, t_r (分钟)=1.14。

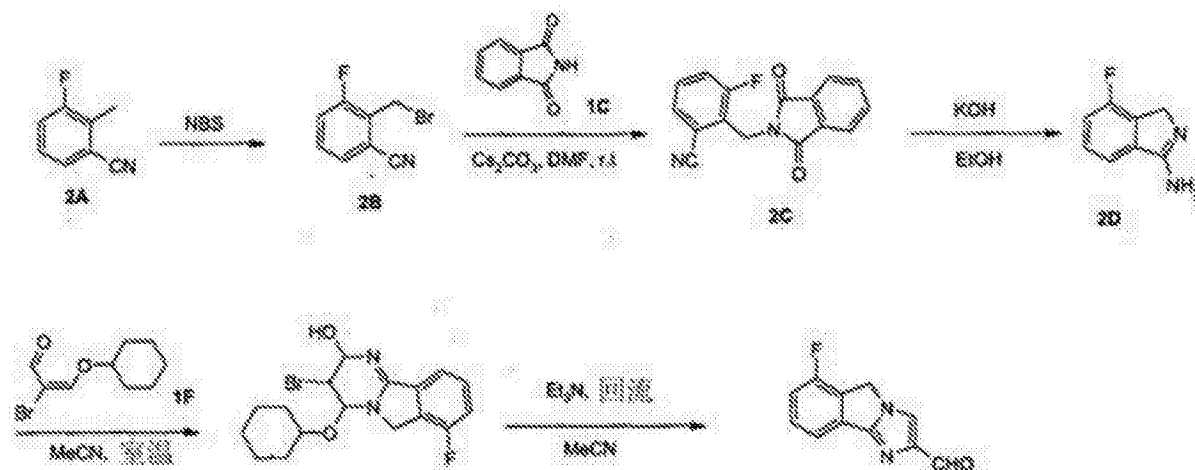
[0167] 类似地制备下列的中间体:

[0168] 2-氯甲基-5-甲基-[1,2,4]-三唑并[1,5-a]吡啶, 得自 2-氨基-6-甲基吡啶。28% 产率, LC-MS: $m/z=181.8$ (MH^+), $t_r=0.64$ 分钟

[0169] 2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]-三唑并[1,5-a]吡啶, 得自 2-氨基-3,6-二甲基吡啶。60% 产率, $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), LC-MS: $m/z=196.9$ (MH^+), $t_r=0.64$ 分钟

[0170] 6-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吲哚-2-甲醛

[0171]



[0172] 将 NBS (72.5g, 0.408mol) 和 AIBN (1.2g, 0.037mol) 加入化合物 2A (50g, 0.37mol) 在 CCl_4 (500mL) 中的溶液, 将该反应溶液回流过夜, TLC 显示该反应已完成, 将反应溶液过滤并真空浓缩, 获得粗制产品, 通过快速二氧化硅色谱 (flash silica chromatography) (用石油醚 / EtOAc (500:1) 洗脱) 将其纯化, 得到作为白色固体的所需化合物 2B (30g, 产率: 40%)。

[0173] 将 Cs_2CO_3 (150g, 0.46mol) 加入到化合物 2B (60g, 0.28mol) 和化合物 1C (78g, 0.44mol) 在 DMF (500mL) 中的溶液中。在室温 (12°C) 下搅拌混合物 2 小时。TLC 显示所有原料 2B 被完全消耗。将该混合物倒入水 (2L) 中, 过滤沉淀的产物, 用水 (500mL) 和甲醇 (500mL) 洗涤, 得到作为白色固体的产物 2C (85g, 产率: 92%)。

