



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103619846 B

(45)授权公告日 2016.08.17

(21)申请号 201280031255.3

(22)申请日 2012.06.26

(30)优先权数据

11171519.9 2011.06.27 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.12.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/062381 2012.06.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/000924 EN 2013.01.03

(73)专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路30号

(72)发明人 J.I.安德雷斯-吉尔

F.J.R.罗姆博尔特斯

A.A.特拉班科-苏亚雷兹

G.C.P.瓦恩胡夫 M.德安格里斯

P.J.J.A.布伊恩斯特斯

J.E.G.圭勒蒙特 G.M.R.博曼斯

S.J.L.森伦 M.维里伊根

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 徐晶 庞立志

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/4985(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 2010138833 A1,2010.12.02,

CN 1066849 A,1992.12.09,

CN 1122601 A,1996.05.15,

WO 2010101230 A1,2010.09.10,

Ranjana Aggarwal 等.Hypervalent

Iodine-Mediated Synthesis of 1-Aryl-4-

methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a] quinoxalines

by Oxidative Cyclization of Arene

Carbaldehyde-3-methylquinoxalin-2-yl

Hydrazones.《Synthetic Communications》

.2006,第36卷(第13期),第1873-1878页.

Dalip Kumar 等.An expeditious

synthesis of 1-aryl-4-methyl-1,2,4-

triazolo[4,3-a]quinoxalines under

solvent-free conditions using iodobenzene

diacetate.《Green Chem.》.2004,第6卷(第3

期),第156-157页.

审查员 李军勇

权利要求书9页 说明书119页

(54)发明名称

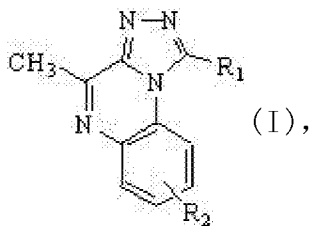
1-芳基-4-甲基-[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔
啉衍生物

(57)摘要

本发明涉及作为磷酸二酯酶2(PDE2)以及在较小程度上作为磷酸二酯酶10(PDE10)的抑制剂或者作为磷酸二酯酶2和10两者抑制剂的新颖1-芳基-4-甲基-[1,2,4]三唑[4,3-a]-喹喔啉衍生物。本发明还涉及包含此类化合物的药物组合物,涉及制备此类化合物和组合物的方法,并且涉及此类化合物和组合物用于预防和/或治疗其中涉及PDE2的障碍,或者其中涉及PDE2和PDE10的障碍,例如神经学和精神病学障碍,以及内分泌

学或代谢疾病的用途。本发明还涉及使用正电子放射断层造影术(PET)可以用于组织中的PDE2酶的成像和定量的放射性标记化合物。本发明还涉及包含此类化合物的组合物,涉及制备此类化合物和组合物的方法,并且涉及此类化合物和组合物用于体外或体内组织、细胞或宿主成像的用途以及涉及所述化合物的前体。

1. 一种具有化学式 (I) 的化合物



其中

R^1 是苯基或吡啶基, 每个可任选地被 1 个或 2 个取代基取代, 所述取代基选自: 卤素、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基、(C_{3-6} 环烷基) C_{1-3} 烷氧基和三氟甲氧基;

R^2 选自: 氢、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、1,1-二氟乙氧基、氰基、(C_{3-6} 环烷基)羰基、 C_{2-6} 烯基、具有化学式 $-L^1-NR^3R^4$ 的基团、或者具有化学式 $-L^2-O-R^5$ 的基团;

L^1 和 L^2 各自是共价键、 CH_2 、 $CH(CF_3)$ 或 $C(=O)$;

R^3 是氢或甲基;

R^4 选自: 氢; 可任选地被 1 个或 2 个取代基取代的 C_{1-3} 烷基, 所述取代基独立地选自: 卤素、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、单-和二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、3,4,5-三甲氧苯基、吡啶基、被卤素取代的吡啶基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、和被甲基取代的哌啶基; C_{3-6} 环烷基; 四氢吡喃基; 1-甲基哌啶-4-基; 4-羟基环己-1-基; 3,4,5-三甲氧苯基; C_{1-3} 烷基羰基; 和吡啶基; 或者

NR^3R^4 是吡咯烷基、哌啶基或吗啉基, 每个可任选地被 1 个或 2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 卤素、三氟甲基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、单-和二(C_{1-3} 烷基)氨基、羟基 C_{1-3} 烷基、卤素 C_{1-3} 烷基、和甲氧基 C_{1-3} 烷基; 或 4-甲基哌啶-1-基;

R^5 选自: 氢; C_{1-3} 烷基; 被吡啶基、苯基、吡咯烷基或吗啉基取代的 C_{1-3} 烷基; 苯基; 和吡啶基;

或其药学上可接受的盐,

其条件是当 R^1 是苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、或 4-氯苯基时, R^2 不是氢。

2. 根据权利要求 1 所述的具有化学式 (I) 的化合物, 其中

R^1 是苯基或吡啶基, 每个可任选地被 1 个或 2 个取代基取代, 所述取代基选自: 卤素、 C_{1-6} 烷基, 和 C_{1-6} 烷氧基;

R^2 选自: 氢、卤素、三氟甲氧基、1,1-二氟乙氧基、氰基、(C_{3-6} 环烷基)羰基、 C_{2-6} 烯基、具有化学式 $-L^1-NR^3R^4$ 的基团、或者具有化学式 $-L^2-O-R^5$ 的基团;

L^1 和 L^2 各自是共价键、 CH_2 、 $CH(CF_3)$ 或 $C(=O)$;

R^3 是氢或甲基;

R^4 选自: 氢; 可任选地被选自下组的取代基取代的 C_{1-3} 烷基: 卤素、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、单-和二(C_{1-3} 烷基)氨基、苯基、3,4,5-三甲氧苯基、吡啶基, 被卤素取代的吡啶基、吗啉基、吡咯烷基, 和哌啶基; 四氢吡喃基; 1-甲基哌啶-4-基; 4-羟基环己-1-基; 3,4,5-三甲氧基苯基; C_{1-3} 烷基羰基; 吡啶基; 或者

NR^3R^4 是吡咯烷基、哌啶基或吗啉基, 每个可任选地被 1 个或 2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 卤素、三氟甲基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、羟基 C_{1-3} 烷基、卤素 C_{1-3} 烷基, 和甲氧基 C_{1-3} 烷

基;或者4-甲基哌嗪-1-基;

R⁵选自:氢;C₁₋₃烷基;被吡啶基、苯基、或吗啉基取代的C₁₋₃烷基;苯基;和吡啶基;
或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R¹是苯基或吡啶基,每个可任选地被1个或2个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素,和C₁₋₆烷氧基;

R²选自:卤素、氰基、具有化学式-L¹-NR³R⁴的基团、或者具有化学式-L²-O-R⁵的基团;

L¹和L²各自是共价键、CH₂或C(=O);

R³是氢或甲基;

R⁴选自:可任选地被选自下组的取代基取代的C₁₋₃烷基:卤素、C₁₋₃烷氧基、单-和二(C₁₋₃烷基)氨基、苯基、吡啶基、被卤素取代的吡啶基、吗啉基、和哌啶基;1-甲基哌啶-4-基;3,4,5-三甲氧基苯基;吡啶基;或者

NR³R⁴是吡咯烷基、哌啶基或吗啉基,每个可任选地被1个或2个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素和羟基;或者4-甲基哌嗪-1-基;

R⁵是被吡啶基取代的C₁₋₃烷基;

或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R¹是被C₁₋₆烷氧基取代的吡啶基并且R²是如权利要求1中所定义的,
或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1所述的化合物,选自下组

1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酸乙酯;
1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-7-羧酸乙酯;
4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酸乙酯;
4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-7-羧酸乙酯;
8-溴-1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
7-溴-1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(三氟甲氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
1-(2-氯苯基)-4-甲基-7-(三氟甲氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
1-(2-氯苯基)-8-甲氧基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
8-溴-1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
7-溴-1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
8-溴-1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酸苯酯;
N-苯基-4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
1-(2-氯苯基)-N-乙基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
1-(2,5-二氯苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
8-(乙氧基甲基)-4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-醇;
1-(2-氯苯基)-8-乙烯基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(2-吡啶-2-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉,或者其盐酸盐,或者其草酸盐;
1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-[吗啉-4-基(3H)甲基][1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉或者其盐酸盐;
1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;

	N-[[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]乙胺;
	1-[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]-2,2,2-三氟乙醇;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(2,2,2-三氟-1-吗啉-4-基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-(2-氯-6-氟苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-[2-氯-6-(¹⁸ F)氟苯基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	环丙基[4-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲酮;
	1-(2-氯苯基)-8-(1,1-二氟乙氧基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-胺;
	N-[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]丙酰胺;
	(4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基)甲醇;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(吡啶-4-基氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-(2-氯苯基)-N-[(4-氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-N-[(6-氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2,6-二氯苯基)-N-乙基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	N-苄基-1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(2-吗啉-4-基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(2-苄基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯-5-氟苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-N-(2-氟乙基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-N-[2-(二乙氨基)乙基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-N-(2-羟乙基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯-5-甲基苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(2-哌啶-1-基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-N,4-二甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	N-[[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]吡啶-3-胺;
	N-乙基-1-(2-氟苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	4-甲基-1-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	4-甲基-1-苯基-N-(2-苄基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	(4-[[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]吗啉-2-基)甲醇;
	4-甲基-1-苯基-N-(吡啶-3-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-[[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]吡咯烷-3-醇;
	1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉或者其盐酸盐;
	1-(2-氯苯基)-8-[[2-(氟甲基)吗啉-4-基]甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(2-吡啶-2-基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-胺;
	1-(2-氯苯基)-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-[[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]哌啶-3-醇;
	2-(4-[[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]吗啉-2-基)乙醇;
	1-[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]-N-乙基-2,2,2-三氟乙胺;
	N-乙基-4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-(2-氯苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-胺;
	N-乙基-4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;

	8-溴-1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(2-吗啉-4-基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-胺；
	1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基][1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-羧酰胺；
	1-(2-氯苯基)-8-{[2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基]甲基}-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；
	N-[[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-胺；
	4-甲基-1-苯基-N-(3-苯基丙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-羧酰胺；
	N-乙基-1-(2-甲氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-羧酰胺；
	1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基-8-(吡咯烷-1-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；
	N-乙基-1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-羧酰胺；
	1-[[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]甲基]哌啶-4-醇；
	1-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	4-甲基-1-苯基-N-(吡啶-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-羧酰胺；
	1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	8-溴-1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(2-氯苯基)-8-[(3-甲氧基哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(2-氯苯基)-N,N,4-三甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-胺；
	1-[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺；
	1-(2-氯苯基)-8-{[2-(2-氟乙基)吗啉-4-基]甲基}-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	反式-4-([1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]甲基)氨基)环己醇；
	1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	8-溴-1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(2-氯苯基)-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(2-氯苯基)-8-[[3-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	8-溴-1-(5-丁氧基-2-氟苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	4-甲基-8-(苯氧基甲基)-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	N-苄基-1-[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]甲胺；
	8-溴-1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	N-[[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]甲基]乙胺；
	1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	N-[[1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]甲基]吡啶-3-胺或者其盐酸盐；
	N-苄基-N,4-二甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-羧酰胺；
	1-[[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]甲基]哌啶-4-醇；
	1-(2-氯苯基)-8-{[2-(2-甲氧基乙基)吗啉-4-基]甲基}-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺；
	1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-羧酰胺；
	N-乙基-4-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-羧酰胺；
	(1-[[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]甲基]哌啶-3-基)甲醇；
	N-[[1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]甲基]乙胺；
	1-[1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺或者其盐酸盐；
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(2-吗啉-4-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(2-氯苯基)-8-{[2-氟-2-(三氟甲基)吗啉-4-基]甲基}-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基-8-(2-吡啶-3-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)-1-(5-丙氧基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；

	1-(5-丁氧基-2-氟苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-甲腈;
	1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基-8-(2-吡啶-3-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	2-苯基乙基 4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酸酯;
	N-乙基-1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	8-溴-1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	8-溴-1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	N-[[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]环丁胺;
	N-乙基-4-甲基-1-吡啶-4-基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	1-[[1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]哌啶-4-醇;
	1-[[1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]哌啶-4-醇;
	1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基-8-(2-吡啶-3-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	8-溴-4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	N-({1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基)吡啶-3-胺或者其盐酸盐;
	1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉或者其盐酸盐;
	1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-({1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基)哌啶-4-醇;
	1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基][1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	N-[[1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]吡啶-3-胺或者其盐酸盐;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-7-(2-吡啶-2-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉或者其盐酸盐;
	1-({1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺);
	1-[[1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺];
	N-乙基-4-甲基-1-吡啶-3-基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酰胺;
	[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基](环丙基)甲酮;
	1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基][1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉或者其盐酸盐;
	1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基-8-(2-吡啶-3-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-胺;
	N-({1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基)乙胺或者其盐酸盐;
	N-[[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]丙-2-胺;
	N-[[1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]乙胺或者其盐酸盐;
	N-[[1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]乙胺或者其盐酸盐;
	1-[[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]-N-(环丙基甲基)甲胺];
	N-[[1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]丙-2-胺或者其盐酸盐;
	8-溴-4-甲基-1-(5-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	N-[[1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]环丁胺或者其盐酸盐;
	1-[[1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]-N-(环丙基甲基)甲胺]或者其盐酸盐;
	1-[[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-基]甲基]-N,N-二甲基哌啶-4-胺;
	3-苯基丙基 4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-8-羧酸;
	8-溴-4-甲基-1-[2-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基][1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉或者其盐酸盐;
	1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基-8-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基][1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉或者其盐酸盐;
	4-甲基-1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	8-甲氧基-4-甲基-1-[2-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(三氟甲氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	8-溴-1-(2,3-二氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-8-(三氟甲氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉;
	N-乙基-4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉-7-羧酰胺;
	1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基][1,2,4]三唑[4,3-a]啶啉或者其盐酸盐;

	8-溴-1-(5-氯吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	N-乙基-1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-7-羧酰胺；
	8-甲氧基-4-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	7-溴-1-(5-丁氧基-2-氟苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(5-丁氧基-2-氟苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-7-甲腈；
	4-甲基-1-(5-甲氧基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	N-[[4-甲基-1-(5-丙氧基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]甲基]乙胺或者其盐酸盐；
	N-苄基-4-甲基-1-苄基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-7-羧酰胺；
	N-乙基-1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-7-羧酰胺；
	N-乙基-4-甲基-1-吡啶-2-基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-羧酰胺；
	N-乙基-4-甲基-1-(6-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-羧酰胺；
	1-(5-氯吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-羧酸；
	4-甲基-1-苄基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-羧酸；
	8-溴-1-(2-氯-6-氟苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(2-氯-6-氟苯基)-8-乙炔基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	8-溴-1-(2,5-二氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	8-溴-4-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	8-乙炔基-4-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-8-乙炔基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-[5-(2-氟乙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；
	1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；
	N-({1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基}甲基)乙胺或者其盐酸盐；
	1-[1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺或者其盐酸盐；
	1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(吡咯烷-1-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；
	1-[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]-N-甲基甲胺或者其盐酸盐；
	1-[5-(乙氧基甲基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；
	1-[1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺或者其盐酸盐；
	1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吡咯烷-1-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；
	N-({1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基}甲基)环丁胺或者其盐酸盐；
	N-({1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基}甲基)丙-2-胺或者其盐酸盐；
	N-{{4-甲基-1-(5-丙氧基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基}甲基}环丁胺或者其盐酸盐；
	1-{{1-[5-(乙氧基甲基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺或者其盐酸盐；
	N-({1-[5-(乙氧基甲基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基}甲基)环丁胺或者其盐酸盐；
	1-[1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉-8-基]-N-甲基甲胺或者其盐酸盐；
	1-[5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；
	1-[5-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；
	1-[5-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；
	1-[5-(3-氟丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；
	1-[5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉或者其盐酸盐；以及
	1-(5-丁氧基-6-氯吡啶-3-基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉啉；

以及其药学上可接受的盐。

6. 一种药物组合物，该组合物包括治疗有效量的根据权利要求1至5中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

7. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物或者根据权利要求6所述的药物组合物在制备用于治疗或预防选自下组的中枢神经系统障碍的药物中的用途：精神障碍和病症；焦

虑障碍;运动病症;物质相关障碍;心境障碍;神经退行性障碍;包括注意力和/或认知缺陷症状的障碍或病症;疼痛;孤独症障碍。

8. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物或者根据权利要求6所述的药物组合物在制备用于治疗或预防代谢性障碍的药物中的用途。

9. 根据权利要求7或权利要求8的用途,其中

所述精神障碍选自下组:精神分裂症;精神分裂症样障碍;情感性分裂障碍;妄想障碍;药物诱导的精神障碍;妄想症型人格障碍;以及精神分裂型人格障碍;

所述焦虑障碍选自下组:惊恐性障碍;广场恐怖症;特殊恐惧症;社交恐惧症;强迫性障碍;创伤后应激障碍;急性应激障碍;以及广泛性焦虑症障碍;

所述运动病症选自下组:亨廷顿病和运动障碍;帕金森氏症;下肢不宁综合征和自发震颤;妥瑞氏综合征和其他抽动障碍;

所述物质相关障碍选自下组:酒精滥用;酒精依赖;酒精戒断;戒酒性谵妄;饮酒导致的精神障碍;安非他明依赖;安非他明戒断;可卡因成瘾;可卡因戒断;尼古丁依赖;尼古丁戒断;阿片样物质依赖和阿片样物质戒断;

所述心境障碍选自下组:抑郁症;躁狂症;双相性I型障碍、双相性II型障碍;循环情感性精神障碍;和药物诱发型心境障碍;

所述神经退行性障碍选自下组:帕金森氏症;亨廷顿病;失智症;阿尔茨海默病;多发梗塞性痴呆;艾滋病痴呆或额颞痴呆;

包括注意力和/或认知缺陷症状的障碍或病症选自下组:阿尔茨海默病相关的痴呆;多发梗塞性痴呆;路易体型痴呆;酒精性痴呆或药物诱导型持续痴呆;颅内肿瘤或颅脑创伤相关的痴呆;亨廷顿病相关的痴呆;帕金森氏症相关的痴呆;艾滋病相关的痴呆;由于皮克氏病的痴呆;由于克雅氏病的痴呆;谵妄;失忆性疾患;创伤后应激障碍;中风;进行性核上麻痹;智力障碍;学习障碍;注意力缺陷多动障碍;轻度认知功能障碍;阿斯伯格综合征;以及与年龄相关的认知障碍;

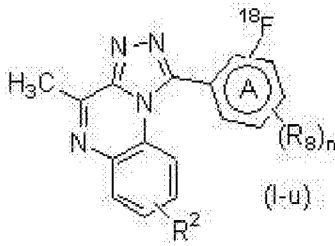
疼痛选自:急性和慢性疼痛状态、剧痛、顽固性疼痛、神经性疼痛和和创伤后疼痛、癌痛、非癌性疼痛、与心理因素相关的疼痛障碍、与总体医学状况相关的疼痛障碍或与心理因素和总体医学状况两者相关的疼痛障碍;

所述代谢性障碍选自下组:1型糖尿病;2型糖尿病;肥胖症;X综合征;葡萄糖耐量降低;空腹血糖异常;妊娠期糖尿病;青年成人发病型糖尿病(MODY);成人潜伏性自身免疫性糖尿病(LADA);与糖尿病相关的血脂异常;高血糖症;高胰岛素血症;血脂异常;高三酰甘油酯血症;和胰岛素耐受性。

10. 根据权利要求7的用途,其中所述心境障碍选自精神抑郁症;重度抑郁症;难治性抑郁症。

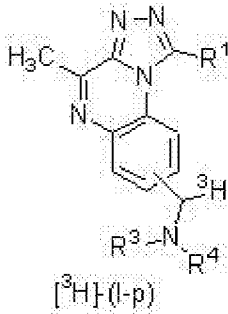
11. 一种用于制备如权利要求6中定义的药物组合物的方法,其特征在于将药学上可接受的载体与治疗有效量的如在权利要求1至5中任一项所定义的化合物精细混合。

12. 根据权利要求1所述的化合物,具有化学式 (I-u) 或 [³H]-(I-p)



其中A环是苯基或吡啶基, R^8 是卤素或三氟甲基, n 是0或1并且

R^2 是如权利要求1中所定义的;或者



其中 R^1 、 R^3 和 R^4 是如权利要求1中所定义的;

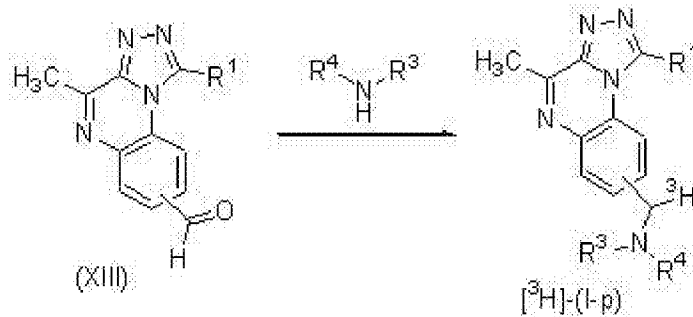
或其药学上可接受的盐。

13. 一种包括如在权利要求12中所定义的具有化学式 [^3H](I-p) 的化合物的无菌溶液。

14. 如在权利要求12中所定义的具有化学式 [^3H](I-p) 的化合物或者如在权利要求13中所定义的无菌溶液在制备用于在体外或体内的组织、细胞或宿主成像的药物中的用途。

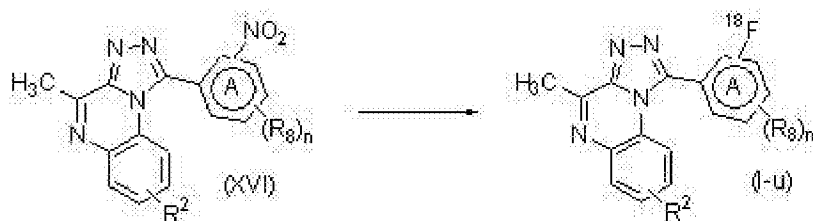
15. 如在权利要求12中所定义的具有化学式 (I-u) 的化合物在制备用于组织、细胞或宿主成像的药物中的用途。

16. 一种用于制备如在权利要求12中所定义的具有化学式 [^3H](I-p) 的化合物的方法



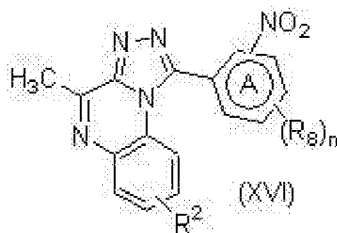
该方法包括以下步骤:在催化剂存在下使用氚的还原氨化反应中,将具有化学式 (XIII) 的化合物与具有化学式 NHR^3R^4 的胺反应,其中 R^3 和 R^4 是如权利要求1中所定义的。

17. 一种用于制备如权利要求12中所定义的具有化学式 (I-u) 的化合物的方法,其中A环是苯基或吡啶基, R^8 是卤素或三氟甲基, n 是0或1并且 R^2 是如权利要求1中所定义的



包括在惰性溶剂中在加热下将具有化学式(XVI)的化合物与 [^{18}F]F $^-$ 源反应的步骤。

18. 一种具有化学式 (XVI) 或 (XIII) 的中间体化合物



其中A环是苯基或吡啶基, R^8 是卤素或三氟甲基, n 是0或1并且

R^2 选自: 卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、1,1-二氟乙氧基、氰基、(C_{3-6} 环烷基)羰基、 C_{2-6} 烯基、具有化学式 $-L^1-NR^3R^4$ 的基团、或者具有化学式 $-L^2-O-R^5$ 的基团;

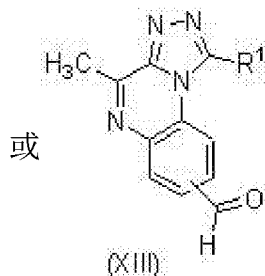
L^1 和 L^2 各自是共价键、 CH_2 、 $CH(CF_3)$ 或 $C(=O)$;

R^3 是氢或甲基;

R^4 选自: 氢; 可任选地被1个或2个取代基取代的 C_{1-3} 烷基, 所述取代基独立地选自: 卤素、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、单-和二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、3,4,5-三甲氧苯基、吡啶基、被卤素取代的吡啶基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、和被甲基取代的哌啶基; C_{3-6} 环烷基; 四氢吡喃基; 1-甲基哌啶-4-基; 4-羟基环己-1-基; 3,4,5-三甲氧苯基; C_{1-3} 烷基羰基; 和吡啶基; 或者

NR^3R^4 是吡咯烷基、哌啶基或吗啉基, 每个可任选地被1个或2个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 卤素、三氟-甲基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、单-和二(C_{1-3} 烷基)氨基、羟基 C_{1-3} 烷基、卤素 C_{1-3} 烷基、和甲氧基 C_{1-3} 烷基; 或4-甲基哌啶-1-基;

R^5 选自: 氢; C_{1-3} 烷基; 被吡啶基、苯基、吡咯烷基或吗啉基取代的 C_{1-3} 烷基; 苯基; 和吡啶基;



其中 R^1 是如权利要求1中所定义的;

或其药学上可接受的盐。

19. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或者根据权利要求6所述的药物组合物在制备用于治疗选自下组的障碍的药物中的用途: 精神障碍和病症; 焦虑障碍; 运动病症; 药物滥用; 心境障碍; 神经退行性障碍; 包括注意力和/或认知缺陷症状的障碍或病症; 疼痛; 孤独症障碍; 和代谢性障碍。

1-芳基-4-甲基-[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉衍生物

发明领域

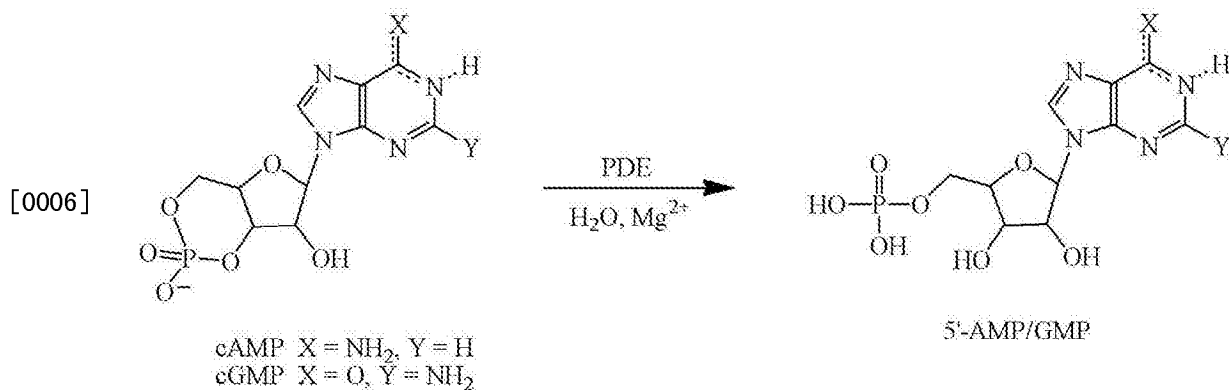
[0001] 本发明涉及作为磷酸二酯酶2(PDE2)以及在较小程度上作为磷酸二酯酶10(PDE10)的抑制剂或者作为磷酸二酯酶2和10两者抑制剂的新颖1-芳基-4-甲基-[1,2,4]三唑[4,3-a]-啉啉衍生物。本发明还涉及包含此类化合物的药物组合物,涉及制备此类化合物和组合物的方法,并且涉及此类化合物和组合物用于预防和治疗其中涉及PDE2的障碍,或者其中涉及PDE2和PDE10的障碍,例如神经学和精神病学障碍,以及内分泌学或代谢疾病。本发明还涉及例如使用正电子放射断层造影术(PET)可以用于组织中PDE2酶的成像和定量的放射性标记化合物。本发明还涉及包含此类化合物的组合物,涉及制备此类化合物和组合物的方法,并且涉及此类化合物和组合物用于体外或体内组织、细胞或宿主成像的用途以及涉及所述化合物的前体。

[0002] 发明背景

[0003] Journal of Fluorine Chemistry(《氟化学杂志》)(2009),130(10),886-893披露了1-芳基-4-甲基-[1,2,4]三唑[3,4-a]啉啉,其中芳基是苯基、4-甲氧基苯基、4-氯苯基或4-硝基苯基,出乎意料地在2-胍-3-甲基啉啉与三氟甲基-β-双酮的反应中出现。Green Chemistry(《绿色化学》)(2004),6,156-157披露了1-芳基-4-甲基-[1,2,4]三唑[3,4-a]啉啉的合成的无溶剂方法,其中芳基是苯基、4-甲基苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基或3-甲氧基苯基。Synthetic Communications(《合成通讯》)(2006),36,1873-1878披露了用于合成1-芳基-4-甲基-[1,2,4]三唑[3,4-a]啉啉的方法,其中芳基是苯基、4-甲基苯基、4-氯苯基、2-甲氧基苯基和4-甲氧基苯基。WO-2010/101230披露了在治疗排尿障碍中有用的PDE9抑制剂的[1,2,4]三唑[4,3-a]啉啉-4(5H)-酮。

[0004] 磷酸二酯酶(PDE)是由21个基因编码的酶家族并且根据结构和功能特征细分为11个不同的家族。这些酶代谢性地使广泛出现的细胞内第二信使失去活性,这些第二信使具有3',5'-环腺苷酸(cAMP)和3',5'-环鸟苷酸(cGMP)。这两种信使调节多种多样的生物过程,包括促炎症介质产生和活动,离子通道功能、肌肉收缩、学习、分化、细胞凋亡、脂肪生成、糖原分解,和葡萄糖异生。它们通过活化蛋白激酶A(PKA)和蛋白激酶G(PKG)来完成这些,进而使多种多样的物质磷酸化,这些物质包括调节无数生理反应的转录因子和离子通道。在神经元中,这包括cAMP和cGMP-依赖性激酶的活化以及随后蛋白质的磷酸化,这些蛋白质的磷酸化涉及突触传递连同神经元分化和存活的急性调节。cAMP和cGMP的细胞内浓度严格受到环化酶生物合成速率以及PDE降解速率的调节。PDE是通过3'-酯键的催化水解作用使cAMP和cGMP失去活性的水解酶,形成了5'-单磷酸(方案A)。

[0005] 方案A



[0007] 在底物特异性的基础上, PDE家族可以被分为三组: i) cAMP-特异性 PDE, 包括 PDE4、7和8; ii) cGMP-选择性酶 PDE5、6和9; 以及 iii) 双底物 PDE, PDE1、2和3, 以及 PDE10和11。此外, PDE在有机体中差别性地表达, 包括中枢神经系统。因此不同的 PDE同工酶可以具有不同的生理学功能。选择性地抑制 PDE家族或同工酶的化合物可以显示特殊的治疗活性, 更小的副作用, 或者两者兼有。

[0008] 磷酸二酯酶2A(PDE2A)使通过cAMP和cGMP介导的经由它们的降解的依赖于环核苷酸信号的细胞内信号机制失活。已知此类信号途径在涉及突触可塑性的诱导的基因调节中发挥作用。因此PDE2的药理学抑制引起增加的突触可塑性水平(学习和记忆的基本相关), 意味着PDE2A调节可以是用于减轻遭受以下障碍的人类中可见的认知缺陷的靶标, 例如像: 精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森氏症和其他与认知机能障碍相关的CNS障碍。

[0009] 相对于周围组织, 磷酸二酯酶2A(PDE2A)在脑中更丰富地表达。在边缘系统中(同形皮质、海马、扁桃体、松果体缰、基底核)PDE2的高表达意味着PDE2可以调节涉及情绪、感知、专注、学习和记忆的神经元信号。此外, PDE2在伏隔核、嗅球、嗅结节和扁桃体中表达, 支持PDE2也可以涉及焦虑和抑郁症的情况。

[0010] 此外, PDE2抑制剂在氧化应激诱导的焦虑的复位中是有益的, 支持它们在涉及氧化应激的神经精神障碍和神经退行性障碍的焦虑治疗中的用途, 例如阿尔茨海默病、帕金森氏症和多发性硬化症。

[0011] PDE2抑制剂显示出在大鼠中增强突触传递的长时程增强以及改进目标识别和社会认可测试中的记忆获得和巩固。此外, PDE2抑制剂显示出逆转在小鼠中MK-801诱导的T型迷路的工作记忆缺陷。PDE2抑制剂也显示出在强迫游泳测试中和亮/暗盒子模型中展示活性; 以及在高架十字迷宫实验、洞板实验和空场测试中显示抗焦虑样作用并且预防在细胞凋亡和行为中的应激变化。

[0012] 因此, PDE2抑制剂在治疗记忆缺陷、认知障碍、焦虑、双相性精神障碍和抑郁症中是有用的。

[0013] 在所有11个已知的PDE家族中, PDE10仅在脑和睾丸中具有伴随高表达的最受限制分布。在脑中, PDE10A mRNA和蛋白质在大多数的纹状体中棘神经元(MSN)中高表达。这种在脑中PDE10A的独特分布, 连同它增加的药理学特征, 表明PDE10A抑制剂用于治疗像精神分裂症的神经学障碍和精神病学障碍的潜在用途。

[0014] 因此, PDE10抑制剂可以具有与目前抗精神病药物相似的药理学特征, 这些抗精神病药物主要治疗精神分裂症的阳性症状, 但是PDE10抑制剂还具有改进精神分裂症的阴性和认知症状的潜力, 同时缺乏例如EPS或催乳激素释放的非靶标相关的通常使用当前有效

的抗精神病药观察的副作用。

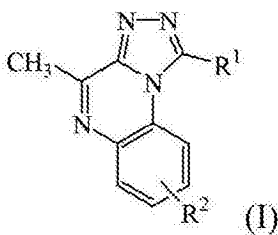
[0015] 由于可以使用PDE10抑制剂提高表达PDE10酶的细胞(例如包括基底核的神经元)中cAMP和/或cGMP的水平,那么PDE10抑制剂可以有用于治疗精神分裂症和另外地如在此描述的多种病症,例如帕金森氏症、亨廷顿病、癖嗜和抑郁症。PDE10抑制剂也可以用于其他病症,例如肥胖症、非胰岛素依赖糖尿病、双相性精神障碍、强迫性障碍和疼痛。

[0016] PDE2抑制剂可以在治疗选自但不限于以下的障碍方面提供特性的有利平衡:认知障碍、焦虑、抑郁症,和运动病症时;而PDE2和PDE10抑制剂的化合物可以在精神分裂症、帕金森氏症、亨廷顿病、癖嗜、抑郁症,和焦虑症中显示有用性,同时具有在这些病人群体中观察到的认知缺陷和/或药物诱导的锥体外症状方面的另外的有益效果。

[0017] 发明概述

[0018] 本发明的目的是提供新颖的化合物,这些化合物是PDE2抑制剂以及在较小程度上的PDE10抑制剂,或者是PDE2和PDE10两者的抑制剂。本发明的化合物是由于它们的新颖作用方式在治疗与PDE2酶活性相关的疾病或者与PDE2酶和PDE10酶活性相关的疾病中是潜在有用的化合物。

[0019] 因此,本发明涉及具有化学式(I)的1-芳基-4-甲基-[1,2,4]三唑[4,3-a]-喹啉。



[0020]

[0021] 或其一种立体化学异构形式,其中

[0022] R¹是苯基或吡啶基,每个可任选地被1个或2个取代基取代,这个或这些取代基选自下组,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₆烷基、被1,2或3个卤素取代基取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、(C₃₋₆环烷基)C₁₋₃烷氧基、被1,2或3个卤素取代基取代的C₁₋₆烷氧基、(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₃烷基和(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₃烷氧基;

[0023] R²选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、1,1-二氟乙氧基、氰基、(C₃₋₆环烷基)羰基、C₂₋₆烯基、具有化学式-L¹-NR³R⁴的基团、或者具有化学式-L²-O-R⁵的基团;

[0024] L¹和L²各自是一种共价键、CH₂、CH(CF₃)或C(=O);

[0025] R³是氢或甲基;

[0026] R⁴选自下组,该组由以下各项组成:氢;可任选地被1个或2个取代基取代的C₁₋₃烷基,这个或这些取代基独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素、羟基、C₁₋₃烷氧基、单-和二(C₁₋₃烷基)氨基、C₃₋₆环烷基、苯基、3,4,5-三甲氧苯基、吡啶基、被卤素取代的吡啶基、吗啉基、吡咯烷、哌啶基,和被甲基取代的哌啶基;C₃₋₆环烷基;四氢吡喃基;1-甲基哌啶-4-基;4-羟基环己-1-基;3,4,5-三甲氧苯基;C₁₋₃烷基羰基;和吡啶基;或者

[0027] NR³R⁴是吡咯烷基、哌啶基或吗啉基,每个可任选地被1个或2个取代基取代,这个或这些取代基独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素、三氟甲基、羟基、C₁₋₃烷氧基、单-和二(C₁₋₃烷基)氨基、羟基C₁₋₃烷基、卤素C₁₋₃烷基、和甲氧基C₁₋₃烷基;或4-甲基哌啶-1-基;

[0028] R⁵选自下组,该组由以下各项组成:氢;C₁₋₃烷基;被吡啶基、苯基、吡咯烷基或吗啉基取代的C₁₋₃烷基;苯基;和吡啶基;

[0029] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物,

[0030] 其条件是当R¹是苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、或4-氯苯基时,R²不是氢。

[0031] 本发明例证了包含药学上可接受的载体以及任何上述化合物的一种药物组合物。本发明的一个例证是通过混合任何上述化合物与药学上可接受的载体制成的一种药物组合物。本发明例证了用于制造一种药物组合物的方法,该方法包括混合任何上述化合物与药学上可接受的载体。

[0032] 本发明例示了治疗由PDE2酶或由PDE2酶和PDE10酶介导的障碍的方法,包括向需要其的受试者给予治疗有效量的任何上述化合物或药物组合物。

[0033] 本发明进一步例示了抑制PDE2酶或者抑制PDE2酶和PDE10酶的方法,包括向需要其的受试者给予治疗有效量的任何上述化合物或药物组合物。

[0034] 本发明的实例是治疗选自下组的障碍的方法,该组由以下各项组成:神经病学和精神病学障碍,以及内分泌学疾病或代谢疾病,该方法包括将治疗有效量的任何上述化合物或药物组合物给予至需要其的受试者。

[0035] 本发明的一个实例是治疗选自神经病学和精神病学障碍的组的障碍的方法,该组选自:精神障碍和病症;焦虑障碍;运动病症;药物滥用;心境障碍;神经退行性障碍;包括注意力和/或认知缺陷症状的障碍或病症;疼痛;孤独症障碍;和代谢性障碍,包括将治疗有效量的任何上述化合物或药物组合物给予需要其的受试者。

[0036] 本发明的实例是治疗选自下组的障碍的方法,该组由以下各项组成:神经病学和精神病学障碍,以及内分泌学疾病或代谢疾病,该方法包括将治疗有效量的任何上述化合物或药物组合物给予至需要其的受试者。

[0037] 本发明的一个实例是治疗选自神经病学和精神病学障碍的组的障碍的方法,该组选自:精神障碍和病症;焦虑障碍;运动病症;药物滥用;心境障碍;神经退行性障碍;包括注意力和/或认知缺陷症状的障碍或病症;疼痛;孤独症障碍;和代谢性障碍,包括将治疗有效量的任何上述化合物或药物组合物给予需要其的受试者。

[0038] 本发明还例示了用作药剂使用的上述化合物或药物组合物。

[0039] 本发明进一步示例了根据本发明的化合物或者根据本发明的药物组合物在治疗、预防、改善、控制或减轻不同神经病学和精神病学障碍风险中的用途,这些障碍与磷酸二酯酶2相关或者与磷酸二酯酶2和磷酸二酯酶10在哺乳动物(包括人类)中的功能紊乱相关,其治疗或预防受磷酸二酯酶2的抑制或受磷酸二酯酶2和磷酸二酯酶10的抑制的影响或促进。

[0040] 本发明的一个实例是根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物在治疗、预防、改善、控制或减轻选自以下的不同障碍的风险中的用途:精神障碍和病症;焦虑障碍;运动病症;药物滥用;心境障碍;神经退行性障碍;包括注意力和/或认知缺陷症状的障碍或病症;疼痛;孤独症障碍;和代谢性障碍。

[0041] 本发明的一个实例是治疗选自下组的障碍的方法,该组由以下各项组成:阿尔茨海默病、轻度认知损害、衰老、痴呆、路易体痴呆、唐氏综合征、与中风相关的痴呆、与帕金森病相关的痴呆以及与β-淀粉样蛋白相关的痴呆,优选地是阿尔茨海默病,该方法包括向需

要其的受试者给予治疗有效量的任何上述化合物或药物组合物。

[0042] 本发明的另一个实例是在治疗以下的疾病中使用的任何上述化合物：在需要其的受试者中，(a)阿尔茨海默病、(b)轻度认知损害、(c)衰老、(d)痴呆、(e)路易体痴呆、(f)唐氏综合征、(g)与中风相关的痴呆、(h)与帕金森病相关的痴呆(i)与 β -淀粉样蛋白相关的痴呆、(j)抑郁障碍和(k)焦虑障碍。

[0043] 本发明的另一个方面涉及用于合成具有化学式(I)的放射性标记化合物的前体化合物。

[0044] 本发明例证是包括具有化学式(I)的放射性标记化合物的无菌溶液。

[0045] 本发明的示例是如在此描述的具有化学式(I)的放射性标记化合物用于体外或体内组织、细胞或宿主成像的用途或方法。

[0046] 本发明的进一步示例是一种组织、细胞或宿主成像的方法，包括将在此描述的具有化学式(I)的化合物与组织、细胞或宿主接触或者将具有化学式(I)的化合物给予至组织、细胞或宿主，并且使用正电子发射断层扫描成像系统使该组织、细胞或宿主成像。

[0047] 发明详细说明

[0048] 本发明针对如在上文中定义的具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的盐。具有化学式(I)的化合物是磷酸二酯酶2(PDE2)以及在较小程度上磷酸二酯酶10(PDE10)的抑制剂或者是磷酸二酯酶2和磷酸二酯酶10(PDE2和PDE10)的抑制剂并且可以用于治疗神经病学障碍和精神病学障碍，以及内分泌学疾病或代谢疾病。

