



- (21) 申請案號：100128722 (22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 11 日
- (51) Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01) A61K31/519 (2006.01)  
A61P25/28 (2006.01)
- (30) 優先權：2010/08/12 歐洲專利局 10172597.6  
2011/02/14 歐洲專利局 11154397.1
- (71) 申請人：百靈佳般格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GMBH (DE)  
德國
- (72) 發明人：海因 尼可拉斯 HEINE, NIKLAS (DE)；艾克梅爾 克里斯丁 EICKMEIER,  
CHRISTIAN (DE)；弗拉拉 馬可 FERRARA, MARCO (IT)；吉歐維尼 瑞卡多  
GIOVANNINI, RICCARDO (IT)；羅森布拉克 荷傑 ROSENBROCK, HOLGER  
(DE)；史澤勒 吉哈德 SCHAENZLE, GERHARD (DE)
- (74) 代理人：陳長文
- (56) 參考文獻：
- |    |                |    |                |
|----|----------------|----|----------------|
| TW | 201118099A1    | US | 2004/0220186A1 |
| US | 2007/0105876A1 | WO | 2009/121919A1  |
- 審查人員：謝敏哲
- 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 134 頁

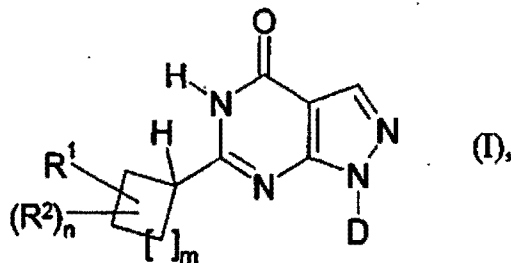
## (54) 名稱

用於治療 CNS 失調之 6-環烷基-吡唑并嘧啶酮

6-CYCLOALKYL-PYRAZOLOPYRIMIDINONES FOR THE TREATMENT OF CNS DISORDERS

## (57) 摘要

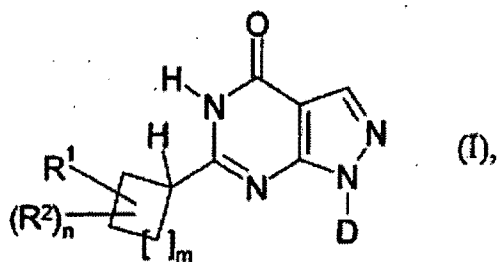
本發明係關於式(I)之新穎 6-環烷基-吡唑并嘧啶酮



其中 R<sup>1</sup> 係 5 員或 6 員芳香族雜芳基，R<sup>2</sup> 係可選取代基，D 係視情況經取代之環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基或 2-、3-或 4-吡啶基，m=1 或 2 且 n 係 0、1 或 2。

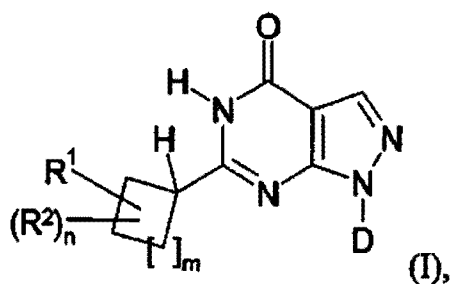
該等新穎化合物分別用作藥劑之活性實體或用於藥劑之製造，特定言之用於治療涉及知覺、注意力、學習或記憶缺陷之病狀的藥劑。該等病狀可與例如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、精神分裂症及其他疾病有關。該等新穎化合物亦例如用於製造藥劑及/或用於治療該等疾病，特定言之用於與該疾病有關之認知損害。本發明化合物顯示 PDE9 抑制特性。

The invention relates to novel 6-Cycloalkyl-pyrazolopyrimidinones according to formula (I).



wherein  $R^1$  is a 5 or 6 membered aromatic heteroaryl-group,  $R^2$  is an optional substituent, D is optionally substituted cyclopentyl, cyclohexyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl or 2-, 3- or 4-pyridyl,  $m=1$  or 2 and  $n$  is 0, 1 or 2.

The new compounds are for use as the active entity of medicaments or for the manufacture of medicaments respectively, in particular medicaments for the treatment of conditions concerning deficits in perception, concentration, learning or memory. Such conditions may for example be associated with Alzheimer's disease, schizophrenia and other diseases. The new compounds are also for example for the manufacture of medicaments and/or for use in the treatment of these diseases, in particular for cognitive impairment associated with such disease. The compounds of the invention show PDE9 inhibiting properties.



# 發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：| 00128722'

※申請日： 100.8.11

※IPC 分類：C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

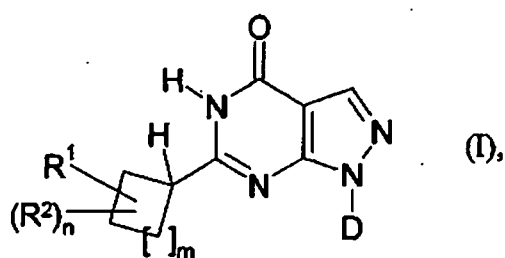
一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療CNS失調之6-環烷基-吡唑并嘧啶酮

6-CYCLOALKYL-PYRAZOLOPYRIMIDINONES FOR THE  
TREATMENT OF CNS DISORDERS

二、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)之新穎6-環烷基-吡唑并嘧啶酮

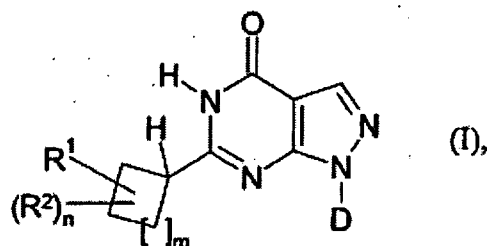


其中  $R^1$  係 5 員或 6 員芳香族雜芳基， $R^2$  係可選取代基，D 係視情況經取代之環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基或 2-、3-或 4-吡啶基， $m=1$  或 2 且  $n$  係 0、1 或 2。

該等新穎化合物分別用作藥劑之活性實體或用於藥劑之製造，特定言之用於治療涉及知覺、注意力、學習或記憶缺陷之病狀的藥劑。該等病狀可與例如阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、精神分裂症及其他疾病有關。該等新穎化合物亦例如用於製造藥劑及/或用於治療該等疾病，特定言之用於與該疾病有關之認知損害。本發明化合物顯示 PDE9 抑制特性。

## 三、英文發明摘要：

The invention relates to novel 6-Cycloalkyl-pyrazolopyrimidinones according to formula (I).



wherein  $R^1$  is a 5 or 6 membered aromatic heteroaryl-group,  $R^2$  is an optional substituent, D is optionally substituted cyclopentyl, cyclohexyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl or 2-, 3- or 4-pyridyl,  $m=1$  or 2 and  $n$  is 0, 1 or 2.

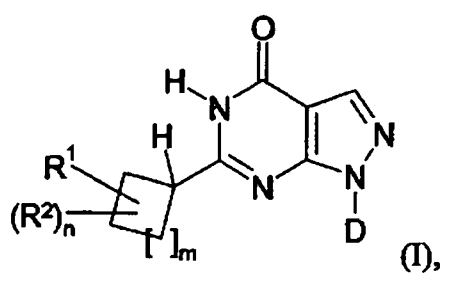
The new compounds are for use as the active entity of medicaments or for the manufacture of medicaments respectively, in particular medicaments for the treatment of conditions concerning deficits in perception, concentration, learning or memory. Such conditions may for example be associated with Alzheimer's disease, schizophrenia and other diseases. The new compounds are also for example for the manufacture of medicaments and/or for use in the treatment of these diseases, in particular for cognitive impairment associated with such disease. The compounds of the invention show PDE9 inhibiting properties.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

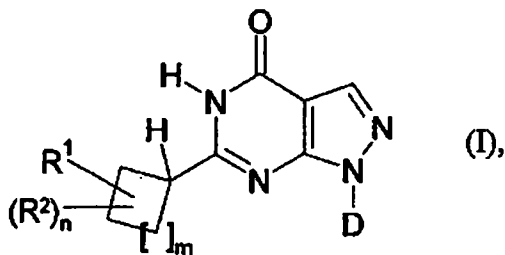
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式(I)之新穎吡唑并嘧啶酮



其中R<sup>1</sup>係5員或6員芳香族雜芳基，R<sup>2</sup>係可選取代基，D係視情況經取代之環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基或2-、3-或4-吡啶基，m=1或2且n係0、1或2。

該等新穎化合物分別用作藥劑之活性實體或用於藥劑之製造，特定言之用於治療涉及知覺、注意力、學習或記憶缺陷之病狀的藥劑。該等病狀可與例如阿茲海默氏症、精神分裂症及其他疾病有關。該等新穎化合物亦例如用於製造藥劑及/或用於治療該等疾病，特定言之用於與該疾病有關之認知損害。本發明化合物顯示PDE9抑制特性。

### 【先前技術】

磷酸二酯酶9A (PDE9A)之抑制係尋找治療認知損害之新可及路徑的當前概念中之一者，該等認知損害係由諸如阿茲海默氏症、精神分裂症及其他疾病等CNS失調或腦之任何其他神經變性過程引起。在本發明中，提供遵循此概念之新穎化合物。

磷酸二酯酶9A係磷酸二酯酶大家族之一個成員。該等酶調節環狀核苷酸5'-3'環腺苷單磷酸(cAMP)及5'-3'環鳥苷單

磷酸(cGMP)之含量。該等環狀核苷酸(cAMP及cGMP)係重要的第二信使，且因此在細胞信號轉導級聯中起重要作用。其中之每一者尤其(但非僅僅)再活化蛋白激酶。由cAMP活化之蛋白激酶稱為蛋白激酶A (PKA)，且由cGMP活化之蛋白激酶稱為蛋白激酶G (PKG)。活化的PKA及PKG又能夠磷酸化多種細胞效應子蛋白(例如離子通道、G蛋白偶合受體、結構蛋白、轉錄因子)。第二信使cAMP及cGMP可以此方式控制多種器官中之多種生理過程。然而，該等環狀核苷酸亦能夠直接作用於效應子分子。因此，例如，吾人已知cGMP能夠直接作用於離子通道且因此能夠影響細胞離子濃度(概述於：Wei等人，*Prog. Neurobiol.*, 1998, 56, 37-64)。磷酸二酯酶(PDE)係cAMP及cGMP活性之控制機構，且因此亦為對應生理過程之控制機構。PDE使環狀單磷酸水解成無活性的單磷酸AMP及GMP。目前，已基於對應基因之序列同源性界定11個PDE家族。以字母對家族內之個別PDE基因進行區分(例如PDE1A及PDE1B)。若基因內亦出現不同剪接變體，則藉由字母後之額外數字編號來指示(例如PDE1A1)。

已在1998年對人類PDE9A進行選殖及測序。與其他PDE之胺基酸一致性不超過34% (PDE8A)，且決不小於28% (PDE5A)。米-曼二氏常數(Km)為170奈莫耳濃度(nM)，因此PDE9A對cGMP具有高親和力。另外，PDE9A對cGMP具有選擇性(對cAMP之Km=230微莫耳濃度( $\mu$ M))。PDE9A無cGMP結合結構域，此表明該酶之活性不受cGMP調控。西

方墨點分析已顯示，PDE9A尤其在人類之睪丸、腦、小腸、骨骼肌、心臟、肺、胸腺及脾中表現。在腦、小腸、腎、前列腺、結腸及脾中發現最高表現(Fisher等人，*J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25), 15559-15564；Wang等人，*Gene*, 2003, 314, 15-27)。人類PDE9A之基因位於染色體21q22.3上，且包含21個外顯子。已識別出PDE9A之4種交替剪接變體(Guipponi等人，*Hum. Genet.*, 1998, 103, 386-392)。經典PDE抑制劑不抑制人類PDE9A。因此，IBMX、雙嘧達莫(dipyridamole)、SKF94120、咯利普蘭(rolipram)及長春西丁(vinpocetine)在高達100微莫耳濃度( $\mu\text{M}$ )之濃度下未顯示對分離酶之抑制。已證實紮普司特(zaprinast)之 $\text{IC}_{50}$ 為35微莫耳濃度( $\mu\text{M}$ )(Fisher等人，*J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25), 15559-15564)。

1998年，由Soderling等人(*J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (19), 15553-15558)對鼠類PDE9A進行了選殖及測序。與人類形式一樣，其對cGMP具有高親和力，其中 $K_m$ 為70奈莫耳濃度(nM)。在小鼠腎、腦、肺及肝中發現尤其高之表現。在低於200微莫耳濃度之任一濃度下，鼠類PDE9A不受IBMX抑制；對於紮普司特， $\text{IC}_{50}$ 為29微莫耳濃度(Soderling等人，*J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (19), 15553-15558)。已發現，PDE9A在大鼠腦之一些區域中強烈表現。該等區域包括嗅球、海馬、皮質、基底神經節及基底前腦(Andreeva等人，*J. Neurosci*, 2001, 21 (22), 9068-9076)。海馬、皮質及基底前腦尤其在學習及記憶過程中



起重要作用。如上文已提及，PDE9A之特徵在於對cGMP具有特別高之親和力。因此，PDE9A甚至在低生理濃度下有效，此與PDE2A( $K_m=10$ 微莫耳濃度( $\mu\text{M}$ ))；Martins等人，*J. Biol. Chem.*, 1982, 257, 1973-1979)、PDE5A( $K_m=4$ 微莫耳濃度( $\mu\text{M}$ ))；Francis等人，*J. Biol. Chem.*, 1980, 255, 620-626)、PDE6A( $K_m=17$ 微莫耳濃度( $\mu\text{M}$ ))；Gillespie及Beavo, *J. Biol. Chem.*, 1988, 263 (17), 8133-8141)及PDE11A( $K_m=0.52$ 微莫耳濃度( $\mu\text{M}$ ))；Fawcett等人，*Proc. Nat. Acad. Sei.*, 2000, 97 (7), 3702-3707)形成對比。與PDE2A (Murashima等人，*Biochemistry*, 1990, 29, 5285-5292)相比，PDE9A之催化活性不因cGMP而增加，此乃因其無GAF結構域(cGMP結合結構域，經由其PDE活性以變構方式增加)(Beavo等人，*Current Opinion in Cell Biology*, 2000, 12, 174-179)。因此，PDE9A抑制劑可導致基線cGMP濃度之增加。

此概要表明，PDE9A以特有及獨特方式參與特定生理過程，此在特性方面將PDE9A之作用與任何其他PDE家族成員區別開來。

WO 2004/099210揭示為PDE9抑制劑之6-芳基甲基取代之吡唑并嘧啶酮。

WO 2004/099211揭示6-環基(cycllyl)甲基-及6-烷基甲基取代之吡唑并嘧啶及其用於增進認知、注意力等之用途。

DE 102 38 722揭示PDE9A抑制劑用於增進認知、注意力之用途。

WO 2004/018474揭示經苯基取代之吡唑并嘧啶及其用於增進知覺、注意力、學習及/或記憶之用途。

WO 2004/026876揭示經烷基取代之吡唑并嘧啶及其用於增進覺知、注意力、學習能力及/或記憶成績(memory performance)之用途。

WO 2004/096811揭示雜環狀二環作為PDE9抑制劑用於治療糖尿病(包括1型及2型糖尿病)、高血糖症、血脂異常、葡萄糖耐受不良、代謝症候群及/或心血管疾病。

WO 2009068617揭示在6位上具有經取代苯基甲基-或吡啶基-甲基之衍生自吡唑并嘧啶酮的PDE9抑制化合物。

WO 2010112437揭示在6位上具有經苯基或雜芳基取代之芳基甲基-或雜芳基-甲基之衍生自吡唑并嘧啶酮的PDE9抑制化合物。

WO 2009/121919揭示在1位上具有非芳香族雜環基(其中之一為四氫吡喃基)之衍生自吡唑并嘧啶酮的PDE9抑制劑。

WO 2010/026214揭示在1位上具有環烷基或環烯基(其中之一為4,4-二氟環己基)之衍生自吡唑并嘧啶酮的PDE9抑制劑。

某一先前技術涉及化學上的核苷衍生物。作為例子，其係指WO 2002/057425，其揭示為RNA依賴性RNA病毒聚合酶抑制劑之核苷衍生物；或WO 2001/060315，其揭示用於治療丙型肝炎感染之核苷衍生物；或EP679657，其揭示作為核糖核苷類似物之化合物；或US2002058635，其揭示噻

呤L-核苷化合物，其中嘌呤環及碳水化合物環(戊糖環)二者均經修飾、官能化或二者。因此碳水化合物環(例如)必定顯示至少一個酯化羥基。

WO 2005/051944揭示用於治療核苷類似物相關病症(涉及細胞增殖及感染之病症)之含有氧雜環丁烷之核苷。

WO 2006/084281揭示具有磺醯胺部分之E1活化酶抑制劑。

WO 1998/40384揭示為PDE1、PDE2及PDE5抑制劑且可用於治療心血管及腦血管病症以及泌尿生殖系統病症的吡唑并嘧啶酮。

CH396 924、CH396 925、CH396 926、CH396 927、DE1147234、DE1149013描述具有冠狀動脈擴張效應且可用於治療心肌血流量失調之吡唑并嘧啶酮。

US3732225描述具有抗炎及降血糖效應之吡唑并嘧啶酮。

DE2408906描述可作為抗微生物劑及抗炎劑用於治療(例如)水腫之苯乙烯基吡唑并嘧啶酮。

### 【發明內容】

吡唑并嘧啶酮取代模式之改變會導致令人感興趣的與生物活性有關之改變，相應地對不同靶酶之親和力的改變。

因此，本發明之一目的係提供有效地調節PDE9A之如本文所述、尤其申請專利範圍中之化合物，此出於研發藥劑之目的，特定言之考慮到可經由PDE9A調節達成治療之疾病或病狀。

本發明之另一目的係提供可用以製造用於治療CNS失調之藥劑的化合物。

本發明之再一目的係提供顯示有利的安全性性質之化合物。

本發明之另一目的係提供具有有利的偏向PDE9A抑制(優先於其他PDE家族成員及其他藥理學靶標)之選擇性性質且藉由此可提供優勢之化合物。

再一目的係提供不僅可用於治療對應疾病或病狀且亦可用於預防或緩和對應疾病或病狀之藥劑。

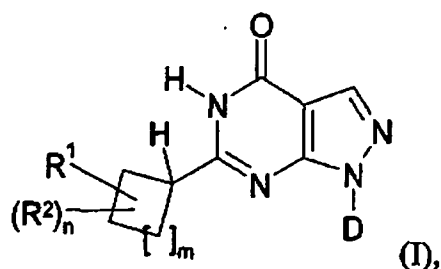
本發明進一步提供醫藥組合物，其包含如本文所述、尤其申請專利範圍中之化合物及醫藥上可接受之載劑。

本發明進一步提供治療需要治療之哺乳動物(較佳係人類)之任一本文所述病狀的方法，其包含向哺乳動物投與治療有效量之如本文所述、尤其申請專利範圍中之化合物。

本發明進一步提供如本文所述、尤其申請專利範圍中之化合物，其可用於藉由療法治療人類或動物機體之方法中。

### 【實施方式】

本發明化合物之特徵在於通式(I)：



其中

R<sup>1</sup>：係5員或6員雜芳基，其中1個、2個、3個或4個、較佳

地1個、2個或3個環原子係彼此獨立地選自N、O或S之雜原子，

其中該5員或6員芳香族雜芳基可視情況經1個、2個、3個或4個、較佳地1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：  
 氟、氯、溴、HO-、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、甲基、H<sub>2</sub>N-及(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-；

R<sup>2</sup>：係選自由下列組成之群：氟、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-及甲基，較佳為氟、NC-、F<sub>3</sub>C-及甲基；

D：係選自由下列組成之群：環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、2-、3-及4-吡啶基，

其中環戊基及環己基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-及FH<sub>2</sub>C-；

其中四氫呋喃基及四氫吡喃基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-及FH<sub>2</sub>C-；

其中吡啶基可視情況經1個、2個、3個或4個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-、C<sub>1-6</sub>-烷基-及C<sub>3-7</sub>-環烷基；

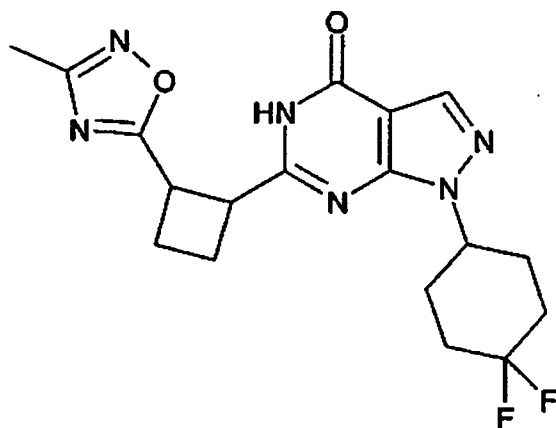
m：係選自1或2，較佳為1；

n：係選自0、1或2，較佳為0或1，更佳為0，

其中若n=2，則該兩個R<sup>2</sup>基團彼此獨立地進行選擇；

及其鹽，較佳為醫藥上可接受之鹽、其溶劑合物以及其上述鹽之溶劑合物；

條件係該化合物不為以下噁二唑基-衍生物

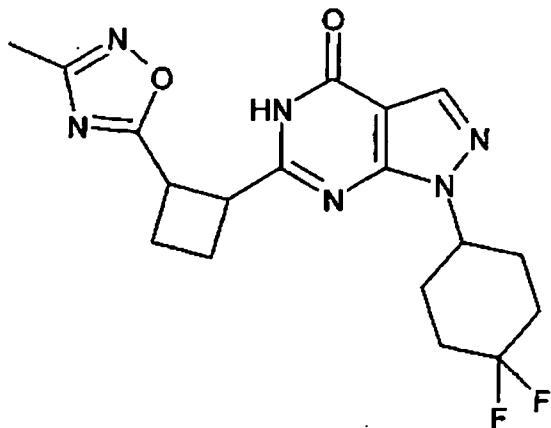


無論其係呈任何可能之立體異構體或其全部或一些立體異構體之混合物或其鹽或其溶劑合物或係其鹽之溶劑合物形式。

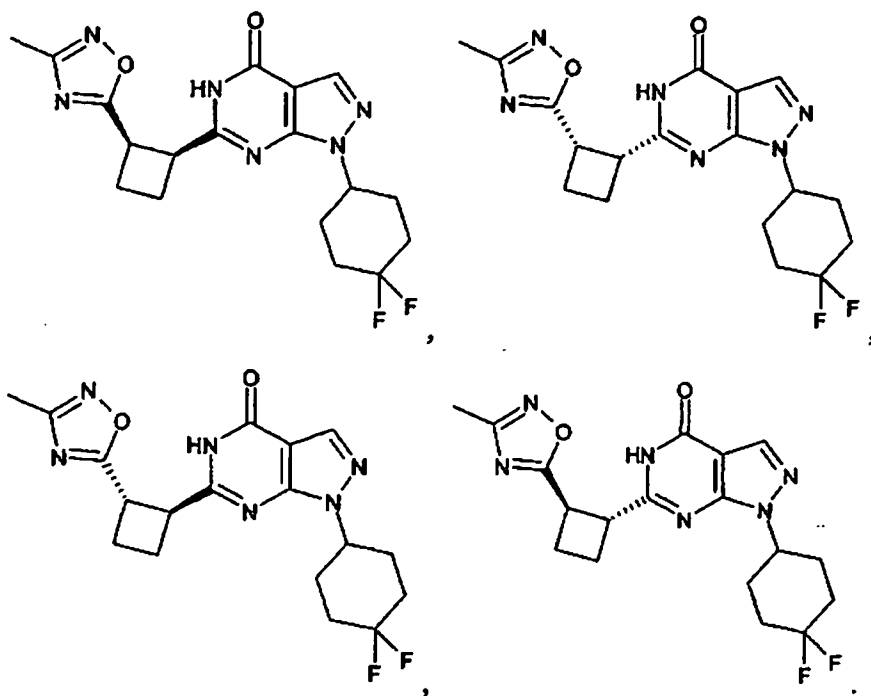
此實施例係本發明之實施例1。

關於上文條件之定義：應瞭解，在通篇本說明書中，化合物之該定義、具體而言

「無論係呈任何可能之立體異構體或係其全部或一些立體異構體之混合物形式之以下噁二唑基-衍生物」



涵蓋以下立體異構體以及該等化合物之混合物：



本發明之實施例2：本發明之另一實施例涉及通式(I)化合物，其中

$R^1$ ：係5員或6員雜芳基，其中1個、2個、3個或4個、較佳地1個、2個或3個環原子係彼此獨立地選自N、O或S之雜原子，

其中該5員或6員芳香族雜芳基可視情況經1個、2個、3個或4個、較佳地1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：  
 氟、氯、溴、NC-、 $F_3C$ -、 $HF_2C$ -、 $FH_2C$ -、甲基、 $H_2N$ -及 $(CH_3)_2N$ -；

$R^2$ ：係選自由下列組成之群：氟、NC-、 $F_3C$ -、 $HF_2C$ -、 $FH_2C$ -及甲基，較佳為氟、NC-、 $F_3C$ -及甲基；

D：係選自由下列組成之群：環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、2-、3-及4-吡啶基，

其中環戊基及環己基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 及 $FH_2C-$ ；

其中四氫咪喃基及四氫吡喃基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 及 $FH_2C-$ ；

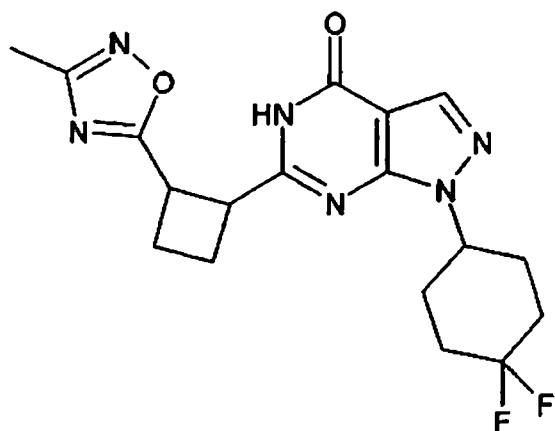
其中吡啶基可視情況經1個、2個、3個或4個、較佳地1個、2個或3個、更佳地1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：  
氟、氯、溴、 $NC-$ 、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 、 $F_3C-CH_2-$ 、 $C_{1-6}$ -烷基-及 $C_{3-7}$ -環烷基；

m：係選自1或2，較佳地m係1；

n：係選自由0、1或2組成之群，較佳地n係0或1，更佳地n係0，

其中若 $n=2$ ，則該兩個 $R^2$ 基團彼此獨立地進行選擇；  
及其鹽，較佳為醫藥上可接受之鹽、其溶劑合物以及其上述鹽之溶劑合物；

條件係該化合物不為以下噁二唑基-衍生物



無論其係呈任何可能之立體異



構體或其全部或一些立體異構體之混合物或其鹽或其溶劑合物或係其鹽之溶劑合物形式。

本發明之實施例3：本發明之另一實施例涉及通式(I)化合物，其中

$R^1$ ：係5員雜芳基，其中1個、2個、3個或4個、較佳地1個、2個或3個、更佳地2個或3個環原子係彼此獨立地選自N、O或S之雜原子，

其中該5員芳香族雜芳基可視情況經1個、2個、3個或4個、較佳地1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、氯、溴、NC-、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 、甲基、 $H_2N-$ 及 $(CH_3)_2N-$ ；

$R^2$ ：係選自由下列組成之群：氟、NC-、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 及甲基，較佳為氟、NC-、 $F_3C-$ 及甲基；

D：係選自由下列組成之群：環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、2-、3-及4-吡啶基，

其中環戊基及環己基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 及 $FH_2C-$ ；

其中四氫呋喃基及四氫吡喃基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 及 $FH_2C-$ ；

其中吡啶基可視情況經1個、2個、3個或4個、較佳地1個、2個或3個、更佳地1個或2個取代基取代，其

中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：

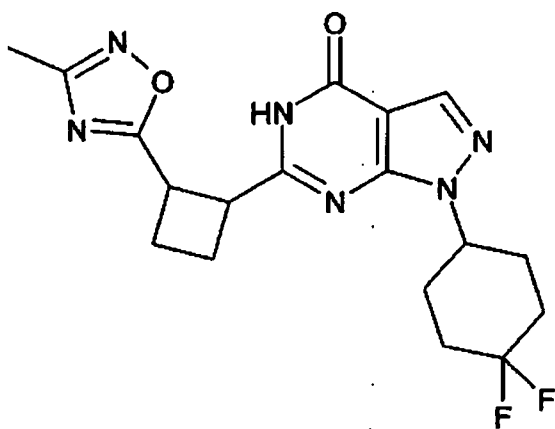
氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-  
、C<sub>1-6</sub>-烷基-及C<sub>3-7</sub>-環烷基；

m：係選自1或2，較佳地m係1；

n：係選自0、1或2，較佳地n係0或1，更佳地n係0，

其中若n=2，則該兩個R<sup>2</sup>基團彼此獨立地進行選擇；  
及其鹽，較佳為醫藥上可接受之鹽、其溶劑合物以及其上  
述鹽之溶劑合物；

條件係該化合物不為以下噁二唑基-衍生物



無論其係呈任何可能之立體  
異構體或其全部或一些立體異構體之混合物或其鹽或其溶  
劑合物或係其鹽之溶劑合物形式。

本發明之實施例4：本發明之另一實施例涉及通式(I)化  
合物，其中

R<sup>1</sup>：係6員雜芳基，其中1個、2個、3個或4個、較佳地1  
個、2個或3個、更佳地2個或3個環原子係彼此獨立地選自  
N、O或S之雜原子，

其中該6員芳香族雜芳基可視情況經1個、2個、3個

或4個、較佳地1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、甲基、H<sub>2</sub>N-及(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-；

R<sup>2</sup>：係選自由下列組成之群：氟、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-及甲基，較佳為氟、NC-、F<sub>3</sub>C-及甲基；

D：係選自由下列組成之群：環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、2-、3-及4-吡啶基，

其中環戊基及環己基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-及FH<sub>2</sub>C-；

其中四氫呋喃基及四氫吡喃基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-及FH<sub>2</sub>C-；

其中吡啶基可視情況經1個、2個、3個或4個、較佳地1個、2個或3個、更佳地1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-、C<sub>1-6</sub>-烷基-及C<sub>3-7</sub>-環烷基；

m：係選自1或2，較佳地m係1；

n：係選自0、1或2，較佳地n係0或1，更佳地n係0，

其中若n=2，則該兩個R<sup>2</sup>基團彼此獨立地進行選擇；及其鹽，較佳為醫藥上可接受之鹽、其溶劑合物以及其上述鹽之溶劑合物。

本發明之實施例5：本發明之另一實施例涉及通式(I)化合物，其中

R<sup>1</sup>：係選自由下列組成之群之雜芳基：噻二唑基、噁二唑基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基及嘧啶基，較佳地該雜芳基選自由下列組成之群：噻二唑基、噁二唑基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基及嘧啶基，

其中該雜芳基可視情況經1個、2個、3個或4個、較佳地1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、甲基、H<sub>2</sub>N-及(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-；

R<sup>2</sup>：係選自由下列組成之群：氟、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-及甲基，較佳為氟、NC-、F<sub>3</sub>C-及甲基；

D：係選自由下列組成之群：環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、2-、3-及4-吡啶基，

其中環戊基及環己基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-及FH<sub>2</sub>C-；

其中四氫呋喃基及四氫吡喃基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-及FH<sub>2</sub>C-；

其中吡啶基可視情況經1個、2個、3個或4個、較佳地1個、2個或3個、更佳地1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-

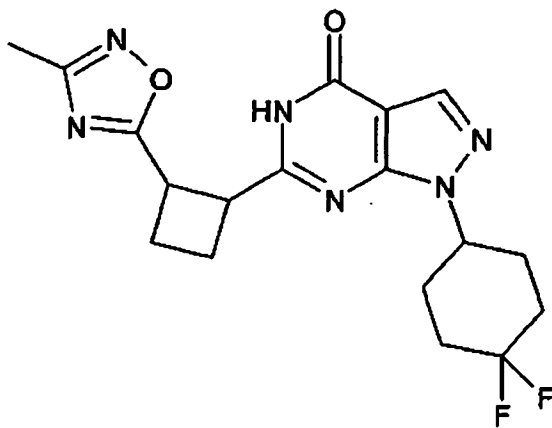
、C<sub>1-6</sub>-烷基-及C<sub>3-7</sub>-環烷基；

m：係選自1或2，較佳地m係1；

n：係選自0、1或2，較佳地n係0或1，更佳地n係0，

其中若n=2，則該兩個R<sup>2</sup>基團彼此獨立地進行選擇；  
及其鹽，較佳為醫藥上可接受之鹽、其溶劑合物以及其上述鹽之溶劑合物；

條件係該化合物不為以下噁二唑基-衍生物



無論其係呈任何可能之立體異構體或其全部或一些立體異構體之混合物或其鹽或其溶劑合物或係其鹽之溶劑合物形式。

本發明之實施例6：本發明之另一實施例涉及通式(I)化合物，其中

R<sup>1</sup>：係選自由下列組成之群之雜芳基：噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基及嘧啶基，較佳地該雜芳基選自由下列組成之群：噁二唑基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基及嘧啶基，

其中該雜芳基可視情況經1個、2個、3個或4個、較

佳地1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、氯、溴、NC-、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 、甲基、 $H_2N-$ 及 $(CH_3)_2N-$ ；

$R^2$ ：係選自由下列組成之群：氟、NC-、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 及甲基，較佳為氟、NC-、 $F_3C-$ 及甲基；

D：係選自由下列組成之群：環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、2-、3-及4-吡啶基，

其中環戊基及環己基可視情況經1個或2個選自由下列組成之群之取代基取代：氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 及 $FH_2C-$ ；

其中四氫呋喃基及四氫吡喃基可視情況彼此獨立地經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 及 $FH_2C-$ ；