[0174] 将化合物 2C (130g, 0.466mol) 和 KOH (80g, 1.43mol) 在 EtOH (1.8L) 中的混合物在 90°C 下加热 0.5 小时。TLC 显示反应完全。冷却并过滤混合物, 真空浓缩微黄色的滤液, 获得棕色固体, 用 EtOAc (1L) 和水 (300mL) 将其稀释, 用 EtOAc (300mLx5) 萃取水层, 合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 获得作为棕色固体的产物 2D (65g, 粗产物), 其对于下一步反应而言是足够纯的。化合物 2D (25g, 粗产物) 和化合物 1F (43g, 0.185mol) 在无水 CH_3CN (500mL) 中的混合物在室温 (27°C) 下搅拌过夜。将所得混合物过滤并用 MeCN 洗涤, 且在真空干燥, 得到化合物 2E (37g, 产率: 85%)。将化合物 2E (23g, 60mmol) 和 Et_3N (7.27g, 72mmol) 在无水 CH_3CN (400mL) 中的溶液在 90°C - 100°C 下搅拌回流 18 小时。浓缩反应溶液。残余物用 EtOAc 稀释, 并用 20% 碳酸氢钾水溶液洗涤。过滤通过硅藻土垫之后, 干燥 (MgSO_4) 有机层并在真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (用 PE:EtOAc=5:1 洗脱) 纯化残余物, 获得作为微黄色固体的 6-氟-5H-咪唑并 [2,1-a] 异吲哚-2-甲醛 (1.1g, 产率: 10%)。 ^1H NMR (CDCl_3 400MHz): δ 9.9 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.04 (s, 2H)。

[0175] 以相似的方法制备下列中间体:

[0176] 5H-咪唑并 [2,1-a] 异吲哚-2-甲醛

[0177] 7-氟-5H-咪唑并 [2,1-a] 异吲哚-2-甲醛

[0178] 8-氟-5H-咪唑并 [2,1-a] 异吲哚-2-甲醛

[0179] 9-氟-5H-咪唑并 [2,1-a] 异吲哚-2-甲醛

[0180] 6-甲氧基-5H-咪唑并 [2,1-a] 异吲哚-2-甲醛

[0181] 7-甲氧基-5H-咪唑并 [2,1-a] 异吲哚-2-甲醛

[0182] 8-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶-2-甲醛

[0183] 9-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶-2-甲醛

[0184] 5H-咪唑并[1',2':1,5]吡咯并[3,4-b]吡啶-2-甲醛(即,6-氮杂-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶-2-甲醛)

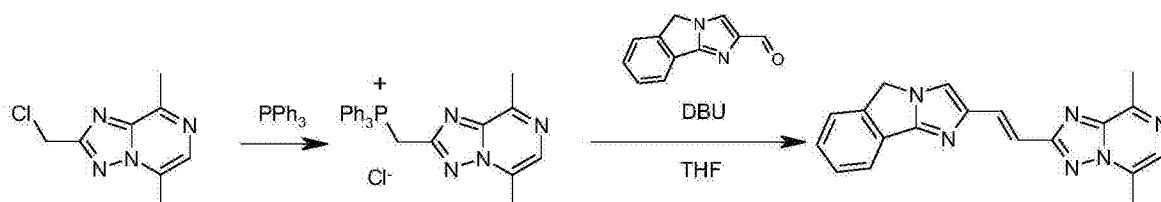
[0185] 8H-3,6,8a-三氮杂-环戊二烯并[a]茚-2-甲醛(即,7-氮杂-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶-2-甲醛)

[0186] 8H-3,5,8a-三氮杂-环戊二烯并[a]茚-2-甲醛(即,8-氮杂-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶-2-甲醛)

[0187] 5H-咪唑并[1',2':1,2]吡咯并[3,4-b]吡啶-2-甲醛(即,9-氮杂-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶-2-甲醛)

[0188] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙烯基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶

[0189]



[0190] 将2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(1.351g,6.87mmol)和三苯基膦(1.80g,6.87mmol)在150mL乙腈中的溶液在回流下加热12小时。真空去除溶剂,并将残余物悬浮在醚中、过滤并干燥,得到作为灰白色固体的(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基甲基)-三苯基-膦盐酸盐(2.412g,74.9%)。LC-MS:m/z=423.2([M-Cl]⁺), t_R=0.86分钟,方法A。

[0191] 在氩气下,将5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶-2-甲醛(150mg,0.81mmol)在无水THF(5.3mL)中的溶液加入到(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基甲基)-三苯基-膦盐酸盐(374mg,0.81mmol)中,并加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(120微升,0.81mmol)。在室温下搅拌反应混合物12小时,之后其被蒸发到硅胶(2g)上。硅胶色谱(梯度洗脱;A:B100:0至0:100,其中A是乙酸乙酯和B是10%的MeOH(在乙酸乙酯中)),得到作为顺式和反式异构体混合物的标题化合物(139mg,52%)。LC-MS:m/z=329.3(MH⁺), t_R=0.96分钟。