[0049] 在一个实施例中，本发明涉及如在此定义的具有化学式(I)的化合物或者其立体化学异构形式，其中

[0050] R^1 是苯基或吡啶基，每个可任选地被1个或2个取代基取代，这个或这些取代基选自下组，该组由以下各项组成：卤素、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基、(C_{3-6} 环烷基) C_{1-3} 烷氧基和三氟甲氧基；

[0051] R^2 选自下组，该组由以下各项组成：氢、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、1,1-二氟乙氧基、氰基、(C_{3-6} 环烷基)羰基、 C_{2-6} 烯基、具有化学式 $-L^1-NR^3R^4$ 的基团、或者具有化学式 $-L^2-O-R^5$ 的基团；

[0052] L^1 和 L^2 各自是一种共价键、 CH_2 、 $CH(CF_3)$ 或 $C(=O)$ ；

[0053] R^3 是氢或甲基；

[0054] R^4 选自下组，该组由以下各项组成：氢；可任选地被1个或2个取代基取代的 C_{1-3} 烷基，这个或这些取代基独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、单-和二(C_{1-3} 烷基)氨基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、3,4,5-三甲氧苯基、吡啶基、被卤素取代的吡啶基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基，和被甲基取代的哌啶基； C_{3-6} 环烷基；四氢吡喃基；1-甲基哌啶-4-基；4-羟基环己-1-基；3,4,5-三甲氧苯基； C_{1-3} 烷基羰基；和吡啶基；或者

[0055] NR^3R^4 是吡咯烷基、哌啶基或吗啉基，每个可任选地被1个或2个取代基取代，这个或这些取代基独立地选自下组，该组由以下各项组成：卤素、三氟甲基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、单-和二(C_{1-3} 烷基)氨基、羟基 C_{1-3} 烷基、卤素 C_{1-3} 烷基、和甲氧基 C_{1-3} 烷基；或4-甲基哌啶-1-基；

[0056] R^5 选自下组，该组由以下各项组成：氢； C_{1-3} 烷基；被吡啶基、苯基、吡咯烷基或吗啉基取代的 C_{1-3} 烷基；苯基；和吡啶基；

[0057] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物，

[0058] 其条件是当 R^1 是苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、或4-氯苯基时, R^2 不是氢。

[0059] 在另一个实施例中,本发明涉及具有化学式(I)的化合物,其中

[0060] R^1 是苯基或吡啶基,每个可任选地被1个或2个取代基取代,这个或这些取代基选自下组,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-6} 烷基,和 C_{1-6} 烷氧基;

[0061] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素、三氟甲氧基、1,1-二氟乙氧基、氰基、(C_{3-6} 环烷基)羰基、 C_{2-6} 烯基、具有化学式 $-L^1-NR^3R^4$ 的基团、或者具有化学式 $-L^2-O-R^5$ 的基团;

[0062] L^1 和 L^2 各自是一种共价键、 CH_2 、 $CH(CF_3)$ 或 $C(=O)$;

[0063] R^3 是氢或甲基;

[0064] R^4 选自下组,该组由以下各项组成:氢;可任选地被选自下组的取代基取代的 C_{1-3} 烷基,该组由以下各项组成:卤素、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、单-和二(C_{1-3} 烷基)氨基、苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、吡啶基,被卤素取代的吡啶基、吗啉基、吡咯烷基,和哌啶基;四氢吡喃基;1-甲基哌啶-4-基;4-羟基环己-1-基;3,4,5-三甲氧基苯基; C_{1-3} 烷基羰基;吡啶基;或者

[0065] NR^3R^4 是吡咯烷基、哌啶基或吗啉基,每个可任选地被1个或2个取代基取代,这个或这些取代基独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素、三氟甲基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、羟基、 C_{1-3} 烷基、卤素 C_{1-3} 烷基,和甲氧基 C_{1-3} 烷基;或者4-甲基哌啶-1-基;

[0066] R^5 选自下组,该组由以下各项组成:氢; C_{1-3} 烷基;被吡啶基、苯基、或吗啉基取代的 C_{1-3} 烷基;苯基;和吡啶基;

[0067] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物,

[0068] 其条件是当 R^1 是苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、或4-氯苯基时, R^2 不是氢。

[0069] 在一个另外的实施例中, R^2 不是氢,并且剩余变量如在前述以上任何实施例中定义的。

[0070] 在一个实施例中,本发明涉及具有化学式(I)的化合物,其中

[0071] R^1 是苯基或吡啶基,每个可任选地被1个或2个取代基取代,这个或这些取代基独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素,和 C_{1-6} 烷氧基;

[0072] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:卤素、氰基、具有化学式 $-L^1-NR^3R^4$ 的基团、或者具有化学式 $-L^2-O-R^5$ 的基团;

[0073] L^1 和 L^2 各自是一种共价键、 CH_2 或 $C(=O)$;

[0074] R^3 是氢或甲基;

[0075] R^4 选自下组,该组由以下各项组成:可任选地被选自下组的取代基取代的 C_{1-3} 烷基,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-3} 烷氧基、单-和二(C_{1-3} 烷基)氨基、苯基、吡啶基,被卤素取代的吡啶基、吗啉基,和哌啶基;1-甲基哌啶-4-基;3,4,5-三甲氧基苯基;吡啶基;或者

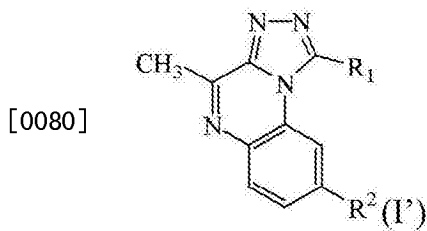
[0076] NR^3R^4 是吡咯烷基、哌啶基或吗啉基,每个可任选地被1个或2个取代基取代,这个或这些取代基独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素和羟基;或者4-甲基哌啶-1-基;

[0077] R^5 是被吡啶基取代的 C_{1-3} 烷基;

[0078] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0079] 在另外的实施例中,本发明涉及具有化学式(I)的化合物,其中 R^2 是连接至位置8的支架上的并且 R^1 和 R^2 是如前述所定义的。因此,在另外的实施例中,本发明涉及具化学式

(I')的化合物



[0081] 或其一种立体化学异构形式,其中R¹和R²是在以上任何实施例中如前述所定义的,或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0082] 在另外的实施例中,本发明涉及具有化学式(I)的化合物,其中R¹是被C₁₋₆烷氧基取代的吡啶基并且R²是在以上任何实施例中如前述所定义的,或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0083] 在另外的实施例中,本发明涉及具有化学式(I)的化合物,其中R¹和R²是在以上任何实施例中如前述所定义的,并且其中

[0084] -L¹-NR³R⁴选自

[0085] -CH₂-NR^{3a}R^{4a}其中

[0086] R^{3a}是氢或甲基;

[0087] R^{4a}选自下组,该组由以下各项组成:可任选地被选自由C₃₋₆环烷基和苯基组成的组的取代基取代的C₁₋₃烷基;C₃₋₆环烷基;四氢吡喃基;4-羟基环己-1-基;和吡啶基;或者

[0088] NR^{3a}R^{4a}是吡咯烷基、哌啶基或吗啉基,每个可任选地被1个或2个取代基取代,这个或这些取代基独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素、三氟甲基、羟基、C₁₋₃烷氧基、单-和二(C₁₋₃烷基)氨基、羟基C₁₋₃烷基、卤素C₁₋₃烷基、和甲氧基C₁₋₃烷基;或4-甲基哌啶-1-基;或者

[0089] -CH(CF₃)-NR^{3b}R^{4b}其中

[0090] R^{3b}是氢并且R^{4b}是C₁₋₃烷基;或者

[0091] NR^{3b}R^{4b}是吗啉基;或者

[0092] -C(=O)-NR^{3c}R^{4c}其中

[0093] R^{3c}是氢或甲基;

[0094] R^{4c}选自下组,该组由以下各项组成:氢;可任选地被选自下组的取代基取代的C₁₋₃烷基,该组由以下各项组成:卤素、羟基、C₁₋₃烷氧基、单-和二(C₁₋₃烷基)氨基、苯基、吡啶基,被卤素取代的吡啶基、吗啉基、吡咯烷基,和哌啶基;1-甲基哌啶-4-基;和3,4,5-三甲氧基苯基;或者

[0095] -共价键-NR^{3d}R^{4d}其中

[0096] R^{3d}是氢或甲基;

[0097] R^{4d}选自下组,该组由以下各项组成:氢;可任选地被选自由C₁₋₃烷氧基和吗啉基组成的组的取代基取代的C₁₋₃烷基;C₃₋₆环烷基;1-甲基哌啶-4-基;以及C₁₋₃烷基羰基;或者

[0098] NR^{3d}R^{4d}是4-甲基哌啶-1-基

[0099] 和

[0100] -L²-O-R⁵选自

[0101] -共价键-O-R^{5a}其中R^{5a}选自下组,该组由以下各项组成:氢;C₁₋₃烷基;被吡啶基、吡

咯烷基或吗啉基取代的C₁₋₃烷基;和吡啶基;或者

[0102] -CH₂-O-R^{5b}其中R^{5b}选自下组,该组由以下各项组成:氢;C₁₋₃烷基;以及苯基;或者

[0103] -C(=O)-O-R^{5c}其中R^{5c}选自下组,该组由以下各项组成:氢;C₁₋₃烷基;以及被吡啶基或苯基取代的C₁₋₃烷基;或者

[0104] -CH(CF₃)-O-H;

[0105] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0106] 在另外的实施例中,本发明涉及具有化学式(I)的化合物,其中R¹和R²是在以上任何实施例中如前述所定义的,并且其中

[0107] -L¹-NR³R⁴选自

[0108] -CH₂-NR^{3a}R^{4a}其中

[0109] R^{3a}是氢或甲基;

[0110] R^{4a}选自下组,该组由以下各项组成:可任选地被苯基取代的C₁₋₃烷基;四氢吡喃基;4-羟基环己-1-基;以及吡啶基;或者

[0111] NR^{3a}R^{4a}是吡咯烷基、哌啶基或吗啉基,每个可任选地被1个或2个取代基取代,这个或这些取代基独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素、三氟甲基、羟基、C₁₋₃烷氧基、单-和二(C₁₋₃烷基)氨基、羟基C₁₋₃烷基、卤素C₁₋₃烷基、和甲氧基C₁₋₃烷基;或4-甲基哌啶-1-基;或者

[0112] -CH(CF₃)-NR^{3b}R^{4b}其中

[0113] R^{3b}是氢并且R^{4b}是C₁₋₃烷基;或者

[0114] NR^{3b}R^{4b}是吗啉基;或者

[0115] -C(=O)-NR^{3c}R^{4c}其中

[0116] R^{3c}是氢或甲基;

[0117] R^{4c}选自下组,该组由以下各项组成:氢、可任选地被选自下组的取代基取代的C₁₋₃烷基,该组由以下各项组成:卤素、羟基、C₁₋₃烷氧基、单-和二(C₁₋₃烷基)氨基、苯基、吡啶基,被卤素取代的吡啶基、吗啉基、吡咯烷基,和哌啶基;1-甲基哌啶-4-基;和3,4,5-三甲氧基苯基;或者

[0118] -共价键-NR^{3d}R^{4d}其中

[0119] R^{3d}是氢或甲基;

[0120] R^{4d}选自下组,该组由以下各项组成:氢;可任选地被选自由C₁₋₃烷氧基和吗啉基组成的组取代的C₁₋₃烷基;1-甲基哌啶-4-基;以及C₁₋₃烷基羰基;或者

[0121] NR^{3d}R^{4d}是4-甲基哌啶-1-基

[0122] 和

[0123] -L²-O-R⁵选自

[0124] -共价键-O-R^{5a}其中R^{5a}选自下组,该组由以下各项组成:氢;C₁₋₃烷基;被吡啶基或吗啉基取代的C₁₋₃烷基;和吡啶基;或者

[0125] -CH₂-O-R^{5b}其中R^{5b}选自下组,该组由以下各项组成:氢;C₁₋₃烷基;以及苯基;或者

[0126] -C(=O)-O-R^{5c}其中R^{5c}选自下组,该组由以下各项组成:氢;C₁₋₃烷基;以及被吡啶基或苯基取代的C₁₋₃烷基;或者

[0127] -CH(CF₃)-O-H;

[0128] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0129] 在另外的实施例中,本发明涉及具有化学式(I)的化合物,其中R¹和R²是在以上任何实施例中如前述所定义的,并且其中

[0130] -L¹-NR³R⁴选自

[0131] -CH₂-NR^{3a}R^{4a}其中

[0132] R^{3a}是氢或甲基;

[0133] R^{4a}选自下组,该组由以下各项组成:可任选地被苯基取代的C₁₋₃烷基;以及吡啶基;或者

[0134] NR^{3a}R^{4a}是吡咯烷基、哌啶基或吗啉基,每个可任选地被1个或2个取代基取代,这个或这些取代基独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素和羟基;或者4-甲基哌啶-1-基;或者

[0135] -CH(CF₃)-NR^{3b}R^{4b}其中

[0136] R^{3b}是氢并且R^{4b}是C₁₋₃烷基;或者

[0137] NR^{3b}R^{4b}是吗啉基;或者

[0138] -C(=O)-NR^{3c}R^{4c}其中

[0139] R^{3c}是氢或甲基;

[0140] R^{4c}选自下组,该组由以下各项组成:可任选地被选自下组的取代基取代的C₁₋₃烷基,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₃烷氧基、单-和二(C₁₋₃烷基)氨基、苯基、吡啶基,被卤素取代的吡啶基、吗啉基,和哌啶基;1-甲基哌啶-4-基;以及3,4,5-三甲氧基苯基;或者

[0141] -共价键-NR^{3d}R^{4d}其中

[0142] R^{3d}是氢或甲基;

[0143] R^{4d}选自下组,该组由以下各项组成:氢;可任选地被选自自由C₁₋₃烷氧基和吗啉基组成的组取代的C₁₋₃烷基;和1-甲基哌啶-4-基;或者


[0144] NR^{3d}R^{4d}是4-甲基哌啶-1-基;

[0145] 和

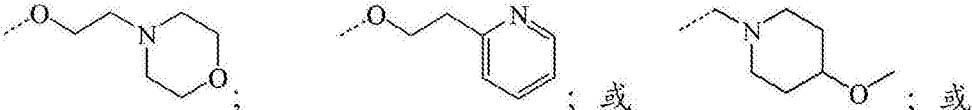
[0146] -L²-O-R⁵选自-共价键-O-R^{5a}或者-C(=O)-O-R^{5c},其中R^{5a}和R^{5c}各自代表被吡啶基取代的C₁₋₃烷基;

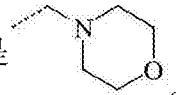
[0147] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0148] 在另外的实施例中,本发明涉及如在此定义的具有化学式(I)的化合物,其中R¹是

5-丁氧基吡啶-3-基或者5-丁氧基-2-氯苯基并且R²是  或

[0149] 在另外的实施例中,本发明涉及如在此定义的具有化学式(I)的化合物,其中R¹是2-氯苯基并且R²选自

[0150]  ; 或

[0151] 或者其中R¹是2-氯-4-氟苯基或者是2-氯-6-氟苯基并且R²是  。

- [0152] 在另外的实施例中,本发明涉及如在此定义的具有化学式(I')的化合物,其中
- [0153] R^1 是苯基或吡啶基,每个可任选地被1个或2个取代基取代,这个或这些取代基选自下组,该组由以下各项组成:卤素、(C₃₋₆环烷基)C₁₋₃烷氧基和C₁₋₆烷氧基;以及
- [0154] R^2 是 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{3a}\text{R}^{4a}$;
- [0155] 其中
- [0156] R^{3a} 是氢或甲基;
- [0157] R^{4a} 选自由C₁₋₃烷基组成的组;或者
- [0158] $\text{NR}^{3a}\text{R}^{4a}$ 是吗啉基;
- [0159] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0160] 在另外的实施例中,本发明涉及如在此描述的具有化学式(I')的化合物,其中
- [0161] R^1 是被卤素和C₁₋₆烷氧基取代的苯基,或者被C₁₋₆烷氧基或(C₃₋₆环烷基)C₁₋₃烷氧基取代的吡啶基;并且 R^2 是如前述所定义的;
- [0162] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0163] 在另外的实施例中,本发明涉及如在此描述的具有化学式(I')的化合物,其中
- [0164] R^1 是被氯和C₁₋₆烷氧基取代的苯基,特别地乙氧基、异丙氧基或丁氧基;或者被C₁₋₆烷氧基或(C₃₋₆环烷基)C₁₋₃烷氧基取代的吡啶基,特别地丁氧基或环丙基甲氧基;以及
- [0165] R^2 是 $-\text{CH}_2-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或者 $-\text{CH}_2-(4\text{-吗啉基})$;
- [0166] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0167] 在另外的实施例中,本发明涉及如在此描述的具有化学式(I')的化合物,其中
- [0168] R^1 是被卤素和C₁₋₆烷氧基取代的苯基,或者被C₁₋₆烷氧基取代的吡啶基;并且 R^2 是如前述所定义的;
- [0169] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0170] 在另外的实施例中,本发明涉及如在此描述的具有化学式(I')的化合物,其中
- [0171] R^1 是被氯和C₁₋₆烷氧基取代的苯基,特别地乙氧基、异丙氧基或丁氧基;或者被C₁₋₆烷氧基取代的吡啶基,特别地丁氧基;以及
- [0172] R^2 是如前述所定义的;
- [0173] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0174] 在本发明另外的实施例中,该化合物选自
- [0175] 1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酸乙酯;
- [0176] 1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-7-羧酸乙酯;
- [0177] 4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酸乙酯;
- [0178] 4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-7-羧酸乙酯;
- [0179] 8-溴-1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;
- [0180] 7-溴-1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;
- [0181] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(三氟甲氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;
- [0182] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-7-(三氟甲氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;
- [0183] 1-(2-氯苯基)-8-甲氧基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;
- [0184] 8-溴-1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;
- [0185] 7-溴-1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

- [0186] 8-溴-1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0187] 4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酸苄酯；
- [0188] N-苄基-4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺；
- [0189] 1-(2-氯苯基)-N-乙基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺；
- [0190] 1-(2,5-二氯苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺；
- [0191] 8-(乙氧基甲基)-4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0192] 1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-醇；
- [0193] 1-(2-氯苯基)-8-乙烯基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0194] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(2-吡啶-2-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0195] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0196] 1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉,或者其盐酸盐,或者其草酸盐；
- [0197] 1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-[吗啉-4-基(³H)甲基][1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0198] 1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐；
- [0199] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0200] N-{[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基}乙胺；
- [0201] 1-[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]-2,2,2-三氟乙醇；
- [0202] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(2,2,2-三氟-1-吗啉-4-基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0203] 1-(2-氯-6-氟苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0204] 1-[2-氯-6-(¹⁸F)氟苯基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0205] 环丙基[4-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲酮；
- [0206] 1-(2-氯苯基)-8-(1,1-二氟乙氧基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0207] 1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0208] 1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-胺；
- [0209] N-[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]丙酰胺；
- [0210] (4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基)甲醇；
- [0211] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(吡啶-4-基氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0212] 1-(2-氯苯基)-N-[(4-氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺；
- [0213] 1-(2-氯苯基)-N-[(6-氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺；
- [0214] 1-(2,6-二氯苯基)-N-乙基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺；
- [0215] N-苄基-1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺；

- [0216] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0217] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(2-吗啉-4-基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0218] 1-(2-氯苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0219] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(2-苯基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0220] 1-(2-氯-5-氟苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0221] 1-(2-氯苯基)-N-(2-氟乙基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0222] 1-(2-氯苯基)-N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0223] 1-(2-氯苯基)-N-(2-羟基乙基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0224] 1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0225] 1-(2-氯-5-甲基苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0226] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(2-哌啶-1-基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0227] 1-(2-氯苯基)-N,4-二甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0228] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0229] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0230] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0231] N-{[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基}吡啶-3-胺;
- [0232] N-乙基-1-(2-氟苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0233] 4-甲基-1-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0234] 1-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0235] 4-甲基-1-苯基-N-(2-苯基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0236] (4-{[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基}吗啉-2-基)甲醇;
- [0237] 4-甲基-1-苯基-N-(吡啶-3-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;
- [0238] 1-{[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基}吡咯烷-3-醇;
- [0239] 1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐;

- [0240] 1-(2-氯苯基)-8-{{2-(氟甲基)吗啉-4-基}甲基}-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉；
- [0241] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(2-吡啶-2-基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-胺；
- [0242] 1-(2-氯苯基)-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉；
- [0243] 1-{{1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-基}甲基}哌啶-3-醇；
- [0244] 2-(4-{{1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-基}甲基}吗啉-2-基)乙醇；
- [0245] 1-{{1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-基}-N-乙基-2,2,2-三氟乙胺；
- [0246] N-乙基-4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-羧酰胺；
- [0247] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(3,4,5-三甲氧基苄基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-羧酰胺；
- [0248] 1-(2-氯苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-胺；
- [0249] N-乙基-4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-羧酰胺；
- [0250] 8-溴-1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉；
- [0251] 1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉或者其盐酸盐；
- [0252] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(2-吗啉-4-基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-胺；
- [0253] 1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉或者其盐酸盐；
- [0254] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基][1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉；
- [0255] 1-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-羧酰胺；
- [0256] 1-(2-氯苯基)-8-{{2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基}甲基}-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉或者其盐酸盐；
- [0257] N-{{1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-基}甲基}四氢-2H-吡喃-4-胺；
- [0258] 4-甲基-1-苯基-N-(3-苯基丙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-羧酰胺；
- [0259] N-乙基-1-(2-甲氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-羧酰胺；
- [0260] 1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基-8-(吡咯烷-1-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉或者其盐酸盐；
- [0261] N-乙基-1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-羧酰胺；
- [0262] 1-{{1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-基}甲基}哌啶-4-醇；
- [0263] 1-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉；
- [0264] 4-甲基-1-苯基-N-(吡啶-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-羧酰胺；
- [0265] 1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉；
- [0266] 8-溴-1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉；

- [0267] 1-(2-氯苯基)-8-[(3-甲氧基哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0268] 1-(2-氯苯基)-N,N,4-三甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-胺；
- [0269] 1-[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺；
- [0270] 1-(2-氯苯基)-8-[[2-(2-氟乙基)吗啉-4-基]甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0271] 反式-4-([1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基)氨基)环己醇；
- [0272] 1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0273] 8-溴-1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0274] 1-(2-氯苯基)-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0275] 1-(2-氯苯基)-8-[[3-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0276] 8-溴-1-(5-丁氧基-2-氟苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0277] 1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0278] 1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0279] 4-甲基-8-(苯氧基甲基)-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0280] N-苄基-1-[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲胺；
- [0281] 8-溴-1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0282] N-[[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基]乙胺；
- [0283] 1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0284] N-[[1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基]吡啶-3-胺或者其盐酸盐；
- [0285] N-苄基-N,4-二甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺；
- [0286] 1-[[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基]哌啶-4-醇；
- [0287] 1-(2-氯苯基)-8-[[2-(2-甲氧基乙基)吗啉-4-基]甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0288] 1-[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺；
- [0289] 1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺；
- [0290] N-乙基-4-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺；
- [0291] (1-[[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基]哌啶-3-基)

甲醇；

[0292] N-{[1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基}乙胺；

[0293] 1-[1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺或者其盐酸盐；

[0294] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(2-吗啉-4-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0295] 1-(2-氯苯基)-8-{{[2-氟-2-(三氟甲基)吗啉-4-基]甲基}-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0296] 1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0297] 1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基-8-(2-吡啶-3-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0298] 1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0299] 4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0300] 4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)-1-(5-丙氧基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐；

[0301] 1-(5-丁氧基-2-氟苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-甲脞；

[0302] 1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基-8-(2-吡啶-3-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0303] 2-苯基乙基-4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酸酯；

[0304] N-乙基-1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺；

[0305] 8-溴-1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0306] 8-溴-1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0307] N-{[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基}环丁胺；

[0308] N-乙基-4-甲基-1-吡啶-4-基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺；

[0309] 1-{{[1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基}哌啶-4-醇；

[0310] 1-{{[1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基}哌啶-4-醇；

[0311] 1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基-8-(2-吡啶-3-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0312] 8-溴-4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0313] 1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0314] N-({[1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基}吡啶-3-胺或者其盐酸盐；

[0315] 1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三

唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐；

[0316] 1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0317] 1-({1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}甲基)哌啶-4-醇；

[0318] 1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基][1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0319] N-{{1-[2-氯-5-丙氧基苯基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}甲基}吡啶-3-胺或者其盐酸盐；

[0320] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-7-(2-吡啶-2-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0321] 1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-8-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐；

[0322] 1-{{1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}-N,N-二甲基甲胺；

[0323] 1-[1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺；

[0324] N-乙基-4-甲基-1-吡啶-3-基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺；

[0325] [1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基](环丙基)甲酮；

[0326] 1-(2-氯-5-乙氧基苯基)-4-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基][1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐；

[0327] 1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基-8-(2-吡啶-3-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0328] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-胺；

[0329] N-({1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}甲基)乙胺或者其盐酸盐；

[0330] N-{{1-[5-丁氧基-2-氯苯基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}甲基}丙-2-胺；

[0331] N-{{1-[5-丁氧基吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}甲基}乙胺 或者其盐酸盐；

[0332] N-{{1-[2-氯-5-乙氧基苯基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}甲基}乙胺或者其盐酸盐；

[0333] 1-[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]-N-(环丙基甲基)甲胺；

[0334] N-{{1-[5-丁氧基吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}甲基}丙-2-胺或者其盐酸盐；

[0335] 8-溴-4-甲基-1-(5-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；

[0336] N-{{1-[5-丁氧基吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}甲基}环丁胺或者其盐酸盐；

[0337] 1-[1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]-N-(环丙

基甲基)甲胺或者其盐酸盐;

[0338] 1-[[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基]-N,N-二甲基哌啶-4-胺;

[0339] 3-苯基丙基4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酸;

[0340] 8-溴-4-甲基-1-[2-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0341] 1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基][1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐;

[0342] 1-(2-氯-5-丙氧基苯基)-4-甲基-8-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基][1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐;

[0343] 4-甲基-1-(5-甲基吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0344] 1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0345] 8-甲氧基-4-甲基-1-[2-(三氟甲氧基)苯基][1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0346] 1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(三氟甲氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0347] 8-溴-1-(2,3-二氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0348] 4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0349] 4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-8-(三氟甲氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0350] N-乙基-4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-7-羧酰胺;

[0351] 1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基][1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐;

[0352] 8-溴-1-(5-氯吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0353] N-乙基-1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-7-羧酰胺;

[0354] 8-甲氧基-4-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0355] 4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0356] 7-溴-1-(5-丁氧基-2-氟苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0357] 1-(5-丁氧基-2-氟苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-7-甲腈;

[0358] 4-甲基-1-(5-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0359] N-[[4-甲基-1-(5-丙氧基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]甲基]乙胺或者其盐酸盐;

[0360] N-苄基-4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-7-羧酰胺;

[0361] N-乙基-1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-7-羧酰胺;

[0362] N-乙基-4-甲基-1-吡啶-2-基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;

[0363] N-乙基-4-甲基-1-(6-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酰胺;

[0364] 1-(5-氯吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0365] 1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酸;

[0366] 4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酸;

[0367] 8-溴-1-(2-氯-6-氟苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0368] 1-(2-氯-6-氟苯基)-8-乙烯基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0369] 8-溴-1-(2,5-二氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0370] 8-溴-4-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

- [0371] 8-乙烯基-4-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0372] 1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-8-乙烯基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0373] 1-[5-(2-氟乙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0374] 1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-8-[(4-氟吡啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐；
- [0375] 1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐；
- [0376] N-({1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}甲基)乙胺或者其盐酸盐；
- [0377] 1-[1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺或者其盐酸盐；
- [0378] 1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(吡咯烷-1-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐；
- [0379] 1-[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]-N-甲基甲胺或者其盐酸盐；
- [0380] 1-[5-(乙氧基甲基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐；
- [0381] 1-({1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}-N,N-二甲基甲胺或者其盐酸盐)；
- [0382] 1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吡咯烷-1-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐；
- [0383] N-({1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}甲基)环丁胺或者其盐酸盐；
- [0384] N-({1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}甲基)丙-2-胺或者其盐酸盐；
- [0385] N-({4-甲基-1-(5-丙氧基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}甲基)环丁胺或者其盐酸盐；
- [0386] 1-({1-[5-(乙氧基甲基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}-N,N-二甲基甲胺或者其盐酸盐)；
- [0387] N-({1-[5-(乙氧基甲基)吡啶-3-基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基}甲基)环丁胺或者其盐酸盐；
- [0388] 1-[1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]-N-甲基甲胺或者其盐酸盐；
- [0389] 1-[5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉；
- [0390] 1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-8-[(4-氟吡啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐；
- [0391] 1-[5-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,

3-a]喹喔啉或者其盐酸盐;

[0392] 1-[5-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐;

[0393] 1-[5-(3-氟丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0394] 1-[5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或者其盐酸盐;以及

[0395] 1-(5-丁氧基-6-氯吡啶-3-基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0396] 以及其立体化学异构形式,其药学上可接受的盐和其溶剂化物。

[0397] 在本发明另外的实施例中,该化合物选自

[0398] 1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉,或者其盐酸盐,或者其草酸盐;

[0399] 1-[2-氯-5-(1-甲基乙氧基)苯基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或其盐酸盐;

[0400] 1-[1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺;

[0401] 1-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉或其盐酸盐;以及

[0402] 1-[1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-基]-N,N-二甲基甲胺或其盐酸盐;

[0403] 以及其立体化学异构形式,其药学上可接受的盐和其溶剂化物。

[0404] 在本发明另外的实施例中,该化合物选自

[0405] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(2-吡啶-2-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0406] 1-(2-氯-6-氟苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

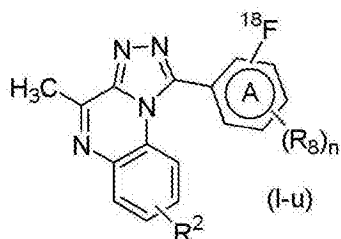
[0407] 1-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0408] 1-(2-氯苯基)-8-[(4-甲氧基哌啶-1-基)甲基]-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;以及

[0409] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(2-吗啉-4-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉;

[0410] 以及其立体化学异构形式,其药学上可接受的盐和其溶剂化物。

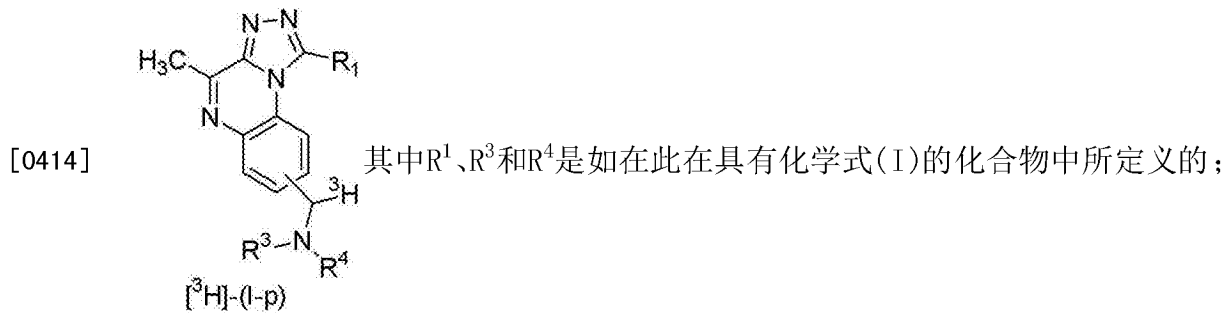
[0411] 如已陈述的,本发明还涉及具有化学式(I)的放射性标记的化合物。在一个具体的实施例中,本发明涉及具有化学式(I-u)的化合物



[0412] 其中A环是苯基或吡啶基, R^8 是卤素或三氟甲基, n是0或1

并且 R^2 是如在此在具有化学式(I)的化合物中所定义的;

[0413] 或涉及具有化学式[^3H](I-p)的化合物



[0415] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。

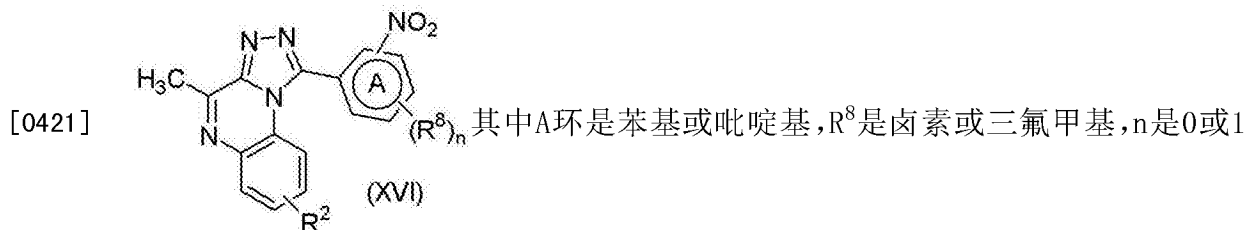
[0416] 在另外的实施例中,具有化学式(I)的放射性标记化合物是

[0417] 1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-[吗啉-4-基(³H)甲基][1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉;或者

[0418] 1-[2-氯-6-(¹⁸F)氟苯基]-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉;

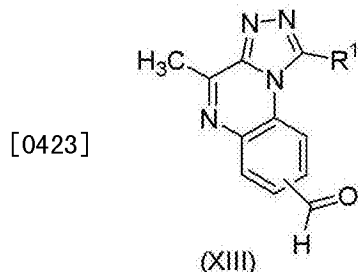
[0419] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0420] 在另外的实施例中,本发明涉及具有化学式(XVI)的中间体化合物



并且R²是如在此在具有化学式(I)的化合物中所定义的;

[0422] 或涉及具有化学式(XIII)的中间体化合物



[0424] 其中R¹是如在此在具有化学式(I)的化合物中所定义的;

[0425] 其可以分别用于具有化学式[³H]-(I-p)或(I-u)的化合物的合成。

[0426] 具有化学式[³H]-(I-p)或(I-u)的化合物以及包括具有化学式[³H]-(I-p)或(I-u)的化合物的组合物可以用于体外或体内组织、细胞或宿主的成像。特别地,本发明涉及体外或体内组织、细胞或宿主中PDE2酶的成像或定量的方法。

[0427] 这些细胞或组织优选地是其中PDE2酶丰富的中枢神经系统细胞和组织。如已提到的,PDE2酶在中枢神经系统组织中是丰富的,更特别的是,在形成脑的中枢神经系统组织中;更特别地,PDE2在嗅球、嗅结节、皮层、纹状体、海马体、松果体、扁桃体、背侧丘脑、下丘脑和黑质中表达。

[0428] 当在体内实施该方法时,该宿主是哺乳动物。在此类特殊情况中,将具有化学式(I)的化合物静脉给予,例如,通过使用注射器注射或者通过外周静脉线,例如短导管。

[0429] 当宿主是人类时,具有化学式(I-u)的化合物或者包括具有化学式(I-u)的化合物的无菌溶液可以特别地通过在手臂静脉给予给予进入任何可识别的静脉,特别地在手背,或者在肘部的肘正中静脉。

[0430] 因此,在特殊的实施例中,本发明涉及哺乳动物中组织或细胞的成像方法,包括将如在此定义的具有化学式(I-u)的化合物,或者将包括具有化学式(I-u)的化合物的组合物静脉给予至该哺乳动物,并且使用正电子发射断层扫描成像系统使这些组织或细胞成像。

[0431] 因此,在另外具体实施例中,本发明涉及人类中组织或细胞的成像方法,包括将如在此定义的具有化学式(I-u)的化合物,或者将包括具有化学式(I-u)的化合物的无菌配制品静脉给予至人类,并且使用正电子发射断层扫描成像系统使这些组织或细胞成像。

[0432] 在另外的实施例中,本发明涉及哺乳动物中PDE2酶成像或定量的方法,包括将具有化学式(I-u)的化合物,或者将包括具有化学式(I-u)的化合物的组合物静脉给予至该哺乳动物,并且使用正电子发射断层扫描成像系统成像。

[0433] 在另外的实施例中,本发明涉及具有化学式(I-u)的化合物用于体外或体内组织、细胞或宿主成像的用途,或者本发明涉及具有化学式(I-u)的化合物用于使用正电子发射断层造影术在体外或体内组织、细胞或宿主中成像的用途。

[0434] 定义

[0435] “卤素”应当表示氟、氯以及溴;如在此使用的作为基团或基团部分的“C₁₋₆烷基”和“C₁₋₃烷基”具有1、2、3、4、5或6个碳原子或者1、2或3个的直链或支链饱和烷基,分别地例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基丙基、叔-丁基、1-苯基、2-甲基丁基、戊烷-2-基、2-甲基丁烷-2-基或者己基以及类似物;如在此使用的作为基团或基团部分的“C₂₋₆烯基”是指包含从2至6个碳原子以及包含碳碳双键的直链或支链碳水化合物基团;“C₁₋₆烷氧基”和“C₁₋₃烷氧基”应当表示一种醚基,其中C₁₋₆烷基和C₁₋₃烷基是如此前定义的;“卤素C₁₋₃烷基”应当表示如此前定义的被1个如在此前定义的卤素原子取代的C₁₋₃烷基;“C₃₋₆环烷基”应该指环丙基、环丁基、环戊基以及环己基;“C₃₋₆环烷二基”应当表示二价基团,例如环丙二基、环丁二基、环戊二基和环己二基;“(C₃₋₆环烷基)C₁₋₃烷基”应当表示如此前定义的C₃₋₆环烷基,通过如此前定义的C₁₋₃烷基基团连接至该分子的剩余部分。

[0436] 在此使用的术语“受试者”是指动物,优选地是哺乳动物,最优选地是人类,该受试者是或已经成为治疗、观察或实验的对象。

[0437] 在此使用的术语“治疗有效量”表示在研究员、兽医、医师或其他临床医生寻找的在组织系统、动物或人类中引出生物学或医学反应的活性化合物或药用剂的量,该反应包括正在被治疗的疾病或失调的症状的减轻。

[0438] 在此使用的术语“组合物”旨在涵盖包括处于特定量的特定成分的产品,连同直接或间接源于处于特定量的特定成分的组合的任何产品。

[0439] 术语“宿主”是指哺乳动物,特别地指人类、小鼠、狗和大鼠。

[0440] 术语“细胞”是指表达或包含PDE2酶的细胞。

[0441] 将理解的是一些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物可以包含一个或多个手性中心并且作为立体异构形式存在。

[0442] 术语如在此使用的“本发明的化合物”意为包括具有化学式(I)的化合物,以及其盐和溶剂化物。

[0443] 如在此使用的,任何具有仅仅显示为实线并且不显示为实楔形键或虚楔形键的键的化学式,或者另外表示为围绕一个或多个原子具有特殊构型(例如R,S)的化学式,考虑每个可能的立体异构体,或者两个或多个立体异构体的混合物。

[0444] 在上下文中,术语“具有化学式(I)的化合物”意为包括其立体异构体 和其互变异构形式。

[0445] 在上文或下文中,术语“立体异构体”、“立体异构形式”或“立体化学同分异构形式”可互换使用。

[0446] 本发明包括为纯立体异构体或为两种或更多种立体异构体的混合物的、本发明的化合物的所有立体异构体。

[0447] 对映异构体是彼此不重叠镜像的立体异构体。一对的对映异构体的1:1混合物是一种消旋体或消旋混合物。

[0448] 非对映体(或非对映异构体)是不为对映异构体的立体异构体,即,它们是不相关的镜像。如果化合物包含一个双键,这些取代基可以处于E或Z构型。如果化合物包含至少二取代的非芳香族环基,这些取代基可以处于顺式或反式构型。

[0449] 因此,只要化学上可能,本发明包括对映异构体、非对映异构体、消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物。

[0450] 所有那些术语的含义,例如对映异构体、非对映异构体、消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物对于本领域普通技术人员是已知的。

[0451] 绝对构型是根据Cahn-Ingold-Prelog系统指定的。在不对称原子处的构型可以由R或S指定。绝对构型未知的、已拆分的立体异构体可以被指定为(+)或(-),取决于它们使平面偏振光旋转的方向。例如,绝对构型未知的、已拆分的对映异构体可以被指定为(+)或(-),取决于它们使平面偏振光旋转的方向。

[0452] 当鉴定一种特定立体异构体时,这意味着所述立体异构体基本上上无其他立体异构体,即,与其他立体异构体的关联小于50%,优选地小于20%,更优选地小于10%,甚至更优选地小于5%,特别是小于2%并且最优选地小于 1%。因此,例如当具有化学式(I)的化合物例如被指定为(R)时,这意味着该化合物基本上上无(S)异构体;当具有化学式(I)的化合物例如被指定为E时,这意味着该化合物基本上无Z异构体;当具有化学式(I)的化合物例如被指定为顺式时,这意味着该化合物基本上无反式异构体。

[0453] 一些根据化学式(I)的化合物还能以它们的互变异构形式存在。虽然没有在上述化学式(I)中明确指出,在其存在的程度上,此类形式旨在被包括在本发明的范围之内。

[0454] 它遵循单一化合物可以以立体异构和互变异构形式存在。

[0455] 另外,本发明的一些化合物可以与水(即,水合物)或常用有机溶剂形成溶剂化物,并且此类溶剂化物也旨在涵盖在本发明的范围之内。

[0456] 在此申请的框架中,化学元素,特别是当提及关于根据化学式(I)化合物时,包括此元素的所有同位素及同位素混合物,或者是自然发生的或者是合成产生的,或者是自然丰度或者是处于同位素富集形式。具有化学式(I)的放射性标记的化合物可以包括选自下组的放射性同位素:³H、¹¹C、¹⁸F、¹²²I、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br和⁸²Br。优选地,该放射性同位素选自下组:³H、¹¹C和¹⁸F。

[0457] 为了在医学中使用,本发明化合物的盐是指无毒的“药学上可接受的盐”。然而,其

他盐在根据本发明的化合物或它们的药学上可接受的盐的制备中可能是有用的。这些化合物的适合的药学上可接受的盐包括可以通过,例如,混合该化合物溶液与一种药学上可接受的酸溶液形成的酸加成盐,该酸例如是,盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。此外,在本发明的化合物携带一个酸性部分的情况下,其适合的药学上可接受的盐可以包括碱金属盐,例如,钠或钾盐;碱土金属盐,例如,钙或镁盐;以及与适合的有机配体形成的盐,例如,季铵盐。