其中吡啶基可視情況經1個、2個、3個或4個、較佳地1個、2個或3個、更佳地1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、氯、溴、NC-、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 、 $F_3C-CH_2-$ 、 $C_{1-6}$ -烷基-及 $C_{3-7}$ -環烷基；

m：係選自1或2，較佳地m係1；

n：係選自0、1或2，較佳地n係0或1，更佳地n係0，

其中若n=2，則該兩個 $R^2$ 基團彼此獨立地進行選擇；及其鹽，較佳為醫藥上可接受之鹽、其溶劑合物以及其上述鹽之溶劑合物。

本發明之實施例7：本發明之實施例7涉及在所有態樣與實施例6對應之化合物，例外之處在於R<sup>1</sup>：係選自由下列組成之群之雜芳基：噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基及嘧啶基，較佳地該雜芳基選自由下列組成之群：噻二唑基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基及嘧啶基，

其中該雜芳基可視情況經1個、2個、3個或4個、較佳地1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、甲基、H<sub>2</sub>N-及(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-。

本發明之實施例8：本發明之另一實施例涉及通式(I)化合物，其中

R<sup>1</sup>：係選自由下列組成之群之雜芳基：[1,3,4]噻二唑-2-基、異噁唑-5-基、噻唑-5-基、噁唑-2-基、吡啶-2-基及嘧啶-2-基，較佳地該雜芳基選自由下列組成之群：[1,3,4]噻二唑-2-基、異噁唑-5-基、噻唑-5-基、噁唑-2-基及嘧啶-2-基，

其中該雜芳基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：  
氟、氯、溴、CN-、甲基及H<sub>2</sub>N-；

R<sup>2</sup>：係選自由下列組成之群：氟、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-及甲基，較佳為氟、NC-、F<sub>3</sub>C-及甲基；

D：係選自由下列組成之群：環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、2-、3-及4-吡啶基，

其中環戊基及環己基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 及 $FH_2C-$ ；較佳地經氟取代；

其中四氫呋喃基及四氫吡喃基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 及 $FH_2C-$ ；

其中吡啶基可視情況經1個、2個、3個或4個、較佳地1個、2個或3個、更佳地1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、氯、溴、 $NC-$ 、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 、 $F_3C-CH_2-$ 及甲基；

其中較佳地D係選自由下列組成之群：4,4-二氟環己-1-基、四氫吡喃基(其中較佳為四氫吡喃-4-基)及4-甲基-3-吡啶基；

m：係選自1或2，較佳地m係1；

n：係選自0、1或2，較佳地n係0或1，更佳地n係0，

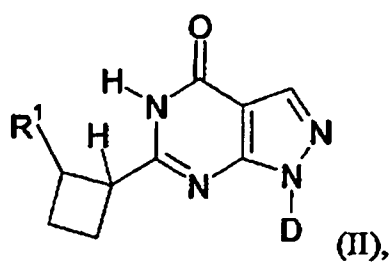
其中若 $n=2$ ，則該兩個 $R^2$ 基團彼此獨立地進行選擇；及其鹽，較佳為醫藥上可接受之鹽、其溶劑合物以及其上述鹽之溶劑合物。

本發明之實施例9至16：

在上文所提及實施例1至8中之任一實施例中，較佳化合物係由式(II)表示：

式(II)化合物





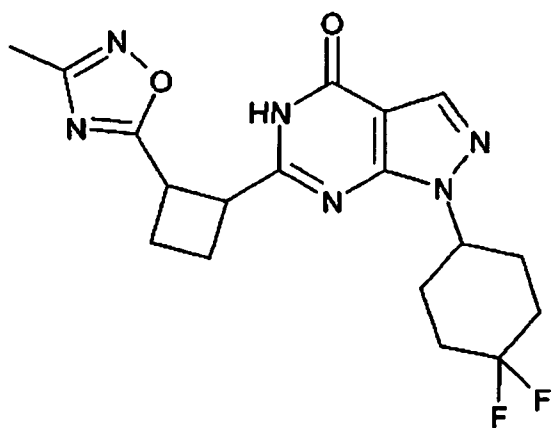
其中

$R^1$ ：如上述實施例1至8中任一實施例中所定義；

D係4,4-二氟環己基或四氫吡喃-4-基或4-甲基-3-吡啶基，  
且該兩個基團均不具有另外取代基；

及其鹽，較佳為醫藥上可接受之鹽、其溶劑合物以及其上述鹽之溶劑合物；

條件係該化合物不為以下噁二唑基-衍生物



無論其係呈任何可能之立體異構體或其全部或一些立體異構體之混合物或其鹽或其溶劑合物或係其鹽之溶劑合物形式。

式(II)之較佳實施例9至16衍生自式(I)之實施例，其中：

式(I)中之 $m$ 係1，由此對應環烷基係環丁基；

式(I)中之 $n$ 係0；

式(I)中之D係選自4,4-二氟環己基(無另外取代基，即未經取代)及四氫吡喃-4-基(無另外取代基，即未經取代)及4-甲

基-3-吡啶基之群；

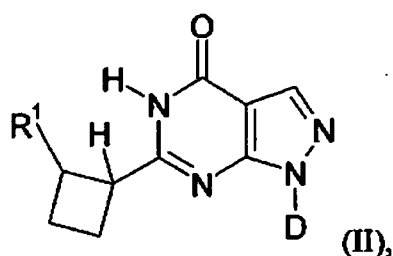
使式(I)中之 $R^1$ 附接至該上述環丁基( $m=1$ )之2位，而該環丁基之1位係D-經取代吡啶并嘧啶酮之6位的附接點。

對應實施例分別稱為實施例9、10、11、12、13、14、15及16。

實施例9衍生自實施例1，實施例10衍生自實施例2，實施例11衍生自實施例3，實施例12衍生自實施例4，實施例13衍生自實施例6，實施例14衍生自實施例6，實施例15衍生自實施例7，實施例16衍生自實施例7。

本發明之實施例17至24：

在上述實施例1至16中之每一者中，更佳化合物係由式(II)表示：



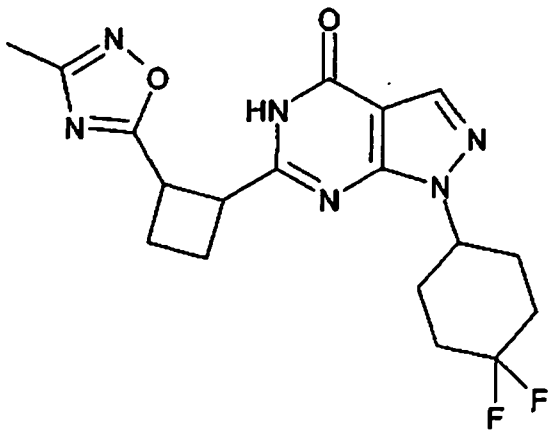
其中

$R^1$ ：如上述實施例1至8中任一實施例中所定義；

D係4,4-二氟環己基或四氫吡喃-4-基，且該兩個基團均不具有另外取代基；

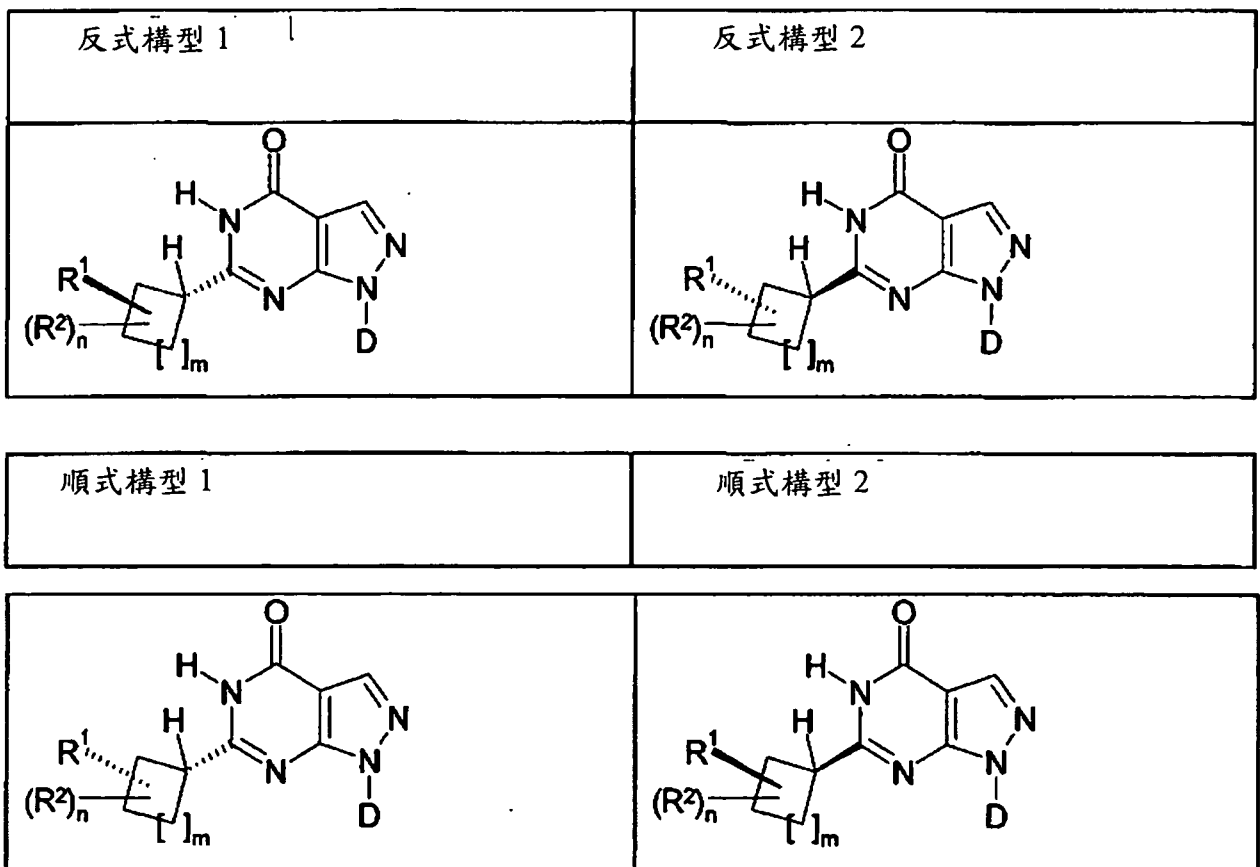
及其鹽，較佳為醫藥上可接受之鹽、其溶劑合物以及其上述鹽之溶劑合物，

條件係該化合物不為以下噁二唑基-衍生物



無論其係呈任何可能之立體異構體或其全部或一些立體異構體之混合物或其鹽或其溶劑合物或係其鹽之溶劑合物形式。

對於所有實施例1至24：吡唑并嘧啶酮基團之6位上之環烷基相對於該吡唑并嘧啶酮基團及取代基 $R^1$ 可呈順式或反式構型。在該態樣中，本發明化合物可具有以下構型：



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $m$ 、 $n$ 及 $D$ 係如實施例1至8中任一實施例中所定

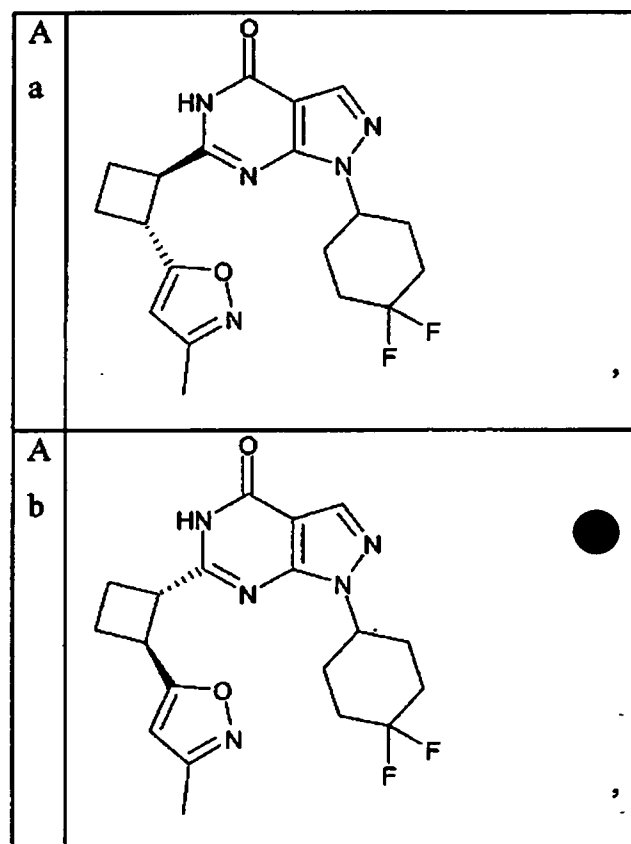
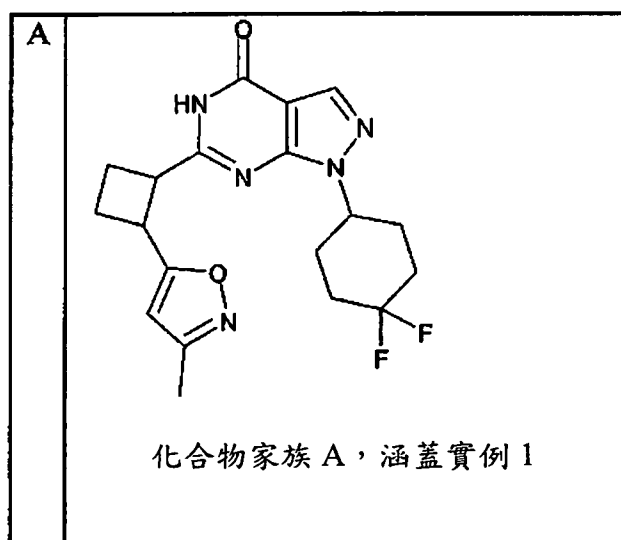
義。

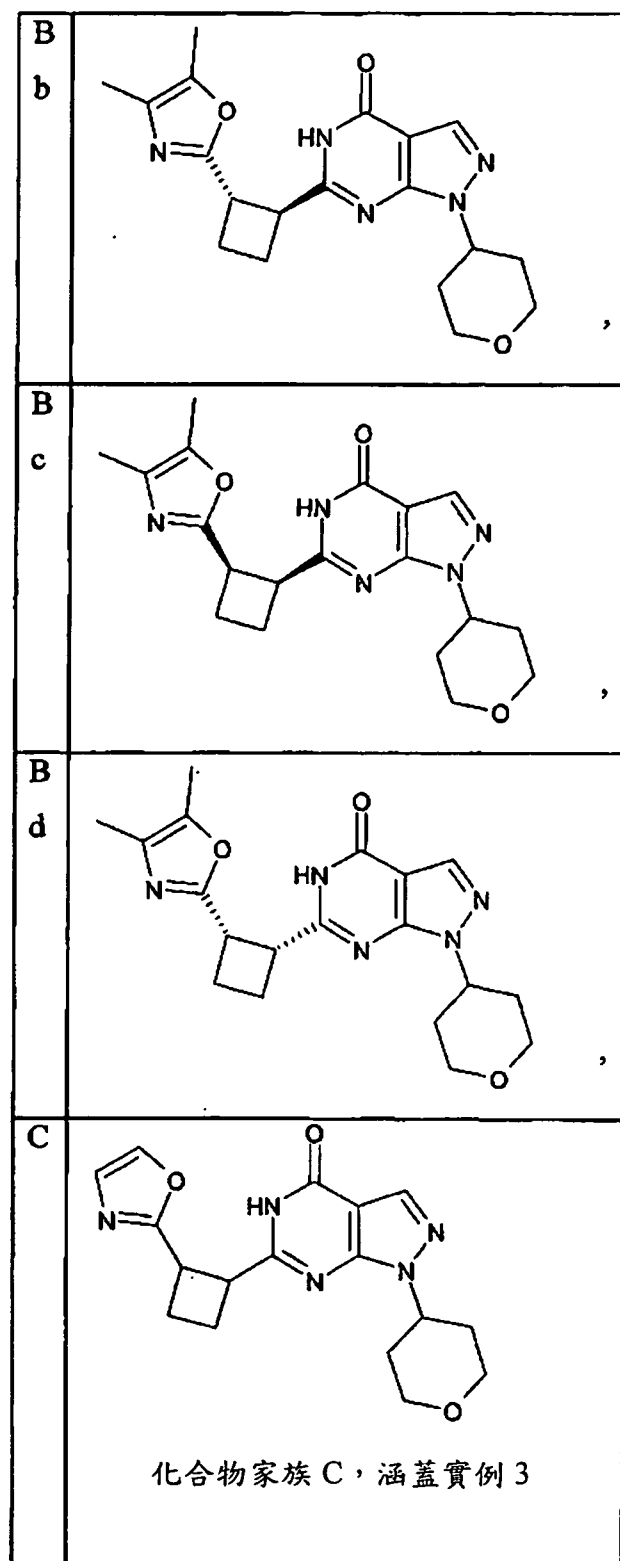
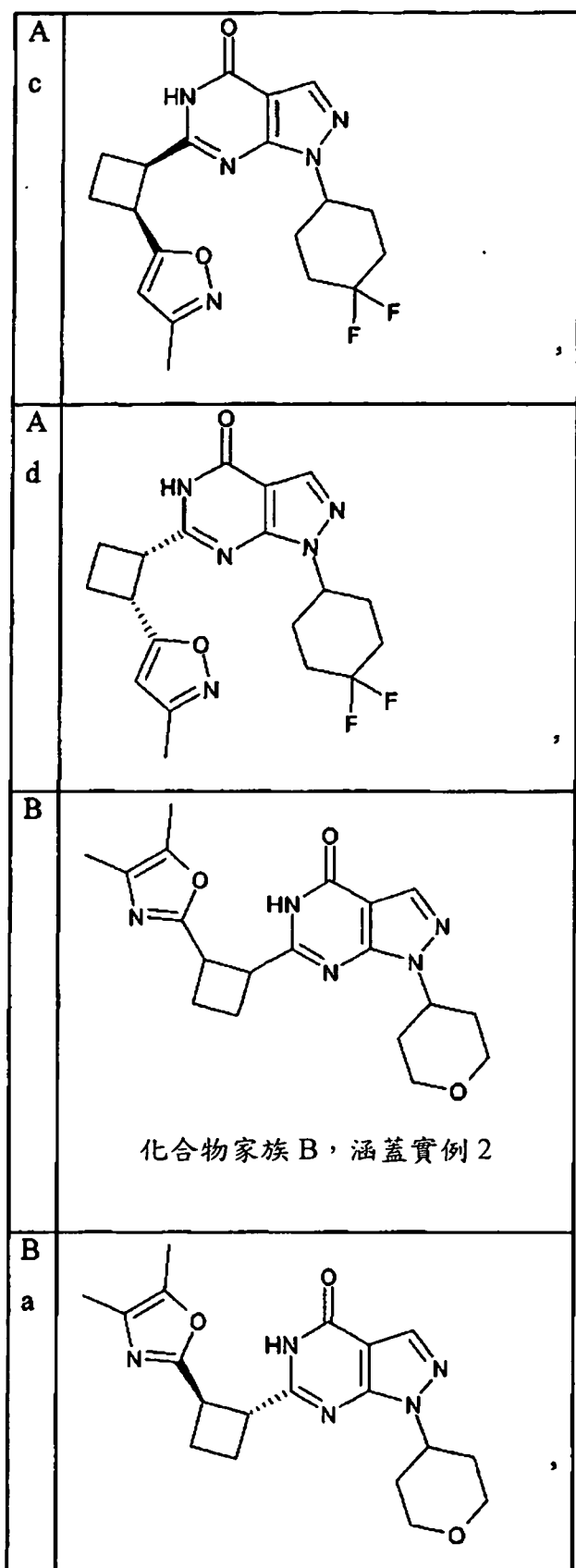
該等在立體化學上予以定義之實施例係本發明之又一態樣。

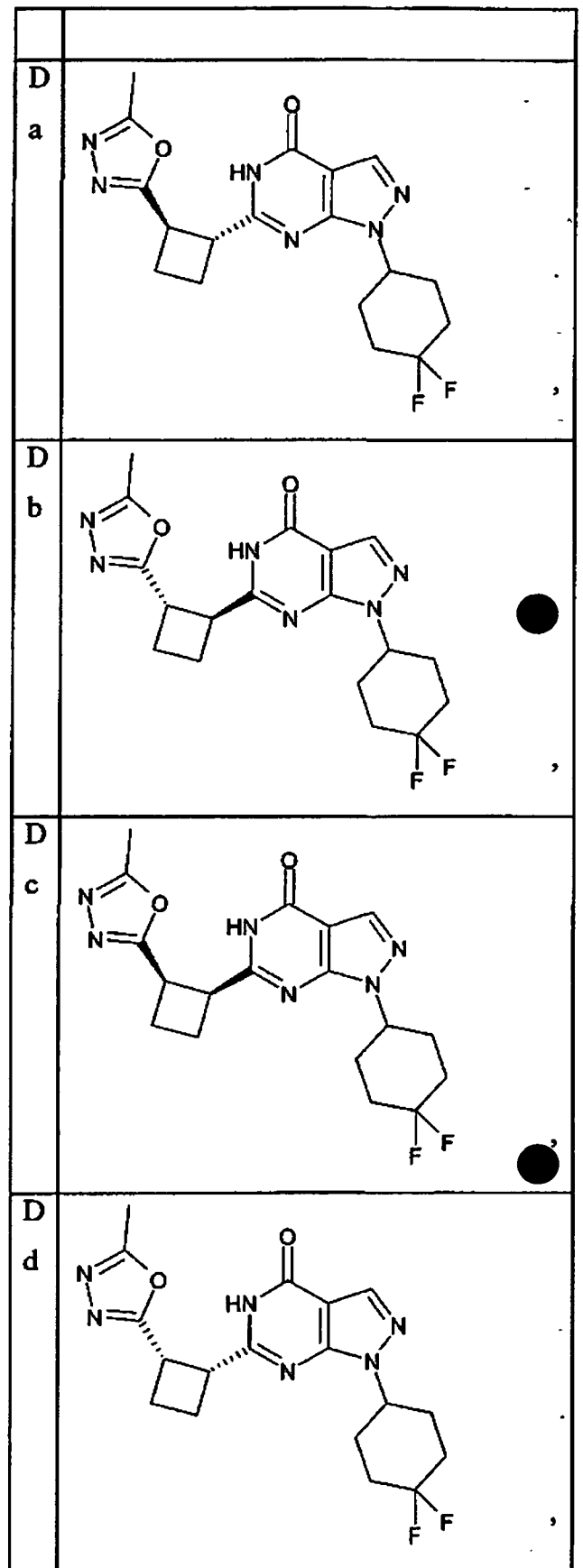
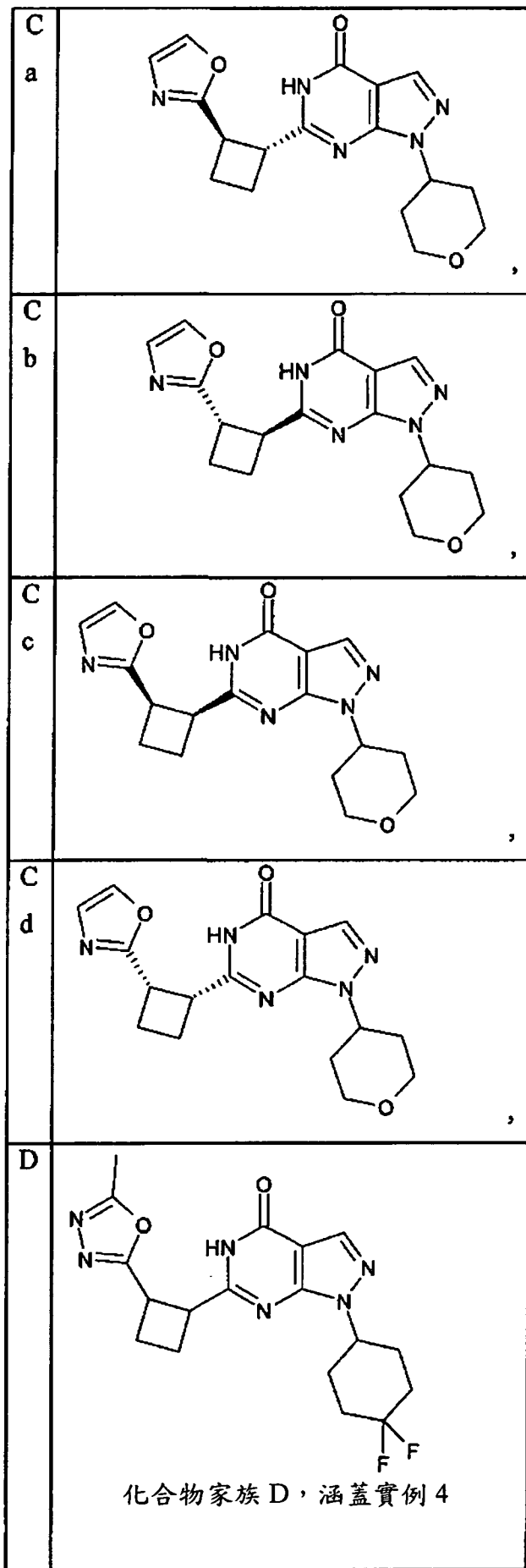
本發明之實施例 25：

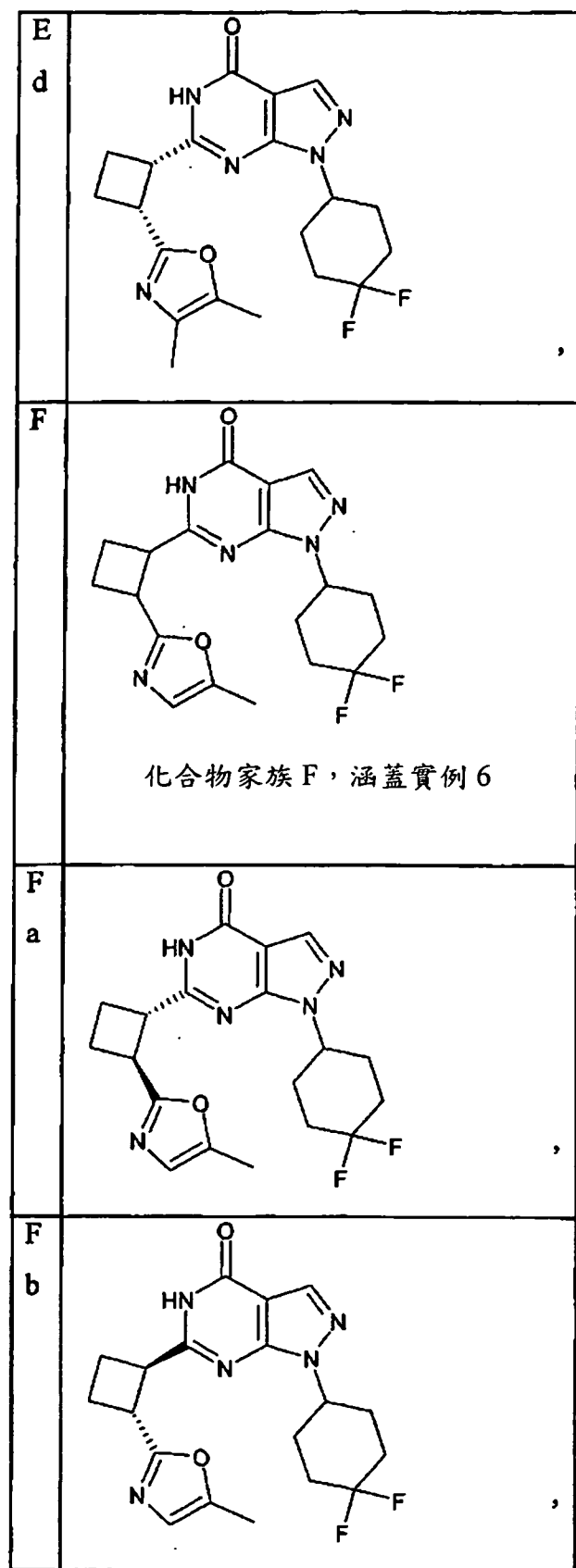
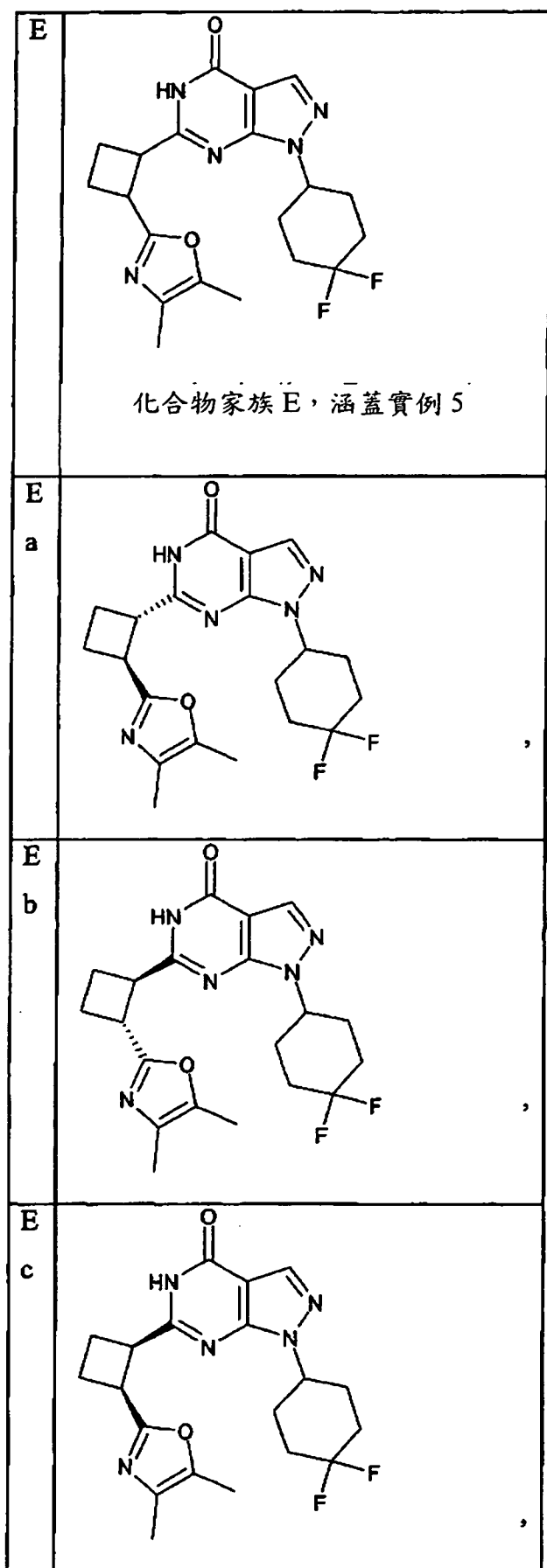
在本發明上下文中，選自列示於下表中之經具體定義種類之群之一或多種化合物較佳。左欄含有字母代碼以標識化合物家族，若不考慮立體化學特性，其為具有相同通用化學結構式之化合物群。

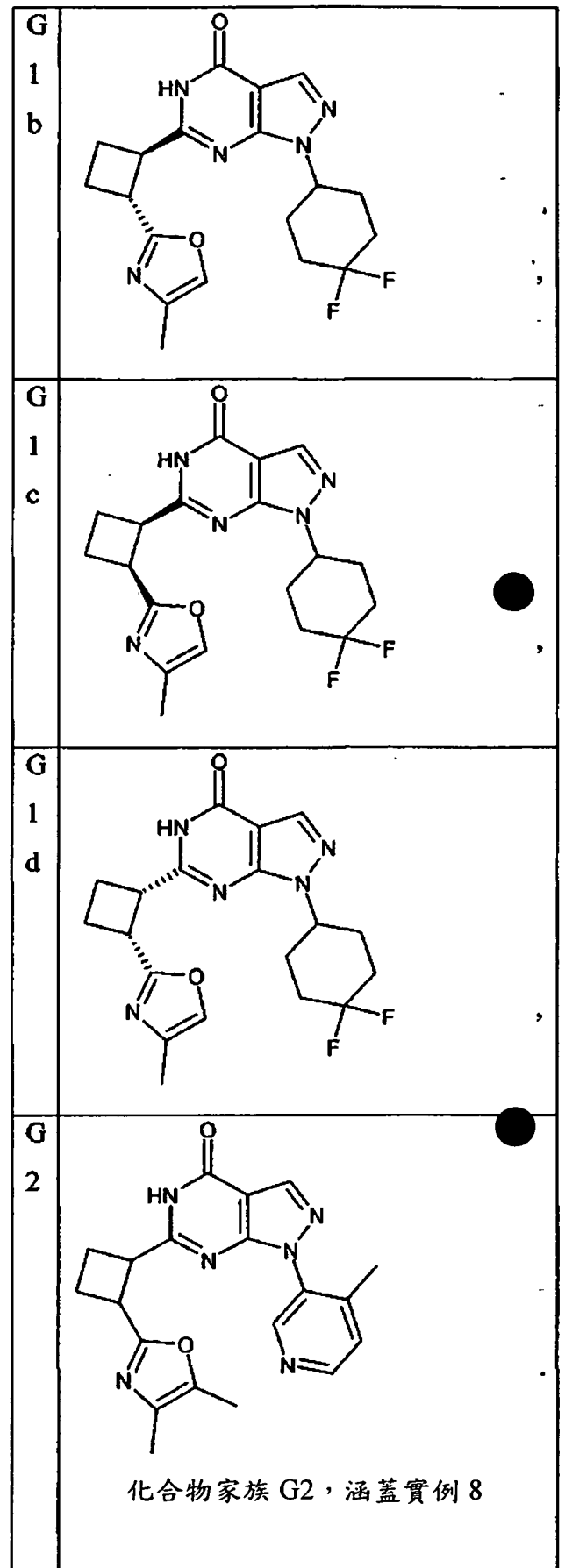
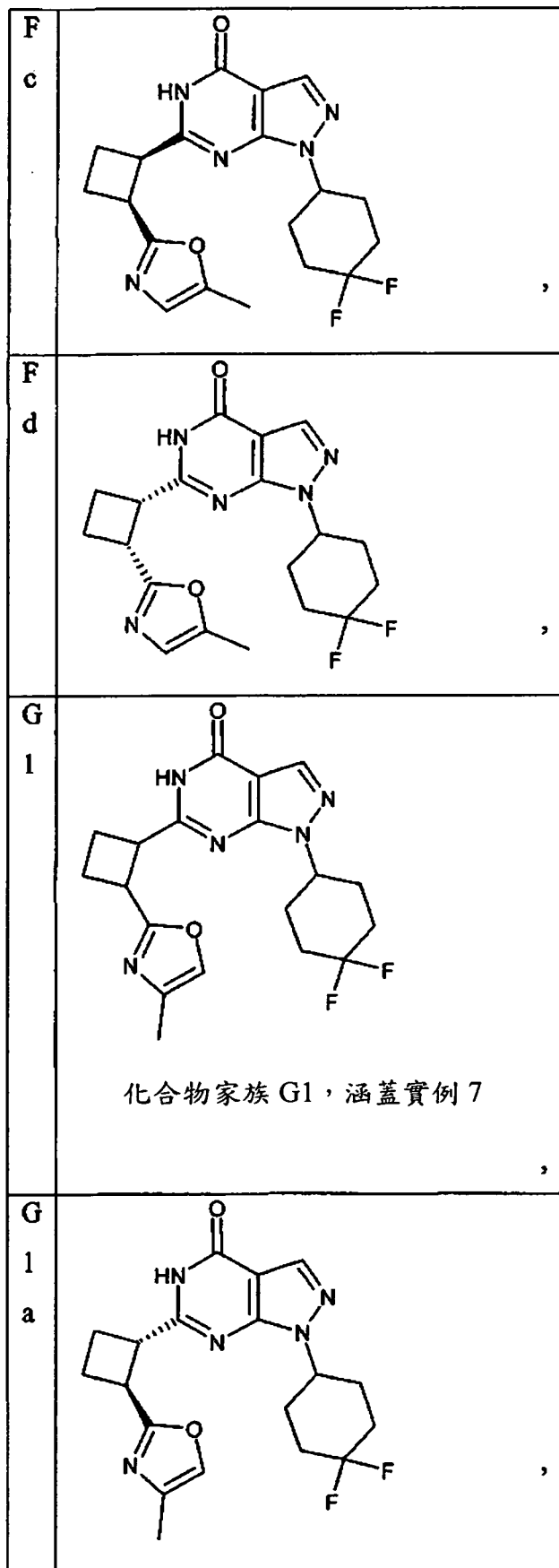
種類表：