[0192] 以相似的方法制备下列中间体:

[0193] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙烯基]-6-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶

[0194] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙烯基]-7-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶

[0195] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙烯基]-8-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶

[0196] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙烯基]-9-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶

[0197] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙烯基]-6-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶

[0198] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙烯基]-7-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶

[0199] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙烯基]-8-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶

[0200] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙烯基]-9-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶

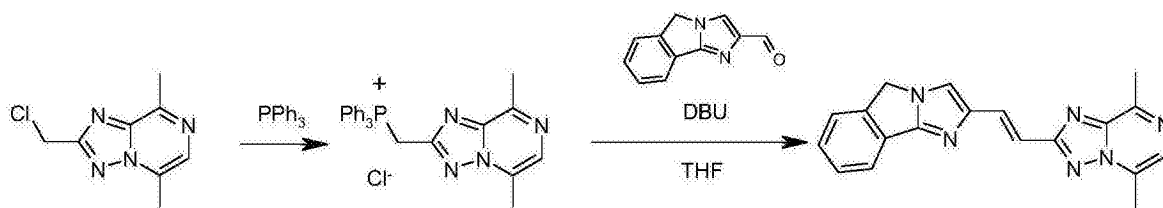
[0201] 2-[(E)-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙烯基]-5H-咪唑并[1',2':1,2]吡咯并[3,4-b]吡啶

[0202] 2-[(E)-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙烯基]-5H-咪唑并[1',2':1,5]吡咯并[3,4-b]吡啶

[0203] 通过下列非限制性实施例进一步举例说明本文公开的发明。

[0204] 实施例 1:2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙烯基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶

[0205]

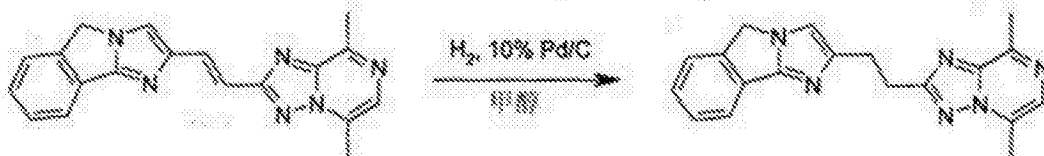


[0206] 将 2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪 (1.351g, 6.87mmol) 和三苯基膦 (1.80g, 6.87mmol) 在 150mL 乙腈中的溶液在回流下加热 12 小时。真空去除溶剂,并将残余物悬浮于醚中、过滤并干燥,得到作为灰白色固体的 (5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基甲基)-三苯基-膦盐酸盐 (2.412g, 74.9%)。LC-MS:m/z=423.2([M-Cl]⁺), t_R=0.86 分钟,方法 A。

[0207] 在氩气下,将 5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶-2-甲醛 (150mg, 0.81mmol) 在无水 THF (5.3mL) 中的溶液加入到 (5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基甲基)-三苯基-膦盐酸盐 (374mg, 0.81mmol) 中,并加入 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (120 微升, 0.81mmol)。在室温下搅拌反应混合物 12 小时,之后将其蒸发到硅胶 (2g) 上。硅胶色谱(梯度洗脱;A:B100:0 至 0:100,其中 A 是乙酸乙酯和 B 是 10% 的 MeOH (在乙酸乙酯中)),得到作为顺式和反式异构体混合物的标题化合物 (139mg, 52%)。LC-MS:m/z=329.3(MH⁺), t_R=0.96 分钟。

[0208] 实施例 2:2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙烯基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶的合成

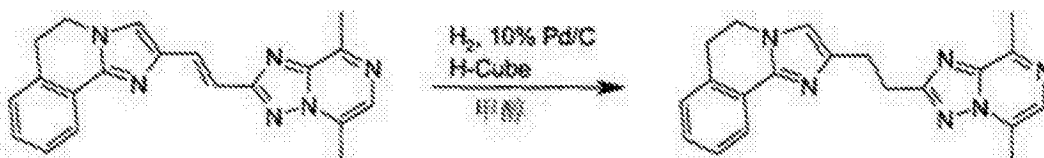
[0209]