[0458] 在药学上可接受的盐的制备中可以使用的代表性的酸包括但不限于以下这些:乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 β -氧代-戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、p-甲基苯磺酸、三氟甲磺酸、以及十一碳烯酸。在药学上可接受的盐的制备中可以使用的代表性的碱包括但不限于以下这些:铵、L-精氨酸、苯乙苄胺、苜星青霉素、氢氧化钙、胆碱、二甲基乙醇胺、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、哈胺(hydrabamine)、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、氨丁三醇以及氢氧化锌。

[0459] 本发明的化合物的化学名称是根据由国际理论和应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry(IUPAC))认同的命名法法则、使用Advanced Chemical Development(先进化学开发)公司命名软件(ACD/Name product版本10.01.0.14105,2006年10月)而产生的。

[0460] 化合物的制备

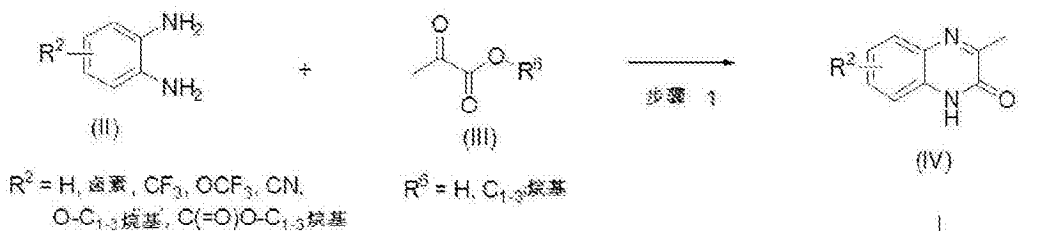
[0461] 根据本发明的这些化合物总体上可以通过一系列步骤进行制备,每个这些步骤是本领域普通技术人员已知的。存在于最终化合物中的不同功能基团转化为根据化学式(I)的其他功能基团也可以通过本领域普通技术人员熟知的合成方法实施。特别地,这些化合物可以根据以下合成方法进行制备。

[0462] 最终化合物的制备

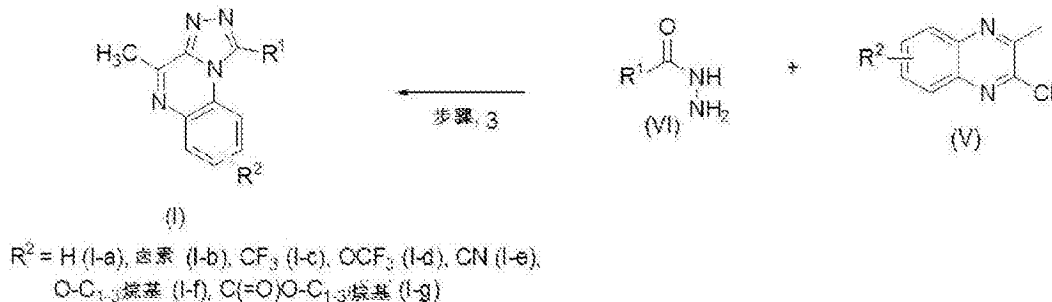
[0463] 具有化学式(I)的化合物可以根据本领域普通技术人员熟知的合成方法进行制备。本发明的化合物可以例如通过九种不同的通用方案进行制备:

[0464] 方案1:具有化学式(I)的化合物的合成当 R^2 =氢、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、 $-L^2-O-R^5$ (其中 L^2 =共价键或 $C(=O)$; $R^5=C_{1-3}$ 烷基)时

[0465] 方法A:



[0466]

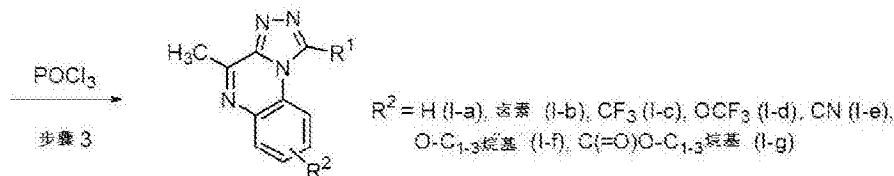
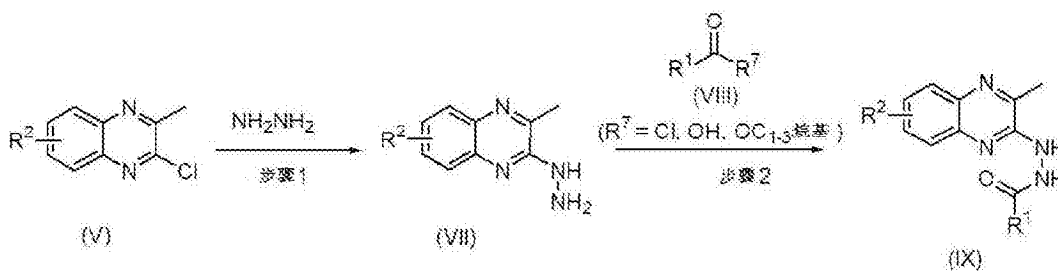


[0467] 步骤1:具有化学式(II)的中间体化合物可以与商业可购得的具有化学式(III)的化合物反应,其中 R^6 是 C_{1-3} -烷基(例如像甲基或乙基),该反应在惰性溶剂(例如像甲苯),将该反应混合物在合适的温度进行搅拌,典型地 $100^\circ\text{C}-130^\circ\text{C}$,使用常规加热或在微波辐射下,搅拌持续所要求的时间,典型地对于常规加热而言3小时,以达到该反应的完成。当 R^6 是氢时,该反应在乙酸和水的混合物中进行并且在室温下进行搅拌过夜。这个反应通常提供具有化学式(IV)的两个可能的区域异构体(regioisomer)的混合物,这两个区域异构体可以在此步骤或者在以下一个步骤中通过色谱方法(通过柱色谱或者HPLC)进行分离。具有化学式(II)的化合物或者商业购得或者描述在化学文献中并且可以通过本领域普通技术人员熟知的简单标准合成程序进行制备。

[0468] 步骤2:具有化学式(IV)的中间体化合物可以在例如像1,2-二氯乙烷的溶剂的存在或缺失下,与三氯氧磷反应,将该反应混合物在合适的温度下搅拌,典型地 $100^\circ\text{C}-120^\circ\text{C}$,使用常规加热或在微波辐射下,搅拌持续所需要的时间,典型地对于常规加热而言2-4小时,以达到该反应的完成。这个反应步骤提供具有化学式(V)的中间体化合物。

[0469] 步骤3:具有化学式(V)的中间体化合物可以在例如像乙醇、正丁醇或四氢呋喃的溶剂中与具有化学式(VI)的中间体化合物反应,将该反应混合物在合适的温度下搅拌,典型地 $100^\circ\text{C}-160^\circ\text{C}$,使用常规加热或在微波辐射下,搅拌持续所要求的时间,典型地对于微波加热而言在 160°C 下15-20分钟,以达到该反应的完成,提供最终的具有化学式(I)的化合物。具有化学式(VI)的中间体化合物或者商业购得或者描述在化学文献中并且可以通过本领域普通技术人员熟知的简单标准合成程序进行制备。

[0470] 方法B:

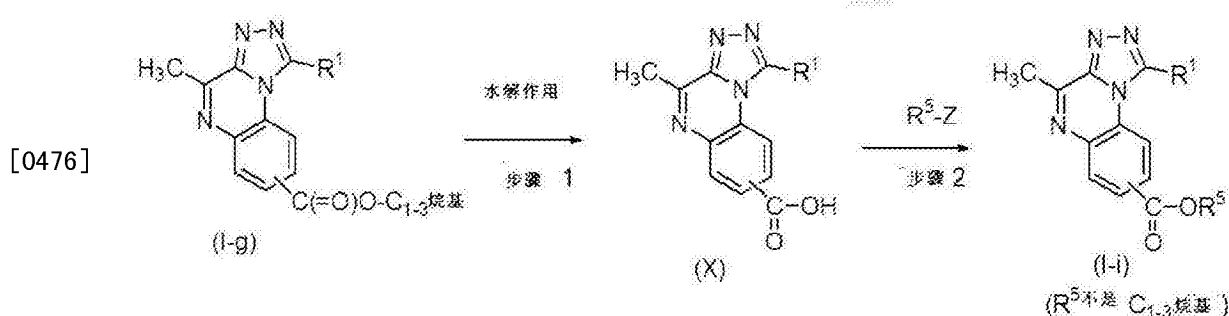


[0472] 步骤1:具有化学式(V)的中间体化合物可以使用水合肼在例如甲醇或乙醇的惰性溶剂中处理,遵循本领域普通技术人员熟知的简单标准合成程序,产生具有化学式(VII)的中间体化合物。

[0473] 步骤2:具有化学式(VII)的中间体化合物可以与具有化学式(VIII)的化合物反应,遵循本领域普通技术人员熟知的简单标准合成程序以给出具有化学式(IX)的中间体化合物。具有化学式(VIII)的中间体化合物或者可以商业购得或者遵循文献先例进行合成。

[0474] 步骤3:具有化学式(IX)的中间体化合物可以在例如像1,2-二氯乙烷的溶剂的存在或缺失下,与三氯氧磷反应,将该反应混合物在合适的温度下搅拌,典型地 80°C - 100°C ,使用常规加热或在微波辐射下,搅拌持续所需要的时间,典型地对于常规加热而言16小时,以达到该反应的完成。这个反应步骤提供具有化学式(I)的中间体化合物。

[0475] 方案2:具有化学式(I)的化合物的合成当 $R^2 = -L^2-O-R^5$ (其中 $L^2 = \text{C(=O)}$; $R^5 \neq \text{C}_{1-3}$ 烷基)时



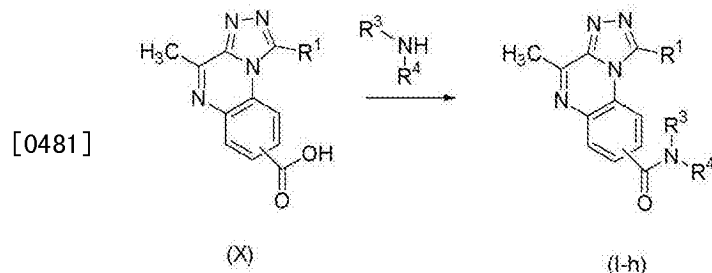
[0477] 步骤1:可以使用具有化学式(I-g)的最终化合物作为本领域普通技术人员熟知的常规水解反应的起始物质。因此,具有化学式(I-g)的化合物可以在例如像氢氧化钠或者氢氧化钾的碱的存在下,在例如像四氢呋喃和水的溶剂的混合物中反应,将该反应混合物在合适的温度(典型地室温)下搅拌,持续要求的时间(典型地18小时)以达到该反应的完成。这个反应步骤提供具有化学式(X)的中间体化合物。

[0478] 步骤2:具有化学式(X)的中间体化合物在例如1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)的合适的碱的存在下,在例如像二甲基甲酰胺的惰性溶剂中,与具有化学式 $\text{R}^5\text{-Z}$ 的烷基化试剂反应(其中 R^5 选自由 C_{1-3} 烷基;被吡啶基、苯基或吗啉基取代的 C_{1-3} 烷基组成的组;并且吡啶基和Z是例如卤素(像溴或碘)的合适的离去基团),将该反应混合物在合适的

温度下(典型地室温)进行搅拌,持续要求的时间(典型地2-3小时),以达到该反应的完成。这个反应步骤提供具有化学式(I-i)的最终化合物。

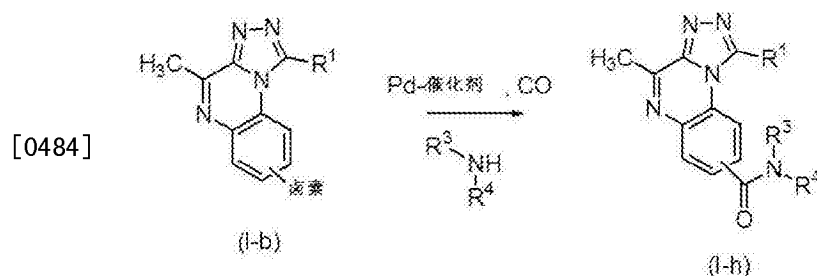
[0479] 方案3:具有化学式(I)的化合物的合成当 $R^2 = -L^1-NR^3R^4$ [其中 $L^1 = C(=O)$]时

[0480] 方法A:



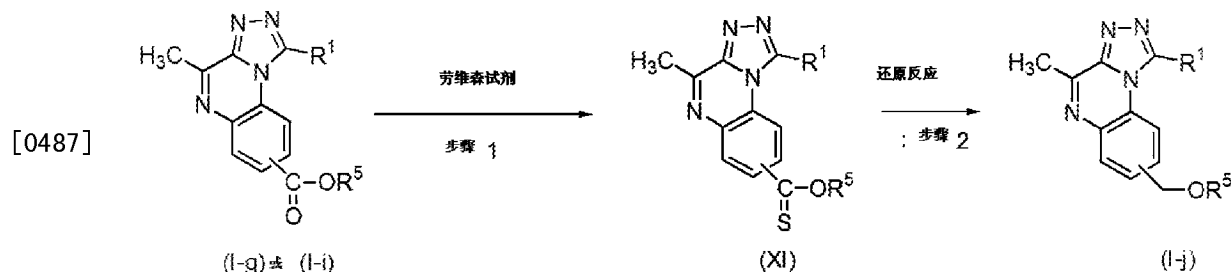
[0482] 具有化学式(X)的中间体化合物可以在例如像2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)的偶合试剂以及例如N,N-二异丙基乙胺的碱的存在下,在例如像N,N-二甲基甲酰胺和二氯甲烷的惰性溶剂的混合物中,与具有化学式 NHR^3R^4 的胺进行反应(其中 R^3 和 R^4 是如前述所定义),将该反应混合物在合适的温度下(典型地室温)搅拌,持续所要求的时间(典型地2-3小时)以达到该反应的完成。这个反应步骤提供具有化学式(I-h)的最终化合物。

[0483] 方法B:



[0485] 具有化学式(I-b)的最终化合物可以在例如像甲苯的惰性溶剂中,在例如像双二苯基磷的络合剂,一种钯催化剂(例如乙酸钯(II)),一种例如像三乙胺的碱的存在下,与具有化学式 NHR^3R^4 的胺进行反应(其中 R^3 和 R^4 是如前述所定义的)。将该反应密闭在高压灭菌系统中并且在合适的温度(例如像 150°C - 160°C)下搅拌,使用常规加热,搅拌持续所需要的时间(典型地16小时)以达到该反应的完成。

[0486] 方案4:具有化学式(I)的化合物的合成当 $R^2 = -L^2-O-R^5$ 和 $L^2 = CH_2$ 时

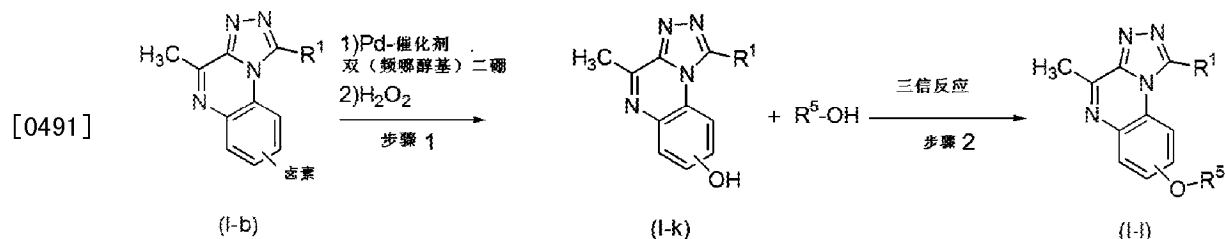


[0488] 步骤1:具有化学式(I-g)或(I-i)的最终化合物可以在惰性溶剂中(例如像甲苯)与劳维森试剂(2,4-双-(4-甲氧基苯基)-1,3-二噻-2,4-二磷杂环丁烷2,4-二硫化物)反应,并将该反应混合物在合适的温度下(典型地 150°C),持续所要求的时间(典型地24小

时),以达到该反应的完成。这个反应步骤提供具有化学式(XI)的中间体化合物。

[0489] 步骤2:具有化学式(XI)的中间体化合物可以在惰性溶剂(例如像四氢呋喃)中,在拉尼镍®的存在下进行反应,将该反应混合物在合适的温度下(例如室温)进行搅拌,持续所要求的时间(典型地1小时),以达到该反应的完成。这个反应步骤提供具有化学式(I-j)的最终化合物。

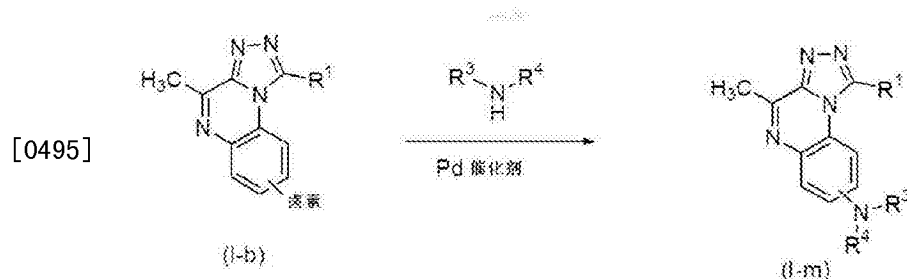
[0490] 方案5:具有化学式(I)的化合物的合成当 $R^2 = -L^2-O-R^5$ 以及 $L^2 =$ 共价键时



[0492] 步骤1:具有化学式(I-b)的最终化合物也可以用作羟基化反应的前体。因此,具有化学式(I-b)的化合物可以在惰性溶剂(例如像1,4-二噁烷)中,在钯催化剂(例如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II),碱(例如像乙酸钾)的存在下,与双-(频哪醇基)二硼反应,将该反应混合物在合适的温度下(例如110-130°C)进行搅拌,持续所要求的时间(典型地1小时),以消耗所有起始物质。然后向该冷却至0°C的混合物里添加 H_2O_2 和乙酸的混合物并且该反应可以在合适的温度(例如室温)进行搅拌,持续所需要的时间(典型地45-60分钟)以达到该反应的完成。这个反应步骤提供具有化学式(I-k)的化合物。

[0493] 步骤2:具有化学式(I-k)的化合物可以用作用于常规三信反应(Mitsunobu reaction)的中间体试剂,这是本领域普通技术人员熟知的。因此,具有化学式(I-k)的化合物在二乙基-、二-叔-丁基-或二异丙基偶氮二羧酸酯和三苯基膦的存在下,在一种惰性溶剂(例如像四氢呋喃)中,与具有化学式 $\text{R}^5\text{-OH}$ 的醇反应(其中 R^5 选自下组,该组由以下各项组成: $\text{C}_1\text{-3}$ 烷基;被吡啶基、苯基或吗啉基取代的 $\text{C}_1\text{-3}$ 烷基;和吡啶基),将该反应在合适的温度(典型地120°C)下在微波辐射下搅拌,持续合适的时间段(典型地15-20分钟)以允许该反应的完成。这个反应步骤提供具有化学式(I-l)的最终化合物。

[0494] 方案6:具有化学式(I)的化合物的合成当 $R^2 = -L^1-\text{NR}^3\text{R}^4$ 和 $L^1 =$ 共价键时

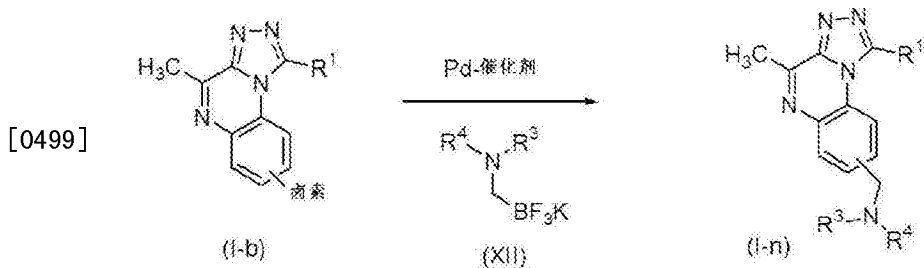


[0496] 具有化学式(I-b)的化合物在一种惰性溶剂中(例如像甲苯或1,4-二噁烷/水的混合物),在络合剂(例如4,5-双-(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(双二苯基膦)或2-二氯己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos),一种钯催化剂(例如 乙酸钯(II)或三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)),一种碱(例如像碳酸铯)的存在下,与具有化学式 NHR^3R^4 的胺进行反应(其中 R^3 和 R^4 是如前述定义的),将该反应混合物在合适的温度下(例如110°C-130°C)搅拌,使用常规加热或微波辐射,搅拌持续所要求的时间(典型地对于微波加热而言10-15分钟)以达到

该反应的完成。这个反应步骤产生具有化学式(I-m)的最终化合物。

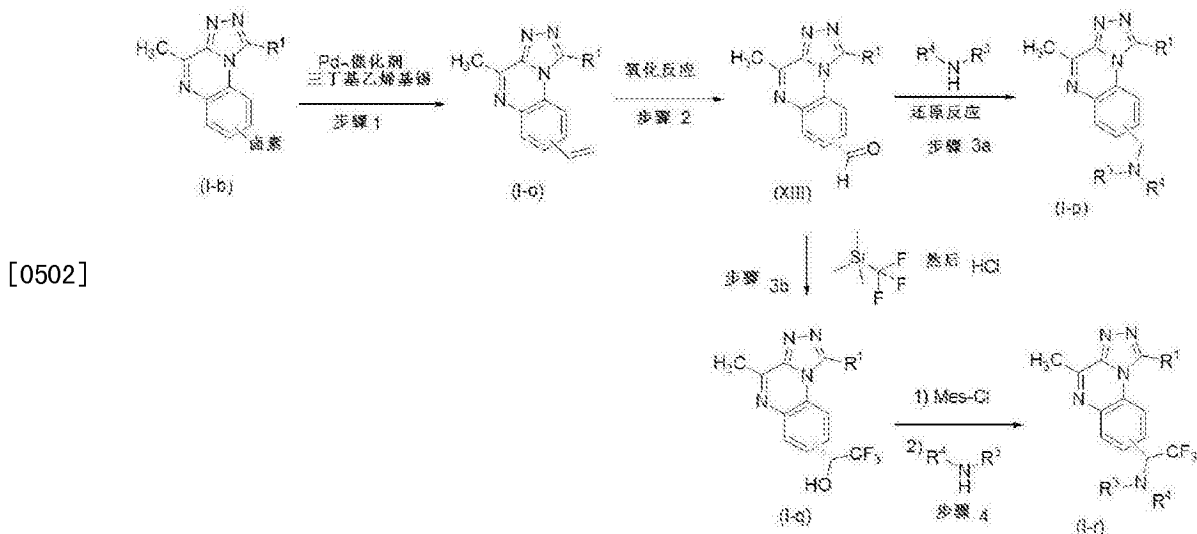
[0497] 方案7:当 $R^2 = -L^1-NR^3R^4$ 和 $L^1 = CH_2$ 或 $CH(CF_3)$ 时具有化学式(I)的化合物的合成

[0498] 方法A:



[0500] 具有化学式(I-b)的化合物也可以在一种惰性溶剂或溶剂的混合物(例如像四氢呋喃和水的混合物),在络合剂(例如2-二氯己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos),一种钯催化剂(例如乙酸钯(II)),一种碱(例如像碳酸铯)的存在下,与具有化学式(XII)的中间体化合物进行反应,将该反应混合物在合适的温度下(例如110°C-120°C)搅拌,使用常规加热或微波辐射,搅拌持续所要求的时间(典型地对于常规加热而言45分钟)以达到该反应的完成。具有化学式(XII)的中间体化合物或者可以商业购得或者可以通过在本领域普通技术人员已知的化学文献中描述的方法制备。

[0501] 方法B:



[0503] 步骤1:具有化学式(I-b)的最终化合物也可以用于合成具有化学式(I-o),具有化学式(I-p),具有化学式(I-q)和具有化学式(I-r)的最终化合物的前体。因此,具有化学式(I-b)的化合物可以在惰性溶剂中(例如像甲苯),在钯催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0)),以及盐(例如像氯化锂)的存在下,与三丁基乙烯基锡进行反应,将该反应混合物在合适的温度下(例如120°C-130°C)搅拌,使用常规加热或微波辐射,搅拌持续所要求的时间(典型地对于常规加热而言1小时)以达到该反应的完成。这个反应步骤提供具有化学式(I-o)的最终化合物。

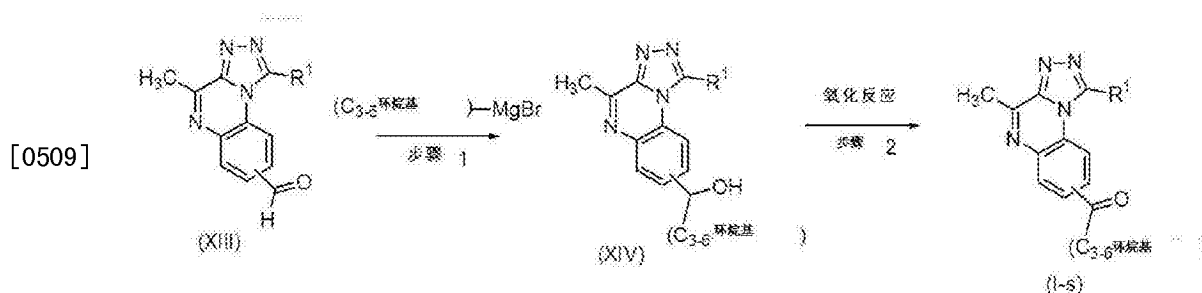
[0504] 步骤2:具有化学式(I-o)的化合物可以通过本领域普通技术人员已知的标准程序进行氧化,例如像通过臭氧分解或者通过与四氧化锇和高碘酸钠的混合物进行反应产生一种具有化学式(XIII)的中间体化合物。

[0505] 步骤3a:具有化学式(XIII)的中间体化合物在本领域普通技术人员熟知的常规还原氨化反应中与具有化学式 NHR^3R^4 的胺反应,其中 R^3 和 R^4 是如前述所定义的。因此,具有化学式(XIII)的化合物可以在惰性溶剂(例如像1,2-二氯乙烷)中与如前述所定义的具有化学式 NHR^3R^4 的胺进行反应,将该反应混合物在合适的温度,在还原剂(例如三丁氧基氰基氰硼酸盐或氢硼化钠)存在下,典型地在微波辐射下 80°C - 120°C 搅拌10-20分钟。添加还原剂后,该反应可以在室温下或者通过微波加热进行搅拌持续所要求的时间,典型地在 80°C 微波加热20分钟,以达到该反应的完成。这个反应步骤产生具有化学式(I-p)的最终化合物。

[0506] 步骤3b:具有化学式(XIII)的中间体化合物也可以在惰性溶剂(例如像二甲氧基乙烷)中,在催化量的氟化铯的存在下,与三甲基(三氟甲基)硅烷进行反应,将该反应混合物在合适的温度下(典型地室温)进行搅拌,持续所要求的时间(典型地30分钟),以消耗掉所有的起始物质。完成之后,可以使用酸溶液(例如像盐酸)处理该混合物,在合适的温度(典型地室温)下对该反应进行搅拌,持续所要求的时间(典型地15分钟)以达到该反应的完成。这个反应步骤给出了具有化学式(I-q)的化合物。

[0507] 步骤4:具有化学式(I-q)的最终化合物可以在惰性溶剂中(例如像二氯甲烷),在碱(例如吡啶)存在下,与甲磺酰氯进行反应,将该反应在合适的温度下(典型地室温)进行搅拌,持续所要求的时间(典型地过夜)以消耗掉所有的起始物质。然后,该混合物与伯胺或仲胺进行反应,将该反应在合适温度(典型地室温)下搅拌,持续所要求的时间(典型地4小时)以达到该反应的完成。这个反应步骤提供具有化学式(I-r)的最终化合物。

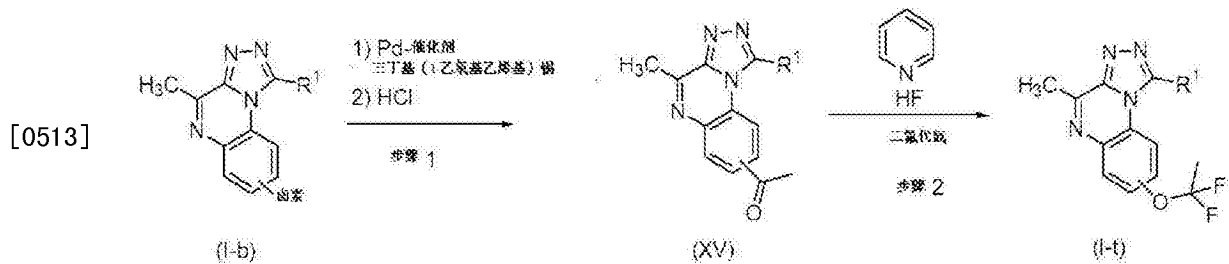
[0508] 方案8:当 $\text{R}^2 = (\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 羰基时具有化学式(I)的化合物的合成



[0510] 步骤1:具有化学式(XIII)的中间体化合物可以与格利雅试剂(Grignard reagent)反应,遵循本领域普通技术人员熟知的标准合成程序。因此,具有化学式(XIII)的化合物可以在惰性溶剂中(例如像四氢呋喃)中与适当的格利雅试剂进行反应,将该反应混合物在合适的温度下(典型地在 45°C ,使用常规加热)搅拌持续所要求的时间(典型地30分钟),以达到该反应的完成。这个反应步骤提供具有化学式(XIV)的中间体化合物。

[0511] 步骤2:具有化学式(XIV)的中间体化合物可以遵循本领域普通技术人员熟知的反应程序进行氧化。因此,具有化学式(XIV)的化合物可以在惰性溶剂存在下(例如像二氯甲烷)与适当的氧化剂(例如像二氧化锰)进行反应,将该反应混合物在合适的温度下(典型地室温)进行搅拌,持续所要求的时间(通常是4小时),以达到该反应的完成。这个反应步骤产生具有化学式(I-s)的最终化合物。

[0512] 方案9:当 $\text{R}^2 = 1,1\text{-二氟乙氧基}$ 时具有化学式(I)的化合物的合成

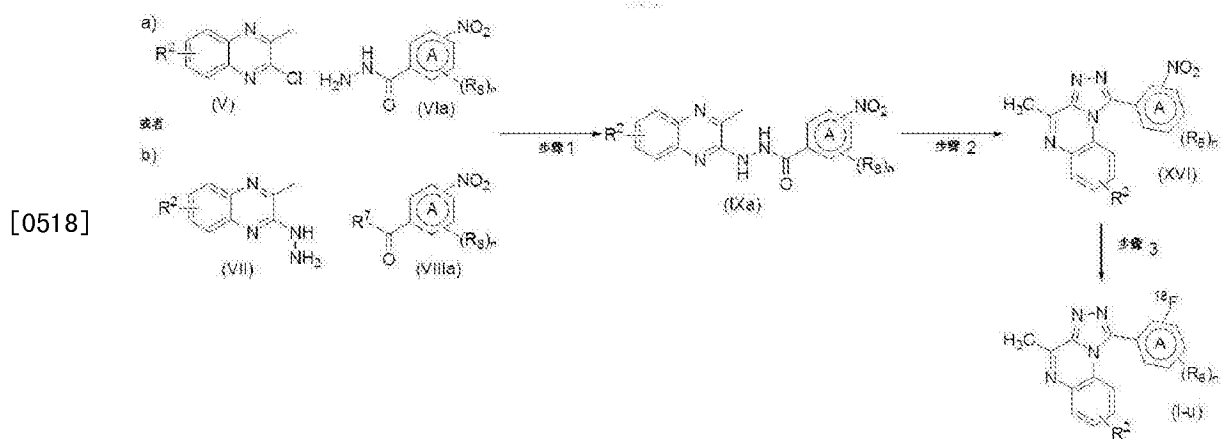


[0514] 步骤1:具有化学式(I-b)的最终化合物也可以用作用于合成具有化学式(I-t)的最终化合物的前体。因此,具有化学式(I-b)的化合物可以在惰性溶剂中(例如像甲苯),在钯催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0)),以及盐(例如像氯化锂)的存在下,与三丁基(乙氧基乙烯基)锡进行反应,将该反应混合物在合适的温度下(例如120°C-130°C,使用常规加热或微波辐射)搅拌持续所要求的时间(典型地对于微波加热而言20分钟)以消耗掉所有起始物质。然后添加一种酸溶液(例如盐酸溶液)并且可以在合适的温度(例如80°C-100°C)搅拌该反应混合物,使用常规加热或微波辐射,搅拌持续所要求的时间(典型地对于微波加热而言10分钟)以达到该反应的完成。这个反应步骤提供具有化学式(XV)的中间体化合物。

[0515] 步骤2:具有化学式(XV)的中间体化合物可以在惰性溶剂(例如二氯甲烷)中,与二氟化氙和氟化氢吡啶络合物反应,将该反应在合适的温度下(例如室温)进行搅拌,持续所要求的时间(典型地过夜),以达到该反应的完成。这个反应步骤产生具有化学式(I-t)的最终化合物。

[0516] 放射性标记的最终化合物的制备

[0517] 方案10:具有化学式(I)的化合物的合成,其中 $R^1 = ^{18}\text{F}$ -放射性标记的苯基或吡啶基



[0519] 具有化学式(I)的化合物(其中 R^1 是 ^{18}F -放射性标记的苯基或吡啶基,其中A环是苯基或吡啶基, R^8 是卤素或三氟甲基, n 是0或1,并且 R^2 是如前述所定义的)在此是指具有化学式(I-u)的化合物,可以通过本领域普通技术人员熟知的合成方法进行制备。例如,通过通用方案10:

[0520] 步骤1:(a)根据方案1,方法A,步骤3中所描述的条件,具有化学式(V)的化合物可以与具有化学式(VIa)的化合物进行反应,其中A环是苯基或吡啶基, R^8 是卤素或三氟甲基, n 是0或1并且 R^2 是如前述对于具有化学式(I)的化合物所定义的。

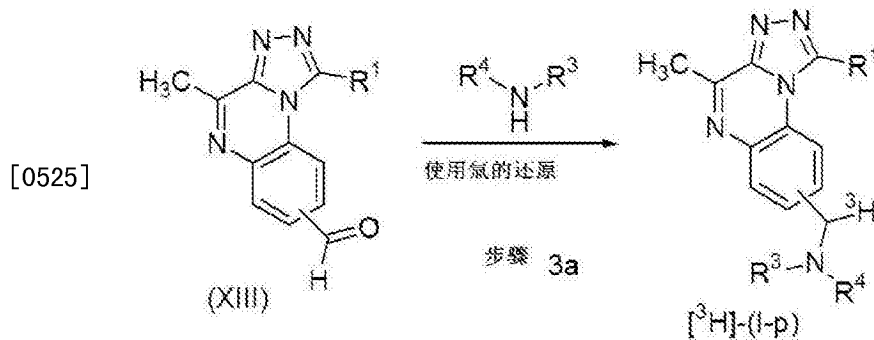
[0521] 步骤1:(b)根据方案1,方法B,步骤2中所描述的条件,具有化学式(VII)的化合物

可以与具有化学式(VIIIa)的化合物进行反应,其中A环是苯基或吡啶基, R^8 是卤素或三氟甲基, n 是0或1并且 R^2 是如前述对于具有化学式(I)的化合物所定义的。

[0522] 步骤2:具有化学式(IXa)的中间体化合物可以在例如像1,2-二氯乙烷的溶剂的存在或缺失下,与三氯氧磷反应,将该反应混合物在合适的温度下搅拌,典型地 80°C - 100°C ,使用常规加热或在微波辐射下,搅拌持续所需要的时间,典型地对于常规加热而言16小时,以达到该反应的完成。

[0523] 步骤3:具有化学式(XVI)的中间体化合物可以使用 $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ (例如像 $[^{18}\text{F}]\text{F}^-/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Kryptofix}^{\text{®}} 222$ 络合物,或者 $[^{18}\text{F}]\text{KF}\cdot\text{K}_{222}$ (其中 **Kryptofix[®] 222**和 K_{222} 意为4,7,13,16,21,24-六氧杂-1,10-二杂氮二环[8.8.8]廿六烷;也被称为K 2.2.2)),在惰性溶剂(例如像无水DMF)中,在适当反应条件下(例如在微波中加热(例如在 140°C)),或者本领域普通技术人员已知的条件下,经历亲核性芳香取代(综述,参见例如P.W.Miller et al.(P.W.米勒等人)Angew.Chem.Int.Ed.(《德国应用化学》)2008,47,8998-9033)。

[0524] 方案11:具有化学式(I)的化合物的合成,其中 $R^2=^3\text{H}$ -放射性标记的 $\text{L}^1-\text{NR}^3\text{R}^4$



[0526] 具有化学式(I-p)的氘化合物,在此是指如 $[^3\text{H}]-(\text{I-p})$,可以从具有化学式(XIII)的化合物通过与具有化学式 NHR^3R^4 的胺(其中 R^3 和 R^4 是如前述所定义的)在还原氨化反应中在催化剂存在下,使用氘,在普通技术人员已知的条件下以两步骤进行反应来制备。因此,具有化学式(XIII)的化合物可以在第一步骤中在惰性溶剂(例如像二氯甲烷)中,可任选地在脱水剂(例如四(异丙氧化物)钛)的存在下,与如前述所定义的具有化学式 NHR^3R^4 的胺进行反应,将该反应混合物在惰性气氛下在合适的温度下搅拌(典型地室温)。将该溶剂去除后,第二步涉及添加另一种惰性非质子溶剂(例如像四氢呋喃),并且将该中间体亚胺在还原剂(例如像氘)的存在下,并且在催化剂的(例如铂炭)的存在下进行反应。添加还原剂后,该反应可以在室温下搅拌持续所要求的时间(典型地在室温下60分钟),以达到该反应的完成。这个反应步骤产生具有化学式 $[^3\text{H}]-(\text{I-p})$ 的最终化合物。

[0527] 根据本发明的一些化合物以酸加成盐形式分离或者以游离碱形式分离并且然后转变为酸加成盐形式。为了获得根据本发明的酸加成盐形式的化合物,例如HCl盐形式,除非另外描述,可以使用本领域那些普通技术人员已知的一些程序。在一个典型的程序中,例如,该游离碱可以溶解在异丙醇、二异丙醚、二乙醚和/或二氯甲烷中并且随后,可以逐滴添加1-2当量的适当酸(例如在2-丙醇中的6N HCl溶液或者在二乙醚中的2N HCl溶液)。将该混合物典型地搅拌10分钟或更长,这之后该产品可以过滤出后。通常将HCl盐在真空中干燥。如上下文提供的盐化学计算的值是那些实验上可获得的并且当使用不同的分析方法时可以改变。当该盐的化学计算不知道的时候,使用了“.x”的表述;例如,对于化学计算不

知道的盐酸盐指做“.x HCl”。

[0528] 药理学

[0529] 根据本发明的这些化合物抑制PDE2酶活性,特别地PDE2A,并且在较小的程度上它们抑制PDE10酶活性,特别地PDE10A,或者抑制PDE2和PDE10两者的酶活性,特别地PDE2A和PDE10A酶活性并且因此提高表达PDE2,或者PDE2和PDE10的细胞中的cAMP或cGMP的水平。相应地,PDE2酶活性的抑制或者PDE2酶和PDE10酶活性的抑制可以在治疗由细胞中cAMP或者cGMP的量缺乏所引起的疾病中是有用的。PDE2或PDE2和PDE10抑制剂也可以在提高超过正常水平的cAMP或cGMP的量导致治疗效果的情况中是有益的。也可以使用PDE2的抑制剂或者PDE2和PDE10的抑制剂治疗神经病学和精神病学障碍,以及内分泌学和代谢疾病。

[0530] 因此,本发明涉及根据本发明的具有化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐或者溶剂化物用作药物使用,连同涉及根据本发明的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或者根据本发明的药物组合物用于制造药物的用途。本发明还涉及根据本发明的具有化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐或者溶剂化物或者根据本发明的药物组合物用于在治疗或预防,特别地治疗哺乳动物(包括人类)中的病症的用途,该病症的治疗或预防是受磷酸二酯酶2或者磷酸二酯酶2和10的抑制的影响或促进。本发明还涉及根据本发明的具有化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐或者溶剂化物或者根据本发明的药物组合物用于治疗或预防,特别地治疗哺乳动物(包括人类)中的病症的药物制造的用途,该病症的治疗或预防是受磷酸二酯酶2或者磷酸二酯酶2和10的抑制的影响或促进。

[0531] 本发明还涉及根据本发明的具有化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐或者溶剂化物或者根据本发明的药物组合物在治疗、预防、改善、控制或减轻不同神经病学和精神病学和代谢障碍风险中的用途,这些障碍与磷酸二酯酶2相关或者与磷酸二酯酶2和磷酸二酯酶10在哺乳动物(包括人类)中的功能紊乱相关,其治疗或预防受磷酸二酯酶2的抑制或受磷酸二酯酶2和磷酸二酯酶10的抑制的影响或促进。

[0532] 本发明还涉及根据本发明的具有化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐或者溶剂化物或者根据本发明的药物组合物用于治疗、预防、改善、控制或减轻不同神经病学和精神病学障碍风险的药物制造的用途,这些障碍与磷酸二酯酶2相关或者与磷酸二酯酶2和磷酸二酯酶10在哺乳动物(包括人类)中的功能紊乱相关,其治疗或预防受磷酸二酯酶2的抑制或受磷酸二酯酶2和磷酸二酯酶10的抑制的影响或促进。

[0533] 其中所述本发明涉及根据本发明的具有化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐或者溶剂化物或者组合物用于例如治疗受试者(例如哺乳动物)的药物制造的用途,应当理解的是此类用途在某些司法管辖权内被解释为例如治疗受试者的一种方法,该方法包括将根据本发明的有效量的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或组合物给予至需要此类例如治疗的受试者。

[0534] 特别地,这些适应症可以使用PDE2抑制剂或者使用PDE2和PDE10抑制剂进行处理,或者单独使用或者与其他药物组合使用,这些适应症包括但不限于,那些被认为部分由基底核、前额皮质和海马体介导的疾病。