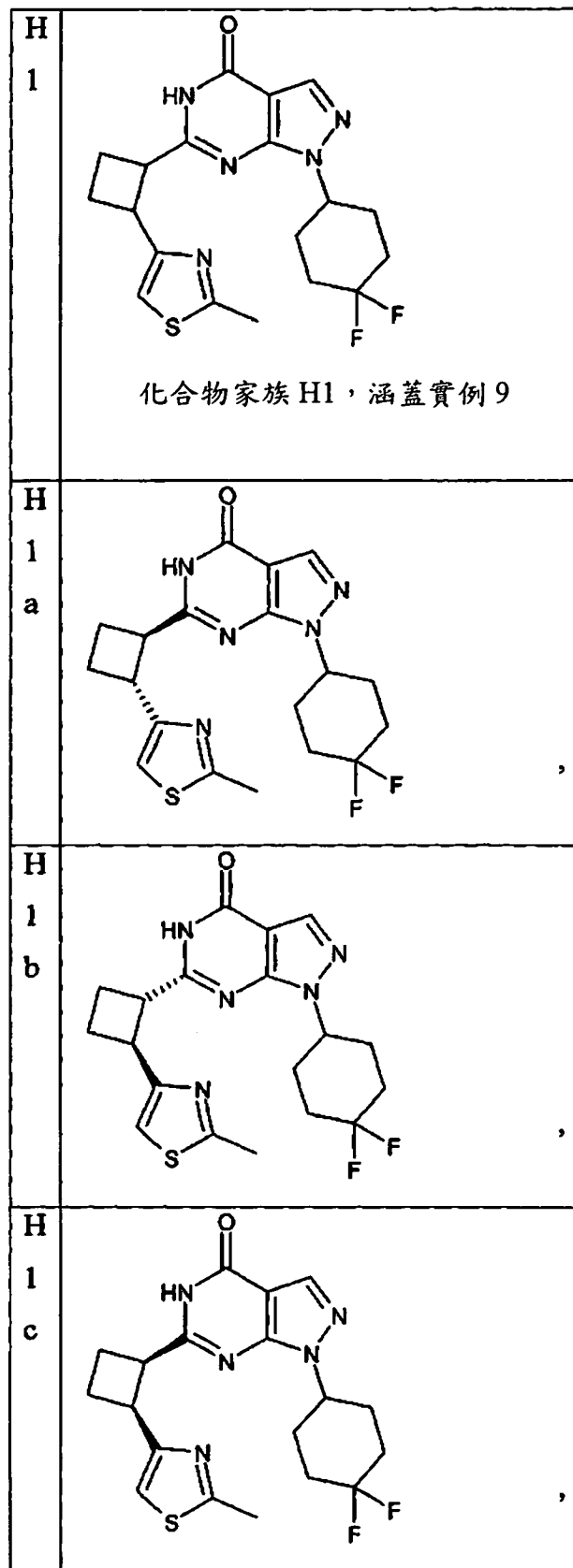
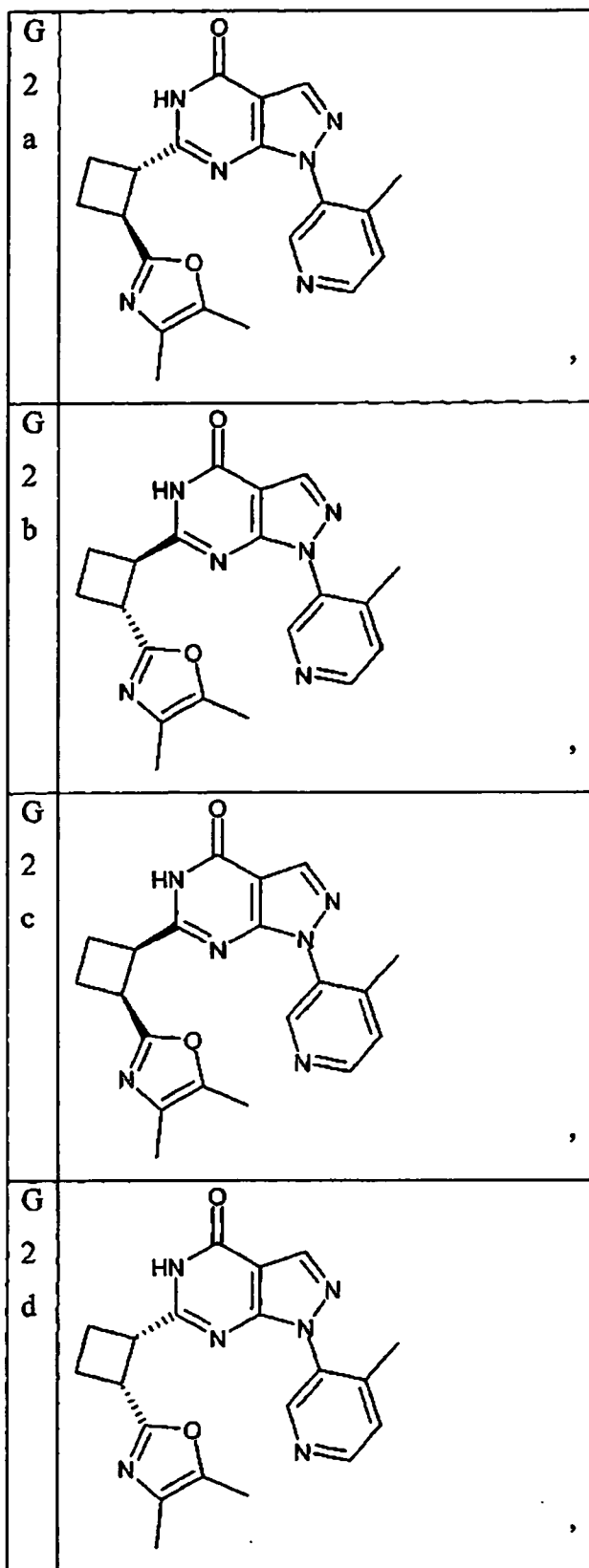


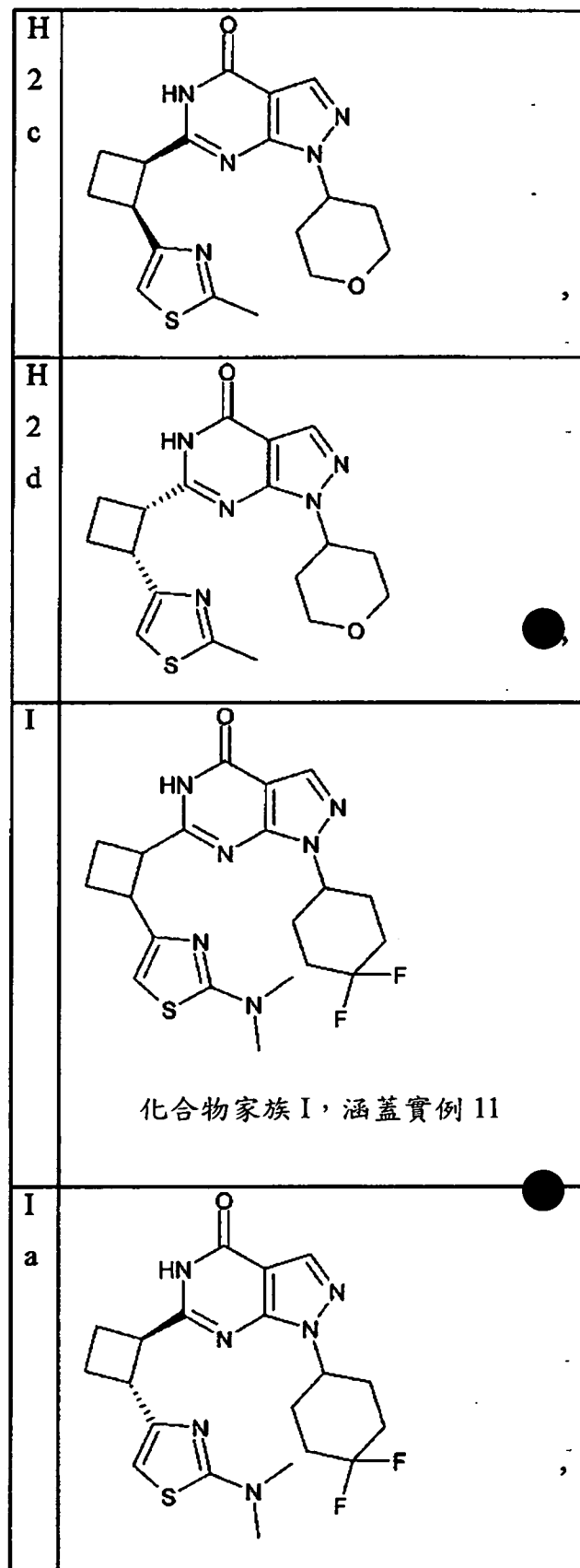
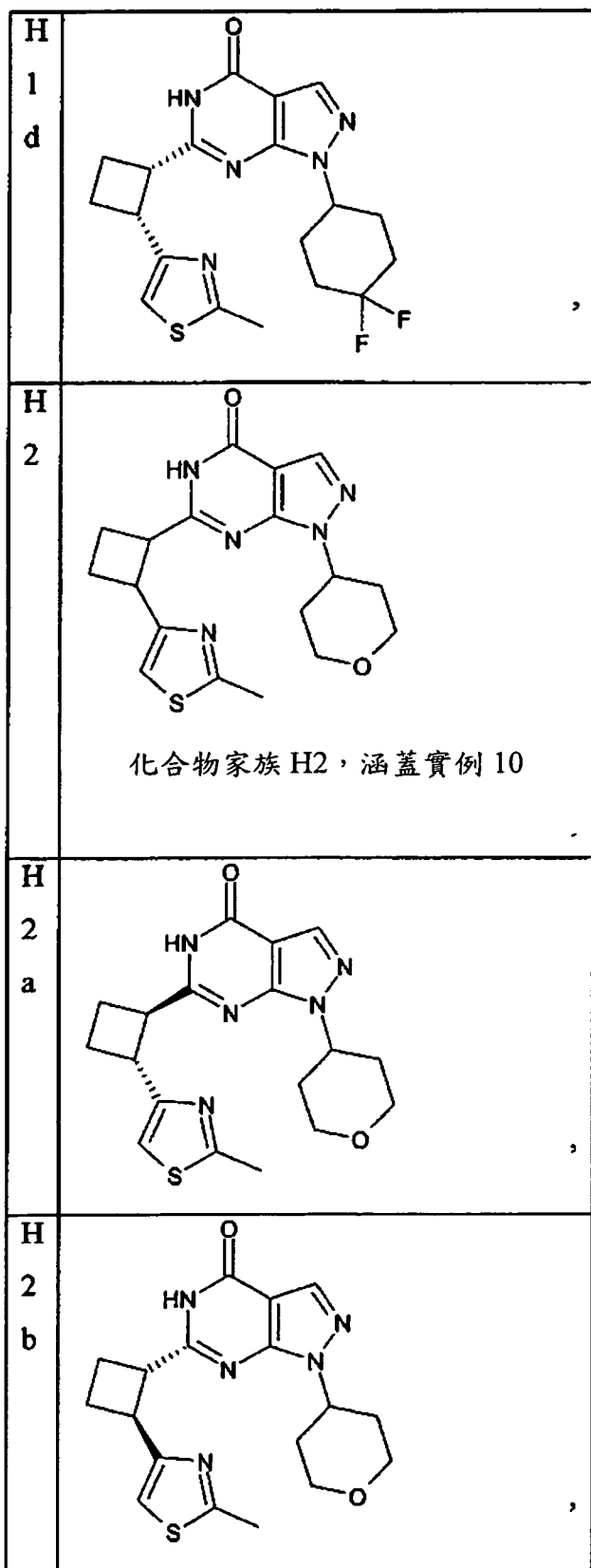


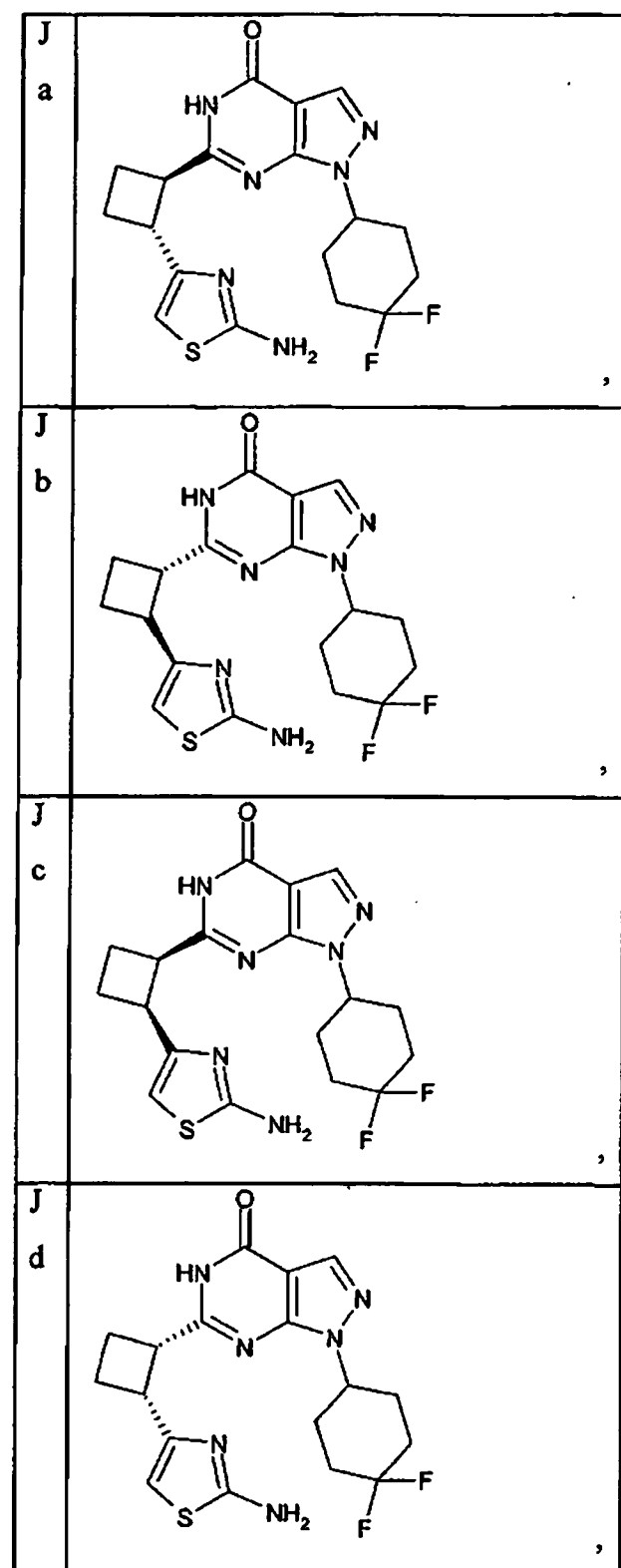
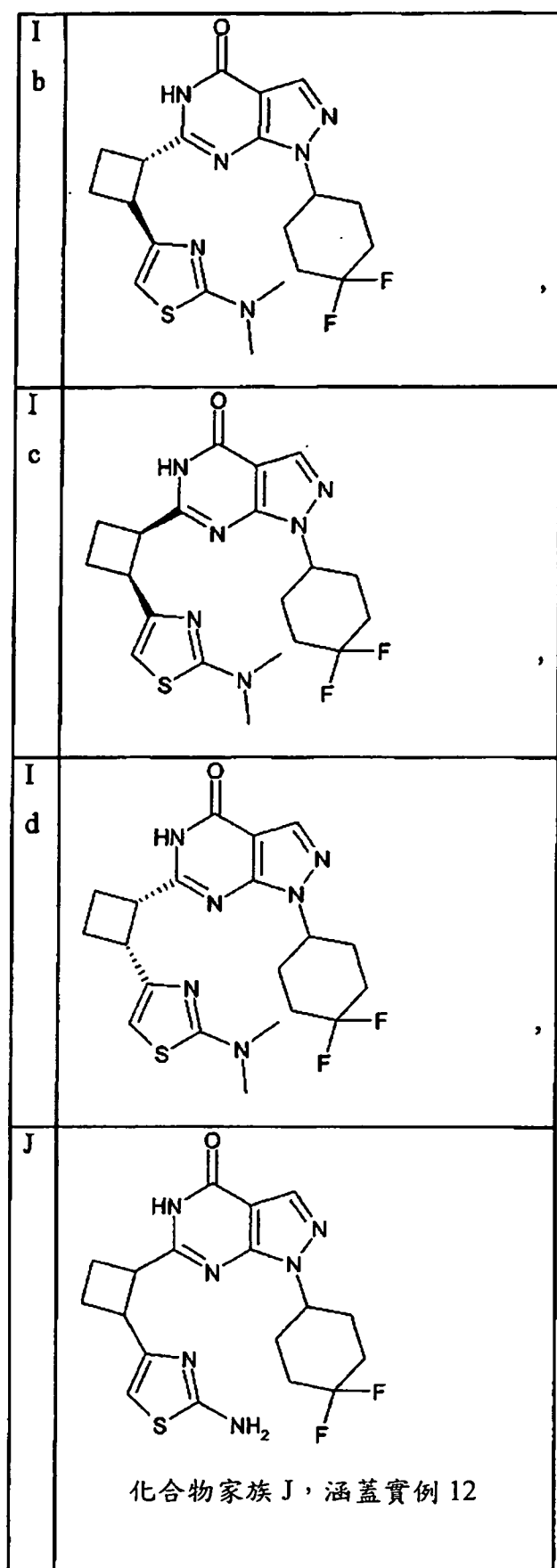


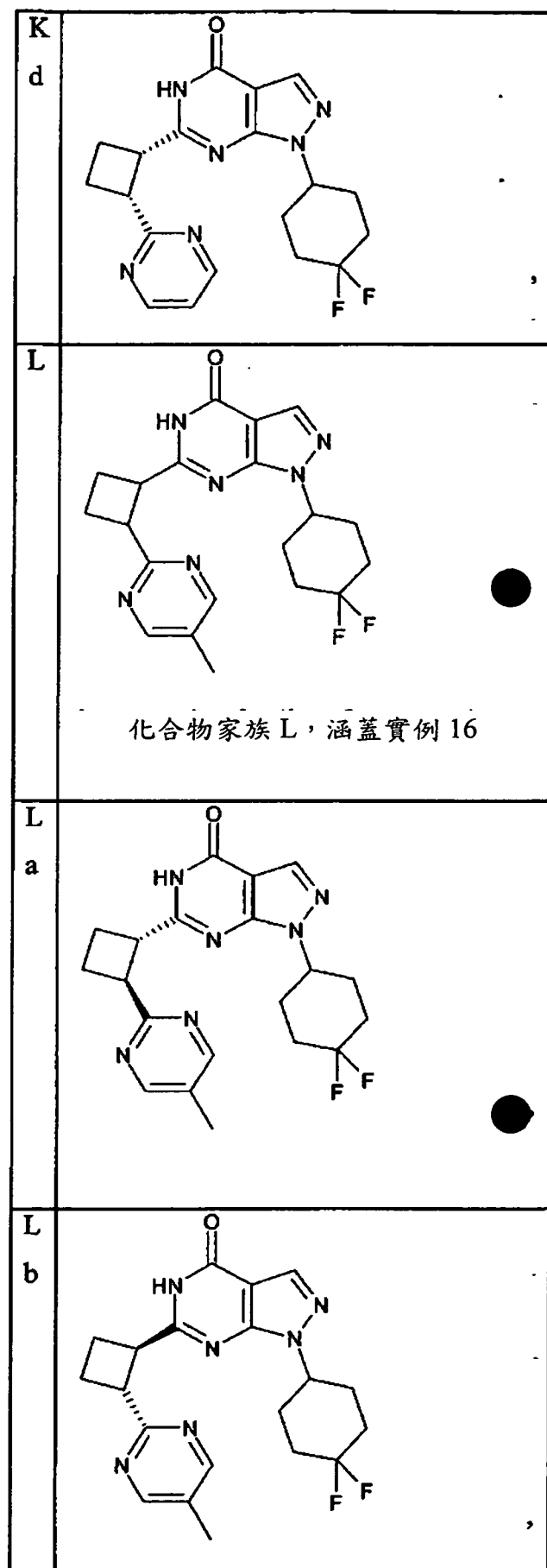
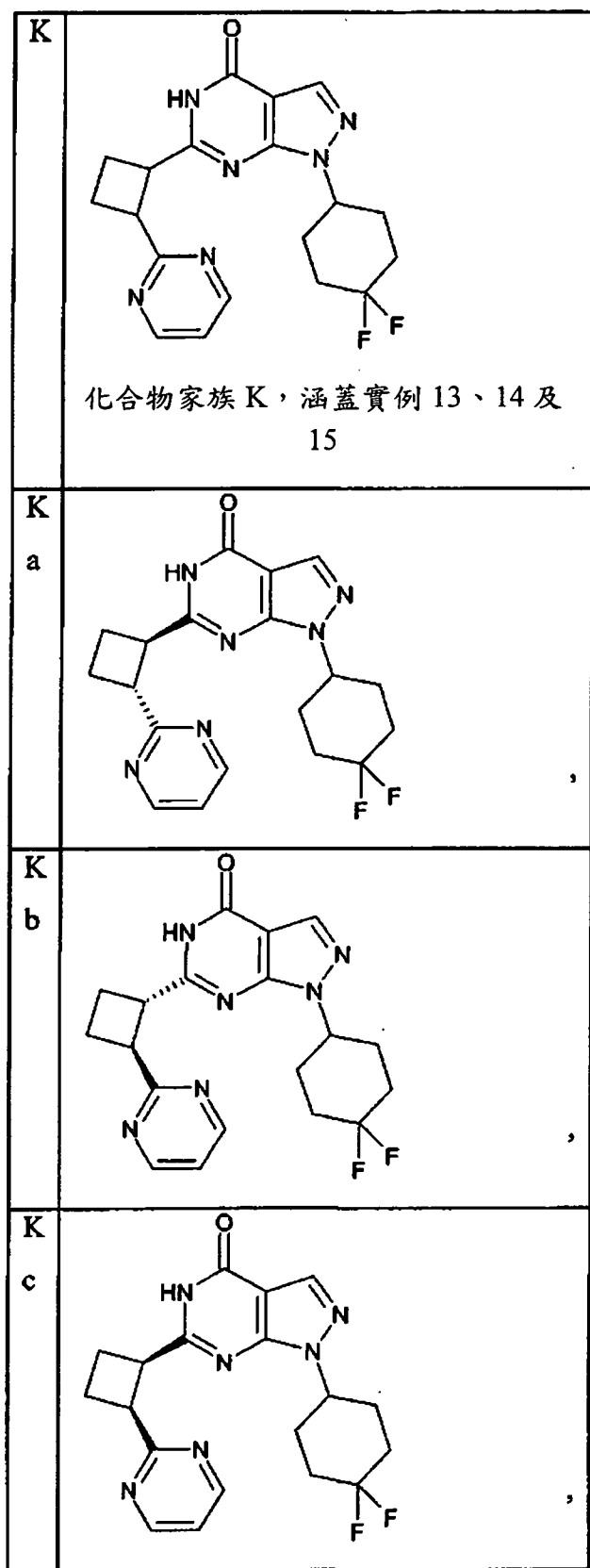


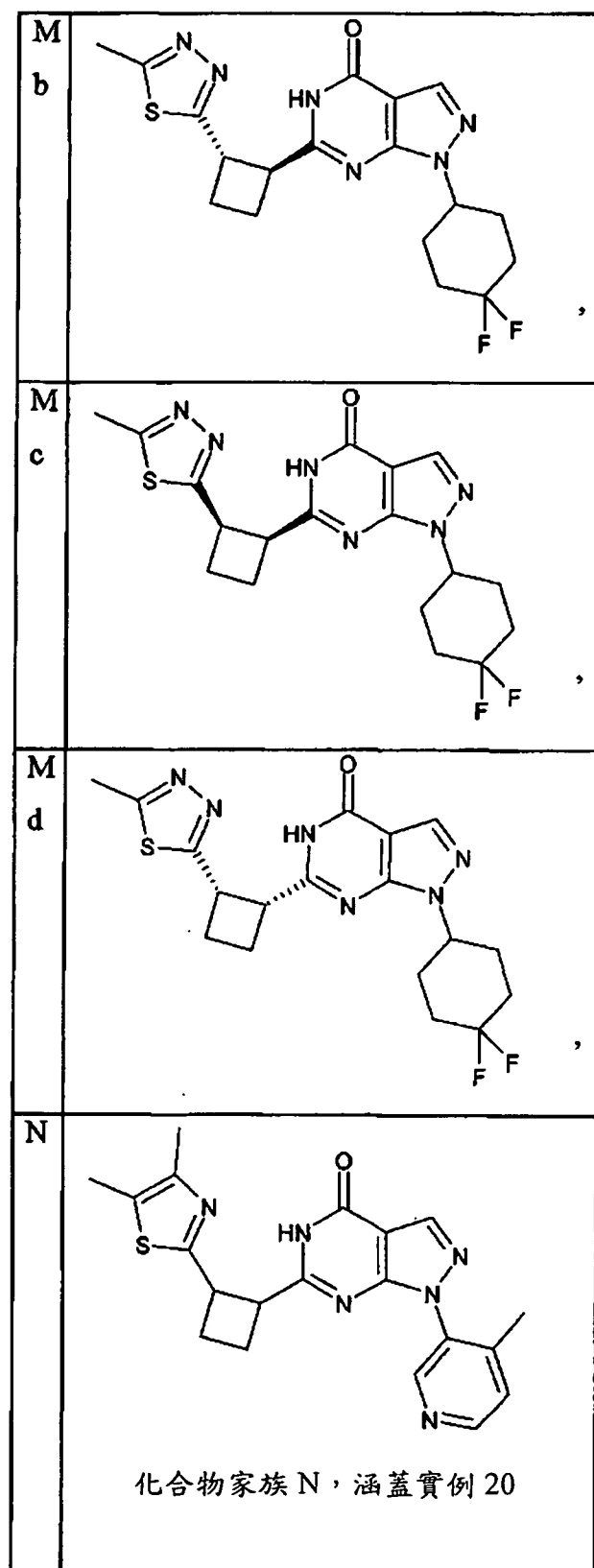
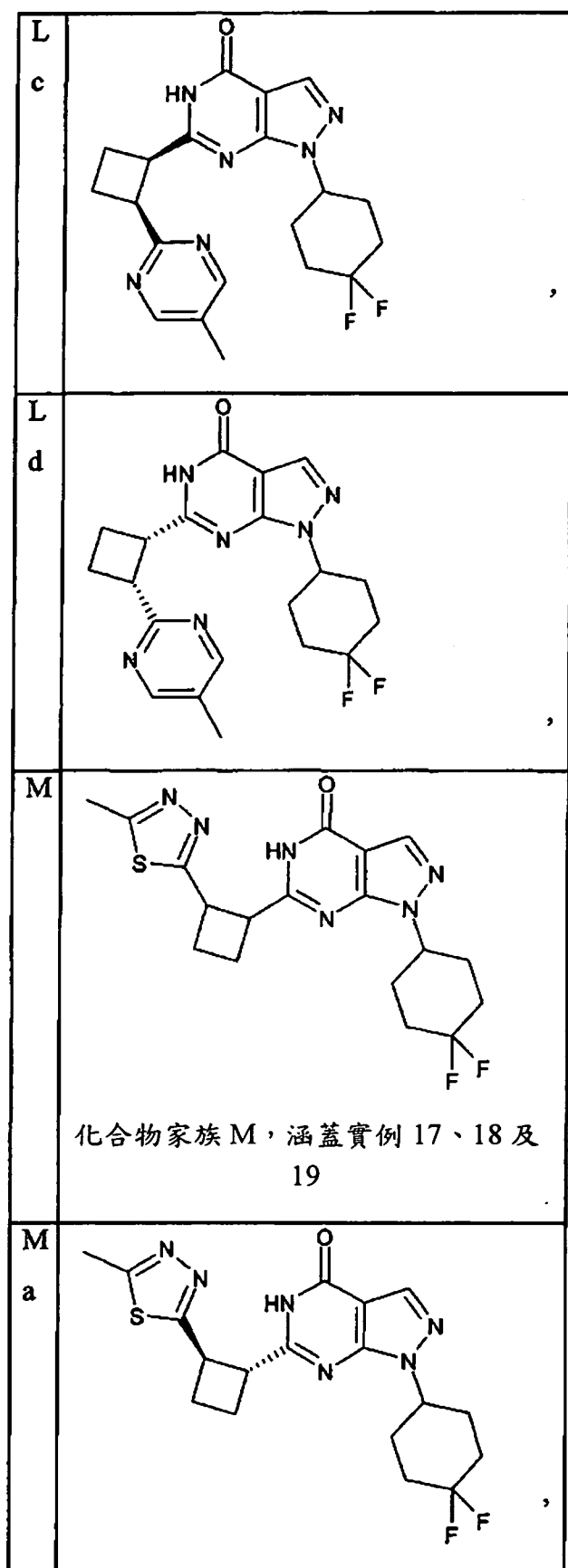