[0210] 向 2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙烯基]-5H-咪唑并[2,1-a]异唑啉 (139mg, 0.423mmol) 在甲醇 (100mL) 中的溶液加入 10% 钯/碳 (27mg)。鼓泡通入氢气流, 将反应液保持在氢气氛围下搅拌过夜。过滤后将有机物蒸发到硅胶 (2g) 上。色谱 (梯度洗脱; A:B100:0 至 0:100, 其中 A 是乙酸乙酯和 B 是 10%MeOH(在乙酸乙酯中)), 得到作为白色固体的标题化合物 (50.6mg, 36%)。¹HNMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.86-7.82 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.44 (dd, J=8.9, 6.6Hz, 2H), 3.33 (dd, J=8.9, 6.6Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。LC-MS:m/z=331.0 (MH⁺), t_R=0.74 分钟。

[0211] 实施例 3: 2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-5,6-二氢-咪唑并[2,1-a]异唑啉

[0212]



[0213] 使 2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-5,6-二氢-咪唑并[2,1-a]异唑啉 (210mg, 0.61mmol) 在甲醇:DCM(2:1, v/v, 30mL) 中的溶液通过 **H-Cube®** 连续流动加氢反应器 (ThalesNano), 以 1mL/分钟的流速通过具有 25°C 的内部温度和 1 巴的氢气压的 10%Pd/C (THS01111) 小柱 (cartridge)。蒸发挥发物, 得到标题化合物 (75mg, 19%)。¹HNMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.02 (dd, J=7.7, 1.0Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.33 (ddd, J=7.7, 1.3, 0.7Hz, 1H), 7.26 (td, J=7.4, 1.3Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.4, 0.7Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.10 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.41 (dd, J=9.6, 6.5Hz, 2H), 3.28 (dd, J=9.6, 6.5Hz, 2H), 3.13 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。LC-MS:m/z=345.1 (MH⁺), t_R=0.83 分钟。

[0214] 类似地制备下列化合物:

[0215] 2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异唑啉, ¹HNMR (600MHz, DMSO): δ 7.67 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.09 (dd, J=9.7, 6.3Hz, 2H), 2.67 (s, 3H)。LC-MS:m/z=330.2 (MH⁺), t_R=0.91 分钟

[0216] 2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异唑啉, ¹HNMR (600MHz, DMSO): δ 7.67 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.44 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.20 (dd, J=9.5, 6.4Hz, 2H), 3.09 (dd, J=9.5, 6.4Hz, 2H), 2.72 (s, 3H)。LC-MS:m/z=315.7 (MH⁺), t_R=0.78 分钟

[0217] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-7-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶, $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ 7.82 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=8.3, 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。LC-MS: $m/z=349.1$ (MH^+), $t_R=0.80$ 分钟

[0218] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-8-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶, $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ 7.82 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=8.3, 4.6\text{Hz}$, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.41 (dd, $J=9.0, 6.5\text{Hz}$, 2H), 3.31 (dd, $J=9.0, 6.5\text{Hz}$, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。LC-MS: $m/z=349.1$ (MH^+), $t_R=0.80$ 分钟

[0219] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-7-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶, $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ 7.82 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.93 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.41 (dd, $J=9.0, 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.29 (dd, $J=9.0, 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。LC-MS: $m/z=361.2$ (MH^+), $t_R=0.87$ 分钟

[0220] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-7-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶, LC-MS: $m/z=361, 2$ (MH^+)。Rt=0,87 分钟;方法=131

[0221] 2-{2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶-5-基}-丙-2-醇, LC-MS: $m/z=389, 2$ (MH^+)。Rt=0,88 分钟;方法=131

[0222] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-6-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶, LC-MS: $m/z=349, 1$ (MH^+)。Rt=0,78 分钟;方法=131

[0223] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-9-氟-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶, LC-MS: $m/z=349, 1$ (MH^+)。Rt=0,74 分钟;方法=131

[0224] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-8-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶, LC-MS: $m/z=361, 2$ (MH^+)。Rt=0,85 分钟;方法=131

[0225] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-6-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶, LC-MS: $m/z=361, 2$ (MH^+)。Rt=0,87 分钟;方法=131