[0535] 这些适应症包括选自以下的神经病学和精神病学障碍:精神障碍和病症;焦虑障碍;运动病症;药物滥用;心境障碍;神经退行性障碍;包括注意力和/或认知缺陷症状的障

碍或病症;疼痛;孤独症障碍或孤独症;和代谢性障碍。

[0536] 特别地,与PDE2功能紊乱或与PDE2和PDE10功能紊乱相关的精神障碍和病症包括一种或多种以下的病症或疾病:精神分裂症,例如妄想的、紊乱的、紧张性的、未分化或残余类型的精神分裂症;精神分裂样障碍;情感性分裂障碍,例如妄想型或抑郁型;妄想障碍;物质诱发的精神障碍例如由酒精、安非他明、大麻、可卡因、致幻剂、吸入剂、阿片类药物、或苯环己哌啶诱发的精神病;妄想狂类型的人格障碍;以及精神分裂类型的人格障碍。

[0537] 特别地,焦虑障碍包括:惊恐性障碍;广场恐怖症;特殊恐惧症;社交恐惧症;强迫性障碍;创伤后应激障碍;急性应激障碍;以及广泛性焦虑症障碍。

[0538] 特别地,运动病症包括:亨廷顿病和运动障碍;帕金森氏症;下肢不宁综合征和自发震颤。另外地,可以包括妥瑞氏综合征(Tourette's syndrome)和其他抽动障碍。

[0539] 特别地,中枢神经系统障碍是物质相关障碍,选自下组:酒精滥用;酒精依赖;酒精戒断;戒酒性谵妄;饮酒导致的精神障碍;安非他明依赖;安非他明戒断;可卡因成瘾;可卡因戒断;尼古丁依赖;尼古丁戒断;阿片样物质依赖和阿片样物质戒断。

[0540] 特别地,心境障碍和心境发作包括抑郁症、躁狂症和双相性精神障碍。优选地,心境障碍选自下组:双相性精神障碍(I和II);循环情感性精神障碍;抑郁症;精神抑郁症;重度抑郁症;难治性抑郁症;和药物诱发型心境障碍。

[0541] 特别地,神经退行性障碍包括:帕金森氏症;亨廷顿病;痴呆例如像阿尔茨海默病;多发梗塞性痴呆;艾滋病痴呆或额颞痴呆。该神经退行性障碍包括纹状体中棘神经元反应的机能障碍。

[0542] 特别地,包括注意力和/或认知缺陷症状的障碍或病症包括痴呆例如,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease);多发梗塞性痴呆;路易体型(Lewy body disease)痴呆;酒精性痴呆或药物诱导型持续痴呆;颅内肿瘤或颅脑创伤相关的痴呆;亨廷顿病(Huntington's disease)相关的痴呆;帕金森氏症(Parkinson's disease)相关的痴呆;艾滋病相关的痴呆;由于皮克氏病(Pick's disease)的痴呆;由于克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)的痴呆;其他疾病包括谵妄;失忆性疾患;创伤后应激障碍;中风;进行性核上麻痹;智力障碍;学习障碍;注意力缺陷多动障碍(ADHD);轻度认知功能障碍;阿斯伯格综合征(Asperger's syndrome);以及与年龄相关的认知障碍。

[0543] 特别地,疼痛包括急性和慢性疼痛状态、剧痛、顽固性疼痛、神经性疼痛和创伤后疼痛、癌痛、非癌性疼痛、与心理因素相关的疼痛障碍、与总体医疗条件相关的疼痛障碍或与心理因素和总体医疗条件两者相关的疼痛障碍。

[0544] 特别地,代谢障碍包括糖尿病,特别地1型或2型糖尿病,以及例如肥胖症的相关障碍。另外相关的障碍包括X综合征;葡萄糖耐量降低;空腹血糖异常;妊娠期糖尿病;青年成人发病型糖尿病(MODY);成人潜伏性自身免疫性糖尿病(LADA);与糖尿病相关的血脂异常;高血糖症;高胰岛素血症;血脂异常;高三酸甘油酯血症;和胰岛素耐受性。

[0545] 优选地,精神障碍选自下组:精神分裂症、妄想障碍、情感性分裂障碍、精神分裂样障碍和药物诱导的精神障碍。

[0546] 优选地,中枢神经系统障碍是一种人格障碍,选自下组:强迫型人格障碍和精神分裂障碍、分裂型障碍。

[0547] 优选地,中枢神经系统障碍是一种心境障碍,选自下组:双相性精神障碍(I&II);

循环情感性精神障碍；抑郁症；精神抑郁症；重度抑郁症；难治性抑郁症；和药物诱发型心境障碍。

[0548] 优选地，中枢神经系统障碍是注意力缺陷多动障碍。

[0549] 优选地，中枢神经系统障碍是一种认知障碍，选自下组：谵妄、药物诱导型持续痴呆、痴呆、由于HIV疾病的痴呆、由于亨廷顿病的痴呆、由于帕金森氏症的痴呆、阿尔茨默病相关的痴呆、药物诱导型持续痴呆和轻度认知障碍。

[0550] 优选地，由本发明的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物治疗的障碍选自：精神分裂症；强迫性障碍；广泛性焦虑症障碍；亨廷顿病；运动障碍；帕金森氏病；抑郁症；双相性精神障碍；痴呆例如阿尔茨默病；注意力缺陷多动障碍；药物滥用；疼痛；孤独症；糖尿病和肥胖症。

[0551] 优选地，由本发明的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物治疗的障碍是精神分裂症，包括其阳性和阴性症状，例如注意力或记忆力受损。

[0552] 以上提到的障碍中，焦虑症、强迫性障碍、创伤后应激障碍；广泛性焦虑症障碍、精神分裂症、抑郁症、注意力缺陷多动障碍、阿尔茨默病、由于亨廷顿病的痴呆、帕金森病相关的痴呆、阿尔茨默病相关的痴呆、药物诱导的持续痴呆以及轻度认知障碍的治疗是尤其重要的。

[0553] 以上提到的障碍中，焦虑症、强迫性障碍、精神分裂症、抑郁症、注意力缺陷多动障碍以及阿尔茨默病的治疗是尤其重要的。

[0554] 其他的中枢神经系统障碍包括精神分裂焦虑障碍，以及抑郁和焦虑障碍共病，特别地重度抑郁障碍与广泛性焦虑症障碍、社交焦虑障碍、或者恐慌障碍共病；应当理解的是抑郁和焦虑障碍共病也可以是指术语焦虑抑郁症、混合焦虑抑郁症、混合焦虑抑郁障碍、或者重度抑郁与焦虑症，它们在此无区别使用。

[0555] 目前，第四版的美国精神病学协会的Diagnostic&Statistical Manual of Mental Disorders(《精神障碍的诊断与统计学手册》)(DSM-IV)为在此描述的障碍的鉴别提供了诊断工具。本领域普通技术人员将识别的是对于在此描述的神经病学和精神病学障碍的可替代的术语表、疾病分类学，以及分类系统是存在的，并且这些随着医学和科学的进步而发展。

[0556] 因此，本发明还涉及根据本发明的具有化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物用于在治疗任何一种以上提及的疾病中使用。

[0557] 本发明还涉及根据本发明的具有化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物用于在治疗任何一种以上提及的疾病中使用。

[0558] 本发明还涉及根据本发明的具有化学式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗或预防，特别地治疗任何一种以上提及的疾病。

[0559] 本发明还涉及根据本发明的具有化学式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，用于制造用于治疗或预防上文中提及的任何一种疾病状况的药物的用途。

[0560] 本发明还涉及根据本发明的具有化学式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，用于制造用于治疗上文中提及的任何一种疾病状况的药物的用途。

[0561] 可以将本发明的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物给予至哺乳动物，优选地人类，用于治疗或预防上文中提及的任何一种疾病。

[0562] 鉴于根据本发明的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的效用,提供了一种治疗上文中提及的障碍或疾病的方法,包括将治疗有效量的任何在此描述的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或药物组合物给予至需要其的受试者。

[0563] 所述方法包括向温血动物(包括人类)给予,即,全身给予或局部给予,优选口服给予一个有效量的具有化学式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0564] 因此,本发明还涉及用于预防和/或治疗任何一种上文中提及的疾病的方法,包括向需要其的患者给予治疗有效量的根据本发明的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0565] 在此描述的PDE2抑制剂或者PDE2和PDE10抑制剂可以单独使用,组合使用或与其他药物制剂组合使用,这些其他药物制剂例如其他在治疗精神病中使用的制剂,该精神病例如精神分裂症和双相性精神障碍、强迫性障碍、帕金森病、认知障碍和/或记忆丧失,这些制剂例如,烟碱 α -7激动剂、PDE4抑制剂、其他的PDE2抑制剂、其他的PDE10抑制剂、其他的PDE2和PDE10抑制剂、钙通道阻断剂、毒蕈碱m1和m2调节剂、腺苷酸受体调节剂、安帕金、NMDA-R调节剂、mGluR调节剂、多巴胺调节剂、血清素调节剂、大麻素调节剂,和胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐、卡巴拉汀,和谷氨酰胺)。在此类组合中,本发明的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可以与一种或多种其他药物在治疗、预防、控制、改善或减轻对于具有化学式(I)的化合物或其他药物可以具有效用的疾病或病症的风险中组合利用,其中与任一种药物单独使用相比,这些药物组合在一起更安全或更有效。

[0566] 本领域的普通技术人员将认识到本发明的PDE2抑制剂或PDE2和PDE10抑制剂的治疗有效量是一个足以抑制PDE2酶或PDE2酶和PDE10酶两者的量,并且认识到这个量除了别的因素外取决于疾病的类型、处于治疗配方中的化合物的浓度、以及患者的病情而变化。通常来讲,作为治疗其中PDE2酶的抑制是有益的或者其中PDE2酶和PDE10酶的抑制是有益的疾病(例如在此描述的障碍)的治疗制剂进行给予的PDE2抑制剂或PDE2和PDE10抑制剂的量,将根据病情的具体情况由主治医师进行确定。

[0567] 通常,适合的剂量是导致在治疗位点处的PDE2抑制剂或PDE2和PDE10抑制剂的浓度处于0.5nM至200 μ M并且更常见在5nM至5050 μ M范围内的一个剂量。为了获得这些治疗浓度,需要治疗的患者可能将被给予0.001mg/kg至15mg/kg体重之间,特别地从0.01mg/kg至2.50mg/kg体重,特别地,从0.01至1.5mg/kg体重,特别地从0.1mg/kg至0.50mg/kg体重。实现治疗作用所需要的根据本发明的化合物(在此还称为活性成分)的量将(当然基于个例基础)随着具体化合物、给予途径、受者的年龄和病情、以及正被治疗的具体障碍或疾病而变化。治疗方法还包括在一个方案中给予每天一到四次摄入之间的活性成分。在这些治疗方法中,优选在进入之前配制根据本发明的化合物。如在此在下文所述的,使用熟知且容易获得的成分通过已知程序制备适合的药物制剂。

[0568] 根据本发明的放射性标记的化合物的应用

[0569] 根据本发明的放射性标记的化合物在用于体外和体内组织、细胞或宿主成像方面有不同应用。因此,例如,它们可以被用于绘制不同年龄和性别受试者中PDE2酶的差异分布的图谱。进一步地,它们允许人们研究罹患在不同疾病或障碍的受试者中PDE2酶的差异分布。因此,非正态分布在诊断、病例发现、受试人群分层中和在监测单一受试者的疾病进展

中是有用的。这些放射性配体(例如,具有化学式 $[^3\text{H}]-(\text{I-p})$ 或 (I-u))可以进一步在确定由其他配体占有的PDE2酶方面有效用。由于该放射性配体以痕量给予,因此治疗效果不能被归因于根据本发明的放射性配体的给予。

[0570] 药物组合物

[0571] 本发明还提供了用于预防或治疗其中PDE2的抑制是有益的或者PDE2和PDE10的抑制是有益的疾病的组合物,这些疾病例如神经病学和精神病学障碍,以及内分泌学疾病或代谢疾病。所述组合物包含治疗有效量的、根据式(I)的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0572] 虽然活性成分可以单独给予,但是其优选地是作为药物组合物存在。因此,本发明进一步提供了一种药物组合物,包含根据本发明的化合物、以及药学上可接受的载体或稀释剂。该载体或稀释剂在与该组合物的其他成分的相容性的意义上必须是“可接受的”而对于接受者无害的。

[0573] 可以通过制药领域中熟知的任何方法制备本发明的药物组合物。将作为活性成分的一种治疗有效量的具体化合物,处于碱形式或加成盐形式,与一种药学上可接受的载体组合为一种精细混合物,该载体可以采取多种形式,取决于所希望的用于给予的制剂的形式。优选地,令人希望的是这些药物组合物处于适合于全身给予,例如,口服、经皮或肠胃外给予;或局部给予,例如,经由吸入、鼻喷雾、滴眼剂或经由乳膏、凝胶、洗发水等等单一剂型。例如,在制备处于口服剂型的组合物中,在口服液体制剂(例如悬浮液、糖浆、酞剂和溶液)的情况下,可以采用任何常用药物介质,例如像水、二醇类、油类、醇类等等;或者在粉剂、丸剂、胶囊、以及片剂的情况下,采用固体载体,例如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等等。由于它们的给予方便,片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式,在此情况下显然采用固体药物载体。对于肠胃外组合物,尽管可以包括例如辅助溶解性的其他成分,该载体通常包括占至少大部分的无菌水。例如可制备注射溶液,其中该载体包括盐溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可以制备注射悬浮剂,在这种情况下可以采用适当的液体载体、助悬剂以及类似物。在适合于经皮给予的组合物中,载体任选地包括渗透增强剂和/或适合的润湿剂,任选地与小比例的适合的任何性质的添加剂组合,这些添加剂不会引起任何对皮肤的显著有害作用。所述添加剂可以促进对皮肤的给予和/或可以有助于制备所希望的组合物。能以不同方式给予这些组合物,例如,作为透皮贴剂、作为喷滴剂(spot-on)或作为软膏剂。

[0574] 为了便于给予和剂量的一致性,尤其有利的将上述药物组合物配制为单位剂型。如在说明书和权利要求中使用的,单位剂型是指适合作为单一剂量的物理上离散的单位,各单位含有经计算以产生所希望的与所需药物载体相关的疗效的预定量的活性成分。这样的单位剂型的实例是片剂(包括刻痕片剂或包衣片剂)、胶囊、丸剂、粉包、薄片、注射溶液或悬浮液、一茶匙的量、一大汤匙的量等,及其分开的多种剂型。

[0575] 取决于给予模式,该药物组合物将包括按重量计从0.05%至99%,优选地按重量计从0.1%至70%,更优选地按重量计从0.1%至50%的活性成分,以及按重量计从1%至99.95%,优选地按重量计从30%至99.9%,更优选地按重量计从50%至99.9%的一种药学上可接受的载体,所有的百分数都基于该组合物的总重量。

[0576] 这些化合物可以用于全身给予,例如,口服、经皮或肠胃外给予;或局部给予,如,

经由吸入、鼻喷雾、滴眼剂或经由乳膏、凝胶、洗发水等等。优选地这些化合物经口给予。

[0577] 如本领域的普通技术人员所熟知的,精确的剂量以及给予的频率取决于具体使用的根据化学式(I)的化合物、进行治疗的具体病症、进行治疗的病症的严重性、具体患者的年龄、体重、性别、障碍的程度以及总体身体健康状况,连同个体可以服用的其他药物。此外,显然所述有效每日量可以取决于所治疗的受试者的反应和/或取决于对本发明的化合物开处方的医师的评估而降低或增加。

[0578] 可以与载体物质组合以生产一种单一剂型的具有化学式(I)的化合物的量将取决于治疗的疾病、哺乳动物种类、以及具体给予模式而变化。然而,作为一般指导,适合本发明的这些化合物的单位剂量可以,例如,优选地含有0.1mg至约1000mg之间的活性化合物。优选的单位剂量在1mg至约500mg之间。更优选的单位剂量在1mg至约300mg之间。甚至更优选的单位剂量在1mg至约100mg之间。此类单位剂量可以一天给予超过一次,例如一天2、3、4、5或6次,但是优选地每天1或2次,使得对于70kg成人而言,每次给予的总剂量范围在每kg受试者体重0.001至约15mg。优选的剂量是每次给予每kg受试者体重0.01至约1.5mg,并且此类疗法可以持续多个星期或月份,并且在一些情况中,持续多年。然而,如本领域技术人员充分理解的,将理解的是,针对任何具体患者的特定剂量水平取决于多种因素,包括所采用的特定化合物的活性;正在被治疗的个体的年龄、体重、总体身体健康状况、性别以及饮食;给予时间及途径;排泄率;先前已经给予的其他药物;以及经历治疗的具体疾病的严重性。

[0579] 典型剂量可以是一天服用一次或一天多次的一片1mg至约100mg片剂或1mg至约300mg,或者一天服用一次的、并且包含在比例上含量较高的活性成分的一粒延时释放(time-release)的胶囊或片剂。延时释放(time-release)效应可以通过在不同的pH值下溶解的胶囊材料、通过经渗透压造成的缓慢释放的胶囊、或者通过控制释放的任何其他已知手段来获得。

[0580] 如本领域技术人员将理解的,在一些情况下可能有必要使用这些范围外的剂量。此外,应当注意临床医生或治疗医生结合个体患者反应将知道如何以及何时开始、中断、调节、或终止治疗。

[0581] 对于这些组合物,以上提供了方法和试剂盒,本领域的普通技术人员将理解的是在每个中使用的优选化合物是那些如以上优选提到的化合物。对于组合物、方法和试剂盒的仍然另外的优选化合物是那些在以下的非限制性实例中提供的化合物。

[0582] 实验部分

[0583] I. 化学:

[0584] 如在此使用的,术语“LCMS”意为液相色谱/质谱,“GCMS”意为气相色谱/质谱,“HPLC”意为高效液相色谱,“RP HPLC”意为反相高效液相色谱,“aq.”意为水性的,“Boc”意为叔-丁氧基羰基,“nBuLi”意为正-丁基锂,“BuOH”意为1-丁醇,“DBU”意为2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂卓,“DCE”意为1,2-二氯-乙烷,“DCM”意为二氯甲烷,“DIPE”意为二异丙醚,“DIPEA”意为二异丙基乙胺,“DMF”意为N,N-二甲基甲酰胺,“EtOH”意为乙醇,“EtOAc”意为乙酸乙酯,“Et₃N”意为三乙胺,“HATU”意为O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯,“HBTU”意为O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯,“Pd(AcO)₂”意为乙酸钯(II),“Pd₂(dba)₃”意为三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0),“Pd(dppf)₂Cl₂”意为1,1'-[双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(0),“XantPhos”意为4,5-双(二苯

基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽,“Pd-C”意为钯碳,“(±)BINAP”意为外消旋-2-2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘,“THF”意为四氢呋喃,“min”意为分钟,“h”意为小时,“MeOH”意为甲醇,“NBS”意为N-溴代丁二酰亚胺,“iPrOH”意为2-丙醇,“r.m.”意为反应混合物,“r.t.”意为室温,“R_t”意为保留时间(以分钟计),“Tf”意为三氟甲磺酸酯,“TFA”意为三氟乙酸,“quant.”意为定量的,“sat.”意为饱和的,“sol.”意为溶液,“[M+H]⁺”意为化合物游离碱的质子化质量,“[M-H]”意为化合物游离碱的去质子化质量,“m.p.”意为熔点,“q.s”意为足量。

[0585] 微波辅助的反应是在单模式反应器(Initiator™ Sixty微波反应器(Biotage))中或在多模式反应器(MicroSYNTH Labstation(Milestone公司))中进行。

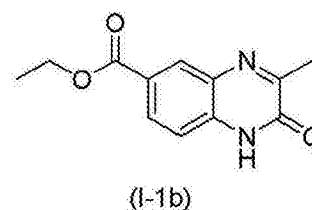
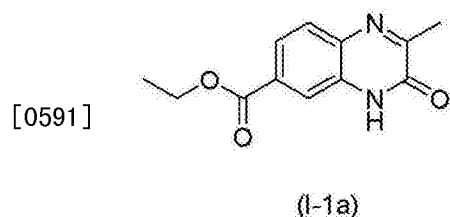
[0586] 在来自ThalesNano纳米技术公司(ThalesNano Nanotechnology Inc.)的一个连续流氢化器H-CUBE®中进行氢化反应。

[0587] 使用试剂级溶剂,在硅胶60 F254板(默克公司)上进行薄层色谱(TLC)。在标准技术下,在硅胶上进行开口柱色谱,网目230-400粒度以及 60Å 孔径大小, (默克公司)。使用来自默克公司的易连接柱,在来自Armen Instrument的SPOT或LAFLASH系统上,在不规则凝胶上进行自动快速柱色谱法,粒度15-40μm(正向一次性使用的快速柱)。

[0588] 用于制备本发明的这些化合物的若干方法在以下实例中说明,这些实例旨在说明但不限于本发明的范围。除非另外指出,所有的起始材料是从商业供应商获得并且不进行进一步纯化而使用。

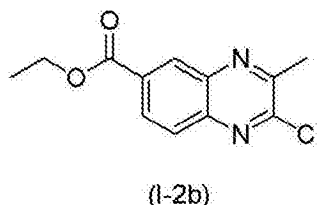
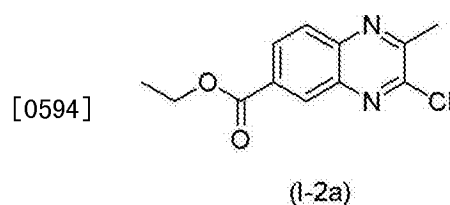
[0589] A. 中间体和前体的合成

[0590] 中间体1-a和1-b((I-1a)和(I-1b))



[0592] 将3,4-二氨基苯甲酸乙酯(15g,83.24mmol)溶解在CH₃COOH(170mL)中并且添加H₂O(145mL)。然后向该溶液中逐滴添加丙酮酸(6.94mL,99.88mmol)。将该混合物在室温下搅拌7小时,然后在沉淀中使用NaOH(ca.100g)进行中和并用DCM进行萃取。将该有机溶剂干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空下浓缩以给出大约60%纯的(13.5g)中间体I-1a和I-1b的混合物,就这样在下一反应步骤中使用。C₁₂H₁₂N₂O₃.LCMS:Rt 1.51(I-1a),1.45(I-1b),m/z233[M+H]⁺(方法2)。

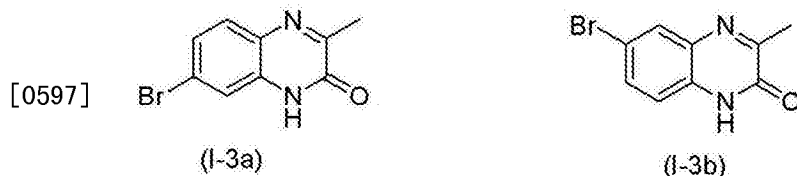
[0593] 中间体2-a和2-b((I-2a)和(I-2b))



[0595] 向溶解在DCE(120mL)中的中间体(I-1a)和(I-1b)(4g,17.22mmol)的混合物里逐滴添加POCl₃(12.04mL,129.18mmol)。将该反应混合物在回流下加热4小时。然后将该溶剂蒸发并且将该粗混合物吸收在DCM中并且用NH₄OH进行中和。分离有机相,干燥(Na₂SO₄),过

滤并浓缩。将该粗产物通过色谱(硅,DCM 100%)进行纯化,将所希望的部分收集并将该溶剂在真空中浓缩以给出中间体(I-2a)和(I-2b)的混合物(2.3g,53%)。 $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$ 。LCMS: Rt 2.31(两个峰的共洗脱), m/z 251[M+H]⁺(方法3)。

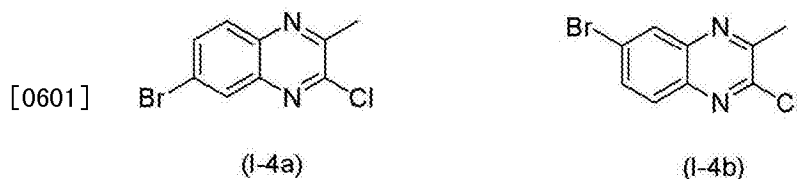
[0596] 中间体3-a和3-b((I-3a)和(I-3b))



[0598] 在配备迪恩-斯塔克(Dean-Stark)装置的圆形烧瓶中,向4-溴-1,2-二氨基苯(15g,80mmol)溶解在甲苯(120mL)中的溶液里添加丙酮酸甲酯(8.69mL,96.24mmol)。然后将该反应混合物在回流下加热3小时。当该反应完成时,将该溶剂在真空中去除并将粗产物用二乙醚进行洗涤以给出为淡灰色固体的中间体(I-3a)和(I-3b)的混合物,该混合物就这样在下一步骤中使用(16g,83%)。 $C_9H_7BrN_2O$,LCMS:Rt 1.07(第一异构体),1.15(第二异构体), m/z 239[M+H]⁺(方法3)。

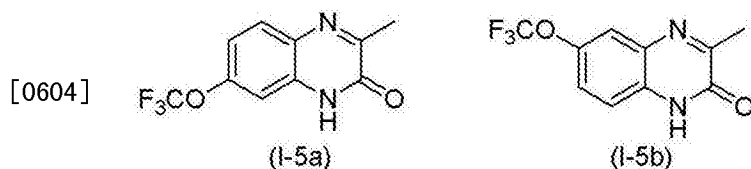
[0599] 将一批区域异构(regioisomeric)混合物通过以下进行分离:将该混合物悬浮在甲醇和氢氧化铵(q.s.)中,升温至回流并且冷却至室温。将形成的沉淀过滤,向滤液中添加水并且该形成的沉淀也通过过滤回收。重复另外两个循环以获得包含94:6的I-3a:I-3b的混合物的沉淀。

[0600] 中间体4-a和4-b((I-4a)和(I-4b))



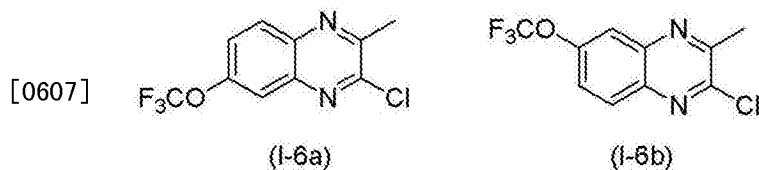
[0602] 将中间体(I-3a)和(I-3b)(16g,66.95mmol)的混合物溶解在POCl₃(78mL)中并在120℃将该反应混合物搅拌2小时。然后将该溶剂蒸发并将该混合物在冰浴中冷却并轻轻地逐滴添加NH₄OH直至达到一个碱性pH。一旦该添加完成,将形成的沉淀过滤出,用H₂O进行洗涤,然后使用DCM洗涤几次。将该有机溶剂干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩。将该粗产物通过开口柱色谱(硅,DCM在庚烷中20/80至80/20)进行纯化,将所希望的部分进行收集并在真空中浓缩以给出为白色固体(12g,69%)的中间体(I-4a)和(I-4b)的混合物。 $C_9H_6BrClN_2$,LCMS:Rt 2.95(两个峰的共洗脱), m/z 257[M+H]⁺(方法11)。

[0603] 中间体5-a和5-b((I-5a)和(I-5b))



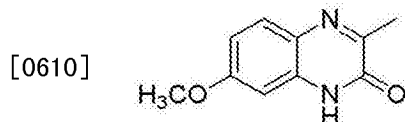
[0605] 中间体I-5a和I-5b的合成遵循描述于中间体3的相同的方法,将4-溴-1,2-二氨基苯替换为4-三氟甲氧基-1,2-二氨基苯(1g,5.21mmol)。该反应给出了中间体(I-5a)和(I-5b)(1.1g,86.5%)的混合物,该混合物就这样用于下一反应步骤中。 $C_{10}H_7F_3N_2O_2$,LCMS:Rt 2.67(第一异构体),2.74(第二异构体), m/z 245[M+H]⁺(方法8)。

[0606] 中间体6-a和6-b((I-6a)和(I-6b))



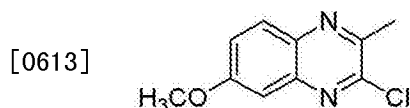
[0608] 中间体(I-6a)和(I-6b)的合成遵循描述于中间体4的相同方法。从中间体(I-5a)和(I-5b)(1.1g, 4.51mmol)的混合物起始,获得了中间体(I-6a)和(I-6b)(0.9g, 76%)。C₁₀H₆ClF₃N₂O, GCMS: 4.90(两个峰的共洗脱), m/z 262[M⁺](方法1)。

[0609] 中间体7(I-7)



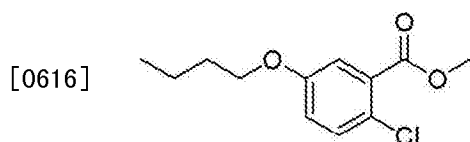
[0611] 向4-甲氧基-1,2-二氨基苯(1.64g, 11.89mmol)溶解在EtOH(36mL)中的溶液里添加丙酮酸乙酯(6.61mL, 59.47mmol)并且将该反应混合物在室温下搅拌24小时。将产生的沉淀过滤出,用EtOH进行洗涤并从二乙醚中重结晶,产生中间体I-7(0.535g, 23%)。

[0612] 中间体8(I-8)



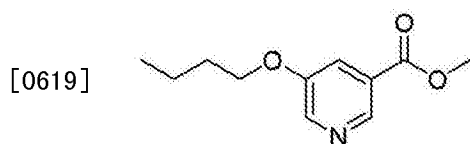
[0614] 向溶解在DCE(6mL)中的中间体(I-7)(0.535g, 2.81mmol)的混合物里逐滴添加POCl₃(1.96mL, 21.09mmol)。将该反应混合物在回流下加热6小时。然后将该溶剂蒸发并且将该粗混合物吸收在DCM中并且用NH₄OH进行中和。分离有机相,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将该粗产物通过色谱(硅, DCM 100%)进行纯化,将所希望的部分收集并将该溶剂在真空中浓缩以给出中间体(I-8)(0.38g, 65%)。

[0615] 中间体9(I-9)



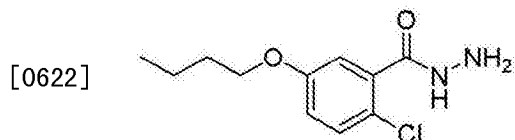
[0617] 在室温下,向2-氯-5-羟基苯甲酸甲酯[(C.A.S.247092-10-0), 0.5g, 2.68mmol]溶解在THF(4mL)中经搅拌的溶液里添加氢化钠(矿物油中60%, 0.16g, 4.02mmol)。将该混合物在此温度搅拌15分钟并且然后添加溴丁烷(0.575mL, 5.36mmol)。将该搅拌在相同的温度下持续过夜并且然后将该反应混合物在微波辐射下在120℃加热40分钟。然后将该混合物用H₂O淬灭并用EtOAc进行进行萃取,将该有机层分离,干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩以给出为橙色油的中间体I-9(0.25g, 38.4%),该中间体就这样在下一反应步骤中使用。C₁₂H₁₅ClO₃, GCMS: 5.78, m/z 242[M⁺](方法1)。

[0618] 中间体10(I-10)



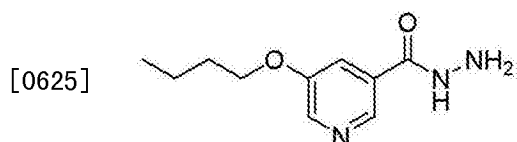
[0620] 在室温下,向5-羟基烟酸甲酯(0.8g,5.22mmol)和二-叔-丁基氮杂二羧酸酯(1.8g,7.83mmol)在THF(6mL)中经搅拌的溶液里分部分添加三苯基膦(2.05g,7.83mmol)。将该混合物在此温度下搅拌5分钟并且然后添加BuOH(2mL)并将该搅拌在室温下持续30分钟。然后将该溶剂蒸发并将该粗化合物通过色谱法(硅,EtOAc在庚烷中0/100至20/80)进行纯化,并将所希望的部分收集并在真空中蒸发以给出为无色油的中间体I-10(0.55g,50.3%)。C₁₁H₁₅N₃O₃,LCMS:Rt 2.71,m/z 210[M+H]⁺(方法8)。

[0621] 中间体11(I-11)



[0623] 在室温下,向中间体I-9(0.25g,1.03mmol)在EtOH(2mL)中经搅拌的溶液里逐滴添加水合肼(在H₂O中65%,0.118g,1.54mmol)并且将该混合物在微波辐射下在120℃搅拌20分钟。然后将该溶剂在真空下蒸发以给出为白色固体的大约70%纯的(0.32g,89.5%)中间体I-11,就这样在下一反应步骤中使用。C₁₁H₁₅ClN₂O₂,LCMS:Rt 2.34,m/z 243[M+H]⁺(方法11)。

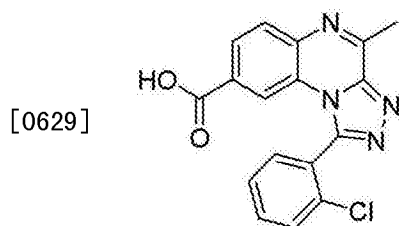
[0624] 中间体12(I-12)



[0626] 在室温下,向中间体I-10(0.5g,2.39mmol)在MeOH(4mL)中经搅拌的溶液里逐滴添加水合肼(在H₂O中60%,0.216mL,2.86mmol)并且将该混合物在此温度下搅拌72小时。然后将该溶剂在真空中蒸发以给出为白色固体(0.48g,96%)的中间体I-12,该中间体就这样在下一步骤中使用。C₁₀H₁₅N₃O₂,LCMS:Rt 1.86,m/z 210[M+H]⁺(方法11)。

[0627] 中间体13(I-13)以及最终化合物184

[0628] 1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉-8-羧酸(B-184);

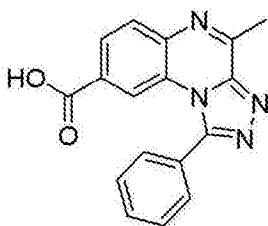


[0630] 向化合物B-1a(0.22g,0.6mmol)溶解在THF(4mL)中的混合物里添加LiOH(0.021g,0.9mmol)在H₂O(2mL)中的溶液。将产生的混合物在室温下搅拌3小时。然后将该有机溶剂进行蒸发并将该水相酸化至pH=4-5。将形成的沉淀通过过滤进行收集,用水进行洗涤并干燥。然后将该母液进一步使用DCM进行萃取并且由于发现这些有机萃取物和该固体化合物是相同的产物,那么将它们合并起来以给出为淡黄色固体的中间体I-13(也称为化合物B-184)(0.2g,98%)。C₁₇H₁₁ClN₄O₂,LCMS:Rt 0.5,m/z 339[M+H]⁺(方法3)。

[0631] 中间体14(I-14)以及最终化合物185

[0632] 4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉-8-羧酸(B-185)

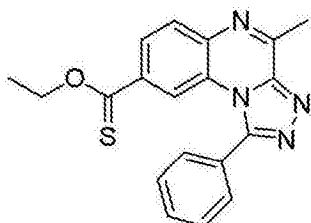
[0633]



[0634] 中间体I-14(也称为B-185)的合成遵循描述于I-13的相同方法,起始于化合物B-2a(0.75g,2.25mmol)。获得为淡黄色固体(0.6g,87.3%)的中间体I-14(也称为化合物B-185)。C₁₇H₁₂N₄O₂,LCMS:Rt 0.36,m/z 305[M+H]⁺(方法3)。

[0635] 中间体15(I-15)

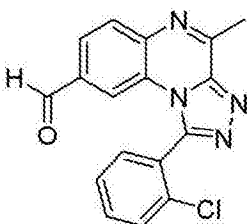
[0636]



[0637] 在150℃,将在甲苯中的化合物B-2a(0.406g,1.22mmol)和劳维森试剂(0.494g,1.22mmol)搅拌24小时。允许该反应混合物冷却至室温并且然后使用EtOAc进行稀释,使用H₂O进行洗涤并且在有机层的分离后将该水层使用EtOAc萃取几次。将这些合并的有机萃取物干燥(MgSO₄),过滤并将该溶剂在真空中浓缩以产生仅仅64%纯度的所希望的化合物。因此,将粗产物通过制备型HPLC在RP(Vydac® Denali® C18-10μm,250g,5cm)上进一步纯化,流动相(在H₂O中0.25%NH₄HCO₃溶液,MeOH)。将所希望的部分进行收集并将该溶剂蒸发并使用MeOH共蒸发,产生88%纯度的中间体I-15(0.136g,28%)。C₁₉H₁₆N₄O₂,LCMS:Rt 1.12,m/z 349[M+H]⁺(方法6)。

[0638] 中间体16(I-16)

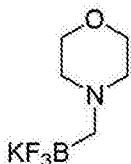
[0639]



[0640] 向化合物B-14(3.3g,10.29mmol)在1,4-二噁烷(110mL)中的混合物里添加四氧化锇(在叔-BuOH中2.5%,5.33mL,0.411mmol)并且然后是在H₂O(30mL)中的高碘酸钠(6.6g,30.86mmol)。将该混合物在室温下搅拌2小时。将该有机溶剂进行蒸发,将该粗混合物使用更多的H₂O进行稀释并且用DCM进行萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并将该溶剂在真空中进行浓缩。将该粗产物通过色谱法(硅,EtOAc在DCM中,30/70至70/30)进行纯化,将所希望的部分进行收集并且在真空中浓缩。将获得的固体使用二乙醚进行洗涤以产生为淡黄色固体的中间体I-16(2.5g,75%)。C₁₇H₁₁ClN₄O,LCMS:1.78,m/z 323[M+H]⁺(方法4)。

[0641] 中间体17(I-17)

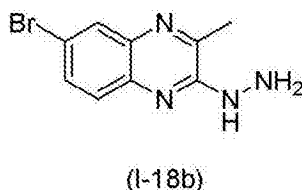
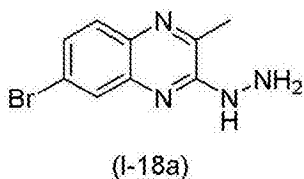
[0642]



[0643] 向吗啉(0.876mL, 9.96mmol)在CH₃CN(12mL)中的溶液里添加(溴甲基)三氟硼酸钾(1g, 4.97mmol)并且然后在80°C加热30分钟。然后将该溶剂在真空下蒸发并且将粗材料重新溶解在KHCO₃(0.5g, 4.97mmol)在干丙酮(16mL)中的溶液里。将该混合物在室温下进一步搅拌20分钟。然后将不溶解的盐过滤出,并且将该溶剂再次浓缩。最终将该粗材料通过将其溶解在极少量的干丙酮中进行纯化并且将其用二乙醚进行沉淀以获得为纯产物(0.66g, 64%)的中间体I-17。

[0644] 中间体18(I-18a)和(I-18b)

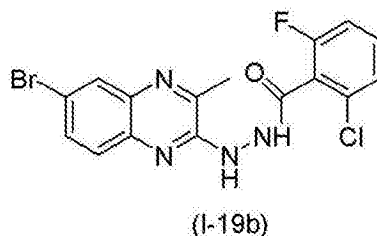
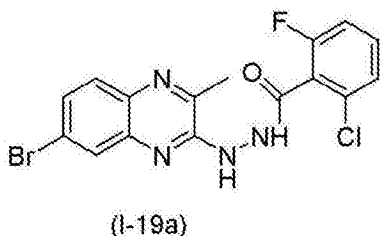
[0645]



[0646] 在室温下将水合肼(在水中60%, 0.52mL, 9.7mmol)添加到中间体(I-4a)和中间体(I-4b)(1g, 3.88mmol)在MeOH(15mL)中的混合物里。然后将该反应混合物在50°C加热30分钟,在那之后将其使用H₂O(5mL)进行稀释并用DCM(20mL)进行萃取。将这些有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩以给出中间体(I-18a)和(I-18b)(0.92g, 96%)的混合物,就这样在下一反应步骤中使用。C₉H₉BrN₄, LCMS: 4.29(两个峰的共洗脱), m/z 253[M+H]⁺(方法10)

[0647] 中间体19(I-19a)和(I-19b)

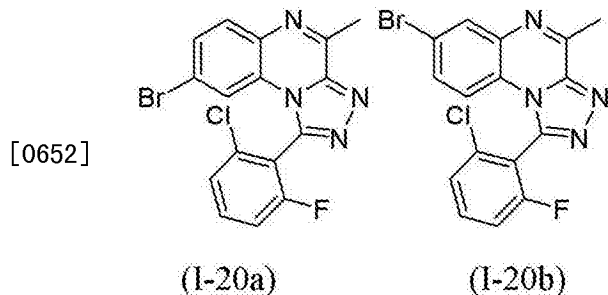
[0648]



[0649] 将在DMF(20mL)和DIPEA(1.072mL, 6.22mmol)中的2-氯-6-氟苯甲酸(0.698g, 4mmol)用HBTU(1.52g, 4mmol)进行处理并且将该反应混合物在室温下搅拌15分钟。然后添加中间体(I-18a)和(I-18b)(0.9g, 3.56mmol)在DMF(20mL)中的混合物并且在相同的温度下将该搅拌延长另外的16小时。然后将该反应混合物倾倒在冰/H₂O(0.5L)上并且将由由此获得的固体通过过滤进行收集。然后将该固体用DCM(0.1L)进行稀释并且用1M NaOH水性溶液(20mL)进行处理。分离这些有机层,用1M HCl(20 mL)进行洗涤,然后用1M NaOH(20mL)进行洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并且在真空中将该溶剂进行浓缩。将该粗混合物通过柱色谱(硅; MeOH在DCM中0:100至5:95)以给出从庚烷/EtOAc(~15mL/~5mL)重结晶的灰白色固体,最终产生为灰白色固体(0.75g, 51%)的中间体(I-19a)和(I-19b)的混合物(0.75g, 51%)。C₁₆H₁₁BrClFN₄O, LCMS: 5.18(两个峰的共洗脱), m/z 409[M+H]⁺(方法10)

[0650] 中间体20-a(I-20a)和最终化合物186

[0651] 8-溴-1-(2-氯-6-氟苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉(B-186)