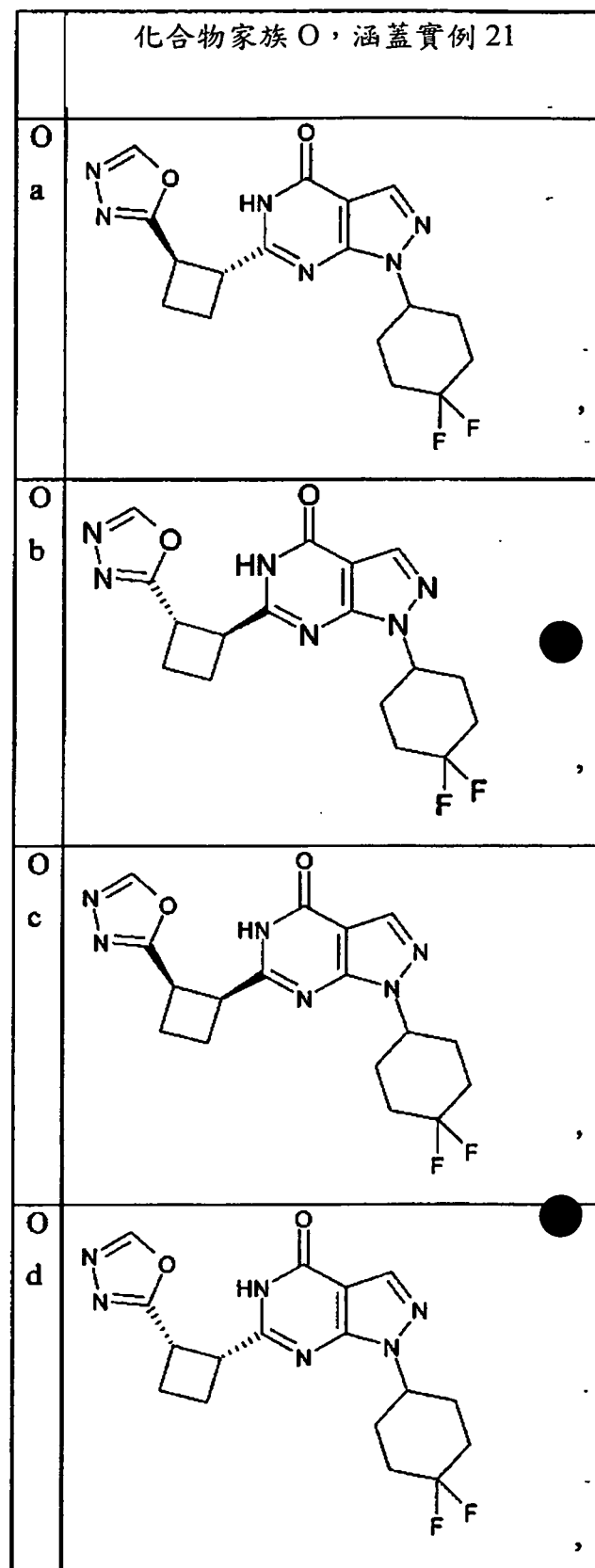
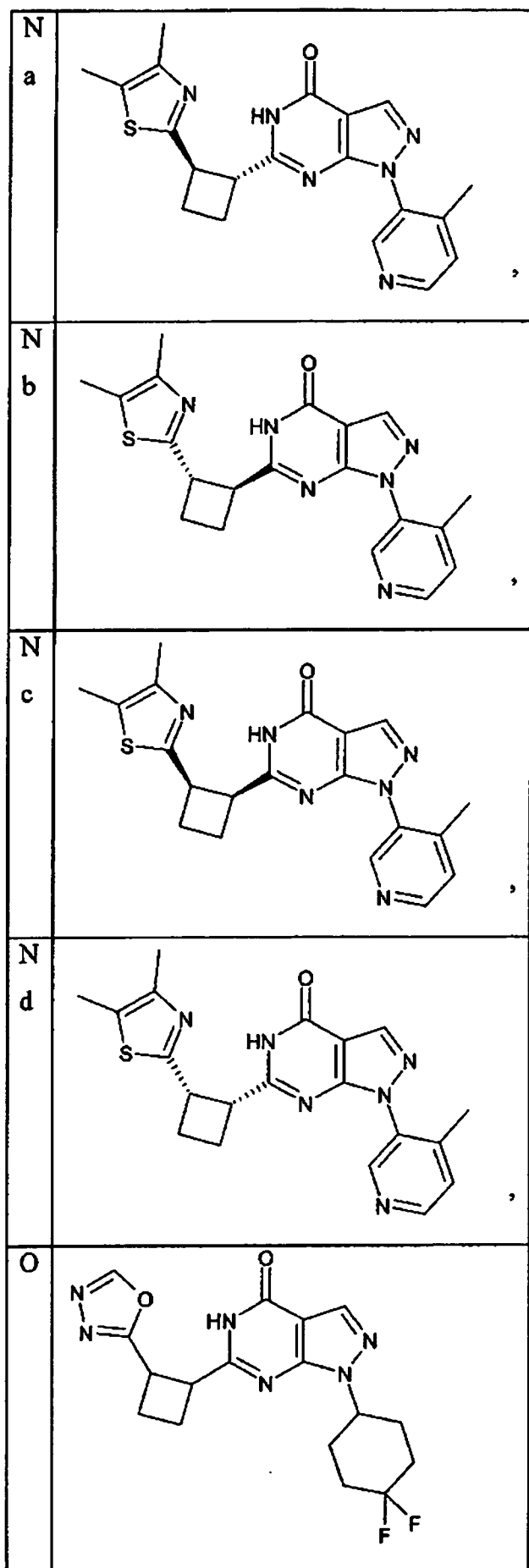


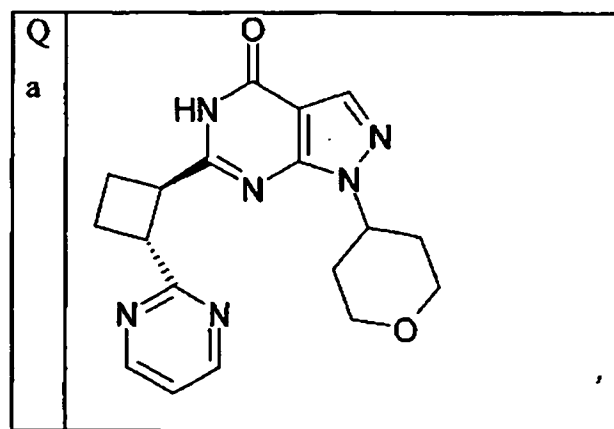
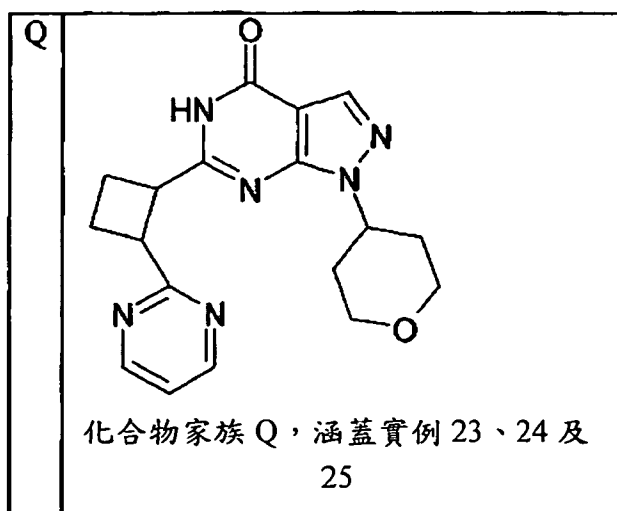
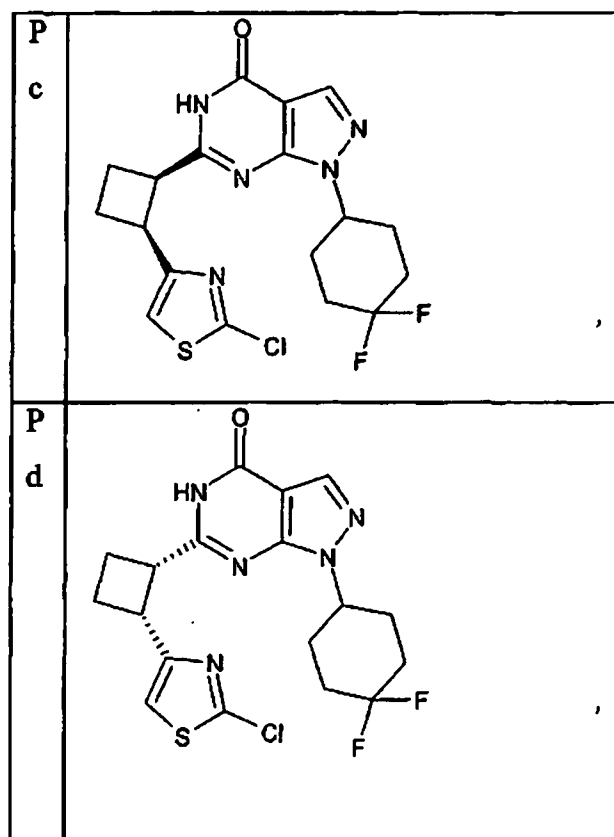
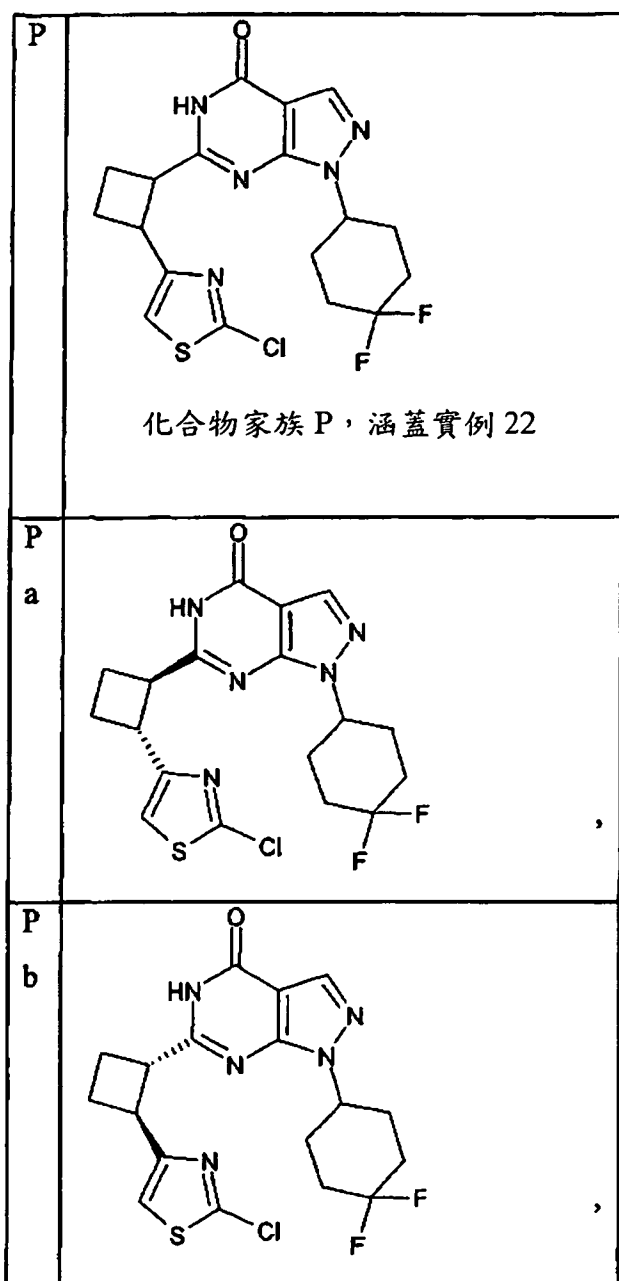


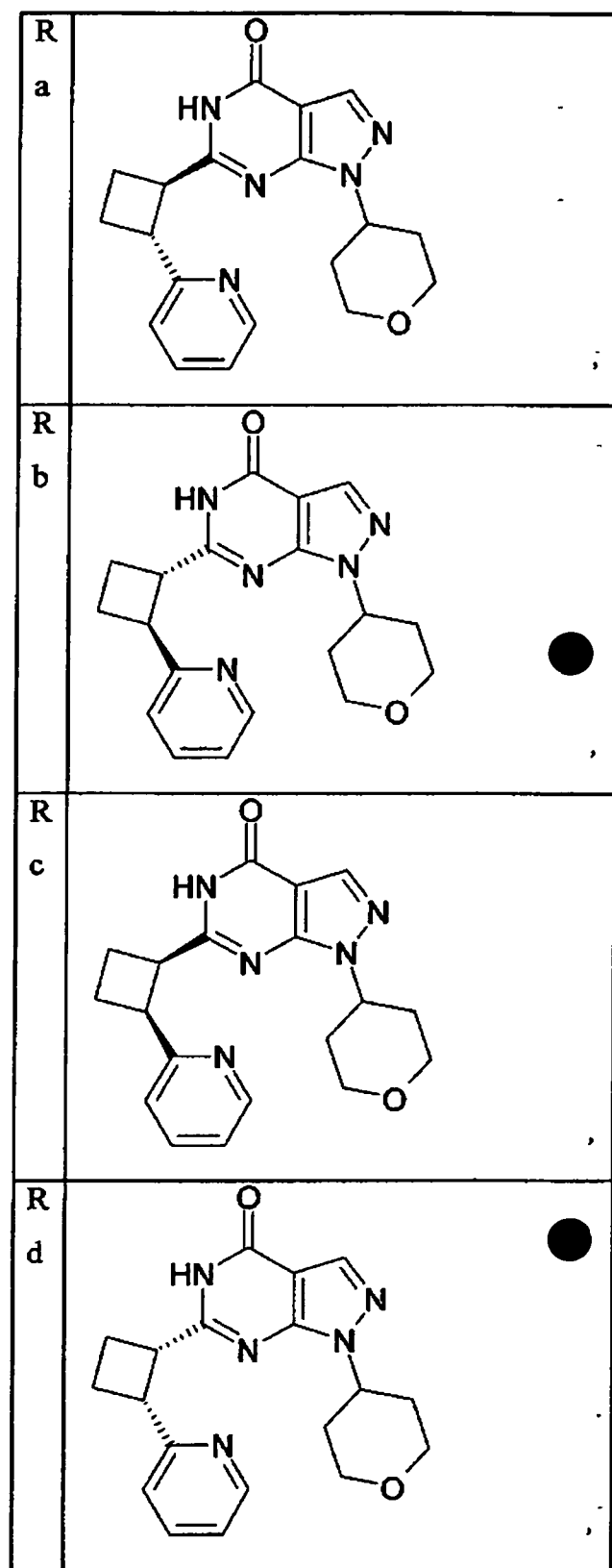
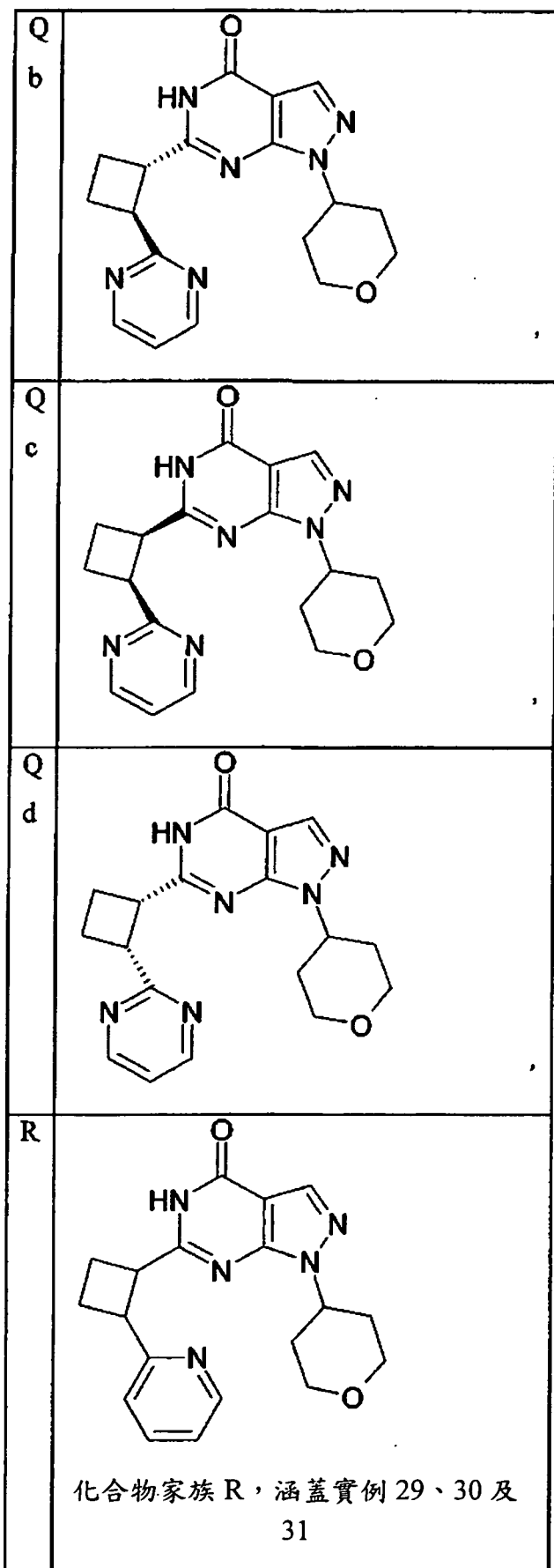




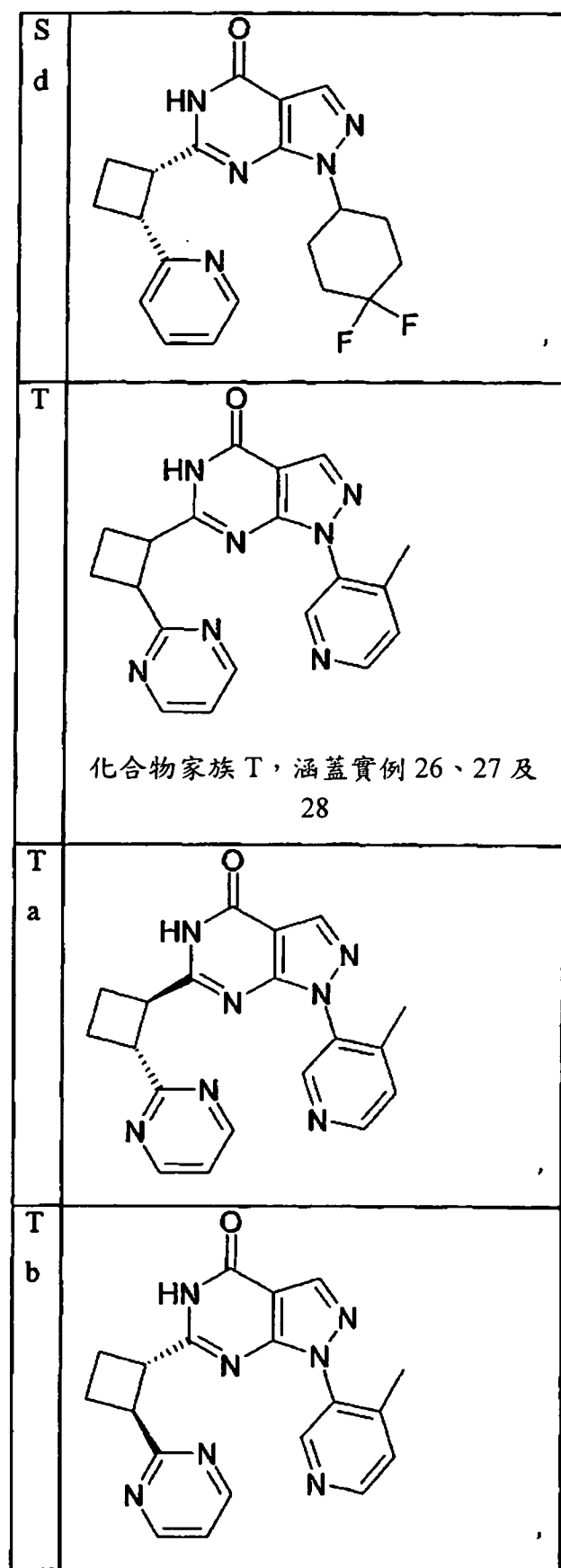
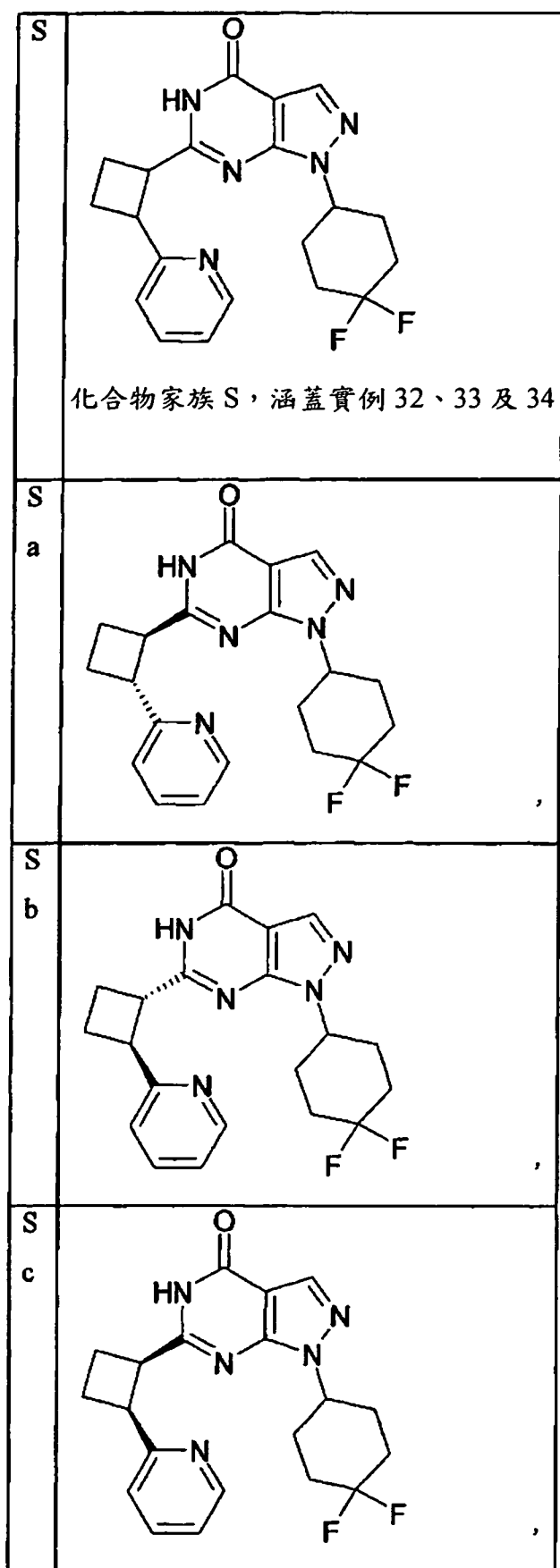


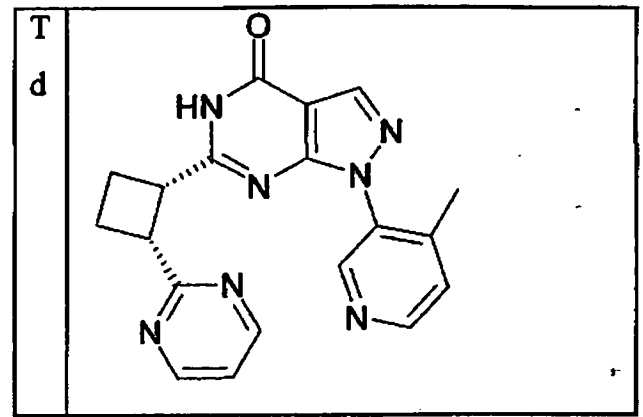
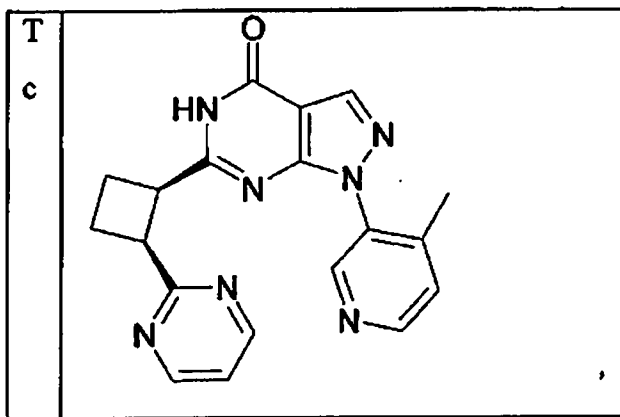










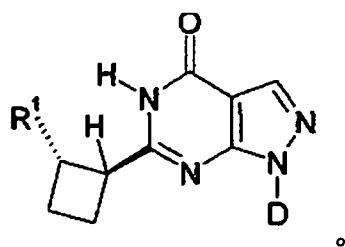


及其鹽，較佳為醫藥上可接受之鹽、其溶劑合物以及其上述鹽之溶劑合物。

在後一化合物群內，相對於環丁基上之取代顯示反式構型之化合物相比於具有順式構型之化合物可能較佳。在可能存在之反式構型化合物中，其中之一可顯示功效優勢。化合物越有效，其越屬於較佳化合物。可區分本發明較佳化合物之另一標準係功效與安全性之平衡，例如對其他PDE家族成員(例如PDE1C)之選擇性。

對於實驗部分之一對反式構型化合物而言，單晶X-射線結構分析揭示，所顯示功效低於其對映異構體之化合物的絕對立體化學係R,R。作為此之結果，具有較高功效之化合物的絕對立體化學係S,S。

對於該化合物，S,S-構型係由通式(II)之以下結構來表示：



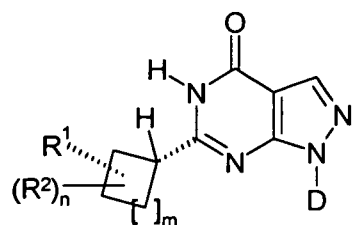
類似地，可以假定，在如實施例25之化合物中，顯示相

同絕對立體化學之該等化合物可能為與屬於相同化合物家族之其他成員相比更具活性者。根據本發明，在相同化合物家族內，更具活性之化合物與較不具活性之化合物相比更佳。化合物家族係就立體化學特性而言僅化學結構不同之化合物群。

不同立體異構體屬於本發明之個別實施例：

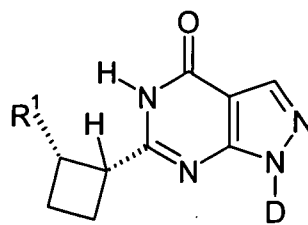
本發明之實施例 26 涉及如實施例 1 至 25 中任一實施例之化合物，其中該化合物顯示以下立體化學特性：

若化合物通常可由式(I)來表示：



(Ia),

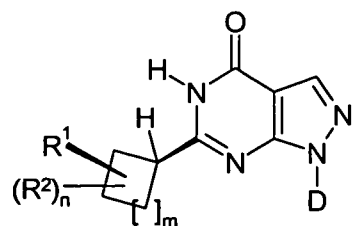
若化合物通常可由式(II)來表示：



(IIa)。

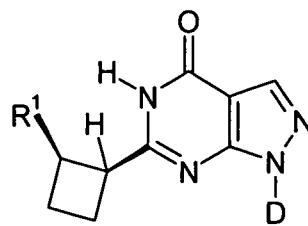
本發明之實施例 27 涉及如實施例 1 至 25 中任一實施例之化合物，其中該化合物顯示以下立體化學特性：

若化合物通常可由式(I)來表示：



(Ib),

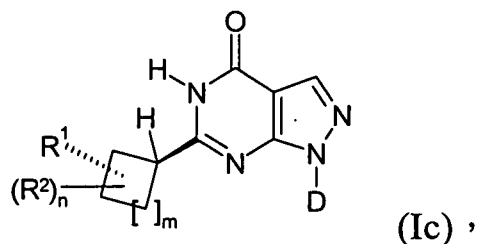
若化合物通常可由式(II)來表示：



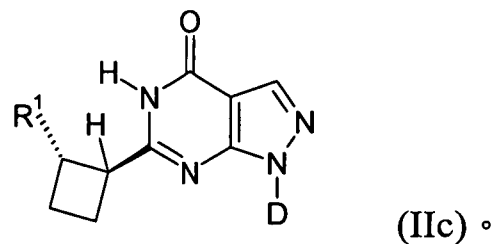
(IIb)。

本發明之實施例 28 涉及如實施例 1 至 25 中任一實施例之化合物，其中該化合物顯示以下立體化學特性：

若化合物通常可由式(I)來表示：

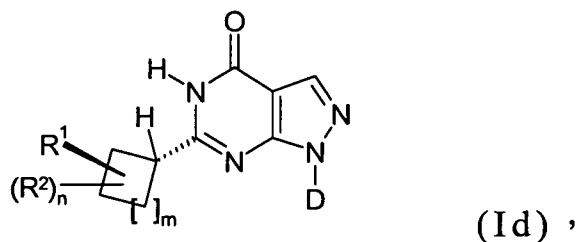


若化合物通常可由式(II)來表示：

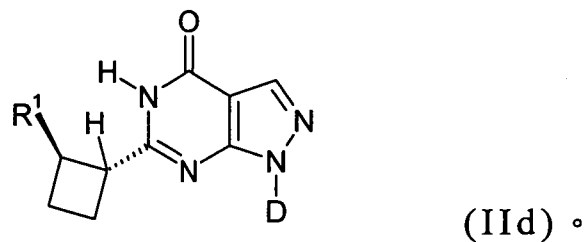


本發明之實施例 29 涉及如實施例 1 至 25 中任一實施例之化合物，其中該化合物顯示以下立體化學特性：

若化合物通常可由式(I)來表示：



若化合物通常可由式(II)來表示：



本發明之實施例 30：本發明之另一組較佳實施例衍生自涉及式 (I) 或 (II) 之化合物之上述實施例中的每一者，就其立體化學特性而言較佳者包括在內，其中

$R^1$  係嘧啶基或吡啶基，較佳為嘧啶-2-基或吡啶-2-基，

$m=1$ ，

$n=0$  且

D 係選自由下列組成之群：環戊基、環己基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、2-、3-及 4-吡啶基，

其中環戊基及環己基可視情況經 1 個或 2 個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$  及  $FH_2C-$ ；較佳地經氟取代；

其中四氫呋喃基、四氫吡喃基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 及 $FH_2C-$ ；

其中吡啶基可視情況經1個、2個、3個或4個、較佳地1個、2個或3個、更佳地1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、氯、溴、 $NC-$ 、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 、 $F_3C-CH_2-$ 及甲基；

其中較佳地D係選自由下列組成之群：4,4-二氟環己-1-基、四氫吡喃基及4-甲基-3-吡啶基

及其鹽，較佳為醫藥上可接受之鹽、其溶劑合物及其上述鹽之溶劑合物。

對於實施例1至30中之每一者：當D可為四氫呋喃基時，其較佳為四氫呋喃-3-基；當D可為四氫吡喃基時，其較佳為四氫吡喃-3-基或四氫吡喃-4-基，更佳為四氫吡喃-4-基。

對於實施例1至30中之每一者：雜芳基 $R^1$ 較佳經由其碳環原子結合至環烷基，該環烷基附接至吡啶并嘧啶酮骨架之6位。根據通式(I)，該環烷基可為環丁基或環戊基；根據通式(II)，該環烷基係環丁基。

#### 術語及定義

本文未明確定義之術語應具有熟習此項技術者根據本揭示內容及上下文針對該等術語所給出之含義。實例包括特定取代基或原子係以其1個或2個字母代碼來表示，例如H

代表氫，N代表氮，C代表碳，O代表氧，S代表硫及諸如此類。視情況但非強制性的，字母後接一連字號以表示鍵。除非說明相反之情形，否則本說明書中所用之下列術語皆具有所指定含義並遵守下列規約。

在下文所定義基團(group、radical)或部分中，碳原子之數量通常在基團之前指明，例如，C<sub>1-6</sub>烷基意指具有1個至6個碳原子之烷基(alkyl group)或烷基基團(alkyl radical)。通常，對於包含兩個或更多個亞基團(subgroup)之基團，最後命名之基團係基團附接點，例如，「(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-」意指式(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-之單價基團，其經由其氮原子附接(即二甲基胺基-取代基)。若取代基術語以減號或連字號(即，-)開始或結束，則該符號強調附接點，如在上述實例(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-中，其中N連接至二甲基胺基係取代基之基團。除非下文另有說明，否則參照術語之習用定義且在所有式及基團中皆假定並達成習用穩定原子價。

通常，若在給定上下文下明確定義術語，則相比於該段落中概述之較一般定義應以該等具體定義為準。

通常，除非在化合物名稱或結構中明確指出特定立體化學或同分異構形式，否則意欲包括所有「互變異構形式及同分異構形式及混合物」，無論化學結構或化合物之個別幾何異構體或光學異構體或同分異構體之外消旋或非外消旋混合物。以具體定義為準。

「取代」：本文所用之術語「經取代」明確地或含蓄地意指指定原子上之任一或多個氫經取代基之指示群之成員

替換，條件係不超過指定原子之正常化合價。在取代基經由雙鍵(例如酮基取代基)結合之情形下，該取代基替換指定原子上之兩個氫原子。該取代應產生穩定的化合物。在此上下文中，「穩定的」較佳意指自醫藥觀點來看化合物在化學上及物理上足夠穩定以用作醫藥組合物之活性醫藥成份。若未定義取代基，則其應為氫。所謂術語「視情況經取代」意指對應基團經取代或未經取代。相同基團之取代基可「彼此獨立地進行選擇」之描述意指對應取代基可相同或可不同。

片語「醫藥上可接受的」在本文中用以指在合理藥學判斷範圍內適於與人類及動物組織接觸使用且無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且與合理得益/風險比率相應之化合物、物質、組合物及/或劑型。

本發明化合物之「醫藥上可接受之鹽」亦為本發明之標的物。術語「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由製備母體化合物之酸式鹽或鹼式鹽(較佳為加成鹽)來對其加以修飾。醫藥上可接受之鹽的實例包括(但不限於)本發明化合物之鹼性殘基/部分(例如胺基官能團)之無機或有機酸鹽；本發明化合物內之酸性殘基/部分可與鹼或有機鹼形成鹽。醫藥上可接受之鹽包括(例如)母體化合物之自無毒性無機酸或有機酸形成之習用無毒性鹽或四級銨鹽。例如，此等習用無毒性鹽包括衍生自無機酸(例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸及諸如此類)之鹽；及自有機酸(例如，乙酸、丙酸、琥珀

酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、巴莫酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙磺酸及諸如此類)製備之鹽。

與鹼之生理上可接受之鹽亦可包括與習用鹼之鹽，例如(作為實例且較佳地)，鹼金屬鹽(例如鈉鹽及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽及鎂鹽)及氨、具有1個至16個C原子之有機胺，例如(作為實例且較佳地)，乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙基胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己基胺、二甲基胺基乙醇、普魯卡因(procaine)、二苄基胺、N-甲基-嗎啉、脫氫樞胺、精胺酸、離胺酸、乙二胺及甲基六氫吡啶及諸如此類。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自具有鹼性或酸性特性之母體化合物來合成。通常，該等鹽可藉由使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量之合適鹼或酸在水或有機溶劑或兩者之混合物中反應來製備；通常，諸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水性介質較佳。

「前藥」被認為係經設計以在將該前藥投與哺乳動物個體時在活體內釋放本發明之生物活性化合物的化合物。本發明化合物之前藥係藉由以在生理條件下修飾重新轉化成原有官能團之方式對存在於本發明化合物中之官能團進行修飾來製備。應瞭解，本發明化合物之前藥亦為本發明之

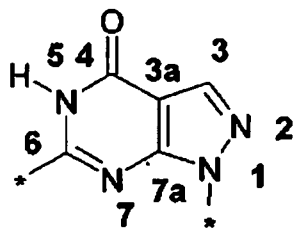


標的物。

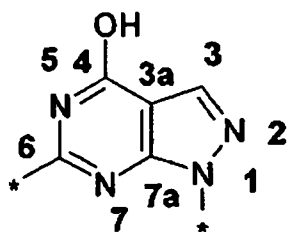
「代謝物」被認為係本發明化合物之在活體內形成之衍生物。活性代謝物係引起藥理學效應之代謝物。應瞭解，本發明化合物之代謝物、特定言之活性代謝物亦為本發明之標的物。