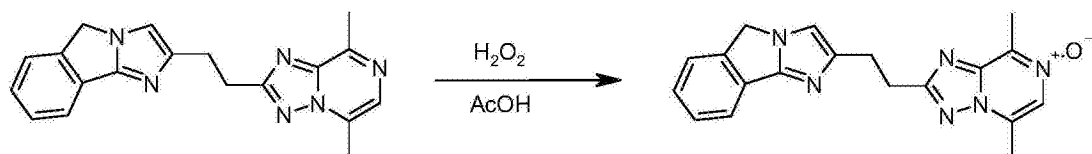
[0226] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-9-甲氧基-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶, LC-MS: $m/z=361, 2$ (MH^+)。Rt=0,85 分钟;方法=131

[0227] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[1',2':1,2]吡咯并[3,4-b]吡啶, LC-MS: $m/z=332, 1$ (MH^+)。Rt=0,62 分钟;方法=131

[0228] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[1',2':1,5]吡咯并[3,4-b]吡啶, LC-MS: $m/z=332, 2$ (MH^+)。Rt=0,48 分钟;方法=131。

[0229] 实施例4:2-[-2-(5,8-二甲基-7-氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶的合成

[0230]

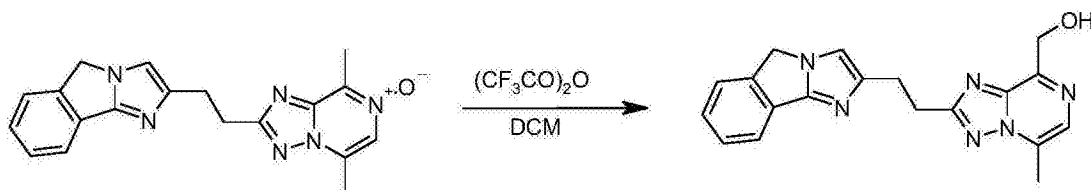


[0231] 2-[-2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪

唑并 [2, 1-a] 异吡啶 (500mg, 1.51mmol) 在 AcOH(5mL) 中的溶液用 35% 过氧化氢水溶液 (1.3mL, 15.1mmol) 处理, 并在 40℃ 下搅拌溶液 12 小时。真空去除挥发物, 并将粗制油溶解在水 (10mL) 中, 并用 2N NaOH 溶液碱化至 pH10。过滤该固体, 用水洗涤并在 40℃ 下干燥, 得到作为灰白色固体的标题化合物 (101mg, 20%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.38 (dd, J=8.8, 6.1Hz, 2H), 3.34 - 3.23 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。LC-MS: m/z=346.9 (MH⁺), t_R=0.53 分钟。

[0232] 实施例 5: 2-[2-(5H-咪唑并 [2, 1-a] 异吡啶 -2-基)-乙基]-5-甲基-[1, 2, 4]三唑并 [1, 5-a] 吡啶-8-基]-甲醇的合成

[0233]



[0234] 2-[2-(5, 8-二甲基-7-氧基-[1, 2, 4]三唑并 [1, 5-a] 吡啶-2-基)-乙基]-5H-咪唑并 [2, 1-a] 异吡啶 (91mg, 0.26mmol) 在 DCM(5mL) 中的溶液用三氟乙酸酐 (93 μL, 0.66mmol) 处理, 并在室温下搅拌该溶液 2 小时。真空去除挥发物并将残余物溶解在 DCM(10mL) 中, 并加入饱和碳酸钠溶液 (10mL)。剧烈搅拌该混合物 3 小时。分离各相, 水相用 DCM(2x20mL) 萃取。合并的有机物用水、盐水洗涤, 并经 MgSO₄ 干燥。挥发物蒸发后, 残余物通过制备性 LCMS 纯化, 得到作为灰白色固体的标题化合物 (27mg, 20%)。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.47 (bs, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.66 (s, 1H)。LC-MS: m/z=346.9 (MH⁺), t_R=0.61 分钟。

[0235] 实施例 6: 2-([1, 2, 4]三唑并 [1, 5-a] 吡啶-2-基)硫烷基甲基)-5H-咪唑并 [2, 1-a] 异吡啶

[0236]