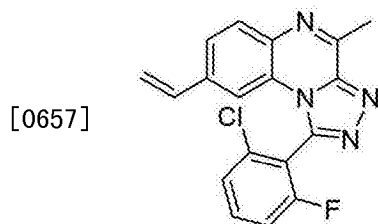


[0653] 将中间体(I-19a)和(I-19b)(1g, 2.44mmol)在DCE(20mL)中的混合物用POCl₃(0.6mL, 6.5mmol)进行处理并且将该反应混合物在70℃加热16小时。然后,添加另外的POCl₃(0.6mL, 6.5mmol)并且将该混合物在相同的温度下如以前加热另外的5小时。这个时间之后,再次添加更多的POCl₃(1.2mL, 13mmol)并将该混合物如以前加热另外的16小时。将该反应混合物冷却并倾倒在冰/水上。分离NH₄OH(150mL/150mL)和各层。将该有机相干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。将该粗化合物通过色谱法(硅;MeOH在DCM中0/100至2/98)进行纯化,以给出中间体(I-20a)连同其区域异构体(I-20b)的混合物(0.7g, 75%)。

[0654] 将一批区域异构体混合物通过柱色谱法(硅,EtOAc在CH₂Cl₂中,0/100至25/75)以给出为纯异构体的中间体(I-20a)(也被称为化合物B-186a)。C₁₆H₉BrClFN₄, LCMS: 2.58, m/z 391[M+H]⁺(方法4)。

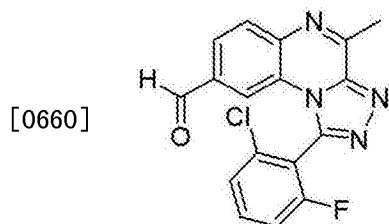
[0655] 中间体21(I-21)以及最终化合物187

[0656] 1-(2-氯-6-氟苯基)-8-乙烯基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉(B-187)



[0658] 将中间体(I-20a)(0.2g, 0.511mmol), LiCl(0.065g, 1.53mmol)和(四)三苯基膦合钯(0)(0.023g, 0.02mmol)在甲苯(7mL)中经搅拌的溶液里添加三丁基乙烯基锡(0.18mL, 0.61mmol)。将该混合物在120℃加热1.5小时。冷却至室温后,该反应混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将该有机层用盐水进行洗涤,分离,干燥(Na₂SO₄)并在真空中浓缩。将该粗产物通过色谱法(硅,在DCM中的EtOAc 10/90至50/50)进行纯化,将所希望的部分进行收集并在真空中浓缩,以产生为淡黄色固体的中间体化合物(I-21)(也被称为化合物B-187)(0.14g, 81%)。C₁₈H₁₂ClFN₄, LCMS: 2.46, m/z 339[M+H]⁺(方法4)

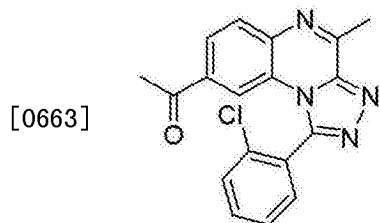
[0659] 中间体22(I-22)



[0661] 向中间体(I-21)(0.14g, 0.413mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液里添加四氧化

钺(在叔-BuOH中的2.5%, 0.214mL, 0.016mmol), 然后是在H₂O(3mL)中的高碘酸钠(0.265g, 1.24mmol)。将该混合物在室温下搅拌2.5小时。将该有机溶剂进行蒸发, 将该粗混合物使用更多的H₂O进行稀释并且用DCM进行萃取。分离该有机层, 干燥(Na₂SO₄), 并在真空中浓缩。将该粗产物通过色谱法(硅, EtOAc在DCM中, 30/70至70/30)进行纯化, 将所希望的部分进行收集并且在真空中浓缩以产生为淡黄色固体(0.1g, 71%)的中间体(I-22)。C₁₇H₁₀ClFN₄O, LCMS: 1.82, m/z 341[M+H]⁺(方法4)。

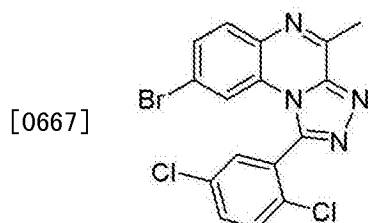
[0662] 中间体23(I-23)



[0664] 在室温下, 向化合物B-3a(0.2g, 0.53mmol)、(四)三苯基膦合钯(0)(0.025g, 0.02mmol)和LiCl(0.068g, 1.61mmol)在甲苯(2ml)中经搅拌的溶液里添加三丁基-(1-乙氧基乙烯基)锡(0.217mL, 0.64mmol)。然后将该混合物在120℃在微波辐射下加热20分钟。之后, 添加HCl(aq. 2M, 1.5mL)并将该反应在微波辐射下在80℃再次加热10分钟。将该混合物用NaOH(aq. 2M)进行碱化, 用EtOAc进行萃取, 将该有机相进行分离, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并将该溶剂在真空中蒸发。将该粗产物通过色谱法(硅, EtOAc在DCM中30/70至70/30)进行纯化。将所希望的部分进行收集并在真空中浓缩, 并且将获得的固体用二乙醚/DIPE进一步洗涤, 以产生为白色固体的I-23(0.12g, 66.5%)。C₁₈H₁₃ClN₄O, LCMS: 1.84, m/z 337[M+H]⁺(方法4)。

[0665] 中间体24(I-24)以及最终化合物188

[0666] 8-溴-1-(2,5-二氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉(B-188)

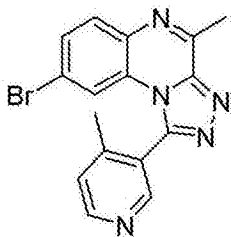


[0668] 向溶解在EtOH(1.6mL)中的中间体(I-4a):(I-4b)(0.1g, 0.38mmol)的94:6的混合物里添加2,5-二氯苯酰肼(0.101g, 0.46mmol)。将该反应混合物在微波烘箱中在170℃加热20分钟。然后将该混合物蒸发直至干燥并将该残余物吸收于DCM中。将该有机层用K₂CO₃(饱和溶液)进行洗涤, 然后分离, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并将该溶剂在真空中进行蒸发。将该粗混合物通过色谱法(硅, EtOAc在DCM中0/100至15/85)进行纯化, 并将所希望的部分进行收集并蒸发以给出中间体I-24(也被称为化合物B-188)(0.083g, 51.8%)。C₁₆H₉BrCl₂N₄, LCMS: 1.12, m/z 407[M+H]⁺(方法6)。

[0669] 中间体25(I-25)以及最终化合物189

[0670] 8-溴-4-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉(B-189)

[0671]

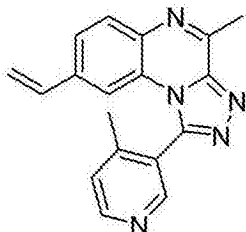


[0672] 向溶解在正丁醇(12mL)中的中间体(I-4a)和(I-4b)(0.3g, 1.16mmol)的混合物里添加3-吡啶羧酸、4-甲基-酰肼(0.185g, 1.22mmol)。将该反应混合物在密封反应器中在160℃加热35分钟。冷却至室温后,将该混合物在160℃另外加热20分钟。然后将该混合物冷却至室温,蒸发至干燥并将该残余物吸收于EtOAc中。将该有机层用NaHCO₃(饱和溶液)进行洗涤,然后分离,干燥(MgSO₄),过滤并将该溶剂在真空中进行蒸发。添加DIPE并将产生的固体过滤以提供中间体I-25(也被称为化合物B-189)(0.15g, 36%)。较小的异构体的存在少于5%并且在随后合成步骤的纯化中去除。

[0673] 中间体26(I-26)以及最终化合物190

[0674] 8-乙烯基-4-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉(B-190)

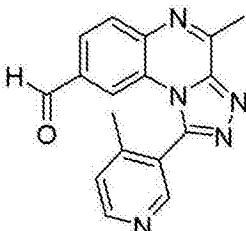
[0675]



[0676] 起始于I-25(0.15g, 0.423mmol),并且遵循描述于中间体I-21的相同程序,获得了中间体I-26(也被称为化合物B-190)(0.114g, 89%)。

[0677] 中间体27(I-27)

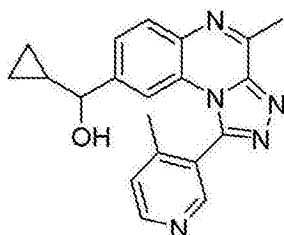
[0678]



[0679] 起始于I-26(0.114g, 0.368mmol),并且遵循描述于中间体I-22的相同程序,获得了中间体I-27(0.07g, 60%)。

[0680] 中间体28(I-28)

[0681]



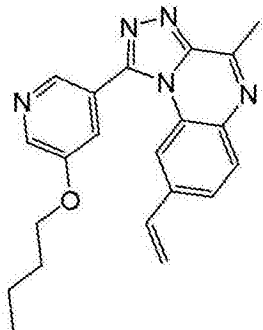
[0682] 在室温下,向中间体I-27(0.07g, 0.23mmol)在干THF(0.7mL)中的混合物里添加环丙基溴化镁(0.51mL, 0.25mmol)。将该反应混合物在此温度下搅拌2小时,然后将该混合物使用NH₄Cl(饱和溶液)进行淬灭,并且使用DCM进行萃取。分离该有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤

并将该溶剂在真空中蒸发。将该粗混合物通过色谱法(硅, EtOAc在DCM中, 30/70至70/30)进行纯化, 将所希望的部分进行收集并且在真空中蒸发。然后将获得的固体用二乙醚进行洗涤以给出中间体I-28(0.079g, 定量产量)。

[0683] 中间体29(I-29)以及最终化合物191

[0684] 1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-8-乙炔基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉(B-191)

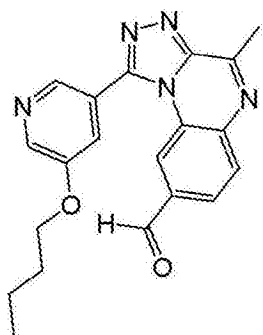
[0685]



[0686] 向B-7(2.35g, 5.7mmol)在甲苯(17mL)中经搅拌的溶液里添加LiCl(0.719g, 17.1mmol)、四(三苯基膦)合钨(0)(0.263g, 0.23mmol)和三丁基乙炔基锡(1.84mL, 6.27mmol), 并将该混合物在120℃加热2小时。冷却至室温后, 该反应混合物在EtOAc和H₂O之间进行分配。将该有机层用盐水进行洗涤, 分离, 干燥(Na₂SO₄)并在真空中浓缩。将该粗产物通过色谱法(硅, EtOAc在庚烷中0/100至100/0)进行纯化, 将所希望的部分进行收集并在真空中浓缩, 以产生中间体29(I-29)(也被称为化合物B-191)(1.9g, 92%)。

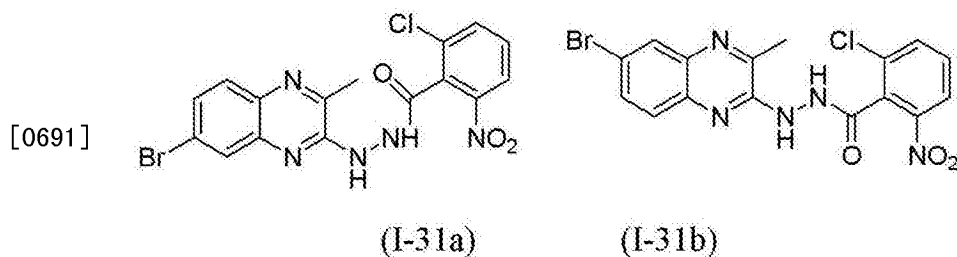
[0687] 中间体30(I-30)

[0688]



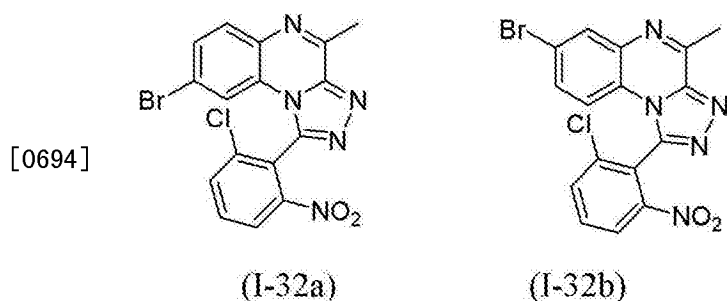
[0689] 向中间体(I-29)(0.159g, 0.44mmol)在1,4-二噁烷(4.4mL)中的溶液里添加四氧化钨(在叔-BuOH中的2.5%, 0.23mL, 0.018mmol), 然后是在H₂O(1.32mL)中的高碘酸钠(0.282g, 1.32mmol)。将该混合物在室温下搅拌2小时。将该有机溶剂进行蒸发, 将该粗混合物使用更多的H₂O进行稀释并且用DCM进行萃取。分离该有机层, 干燥(Na₂SO₄), 并在真空中浓缩。将该粗产物通过色谱法(硅, EtOAc在DCM中, 0/1至1/1)进行纯化, 将所希望的部分进行收集并且在真空中浓缩以产生中间体(I-30)(0.108g, 68%)。

[0690] 中间体31a和31b(I-31a)和(I-31b)



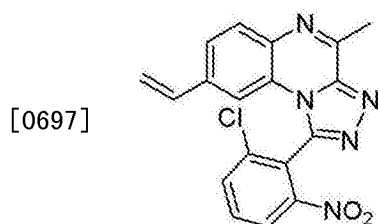
[0692] 向2-氯-6-硝基苯甲酸(0.473g, 2.34mmol)和草酰氯(0.201mL, 2.34mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物里添加DMF(0.182mL, 2.34mmol)。在室温下将该混合物搅拌15分钟, 然后在0℃向三乙胺(0.544mL, 1.95mmol)和溶解在二氯甲烷(5mL)中的中间体化合物I-18a和I-18b(0.495g, 1.95mmol)中的经搅拌的混合物里添加此溶液。然后允许该混合物至室温并进一步搅拌15分钟。然后使用NaHCO₃(在水中的饱和溶液)对它进行淬灭, 将该有机层快速分离并且将该溶剂蒸发。使用乙醚处理该残余物以产生为棕色固体的(I-31a)和(I-31b)的混合物(0.814g, 95%), 该混合物就这样在下一反应步骤中使用。

[0693] 中间体32a(I-32a)和32b(I-32b)



[0695] 将中间体化合物I-31a和I-31b(0.402g, 0.92mmol)在DCE(5mL)中的混合物使用POCl₃(0.343mL, 3.68mmol)处理并将该反应混合物在160℃在微波辐射下加热10分钟。然后将该溶剂蒸发并且将该粗化合物通过色谱法(硅, EtOAc在庚烷中, 20/80至60/40)进行纯化。将所希望的部分进行收集并将该溶剂在真空下蒸发以给出为纯异构体的I-32a(0.053g, 13.7%)和I-32b(0.112g, 29%)。

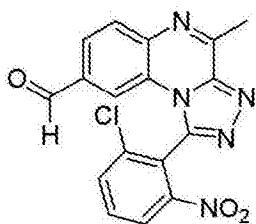
[0696] 中间体I-33



[0698] 中间体I-33的合成遵循描述于化合物B-14的相似方法。起始于I-32a(0.053g, 0.127mmol), 获得为淡黄色固体的中间体I-33(0.046g, 定量)。

[0699] 中间体I-34

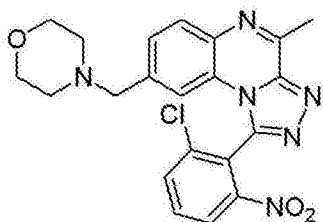
[0700]



[0701] 中间体I-34的合成遵循描述于中间体I-16的相似方法。起始于I-33(0.046g, 0.127mmol), 获得了为淡黄色固体的中间体I-34(0.031g, 66.5%)。

[0702] 中间体I-35

[0703]



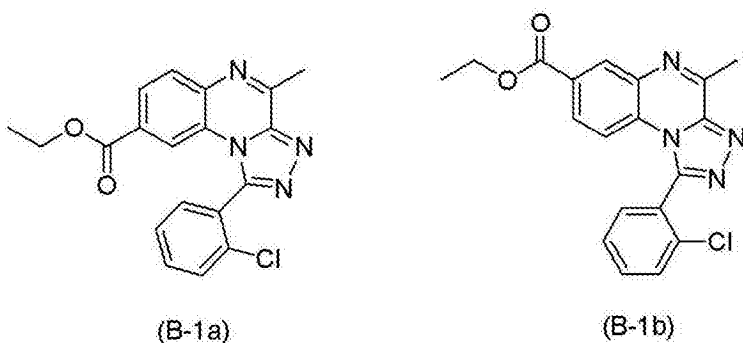
[0704] 中间体I-35的合成遵循描述于化合物B-19的相似方法。起始于I-34(0.035g, 0.095mmol), 获得了中间体化合物I-35(0.011g, 27%)。

[0705] 最终化合物的B-合成

[0706] 实例1

[0707] 1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-8-羧酸乙酯(B-1a)和1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹喔啉-7-羧酸乙酯(B-1b)

[0708]



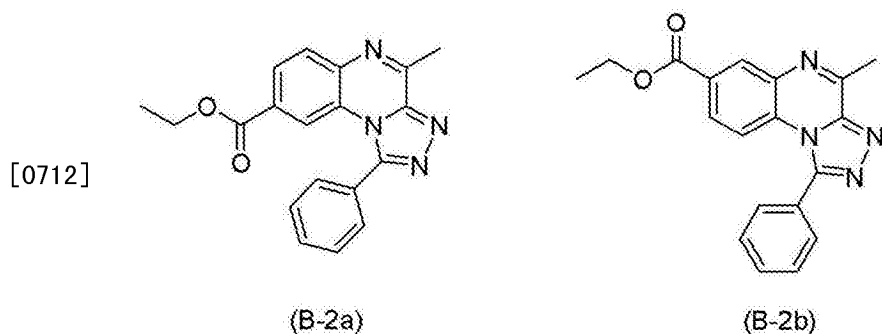
(B-1a)

(B-1b)

[0709] 向溶解在EtOH(2mL)中的中间体(I-2a)和(I-2b)(0.4g, 1.6mmol)的混合物里添加2-氯苯酰胺(0.3g, 1.76mmol)。将该反应混合物在微波烘箱中在160℃加热15分钟。然后将该混合物蒸发直至干燥并将该残余物吸收于DCM中。将该有机层用K₂CO₃(饱和溶液)进行洗涤, 然后分离, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并将该溶剂在真空中进行蒸发。将该粗混合物通过色谱法(硅, EtOAc在庚烷中70/30至100/0)进行纯化, 将所希望的部分进行收集并蒸发以给出为纯异构体的终产物B-1a(0.22g, 37.5%)和终产物B-1b(0.16g, 27.3%)(均为白色固体)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃)δppm 1.28(t, J=7.2Hz, 3H), 3.12(s, 3H), 4.21-4.34(m, 2H), 7.56-7.63(m, 1H), 7.66-7.74(m, 3H), 7.96(d, J=1.7Hz, 1H), 8.10(d, J=8.4Hz, 1H), 8.22(dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H)(对于B-1a)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δppm 1.41(t, J=7.2Hz, 3H), 3.11(s, 3H), 4.42(q, J=7.2Hz, 2H), 7.29(d, J=8.8Hz, 1H), 7.54-7.60(m, 1H), 7.64-7.73(m, 3H), 8.03(dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 8.75(d, J=1.8Hz, 1H)(对于B-1b)。

[0710] 实例2

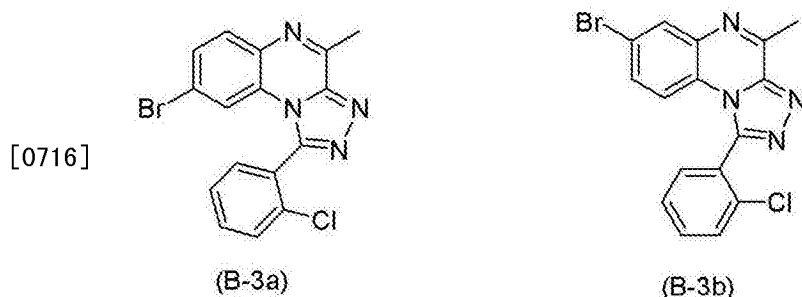
[0711] 4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉-8-羧酸乙酯(B-2a)和4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉-7-羧酸乙酯(B-2b)



[0713] 最终化合物B-2a和B-2b的合成遵循描述于实例1中的相同程序。起始于中间体I-2a和I-2b的混合物(1.2g, 4.79mmol), 并且将2-氯苯酰肼替换为苯酰肼, 获得了为纯异构体的最终化合物B-2a(0.75g, 47%) 和B-2b(0.35g, 22%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28(t, J=7.1Hz, 3H), 3.10(s, 3H), 4.27(q, J=7.2Hz, 2H), 7.62-7.77(m, 5H), 8.08(d, J=8.6Hz, 1H), 8.19(dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 8.24(d, J=1.6Hz, 1H)(对于B-2a)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.41(t, J=7.2Hz, 3H), 3.09(s, 3H), 4.42(q, J=7.0Hz, 2H), 7.56(d, J=8.8Hz, 1H), 7.61-7.74(m, 5H), 7.99(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.73(d, J=1.8Hz, 1H)(对于B-2b)。

[0714] 实例3

[0715] 8-溴-1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉(B-3a)和7-溴-1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉(B-3b)

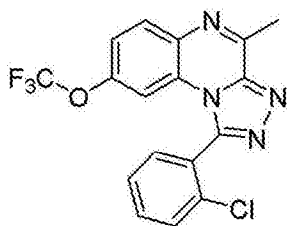


[0717] 最终化合物B-3a和B-3b的合成遵循描述于实例1中的相同程序。起始于中间体I-4a和I-4b(0.3g, 1.16mmol)的混合物, 获得了为纯异构体的最终化合物B-3a(0.13g, 29.8%) 和最终产物B-3b(0.11g, 25.2%)(两者均为固体化合物)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 3.07(s, 3H), 7.32(d, J=2.0Hz, 1H), 7.56-7.62(m, 1H), 7.65-7.72(m, 4H), 7.92(d, J=8.7Hz, 1H)(对于B-3a)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 3.09(s, 3H), 7.10(d, J=9.0Hz, 1H), 7.46(dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 7.54-7.58(m, 1H), 7.63-7.71(m, 3H), 8.22(d, J=2.0Hz, 1H)(对于B-3b)。

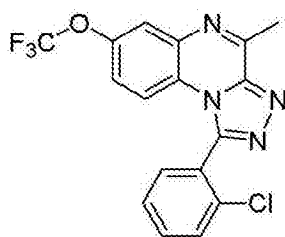
[0718] 实例4

[0719] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(三氟甲氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉(B-4a)和1-(2-氯苯基)-4-甲基-7-(三氟甲氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉(B-4b)

[0720]



(B-4a)



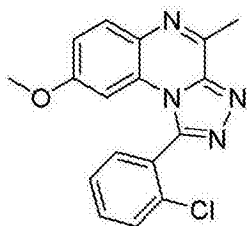
(B-4b)

[0721] 最终化合物B-4a和B-4b的合成遵循描述于实例1中的相同程序。起始于中间体I-6a和I-6b(0.25g,0.95mmol)的混合物,获得了为白色固体的终产物B-4a(0.03g,8.1%)和为粘性固体的终产物B-4b(0.07g,19.4%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 3.09(s,3H),7.07-7.10(m,1H),7.40(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),7.55-7.61(m,1H),7.64-7.73(m,3H),8.09(d,J=9.0Hz,1H)。(对于B-4a)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ ppm 3.10(s,3H),7.23(dd,J=9.2,2.3Hz,1H),7.27(d,J=8.7Hz,1H),7.54-7.60(m,1H),7.64-7.72(m,3H),7.94(br.s,1H) (对于B-4b)。

[0722] 实例5

[0723] 1-(2-氯苯基)-8-甲氧基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉(B-5)

[0724]

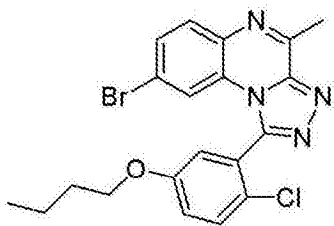


[0725] 向溶解在BuOH(4mL)中的中间体I-8(0.170g,0.815mmol)的混合物里添加2-氯苯酰胺(0.146g,0.855mmol)。将该反应混合物在密封管中在160℃加热35分钟。然后将该混合物蒸发直至干燥并将该残余物吸收于EtOAc中。将该有机层用NaHCO₃(饱和溶液)进行洗涤,然后分离,干燥(MgSO₄),过滤并将该溶剂在真空中进行蒸发。将该粗混合物通过色谱法(硅,MeOH在DCM中,0/100至25/75)进行纯化,将所希望的部分进行收集并蒸发。将获得的固体化合物使用二乙醚进行研磨以给出最终化合物B-5(0.203g,77%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ ppm 2.90(s,3H)3.52(s,3H)6.49(d,J=2.6Hz,1H)7.26(dd,J=9.0,2.7Hz,1H)7.65-7.75(m,1H)7.76-7.90(m,3H)7.98(d,J=8.9Hz,1H)。

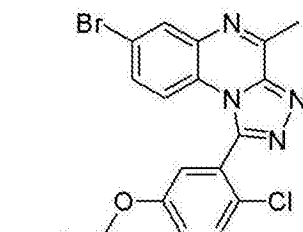
[0726] 实例6

[0727] 8-溴-1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉(B-6a)和7-溴-1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉(B-6b)

[0728]



(B-6a)



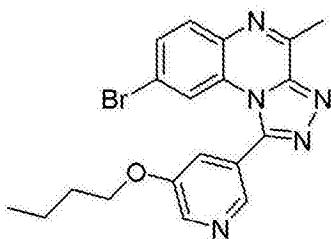
(B-6b)

[0729] 最终化合物B-6a和B-6b的合成遵循描述于实例1中的相同程序。起始于中间体I-4a和I-4b(0.2g, 0.77mmol)和中间体I-11的混合物, 获得了为纯异构体的终产物B-6a(0.05g, 14.4%) 和终产物B-6b(0.075g, 21.6%) (两者均为灰白色固体)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98(t, J=7.4Hz, 3H), 1.50(sxt, J=7.5Hz, 2H), 1.76-1.84(m, 2H), 3.06(s, 3H), 3.93-4.10(m, 2H), 7.16-7.21(m, 2H), 7.44(d, J=1.7Hz, 1H), 7.50-7.58(m, 1H), 7.68(dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.91(d, J=8.7Hz, 1H) (对于B-6a)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97(t, J=7.4Hz, 3H), 1.49(sxt, J=7.5Hz, 2H), 1.74-1.84(m, 2H), 3.08(s, 3H), 3.93-4.08(m, 2H), 7.14-7.21(m, 3H), 7.45-7.54(m, 2H), 8.22(d, J=2.0Hz, 1H)。(对于B-6b)。

[0730] 实例7

[0731] 8-溴-1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉(B-7)

[0732]

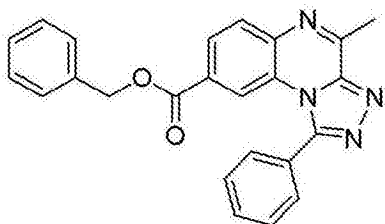


[0733] 向中间体I-4a(5g, 19.4mmol)在BuOH(40mL)中的溶液里添加中间体I-12(4.06g, 19.4mmol)将该反应混合物在密封反应器中在160°C加热30分钟。然后将该混合物蒸发直至干燥并将该残余物吸收于EtOAc中。将该有机层用NaHCO₃(饱和溶液)进行洗涤, 然后分离, 干燥(MgSO₄), 过滤并将该溶剂在真空中进行蒸发。将该粗混合物通过色谱法(硅, EtOAc在DCM中5/95至25/75)进行纯化, 将所希望的部分进行收集并蒸发, 并且将获得的固体化合物进一步使用庚烷进行研磨以给出最终化合物B-7(3.3g, 41%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.93(t, J=7.4Hz, 3H), 1.45(sxt, J=7.5Hz, 2H), 1.75(quin, J=6.3Hz, 2H), 2.92(s, 3H), 4.13(t, J=6.3Hz, 2H), 7.48(d, J=1.6Hz, 1H), 7.82(dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.91(br. s., 1H), 7.99(d, J=8.7Hz, 1H), 8.55(br. s., 1H), 8.65(d, J=2.6Hz, 1H)。

[0734] 实例8

[0735] 4-甲基-1-苄基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉-8-羧酸苄酯(B-8)

[0736]

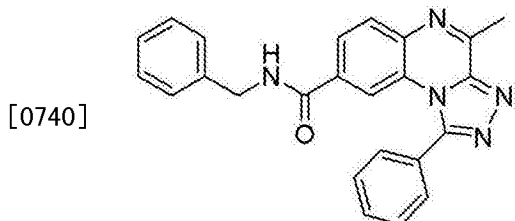


[0737] 将中间体I-14(0.055g, 0.181mmol)溶解在DMF(2mL)中, 然后添加DBU(0.06mL, 0.39mmol)和苄基溴(0.032mL, 0.27mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌3小时。然后将该溶剂在真空中蒸发, 将该粗化合物吸收于H₂O中并用DCM进行萃取。分离该有机层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并将该溶剂在真空中蒸发。将该粗化合物通过色谱法(硅, EtOAc在庚烷中, 60/40至100/0)进行纯化, 将所希望的部分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出为淡黄色固体的最终化合物B-8(0.046g, 65.5%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.09(s, 3H), 5.24(s, 2H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.38-7.44(m, 3H), 7.47-7.54(m, 3H), 7.64-7.72(m, 2H), 8.09(d, J

=8.3Hz, 1H), 8.23(dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 8.26(d, J=1.8Hz, 1H)。

[0738] 实例9

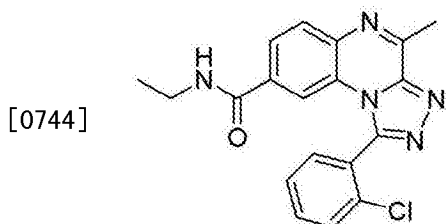
[0739] N-苄基-4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉-8-甲酰胺(B-9)



[0741] 将中间体I-14(0.2g, 0.66mmol)、HATU(0.3g, 0.79mmol)和DIPEA(0.11mL, 0.66mmol)使用苄胺(0.086mL, 0.79mmol)在DCM(5mL)中的溶液进行处理。将该反应混合物在室温下搅拌2小时并且然后用H₂O进行淬灭并且用DCM进行萃取。分离该有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并将该溶剂蒸发直至干燥。然后将获得的固体化合物用iPrOH洗涤几次并且然后用二乙醚洗涤几次以给出为白色固体的终产物B-9(0.22g, 85%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δppm 3.08(s, 3H), 4.53(d, J=5.5Hz, 2H), 6.01(br. t, J=4.6, 4.6Hz, 1H), 7.24-7.29(m, 2H), 7.33-7.43(m, 3H), 7.46-7.56(m, 3H), 7.65-7.71(m, 2H), 7.88(d, J=1.4Hz, 1H), 7.96(dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 8.07(d, J=8.3Hz, 1H)。

[0742] 实例10

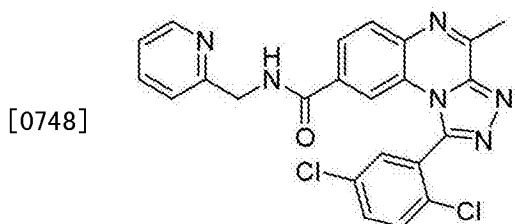
[0743] 1-(2-氯苯基)-N-乙基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉-8-甲酰胺(B-10)



[0745] 将在DMF(1mL)中的中间体I-13(0.06g, 0.177mmol)、HATU(0.08g, 0.21mmol)和DIPEA(0.037mmol, 0.21mmol)使用乙胺(2M在THF中, 0.132mL, 0.266mmol)在DCM(3mL)中的溶液进行处理。将该反应混合物在室温下搅拌2小时并且然后用H₂O进行淬灭并且用DCM进行萃取。分离这些有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并将该溶剂蒸发直至干燥。然后将获得的固体化合物用iPrOH洗涤几次并且然后用二乙醚洗涤几次以给出为白色固体的终产物B-10(0.035g, 54%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃)δppm 1.20(t, J=7.4Hz, 3H), 3.11(s, 3H), 3.39-3.47(m, 2H), 5.79(br. s., 1H), 7.57-7.63(m, 1H), 7.68-7.74(m, 4H), 7.88(dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 8.09(d, J=8.4Hz, 1H)。

[0746] 实例11

[0747] 1-(2,5-二氯苯基)-4-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉-8-甲酰胺(B-11)

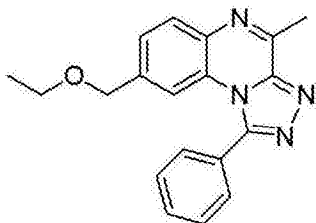


[0749] 在氮气氛下将一个不锈钢高压釜系统用溶解在甲苯(40mL)中的中间体I-24(0.475g, 1.16mmol)、Pd(AcO)₂(0.005g, 0.023mmol)、XantPhos(0.013g, 0.023mmol)、Et₃N(0.324mL, 2.33mmol)、2-(氨基甲基)吡啶(0.125g, 1.16mmol)进行填充。将该高压釜关闭并加压至30bar CO并将该反应在150℃下实施16小时。然后将该反应混合物冷却下来并将该溶剂在真空中蒸发。将该粗混合物通过制备型HPLC在RP(Vydac® Denali® C18-10μm, 250g, 5cm)上纯化, 流动相(在H₂O中0.5%的乙酸铵溶液+10%CH₃CN, MeOH), 产生了使用DCM处理的化合物。因为在萃取期间在这些层之间形成了白色悬浮液, 通过过滤收集该固体并用H₂O进行洗涤, 给出最终化合物B-11(0.137g, 25%)。¹H NMR(360MHz, DMSO-d₆)δppm 2.98(s, 3H), 4.45-4.61(m, 2H), 7.25(d, J=7.7Hz, 1H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.77(td, J=7.7, 1.8Hz, 1H), 7.82(d, J=1.5Hz, 1H), 7.85-7.88(m, 1H), 7.88-7.93(m, 1H), 7.98(d, J=2.2Hz, 1H), 8.17(d, J=8.4Hz, 1H), 8.20-8.25(m, 1H), 8.51(br. d, J=5.1Hz, 1H), 9.34(br. t, J=6.0, 6.0Hz, 1H)。

[0750] 实例12

[0751] 8-(乙氧基甲基)-4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉(B-12)

[0752]

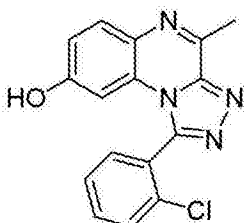


[0753] 在氮气氛下, 向拉尼镍(0.1g, 1.7mmol)在THF(40mL)中的悬浮液里添加中间体I-15(0.059g, 0.17mmol)。将该混合物在室温下搅拌1小时, 然后在硅藻土上通过过滤去除该催化剂并将该溶剂在真空中蒸发。将该粗产物通过制备型HPLC在RP(Vydac® Denali® C18-10μm, 250g, 5cm)上纯化, 流动相(在H₂O中0.25%NH₄HCO₃溶液, CH₃CN)。将所希望的部分进行收集并将该溶剂蒸发并使用MeOH共蒸发, 产生两个部分。因为第二部分不够纯, 在相同的条件中如以前再次重新纯化。将分离的第一纯部分与一个来自第二纯化的部分合并在一起并从DIPE结晶, 产生为固体化合物的终产物B-12(0.025g, 46.5%)。¹H NMR(360MHz, DMSO-d₆)δppm 1.03(t, J=7.0Hz, 3H), 2.91(s, 3H), 3.30-3.39(m, 2H), 4.42(s, 2H), 7.40-7.51(m, 2H), 7.63-7.80(m, 5H), 7.97(d, J=8.1Hz, 1H)。

[0754] 实例13

[0755] 1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉-8-醇(B-13)

[0756]

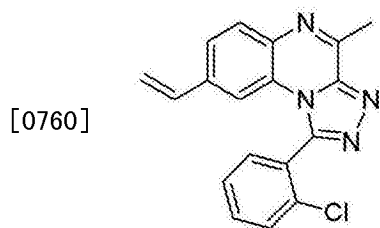


[0757] 向终产物B-3a(0.1g, 0.268mmol), 双频哪醇酯二硼(0.095g, 0.375mmol)和乙酸钾(0.078g, 0.8mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中脱气的混合物里添加Pd(dppf)₂Cl₂(0.011g, 0.016mmol), 并将该混合物在115℃加热 1小时。这个时间之后将该反应混合物冷却至0℃,

然后添加 CH_3COOH (0.068mL, 1.2mmol), 并且然后逐滴添加 H_2O_2 (0.041mL, 0.4mmol)。允许该反应混合物达到室温并搅拌45分钟。将该混合物通过硅藻土进行过滤, 将该有机溶剂在真空中蒸发并且然后将该粗混合物通过色谱法(硅, MeOH在EtOAc中0:100至3:97)进行纯化以给出为淡棕色固体的终产物B-13(0.06g, 72%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.86(s, 3H), 6.49(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.06(dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.70(m, 1H), 7.77-7.84(m, 3H), 7.86(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 10.45(br. s., 1H)。

[0758] 实例14

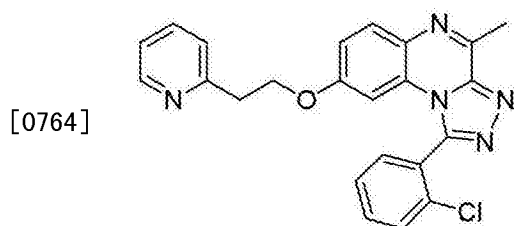
[0759] 1-(2-氯苯基)-8-乙烯基-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉(B-14)



[0761] 将化合物B-3a(0.65g, 1.74)、(四)三苯基膦合钨(0)(0.080g, 0.07mmol)和LiCl(0.221g, 5.21mmol)在甲苯(30mL)中的混合物使用三丁基乙基锡(0.661g, 2.088mmol)处理并在密封管中在120℃加热1小时(将该反应分为两批)。冷却至室温后, 该混合物在EtOAc和 H_2O 之间进行分配。将该有机相用盐水进行洗涤, 分离, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并将该溶剂在真空中浓缩。将该粗化合物通过色谱法(硅, EtOAc在DCM中10/90至50/50)进行纯化, 给出浅黄色固体, 该固体进一步使用DIPE/二乙醚进行洗涤以产生为白色产物的最终化合物B-14(0.52g, 93.1%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.08(s, 3H), 5.25(d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 5.43(d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 6.53(dd, $J=17.5, 11.0\text{Hz}$, 1H), 7.24(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.62(m, 2H), 7.64-7.74(m, 3H), 7.99(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)。

[0762] 实例15

[0763] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(2-吡啶-2-基乙氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉(B-15)



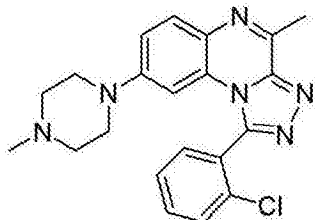
[0765] 将化合物B-13(1.5g, 4.83mmol)、2-(2-羟乙基)吡啶(0.654mL, 5.79mmol)、二叔丁基氮杂二羧酸酯(1.33g, 5.79mmol)和三苯基膦(1.52g, 5.79mmol)在THF(36mL)中的混合物在微波烘箱中在120℃加热20分钟(该反应混合物分为三批)。然后添加1当量更多的二叔丁基氮杂二羧酸酯和三苯基膦并在相同条件下如以前将该反应混合物再次加热。然后将该溶剂蒸发, 将该粗化合物吸收于水性饱和 NaHCO_3 中并且然后用DCM进行萃取。分离该有机层, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并在真空中浓缩该溶剂。将该粗混合物通过色谱法(硅, MeOH在EtOAc中0:100至15:85)进行纯化, 以给出一种油, 通过添加二乙醚该油制成固体以产生为白色固体的终产物B-15(1.32g, 65.7%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ ppm 3.04(s, 3H), 3.14(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.91-4.05(m, 2H), 6.67(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.11(dd, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$, 1H),

7.17(d, J=8.4Hz, 1H), 7.18-7.24(m, 1H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.56-7.61(m, 1H), 7.64(td, J=7.7, 1.9Hz, 1H), 7.68(dd, J=5.9, 3.3Hz, 1H), 7.92(d, J=9.0Hz, 1H), 8.57(d, J=4.3Hz, 1H)。

[0766] 实例16

[0767] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉(B-16)

[0768]

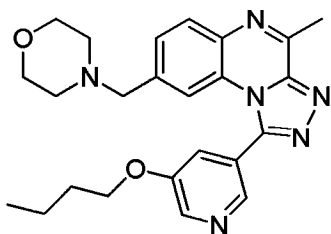


[0769] 将终产物B-3a(0.1g, 0.268mmol)、Pd(AcO)₂(0.012g, 0.053mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(0.061g, 0.107mmol)、CsCO₃(0.13g, 0.4mmol)和N-甲基-哌嗪(0.032g, 0.32mmol)在DMF/1,4-二噁烷(1:1, 4mL)混合物中的混合物在微波烘箱中在150℃加热10分钟。然后将该溶剂蒸发;将该粗化合物吸收于H₂O中并用DCM进行萃取。分离该有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩该溶剂。将该粗化合物通过色谱法(硅, MeOH-NH₃(7M)在DCM中从2:98至5:95)进行纯化以给出仅仅65%纯度的所希望的化合物,由此将该产物通过制备型HPLC在RP上(C18XBridge™ 19x 100 5μm)进一步纯化,流动相(梯度从80%在H₂O中0.1%NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液, 20%CH₃CN至0%的在H₂O中0.1%NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液, 100%CH₃CN),产生为淡黄色固体的最终化合物B-16(0.019g, 17.4%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃)δppm 2.31(s, 3H), 2.43(t, J=5.1Hz, 4H), 2.91-3.02(m, 4H), 3.03(s, 3H), 6.59(d, J=2.3Hz, 1H), 7.13(dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.54(td, J=7.5, 1.4Hz, 1H), 7.61(td, J+7.5, 1.4Hz, 1H), 7.63-7.66(m, 1H), 7.69(dd, J+7.5, 1.4Hz, 1H), 7.87(d, J=9.0Hz, 1H)。

[0770] 实例17a和17b

[0771] 1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉盐酸盐(B-17a)和草酸盐(B-17b)

[0772]



[0773] 2HCl(B-17a)或.x C₂H₂O₄(B-17b)