一些化合物可形成「溶劑合物」。對於本發明而言，術語「溶劑合物」係指呈固態或液態形式之藉由與溶劑分子配位而形成複合物之化合物形式。水合物係以水發生配位之特定溶劑合物形式。根據本發明，該術語較佳用於固體溶劑合物，例如非晶型或更佳地結晶溶劑合物。

「骨架」：本發明化合物之骨架係以如下核心結構來表示。環成員原子之位置編號以粗體指示：



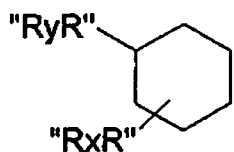
熟習此項技術者應明瞭，該骨架可藉由其互變異構「烯醇」形式來描述



在本發明上下文中，骨架之兩種結構示意圖均應視為本發明之標的物，即使僅存在該兩種示意圖中之一種。不意

欲限制或約束，據信對於大多數化合物而言，在室溫條件下及此外在包含該等化合物之醫藥組合物之相關條件下，互變異構形式之平衡取決於吡啶并嘧啶-4-酮示意圖之側。因此，所有實施例皆以吡啶并嘧啶-4-酮衍生物或更準確地以吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮衍生物之形式給出。

「鍵」：若在環系統或所定義基團之化學式內，取代基直接連接至下式中之原子或諸如「RyR」等基團，則此意指取代基僅附接至對應原子。然而，若來自諸如「RxR」等另一取代基的鍵未明確連接至環系統之原子，而是經繪製朝向環或基團之中心，則除非另有說明，否則此意指該取代基「RxR」可連接至環系統/基團之任何有意義的原子。



鍵符號「-」(=減號)或符號「-\*」(=減號後有一星號)代表取代基藉以結合至分子/骨架之對應其他部分的鍵。在減號似乎不足夠清晰之情形下，可向鍵符號「-」添加星號以確定該鍵與分子/骨架之對應主要部分的附接點。

術語「C<sub>1-6</sub>-烷基」表示具有1個至6個C原子之飽和的具支鏈或無支鏈烴基團。該等基團之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、正己基、異己基。該定義適於在無另外定義之情形下在本說明書內之任

一合理上下文中「烷基」之使用。

術語「C<sub>3-7</sub>-環烷基」表示具有3個至7個C環原子之飽和單環狀基團。較佳者係5員或6員環烷基。除碳原子外無其他環原子。該等基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基。該定義適於在無另外定義之情形下在本說明書內之任一合理上下文中之「環烷基」。

本申請案中所用之術語「雜芳基」表示雜環狀、單環狀芳香族環系統，其在環系統本身內除包括至少一個C原子外亦包括一或多個獨立地選自N、O及/或S之雜原子。較佳者係具有1個至3個雜原子或1個至2個雜原子或1個雜原子之雜芳基。較佳之雜原子係N。

術語「吡啶基(pyridyl)」定義吡啶取代基，有時亦稱為吡啶基(pyridinyl)。

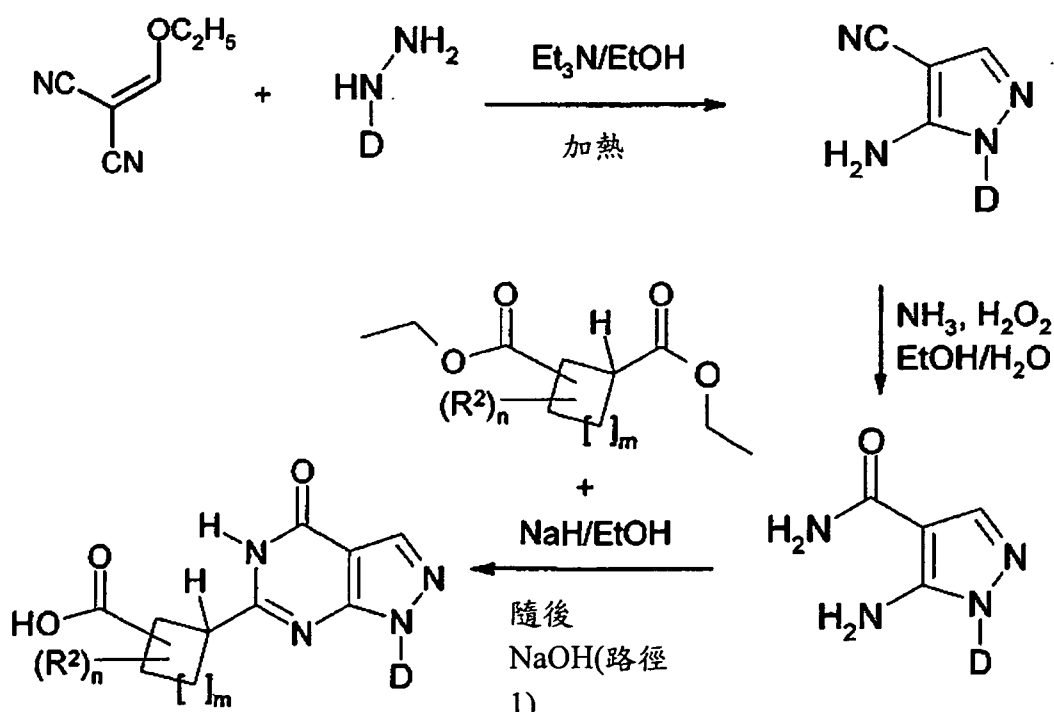
本文所用之諸如「預防(prevention或prophylaxis)」、「預防性治療(prophylactic treatment或preventive treatment)」等表述應理解為同義，且意指發生上文所提及病狀之風險降低，尤其在對於該等病狀或對應既往症具有高風險之患者中。因此，本文所用之表述「疾病之預防」意指在疾病臨床發作之前管控及照護具有發生該疾病之風險的個體。預防之目的係防止發生疾病、病狀或病症，且包括投與活性化合物以預防或延遲症狀或併發症之發作及預防或延遲相關疾病、病狀或病症之發生。該預防性治療之成功係以統計學方式由與不實施預防性治療之具有發生該病狀之風險之患者群體相比相同患者群體內該病狀之發生率降低來

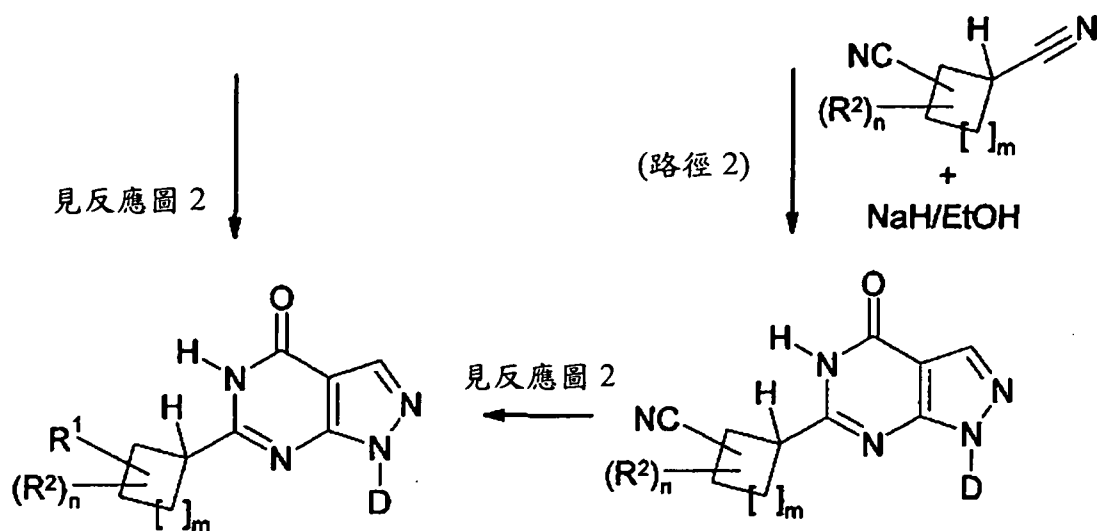
反映。

表述「治療」或「療法」較佳意指對已以表現、急性或慢性形式發生一或多種該等病狀之患者(例如,較佳為人類)的治療性治療,其包括旨在減輕特定適應症之症狀的症狀性治療;或旨在盡可能地逆轉或部分逆轉病狀或延遲適應症進展之病因性治療,此端視病狀及其嚴重程度而定。因此,本文所用之表述「疾病之治療」意指管控及照護已發生疾病、病狀或病症之患者。治療之目的係與疾病、病狀、病症或其症狀作鬥爭。治療包括投與活性化合物以消除或控制疾病、病狀或病症以及減輕與該疾病、病狀或病症有關之症狀或併發症。

以下反應圖以實例方式概括繪示如何製造本發明化合物。若在反應圖之上下文中未另外定義,則縮寫的取代基可如對於式(I)實施例所定義:

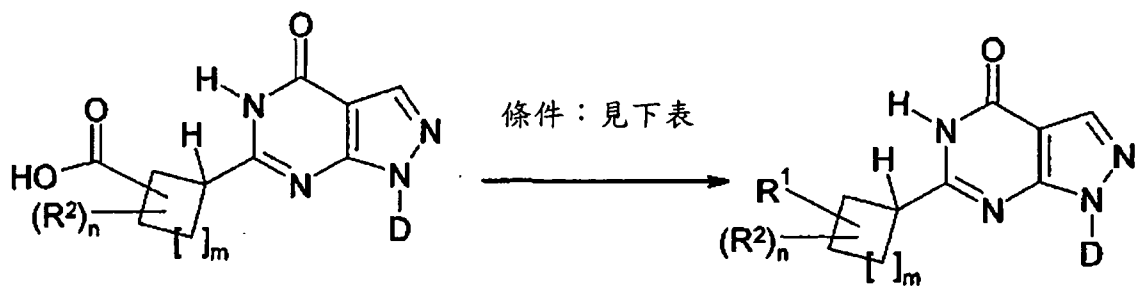
反應圖 1





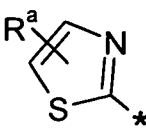
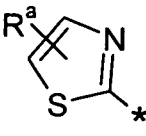
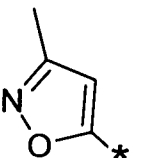
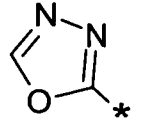
反應圖 1：在第一步驟中，藉由在諸如乙醇等合適溶劑中於鹼(例如三乙胺)存在下加熱使 2-乙氧基亞甲基-丙二腈與經單取代胍縮合，以形成對應 5-胺基-1H-吡唑-4-甲腈。在第二步驟中，藉由(例如)用氨(25%水溶液)及過氧化氫(35%水溶液)處理乙醇溶液將該等化合物轉化成對應醯胺。在第三步驟中，在鹼性條件(例如存於乙醇中之氫化鈉)下邊加熱邊添加二羧酸二酯，隨後添加氫氧化鈉水溶液，產生 4-酮基-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-6-基經取代羧酸(路徑 1)。如反應圖 2 中所述將其羧酸官能團轉化成雜芳基，得到最終產物吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-酮。或者，在第三步驟中，可藉由在鹼性條件(例如存於乙醇中之氫化鈉)下加熱自二腈合成 4-酮基-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-6-基經取代腈(路徑 2)。如反應圖 3 中所述將腈官能團進一步轉化成雜芳基取代基，得到最終產物吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-酮[參照，例如，A. Miyashita 等人，*Heterocycles* 1990, 31, 第 1309 頁及其後各頁]。

反應圖 2

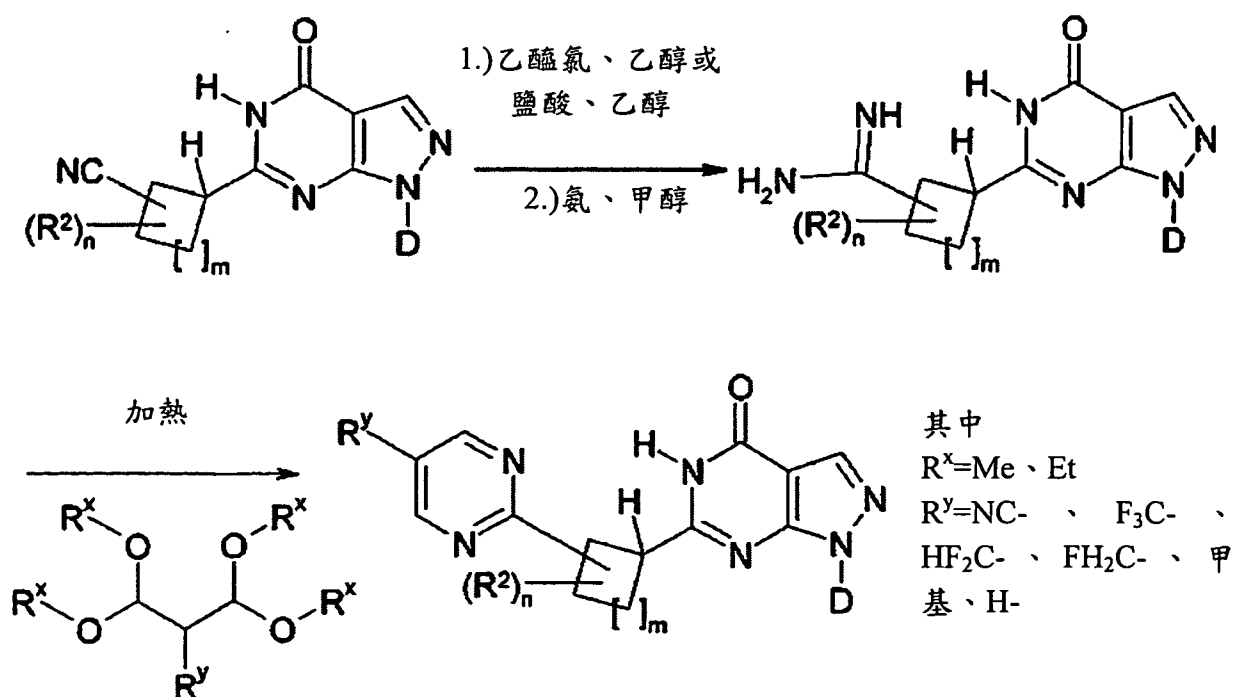


反應圖 2：在下表中所列示條件下處理 4-酮基-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-6-基經取代羧酸以形成最終產物經雜芳基取代之吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-酮。R<sup>a</sup>係 R<sup>1</sup>之取代基。

如反應圖2中所提及之條件	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup>
1.) 與 HATU 及 DIPEA、隨後甲醯肼反應。 2.) 在 THF 中在升高溫度下用 Lawesson 試劑處理。		H-、F <sub>3</sub> C-、HF <sub>2</sub> C-、FH <sub>2</sub> C-、甲基
1.) 在 THF 中與草醯氯反應，隨後用三甲基甲矽烷基重氮甲烷、繼之存於二噁烷中之鹽酸處理。 2.) 在 EtOH 中與硫代醯胺反應。		H-、F <sub>3</sub> C-、HF <sub>2</sub> C-、FH <sub>2</sub> C-、甲基
1.) 在 THF 中與草醯氯反應，隨後用三甲基甲矽烷基重氮甲烷、繼之存於二噁烷中之鹽酸處理。 2.) 在 EtOH 中與硫脲反應。		H-、F <sub>3</sub> C-、HF <sub>2</sub> C-、FH <sub>2</sub> C-、甲基
3.) 在 THF 中與草醯氯反應，隨後用三甲基甲矽烷基重氮甲烷及存於二噁烷中之鹽酸處理。 4.) 在 EtOH 中與硫脲反應。		H <sub>2</sub> N-、(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-
1.) 與 TBTU 及 DIPEA、隨後 2-胺基-乙醇反應。 2.) 在二氯甲烷中用戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin Periodinane)氧化。 3.) 在 DME 中在升高溫度下用 Burgess 試劑處理。		H-、NC-、F <sub>3</sub> C-、HF <sub>2</sub> C-、FH <sub>2</sub> C-、甲基
1.) 與 TBTU 及 DIPEA、隨後 2-胺基-酮鹽酸鹽反應。		H-、NC-、F <sub>3</sub> C-、HF <sub>2</sub> C-、FH <sub>2</sub> C-、

2.) 在DME中在升高溫度下用Burgess試劑處理。		甲基
1.) 與TBTU及DIPEA、隨後2-胺基-乙醇反應。 2.) 在二氯甲烷中用戴斯-馬丁過碘烷氧化。 3.) 在THF中在升高溫度下用Lawesson試劑處理。		H-、NC-、F <sub>3</sub> C-、 HF <sub>2</sub> C-、FH <sub>2</sub> C-、 甲基
1.) 與TBTU及DIPEA、隨後2-胺基-酮鹽酸鹽反應。 2.) 在THF中在升高溫度下用Lawesson試劑處理。		H-、NC-、F <sub>3</sub> C-、 HF <sub>2</sub> C-、FH <sub>2</sub> C-、 甲基
1.) 與TBTU及DIPEA、隨後1,2-二甲基-羥胺鹽酸鹽反應。 2.) 與分別自丙-2-酮肟及正丁基鋰製備之混合物反應，隨後用存於THF /水中之硫酸處理。		-
1.) 與TBTU及DIPEA、隨後胼水合物反應。 2.) 在升高溫度下用三乙氧基甲烷處理。		-

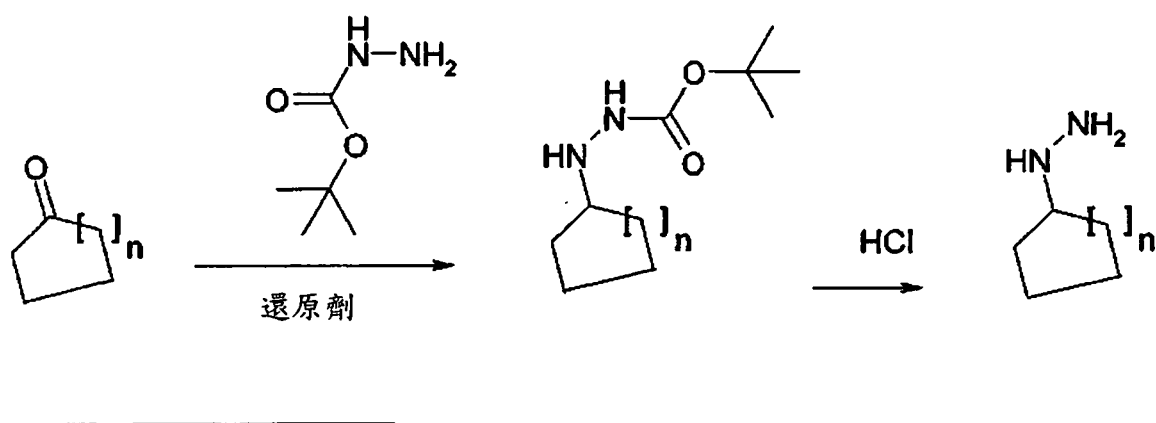
反應圖 3

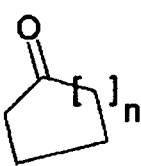


反應圖 3：將 4-酮基-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基經取代脞與甲醇混合並用乙醯氯處理，或者另一選擇為，與存於乙醇中之鹽酸飽和溶液混合。在第二步驟中，用存於甲醇中之氯溶液處理中間體以形成對應脞。與 1,1,3,3-四烷氧基丙烷反應獲得最終產物經嘧啶-2-基取代之吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。

製備吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮之其他替代方法已為熟習此項技術者所習知，且同樣可用於合成本發明化合物(參見，例如：P. Schmidt等人，*Helvetica Chimica Acta* 1962, 189, 第1620頁及其後各頁)。

反應圖 4



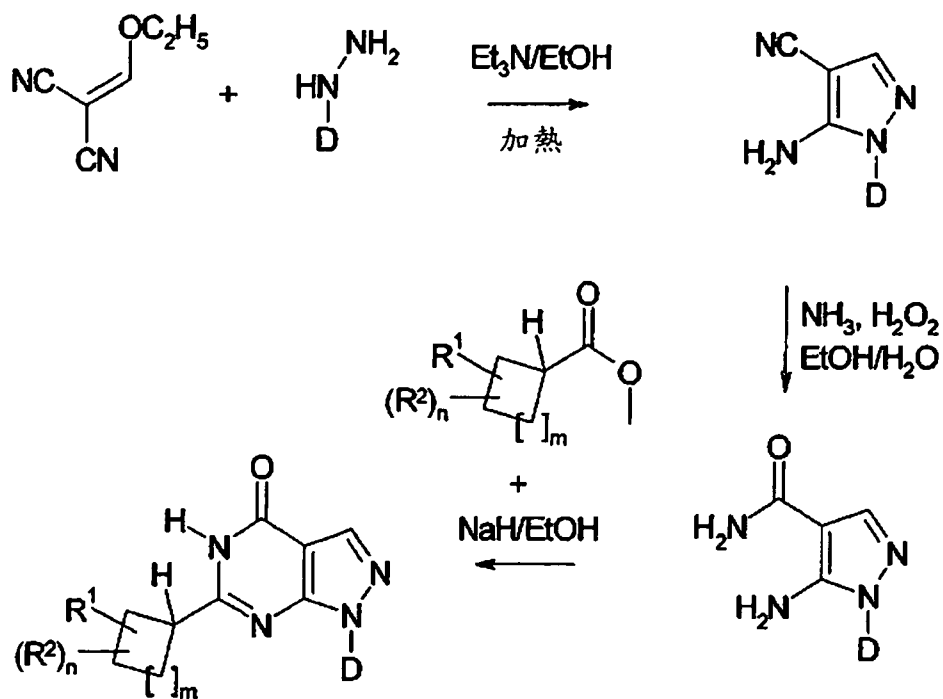
其中  係如式(I)中所定義之視情況經取代之環戊基或環己基。因此，n=1 或 2

反應圖 4：如反應圖 4 中所示，在反應圖 1 之步驟 1 中使用之經單取代脞衍生物可藉由用脞甲酸第三丁基酯還原胺化酮隨後實施去保護步驟來製備，其中 D 係如通式 (I) 中所定義之環戊基或環己基 [參照，例如，J.W. Timberlake 等人，



「*Chemistry of Hydrazo-, Azo- and Azoxy Groups*」; Patai, S. 編輯; 1975, 第4篇; S. C. Hung 等人, *Journal of Organic Chemistry* 1981, 46, 5413-5414]。

反應圖5

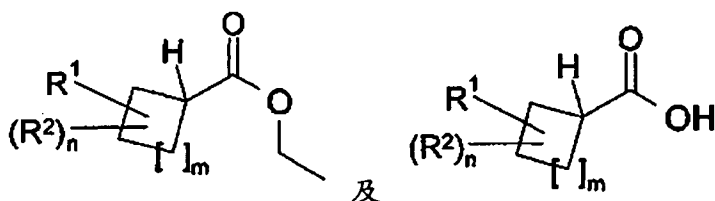


反應圖5：如反應圖1中所述，在第一步驟中，藉由在諸如乙醇等合適溶劑中於鹼(例如三乙胺)存在下加熱使2-乙氧基亞甲基-丙二腈與經單取代脒縮合，以形成對應5-氨基-1H-吡唑-4-甲腈。在第二步驟中，藉由(例如)用氨(25%水溶液)及過氧化氫(35%水溶液)處理乙醇溶液將該等化合物轉化成對應醯胺。在第三步驟中，在鹼性條件(例如存於乙醇中之氫化鈉)下邊加熱邊添加經 $R^1$ 及 $R^2$ 取代之環丁基或環戊基羧酸酯，產生最終的吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮作為最終產物[參照，例如，A. Miyashita等人, *Heterocycles* 1990, 31, 第1309頁及其後各頁]。在實驗部分(實例29至

32)中針對R<sup>1</sup>係吡啶基，m係1且n係0對該程序予以更詳細闡述。

更多資訊亦可參見：

- WO 2004/099210(尤其第9頁最後一段至第14頁第8列，其以引用方式併入本文中)，
- 關於D係四氫吡喃基之化合物之一般製造，更多資訊可參見WO2009/121919，尤其第120至125頁及其實驗部分(以引用方式併入本文中)，
- 關於D係4,4-二氟環己基，更多資訊可參見WO 2010/026214，尤其第59至63頁及其實驗部分(以引用方式併入本文中)，
- 及本說明書之實驗部分(實例性實施例)。後者特定言之係關於以下兩個結構單元之製造：



### 治療方法

本發明係關於被認為可有效治療疾病之化合物。本發明化合物係磷酸二酯酶9A之有效且選擇性抑制劑，且可用於研發藥劑。該等藥劑應較佳用於治療抑制PDE9A可提供治療、預防或疾病緩和效果之疾病。較佳地，該等藥劑應用於增進知覺、注意力、認知、學習或記憶，例如尤其在諸如下述情況/疾病/症候群中發生者：輕度認知損害、年齡相關性學習及記憶損害、年齡相關性記憶喪失、血管性癱

呆、顱腦外傷、中風、中風後發生之癡呆(中風後癡呆)、外傷後癡呆、一般性注意力損害、兒童注意力損害伴學習及記憶問題、阿茲海默氏症、路易體癡呆(Lewy body dementia)；額葉變性癡呆，包括皮克氏症候群(Pick's syndrome)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、進行性核性麻痺；皮質基底節變性癡呆、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、亨廷頓氏症(Huntington's disease)、多發性硬化、丘腦變性、庫賈氏癡呆(Creutzfeldt-Jacob dementia)、HIV癡呆、癲癇、顳葉癲癇、精神分裂症、精神分裂症(伴癡呆)、柯薩可夫氏精神病(Korsakoff's psychosis)或與抑鬱症或雙相情感障礙有關之認知損害。

本發明之另一態樣可涉及可藉由PDE9A調節達成之疾病治療，特定言之疾病係睡眠障礙，例如失眠症或發作性睡眠病；雙相情感障礙；代謝症候群；肥胖症；糖尿病，包括1型或2型糖尿病；高血糖症；血脂異常；葡萄糖耐受不良；或睪丸、腦、小腸、骨骼肌、心臟、肺、胸腺或脾之疾病。

因此，本發明之醫學態樣可概述為，認為如本文所定義之式(I)或(II)化合物、尤其明確定義之化合物種類可用作藥劑。

該藥劑較佳用於治療CNS疾病。

在一替代用途中，該藥劑係用於治療CNS疾病，該CNS疾病之治療可藉由抑制PDE9來達成。

在一替代用途中，該藥劑係用於可藉由抑制PDE9、具

體而言PDE9A達成之疾病治療。

在最佳替代用途中，該藥劑係用於治療、改善及/或預防與知覺、注意力、認知、學習或記憶有關之認知損害，若該認知損害與該部分中所述之疾病或病症有關，則為較佳。

在一替代用途中，該藥劑係用於治療、改善及/或預防與以下疾病有關之認知損害：年齡相關性學習及記憶損害、年齡相關性記憶喪失、血管性癱瘓、顱腦外傷、中風、中風後發生之癱瘓(中風後癱瘓)、外傷後癱瘓、一般性注意力損害、兒童注意力損害伴學習及記憶問題、阿茲海默氏症、路易體癱瘓；額葉變性癱瘓，包括皮克氏症候群、帕金森氏症、進行性核性麻痺；皮質基底節變性癱瘓、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、亨廷頓氏症、多發性硬化、丘腦變性、庫賈氏癱瘓、HIV癱瘓、癲癇、顳葉癲癇、精神分裂症、精神分裂症(伴癱瘓)、柯薩可夫氏精神病或與抑鬱症或雙相情感障礙有關之認知損害。

在一替代用途中，該藥劑係用於治療阿茲海默氏症、精神分裂症或與阿茲海默氏症有關或與精神分裂症有關之認知損害。

在一替代用途中，該藥劑係用於治療睡眠障礙、雙相情感障礙、代謝症候群、肥胖症、糖尿病、高血糖症、血脂異常、葡萄糖耐受不良或睪丸、腦、小腸、骨骼肌、心臟、肺、胸腺或脾之疾病。

在本發明之又一態樣中，本發明係關於治療或預防選自

上文所列示病狀及疾病群之病狀或疾病之方法，其中該方法包含在需要其之人類中投與治療有效量之本發明化合物。

### 醫藥組合物

用於投與之藥劑(其亦為本發明之標的物)包含治療有效量之本發明化合物及醫藥載劑。所謂「治療有效量」意指，若經由適合患者病狀之合適方案施用藥劑，則該式(I)化合物之量將足以有效地治療、預防或減慢對應疾病之進展或者改善患有該疾病之患者的狀況。可能之情形係，單一療法中之「治療有效量」不同於與另一藥劑之組合療法中之「治療有效量」。

每天可施用之通式(I)化合物之劑量範圍通常可為0.1 mg至5000 mg，較佳為0.1 mg至1000 mg，較佳為2 mg至500 mg，更佳為5 mg至250 mg，最佳為10 mg至100 mg。劑量單元(例如錠劑)較佳可含有介於2 mg與250 mg之間、較佳介於10 mg與100 mg之間的本發明化合物。

實際醫藥有效量或治療劑量應端視熟習此項技術者所習知之因素而定，例如患者之年齡、體重、性別或其他狀況、投與路徑、疾病嚴重程度及諸如此類。

本發明化合物可經口、非經腸(靜脈內、肌內等)、經鼻內、經舌下、經吸入、經鞘內、經局部或經直腸途徑投與。用於投與本發明化合物之適宜製劑包括(例如)貼劑、錠劑、膠囊、丸劑、顆粒、糖衣藥丸、粉末、喉錠、栓劑；液體製劑，例如溶液、懸浮液、乳液、滴劑、糖漿、

醑劑；或氣相製劑，例如氣溶膠、噴霧及諸如此類。醫藥活性化合物之含量應在作為整體之組合物之0.05重量%至90重量%、較佳地0.1重量%至50重量%範圍內。適宜錠劑可藉由(例如)將活性物質與習知賦形劑混合來獲得，該等賦形劑係(例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、磷酸鈣或乳糖；崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；結合劑，例如澱粉或明膠；潤滑劑，例如硬脂酸鎂或滑石粉；及/或用來延遲釋放之試劑，例如羧甲基纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素或聚乙酸乙烯酯。該等錠劑亦可包含若干層。

因此，包衣錠劑可藉由用通常用於錠劑塗層之物質(例如，可力酮(collidone)或蟲膠、阿拉伯樹膠、滑石粉、二氧化鈦或糖)塗覆以類似於錠劑之方式產生之核來製備。為達成延遲釋放或防止不相容性，該核亦可由許多層組成。類似地，錠劑塗層可由許多層組成以達成延遲釋放，可使用用於錠劑之上述賦形劑。

含有本發明活性物質或其組合之糖漿或醑劑可另外含有甜味劑，例如糖精、賽克拉美(cyclamate)、甘油或糖；及增味劑，例如矯味劑，例如香草醛或柑橘提取物。其亦可含有懸浮液佐劑或增稠劑，例如羧甲基纖維素鈉；潤濕劑，例如，脂肪醇與環氧乙烷之縮合產物；或防腐劑，例如對羥基苯甲酸酯。

溶液可以常規方式進行製備，例如添加等滲劑、防腐劑(例如，對羥基苯甲酸酯)或穩定劑(例如，乙二胺四乙酸之鈣金屬鹽)，視情況使用乳化劑及/或分散劑，同時(例如)

若將水用作稀釋劑，則有機溶劑可視情況用作增溶劑或溶解助劑，並可將該等溶液轉移至注射小瓶或安瓿或輸注瓶中。

含有一或多種活性物質或活性物質之組合的膠囊可(例如)藉由將該等活性物質與惰性載劑(例如，乳糖或山梨醇)混合並將其裝入明膠膠囊中來製備。

適宜栓劑可藉由(例如)與出於此目的提供之載劑(例如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物)混合來製備。

可使用之賦形劑包括(例如)水；醫藥上可接受之有機溶劑，例如石蠟(例如，石油餾分)、植物油(例如，花生油或芝麻油)、單或多官能醇(例如，乙醇或甘油)；載劑，例如，天然礦物粉末(例如，高嶺土、黏土、滑石粉、白堊)、合成礦物粉末(例如，高分散矽酸及矽酸鹽)、糖(例如，蔗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化劑(例如，木素、亞硫酸鹽廢液、甲基纖維素、澱粉及聚乙烯吡咯啉酮)及潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石粉、硬脂酸及月桂基硫酸鈉)。

對於口服用途而言，錠劑除所說明之載劑外亦可含有諸如檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸二鈣等添加劑以及諸如澱粉(較佳為馬鈴薯澱粉)、明膠及諸如此類等各種添加物質。潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉)亦可用來產生錠劑。在水性懸浮液之情形下，除上述賦形劑以外，活性物質亦可與各種增味劑或著色劑組合。

自然地，本發明化合物之劑量在很大程度上取決於投與方法及治療疾患。

## 與其他活性物質之組合

在另一態樣中，本發明係關於組合療法，其中本發明化合物與另一活性化合物一起投與。因此，本發明亦係關於提供此活性成份之組合且其中活性成份之一係本發明化合物的醫藥調配物。該等組合可為固定劑量組合(擬組合之活性成份係同一醫藥調配物之標的物)或自由劑量組合(活性成份存在於個別醫藥調配物中)。

因此，本發明之又一態樣係關於本發明化合物中之每一者(較佳地，至少一種本發明化合物)與另一活性化合物之組合，該另一活性化合物係選自(例如)以下群： $\beta$ -分泌酶抑制劑； $\gamma$ -分泌酶抑制劑； $\gamma$ -分泌酶調節劑；類澱粉蛋白聚集抑制劑，例如阿澤邁德(alzhemed)；直接或間接作用之神經保護及/或疾病緩和物質；抗氧化劑，例如維生素E、銀杏或銀杏內酯；抗炎物質，例如Cox抑制劑、另外或專有地具有A $\beta$  (Abeta)降低特性之NSAID；HMG-CoA還原酶抑制劑，例如士他汀類藥物(statins)；乙醯膽鹼酯酶抑制劑，例如多奈哌齊(donepezil)、里斯的明(rivastigmine)、他克林(tacrine)、加蘭他敏(galantamine)；NMDA受體拮抗劑，例如美金剛(memantine)；AMPA受體激動劑；AMPA受體正向調節劑、安帕金(AMPKines)、甘胺酸轉運蛋白1抑制劑；單胺受體重攝取抑制劑；調節神經遞質濃度或釋放之物質；誘導生長激素分泌之物質，例如伊布莫侖甲磺酸鹽(ibutamoren mesylate)及卡普瑞林(capromorelin)；CB-1受體拮抗劑或反相激動劑；抗生