[0237] 使用在 W096/01826 中描述的方法的改编。将咪唑-1-硫代羧酸 (2-亚氨基-2H-吡啶-1-基)-酰胺 (200mg, 1.37mmol) 和 2-氯甲基-5H-咪唑并 [2, 1-a] 异吡啶 (300mg, 1.46mmol) 溶解在 1-丙醇 (25mL) 中, 并将该混合物加热至回流, 保持 2 小时。减压去除溶剂并将残余物溶解在二氯甲烷中。用水洗涤该溶液, 有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物, 得到作为黄色固体的标题化合物 (273mg, 62%)。LC-MS: m/z=321.1 (MH⁺), t_R=1.40 分钟, 方法 B。

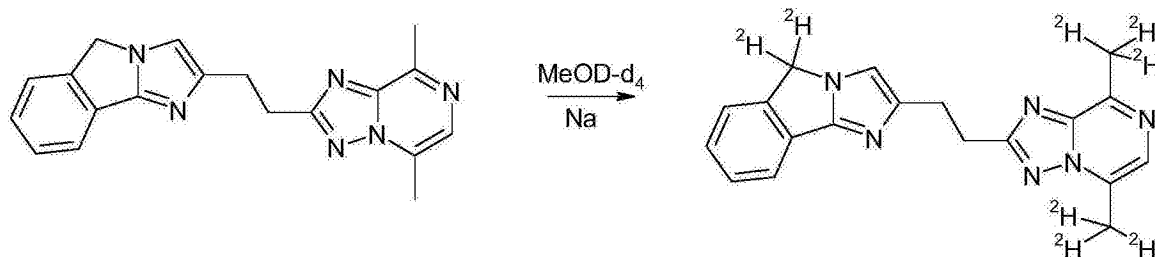
[0238] 类似地制备下列本发明的化合物:

[0239] 2-[(5, 7-二甲基-[1, 2, 4]三唑并 [1, 5-a] 吡啶-2-基)硫烷基甲基]-5H-咪唑并 [2, 1-a] 异吡啶; LC-MS: m/z=349.1 (MH⁺), t_R=1.59 分钟, 方法 B。

[0240] 2-(5, 8-二甲基-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡嗪-2-基)硫烷基甲基)-5H-咪唑并[2, 1-a]异吲哚。

[0241] 实施例 7: 2-[-2-(5, 8-双(三氘甲基-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡嗪-2-基)-乙基)-5, 5-二氘-5H-咪唑并[2, 1-a]异吲哚的合成

[0242]



[0243] 向溶解在氘-甲醇 (MeOD- d_4 , 4mL) 中的钠 (30mg, 1.3mmol) 溶液中加入 2-[-2-(5, 8-二甲基-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2, 1-a]异吲哚 (25mg, 0.076mmol), 并在室温下搅拌溶液 48 小时。真空去除溶剂, 并将残余物溶解在 DCM(10mL) 中, 分别用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤, 分离有机层。将有机层干燥 (MgSO₄)、过滤并真空去除挥发物, 得到作为灰白色固体的标题化合物 (14mg, 53%)。¹HNMR (600MHz, MeOD- d_4): δ 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.26 (dd, J=7.7Hz, 2H), 3.13 (dd, J=7.7Hz, 2H)。LC-MS: m/z=338.4 (MH⁺), t_R =0.71 分钟。

[0244] 药理学测试

[0245] PDE10A 酶

[0246] 以多种方法制备活性 PDE10A 酶用于 PDE 分析 (Loughney, K. 等 Gene 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. 等 Eur J Biochem. 1999, 266, 1118-1127 和 Soderling, S. 等 Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076) 中。可作为全长蛋白或作为截断蛋白来表达 PDE10A, 只要它们表达催化结构域。可在不同的细胞类型 (例如昆虫细胞或大肠杆菌 (E. coli)) 中制备 PDE10A。获得催化活性的 PDE10A 的方法的实例如下: 通过标准 RT-PCR, 从全人脑全 RNA 扩增人 PDE10A 的催化结构域 (来自编号为 NP006652 的序列的氨基酸 440-779), 并将其克隆入 pET28a 载体 (Novagen) 的 BamHI 和 XhoI 位点。根据标准规程进行大肠杆菌中的表达。简言之, 将表达质粒转化入大肠杆菌 BL21 (DE3) 菌株, 在用 0.5mM 的 IPTG 诱导蛋白表达之前使 50mL 接种了细胞的培养物生长至 OD₆₀₀ 为 0.4-0.6。诱导之后, 将细胞在室温下孵育过夜, 之后通过离心收集细胞。将表达 PDE10A 的细胞重新悬浮在 12mL (50mM TRIS-HCl-pH8.0, 1mM MgCl₂ 和蛋白酶抑制剂) 中。通过超声处理来溶解细胞, 并在所有细胞溶解之后, 根据 Novagen 规程加入 Triton X100。在 Q 琼脂糖凝胶上部分纯化 PDE10A, 并汇集最有活性的级分。