[0774] B-17a的形成

[0775] 向化合物B-7(7.5g, 18.19mmol)在THF/H₂O(10:1, 180mL)中的溶液里添加Pd(AcO)₂(0.12g, 0.54mmol)、XantPhos(0.52g, 1.09mmol)、Cs₂CO₃(23.88g, 72.76mmol)和中间体化合物I-17(4.51g, 21.82mmol)。将该反应混合物在密封管中密封并在室温下搅拌10分钟然后在114℃搅拌45分钟。然后,将该粗混合物用EtOAc和H₂O进行稀释,分离该有机层,干燥(MgSO₄),过滤并将该溶剂在真空中浓缩。将该粗混合物通过色谱法(硅, MeOH在DCM中, 0/100至2/98)进行纯化,将所希望的部分进行收集并且将该溶剂在真空中浓缩以给出一种淡

红色的油。然后将此物质溶解在EtOAc(50mL)中并且使用HCl(在二噁烷中4M, 1.2eq, 以及3.55mL)逐滴进行处理。将该混合物在室温下搅拌30分钟并且然后在真空下蒸发。将该浆料用120mL的DIPE进行处理并且再搅拌另外40min。将形成的沉淀过滤出, 用DIPE进行洗涤, 在真空下干燥以产生为盐酸盐的最终化合物B-17a(5.2g, 61%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.94(t, J=7.5Hz, 3H), 1.46(sxt, J=7.4Hz, 2H), 1.69-1.82(m, 2H), 2.88-3.04(m, 2H), 2.96(s, 3H), 3.19(br. d, J=12.5Hz, 2H), 3.75-3.98(m, 4H), 4.18(t, J=6.5Hz, 2H), 4.34(br. s., 2H), 7.68(d, J=1.2Hz, 1H), 8.00(dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 8.09(dd, J=2.4, 1.6Hz, 1H), 8.13(d, J=8.1Hz, 1H), 8.70(d, J=1.6Hz, 1H), 8.75(d, J=2.8Hz, 1H), 12.03(br. s., 1H)。

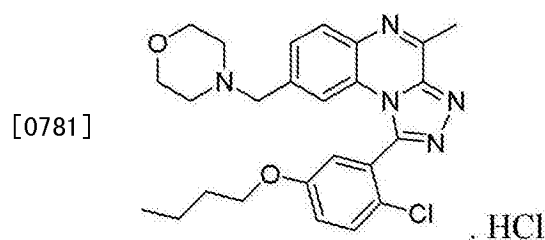
[0776] B-17b的形成

[0777] 向中间体I-30(0.108g, 0.3mmol)、吗啉(0.03mL, 0.33mmol)和乙酸(0.017mL, 0.3mmol)在DCE(5mL)中经搅拌的溶液里添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.076g, 0.3mmol)并将该混合物在室温下搅拌过夜。添加水和乙酸乙酯, 并且将该有机相分离, 干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。将该粗混合物通过色谱法(硅, MeOH在DCM中, 0/100至10/90)进行纯化, 将所希望的部分进行收集并且在真空中蒸发。将该产物溶解在二噁烷(2mL)中, 添加草酸(0.024g, 0.27mmol), 将该混合物搅拌45分钟, 在真空中浓缩并从二乙醚中重结晶以产生为草酸盐(0.084g, 54%)的最终化合物B-17b。

[0778] (游离碱的谱)¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.93(t, J=7.4Hz, 3H), 1.45(sxt, J=7.4Hz, 2H), 1.67-1.82(m, 2H), 2.37(br. s., 4H), 2.93(s, 3H), 3.50(br. s., 4H), 3.60(s, 2H), 4.11(t, J=6.5Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 7.55(d, J=8.8Hz, 1H), 7.88(br. s, 1H), 8.01(d, J=8.1Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.66(d, J=2.5Hz, 1H)。

[0779] 实例18

[0780] 1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啶盐酸盐(B-18)

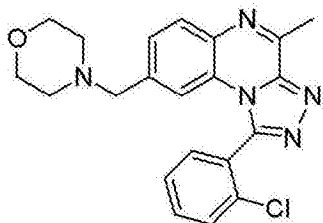


[0782] B-18是如前所描述的用于最终化合物B-17a的合成进行合成。起始于B-6a(0.2g, 0.45mmol)和中间体I-17, 获得了最终化合物B-18(0.03g, 14%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.93(t, J=7.4Hz, 3H), 1.44(sxt, J=7.3Hz, 2H), 1.73(quin, J=6.9Hz, 2H), 2.93(br. s., 1H), 2.97(s, 3H), 3.19(br. s., 1H), 3.77(br. s., 2H), 3.92(br. s., 2H), 3.98-4.14(m, 2H), 4.31(br. s., 2H), 5.76(s, 2H), 7.25(br. s, 1H), 7.33-7.50(m, 2H), 7.73(d, J=8.8Hz, 1H), 7.96(br. s., 1H), 8.16(d, J=8.1Hz, 1H), 11.31(br. s., 1H)。

[0783] 实例19

[0784] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啶(B-19)

[0785]

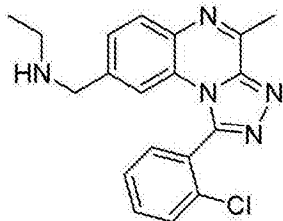


[0786] 向中间体I-16(2.3g, 7.12mmol)溶解在DCE(50mL)中经搅拌的溶液里添加吗啉(1.37mL, 15.67mmol)并将该混合物在微波辐射下在80℃加热15分钟(将该反应分为三批)。然后分部分添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.81g, 8.55mmol)并将该混合物如以前在相同条件下再次加热20分钟。然后将该混合物用H₂O进行淬灭并用DCM进行萃取。分离该有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并将该溶剂在真空中蒸发。将该粗化合物通过色谱法(硅, MeOH在EtOAc中, 2/98至10/90)进行纯化,将所希望的部分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出为淡黄色固体的最终化合物B-19(1.6g, 57%),该化合物进一步使用二乙醚/DIPE进行洗涤。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.24-2.41(m, 4H), 3.08(s, 3H), 3.42(s, 2H), 3.53-3.69(m, 4H), 7.37(d, J=1.2Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 7.54-7.62(m, 1H), 7.64-7.75(m, 3H), 7.99(d, J=8.3Hz, 1H)。

[0787] 实例20

[0788] N-{[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉-8-基]甲基}-乙胺(B-20)

[0789]

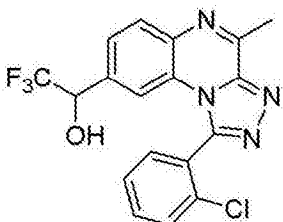


[0790] 将中间体I-16(0.300g, 0.93mmol)、盐酸乙胺(0.227mL, 2.78mmol)和Et₃N(0.388mL, 2.78mmol)溶解在DCE(11mL)中。向此混合物里添加300mg的MgSO₄并将所有物质在室温下搅拌1.3小时。将该固体过滤出,并且然后向该滤液里添加MeOH(3mL)随后是NaBH₄(0.07g, 1.85mmol)并将该溶液在室温下另外搅拌15分钟。将该反应混合物用H₂O进行淬灭并用DCM进行萃取。分离这些有机层,干燥(MgSO₄),过滤并将该溶剂在真空中进行浓缩。将该粗混合物通过色谱法(硅, MeOH在DCM中0/100至10/90)进行纯化,产生为固体物质的最终化合物B-20(0.186g, 57%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 1.03(t, J=7.1Hz, 3H), 2.45-2.57(m, 2H), 3.08(s, 3H), 3.69-3.79(m, 2H), 7.27(br. s., 1H), 7.50(d, J=8.4Hz, 1H), 7.53-7.59(m, 1H), 7.61-7.68(m, 2H), 7.70(d, J=6.9Hz, 1H), 7.99(d, J=8.1Hz, 1H)。

[0791] 实例21

[0792] 1-[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉-8-基]-2,2,2-三氟乙醇(B-21)

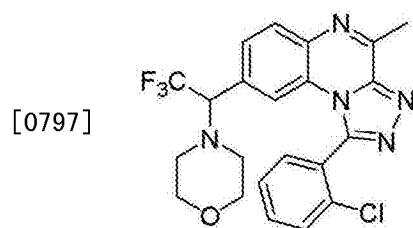
[0793]



[0794] 在室温下在氩气气氛下向在1,2-二甲氧基乙烷(4mL)中的包含催化量的CsF(0.003g,0.025mmol)的经搅拌的中间体I-16(0.2g,0.62mmol)悬浮液里添加三甲基(三氟甲基)硅烷(0.105g,0.74mmol)。在室温下搅拌30分钟后,将该混合物使用HCl(在H₂O中1M,1.24mL)进行处理并另外搅拌15分钟。然后将该反应混合物使用EtOAc进行稀释,将该有机层分离,干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩该溶剂。将该粗产物通过色谱法(硅,EtOAc在DCM中50/50)进行纯化,产生为淡黄色固体的最终化合物B-21(0.12g,49.3%)。(1:1旋转异构体混合物)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 2.95(s,3H),5.06-5.25(m,1H),6.86(br.s.,0.5H),6.94(br.s.,0.5H),7.32(s,0.5H),7.38(s,0.5H),7.63-7.71(m,2H),7.71-7.76(m,1H),7.76-7.86(m,4H),8.07(dd,J=8.3,4.4Hz,1H)。

[0795] 实例22

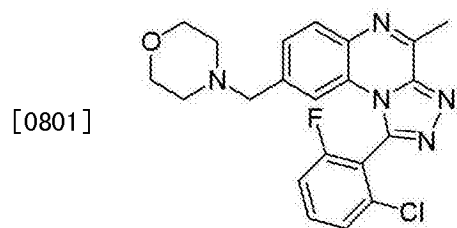
[0796] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(2,2,2-三氟-1-吗啉-4-基乙基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉(B-22)



[0798] 向溶解在DCM(1mL)中的终产物B-21(0.08g,0.2mmol)和吡啶(0.161mL,2.04mmol)的经搅拌的溶液里添加甲磺酰氯(0.079mL,1.02mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜,然后将其用NaHCO₃(饱和溶液)进行碱化并用DCM进行萃取。分离该有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩该溶剂。然后,向该粗残余物中添加吗啉(0.528mL,6.11mmol)并将该反应混合物在室温下搅拌4小时。然后将粗混合物使用H₂O进行稀释并且用DCM进行萃取,将该有机层分离,干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩该溶剂。将该粗产物通过色谱法(硅,MeOH在EtOAc中,0/100至5/95并且然后用EtOAc在庚烷中70/30至100/0)进行纯化,以给出仅仅为75%纯度的所希望的化合物。因此将该物质进一步通过制备型HPLC在RP上(C18 XBridge™ 19x 100 5 μ m)进行纯化,流动相(梯度从80%的在H₂O中0.1%NH₄CO₂CH₃溶液,20%CH₃CN至0%的在H₂O中0.1%NH₄CO₂CH₃溶液,100%CH₃CN),产生为白色固体的最终化合物B-22(0.007g,7.1%)。(1:1旋转异构体的混合物)¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 2.37-2.45(m,2H),2.45-2.53(m,2H),3.10(s,3H),3.51-3.57(m,2H),3.58-3.70(m,2H),3.86-3.97(m,1H),7.41(d,J=1.2Hz,0.5H),7.44(br.s,0.5H),7.49-7.55(m,1H),7.55-7.61(m,1H),7.63-7.68(m,2H),7.68-7.72(m,1H),8.07(dd,J=8.3,1.8Hz,1H)。

[0799] 实例23

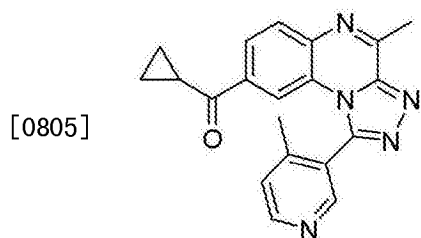
[0800] 1-(2-氯-6-氟苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉啉(B-23)



[0802] 向中间体I-22(0.1g, 0.29mmol)溶解在DCE(5mL)中经搅拌的溶液里添加吗啉(0.056mL, 0.64mmol)并将该混合物在微波辐射下在120℃加热15分钟。然后分部分添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.075g, 0.35mmol)并将该混合物在微波辐射下在80℃再次加热20分钟。然后将该反应混合物用H₂O进行淬灭并用DCM萃取。分离该有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并将该溶剂在真空中蒸发。将该粗化合物通过色谱法(硅, MeOH在EtOAc中, 2/98至10/90)进行纯化,将所希望的部分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出为淡黄色固体的最终化合物B-23(0.045g, 37%),该化合物进一步使用二乙醚/DIPE进行洗涤。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d)δppm 2.25-2.41(m, 4H)3.09(s, 3H)3.39-3.52(m, 2H)3.54-3.68(m, 4H)7.32(t, J=8.3Hz, 1H)7.41(br. s, 1H)7.47-7.51(m, 1H)7.52(d, J=8.3Hz, 1H)7.68(td, J=8.3, 5.8Hz, 1H)8.01(d, J=8.3Hz, 1H)。

[0803] 实例24

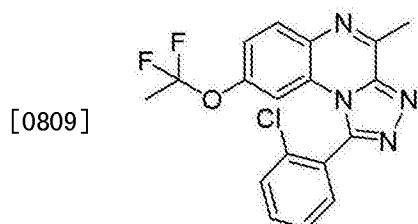
[0804] 环丙基[4-甲基-1-(4-甲基吡啶-3-基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啶-8-基]甲酮(B-24)



[0806] 将中间体I-28(0.079g, 0.231mmol)溶解在DCM(0.6mL)中,并添加MnO₂(0.1g, 1.155mmol)。将该混合物在室温下搅拌4小时。然后将该反应混合物在硅藻土上过滤并在真空中浓缩。然后将该粗产物通过快速色谱法纯化,但是因为该化合物不够纯因此将该物质进一步通过以如下条件的RP HPLC纯化:(C18, LUNA® 19x 100 5μm),流动相(在H₂O中25mM的NH₄HCO₃, MeOH+CH₃CN),产生为无定形固体的最终化合物B-24,该固体进一步使用戊烷进行研磨(0.007g, 9%)。

[0807] 实例25

[0808] 1-(2-氯苯基)-8-(1,1-二氟乙氧基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啶(B-25)



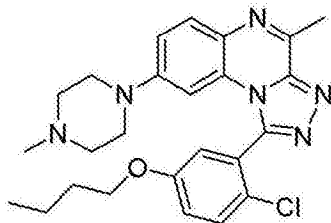
[0810] 在聚乙烯小瓶中,向中间体I-23(0.1g, 0.29mmol)溶解在DCM(1mL)中的溶液里添加二氟化氙(0.1g, 0.59mmol)随后是氟化氢-吡啶络合物(1.26g, 8.9mmol)。将该小瓶密封并且在室温下搅拌过夜。这个时间后 将该反应混合物使用DCM(10mL)进行稀释并且通过缓慢添加NaOH(2M在H₂O中)直至碱性pH而淬灭。然后将该有机相分离,干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩。将该粗化合物通过色谱法(硅, EtOAc在CH₂Cl₂中30/70至50/50)进行纯化,将所希望的部分进行收集并在真空中浓缩,然后将获得的固体化合物用DIPE进行洗涤以给出为淡黄色固体的终产物B-25(0.03g, 27%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δppm 1.85(t, J=13.5Hz,

3H)3.08(s,3H)7.13(d,J=2.8Hz,1H)7.32(dd,J=8.8,2.5Hz,1H)7.52-7.59(m,1H)7.62-7.71(m,3H)8.02(d,J=8.8Hz,1H)。

[0811] 实例26

[0812] 1-(5-丁氧基-2-氯苯基)-4-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)[1,2,4]三唑-[4,3-a]喹啉(B-26)

[0813]

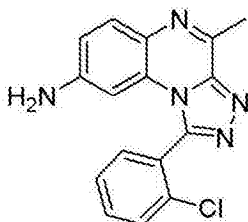


[0814] 向化合物B-6a(0.23g,0.51mmol)在甲苯(5mL)中的溶液里添加Pd₂(dba)₃(0.014g)、XantPhos(0.024g,0.05mmol)和Cs₂CO₃(0.33g,1.03mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌10分钟并且然后添加N-甲基-哌嗪(0.062mL,0.56mmol)。然后,将该反应混合物在密封管中在100℃搅拌5小时。冷却至室温后,然后将该混合物使用EtOAc和H₂O进行稀释,将该有机相分离,干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩。将该粗化合物通过色谱法(硅,MeOH在DCM中0/100至3/97)进行纯化,将所希望的部分进行收集并在真空中浓缩,并且然后将获得的固体化合物使用DIPE-MeOH(~40:1)进行重结晶¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δppm 0.91(t,J=7.4Hz,3 H),1.42(sxt,J=7.3Hz,2H),1.62-1.78(m,2H),2.17(s,3H),2.30(br.t,J=4.3,4.3Hz,4H),2.85(s,3H),2.94(br.d,J=3.3Hz,2H),4.05(t,J=6.5Hz,2H),6.43(d,J=1.9Hz,1H),7.23-7.38(m,2H),7.43(d,J=2.7Hz,1H),7.71(d,J=8.9Hz,1H),7.82(d,J=9.1Hz,1H)。

[0815] 实例27

[0816] 1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉-8-胺(B-27)

[0817]

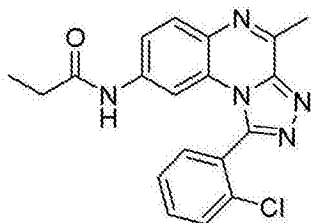


[0818] 在室温下,向化合物B-3a(0.05g,0.134mmol)在甲苯(2mL)中的溶液里添加叔丁醇钠(0.018g,0.19mmol)、(±)BINAP(0.013g,0.021mmol)、Pd₂(dba)₃(0.008g,0.009mmol)和二苯甲酮亚胺(0.03mL,0.174mmol)。然后将该反应混合物在120℃加热1小时。冷却之后,添加HCl(1M在H₂O中)/THF(1:1,10mL)的溶液,并将该混合物另外搅拌1小时。然后,将该混合物用EtOAc进行洗涤,将该水层用NaHCO₃(饱和溶液)碱化并用EtOAc萃取。将合并的有机层分离,干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩。将该残余物通过色谱法(MeOH-NH₃在DCM中从0/100至5/95)进行纯化以给出为淡黄色固体的终产物B-27(0.015g,36.2%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 3.01(s,3H),3.88(br.s,2H),6.36(d,J=2.5Hz,1H),6.86(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),7.49-7.58(m,1H),7.61-7.65(m,2H),(在7.65-7.69(m,1H),7.82(d,J=8.6Hz,1H)。

[0819] 实例28

[0820] N-[1-(2-氯苯基)-4-甲基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉-8-基]丙酰胺(B-28)

[0821]

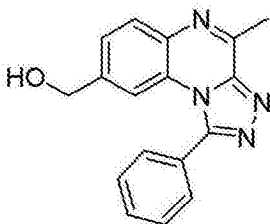


[0822] 向丙酸(0.055g, 0.178mmol)、HATU(0.08g, 0.213mmol)和DIPEA(0.036mL, 0.213mmol)在DMF(1ml)中的溶液里添加B-27(0.055g, 0.178mmol)在DCM中的溶液。将该反应混合物在室温下搅拌2小时并且然后用H₂O进行淬灭并且用DCM进行萃取。分离这些有机萃取物,干燥(Na₂SO₄),并蒸发直至干燥。将该粗混化合物通过色谱法(硅, MeOH在DCM中, 0/100至5/95)进行纯化以给出仅为92%纯度的所希望的化合物。将该物质进一步通过RP HPLC在C18上(XBridge™ 19x 100 5μm)进行纯化。流动相(梯度从80%的在H₂O中0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液, 20%CH₃CN至0%的在H₂O中0.1%NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液, 100% CH₃CN),产生为白色固体的最终化合物B-28(0.007g, 11%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆)δppm 0.99(t, J=7.7Hz, 3H), 2.24(q, J=7.5Hz, 2H), 2.89(s, 3H), 7.46(dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.60-7.68(m, 1H), 7.75(d, J=7.5Hz, 1H), 7.77(d, J=3.8Hz, 2H), 7.95(d, J=8.7Hz, 1H), 8.15(d, J=1.7Hz, 1H), 10.20(s, 1H)。

[0823] 实例29

[0824] (4-甲基-1-苯基[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉-8-基)甲醇(B-29)

[0825]

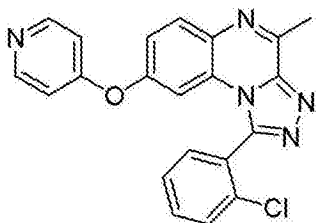


[0826] 将化合物B-2a(1g, 3mmol)溶解在THF(10mL)中并且然后在0℃ 逐滴添加氢化铝锂(1M在二乙醚中, 9mL)。将该反应混合物在此温度下搅拌30分钟。然后将该混合物用NH₄Cl(饱和溶液)进行淬灭并用DCM进行萃取。分离该有机层,干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发溶剂。将该粗残余物通过色谱法(硅, MeOH在EtOAc中0/100至0/90)进行纯化,以给出一种粘性油,发现该油是一种过还原产物(该化合物在羧基部分和在该芳香族系统的一个双键中均是还原的)。因此,将这个物质(0.7g, 2.4mmol)溶解在甲苯(30mL)中并且添加Pd-C(10%, 0.2g)。将该反应混合物在密封管中在150℃加热5小时。然后将该反应混合物在硅藻土衬垫上过滤出,并将该滤液用DCM/MeOH(9:1)的溶液洗涤几次以给出所希望的50%纯度的化合物。将该物质进一步通过RP HPLC在C18上(XBridge™ 30x 100 5μm)进行纯化,流动相(梯度从80%的在H₂O中0.1%NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液, 20%CH₃CN至0%的在H₂O中0.1%NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液, 100%CH₃CN),产生为白色固体的化合物B-29(0.02g, 3%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δppm 1.73(t, J=5.9Hz, 1H), 3.07(s, 3H), 4.64(d, J=5.8Hz, 2H), 7.49-7.56(m, 2H), 7.58-7.75(m, 5H), 8.02(d, J=8.3Hz, 1H)。

[0827] 实例30

[0828] 1-(2-氯苯基)-4-甲基-8-(吡啶-4-基氧基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啉(B-30)

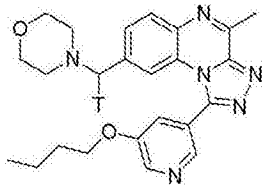
[0829]



[0830] 向B-13(0.1g, 0.322mmol)在DMF(1.2mL)中经搅拌的溶液里添加六甲基二硅基胺基钾(KHMDS)(0.258g, 1.3mmol)并将该反应混合物在室温下搅拌10分钟。向此混合物里添加4-氯吡啶盐酸盐(0.063g, 0.418 mmol)并且然后是K₂CO₃(0.054g, 0.386mmol)并将该混合物在密封管中在180℃加热5小时。将该反应混合物用H₂O进行淬灭并用DCM进行萃取。分离该有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并将该溶剂在真空中蒸发。将该粗产物通过色谱法(硅, MeOH在EtOAc中, 0/100至5/95)进行纯化,将所希望的部分进行收集并且在真空中浓缩以给出一种黄色油,该油通过添加二乙醚制成固体。将获得的固体化合物过滤出,使用二乙醚再次洗涤以产生为淡黄色固体的最终B-30(0.02g, 16%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δppm 3.08(s, 3H), 6.73(d, J=2.3Hz, 1H), 6.82-6.87(m, 2H), 7.32-7.36(m, 1H), 7.36-7.39(m, 1H), 7.39-7.49(m, 2H), 7.58(dd, J=7.3, 1.7Hz, 1H), 8.10(d, J=9.0Hz, 1H), 8.50-8.56(m, 2H)。

[0831] 1-(5-丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基-³H甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啶([³H]B-17a)

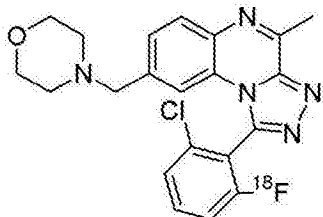
[0832]



[0833] 在干燥惠顿瓶(wheaton vial)中,将中间体化合物I-30(0.002g, 5.53μmol)溶解在二氯甲烷(0.1mL)中。在氩气气氛下添加吗啉(0.271mL, 27.67μmol)和四(异丙氧化物)钛(0.82mL, 27.67μmol)并在室温下搅拌过夜。将该反应混合物转移至氟化安瓿并连接至氟多枝管(RC Tritec)。将二氯甲烷冻干并用干THF(0.2mL)取代。将该混合物再次冻干并且铂炭(4mg, 5%)连同干THF(0.2mL)一起添加。将该反应混合物脱气(3x)并在氩气氛下(在室温下750mbar)在室温下放置60分钟。将氩气去除并将该挥发组分冻干至废物安瓿。将该粗混合物漂洗并用MeOH(3x 0.15mL)冻干,在acrodisk®上过滤并在乙醇(10mL)中溶解。将此储备溶液在制备型 HPLC上进行纯化并导致放射化学纯度>98%的230MBq以及726GBq/mmol的比活性。

[0834] [¹⁸F]氟化物和1-(2-氯-6-[¹⁸F]氟苯基)-4-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)[1,2,4]三唑[4,3-a]喹啶([¹⁸F]B-23)的放射合成产物

[0835]



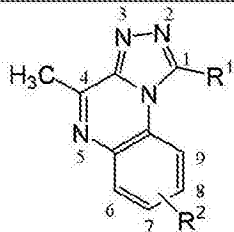
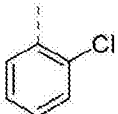
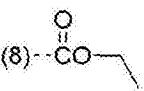
[0836] [¹⁸F]氟化物([¹⁸F]F⁻)通过经由以下的[¹⁸O(p, n)¹⁸F]反应来产生:使用来自

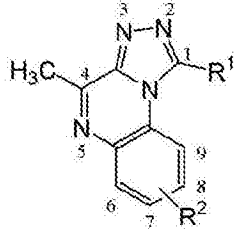
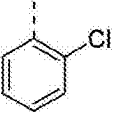
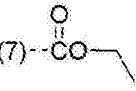
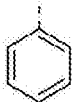
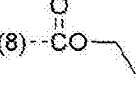
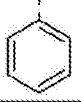
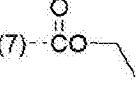
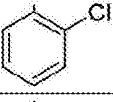
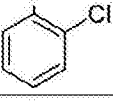
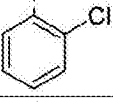
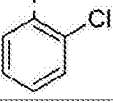
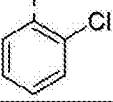
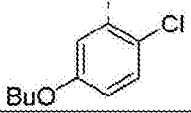
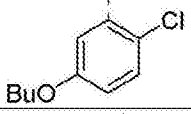
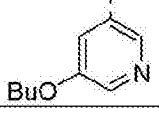
Cyclone 18/9回旋加速器的18-MeV质子(离子束应用,新鲁汶,比利时)的在铌靶材中的2mL的97%浓缩 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ (Rotem HYOX18, 罗特姆实业公司, 贝尔谢巴, 以色列)的辐射。辐射后, 将生成的 $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ 使用SepPakTM Light Accell plus QMA阴离子交换筒柱(Waters(沃特斯公司), CO_3^{2-} 形式)从 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 分离。将 $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ 从筒柱上使用包含溶解在 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (0.75mL; 5:95v/v)和0.38mL MeCN中的 K_2CO_3 (0.00247g)和Kryptofix 222(0.00279g)的溶液的0.38mL的混合物洗脱。将该溶液在氦气流下通过施用35瓦特微波加热在80°C进行蒸发并且进一步在微波空腔中在80°C的温度和35瓦特的功率下使用MeCN(1mL)通过共沸蒸馏进一步干燥。将放射性标记的前体, I-35(0.0013g, 0.0029mmol)溶解在无水DMF(0.35mL)中, 将此溶液添加至干的 $[^{18}\text{F}]\text{F}^-/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Kryptofix}^{\text{®}}$ 222络合物中, 并使用微波加热在140°C和50瓦特实施该亲核取代反应6分钟。接下来, 将该粗混合物使用0.05M NaOAc缓冲液pH 5.5(0.6mL)进行稀释并注射到由半制备型XBridgeTM柱组成的HPLC系统上(C_{18} , 5 μm , 4.6mm \times 150mm; Waters(沃特斯公司)), 该系统由0.05M NaOAc缓冲液pH 5.5和EtOH(73:27 v/v)的混合物以流速为1mL/min进行洗脱。HPLC洗脱液的UV检测在254nm实施。在大约25分钟之后收集放射性标记产物 $[^{18}\text{F}]\text{B}-23$ 。然后使用盐水(Mini Plasco[®], 博朗, 梅尔松根, 德国)对相应于 $[^{18}\text{F}]\text{B}-23$ 的收集峰进行稀释以获得最终浓度 $<10\%$ 的EtOH并将该溶液通过0.22 μm 膜滤器(Millex[®]-GV, Millipore(密理博公司))进行无菌过滤。放射性示踪物的纯度使用由XBridgeTM柱(C_{18} , 5 μm , 4.6mm \times 150mm; Waters(沃特斯公司))组成的HPLC系统进行分析, 该系统使用0.05M NaOAc缓冲液pH 5.5和EtOH(65:35v/v)以流速为1mL/min($R_t=7.5\text{min}$)进行洗脱。HPLC洗脱液的UV检测在254nm实施。 $[^{18}\text{F}]\text{B}-23$ 在45%的放射化学产出中合成(相对于起始放射性 $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$, 衰变校正, $n=6$)。使用以上描述的分析型HPLC系统检查到的放射化学纯度 $>99\%$ 并且发现平均比放射性是在EOS($n=6$)的215GBq/ μmol 。

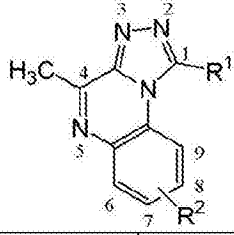
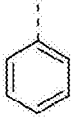
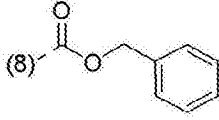
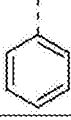
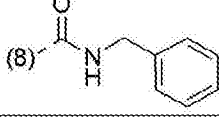
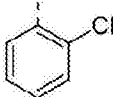
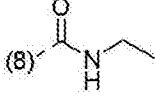
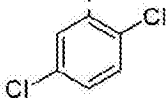
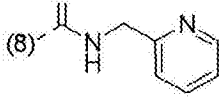
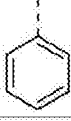
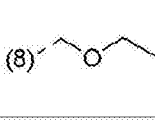
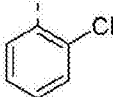
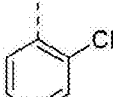

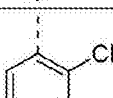
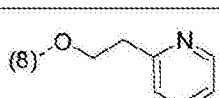
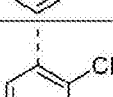
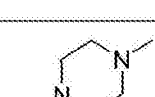
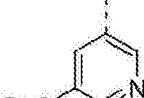
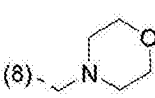
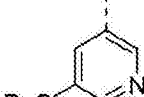
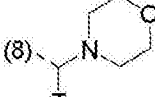
[0837] 表1

[0838] 以下化合物的制备遵循示例于实验部分(实验编号)的方法。示例和描述在实验部分的化合物以星号*进行标记。Bu意为1-丁基。化合物151作为游离碱进行分离并且也转变为盐酸盐(化合物151a)。

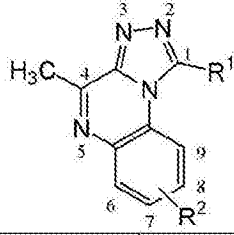
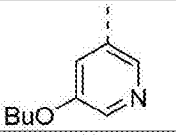
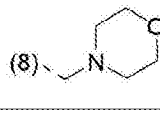
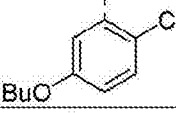
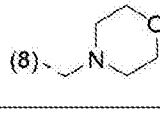
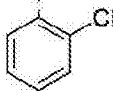
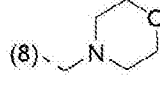
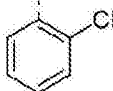
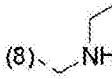
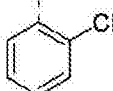
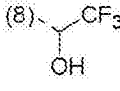
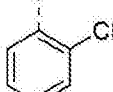
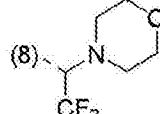
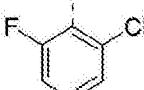
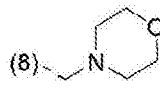
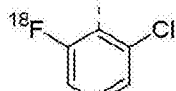
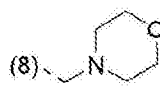
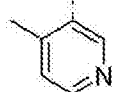
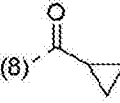
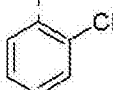
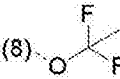
[0839]

				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-1a	E1*		(8)- 	

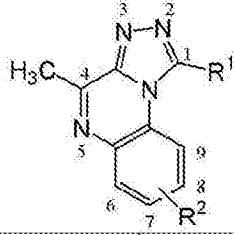
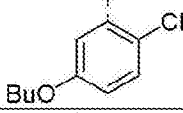
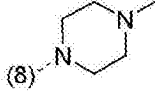
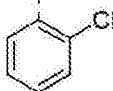
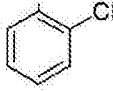
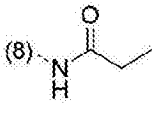

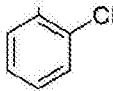
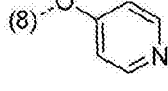
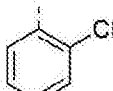
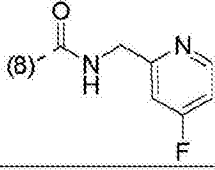
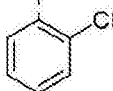
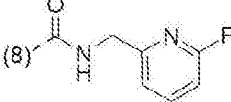
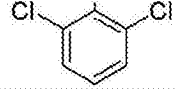
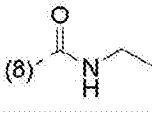
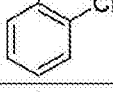
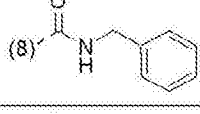
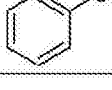
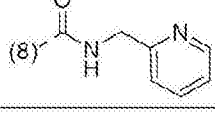
				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-1b	E1*		(7)--CO- 	
B-2a	E2*		(8)--CO- 	
B-2b	E2*		(7)--CO- 	
B-3a	E3*		(8)--Br	
[0840] B-3b	E3*		(7)--Br	
B-4a	E4*		(8)--OCF ₃	
B-4b	E4*		(7)--OCF ₃	
B-5	E5*		(8)--OMe	
B-6a	E6*		(8)--Br	
B-6b	E6*		(7)--Br	
B-7	E7*		(8)--Br	

				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-8	E8*		(8)- 	
B-9	E9*		(8)- 	
B-10	E10*		(8)- 	
B-11	E11*		(8)- 	
B-12	E12*		(8)- 	
B-13	E13*		(8)-OH	
B-14	E14*		(8)- 	
B-15	E15*		(8)- 	
B-16	E16*		(8)- 	
B-17a	E17a*		(8)- 	.2HCl
[³ H]B-17a	[³ H]B-17a*		(8)- 	

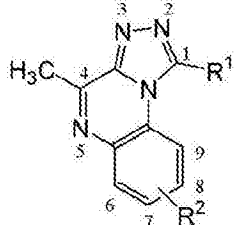
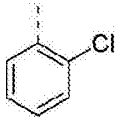
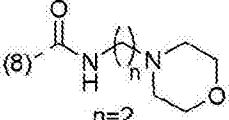
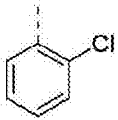
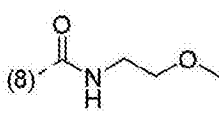
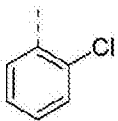
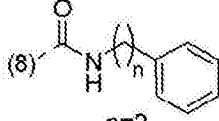
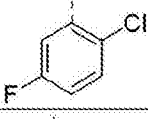
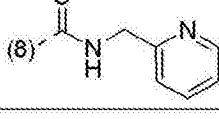
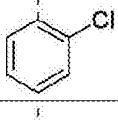
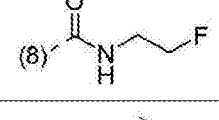
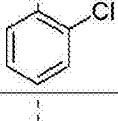
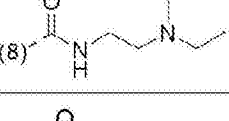
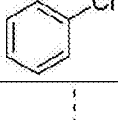
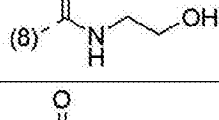
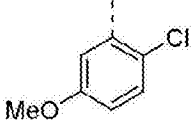
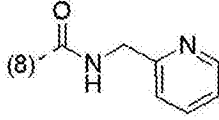
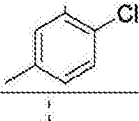
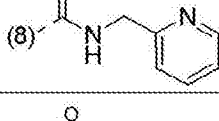
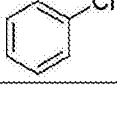
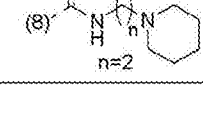
[0841]

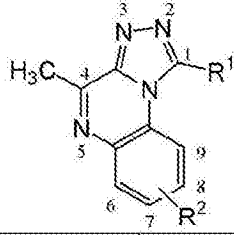
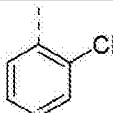
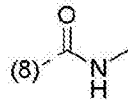
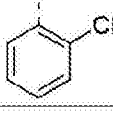
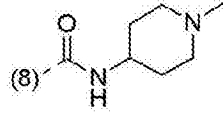
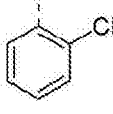
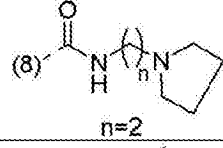
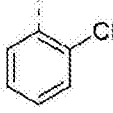
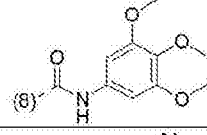
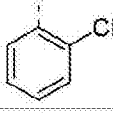
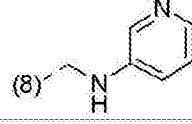
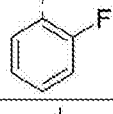
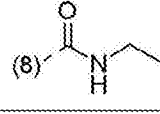
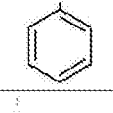
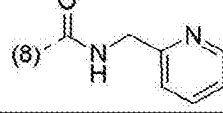
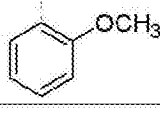
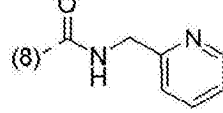
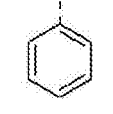
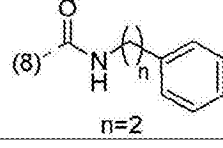
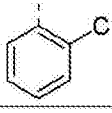
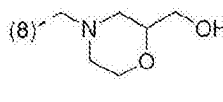
				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-17b	E17b*		(8)- 	$\cdot x \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$
B-18	E18*		(8)- 	HCl
B-19	E19*		(8)- 	
B-20	E20*		(8)- 	
B-21	E21*		(8)- 	
B-22	E22*		(8)- 	
B-23	E23*		(8)- 	
[¹⁸ F]B-23	[¹⁸ F]B-23*		(8)- 	
B-24	E24*		(8)- 	
B-25	E25*		(8)- 	

[0842]

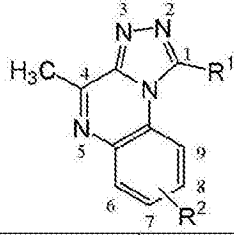

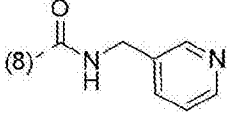
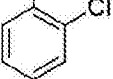
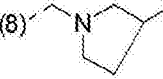
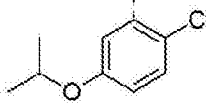
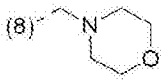
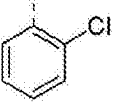
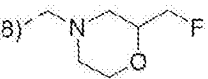
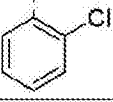
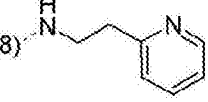
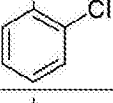
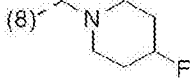
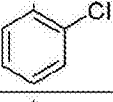
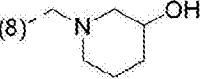
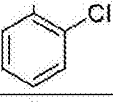
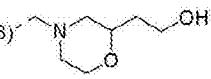
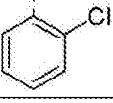
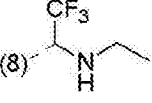
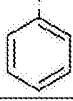
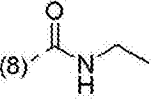
				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-26	E26*			
B-27	E27*		(8)-NH ₂	
B-28	E28*			
B-29	E29*		(8)-OH	
B-30	E30*			
B-31	E9			
B-32	E9			
B-33	E9			
B-34	E9			
B-35	E9			

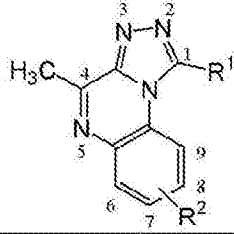
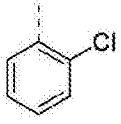
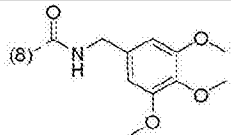
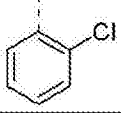
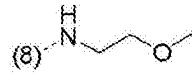
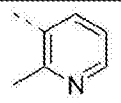
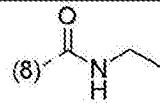
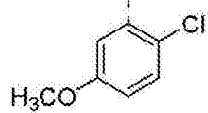
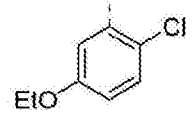
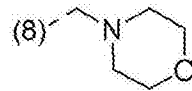
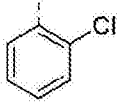
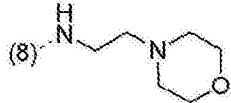
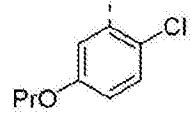