素，例如米諾環素 (minocyclin) 或利福平 (rifampicin)；PDE1、PDE2、PDE4、PDE5 及 / 或 PDE10 抑制劑、GABAA 受體反相激動劑；GABAA  $\alpha 5$  受體反相激動劑；GABAA 受體拮抗劑；菸鹼受體激動劑或部分激動劑或正向調節劑； $\alpha 4\beta 2$  菸鹼受體激動劑或部分激動劑或正向調節劑； $\alpha 7$  菸鹼受體激動劑或部分激動劑；組胺酸受體 H3 拮抗劑；5-HT4 受體激動劑或部分激動劑；5-HT6 受體拮抗劑； $\alpha 2$ -腎上腺素能受體拮抗劑、鈣拮抗劑；毒蕈鹼受體 M1 激動劑或部分激動劑或正向調節劑；毒蕈鹼受體 M2 拮抗劑；毒蕈鹼受體 M4 拮抗劑；代謝性麩胺酸受體 5 正向變構效應調節劑；代謝性麩胺酸受體 2 拮抗劑；代謝性麩胺酸受體 2/3 激動劑；代謝性麩胺酸受體 2 正向變構效應調節劑及以使本發明化合物之功效及 / 或安全性提高及 / 或不期望之副作用減少之方式調節受體或酶的其他物質。

本發明進一步係關於含有一或多種、較佳一種活性物質之醫藥組合物。該至少一種活性物質係選自本發明化合物及 / 或其對應鹽。較佳地，該組合物僅包含一種該活性化合物。在多於一種活性化合物之情形下，另一種活性化合物可選自上述組合伴侶群，例如阿澤邁德、維生素 E、銀杏內酯、多奈哌齊、里斯的明、他克林、加蘭他敏、美金剛、伊布莫侖甲磺酸鹽、卡普瑞林、米諾環素及 / 或利福平。該組合物視情況包含諸如惰性載劑及 / 或稀釋劑等其他成份。

本發明化合物亦可與免疫療法 (例如，採用 A $\beta$  或其部分

之主動免疫或採用人類化抗-A $\beta$ 抗體或抗體片段之被動免疫)組合使用以治療上述疾病及病狀。

本發明化合物亦可與迪米本(Dimebon)組合使用。

本發明化合物亦可與抗抑鬱藥組合，例如阿米替林(amitriptyline)、丙咪嗪鹽酸鹽(imipramine hydrochloride)(TOFRANIL)、丙咪嗪馬來酸鹽(SURMONTIL)、洛非帕明(lofepramine)、地昔帕明(desipramine)(NORPRAMIN)、多塞平(doxepin)(SINEQUAN、ZONALON)、曲米帕明(trimipramine)(SURMONTIL)。

或者，本發明化合物亦可與5-羥色胺(5-HT)重攝取抑制劑組合，例如阿拉丙酯(alaproclate)、西酞普蘭(citalopram)(CELEXA、CIPRAMIL)、依他普侖(escitalopram)(LEXAPRO、CIPRALEX)、氯米帕明(clomipramine)(ANAFRANIL)、度洛西汀(duloxetine)(CYMBALTA)、非莫西汀(femoxetine)(MALEXIL)、芬氟拉明(fenfluramine)(PONDIMIN)、去甲芬氟拉明(norfenfluramine)、氟西汀(floxetine)(PROZAC)、氟伏沙明(flvoxamine)(LUVOX)、吲達品(indalpine)、米那普侖(milnacipran)(IXEL)、帕羅西汀(paroxetine)(PAXIL、SEROXAT)、舍曲林(sertraline)(ZOLOFT、LUSTRAL)、曲唑酮(trazodone)(DESYREL、MOLIPAXIN)、文拉法辛(venlafaxine)(EFFEXOR)、齊美定(zimelidine)(NORMUD、ZELMID)、比西發定(bicifadine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)(PRISTIQ)、布拉芬米(brasofensme)及特瑟芬森(tesofensine)。

本發明組合可同時以一種相同的劑型(即，組合製劑形式)提供，例如，可將兩種組份納入一種錠劑中，例如，納入該錠劑之不同層中。該組合亦可單獨地以自由組合之形式提供，即本發明化合物以一種劑型提供且一或多種上述組合伴侶以另一劑型提供。該兩種劑型可為相同劑型，例如，共投與兩種錠劑，一種錠劑含有治療有效量之本發明化合物而另一種錠劑含有治療有效量之上述組合伴侶。若需要，亦可組合不同之投與形式。可提供任何類型的適宜投與形式。

本發明化合物或其生理上可接受之鹽與另一活性物質之組合可同時或以交錯時間(但在時間上特別接近)使用。若同時投與，則兩種活性物質一起給予患者；若以交錯時間使用，則兩種活性物質在少於或等於12小時、尤其少於或等於6小時之時間段內依次給予患者。

劑型或投與形式並不受限，在本發明上下文中可使用任一適宜劑型。例如，劑型可選自固體製劑，例如貼劑、錠劑、膠囊、丸劑、顆粒、糖衣藥丸、粉末、喉錠、栓劑；液體製劑，例如溶液、懸浮液、乳液、滴劑、糖漿、酏劑；或氣相製劑，例如氣溶膠、噴霧及諸如此類。

可將該等劑型有利地調配成劑量單元，每一劑量單元皆適合供應單一劑量之所存在的每一活性組份。因此，端視投與路徑及劑型來選擇成份。

上述組合伴侶之劑量可方便地為正常推薦最低劑量的1/5至高達正常推薦劑量的1/1。

例如，每天向患者投與該等劑型1次、2次、3次或4次，此端視調配物之性質而定。在延遲或延長釋放調配物或其他醫藥調配物之情形下，同一劑型可以不同方式施用(例如每週一次或每月一次等)。較佳地，本發明化合物每天投與三次或更少次數，更佳地每天一次或兩次。

## 實例

### 醫藥組合物

以下實例可闡釋可能之醫藥調配物，但不意欲具有限制性：

術語「活性物質」表示一或多種本發明化合物，包括其鹽。在與一或多種其他活性物質之上述組合之一的情形下，術語「活性物質」亦可包括該等其他活性物質。

### 實例 A

#### 含有 100 mg 活性物質之錠劑

組合物：錠劑

活性物質	100.0 mg
乳糖	80.0 mg
玉米澱粉	34.0 mg
聚乙烯吡咯啶酮	4.0 mg
硬脂酸鎂	<u>2.0 mg</u>
	220.0 mg

### 實例 B

#### 含有 150 mg 活性物質之錠劑

組合物：錠劑

活性物質	150.0 mg
粉末狀乳糖	89.0 mg
玉米澱粉	40.0 mg
膠質二氧化矽	10.0 mg
聚乙烯吡咯啉酮	10.0 mg
硬脂酸鎂	<u>1.0 mg</u>
	300.0 mg

### 實例 C

含有 150 mg 活性物質之硬明膠膠囊

活性物質	150.0 mg
乳糖	87.0 mg
玉米澱粉(乾燥)	80.0 mg
硬脂酸鎂	<u>3.0 mg</u>
	320.0 mg

### 實例 D

組合物：栓劑

活性物質	150.0 mg
聚乙二醇 1500	550.0 mg
聚乙二醇 6000	460.0 mg
聚氧乙烯去水山	840.0 mg
梨醇單硬脂酸酯	<u>                    </u>
	2000.0 mg

### 實例 E

組合物：含有 10 mg 活性物質之安瓿

活性物質 10.0 mg

0.01 N鹽酸適量

二次蒸餾水 補足至2.0 mL

#### 實例 F

組合物：含有50 mg活性物質之安瓿

活性物質 50.0 mg

0.01 N鹽酸適量

二次蒸餾水 補足至10.0 mL

可按照標準程序來實施任一上述調配物之製備。

#### 生物學分析

本發明化合物之活體外效應可以下列生物學分析來顯示。

#### PDE9A2分析方案：

PDE9A2酶促活性分析通常按照製造商之方案(GE Healthcare，以前的Amersham Biosciences，產品編號：TRKQ 7100)以閃爍迫近分析(SPA)實施。

使用表現人類PDE9A2之SF 9細胞的裂解物(含有1% Triton X-100之PBS，其補加有蛋白酶抑制劑，藉由在13,000 rpm下離心30 min移除細胞碎片)作為酶來源。分析中所包括之總蛋白質的量在感染後有所變化，且SF9細胞之產生效力介於0.1-100 ng範圍內。

通常，分析條件如下：

- 總分析體積：40微升
- 蛋白質的量：0.1-50 ng

- 受質濃度(cGMP)：20奈莫耳濃度；約1 mCi/l
- 培育時間：在室溫下60 min
- 最終DMSO濃度：0.2-1%

該等分析係以384孔格式實施。將測試試劑以及酶及受質稀釋於分析緩衝液中。該分析緩衝液含有50 mM Tris、8.3 mM MgCl<sub>2</sub>、1.7 mM EGTA、0.1% BSA、0.05% Tween 20；並將該分析緩衝液之pH調節至7.5。藉由施加過量PDE9特異性抑制劑(例如WO 2004/099210或WO 2004/099211之化合物，例如實例37之對映異構體之一，例如1-(2-氯苯基)-6-[(2R)-3,3,3-三氟-2-甲基-丙基]-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-4-酮)來終止反應。

#### 參考文獻：

Wunder F, Tersteegen A, Rebmann A, Erb C, Fahrig T, Hendrix M. Characterization of the first potent and selective PDE9 inhibitor using cGMP reporter cell line. *Molecular Pharmacology*. 2005年12月；68(6): 1775-81。

van der Staay FJ, Rutten K, Bärfacker L, Devry J, Erb C, Heckroth H, Karthaus D, Tersteegen A, van Kampen M, Blokland A, Prickaerts J, Reymann KG, Schröder UH, Hendrix M. The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 improves learning and memory in rodents. *Neuropharmacology*. 2008年10月；55(5):908-18。

#### PDE1C分析方案：

該分析係以與PDE9A2分析類似之方式實施，但具有以

下差異：使用PDE1C代替PDE9A2，且分析緩衝液中額外含有50 nM鈣調蛋白、3 mM CaCl<sub>2</sub>。藉由施加與上文所述相同之抑制劑(1-(2-氯苯基)-6-[(2R)-3,3,3-三氟-2-甲基-丙基]-1,5-二氫-4H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-酮)來終止反應。

#### IC<sub>50</sub>之測定：

IC<sub>50</sub>可使用GraphPadPrism或其他適合軟體來計算，將陽性對照設定為100且將陰性對照設定為0。計算IC<sub>50</sub>時，選擇測試化合物(受質)之稀釋度並按照上述方案進行測試。

#### 數據

在下文中，PDE9A2抑制之IC<sub>50</sub>值[奈莫耳濃度(nM)]說明本發明化合物抑制PDE9，尤其PDE9A2。此說明該等化合物提供有用之藥理學特性。該等實例並不意欲具有限制性。

該表亦提供選擇性值(選擇性)，該等選擇性值表明相對於PDE1C該等化合物偏好PDE9A。選擇性係比值(PDE1C抑制之IC<sub>50</sub>[奈莫耳濃度(nM)]/(PDE9A2抑制之IC<sub>50</sub>[奈莫耳濃度(nM)])。

實例編號係指實例性實施例部分中概述之最終實例。

所有數據均可按照本文所述之程序來量測。對映異構體1或對映異構體2之界定與對掌性SFC及對掌性HPLC中對映異構體之溶析順序有關。



化合物家族	實例編號	IC <sub>50</sub> PDE9A2 [奈莫耳 濃度]	選擇性
A	1*	450	3
B	2*	5	143
C	3*	23	34
D	4*	242	22
E	5*	60	14
F	6*	58	15
G1	7*	31	15
G2	8*	85	63
H1	9*	19	46
H2	10*	13	120
I	11*	233	≥ 43
J	12*	80	38
K	13*	7	328
K	14(對映異構體1)	473	4,3
K	15(對映異構體2)	4	424
L	16*	5	245
M	17*	16	78
M	18(對映異構體1)	5	255
M	19(對映異構體2)	1345	0.61
N	20*	31	68
O	21*	433	10
P	22*	21	49
Q	23	23	187
Q	24(對映異構體1)	218	8.9
Q	25(對映異構體2)	7	197
R	29*	11	117
R	30(對映異構體1)	304	4.95

化合物家族	實例編號	IC <sub>50</sub> PDE9A2 [奈莫耳 濃度]	選擇性
R	31(對映異構體2)	7	186
S	32*	7	117
S	33(對映異構體1)	4	181
S	34(對映異構體2)	388	1.68
T	26*	32	>400
T	27(對映異構體1)	11	250
T	28(對映異構體2)	360	7

\*反式外消旋混合物

#### 活體內效應：

據信，本發明化合物之陽性活體外功效結果轉換成陽性活體內功效。

本發明化合物之活體內效應可在異常物體識別測試 (Novel Object Recognition test)(按照 Prickaerts 等人 (*Neuroscience* 2002, 113, 351-361)之程序)、社會識別測試或 T 型迷宮自發交替測試 (按照 van der Staay 等人 (*Neuropharmacology* 2008, 55, 908-918)闡述之程序)中進行測試。關於生物學測試之更多資訊亦可參見該兩篇引文。

除對靶標 PDE9 之抑制特性以外，本發明化合物亦可提供其他有利的藥物代謝動力學特性。

例如，本發明化合物可在安全性、均衡代謝、較低之引起藥物-藥物相互作用之風險及/或均衡清除等方面顯示一或多種優勢。

該等化合物亦可在生物利用度、高吸收份額、血腦轉運

特性、有利的(例如高)平均停留時間(mrt)、有利的效應室(effect compartment)暴露等方面顯示一或多種其他或替代優勢。

## 化學品製造

縮寫：

Burgess試劑	(甲氧基羰基胺磺醯基)-三乙基銨-N-甜菜鹼
Lawesson試劑	2,4-雙-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,2,4]二噻二磷雜丁環2,4-二硫化物
APCI	常壓化學電離
ACN	乙腈
CDI	1,1'-羰基二咪唑
DEA	二乙胺
DIPEA	二異丙基乙胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
ESI	電噴霧電離(在MS中)
EtOH	乙醇
Exp.	實例
H	小時(s)
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎩鹽
HPLC	高效液相層析
HPLC-MS	高效液相層析-質譜聯用

M	莫耳濃度 (mol/L)
MeOH	甲醇
min	分鐘
MS	質譜
NMP	1-甲基-2-吡咯啉酮
R <sub>t</sub>	保留時間 (在 HPLC 中)
SFC	超臨界流體層析
TBTU	四氟硼酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'- 四甲基脲鎊鹽
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析

#### LC-MS 方法：

##### 方法 1

MS 裝置類型：Waters Micromass ZQ；HPLC 裝置類型：Waters Alliance 2695、Waters 2996 二極體陣列檢測器；管柱：Varian Microsorb 100 C18, 30×4.6 mm, 3.0 μm；溶析液 A：水+0.13% TFA，溶析液 B：ACN；梯度：0.0 min 5% B→0.18 min 5% B→2.0 min 98% B→2.2 min 98% B→2.3 min 5% B→2.5 min 5% B；流速：3.5 mL/min；UV 檢測：210-380 nm。

##### 方法 2

MS 裝置類型：Waters Micromass ZQ；HPLC 裝置類型：Waters Alliance 2695、Waters 2996 二極體陣列檢測器；管

柱：Varian Microsorb 100 C18, 30×4.6 mm, 3.0 μm；溶析液 A：水+0.13% TFA，溶析液 B：MeOH；梯度：0.0 min 5% B→0.35 min 5% B→3.95 min 100% B→4.45 min 100% B→4.55 min 5% B→4.9 min 5% B；流速：2.4 mL/min；UV 檢測：210-380 nm。

### 方法 3

MS 裝置類型：Waters Micromass ZQ；HPLC 裝置類型：Waters Alliance 2695、Waters 2996 二極體陣列檢測器；管柱：Varian Microsorb C18, 20×4.6 mm, 5.0 μm；溶析液 A：水+0.15% TFA，溶析液 B：MeOH；梯度：0.0 min 5% B→0.25 min 5% B→1.90 min 100% B→2.05 min 100% B→2.15 min 5% B→2.25 min 5% B；流速：5.2 mL/min；UV 檢測：210-400 nm。

### 方法 1E hydro

儀器：LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD，MSQ Quadrupole；管柱：Synergi Hydro-RP80A, 4 μm, 4.60×100 mm；溶析液 A：90% 水+10% 乙腈+10 mM 甲酸銨；溶析液 B=90% ACN+10% H<sub>2</sub>O+10 mM NH<sub>4</sub>COOH；梯度：A (100) 持續 1.5 min，隨後經 10 min 至 B (100) 持續 1.5 min；流速：1.2 mL/min；UV 檢測：254 nm；離子源：APCI。

對掌性 SFC 方法：

### 方法 4

SFC 裝置類型：Berger 「Analytix」；管柱：Daicel IC,

250 mm×4.6 mm, 5.0 μm；溶析液：CO<sub>2</sub>/25% MeOH/0.2% DEA(等度)；流速：4.0 mL/min，10 min；溫度：40℃；UV檢測：210/220/254 nm。

#### 方法5

SFC裝置類型：Berger「Analytix」；管柱：Daicel ADH, 250 mm×4.6 mm, 5.0 μm；溶析液：CO<sub>2</sub>/25% MeOH/0.2% DEA(等度)；流速：4.0 mL/min，10 min；溫度：40℃；UV檢測：210/220/254 nm。

對掌性HPLC方法：

#### 方法6：

HPLC裝置類型：Agilent 1100；管柱：Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm×4.6 mm, 5.0 μm；溶析液：己烷/EtOH 80:20；流速：1 mL/min，溫度：25℃；UV檢測：可變化(200-500 nm)。

#### 方法6.1：

HPLC裝置類型：Agilent 1100；管柱：Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm×4.6 mm, 5.0 μm；溶析液：己烷/EtOH 85:15；流速：1 mL/min，溫度：25℃；UV檢測：可變化(200-500 nm)。

#### 方法7：

HPLC裝置類型：Agilent 1100；管柱：Chiralpak AD-H, 250 mm×4.6 mm, 5.0 μm；溶析液：己烷/異丙醇80:20；流速：1 mL/min，溫度：25℃；UV檢測：可變化(200-500 nm)。

HPLC裝置類型：Agilent 1100；管柱：Chiralpak AD-H, 250 mm×4.6 mm, 5.0 μm；溶析液：己烷/異丙醇80:20；流速：1 mL/min，溫度：25℃；UV檢測：可變化(200-500 nm)。

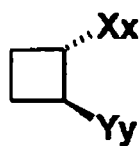
微波加熱：

- Discover® CEM儀器，裝備有10 mL及35 mL的容器；
- Biotage Initiator Sixty。

對於結構展示之一般注釋

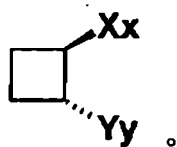
具有立體異構中心之化合物：繪示於下文實驗部分中之結構未必顯示化合物之所有立體化學可能性，而是僅顯示一種。然而，在該等情形下，諸如「反式-外消旋混合物」或「順式-外消旋混合物」等術語添加在所繪示結構之後以指示其他立體化學選擇。

下文給出實例。展示之結構式係

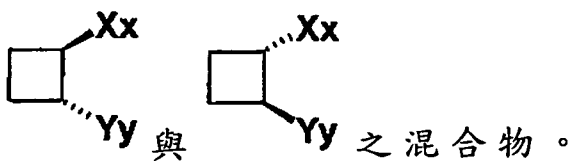


反式-外消旋混合物。

所添加之術語「反式-外消旋混合物」指出第二種立體化學選擇：



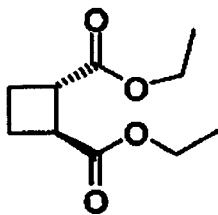
因此，所製造之化合物係



本原則亦適用於其他所繪示結構。

起始化合物：

實例1A(反式-外消旋混合物)



反式-外消旋混合物

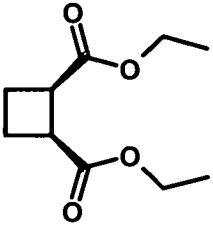
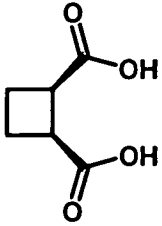
在0°C下，將2.00 g (13.9 mmol)反式-環丁烷-1,2-二甲酸與16 mL EtOH混合，並緩慢添加2.21 mL (30.5 mmol)亞硫酸氯。將混合物升溫至室溫並攪拌1h。在減壓下移除溶劑，並通過活性鹼性氧化鋁墊來過濾產物。獲得2.71 g (98%)產物。

HPLC-MS(方法1)： $R_t=1.34$  min

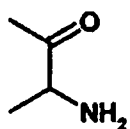
MS (ESI pos):  $m/z=201$  (M+H)<sup>+</sup>

以下實例係以與實例1A之製備類似之方式使用對應二酸作為原料來合成。



實例	結構	原料	R <sub>t</sub> [min]	MS (ESI pos, m/z)
實例1B 順式-外消旋混合物			1.12 (方法3)	201 (M+H) <sup>+</sup>

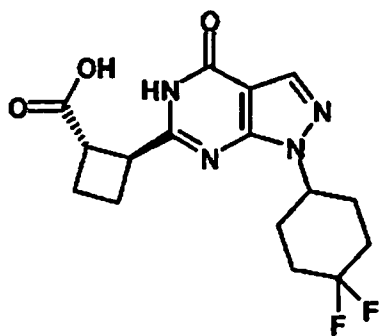
## 實例 2A(外消旋混合物)



將 8.00 g (89.7 mmol) 2-氨基-丙酸與 88.0 mL (0.93 mol) 乙酸酐及 88.0 mL 吡啶混合。將反應混合物在 100°C 下攪拌 135 min。在減壓下移除溶劑。向殘留物中添加甲苯并在減壓下移除溶劑，隨後添加 204 mL (816 mmol) HCl(4 M 水溶液)，並將混合物回流 3h。在減壓下移除溶劑。向殘留物中添加 1-丁醇(20 mL)，並在減壓下移除溶劑。獲得 11.6 g 標題化合物之鹽酸鹽。

MS (ESI pos): m/z=88 (M+H)<sup>+</sup>

## 實例 3A(反式-外消旋混合物)



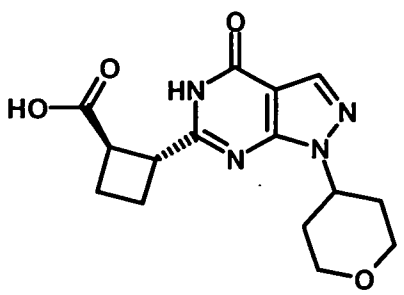
反式-外消旋混合物

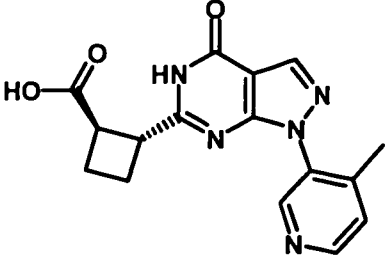
將 1.00 g (4.09 mmol) 5-胺基-1-(4,4-二氟-環己基)-1H-吡啶-4-甲酸醯胺(參見PCT專利申請案 WO 2010/026214之實例 8A)與 15 mL 無水 EtOH 混合，添加 2.46 g (12.3 mmol) 實例 1A 及 0.66 g (16.4 mmol) 氫化鈉(存於礦物油中之 60% 懸浮液)。將反應混合物在微波爐中加熱至 140°C，保持 30 min。將混合物冷卻至室溫，並添加氫氧化鈉溶液(4 M 水溶液)。在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC(溶析液 A：水+0.13% TFA，溶析液 B：MeOH)純化殘留物。獲得 0.70 g (49%) 產物。

HPLC-MS(方法 1)： $R_t=1.24$  min

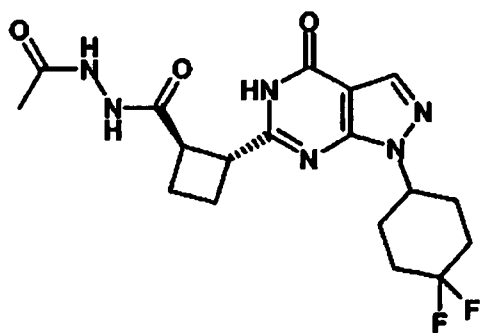
MS (ESI pos):  $m/z=353$  (M+H)<sup>+</sup>

以下實例係以與實例 3A 之製備類似之方式使用對應醯胺及酯作為原料來合成(對於原料，可參考 PCT 專利公開案 WO 2010/026214、WO 2009/121919 及 WO 2004/09921)。

實例	結構	原料：醯胺	原料：酯	$R_t$ [min]	MS (ESI pos, $m/z$ )
實例 3B (反式-外消旋混合物)		5-胺基-1-(四氫-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-甲酸醯胺(參見 WO 2009/121919 之實例 11B)	實例 1B	1.07 (方法 3)	319 (M+H) <sup>+</sup>

實例3C (反式-外消旋混合物)		5-胺基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲酸醯胺(參見WO 2004/099211之實例35A)	實例1A	0.81 (方法1)	326 (M+H) <sup>+</sup>
---------------------	---	---	------	---------------	---------------------------

## 實例4A(反式-外消旋混合物)



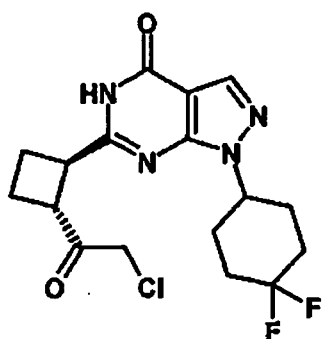
## 反式-外消旋混合物

將 0.200 g (0.568 mmol) 實例 3A 與 0.157 mL (1.14 mmol) 三乙胺及 5 mL DMF 混合。向混合物中添加 0.237 g (0.624 mmol) HATU，隨後將反應混合物在室溫下攪拌 10 min。向混合物中添加 0.042 g (0.568 mmol) 乙醯肼，並將反應混合物在室溫下攪拌 1h。藉由製備型 HPLC (溶析液 A：水 + 0.13% TFA，溶析液 B：MeOH) 純化混合物。獲得 30 mg 產物。

HPLC-MS(方法 1)：R<sub>t</sub>=1.03 min

MS (ESI pos): m/z=409 (M+H)<sup>+</sup>

## 實例 5A(反式-外消旋混合物)



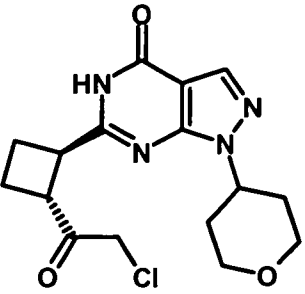
反式-外消旋混合物

將 0.150 g (0.426 mmol) 實例 3A 與 2 mL THF 混合。將混合物冷卻至 0°C，並添加 0.036 mL (0.426 mmol) 草醯氯及一滴 DMF。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1h。向反應混合物中添 2 mL ACN 及 0.426 mL (0.851 mmol) 三甲基甲矽烷基重氮甲烷 (2 M，存於己烷中)。將混合物攪拌 2h，隨後緩慢添加 0.213 mL HCl (4 M，存於二噁烷中)。將反應物攪拌 3h。向混合物中添 乙酸乙酯 及 飽和碳酸氫鈉水溶液。將有機層用水及鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。部分蒸發溶劑，直至達到約 2 mL 之體積。混合物未經進一步純化即用於下一步驟中。

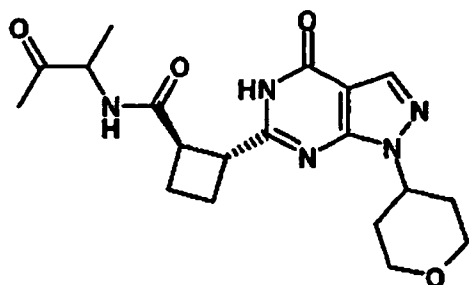
HPLC-MS(方法 1)： $R_t=1.40$  min

MS (ESI pos):  $m/z=385/387$  (Cl)

以下實例係以與實例 5A 之製備類似之方式使用對應酸作為原料來合成。

實例	結構	原料	R <sub>t</sub> [min]	MS (ESI pos, m/z)
實例5B 反式-外 消旋混 合物		實例3B	1.12 (方法1)	351/353 (Cl)

## 實例6A(反式-立體異構體混合物)



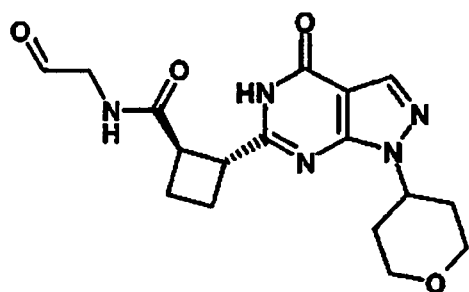
## 反式-立體異構體混合物

將 0.200 g (0.628 mmol) 實例 3B 與 1 mL DMF 混合。添加 0.261 mL (1.89 mmol) 三乙胺及 0.222 g (0.691 mmol) TBTU。將反應混合物在室溫下攪拌 10 min。隨後添加 0.078 g (0.628 mmol) 實例 2A，並將混合物在室溫下攪拌 1h。藉由製備型 HPLC(溶析液 A：水+0.13% TFA，溶析液 B：MeOH) 純化混合物。獲得 190 mg 產物。

HPLC-MS(方法 3)：R<sub>t</sub>=1.03 min

MS (ESI pos): m/z=388 (M+H)<sup>+</sup>

## 實例7A(反式-外消旋混合物)



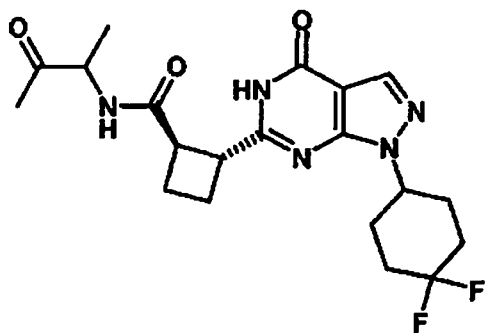
反式-外消旋混合物

將 0.200 g (0.628 mmol) 實例 3B 與 1 mL DMF 混合。添加 0.174 mL (1.26 mmol) 三乙胺及 0.222 g (0.691 mmol) TBTU。將反應混合物在室溫下攪拌 10 min。隨後添加 0.066 g (0.628 mmol) 2,2-二甲氧基乙胺，並將混合物在室溫下攪拌 1h。隨後添加 HCl(2 M 水溶液)，並藉由製備型 HPLC(溶析液 A：水+0.13% TFA，溶析液 B：MeOH) 純化混合物。將殘留物與 5 mL 丙酮及 1 mL HCl(2 M 水溶液) 混合，並在氮氣中攪拌過夜。隨後用 DCM 萃取混合物。蒸發有機層，並藉由製備型 HPLC(溶析液 A：水+0.13% TFA，溶析液 B：MeOH) 進行純化。獲得 170 mg 產物。

HPLC-MS(方法 3)： $R_t=1.01$  min

MS (ESI pos):  $m/z=360$  (M+H)<sup>+</sup>

實例 8A(反式-立體異構體混合物)



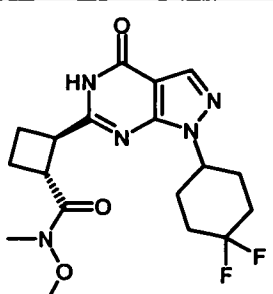
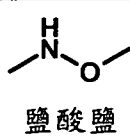
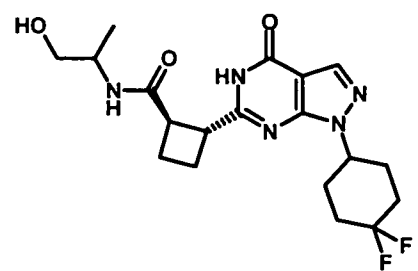
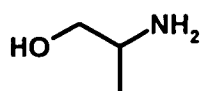
反式-立體異構體混合物

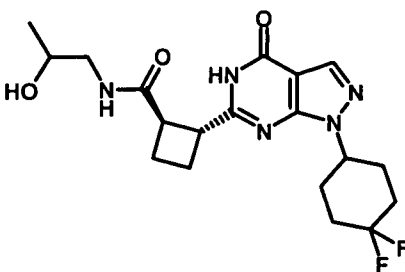
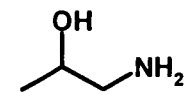
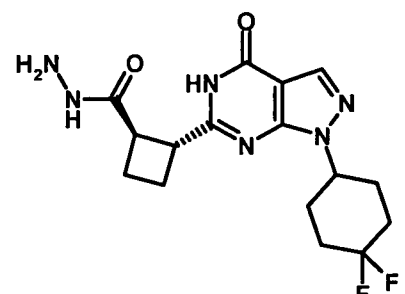
將 0.200 g (0.568 mmol) 實例 3A 與 1.0 mL DMF 混合。添加 0.432 mL (2.84 mmol) DIPEA 及 0.200 g (0.624 mmol) TBTU。將反應混合物在室溫下攪拌 10 min。隨後添加 0.140 g (1.14 mmol) 實例 2A，並將混合物在室溫下攪拌 2h。藉由製備型 HPLC (溶析液 A：水 + 0.13% TFA，溶析液 B：MeOH) 純化混合物。獲得 70 mg (29%) 產物。