[0247] PDE10A 抑制分析

[0248] 可例如如下实施 PDE10A 分析: 在含有固定量的相关 PDE 酶 (足以转化 20-25% 的环核苷酸底物)、缓冲液 (50mM HEPES 7.6; 10mM MgCl₂; 0.02% 吐温 20)、0.1mg/mL BSA、225pCi 的 ³H-标记的环核苷酸底物、至终浓度为 5nM 的氘标记的 cAMP 和各种量的抑制剂的 60 μ L 样品中实施该分析。通过加入环核苷酸底物引发反应, 并通过在与 15 μ L 8mg/mL 硅酸钼 SPA 珠

(Amersham) 混合来终止反应之前,使反应在室温下进行一小时。在 Wallac1450Microbeta 计数器中对平板进行计数之前,使珠子在黑暗中沉降 1 小时。可将测量的信号转化为与不受抑制的对照物相关的活性 (100%),且可使用 Xlfit 扩展至(extension to)EXCEL 来计算 IC_{50} 值。

[0249] 在本发明的上下文中,在含有足以转化 20-25% 的 $10nM^3H$ -cAMP 的 PDE10A 和各种量的抑制剂的 60 μL 分析缓冲液 (50mMHEPESpH7.6 ;10mMMgCl₂;0.02% 吐温 20) 中实施该分析。在 1 小时的孵育之后,通过加入 15 μL 8mg/mL 硅酸钇 SPA 珠 (Amersham) 来终止反应。在 Wallac1450Microbeta 计数器中对平板进行计数之前,使珠子在黑暗中沉降 1 小时。使用 Xlfit (IDBS),通过非线性回归来计算 IC_{50} 值。

[0250] 实验结果显示,所测试的本发明化合物抑制 PDE10A 酶,其中 IC_{50} 值小于 10nM。

[0251] 苯环利定 (PCP) 诱导的活动过度

[0252] 使用重 20-25g 的雄性小鼠 (NMRI, Charles River)。接受测试化合物 (5mg/kg) 加上 PCP (2.3mg/kg) 的每组中使用 8 只小鼠,包括接受测试化合物的载体加上 PCP 或仅仅接受载体注射的平行对照组。注射体积是 10ml/kg。在正常光条件下,在不受干扰的房间中进行该实验。在注射 PCP (其为皮下给药) 之前,注射测试物质 peross60 分钟。

[0253] 注射 PCP 之后立即将小鼠单独放置于特别设计的测试笼 (20cmx32cm) 中。通过 5X8 红外光源和 4cm 间隔的光电池来测量活性。光束从笼的底部之上 1.8cm 处穿过该笼。能动性 (motility) 计数的记录需要中断邻近的光束,从而避免由小鼠的固定运动诱导的计数。

[0254] 以 5 分钟的间隔记录能动性,保持 1 小时的时期。以下列方式,基于在 1 小时行为测试时期期间的总计数来计算药物效果:

[0255] 不存在 PCP 下,使用通过载体处理诱导的平均能动性作为基线。因此将 PCP 的 100% 效果计算为总能动性计数减去基线。因此通过总能动性计数减去基线来确定接受测试化合物的组中的反应,以 PCP 平行对照组中记录的类似结果的百分比来表示。将反应百分比转化为抑制百分比。

[0256] 实验结果显示,测试的化合物 2-[2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-乙基]-5H-咪唑并[2,1-a]异吲哚是抑制 PCP 诱导的活动过度的体内活性化合物。

[0257] ED₅₀=0.2mg/kg ;

[0258] 在 5mg/kg 下的抑制是 100%。