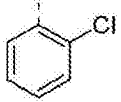
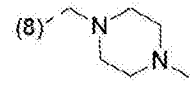
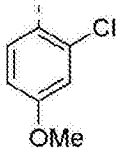
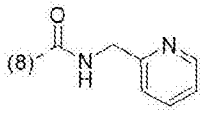
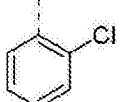
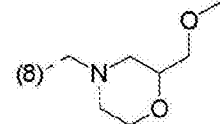
[0843]

				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-36	E9			
B-37	E9			
B-38	E9			
[0844] B-39	E11			
B-40	E9			
B-41	E9			
B-42	E9			
B-43	E11			
B-44	E11			
B-45	E9			

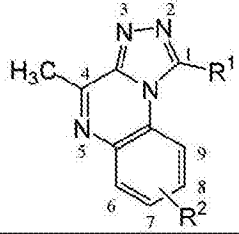
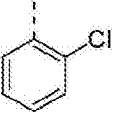
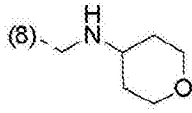
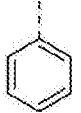
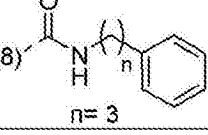
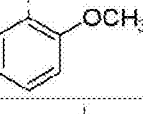
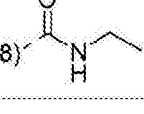
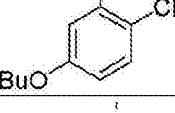
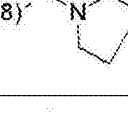
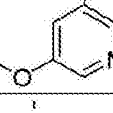
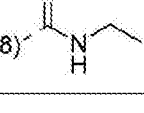
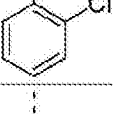
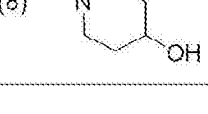
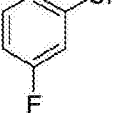
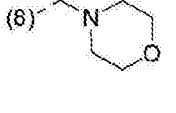
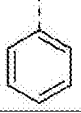
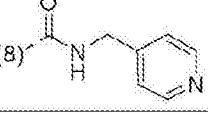
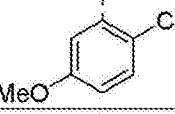
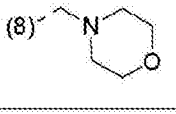
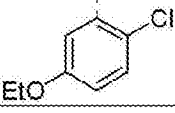
				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-46	E9			
B-47	E9			
B-48	E9			
B-49	E9			
B-50	E20			
B-51	E9			
B-52	E9			
B-53	E9			
B-54	E9			
B-55	E19			

[0845]

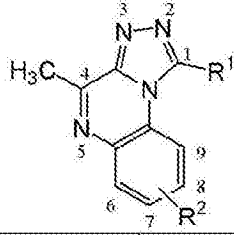
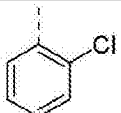
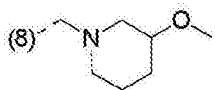
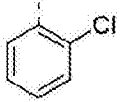

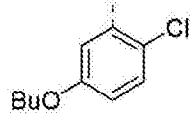
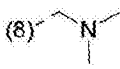
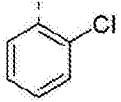
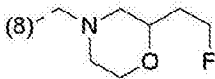
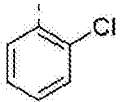
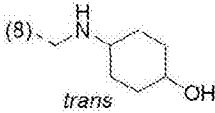
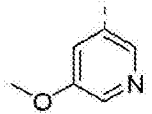
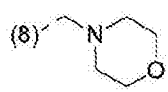
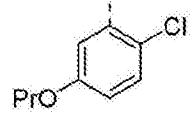

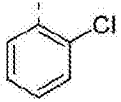
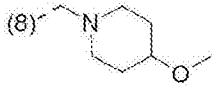
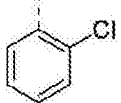
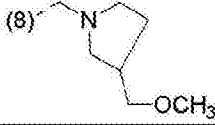
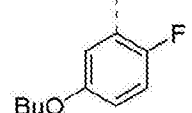

				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-56	E9		(8) 	
B-57	E19		(8) 	
B-58	E17b		(8) 	HCl
[0846] B-59	E19		(8) 	
B-60	E16		(8) 	
B-61	E19		(8) 	
B-62	E19		(8) 	
B-63	E19		(8) 	
B-64	E22		(8) 	
B-65	E9		(8) 	

				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-66	E9			
B-67	E16			
B-68	E9			
B-69	E6		(8)-Br	
B-70	E17b			. HCl
B-71	E16			
B-72	E17b			. HCl
B-73	E19			
B-74	E11			
B-75	E17b			. 1.5 HCl

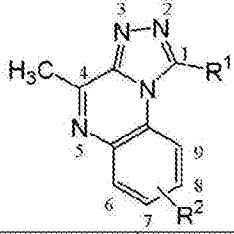
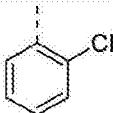
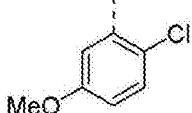
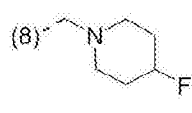
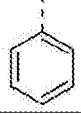
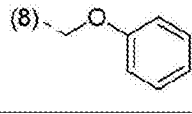
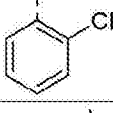
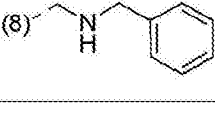
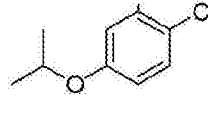
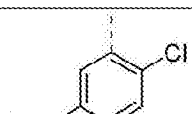
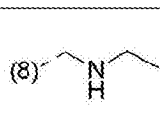
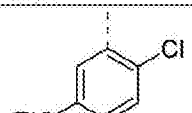
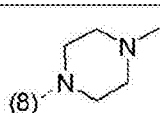
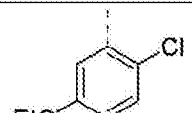
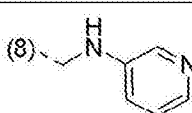
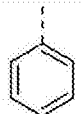
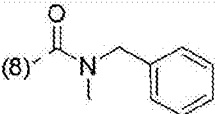
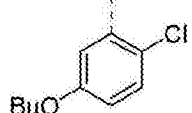
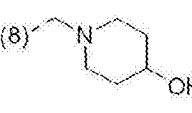
[0847]

				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-76	E20		(8)- 	
B-77	E9		(8)-  n = 3	
B-78	E9		(8)- 	
B-79	E17b		(8)- 	HCl
B-80	E9		(8)- 	
B-81	E19		(8)- 	
B-82	E19		(8)- 	
B-83	E9		(8)- 	
B-84	E17a		(8)- 	
B-85	E6		(8)-Br	

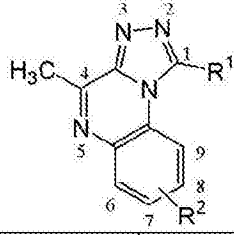
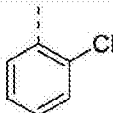
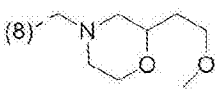
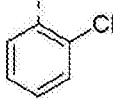
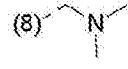
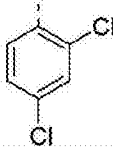
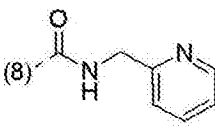
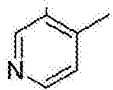
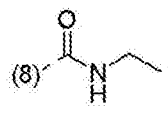
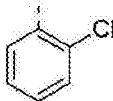
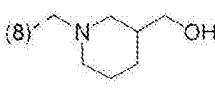
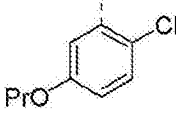
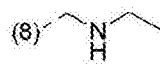
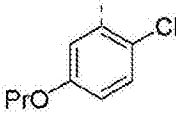
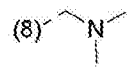
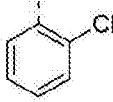
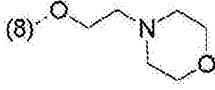
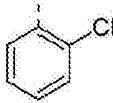
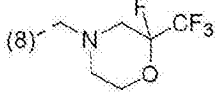
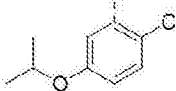
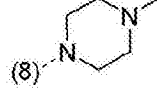
[0848]

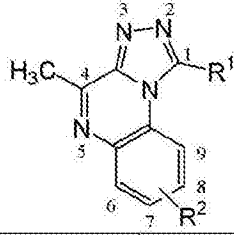
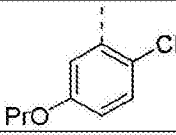
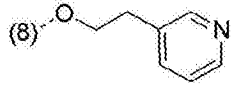
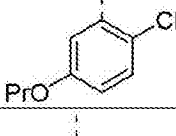
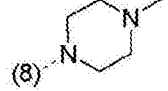
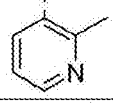
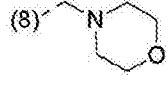
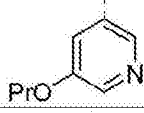
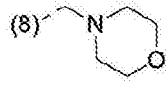
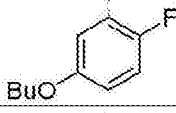
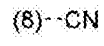
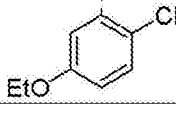
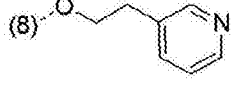
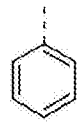
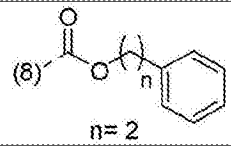
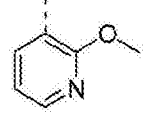
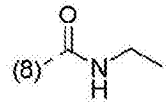
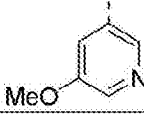
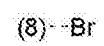
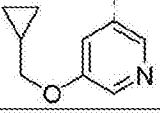
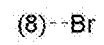
				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-86	E19			
B-87	E16			
B-88	E19			
B-89	E19			
B-90	E20			
B-91	E19			
B-92	E6			
B-93	E19			
B-94	E19			
B-95	E5			

[0849]

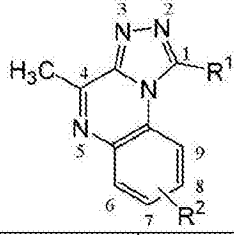
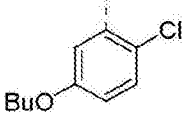
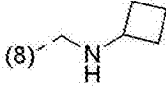

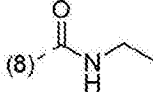
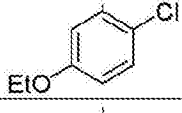
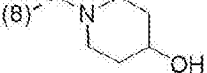
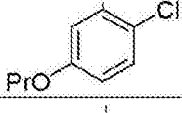
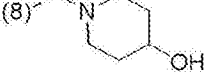
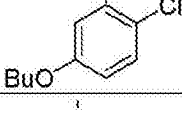

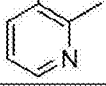

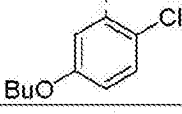
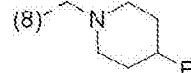
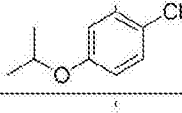
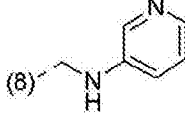
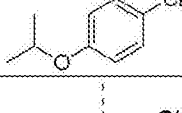

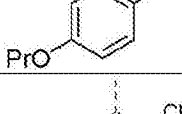

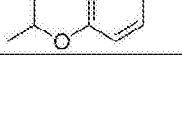
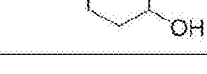
				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-96	E3		H	
B-97	E19		(8)- 	
B-98	E12		(8)- 	
B-99	E20		(8)- 	
B-100	E6		(8)-Br	
B-101	E20		(8)- 	
B-102	E26		(8)- 	
B-103	E20		(8)- 	.HCl
B-104	E9		(8)- 	
B-105	E19		(8)- 	

[0850]

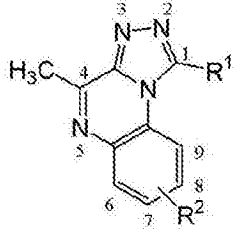
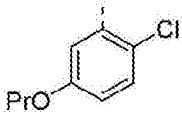
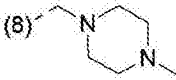
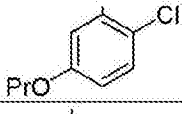
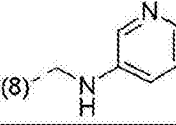
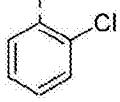

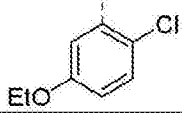
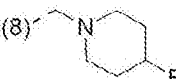
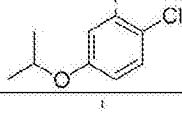

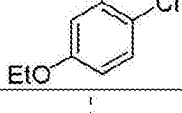


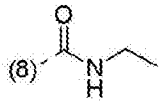
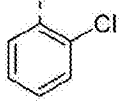
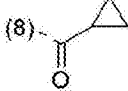
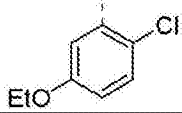
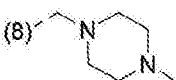
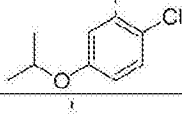

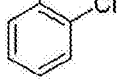
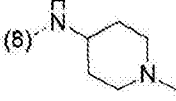
				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-106	E19			
B-107	E19			
B-108	E11			
[0851] B-109	E9			
B-110	E19			
B-111	E20			
B-112	E17b			.0.4 HCl
B-113	E15			
B-114	E19			
B-115	E26			

				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-116	E15			
B-117	E26			
B-118	E19			
B-119	E17b			HCl
B-120	E5			
B-121	E15			
B-122	E8			
B-123	E9			
B-124	E7			
B-125	E7			

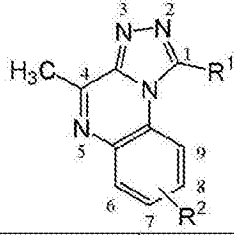
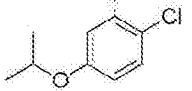
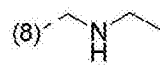
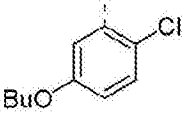
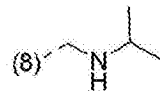
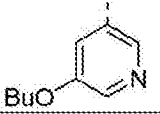
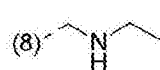
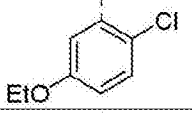
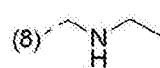
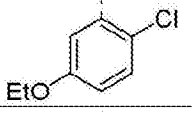
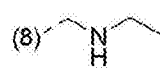
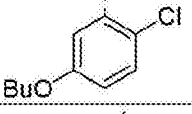
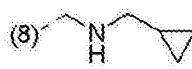
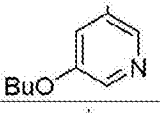
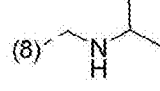
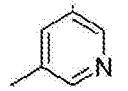
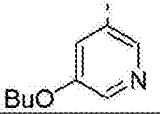
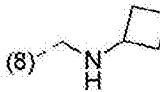
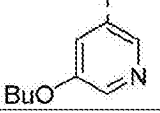
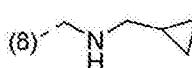
[0852]

				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-126	E20			
B-127	E9			
B-128	E19			
B-129	E19			
B-130	E15			
B-131	E3			
B-132	E19			
B-133	E20			.x HCl
B-134	E17b			.0.5 HCl
B-135	E19			
B-136	E19			

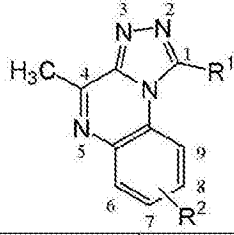
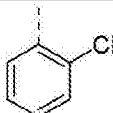
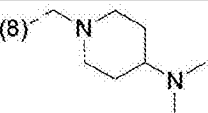
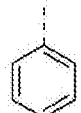
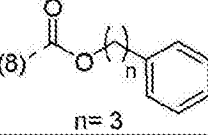
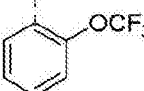
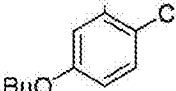
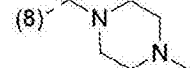
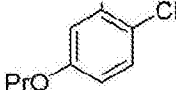
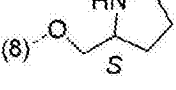
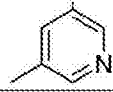
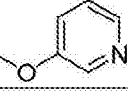
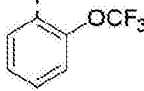
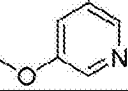
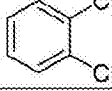
[0853]

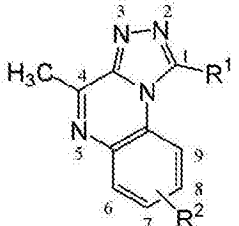
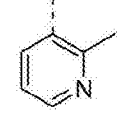
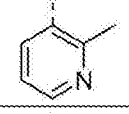
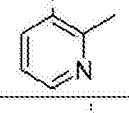
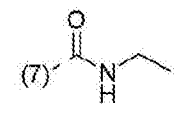
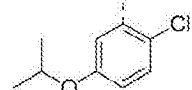
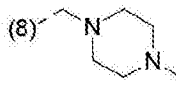
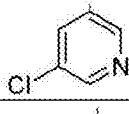
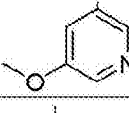
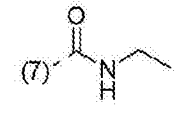
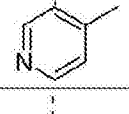
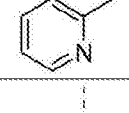
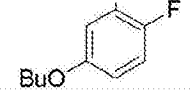
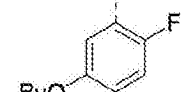
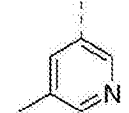
				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-137	E19			
B-138	E20			.x HCl
B-139	E15			
B-140	E17b			.0.4 HCl
B-141	E19			
B-142	E19			
B-143	E9			
B-144	E24			
B-145	E17b			.2 HCl
B-146	E15			
B-147	E16			

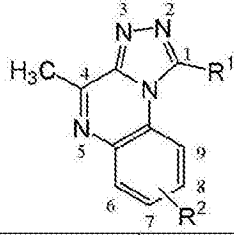
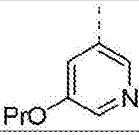
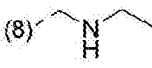

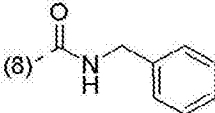
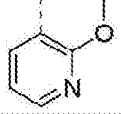
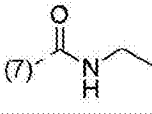
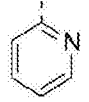
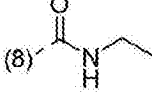
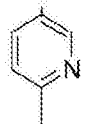
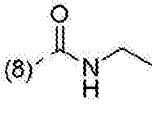
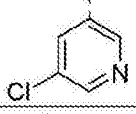
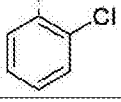
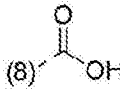
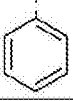
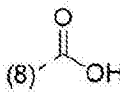
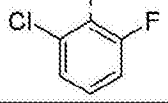
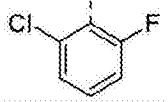
[0854]

				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-148	E20		(8)- 	. HCl
B-149	E20		(8)- 	
B-150	E20		(8)- 	. 1.4 HCl
B-151	E20		(8)- 	
B-151a	E20		(8)- 	. HCl
B-152	E20		(8)- 	
B-153	E20		(8)- 	. 0.6 HCl
B-154	E7		(8)-Br	
B-155	E20		(8)- 	. 1.5 HCl
B-156	E20		(8)- 	. 1.2 HCl

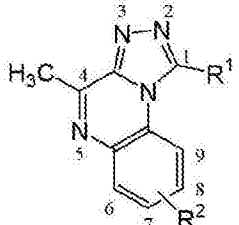
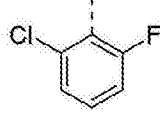

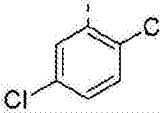



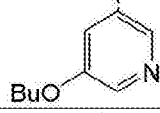

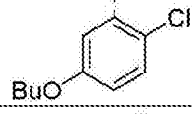

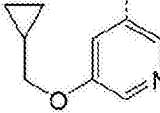
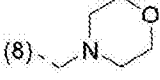
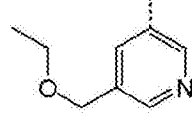

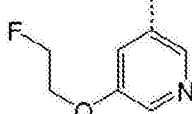
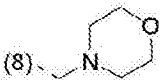
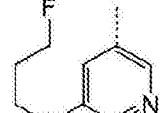
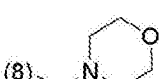
[0855]

				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-157	E19		(8)- 	
B-158	E8		(8)-  n=3	
B-159	E5		(8)-Br	
[0856] B-160	E20		(8)- 	· 1.4 HCl
B-161	E15		(8)- 	· HCl
B-162	E7		(8)-CF ₃	
B-163	E4		(8)-CF ₃	
B-164	E5		(8)-OMe	
B-165	E4		(8)-OCF ₃	
B-166	E3		(8)-Br	

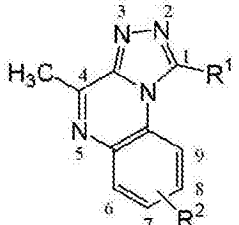
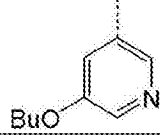
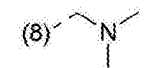
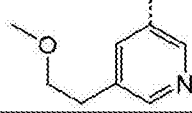
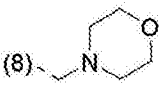
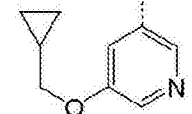
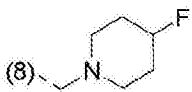
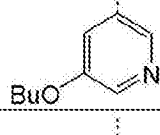
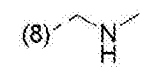
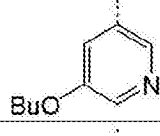
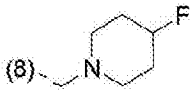
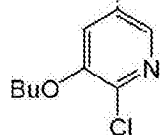
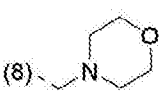
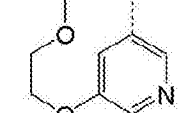
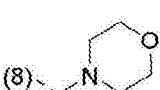
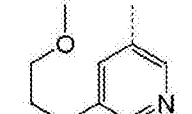

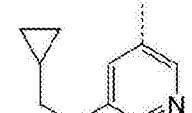

				
化合物 编号	实验 编号	R ¹	R ²	盐形式
B-167	E4		(8)-CF ₃	
B-168	E4		(8)-OCF ₃	
B-169	E9			
B-170	E17b			1.5 HCl
[0857] B-171	E7		(8)-Br	
B-172	E9			
B-173	E7		(8)-OCH ₃	
B-174	E1		H	
B-175	E3		(7)-Br	
B-176	E5		(7)-CN	
B-177	E5		H	

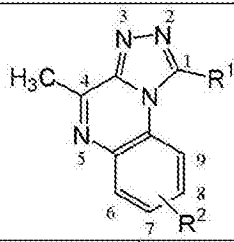
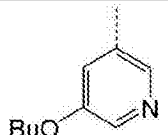
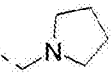
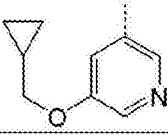
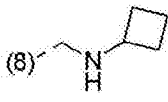
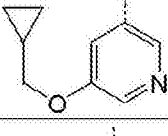
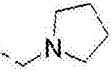
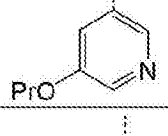
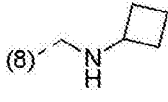
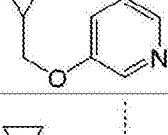
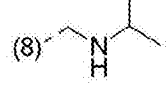
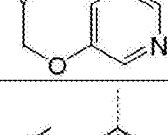
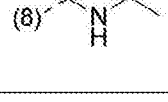
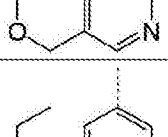
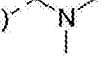
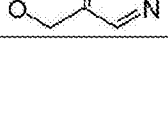
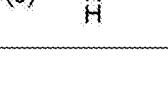
				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-178	E20		(8) 	HCl
B-179	E9		(8) 	
B-180	E9		(7) 	
B-181	E9		(8) 	
B-182	E9		(8) 	
B-183	E7		H	
B-184	I13*		(8) 	
B-185	I14*		(8) 	
B-186a	I20*		(8) -Br	
B-186b	I20*		(7) -Br	

[0858]

				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-187	I21*		(8)- 	
B-188	I24*		(8)-Br	
B-189	I25*		(8)-Br	
B-190	I26*		(8)- 	
B-191	I29*		(8)- 	
B-192	E20		(8)- 	2HCl
B-193	E17b		(8)- 	HCl
B-194	E17a		(8)- 	HCl
B-195	E19		(8)- 	
B-196	E19		(8)- 	

[0859]

				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-197	E17b			2HCl
B-198	E17a			1.5HCl
B-199	E17b			1.5HCl
[0860] B-200	E20			1.7HCl
B-201	E17b			1.6HCl
B-202	E19			
B-203	E19			
B-204	E17a			HCl
B-205	E17b			1.5HCl

				
化合物编号	实验编号	R ¹	R ²	盐形式
B-206	E17b		(8)- 	1.6HCl
B-207	E20		(8)- 	1.8HCl
B-208	E17b		(8)- 	1.7HCl
B-209	E20		(8)- 	HCl
B-210	E20		(8)- 	1.7HCl
B-211	E20		(8)- 	HCl
B-212	E17b		(8)- 	HCl
B-213	E20		(8)- 	2.1HCl

[0861]

[0862] 分析部分

[0863] LCMS

[0864] 为了本发明化合物的LC-MS表征,使用以下方法。

[0865] 通用程序A

[0866] 使用HP 1100(安捷伦科技有限公司(Agilent))系统进行HPLC测量,该系统包括具有除气器的一个泵(二元或四元)、一个自动进样器、一个柱温箱、一个二极管阵列检测器(DAD)以及一个柱,如在以下对应的方法中详细说明的。来自该柱的流被分到MS光谱仪。该

MS检测器被配置为具有一个电喷射离子化作用源或一个ESCI双离子化作用源(与大气压化学电离组合的电喷射)。使用氮气作为喷雾器气体。源温度维持在140℃。使用MassLynx-Openlynx软件进行数据采集。

[0867] 通用程序B

[0868] 使用Acquity UPLC(沃特斯公司(Waters))系统进行UPLC(超高效液相色谱)测量,该系统包括一个样品组织器(sampler organizer)、一个二元泵(该泵具有除气器)、一个四柱加热器、一个二极管阵列检测器(DAD)以及一个柱,如在以下对应的方法中详细说明的。使用的柱流没有被分配到MS检测器。该MS检测器被配置为具有一个ESCI双离子化作用源(与大气压化学电离组合的电喷射)。使用氮气作为喷雾器气体。源温度维持在140℃。使用MassLynx-Openlynx软件进行数据采集。

[0869] 通用方法C

[0870] 使用Acquity UPLC(沃特斯)系统进行LC测量,该系统包括二元泵、样品组织器(sample organizer)、柱加热器(设置为55℃)、二极管阵列检测器(DAD)以及如在以下对应的方法中限定的柱。来自该柱的流被分到MS光谱仪。该MS检测器被配置为具有一个电喷射离子作用源。通过使用0.02秒的驻留时间在0.18秒内从100至1000的扫描获得质谱。毛细管针电压是3.5kV并且该源温度保持在140℃。使用氮气作为喷雾器气体。用Waters-Micromass MassLynx-Openlynx数据系统进行数据采集。

[0871] 通用方法D

[0872] 使用安捷伦公司(Agilent)1100模块进行HPLC测量,该模块包括一个泵、一个二极管-阵列检测器(DAD)(安捷伦公司(Agilent)1200)(使用的波长是254nm)、一个柱加热器以及一个在以下对应的方法中详细说明的柱。来自该柱的流被分到安捷伦公司(Agilent)MSD系列G1956A中。MS检测器被配置为具有API-ES(大气压电喷射离子化作用)。通过从105到1400进行扫描来获取质谱。用于阳离子化模式的毛细管针电压是3000V。碎裂电压是70V。在12l/min的流速下,干燥气体温度保持在350℃。

[0873] 方法1

[0874] 除了通用方法A之外,还有:在60℃,在来自沃特斯公司的一个Sunfire-C18柱(2.5 μm, 2.1x 30mm)上,使用1.0ml/min的流速进行反相HPLC。所使用的梯度条件是:95%A(0.5g/l乙酸铵溶液+5%乙腈)、2.5%B(乙腈),2.5%C(甲醇)6.5分钟后至50%B,50%C,保持到7.0分钟,并在7.3分钟平衡至最初条件直至9.0分钟。注射体积2μl。通过使用0.3秒的驻留时间,在0.5秒内从100至750进行扫描,获得高分辨率质谱(飞行时间,TOF检测器)。对于阳离子化模式的毛细管针电压是2.5kV并且对于阴离子化模式的毛细管针电压是2.9kV。对于阳离子化模式和阴离子化模式两者的锥孔电压都是20V。亮氨酸-脑啡肽是用于锁定质量校准的标准物质。

[0875] 方法2

[0876] 除了通用方法B之外,还有:在来自沃特斯的一个BEH-C18管柱(1.7μm, 2.1x 50mm)上,在50℃不与MS检测器分离,使用1.0ml/min的流速进行反相UPLC。所使用的梯度条件是:95%A(0.5g/l乙酸铵溶液+5%乙腈)、5%B(乙腈),4.4分钟后至40%A、60%B中,5.6分钟后至5%A、95%B,保持至5.8分钟,并在6.0分钟平衡至最初条件直至7.0分钟。注射 体积0.5μl。通过使用0.08秒的通道间延迟,在0.1秒内从100至1000进行扫描,获取低分辨率质谱(单

四极杆, SQD检测器)。毛细管针电压是3kV。对于阳离子化模式的锥孔电压是25V并且对于阴离子化模式的锥孔电压是30V。

[0877] 方法3

[0878] 除了通用方法B之外, 还有: 在来自沃特斯的的一个BEH-C18柱(1.7 μ m, 2.1x 50mm)上, 在50 $^{\circ}$ C不与MS检测器分离, 使用1.0ml/min的流速进行反相UPLC。所使用的梯度条件是: 95%A(0.5g/l乙酸铵溶液+5%乙腈)、5%B(乙腈), 2.8分钟后至40%A、60%B, 3.6分钟后至5%A、95%B, 保持至3.8分钟, 并在4.0分钟平衡至最初条件直至5.0分钟。注射体积0.5 μ l。通过使用0.08秒的通道间延迟, 在0.1秒内从100至1000进行扫描, 获取低分辨率质谱(单四极杆, SQD检测器)。毛细管针电压是3kV。对于阳离子化模式的锥孔电压是25V并且对于阴离子化模式的锥孔电压是30V。

[0879] 方法4

[0880] 除了通用方法B之外, 还有: 在来自沃特斯的的一个BEH-C18柱(1.7 μ m, 2.1x 50mm)上, 在50 $^{\circ}$ C不与MS检测器分离, 使用1.0ml/min的流速进行反相UPLC。所使用的梯度条件是: 95%A(0.5g/l乙酸铵溶液+5%乙腈)、5%B(乙腈), 3.8分钟后至40%A、60%B中, 4.6分钟后至5%A、95%B中, 保持至5.0分钟。注射体积2.0 μ l。通过使用0.08秒的通道间延迟, 在0.1秒内从100至1000进行扫描, 获取低分辨率质谱(单四极杆, SQD检测器)。毛细管针电压是3kV。对于阳离子化模式的锥孔电压是25V并且对于阴离子化模式的锥孔电压是30V。

[0881] 方法5

[0882] 除了通用方法C之外, 还有: 在桥联的乙基硅氧烷/硅石混合物(BEH)C18柱(1.7 μ m, 2.1x 50mm; 沃特斯(Waters)Acquity)上以0.8ml/min的流速进行反相UPLC(超高效液相色谱)。采用两个流动相(流动相A: 0.1%甲酸于H₂O/甲醇95/5中; 流动相B: 甲醇)来运行一个梯度条件: 在1.3分钟内从95%A和5%B至5%A和95%B, 并且保持0.2分钟。使用0.5 μ l的注射体积。对于阳离子化模式的锥孔电压是10V, 并且对于阴离子化模式的锥孔电压是20V。

[0883] 方法6

[0884] 除了通用方法C之外, 还有: 在桥联的乙基硅氧烷/硅石混合物(BEH)C18柱(1.7 μ m, 2.1x 50mm; 沃特斯(Waters)Acquity)上以0.8ml/min的流速进行反相UPLC(超高效液相色谱)。采用两个流动相(25mM乙酸铵于H₂O/乙腈95/5中; 流动相B: 乙腈)来运行一个梯度条件: 在1.3分钟内从95%A和5%B至5%A和95%B, 并且保持0.3分钟。使用0.5 μ l的注射体积。对于阳离子化模式的锥孔电压是30V, 并且对于阴离子化模式的锥孔电压是30V。

[0885] 方法7

[0886] 除了通用方法D之外, 还有: 在一个YMC pack ODS-AQ C18柱(3 μ m, 50mm x 4.6mm)上, 在35 $^{\circ}$ C, 进行反相HPLC, 伴随2.6ml/min的流速。在4.8分钟内从95%(H₂O+0.1%HCOOH)/5%CH₃CN至5%(H₂O+0.1%HCOOH)/95%CH₃CN进行一个梯度洗脱并保持1.0分钟; 然后在0.2分钟内至95%(H₂O+0.1%HCOOH)/5%CH₃CN。注射体积是2 μ L。对于UV-PDA检测器采样范围设置在190-400nm并且对于MS检测器采样范围设置在100-1400m/z。

[0887] 方法8

[0888] 除了通用方法A之外, 还有: 在来自安捷伦的一个Eclipse Plus-C18管柱(3.5 μ m, 2.1x 30mm)上, 在60 $^{\circ}$ C不与MS检测器分离, 使用1.0ml/min的流速进行反相HPLC。所使用的梯度条件是: 95%A(0.5g/l乙酸铵溶液+5%乙腈)、5%B(乙腈/甲醇的混合物, 1/1), 5.0分

钟后至100%B,保持到5.15分钟,并在5.30分钟平衡至最初条件直至7.0分钟。注射体积2 μ l。通过使用0.08秒的通道间延迟,在0.1秒内从100至1000进行扫描,获取低分辨率质谱(单四极杆,SQD检测器)。毛细管针电压是3kV。对于阳离子化模式的锥孔电压是20V并且对于阴离子化模式的锥孔电压是30V。

[0889] 方法9

[0890] 如方法4的相同梯度;使用的柱:来自安捷伦公司的RRHD Eclipse Plus-C18(1.8 μ m,2.1x 50mm)。

[0891] 方法10

[0892] 除了通用方法C之外,还有:在一个Xterra MS C18柱(3.5 μ m,4.6x 100mm)上,进行反相HPLC,伴随1.6ml/min的流速。采用三个流动相(流动相A:95%25mM乙酸铵+5%乙腈;流动相B:乙腈;流动相C:甲醇)运行梯度条件:从100%A在6.5分钟后至50%B和50%C,在0.5分钟后至100%B,保持100%B 1分钟并用100%A重新平衡1.5分钟。使用10 μ l的注射体积。

[0893] 对于阳离子化模式的锥孔电压是10V,并且对于阴离子化模式的锥孔电压是20V。

[0894] 方法11

[0895] 除了通用方法A之外,还有:在来自安捷伦公司的一个Eclipse Plus-C18管柱(3.5 μ m,2.1x 30mm)上,在60 $^{\circ}$ C不与MS检测器分离,使用1.0ml/min的流速进行反相HPLC。所使用的梯度条件是:95%A(0.5g/l乙酸铵溶液+5%乙腈)、5%B(乙腈/甲醇的混合物,1/1),保持0.2分钟,3.0分钟后至100%B,保持到3.15分钟并在3.30分钟平衡至最初条件直至5.0分钟。注射体积2 μ l。通过使用0.08秒的通道间延迟,在0.1秒内从100至1000进行扫描,获取低分辨率质谱(单四极杆,SQD检测器)。毛细管针电压是3kV。对于阳离子化模式的锥孔电压是20V和50V并且对于阴离子化模式的锥孔电压是30V。

[0896] 方法12

[0897] 除了通用方法B之外,还有:在来自安捷伦公司的一个RRHD Eclipse Plus-C18(1.8 μ m,2.1x 50mm)上,在50 $^{\circ}$ C不与MS检测器分离,使用1.0ml/min的流速进行反相UPLC。所使用的梯度条件是:95%A(0.5g/l乙酸铵溶液+5%乙腈)、5%B(乙腈),1.2分钟后至40%A、60%B,1.8分钟后至5%A、95%B,保持至2.0分钟。注射体积2.0 μ l。通过使用0.08秒的通道间延迟,在0.1秒内从100至1000进行扫描,获取低分辨率质谱(单四极杆,SQD检测器)。毛细管针电压是3kV。对于阳离子化模式的锥孔电压是25V并且对于阴离子化模式的锥孔电压是30V。

[0898] 方法13

[0899] 除了通用方法C之外,还有:在桥联的乙基硅氧烷/硅石混合体(BEH)C18柱(1.7 μ m,2.1x 50mm;沃特斯(Waters)Acquity)上以0.8ml/min的流速进行反相UPLC(超高效液相色谱)。使用两个流动相(10mM NH₄AcO于H₂O/CH₃CN 95/5中;流动相B:CH₃CN)来运行一个梯度条件:从95%A和5%B在1.3分钟后至5%A和95%B,并且保持0.7分钟。使用0.75ml的注射体积。对于阳离子化模式的锥孔电压是10V,并且对于阴离子化模式的锥孔电压是20V。

[0900] 方法14

[0901] 除了通用方法D之外,还有:在65 $^{\circ}$ C,在一个SB-C18 1 μ k柱(4.6x 30 mm,1.8 μ m)上,进行反相HPLC,伴随4.0ml/min的流速。进行一个梯度洗脱:从88%H₂O和12%CH₃CN 1.10分钟后至88%CH₃CN/12%H₂O,并保持0.50分钟,然后在0.2分钟内至88%H₂O/12%CH₃CN并保

持0.40分钟。注射体积是1 μ L。MS采样范围和UV检测器分别设置在150–1200m/z和254nm。

[0902] GCMS:

[0903] 安捷伦GC/MSD仪器的通用方法

[0904] 使用6890系列气相色谱(安捷伦科技有限公司(Agilent))系统进行GC测量,该系统包括一个7683系列的注射器和一个自动进样器、一个柱温箱以及一个柱,如在以下对应的方法中详细说明的,偶联至5973N MSD质量选择检测器(单四极杆,安捷伦科技有限公司)。该MS检测器被配置为具有一个电子轰击离子源/化学离子源(EI/CI)。以14.29扫描/s的速率通过从50至550的扫描获得EI低分辨率质谱。源温度维持在230 $^{\circ}$ C。使用氦气作为喷雾器气体。使用Chemstation-Open Action软件进行数据采集。

[0905] 方法1

[0906] 除了通用方法之外,还有:在来自安捷伦科技有限公司的一个J&W HP-5MS管柱(20m x 0.18mm,0.18 μ m)上,使用0.7ml/min的流速进行GC。施用的温度梯度是:初始温度50 $^{\circ}$ C,保持2.0分钟,然后50 $^{\circ}$ C/min斜上升施用5.0分钟直至300 $^{\circ}$ C并且在10分钟的运行时间内保持3.0分钟。前进口温度是250 $^{\circ}$ C。使用了分流注射模式,0.2 μ l的注射体积,伴随50/1比率进入该GC/MS系统。

[0907] 熔点

[0908] 值是峰值亦或熔化范围,并且获得的值具有与这个分析方法通常相关的实验不确定性。

[0909] 梅特勒FP62装置

[0910] 对于多种化合物,在梅特勒FP62装置上在开管毛细管中确定熔点。用1 $^{\circ}$ C/分钟、3 $^{\circ}$ C/分钟、5 $^{\circ}$ C/分钟或10 $^{\circ}$ C/分钟的温度梯度对熔点进行测量。最高温度是300 $^{\circ}$ C。从数字显示器读取熔点。

[0911] DSC823e梅特勒-托利多装置

[0912] 对于多种化合物,熔点是使用来自梅特勒-托利多(Mettler-Toledo)的DSC823e来确定(在表2中指示为DSC)。使用30 $^{\circ}$ C/分钟的温度梯度来测量熔点。最高温度是400 $^{\circ}$ C。

[0913] 核磁共振(NMR)

[0914] 将 1 H NMR光谱用具有标准脉冲序列的Bruker Avance III、Bruker DPX-400或在Bruker AV-500光谱仪进行记录,分别在300MHz、400MHz和500MHz处操作。化学移位(δ)报告为来自四甲基硅烷(TMS)的低磁场百万分率(ppm),TMS用作内标准。

[0915] 表2:分析数据—R_t表示保留时间(以分钟计),[M+H]⁺表示化合物的质子化质量,方法是指用于(LC)MS的方法,dec表示分解。

化合物 编号	mp ($^{\circ}$ C)	[MH ⁺]]	R _t	LCMS 方法
B-1a	219.5	367	2.78	2
B-1b	222.8	367	2.91	2

[0916]

[0917]

化合物 编号	mp (° C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-2a	191.5	333	1.84	3
B-2b	171.4	333	1.93	3
B-3a	> 300 (dec)	373	2.06	3
B-3b	> 300 (dec)	373	2.16	3
B-4a	187.8 (DSC)	379	2.75	4
B-4b	n.d.	379	3.81	8
B-5	187.6	325	2.54	7
B-6a	154.7	445	3.68	4
B-6b	152.1 (DSC)	445	3.81	4
B-7	170.2	412	2.95	9
B-8	188.5	395	3.25	2
B-9	264.3	394	2.26	2
B-10	>300 (dec)	366	2.86	1
B-11	274.1 (DSC)	463	0.82	6
B-12	141.9 (DSC)	319	1.43	5
B-13	> 300	311	1.13	3
B-14	> 300 (dec)	321	2.01	3

[0918]

化合物 编号	mp (° C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-15	159.5	416	2.22	4
B-16	n.d.	393	1.81	2
B-17a	249.9 (DSC)	433	0.92	13
B-17b	211.3	433	1.8	7
B-18	221.7 (DSC)	466	2.18	7
B-19	160.4	394	1.89	4
B-20	106.9	352	0.93	3
B-21	228.4	393	1.98	4
B-22	n.d.	462	251	4
B-23	159	412	1.98	4
B-24	n.d.	344	2.09	7
B-25	170.3 (DSC)	375	2.53	4
B-26	174.1	465	2.99	9
B-27	> 300	310	1.06	3
B-28	n.d.	366	1.35	3
B-29	240.6 (DSC)	291	1.14	2
B-30	n.d.	438	1.66	3
B-31	n.d.	447	1.92	2

[0919]

化合物 编号	mp (° C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-32	> 300 (dec)	447	1.92	2
B-33	291.8 (DSC)	400	1.82	2
B-34	> 300 (dec)	428	3.75	1
B-35	255.1	429	1.78	2
B-36	> 300 (dec)	451	1.5	2
B-37	> 300 (dec)	396	1.58	2
B-38	> 300	442	2.68	2
B-39	268.3 (DSC)	447	0.77	6
B-40	232.1	384	1.54	2
B-41	201.4	437	1.23	2
B-42	259.1	382	1.12	2
B-43	240.5 (DSC)	459	0.77	6
B-44	250 (DSC)	443	1.04	10
B-45	184.5	449	1.35	2
B-46	284.9	352	1.32	2
B-47	> 300 (dec)	435	1.13	2
B-48	215.1	435	1.11	2

[0920]

化合物 编号	mp (° C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-49	150.6	504	2.46	2
B-50	n.d.	401	1.68	4
B-51	> 300 (dec)	350	1.13	3
B-52	248.3	351	1.52	2
B-53	268.9	425	1.65	2
B-54	243.6	408	2.49	2
B-55	141.5	424	1.51	4
B-56	> 300 (dec)	395	1.37	2
B-57	70.1	394	1.33	4
B-58	247.6	452	1.88	7
B-59	n.d.	426	2.11	4
B-60	> 300 (dec)	415	1.57	3
B-61	179.5	410	2.46	4
B-62	> 300 (dec)	408	1.68	4
B-63	73	438	1.66	4
B-64	n.d.	420	2.57	4
B-65	326.1 (DSC)	332	1.41	2
B-66	286.4	518	2.31	2

[0921]

化合物 编号	mp (° C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-67	> 300 (dec)	368	1.44	3
B-68	241.8 (DSC)	347	1.62	7
B-69	183.5	403	2.69	4
B-70	225.8	438	1.74	7
B-71	286	423	1.35	3
B-72	250.5	452	1.96	7
B-73	196	407	1.09	3
B-74	246.9	459	0.77	6
B-75	202.3 (DSC)	438	1.99	4
B-76	163.3	408	1.29	3
B-77	267.8	422	2.77	2
B-78	> 300 (dec)	362	1.52	2
B-79	134.7	450	2	7
B-80	313.8 (DSC)	363	1.82	7
B-81	192.6	408	1.21	3
B-82	176.7	412	2.02	4
B-83	287.2	395	1.32	3
B-84	159.5	424	1.57	7

[0922]

化合物 编号	mp (° C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-85	194.4 (DSC)	417	3.01	4
B-86	n.d.	422	2.34	4
B-87	267.8 (DSC)	338	1.78	3
B-88	83.4	424	1.97	7
B-89	n.d.	440	2.36	4
B-90	185	422	0.99	3
B-91	136.3	391	1.29	4
B-92	238.2	431	3.36	4
B-93	149.6	422	2.19	4
B-94	n.d.	422	2.06	4
B-95	154.6 (DSC)	429	3.74	9
B-96	> 300	295	1.61	3
B-97	146.7	440	1.66	7
B-98	n.d.	367	3.12	2
B-99	n.d.	414	2.12	3
B-100	n.d.	431	3.25	4
B-101	103.8 (DSC)	424	2.01	7
B-102	189.1	437	1.67	7

[0923]

化合物 编号	mp (° C)	[MH ⁺]]	Rt	LCMS 方法
B-103	245.2 (DSC)	445	1.68	7
B-104	167.3	408	2.4	2
B-105	202.7 (DSC)	480	2.65	9
B-106	n.d.	452	2.23	4
B-107	> 300 (dec)	352	1.35	3
B-108	276.5 (DSC)	463	0.83	6
B-109	247.9	347	1.62	7
B-110	165.4	422	1.72	4
B-111	115	410	1.85	7
B-112	256 (DSC)	410	1.81	7
B-113	> 300 (dec)	424	1.49	3
B-114	207.2 (DSC)	480	3	4
B-115	234.3	451	1.77	7
B-116	184.7	474	2.93	9
B-117	207.2	451	1.83	7
B-118	141.7	375	1.17	4
B-119	213.8	419	2.06	9

[0924]

化合物 编号	mp (° C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-120	181.3 (DSC)	376	3.64	7
B-121	171.7	460	2.2	7
B-122	155	409	3.47	2
B-123	240 (DSC)	363	1.9	7
B-124	247.1	370	1.71	4
B-125	208.5 (DSC)	410	2.55	9
B-126	107.3	450	2.1	7
B-127	n.d.	333	0.84	2
B-128	167.8	452	1.59	7
B-129	193.4	466	1.25	7
B-130	118.5	488	2.7	7
B-131	258.8	354	1.57	4
B-132	138.6	482	3.84	9
B-133	n.d.	459	1.8	7
B-134	97.2	468	1.94	7
B-135	142.8	468	2.02	7
B-136	157.5 (DSC)	466	1.69	7
B-137	124.9	465	2.31	9

[0925]

化合物 编号	mp (° C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-138	n.d.	459	1.87	7
B-139	189.4	416	2.31	4
B-140	181.2	454	1.82	7
B-141	144.2 (DSC)	410	1.73	7
B-142	127.8	396	1.62	7
B-143	309.6 (DSC)	333	0.84	2
B-144	185.7 (DSC)	363	3.11	7
B-145	265.4	451	1.77	7
B-146	221.3	474	2.4	7
B-147	292.8 (DSC)	407	0.92	3
B-148	235.3	410	1.79	7
B-149	118	438	2.1	7
B-150	228.8	391	1.71	9
B-151	117.4	396	1.67	7
B-151a	n.d.	396	1.66	7
B-152	105.5	450	2.1	7
B-153	249.3	405	2.01	9
B-154	249	355	2.37	7

[0926]

化合物 编号	mp (° C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-155	261.5	417	2.43	9
B-156	254.9	417	2.17	9
B-157	135.5 (DSC)	435	1.27	4
B-158	241.1	423	3.76	2
B-159	142.9	423	2.98	9
B-160	229.3	479	2.68	9
B-161	170.2	452	1.94	9
B-162	224.1	344	2.49	7
B-163	> 300 (dec)	360	1.93	4
B-164	176.6	375	2.48	9
B-165	182.8	376	1.98	4
B-166	n.d.	409	1.34	5
B-167	207.3	344	1.75	4
B-168	197.6	360	2.91	1
B-169	130.3 (DSC)	347	1.59	7
B-170	220	465	2.19	9
B-171	246.7	374	2.20	9
B-172	192.3 (DSC)	363	1.82	7

[0927]

化合物 编号	mp (° C)	[MH ⁺] J	Rt	LCMS 方法
B-173	210.8	306	1.92	7
B-174	235.1	276	1.03	4
B-175	n.d.	430	4.26	7
B-176	n.d.	376	3.71	7
B-177	240	276	1.9	7
B-178	258	377	1.35	9
B-179	> 300 (dec)	394	2.4	2
B-180	242.2 (DSC)	363	1.93	7
B-181	n.d.	333	1.02	2
B-182	301.9 (DSC)	347	1.64	7
B-183	248.3	296	2.14	7
B-184	n.d.	339	0.5	3
B-185	n.d.	305	0.36	3
B-186a	n.d.	391	2.58	4
B-186b	n-d.	391	2.70	4
B-187	n.d.	339	2.46	4
B-188	194.7	407	1.12	6

[0928]

化合物 编号	mp (° C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-189	nd	nd	nd	
B-190	nd	nd	nd	
B-191	nd	360	1.28	14
B-192	203.5	410	1.97	7
B-193	227.2	431	1.54	7
B-194	237.5	419	1.32	7
B-195	nd	423	1.41	4
B-196	67.9	437	1.78	9
B-197	nd	391	1.7	7
B-198	nd	419	1.21	7
B-199	221.5	447	1.65	7
B-200	197.7	377	1.66	7
B-201	209.3	449	1.87	7
B-202	nd	467	1.28	12
B-203	nd	435	1.39	4
B-204	228.8	433	1.39	7
B-205	213.8	389	1.53	7
B-206	nd	417	1.78	7

[0929]

化合物 编号	mp (° C)	[MH ⁺]]	Rt	LCMS 方法
B-207	278.3	415	1.65	7
B-208	235.1	415	1.57	7
B-209	268.7	403	1.66	7
B-210	279.9	403	1.59	7
B-211	244.9	389	1.49	7
B-212	244.5	377	1.29	7
B-213	nd	403	1.45	7

[0930] 药理学实例

[0931] 在本发明中提供的化合物是PDE2的抑制剂,特别地PDE2A的抑制剂,以及在较小的程度上PDE10的抑制剂,特别地PDE10A的抑制剂,或者PDE2和PDE10的抑制剂,特别地,PDE2A和PDE10A的抑制剂。根据化学式(I)的代表性PDE2抑制剂或PDE2和PDE10抑制剂的行为显示在下表3-5中。

[0932] PDE2A的体外测定

[0933] 人类重组PDE2A(hPDE2A)在Sf9细胞中使用重组rPDE10A杆状病毒构建体表达。感染后48小时收集细胞并通过在Ni-琼脂糖6FF上的金属螯合色谱纯化hPDE2A蛋白。将检测化合物溶解并在100%DMSO中稀释至测定中终浓度的100倍的浓度。在384孔板中向20μl的孵育缓冲液(50mM Tris pH 7.8,8.3mM MgCl₂,1.7mM EGTA)中添加化合物稀释液(0.4μl)。在孵育缓冲液中添加10μl的hPDE2A酶并且通过添加10μl底物至终浓度为10μM cGMP和0.01μCi ³H-cGMP来起始该反应。将该反应在室温下孵育45分钟。孵育后,该反应用20μl的终止液进行终止,该终止液由17.8mg/ml PDE SPA(闪烁亲近测定法)微珠组成,该终止液补充有200mMZnCl₂。在30分钟期间这些微珠沉淀后,在铂金埃尔默公司(Perkin Elmer)Topcount闪烁计数器中测量放射活性并且结果表示为cpm。对于空白值该酶从该反应省略掉并且由孵育缓冲液取代。对照值通过添加终浓度为1%DMSO而不是化合物获得。通过对减去空白值的%对照值比化合物浓度的曲线的最小平方法和法拟合获得最佳拟合曲线并且半最大抑制浓度值(IC₅₀)衍生自此曲线。

[0934] PDE10A的体外测定

[0935] 大鼠重组PDE10A(rPDE10A2)在Sf9细胞中使用重组rPDE10A杆状病毒构建体表达。感染后48小时收集细胞并通过在Ni-琼脂糖6FF上的金属螯合色谱纯化rPDE10A蛋白。将检测化合物溶解并在100%DMSO中稀释至测定中终浓度的100倍的浓度。在384孔板中向20μl的孵育缓冲液(50mM Tris pH 7.8,8.3mM MgCl₂,1.7mM EGTA)中添加化合物稀释液(0.4μl)

1)。在孵育缓冲液中添加10 μ l的rPDE10A酶并且通过添加10 μ l底物至终浓度为60nM cAMP和0.008 μ Ci ³H-cAMP来起始该反应。将该反应在室温下孵育60分钟。孵育后,该反应用20 μ l的终止液进行终止,该终止液由17.8mg/ml PDE SPA(闪烁亲近测定法)微珠组成。在30分钟期间这些微珠沉淀后,在铂金埃尔默公司(Perkin Elmer)Topcount闪烁计数器中测量放射活性并且结果表示为cpm。对于空白值该酶从该反应省略掉并且由孵育缓冲液取代。对照值通过通过添加终浓度为1%DMSO而不是化合物获得。通过对减去空白值的%对照值比化合物浓度的曲线的最小平方和法拟合获得最佳拟合曲线并且半最大抑制浓度值(IC₅₀)衍生自此曲线。这个检测结果显示在下表3中。

[0936] 表3根据本发明的化合物的药理学数据。

[0937] pIC₅₀相应于以mol/L表示的 $-\log IC_{50}$ 。

[0938] n. t.意思是未试验。

[0939]

化合物编号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-1a	8.37	7.23
B-1b	7.29	6.35
B-2a	7.53	6.53
B-2b	6.55	5.57
B-3a	8.55	7.36
B-3b	7.22	6.72
B-4a	8.08	7.61
B-4b	n.t.	n.t.
B-5	8.12	7.6
B-6a	8.15	5.72
B-6b	6.85	<5
B-7	7.73	5.47
B-8	7.69	6.42

化合物编号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-9	8.78	7.38
B-10	9.54	7.67
B-11	8.79	7.47
B-12	7.67	6.57
B-13	8.7	7.34
B-14	8.15	7.43
B-15	8.06	7.79
B-16	8.28	7.57
B-17a	7.9	5.32
B-17b	8.13	5.39
B-18	8.11	5.79
B-19	8.64	7.47
B-20	7.69	6.8

[0940]

化 合 物 编 号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-21	8.19	7.38
B-22	8.11	7.05
B-23	8.86	7.86
B-24	7.4	6.28
B-25	8.41	7.81
B-26	7.76	5.9
B-27	8.63	7.53
B-28	8.64	7.88
B-29	7.35	6.42
B-30	8.24	7.61
B-31	9.69	8.09
B-32	9.6	8.18
B-33	9.55	7.91
B-34	9.43	7.92
B-35	9.38	8.08
B-36	9.34	7.95
B-37	9.2	7.69
B-38	9.14	7.6
B-39	9	7.62

化 合 物 编 号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-40	8.99	7.73
B-41	8.87	7.35
B-42	8.82	7.53
B-43	8.79	7.36
B-44	8.75	7.45
B-45	8.71	7.13
B-46	8.71	7.7
B-47	8.69	6.84
B-48	8.68	7.21
B-49	8.63	7.11
B-50	8.63	7.96
B-51	8.6	6.81
B-52	8.56	7.13
B-53	8.51	7.43
B-54	8.46	7.03
B-55	8.46	7.97
B-56	8.4	7.35
B-57	8.33	7.74
B-58	8.32	5.73

[0941]

化 合 物 编 号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-59	8.31	7.63
B-60	8.3	8.18
B-61	8.26	7.7
B-62	8.26	7.71
B-63	8.25	8.03
B-64	8.24	7.52
B-65	8.23	6.6
B-66	8.23	7.43
B-67	8.21	7.81
B-68	8.21	6.75
B-69	8.21	7.11
B-70	8.21	6.58
B-71	8.2	7.72
B-72	8.19	6.49
B-73	8.17	7.17
B-74	8.16	6.89
B-75	8.16	7.2
B-76	8.15	7.34
B-77	8.13	7.11

化 合 物 编 号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-78	8.12	7.03
B-79	8.09	5.72
B-80	8.07	6.13
B-81	8.02	7.43
B-82	8.02	7.07
B-83	8.01	6.99
B-84	7.98	6.98
B-85	7.97	6.91
B-86	7.96	7.42
B-87	7.95	7.57
B-88	7.94	5.67
B-89	7.93	7.3
B-90	7.92	7.3
B-91	7.92	6.57
B-92	7.92	6.33
B-93	7.89	7.41
B-94	7.89	7.19
B-95	7.88	5.76
B-96	7.85	6.7

[0942]

化 合 物 编 号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-97	7.85	7.11
B-98	7.84	6.72
B-99	7.83	7.3
B-100	7.83	5.91
B-101	7.75	5.26
B-102	7.74	6.79
B-103	7.73	6.75
B-104	7.72	6.69
B-105	7.72	5.84
B-106	7.71	7.05
B-107	7.7	6.97
B-108	7.69	7.44
B-109	7.69	6.07
B-110	7.69	7.35
B-111	7.68	5.75
B-112	7.66	5.83
B-113	7.64	7.48
B-114	7.61	6.98
B-115	7.61	5.95

化 合 物 编 号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-116	7.61	6.29
B-117	7.6	6.04
B-118	7.59	6.93
B-119	7.52	5.21
B-120	7.57	5.45
B-121	7.47	6.84
B-122	7.56	6.48
B-123	7.56	6.38
B-124	7.56	6.45
B-125	7.56	5.51
B-126	7.55	5.61
B-127	7.54	5.74
B-128	7.54	6.64
B-129	7.54	6.05
B-130	7.54	6.01
B-131	7.53	6.88
B-132	7.53	5.75
B-133	7.52	5.91
B-134	7.52	5.96

[0943]

化 合 物 编 号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-135	7.52	6.23
B-136	7.5	5.9
B-137	7.48	6
B-138	7.47	6.15
B-139	7.46	7.2
B-140	7.46	6.55
B-141	7.45	5.8
B-142	7.44	6.5
B-143	7.42	5.87
B-144	8.35	7.5
B-145	7.39	6.62
B-146	7.39	5.99
B-147	7.35	7.06
B-148	7.34	5.07
B-149	7.35	5.38
B-150	7.31	< 5
B-151	n.t.	n.t.
B-151a	7.36	6.04
B-152	7.3	5.41

化 合 物 编 号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-153	7.28	< 5
B-154	7.28	6.42
B-155	7.22	5.04
B-156	7.21	5.1
B-157	7.24	6.55
B-158	7.22	6.22
B-159	7.22	6.46
B-160	7.22	5.61
B-161	7.22	5.06
B-162	7.17	6.06
B-163	7.16	5.94
B-164	7.16	5.6
B-165	7.09	6.3
B-166	7.02	6.55
B-167	7.02	6.58
B-168	7.01	6.76
B-169	6.99	5.55
B-170	6.99	5.44
B-171	6.93	6.13

[0944]

化 合 物 编 号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-172	6.9	5.11
B-173	6.87	6.01
B-174	6.86	n.t.
B-175	6.83	<5
B-176	6.8	<5
B-177	6.79	n.t.
B-178	6.71	<5
B-179	6.7	5.9
B-180	6.69	5.75
B-181	6.62	5.26
B-182	6.62	5.38
B-183	6.5	n.t.
B-184	n.t.	n.t.
B-185	n.t.	n.t.
B-186a	n.t.	n.t.
B-186b	n.t.	n.t.
B-187	n.t.	n.t.
B-188	n.t.	n.t.

化 合 物 编 号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-189	n.t.	n.t.
B-190	n.t.	n.t.
B-191	n.t.	n.t.
B-192	7.74	5.04
B-193	7.65	5.44
B-194	7.53	5.11
B-195	7.37	5.45
B-196	7.19	5.06
B-197	7.13	5.03
B-198	7.05	5.23
B-199	7.05	5.41
B-200	7.04	<5
B-201	7.02	5.29
B-202	6.93	<5
B-203	6.91	5.11
B-204	6.88	5.09
B-205	6.87	<5
B-206	6.87	<5
B-207	6.62	<5

[0945]

化合物编号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-208	6.56	<5
B-209	6.52	<5
B-210	6.48	5.84

化合物编号	pIC ₅₀ PDE 2	PIC ₅₀ PDE1 0
B-211	6.46	<5
B-212	6.45	5.21
B-213	6.43	<5

[0946] PDE-抑制剂的作用

[0947] 大鼠中的离体研究

[0948] 在到达之后,这些动物(体重210-240g)以每组5个放置并用正常食物随意饲养。

[0949] 化合物和/或溶剂通过口服、皮下或注入静脉(IV)给予。

[0950] 根据实验设置,这些动物在药物/溶剂给予后15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、120分钟或者240分钟通过微波辐射(Muromachi,MMW-05)在5kW持续1.5秒处死。微波后,将这些大鼠断头并将头用冰冷却的生理盐水立即冷却。将头皮剥开并将脑(包括小脑)去除并将脑的不同区域(纹状体、海马体、皮层和/或小脑)解剖并转移至预先称量的匀浆化管中(Collection Microtubes目录号19560, Qiagen(凯杰公司)),该管包含钢球(不锈钢微珠5mm,目录号69989, Qiagen(凯杰公司)),并保持在干冰上。添加10体积(w/v)的0.1N HCl。在30Hz使用来自凯杰公司的组织研磨机将该组织匀浆化3分钟。

[0951] 将匀浆转移至艾本德管(Eppendorf tube)(1.5ml)中并在预冷却的(4C)艾本德离心机中在1600g离心分离15分钟,收集上清液并在-80℃储存直至分析。

[0952] 在1/4(纹状体,海马体,皮层)或者1/10(小脑)的稀释样品上使用来自恩佐生命科学(Enzo Life Sciences)(目录号ADI-900-164)的cGMP Complete EIA试剂盒确定环GMP水平。

[0953] 在1/10和1/25稀释样品上使用来自铂金埃尔默公司(Perkin Elmer)(代码TRF0263)的LANCER Ultra cAMP试剂盒确定环AMP水平。

[0954] 结果通过医学绘图软件(GraphPadPrism)来计算。这些检测结果显示在下表4中。

[0955] 在大鼠脑(海马体和纹状体)中测量了cAMP和cGMP水平以在体内建立PDE2抑制的靶标衔接和中枢药理学效应。PDE2抑制显著增加了脑中cGMP水平。已经显示的NO/cGMP信号传导途径在基本学习和记忆过程、突触可塑性和神经发生,并且在皮质纹状体突触传递和运动行为的调节中发挥了重要作用。脑组织中cGMP的经测量的提升进一步支持在伴随有受损NO/cGMP信号传导的病症中PDE2抑制剂的用途,这些病症例如精神病学障碍中的认知功能障碍、阿尔茨海默病(Mennitti, F.S. et al. (门尼蒂, F.S. 等人) Nature Rev. Drug Discovery (《自然综述药物发现》) 2006, 5, 660-669; Baratti, C.M. (巴拉迪, C.M.), Boccia, M.M. (博西, M.M.) Behav. Pharmacol. (《药理学行为》) 1999; 10: 731-737; Prickaerts, J. et al. (普里克茨, J. 等人) Neuroscience (《神经科学》) 2002; 113: 349-359; Domek-Lopacińska

KU, Strosznajder JB Mol Neurobiol. (《分子神经生物学》) 2010; 41(2-3): 129-37), 严重抑郁症 (Reiersen, G.W. et al. (莱尔森, G.W. 等人) Current Neuropharmacology (《当今神经药理学》) 2011; 9: 715-727) 和运动病症如帕金森和亨廷顿病 (West, A.R. (韦斯特, A.R.) 和 Tseng K.Y. (曾 K.Y.) Neuroscience (《神经科学》), 2011; 5: 55-64; Kumar P, et al. (库马尔 P, 等人) Behav Pharmacol. (《药理学行为》) 2010 May; 21(3): 217-30)。

[0956] 表4使用根据本发明的化合物测量的大鼠脑中的cAMP和cGMP水平。

化合物剂量 (10 mg/kg s.c., -1h)	海马体		纹状体	
	cAMP (%对照)	cGMP (%对照)	cAMP (%对照)	cGMP (%对照)
B-17a	91±9	298±52**	101±21	240±70**
B-88	117±20	150±42	88±12	121±20
B-197	122±10	104±32	89±6	128±26

[0958] **p<0.005 学生氏 t-检验

[0959] 大鼠中阿扑吗啡诱导的激动的逆转

[0960] 注射阿扑吗啡后在第一小时内每5分钟评分阿扑吗啡(1.0mg/kg, 静脉注射)诱导的激动。该评分系统是:(3)显著的,(2)中度的,(1)轻微的,以及(0)无。激动的药物诱导抑制的标准:少于6分的3(0.16%假阳性;n=2966),少于6分的≥2(0.0%假阳性)或者少于7分的≥1(0.0%假阳性)。对于本发明的目的,使用整个60分钟观察阶段的累积激动分数作为描述最大效应(最大效应)的测量。这个检测的结果显示在表5中。

[0961] 表5对于根据本发明的化合物的大鼠中阿扑吗啡诱导的激动的逆转数据

[0962] LAD意为最低活性剂量,定义为相对于激动的药物诱导抑制的标准在≥67%检测的动物(当≥3个动物被检测时)的最低剂量;PO意为口服途径;SC意为皮下途径。

化合物编号	PO			SC		
	LAD	最大效应	在最大效应的剂量	LAD	最大效应	在最大效应的剂量
[0963]						

化合物编号	PO			SC		
	LAD	最大效应	在最大的剂量	LAD	最大效应	在最大的剂量
B-9	>2.5	22	2.5			
B-104				>2.5	21	2.5
B-54	>2.5	22	2.5			
B-77	>2.5	21	2.5			
B-1a	>2.5	22	2.5			
B-65	>10	21	10			
B-10	>2.5	21	2.5			
B-38	2.5	19	2.5			
B-34	>2.5	22	2.5			
B-52	10	19	10			
B-56	>10	21	10			
B-83				>10	29	2.5
B-12				10	19	10
B-45				>10	21	10
B-49	>10	24	10			
B-66	>10	21	10			
B-35	>10	22	10			
B-36				>10	21	10
B-48				>10	24	10
B-46	>10	21	10			
B-41				>10	22	10
B-32	>10	22	10			
B-40	>10	22	10			
B-78	>10	21	10			
B-53	>10	24	10			
B-47				>10	22	10
B-42	>10	22	10			
B-3b	>10	22	10			
B-3a	>10	22	10			
B-71				10	15	10
B-67	>10	21	10			
B-13	10	19	10			
B-113				10	8	10

[0964]

化 合 物 编 号	PO			SC		
	LAD	最 大 效 应	在 最 大 效 应 的 剂 量	LAD	最 大 效 应	在 最 大 效 应 的 剂 量
B-16				>2.5	21	2.5
B-60	>10	21	10			
B-15				2.5	10	10
B-14	>10	21	10			
B-107				>10	20.5	10
B-44	>10	21	10			
B-108	>10	19	10			
B-11	>10	19	10			
B-43	10	19	10			
B-39	>10	21	10			
B-74	>10	21	10			
B-19				5	14	5
B-20				>10	21	10
B-96	>10	21	10			
B-51	>10	21	10			
B-68				>10	22	10
B-81				10	19	10
B-76				10	16	10
B-73				10	19	10
B-90				>10	25	10
B-50				>10	22	10
B-139	>10	22	10			
B-93				10	7	10
B-110				>10	21	10
B-94				>5	24	5
B-61				10	15	10
B-62				>10	21	10
B-57				>10	22	10
B-55				>10	22	10
B-59				10	15	10
B-63				10	19	10
B-75				2.5	15	10
B-82				2.5	9	10

[0965]

化合物编号	PO			SC		
	LAD	最大效应	在最大效应的剂量	LAD	最大效应	在最大效应的剂量
B-23				0.63	1	40
B-21	>10	24	10			
B-89				>5	24	5
B-131	10	17	10			
B-118				10	17	10
B-114	>10	24	10			
B-168	10	16	10			
B-4a	>10	21	10			
B-167	10	19	10			
B-91				>10	21	10
B-25	10	19	10			
B-85	>10	21	10			
B-5	>10	21	10			
B-84	>10	21	10			
B-97				10	19	10
B-102				>10	21	10
B-140				>10	24	10
B-142				>10	22	10
B-128				>10	21	10
B-70				>10	24	10
B-145				>10	22	10
B-72				>10	23	10
B-103				>10	21	10
B-121				>10	21	10
B-17a				>40	23	40
B-142				>10	22	10

[0966]

[0967] PDE2[¹⁸F]B-23:临床前数据;生物分布,放射性代谢物分析和 μ PET基线生物分布研究

[0968] 在注射后(p.i.)2分钟,10分钟和30分钟,在威斯达大鼠中进行生物分布研究(体重320-370g)(n=3/时间点)。使用大约1.1MBq的示踪物经由尾静脉在麻醉下(在O₂中2.5%的异氟烷,1L/min流速)对大鼠进行注射并通过以上指定的时间点对大鼠进行断头。在配衡管中收集血液和主要器官并称量。使用自动伽马计数器测量血液中、器官中和其他身体部分中的放射活性。计算了注射后示踪物在不同时间点在身体的不同部分中放射活性

的分布并表示为注射剂量的百分比(%ID)以及表示为对于选择的器官的标准摄取值(SUV)。 $\%ID$ 计算为器官中的每分钟计数(cpm)/回收的总cpm。SUV计算为(器官中以cpm表示的放射性/以g表示的器官的重量)/(恢复的总计数/以g表示的体重)。对于血液中总放射活性的计算,血液质量假定为7%的身体质量。

[0969] 这些结果呈现在表6和表7中。表6显示了该放射示踪物在注射后2分钟,10分钟和30分钟的%注射剂量值(%ID)。在注射后2分钟总脑摄取的示踪物是高的($\sim 1.2\%$),在大脑中 $\sim 1.0\%$ 的ID以及小脑中 $\sim 0.1\%$ 的ID。在注射后10分钟,脑中%ID减少至0.2%。在注射后30分钟这是0.1%ID。在注射后2分钟大约6.7%的注射剂量呈现于血液中,并且通过该示踪物注射后30分钟该剂量清除至4.1%。在放射示踪物的注射后30分钟,因为总的49%的ID存在于肝脏和肠中,该化合物主要通过肝胆系统进行清除,并且在较小的程度上经由肾脏途径清除,因为在注射后30分钟19%ID存在于尿和肾脏中。表7显示了在注射后2分钟、10分钟和30分钟对于研究的脑区域和血液的该放射示踪物的浓度(SUV值)。在三个研究的时间点在纹状体中观察了最高放射活性浓度以及在小脑中的最低浓度。表8显示了对于脑不同区域和血液,2分钟对10分钟以及2分钟对30分钟SUV值的比率。观察了对于所有研究的脑区域的快速清除(比率 >1)。观察了对于纹状体的最慢清除(2分钟对30分钟的比率=7.1),同时皮层具有最快的清除率(2分钟对30分钟的比率=15.7)。来自血液的清除是慢的(2分钟对30分钟的比率=1.6)。

[0970] 表6在注射后2分钟,10分钟和30分钟正常大鼠中的生物分布

器官	%ID ^a		
	2 分钟	10 分钟	30 分钟
尿液	0.25 ± 0.1	0.61 ± 0.5	10.80 ± 1.2
肾脏	4.68 ± 0.7	6.02 ± 1.2	8.24 ± 0.3
肝脏	30.79 ± 4.6	37.83 ± 3.3	29.30 ± 4.8
脾脏 + 胰腺	1.57 ± 0.1	0.42 ± 0.0	0.32 ± 0.1
肺	2.27 ± 1.2	0.68 ± 0.1	0.46 ± 0.0
心脏	0.81 ± 0.0	0.23 ± 0.0	0.12 ± 0.0
胃	2.44 ± 0.3	2.77 ± 0.8	4.81 ± 0.3
肠	9.51 ± 1.1	10.97 ± 1.5	19.75 ± 5.6
纹状体	0.098 ± 0.010	0.031 ± 0.005	0.012 ± 0.001
海马体	0.036 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.003 ± 0.001
皮层	0.086 ± 0.017	0.016 ± 0.004	0.006 ± 0.003
大脑其余部分	0.809 ± 0.130	0.159 ± 0.006	0.064 ± 0.024
总大脑	1.030 ± 0.130	0.212 ± 0.006	0.084 ± 0.026
小脑	0.096 ± 0.022	0.020 ± 0.002	0.011 ± 0.005
血液	6.69 ± 0.4	6.27 ± 0.5	4.10 ± 0.6
尸体	42.54 ± 4.8	37.39 ± 4.9	23.75 ± 1.9

[0972] 数据表述为平均值 \pm SD;n=3/时间点;^a注射剂量百分比计算为器官中cpm/恢复的总cpm。

[0973] 表7在注射后2分钟,10分钟和30分钟在不同的脑区域和血液中示踪物的浓度

器官	SUV*		
	2 分钟	10 分钟	30 分钟
[0974] 纹状体	4.36 ± 0.42	1.77 ± 0.08	0.61 ± 0.20
海马体	1.87 ± 0.22	0.33 ± 0.04	0.14 ± 0.04
皮层	2.36 ± 0.48	0.53 ± 0.02	0.15 ± 0.04
大脑其余部分	2.63 ± 0.41	0.57 ± 0.02	0.22 ± 0.08
小脑	1.22 ± 0.23	0.27 ± 0.02	0.12 ± 0.04
血液	0.96 ± 0.05	0.90 ± 0.08	0.59 ± 0.08

[0975] 数据表述为平均值 ± SD; n=3/时间点; *标准摄取值计算为(在器官中以cpm表示的放射性/以g表示的器官重量)/(恢复的总计数/以g表示的体重)。

[0976] 表8来自脑不同区域和血液的示踪物的清除率, 计算为2分钟对10分钟以及2分钟对30分钟SUV值的比率。

	2 分钟/10 分钟	2 分钟/30 分钟
[0977] 纹状体	2.5	7.1
海马体	5.7	13.4
皮层	4.5	15.7
大脑的其余部分	4.6	11.9
大脑	4.5	10.2
血液	1.1	1.6

[0978] 血浆和脑放射性代谢物的分析

[0979] 通过确定该示踪物在注射后2分钟和10分钟血浆和脑中亲代示踪物和放射性代谢物的相对量而研究正常大鼠中该示踪物的代谢稳定性。在麻醉下(在O₂中的2.5%的异氟烷, 1L/min流速)经由尾静脉大约37MBq示踪物的静脉(静脉注射)给予后, 在注射后2分钟将大鼠通过断头术处死(n=1), 在包含肝素锂的管中收集血液(4.5mL LH PST管; BD真空采血管, BD, Franklin Lakes(富兰克林湖), 美国)并存储在冰上。将脑解剖并用盐水漂洗(断头术是优选的因为很难在注射后2分钟对大鼠进行灌注)。对于10分钟的时间点, 使用大约37MBq的示踪物对大鼠进行注射(n=1)并且在注射后10分钟通过超剂量给予戊巴比妥钠处死大鼠(法国诗华动物保健公司(CEVA Santé Animale), 200mg/kg腹膜内)。通过将盐水注射进入左心房直至肝脏变淡来对大鼠进行灌注。灌注期间, 收集血液并存储在冰上。分离脑。

[0980] 对于脑的放射性代谢物分析, 分离了大脑和小脑并分别在3mL和2mL的乙腈中均匀化大约3分钟。将1mL体积的匀浆使用相等体积的水进行稀释并将1mL的上清液通过0.22μm的滤器进行过滤(密理博公司(Millipore), Bedford(贝德福德), 美国)。将0.5mL的滤液使用0.1mL的水进行稀释并掺入了10μL的用于鉴别的真实参考物质(1mg/mL)。将体积为0.5mL的匀浆提取物注射到HPLC系统上, 该系统由分析型XBridge柱组成(C₁₈, 3.5μm, 3mm×100mm, 沃特斯公司(Waters)), 该系统使用0.05M乙酸钠(pH 5.5)和CH₃CN(76:24v/v)的混合物在流速为0.8mL/min进行洗脱。穿过UV检测器后(254nm)收集0.8-mL部分(每分钟的部分收集)的HPLC洗脱液, 并在这些部分中使用自动伽马计数器测量放射性。与完整示踪物相对应

的峰大约在10分钟洗脱,该(这些)极性放射性代谢物大约在5分钟洗脱。来自大鼠脑放射性代谢物分析的结果综述呈现在表9中。在注射后2分钟,几乎所有在大脑中和小脑中恢复的放射活性以完整示踪物呈现。在注射后10分钟,在大脑中该(这些)极性放射性代谢物的量几乎与注射后2分钟相似,对于小脑的%完整示踪物减小至82%。在脑中并没有检测到极性放射性代谢物。

[0981] 表9在灌注的大鼠的大脑和小脑中在该放射示踪物注射后的2分钟和10分钟,完整示踪物和放射性代谢物的相对百分比(n=1/时间点)。

[0982]

%	注射后 2 分钟		注射后 10 分钟	
	大脑	小脑	大脑	小脑
极性代谢物	2	4	8	18
完整示踪物	98	96	92	82

[0983] 对于血浆放射性代谢物分析,在3000rpm将血液离心10分钟以分离该血浆。将体积大约0.1mL的血浆样品分离并掺入大约10 μ L的用于鉴别的真实非放射性参考物质(1mg/mL)。然后将血浆注射到由整体化色谱柱(Chromolith Performance)组成的HPLC系统(C₁₈, 3mm \times 100mm,默克公司(Merck)),该系统使用0.05M NaOAc pH 5.5(溶剂A)和乙腈(溶剂B)的混合物洗脱。使用以下的方法进行分析:使用100%A以0.5mL/min的流速等度洗脱4分钟,然后到14分钟以1mL/min的流速线性梯度至90%B,并且以1mL/min的流速伴随10%A和90%B的混合物等度洗脱直至17分钟。穿过串联UV检测器(254nm)并越过连接至单道分析器(Gabi box, Raytest公司, Straubenhardt(施特劳本哈尔特),德国)的3英寸NaI(Tl)闪烁检测器后,使用自动部分收集器每分钟收集HPLC洗脱液。使用自动伽马计数器测量所有部分中的放射活性。与完整示踪物相应的峰在~11分钟洗脱。该(这些)极性放射性代谢物从1分钟至3分钟洗脱。稍微更极性的放射性代谢物(相对于该完整示踪物的极性)仅仅在该完整示踪物之前洗脱。来自血浆放射性代谢物分析的结果综述呈现在表10中。与脑相比在血浆中观察到了更快的新陈代谢。在注射后2分钟,大约70%的恢复的放射活性呈现为完整示踪物。观察到了两个更极性的放射性代谢物(M1, M3),一个(M3)靠近该完整示踪物洗脱。在注射后10分钟,观察到了大量的一种第三极性代谢物(M2,也靠近该亲本化合物洗脱),该代谢物大约占该恢复的放射活性的60%。在注射后10分钟,仅仅~20%的该恢复的放射活性仍然呈现为完整示踪物。在血浆中没有检测到极性放射性代谢物。

[0984] 表10在大鼠血浆中在放射示踪物注射后2分钟和10分钟,完整示踪物和放射性代谢物的相对百分比(n=1/时间点)

[0985] % 在血浆中	2 分钟	10 分钟
---------------	------	-------

	极性代谢物 M1	16	10
	极性代谢物 M2	-	61
[0986]	极性代谢物 M3	14	12
	完整示踪物	70	18

5

[0987] MicroPET(微型正电子扫描断层技术)成像研究

[0988] 使用体重在200g和300g之间变化的雄性威斯达大鼠(Wistar rats),在Focus™ 220微型正电子扫描仪(Concorde Microsystems(协和式飞机微系统公司),Knoxville(诺克斯威尔),田纳西州,美国)上进行成像实验。在所有扫描活动的期间,动物保持在气体麻醉(在O₂中2.5%的异氟烷,1L/min的流速)。获得了以列表模式的60分钟的动态扫描。这些图像的重建后,将它们与大鼠脑的[¹¹C]雷氯必利模板半自动地共记录,并且对于不同解剖的脑结构(纹状体、大脑皮层和小脑)产生了兴趣区(VOI),从其中对于每个单一的图像使用PMOD软件(PMOD技术有限公司)构建了时间-活性曲线(TAC)。完成了对于动物体重和注射剂量的标准化。在不同脑区域中的放射活性浓度表达为SUV(标准化摄取值),其作为放射示踪物注射后时间的函数。

[0989] 使用大约74MBq的高比活性配方的示踪物经由尾静脉在麻醉(在O₂中2.5%异氟烷,1L/min流速)下对大鼠(n=4)进行注射并基线扫描60分钟。在纹状体中观察到了高强度的信号,而在小脑中仅仅有背景放射活性。注射示踪物后,根据生物分布研究的结果在所有研究的脑区域中有该放射示踪物的高初始摄取:在摄取后2分钟观察到了对于纹状体的最高浓度,随后是海马体和皮层,随后是小脑。这个高初始摄取后由于血池活性,该示踪物从所有研究的脑区域中被清除。观察到了对于小脑的最快清除率,该脑区域具有最小PDE2表达。来自海马体和皮层的清除率是相似的并且与来自小脑的清洗相比是较慢的。在纹状体中观察到了最慢清除。

[0990] 计算了(纹状体-小脑)/小脑比率(S-C/C比率)。这个比率提供了在纹状体和‘参考区域’小脑之间的示踪物摄取中相对差异。

[0991] 在大约注射后5分钟获得了S-C/C比率峰(平均2.8,n=4)并且这些比率维持在大约这个值直至大约注射后15分钟,此后由于来自纹状体的放射活性的清除该比率开始降低。

[0992] 预知的组合物实例

[0993] 如在通篇的这些实例中使用的“活性成分”涉及具有化学式(I)的最终化合物,其药学上可接受的盐,其溶剂化物以及立体化学异构形式。

[0994] 用于本发明的配制品的配方的典型实例如下:

[0995] 1.片剂

	活性成分	5 至 50 mg
	二磷酸钙	20 mg
[0996]	乳糖	30 mg
	滑石粉	10 mg
	硬脂酸镁	5 mg
	马铃薯淀粉	加到 200 mg

[0997] 在此实例中,可以将活性成分替代为相同量的根据本发明的任何化合物,特别是相同量的经举例说明的任何化合物。

[0998] 2. 悬浮液

[0999] 制备水性悬浮液用于口服给予,使得每毫升包含1至5mg的这些活性化合物之一、50mg的羧甲基纤维素钠、1mg的苯甲酸钠、500mg的山梨醇以及水(加到1ml)。

[1000] 3. 注射剂

[1001] 通过搅拌在按体积计在水中的10%丙二醇中的按重量计1.5%放的本发明的活性成分来制备肠胃外组合物。

[1002] 4. 软膏

	活性成分	5 至 1000 mg
	硬脂醇	3 g
[1003]	羊毛脂	5 g
	白凡士林	15 g
	水	加到 100 g

[1004] 在此实例中,可以将活性成分替代为相同量的根据本发明的任何化合物,特别是相同量的经举例说明的任何化合物。

[1005] 合理的变化不应被认为偏离本发明的范围。将显而易见的是因此描述的发明可以由本领域普通技术人员以许多方式改变。