HPLC-MS (方法 1)： $R_t = 1.23$  min

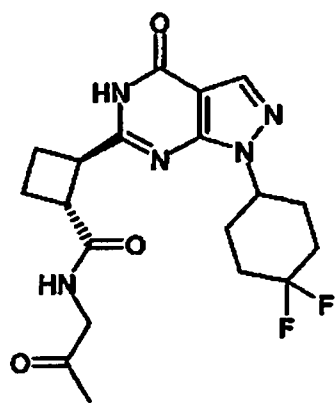
MS (ESI pos):  $m/z = 422$  (M+H)<sup>+</sup>

以下實例係以與實例 8A 之製備類似之方式使用對應親核試劑作為原料來合成。

實例	結構	原料	$R_t$ [min]	MS (ESI pos, m/z)
實例 8B 反式-外消旋混合物		 鹽酸鹽	1.31 (方法 1)	396 (M+H) <sup>+</sup>
實例 8C 反式-立體異構體混合物				410 (M+H) <sup>+</sup>

實例8D 反式-立體異構體混 合物			1.12 (方法1)	410 (M+H) <sup>+</sup>
實例8E 反式-外消旋混合物		脍水合物	0.99 (方法1)	367 (M+H) <sup>+</sup>

### 實例9A(反式-外消旋混合物)



反式-外消旋混合物

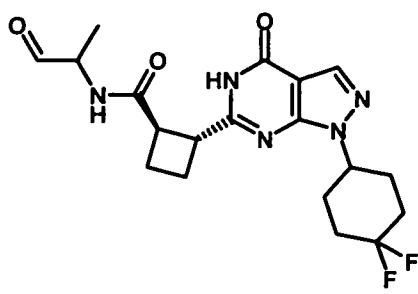
將 0.182 g (0.430 mmol) 戴斯-馬丁過碘烷與 2.5 mL DCM 混合。在室溫下添加存於 2.5 mL DCM 中之 0.160 g (0.391 mmol) 實例 8D。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min 並在 30°C 下攪拌 30 min。向混合物中添加 10 mL 硫代硫酸鈉溶液 (10% 水溶液) 及 10 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，並將混合物攪拌 20 min。分離有機層，並用 DCM 萃取水性層。將有機層用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，乾燥並蒸發。獲得 93 mg (58%) 產物。



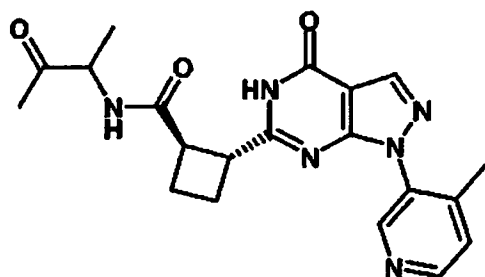
HPLC-MS(方法1) :  $R_t=1.18$  min

MS (ESI pos):  $m/z=408$  (M+H)<sup>+</sup>

以下實例係以與實例9A之製備類似之方式使用對應醇作為原料來合成。

實例	結構	原料
實例9B 反式-立體異構體混合物		實例8C

實例10A(反式-立體異構體混合物)



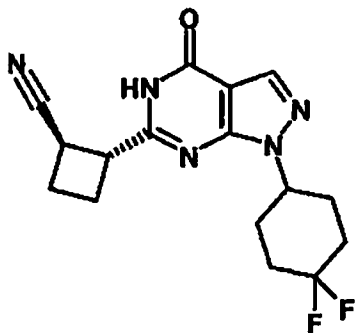
反式-立體異構體混合物

將0.450 g實例3C與3.5 mL DMF及0.273 g (2.21 mmol)實例2A混合。添加1.00 mL (6.64 mmol) DIPEA及0.390 g (1.22 mmol) TBTU，並將混合物攪拌1h。藉由製備型HPLC(溶析液A：水+0.13% TFA，溶析液B：MeOH)純化混合物。獲得360 mg (83%)產物。

HPLC-MS(方法1) :  $R_t=0.85$  min

MS (ESI pos):  $m/z=395$  (M+H)<sup>+</sup>

實例11A(反式-外消旋混合物)



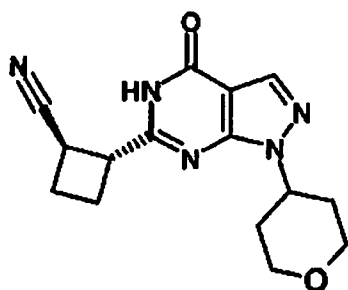
反式-外消旋混合物

在氮氣中，將 300 mg (1.23 mmol) 5-胺基-1-(4,4-二氟-環己基)-1H-吡啶-4-甲酸醯胺(參見 WO 2010/026214 之實例 8A)與 4 mL 無水 EtOH、326 mg (3.07 mmol) 反式-環丁烷-1,2-二腈及 0.197 g (4.91 mmol) 氫化鈉(存於礦物油中之 60% 懸浮液)混合。將反應混合物在微波爐中加熱至 140°C，保持 45 min。在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC(溶析液 A：水+0.13% TFA，溶析液 B：MeOH)純化殘留物。獲得 210 mg (51%) 標題化合物。

HPLC-MS(方法 3)： $R_t=1.19$  min

MS (ESI pos):  $m/z=334$  (M+H)<sup>+</sup>

實例 11B(反式-外消旋混合物)



反式-外消旋混合物

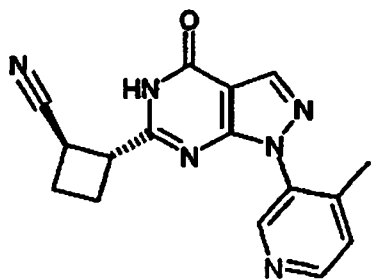
在室溫下，在氮氣中，向 0.8 g (3.805 mmol) 5-胺基-1-(四氫-吡喃-4-基)-1-H-吡啶-4-甲酸醯胺(參見 PCT 專利申請

案 WO 2010/026214)存於 8 mL 無水 EtOH 中之溶液中添加 0.457 g (19.6 mmol) 氫化鈉(存於礦物油中之 60% 懸浮液)。攪拌 1 h 後，添加 1.2 g (11.42 mmol) 反式-環丁烷-1,2-二腈，並將反應混合物在微波爐中加熱至 140°C，保持 45 min。在減壓下移除溶劑。將殘留物溶解於 DCM 中，添加水並分離各相。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸發。藉由急驟層析(Cy/EtOAc，自 80/20 至 100%)純化粗物質，獲得黃色固體狀標題化合物。(0.64 g, 55%)

HPLC-MS(方法 1Eh) :  $R_t=6.21$  min

MS (APCI):  $m/z=300$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

實例 11C(反式-外消旋混合物)



反式-外消旋混合物

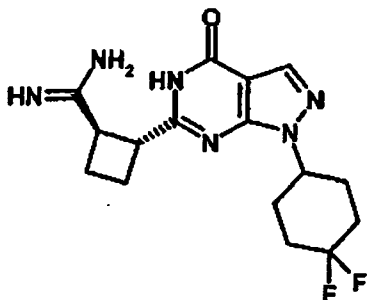
在室溫下，在氮氣中，向 0.85 g (3.91 mmol) 5-氨基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲酸醯胺(參見 PCT 專利申請案 WO 2004/09921)存於 10 mL 無水 EtOH 中之溶液中添加 0.47 g (11.74 mmol) 氫化鈉(存於礦物油中之 60% 懸浮液)。攪拌 1 h 後，添加 1.28 g (11.74 mmol) 反式-環丁烷-1,2-二腈，並將反應混合物在微波爐中加熱至 140°C，保持 45 min。隨後將反應混合物裝載於 SCX 筒上，收集氮部分並

蒸發，並藉由急驟層析(DCM/MeOH 90:10)純化殘留物，獲得白色固體狀標題化合物。(0.63 g, 52%)。

HPLC-MS(方法1Eh)： $R_t=5.92$  min

MS (APCI pos):  $m/z=307$  (M+H)<sup>+</sup>

實例12A(反式-外消旋混合物)



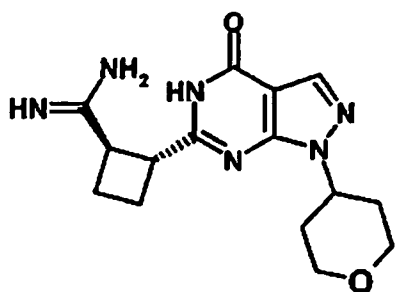
反式-外消旋混合物

將 190 mg (0.570 mmol) 實例 11A 與 0.281 mL 甲苯及 0.093 mL (2.30 mmol) 無水 MeOH 混合。在 0°C 下緩慢添加 0.103 mL (1.45 mmol) 乙醯氯。將混合物在室溫下攪拌 12h。在減壓下移除溶劑。向殘留物中添加 0.5 mL MeOH。隨後在 0°C 下添加 0.407 mL (2.85 mmol) 氨(7 M, 存於 MeOH 中)，並將混合物升溫至室溫。30 min 後，用水處理反應混合物，並藉由添加 TFA 將 pH 調節至 pH=1。藉由製備型 HPLC(溶析液 A：水+0.13% TFA，溶析液 B：MeOH) 純化混合物，得到 110 mg (42%) 三氟乙酸鹽形式之產物。

HPLC-MS(方法3)： $R_t=1.04$  min

MS (ESI pos):  $m/z=351$  (M+H)<sup>+</sup>

實例12B(反式-外消旋混合物)



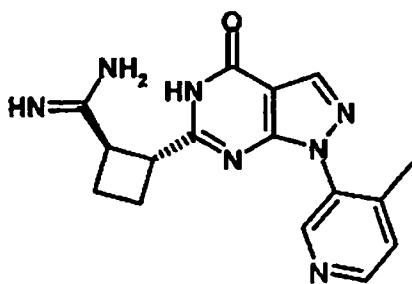
## 反式-外消旋混合物

向在0°C下冷卻之無水EtOH (5 mL)與無水CHCl<sub>3</sub> (5 mL)之混合物中緩慢添加乙醯氯(2.27 mL, 30.82 mmol)，並將混合物攪拌20 min。0°C。逐滴添加實例11B (0.410 g, 1.027 mmol)存於無水CHCl<sub>3</sub> (5 mL)中之溶液，並將混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶解於無水EtOH (5 mL)中，並添加6.4 mL氨存於MeOH中之7.0M溶液(30.82 mmol)。將混合物在室溫下攪拌12h。在減壓下移除溶劑。最終產物係以鹽酸鹽形式獲得，且未經進一步純化即用於下一步驟中。(0.37 g，藉由HPLC-MS估計含量為50%)。

HPLC-MS(方法1Eh)：R<sub>t</sub>=5.38 min

MS (APCI pos): m/z=317 (M+H)<sup>+</sup>

實例12C(反式-外消旋混合物)



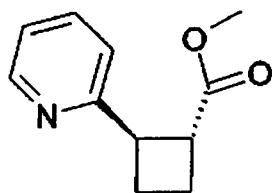
## 反式-外消旋混合物

向在 0°C 下冷卻之無水 EtOH (4 mL) 與無水 CHCl<sub>3</sub> (10 mL) 之混合物中緩慢添加乙醯氯 (4.38 mL, 61.7 mmol)，並將混合物攪拌 20 min。0°C。逐滴添加實例 11C (0.63 g, 2.057 mmol) 存於無水 CHCl<sub>3</sub> (5 mL) 中之溶液，並將混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶解於無水 MeOH (10 mL) 中，並添加 10.3 mL 氨存於 MeOH 中之 7.0M 溶液 (72 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 12h。在減壓下移除溶劑。以鹽酸鹽形式獲得之最終產物未經進一步純化原樣用於下一步驟中。(0.85 g, 藉由 <sup>1</sup>H-NMR 估計含量為 84%)。

HPLC-MS(方法 1Eh) : R<sub>t</sub>=5.15 min

MS (APCI pos): m/z=324 (M+H)<sup>+</sup>

實例 13A(反式-外消旋混合物)



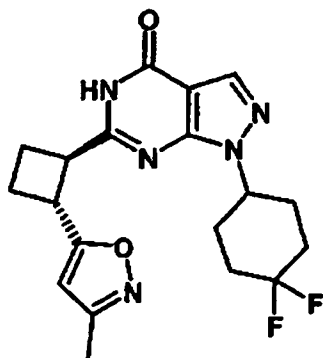
向 1.6 g (10.24 mmol) 2-乙醯基-環丁烷甲酸甲基酯(如 J. Med. Chem, 25, 109, 1982 中所述來製備)存於無水 EtOH (12 mL) 中之溶液中依次添加吡丙胺 (1.4 mL, 20.4 mmol) 及 0.122 g (0.307 mmol) 三氯鈉金 (sodium gold trichloride)。將反應混合物在微波爐中加熱至 140°C，保持 45 min，過濾固體並蒸發有機物。藉由急驟層析 (Cy/EtOAc 70:30) 純化粗物質，獲得黃綠色油狀標題化合物。(0.18 g, 9.2%)。

HPLC-MS(方法 1Eh) : R<sub>t</sub>=0.87 min

MS (APCI pos):  $m/z=192$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

實例性實施例

實例1(反式-外消旋混合物)



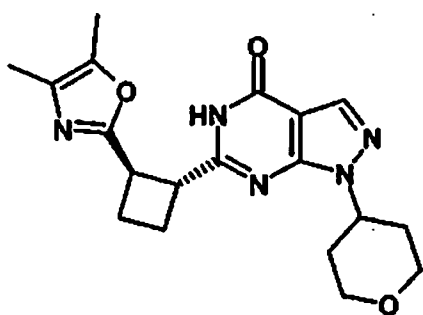
反式-外消旋混合物

將 22.0 mg (0.306 mmol) 丙-2-酮肟與 2 mL 無水 THF 混合，並向混合物中小心地添加 0.471 mL (1.22 mmol) 正丁基鋰(2.6 mol/L，存於甲苯中)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。經 10 min 小心地添加存於 1 mL 無水 THF 中之 0.110 g (0.278 mmol) 實例 8B。30 min 後，將反應混合物添加至 0.28 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 與 4 mL THF/水(4:1)之混合物中。將混合物回流 1.5h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並用乙酸乙酯萃取。乾燥有機層並蒸發溶劑。藉由製備型 HPLC(溶析液 A：水+0.13% TFA，溶析液 B：MeOH) 純化殘留物。獲得 8 mg (8%) 產物。

HPLC-MS(方法 1)：R<sub>t</sub>=1.40 min

MS (ESI pos):  $m/z=390$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

實例 2(反式-外消旋混合物)



反式-外消旋混合物

將 0.190 g 實例 6A 與 3 mL DME 及 0.273 g (1.14 mmol) Burgess 試劑混合。將反應混合物在微波爐中加熱至 130°C，保持 1h。蒸發溶劑，並藉由製備型 HPLC (溶析液 A：水+0.13% TFA，溶析液 B：MeOH) 純化殘留物。獲得 70 mg (55%) 產物。

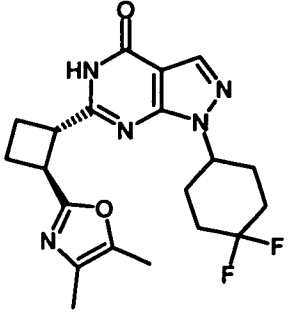
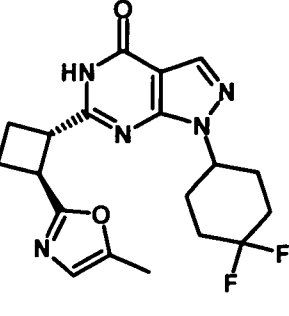
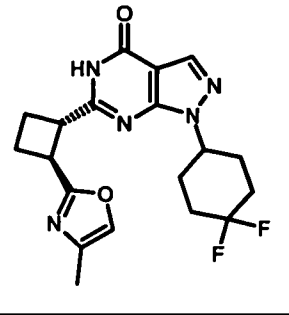
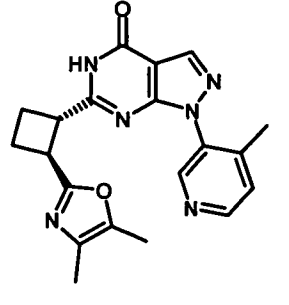
HPLC-MS (方法 1)： $R_t=1.11$  min

MS (ESI pos):  $m/z=370$  (M+H)<sup>+</sup>

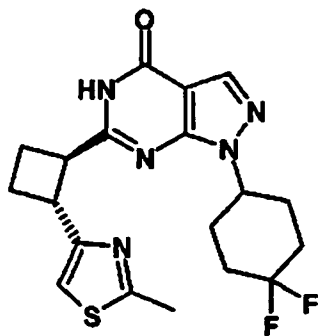
以下實例係以與實例 2 之製備類似之方式使用對應醯胺作為原料來合成。

實例	結構	原料	$R_t$ [min]	MS (ESI pos, $m/z$ )
實例 3 反式-外消旋混合物		實例 7A	1.17 (方法 3)	342 (M+H) <sup>+</sup>
實例 4 反式-外消旋混合物		實例 4A	1.20 (方法 1)	391 (M+H) <sup>+</sup>



實例5 反式-外 消旋混 合物		實例8A	1.38 (方法1)	404 (M+H) <sup>+</sup>
實例6 反式-外 消旋混 合物		實例9A	1.37 (方法1)	390 (M+H) <sup>+</sup>
實例7 反式-外 消旋混 合物		實例9B	1.42 (方法3)	390 (M+H) <sup>+</sup>
實例8 反式-外 消旋混 合物		實例10A	0.97 (方法1)	377 (M+H) <sup>+</sup>

## 實例9(反式-外消旋混合物)



反式-外消旋混合物

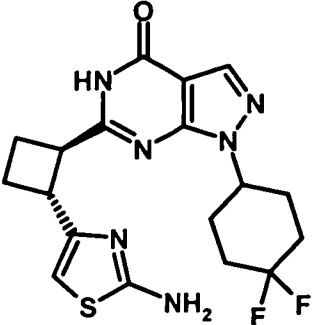
向實例5A(如上文所述自0.426 mmol實例3A開始合成)之溶液中逐滴添加存於2 mL EtOH中之0.062 g (0.832 mmol) 硫代乙醯胺。將反應混合物攪拌過夜。藉由製備型HPLC(溶析液A：水+0.13% TFA，溶析液B：MeOH)純化混合物。獲得62 mg標題化合物。

HPLC-MS(方法1)： $R_t=1.37$  min

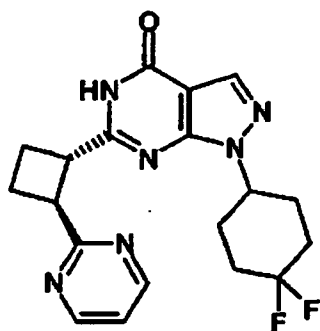
MS (ESI pos):  $m/z=406$  (M+H)<sup>+</sup>

以下實例係以與實例9之製備類似之方式使用對應原料來合成。

實例	結構	原料：親核試劑	原料：氯代酮	$R_t$ [min]	MS (ESI pos, $m/z$ )
實例10 反式-外消旋混合物		硫代乙醯胺	實例5B	1.21 (方法3)	372 (M+H) <sup>+</sup>
實例11 反式-外消旋混合物		1,1-二甲基-硫脲	實例5A	1.15 (方法3)	435 (M+H) <sup>+</sup>

實例12 反式-外 消旋混 合物		硫脲	實例5A	1.15 (方法3)	407 (M+H) <sup>+</sup>
---------------------------	---	----	------	---------------	---------------------------

## 實例13(反式-外消旋混合物)



反式-外消旋混合物

將 100 mg (0.215 mmol) 實例 12A 與 1.00 mL (6.07 mmol) 1,1,3,3-四甲氧基丙烷混合。將反應混合物使用微波爐加熱至 175°C，保持 1h。用 DCM/MeOH 及一滴三乙胺處理反應混合物。在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC (溶析液 A：水+0.13% TFA，溶析液 B：MeOH) 純化混合物，得到 45 mg (54%) 標題化合物。

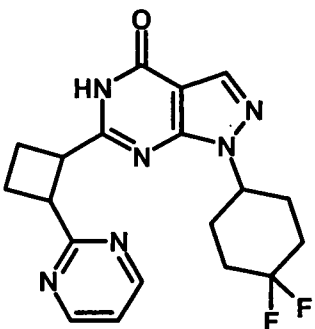
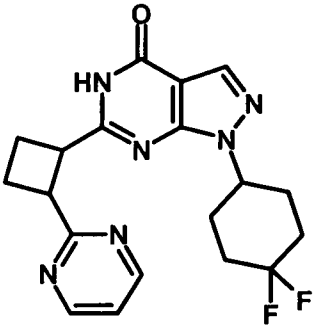
HPLC-MS(方法3)：R<sub>t</sub>=1.36 minMS (ESI pos): m/z=387 (M+H)<sup>+</sup>

藉由 HPLC 使用對掌性固定相來分離標題化合物之對映異構體。

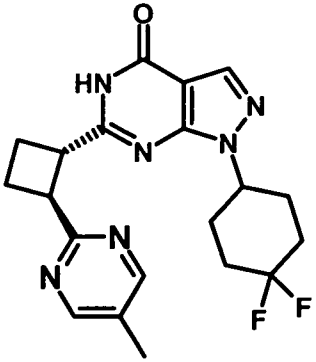
用於對映異構體分離之方法：

HPLC 裝置類型：Berger Minigram；管柱：Daicel IC, 5.0 μm, 250 mm×10 mm；方法：溶析液 CO<sub>2</sub>/30% MeOH/

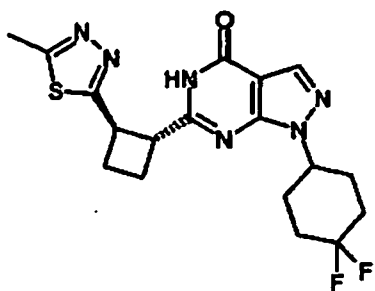
0.2% DEA(等度)；流速：10 mL/min，溫度：40°C；壓力：100巴；UV檢測：210 nm

實例	結構	R <sub>t</sub> [min]
實例14 反式-對映 異構體1		3.15 (方法4)
實例15 反式-對映 異構體2		3.78 (方法4)

以下實例係以與實例13之製備類似之方式使用對應二醛雙縮醛(dialdehydediacetal)作為原料來合成。

實例	結構	原料	R <sub>t</sub> [min]	MS (ESI pos, m/z)
實例16 反式-外消 旋混合物		1,1,3,3-四乙氧基-2-甲基丙烷	1.42 (方法3)	401 (M+H) <sup>+</sup>

實例17(反式-外消旋混合物)



反式-外消旋混合物

在室溫下，將 176 mg (0.431 mmol) 實例 4A 與 3 mL THF 及 122 mg (0.302 mmol) Lawesson 試劑混合。隨後，將混合物在 60°C 下攪拌 6h。將反應混合物用水處理並用 DCM 稀釋。將混合物經鹼性氧化鋁過濾並用 DCM 及 EtOH 溶析。在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC (溶析液 A：水 + 0.13% TFA，溶析液 B：MeOH) 純化殘留物。獲得 45 mg (26%) 產物。

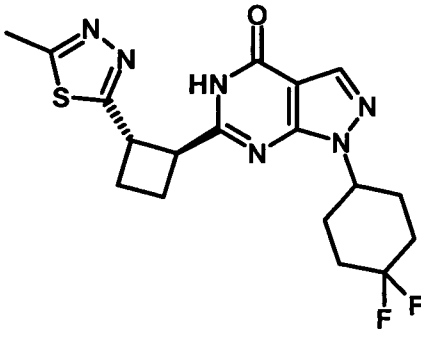
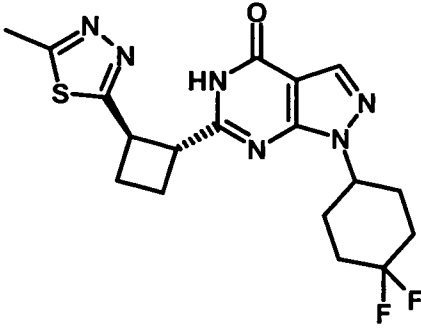
HPLC-MS (方法 3)： $R_t = 1.37$  min

MS (ESI pos):  $m/z = 407$  (M+H)<sup>+</sup>

藉由 HPLC 使用對掌性固定相來分離標題化合物之對映異構體。

用於對映異構體分離之方法：

HPLC 裝置類型：Berger Minigram；管柱：Daicel ADH, 5.0  $\mu$ m, 250 mm  $\times$  10 mm；方法：溶析液 CO<sub>2</sub>/30% MeOH/0.2% DEA (等度)；流速：10 mL/min，溫度：40°C；壓力：100 巴；UV 檢測：210 nm

實例	結構	R <sub>t</sub> [min]
實例18 反式-對映 異構體1 (S,S)		2.47 (方法5)
實例19 反式-對映 異構體2 (R,R)		2.96 (方法5)

藉由自乙酸乙酯重結晶製備了實例19之單晶並實施X-射線晶體分析。該等數據能夠確定實例19之絕對構型為(R,R)。

實驗：數據採集及約化：在安裝於AFC11K測角儀上之Saturn 944 CCD上採集數據；輻射：Cu K $\alpha$ ，來自RU200旋轉陽極及RIGAKU VARIMAX光學裝置；溫度：100 K。

數據採集統計學匯總

空間群	P2 <sub>1</sub>
晶胞尺寸	8.560 (2) 6.844 (1) 15.603 (3) 90.00 98.82 (3) 90.00
解析度範圍	15.42-0.85 (0.88-0.85)
總反射數	10857
獨特反射數	1588

平均冗餘度	6.84	(2.46)
%完整度	95.7	(79.1)
R合併	0.064	(0.118)
輸出 $\langle I/\sigma I \rangle$	27.7	(7.9)

()中的值對應於最終解析度級(shell)。

精修統計學：

在P2<sub>1</sub>中計算實例19之最後的結構因子

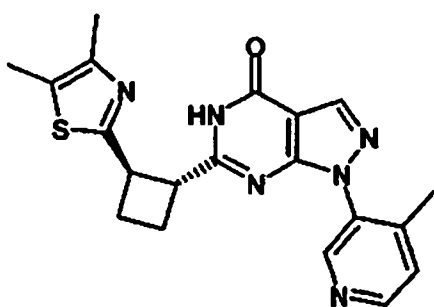
l.s.參數之總數=255

GooF=S=1.154

權數 =  $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0421 * P)^2 + 0.38 * P]$ ，其中  $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$

對於2207  $F_o > 4\sigma(F_o)$ ， $R1 = 0.0695$ ，且對於所有2334個數據為0.0829， $wR2 = 0.1646$ ，Flack x參數 = 0.09(3)。

實例20(反式-外消旋混合物)



反式-外消旋混合物

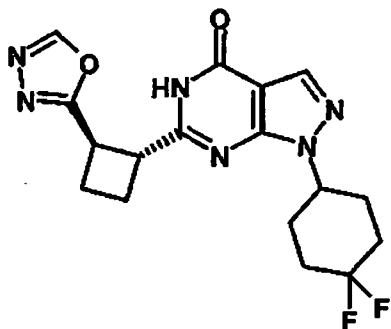
將0.060 g實例10A與4 mL無水二噁烷及0.074 g (0.180 mmol) Lawesson試劑混合。將反應混合物在微波爐中加熱至120°C，保持1h。將混合物經鹼性氧化鋁過濾並用DCM及MeOH溶析。在減壓下移除溶劑。藉由製備型HPLC(溶

析液 A：水 + 0.13% TFA，溶析液 B：MeOH) 純化殘留物。  
獲得 22 mg 呈 TFA 鹽形式之產物。

HPLC-MS(方法 1)： $R_t=0.94$  min

MS (ESI pos):  $m/z=393$  (M+H)<sup>+</sup>

實例 21(反式-外消旋混合物)



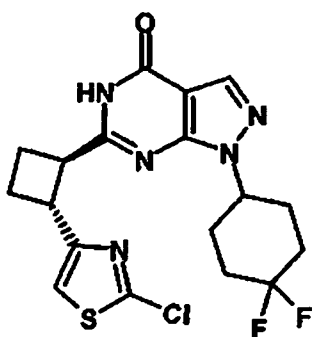
反式-外消旋混合物

將 0.190 g (0.519 mmol) 實例 8E 與 1.38 mL (8.31 mmol) 三乙氧基甲烷混合。將混合物在 150°C 下攪拌 1.5h。將反應混合物冷卻至室溫，並藉由製備型 HPLC(溶析液 A：水 + 0.13% TFA，溶析液 B：MeOH) 進行純化。獲得 90 mg (46%) 產物。

HPLC-MS(方法 1)： $R_t=1.19$  min

MS (ESI pos):  $m/z=377$  (M+H)<sup>+</sup>

實例 22(反式-外消旋混合物)



反式-外消旋混合物

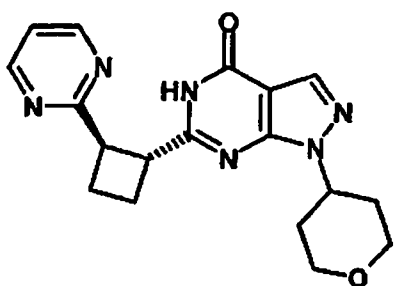


將 13 mg (0.10 mmol)  $\text{CuCl}_2$ 、26 mL (0.22 mmol) 亞硝酸第三丁酯與 ACN 混合。在  $0^\circ\text{C}$  下，小心地添加 22 mg (0.05 mmol) 實例 12 存於 ACN 中之混合物。將該混合物在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 1h。添加額外 9 mg (0.07 mmol)  $\text{CuCl}_2$  及 13 mL (0.11 mmol) 亞硝酸第三丁酯，並再攪拌 20 min。在減壓下移除溶劑。將殘留物吸收於 DCM 中，並用 HCl 及水萃取。藉由製備型 HPLC (溶析液 A：水 + 0.13% TFA，溶析液 B：MeOH) 純化混合物，得到 2.1 mg (9%) 產物。

HPLC-MS (方法 3)： $R_t = 1.46$  min

MS (ESI pos):  $m/z = 426/428$  (Cl) (M+H)<sup>+</sup>

實例 23 (反式-外消旋混合物)



反式-外消旋混合物

將 180 mg (0.26 mmol，藉由 HPLC-MS 估計含量為 50%) 實例 12b 與 1.00 mL (6.07 mmol) 1,1,3,3-四甲氧基丙烷混合。將反應混合物使用微波爐加熱至  $175^\circ\text{C}$ ，保持 1h。將反應混合物用 DCM 處理，用水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸發。藉由急驟層析 (自 Cy/EtOAc 80/20 至 AcOEt/MeOH 96/4) 及隨後第二急驟層析 (DCM 100% 至 DCM/EtOH 96/4) 來純化粗物質，獲得淡棕色固體狀標題化合物。

(0.034 g)。

HPLC-MS(方法 1Eh) :  $R_t=6.57$  min

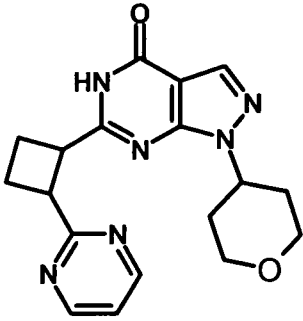
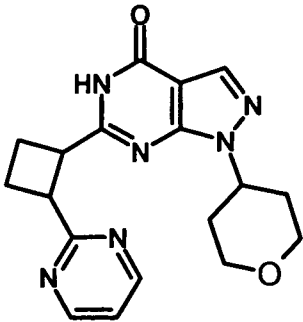
MS (APCI pos):  $m/z=353$  (M+H)<sup>+</sup>

藉由 HPLC 使用對掌性固定相來分離標題化合物之對映異構體。

用於對映異構體分離之方法：

半製備型條件：

HPLC 半製備型系統：Waters 600 幫浦；管柱：Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm×20 mm, 5.0 μm；溶析液：己烷/EtOH 80:20；流速：15 mL/min，溫度：25°C；UV 檢測：254 nm

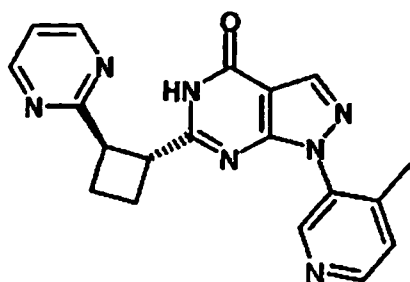
實例	結構	$R_t$ [min]
實例24 反式-對映 異構體1		15.604 (方法6)
實例25 反式-對映 異構體2		20.119 (方法6)

分析條件

HPLC 裝置類型：Agilent 1100；方法 6；管柱：Daicel

chiralcel OJ-H, 250 mm×4.6 mm, 5.0 μm; 溶析液: 己烷/  
EtOH 80:20; 流速: 1 mL/min, 溫度: 25°C; UV 檢測:  
254 nm

實例 26(反式-外消旋混合物)



反式-外消旋混合物

將 140 mg(含量為 84%, 0.33 mmol)實例 12C 與 1.4 mL 1,1,3,3-四甲氧基丙烷及 1.4 mL NMP 混合。將反應混合物使用微波爐加熱至 175°C, 保持 1h。隨後將反應混合物用 MeOH 稀釋並裝載於 SCX 筒上。收集氨部分, 並藉由急驟層析(Cy/EtOAc, 自 90/10 至 100%)純化殘留物, 獲得白色固體狀標題化合物(30 mg)。

HPLC-MS(方法 1Eh):  $R_t=6.72$  min

MS (APCIpos):  $m/z=370$  (M+H)<sup>+</sup>

藉由 HPLC 使用對掌性固定相來分離標題化合物之對映異構體。

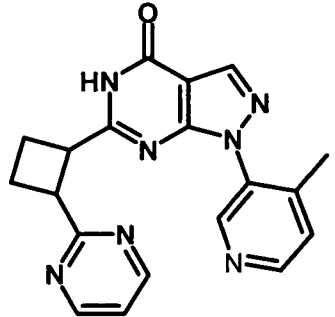
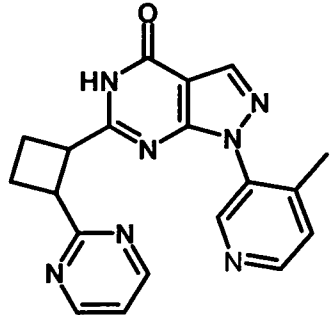
用於對映異構體分離之方法:

半製備型條件:

HPLC 半製備型系統: Waters 600 幫浦; 管柱: Daicel  
chiralcel OJ-H, 250 mm×20 mm, 5.0 μm; 溶析液: 己烷/

EtOH 80:20 ; 流速 : 15 mL/min , 溫度 : 25°C ; UV 檢測 :

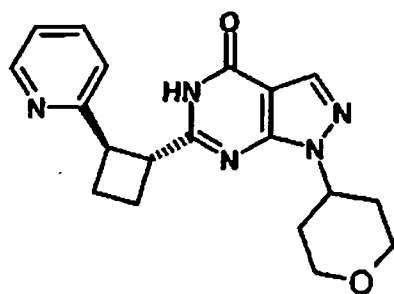
230 nm

實例	結構	R <sub>t</sub> [min]
實例27 反式-對映 異構體1		17.748 (方法6)
實例28 反式-對映 異構體2		20.475 (方法6)

分析條件

HPLC 裝置類型 : Agilent 1100 ; 方法 6 ; 管柱 : Daicel  
chiralcel OJ-H, 250 mm×4.6 mm, 5.0 μm ; 溶析液 : 己烷/  
EtOH 80:20 ; 流速 : 1 mL/min , 溫度 : 25°C ; UV 檢測 :  
254 nm

實例 29(反式-外消旋混合物)



反式-外消旋混合物

在室溫下，在氮氣中，向0.132 g (0.63 mmol) 5-胺基-1-(四氫-吡喃-4-基)-1-H-吡唑-4-甲酸醯胺(參見PCT專利申請案 WO2010/026214)存於無水EtOH (1.5 mL)中之懸浮液中添加0.066 g (1.66 mmol)氫化鈉(存於礦物油中之60%懸浮液)。10 min後，添加0.181 mg (0.945 mmol)實例13A，並將反應混合物在微波爐(功率為100W)中加熱至140°C，保持40 min。隨後將反應混合物用DCM稀釋，添加水，分離有機物並經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發有機物，並藉由急驟層析(DCM/IPA 98:2)純化粗物質，獲得白色固體狀標題化合物。(54 mg, 32%)。

HPLC-MS(方法1Eh)： $R_t=8.01$  min

MS (APCI pos):  $m/z=352$  (M+H)<sup>+</sup>

藉由HPLC使用對掌性固定相來分離標題化合物之對映異構體。

用於對映異構體分離之方法：

半製備型條件：

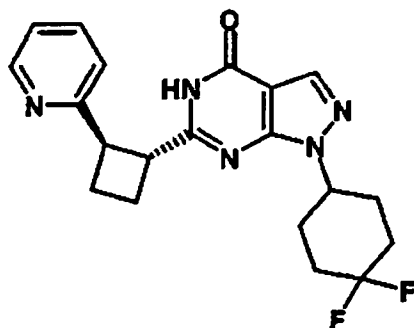
HPLC半製備型系統：Waters 600幫浦；管柱：Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm×20 mm, 5.0 μm；溶析液：己烷/EtOH 85:15；流速：15 mL/min，溫度：25°C；UV檢測：254 nm

實例	結構	R <sub>t</sub> [min]
實例30 反式-對映 異構體1		14.754 (方法 6.1)
實例31 反式-對映 異構體2		16.834 (方法 6.1)

## 分析條件

HPLC裝置類型：Agilent 1100；方法6.1；管柱：Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm×4.6 mm, 5.0 μm；溶析液：己烷/EtOH 85:15；流速：1 mL/min，溫度：25℃；UV檢測：254 nm

## 實例32(反式-外消旋混合物)



## 反式-外消旋混合物

在室溫下，在氮氣中，向0.135 g (0.553 mmol) 5-胺基-

1-(4,4-二氟-環己基)-1-H-吡唑-4-甲酸醯胺(參見PCT專利申請案WO2010/026214)存於無水EtOH (1.5 mL)中之懸浮液中添加0.066 g (1.66 mmol)氫化鈉(存於礦物油中之60%懸浮液)。10 min後，添加0.161 mg (0.837 mmol)實例13A，並將反應混合物在微波爐(功率為100W)中加熱至140°C，保持40 min。隨後將反應混合物用DCM稀釋，添加水，分離有機物並經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發有機物，並藉由急驟層析(Cy/EA，自50:50至10:90)純化粗物質，獲得白色固體狀標題化合物。(54 mg, 25%)。

HPLC-MS(方法1Eh)： $R_t=9.63$  min

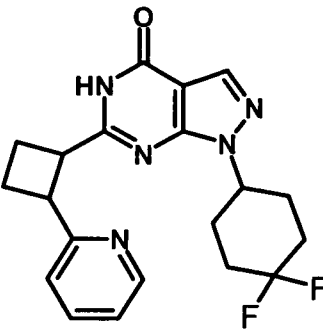
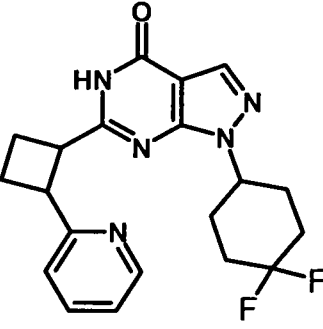
MS (APCI pos):  $m/z=386$  (M+H)<sup>+</sup>

藉由HPLC使用對掌性固定相來分離標題化合物之對映異構體。

用於對映異構體分離之方法：

半製備型條件：

HPLC半製備型系統：Waters 600幫浦；管柱：Daicel chiralpak AD-H, 250 mm×20 mm, 5.0 μm；溶析液：己烷/異丙醇80:20；流速：10 mL/min，溫度：25°C；UV檢測：260 nm

實例	結構	R <sub>t</sub> [min]
實例33 反式-對映 異構體1		14.80 (方法7)
實例34 反式-對映 異構體2		20.40 (方法7)

## 分析條件

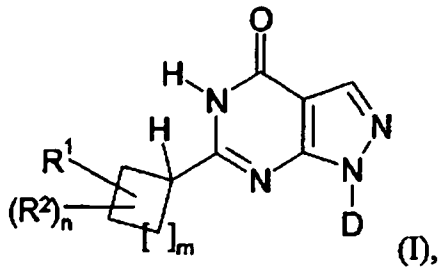
HPLC裝置類型：Agilent 1100；方法7；管柱：Daicel chiralcel AD-H, 250 mm×4.6 mm, 5.0 μm；溶析液：己烷/異丙醇80:20；流速：1 mL/min，溫度：25℃；UV檢測：260 nm。



## 七、申請專利範圍

104年8月16日修(更)正本

1. 一種式(I)化合物及其鹽，



其中

$R^1$ ：係選自由下列組成之群之雜芳基：[1,3,4]噻二唑-2-基、異噁唑-5-基、噻唑-5-基、噁唑-2-基、吡啶-2-基及嘧啶-2-基，

其中該雜芳基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、氯、溴、CN-、甲基及 $H_2N-$ ；

$R^2$ ：係選自由下列組成之群：氟、NC-、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 及甲基；

D：係選自由下列組成之群：環戊基；環己基；四氫咪喃基；四氫吡喃基；2-、3-及4-吡啶基，

其中環戊基及環己基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 及 $FH_2C-$ ；

其中四氫咪喃基及四氫吡喃基可視情況經1個或2個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組成之群：氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 及 $FH_2C-$ ；

其中吡啶基可視情況經1個、2個、3個或4個取代基取代，其中該等取代基可彼此獨立地選自由下列組

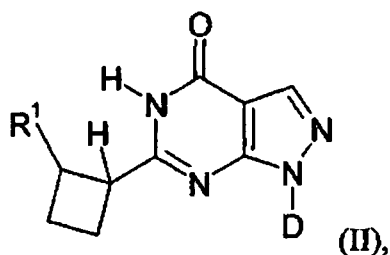
成之群：氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、  
F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-及甲基；

m：係選自1或2；

n：係選自0、1或2，

其中若n=2，則該兩個R<sup>2</sup>基團彼此獨立地進行選擇。

2. 如請求項1之化合物及其鹽，其具式(II)化合物

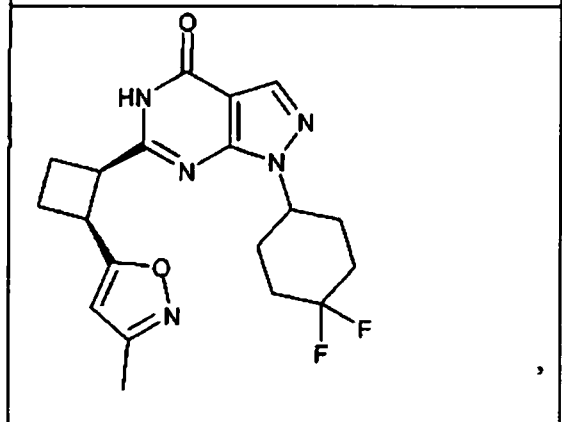
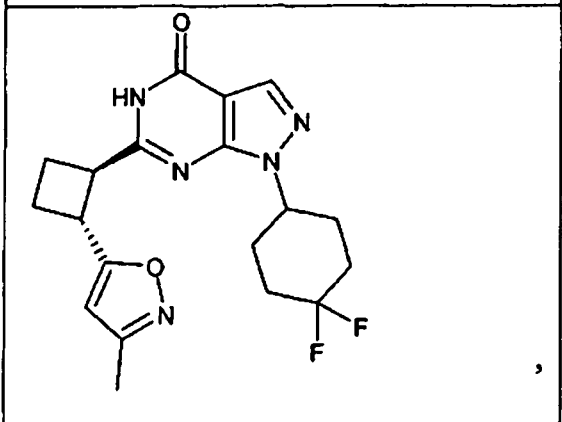
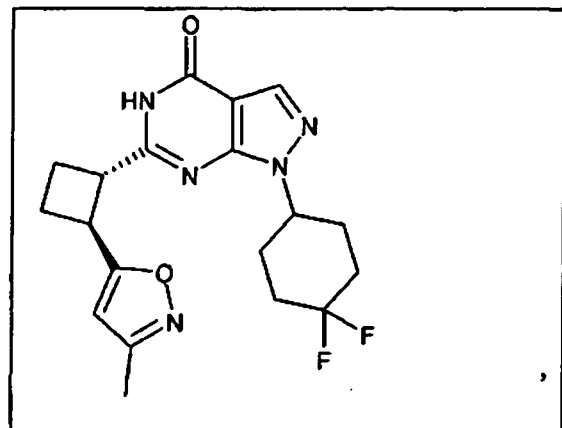
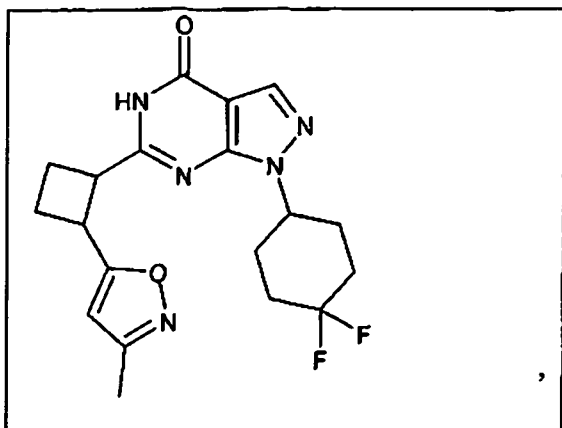


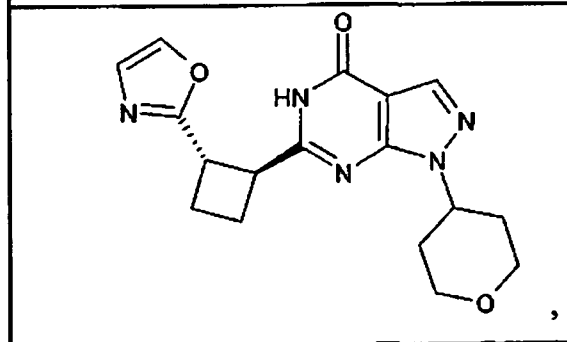
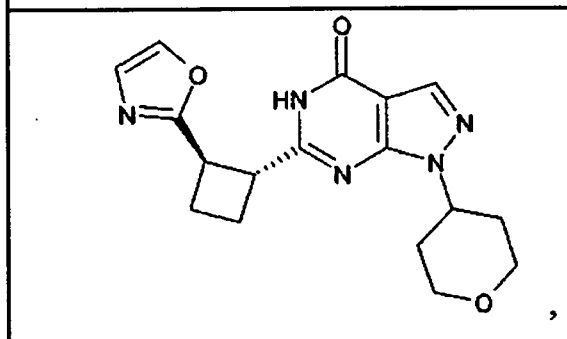
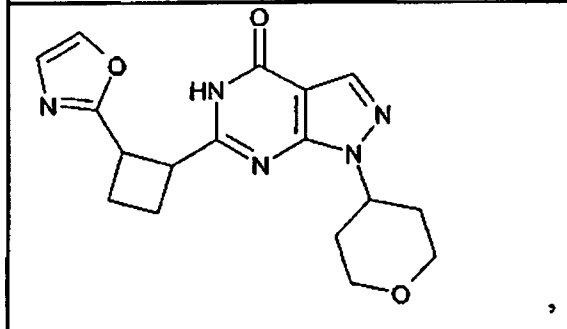
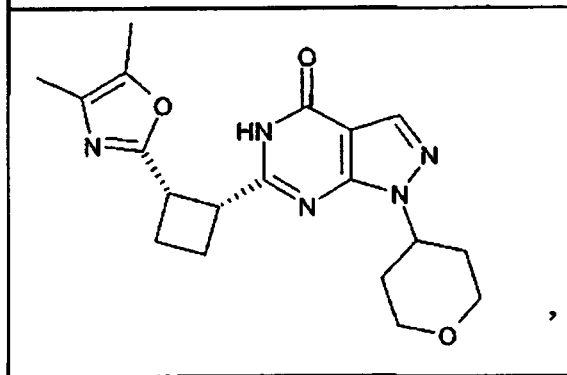
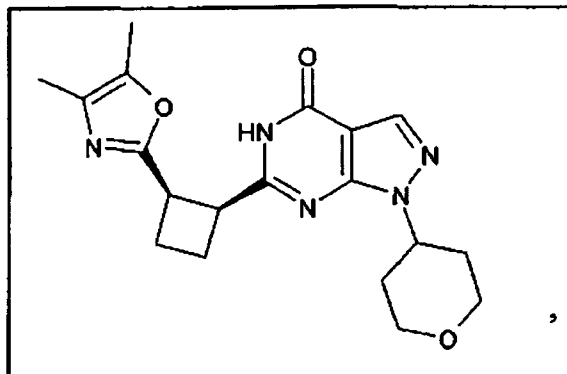
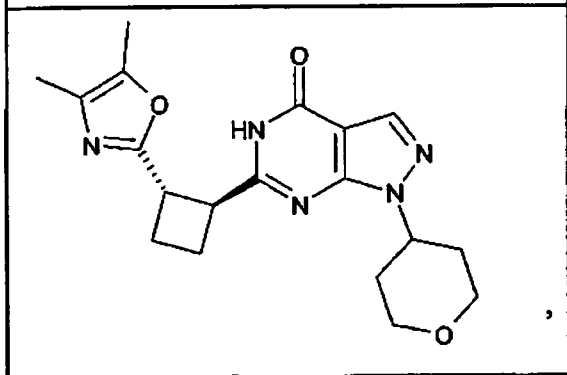
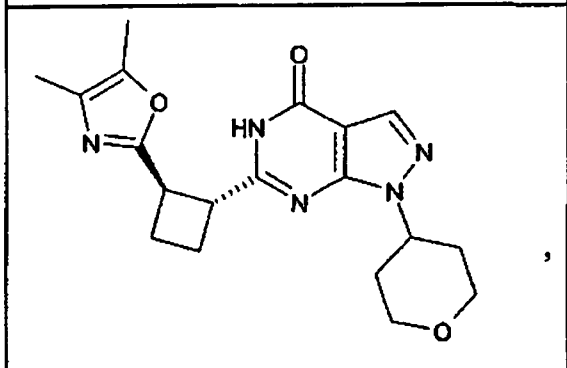
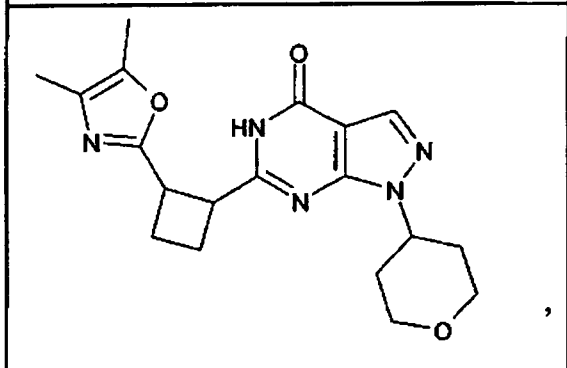
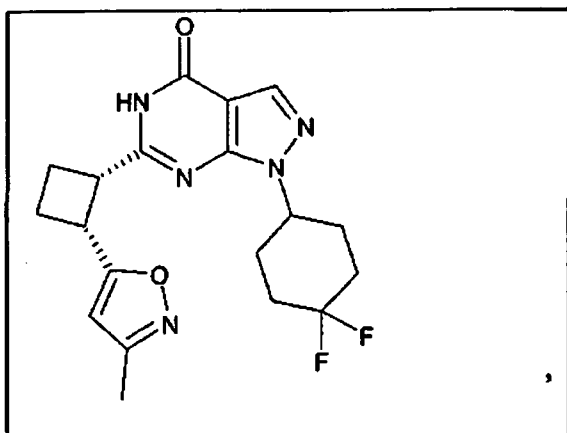
其中

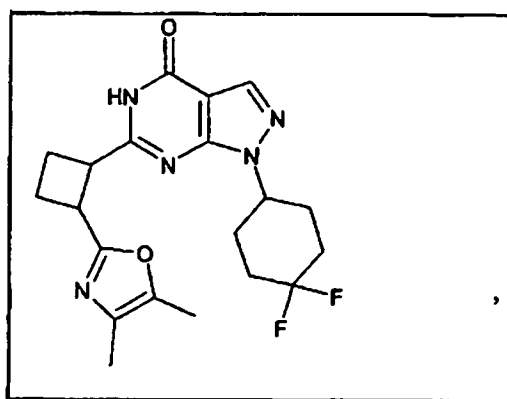
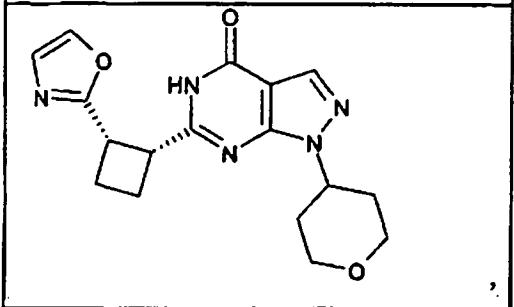
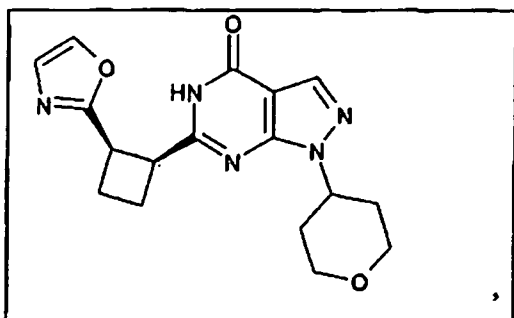
R<sup>1</sup>：係如請求項1中所定義；

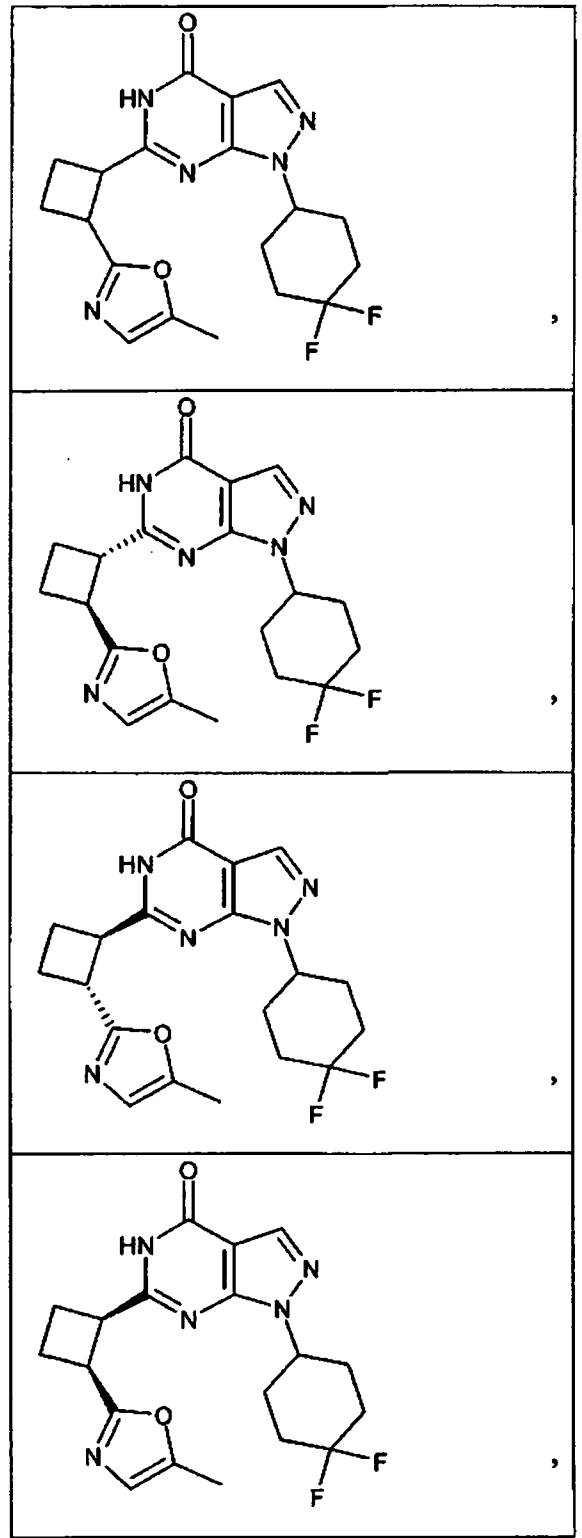
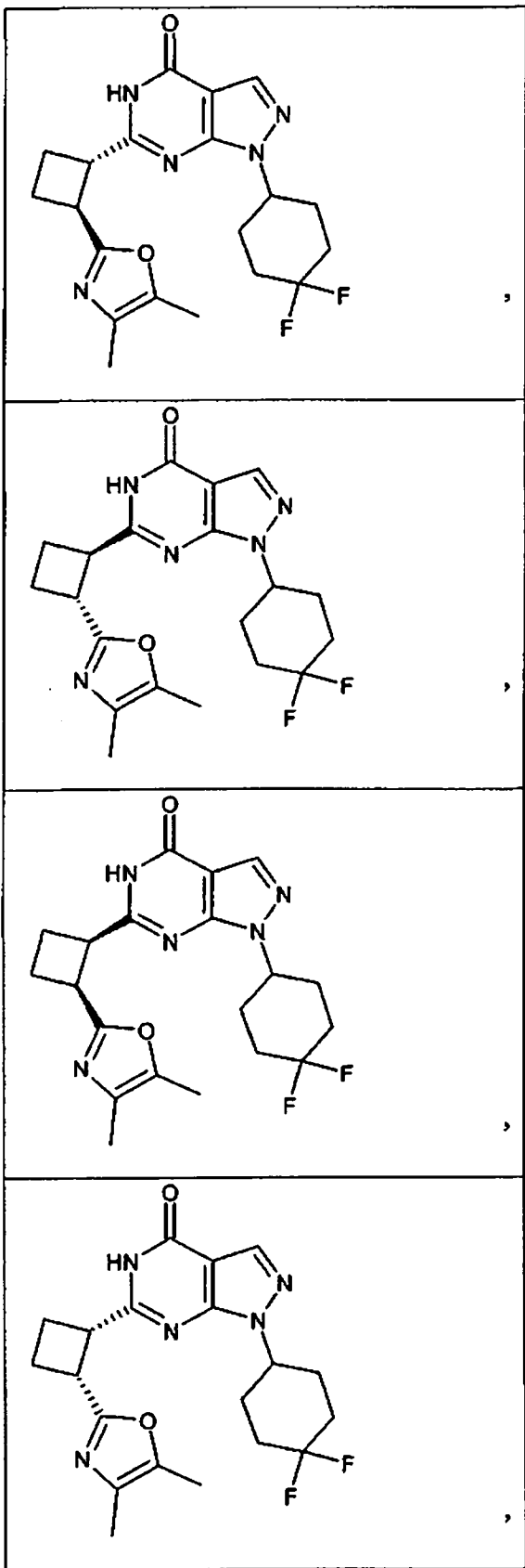
D：係選自由下列組成之群：4,4-二氟環己基、四氫吡喃  
-4-基及4-甲基-3-吡啶基。

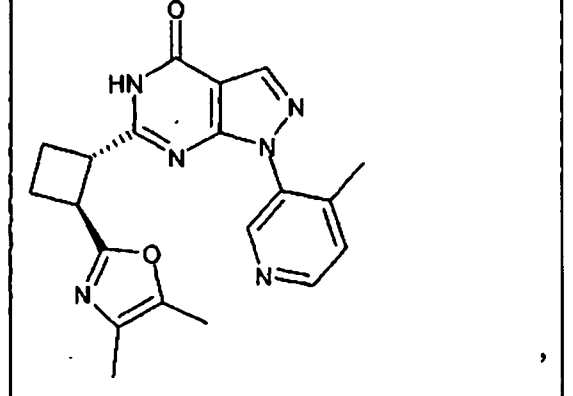
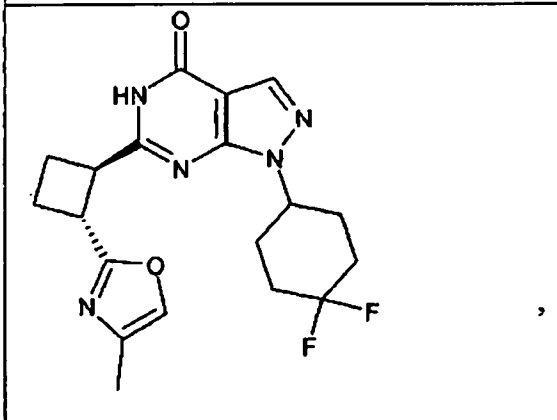
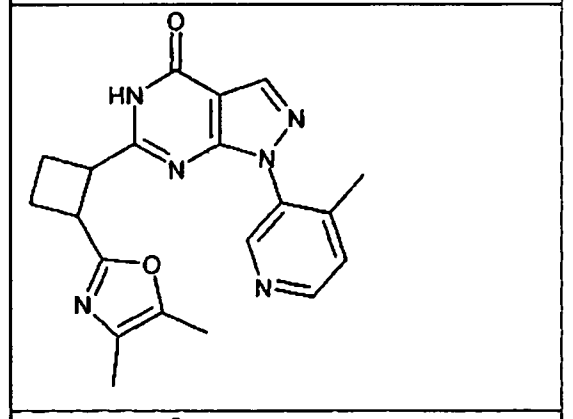
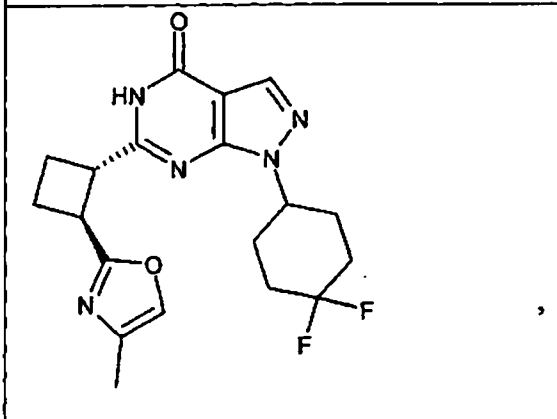
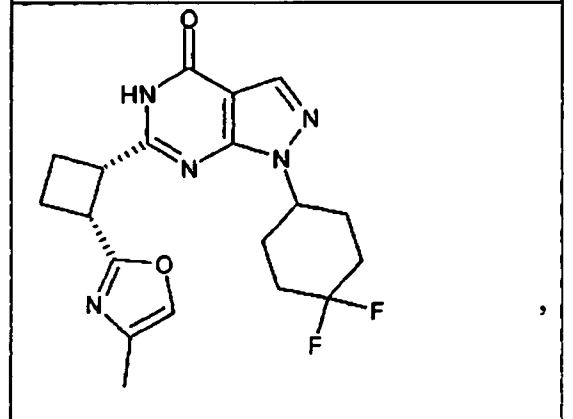
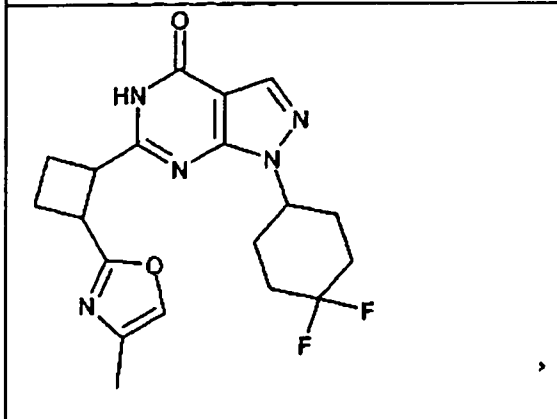
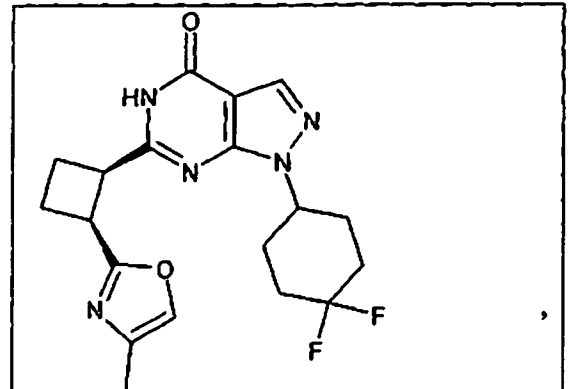
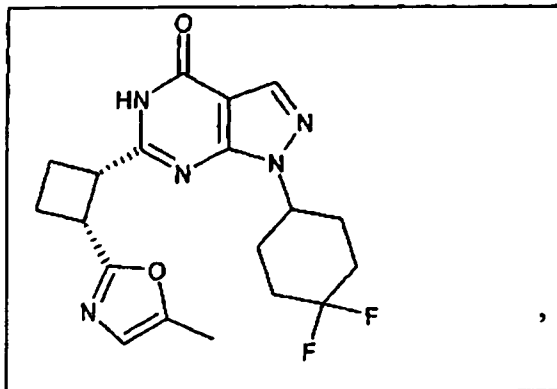
3. 如請求項2之化合物及其鹽，其中該化合物係選自由下  
列組成之群：

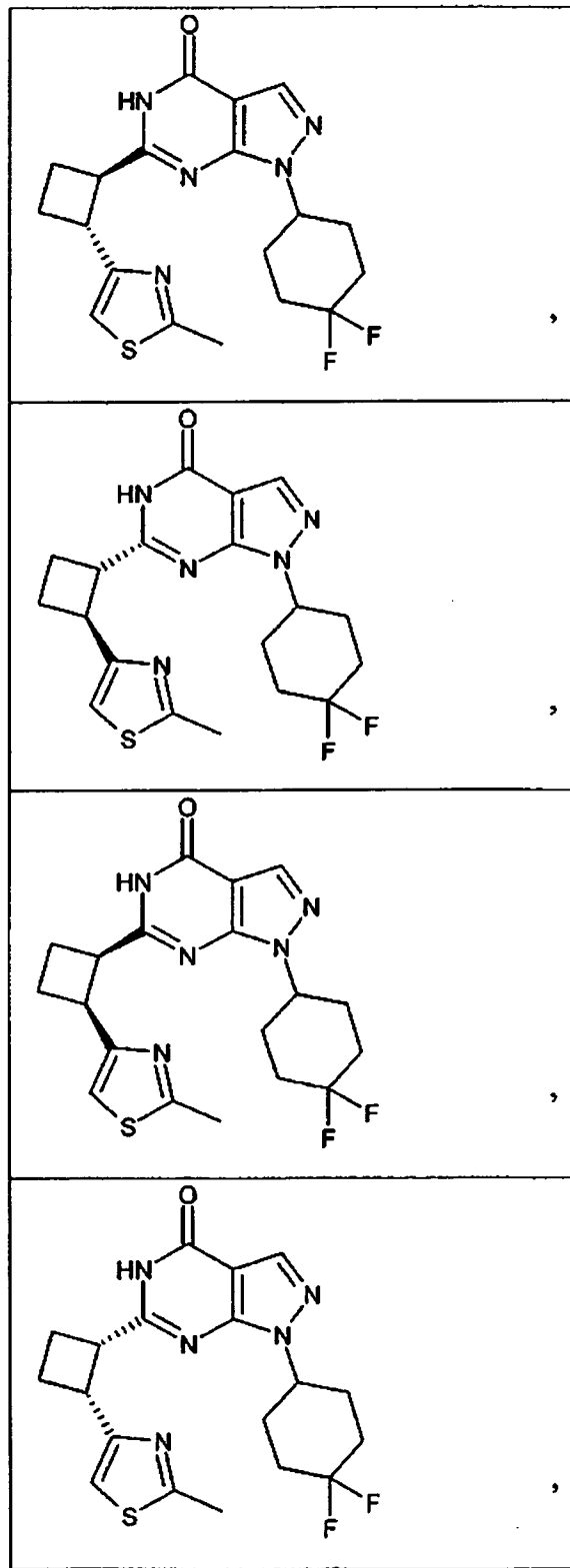
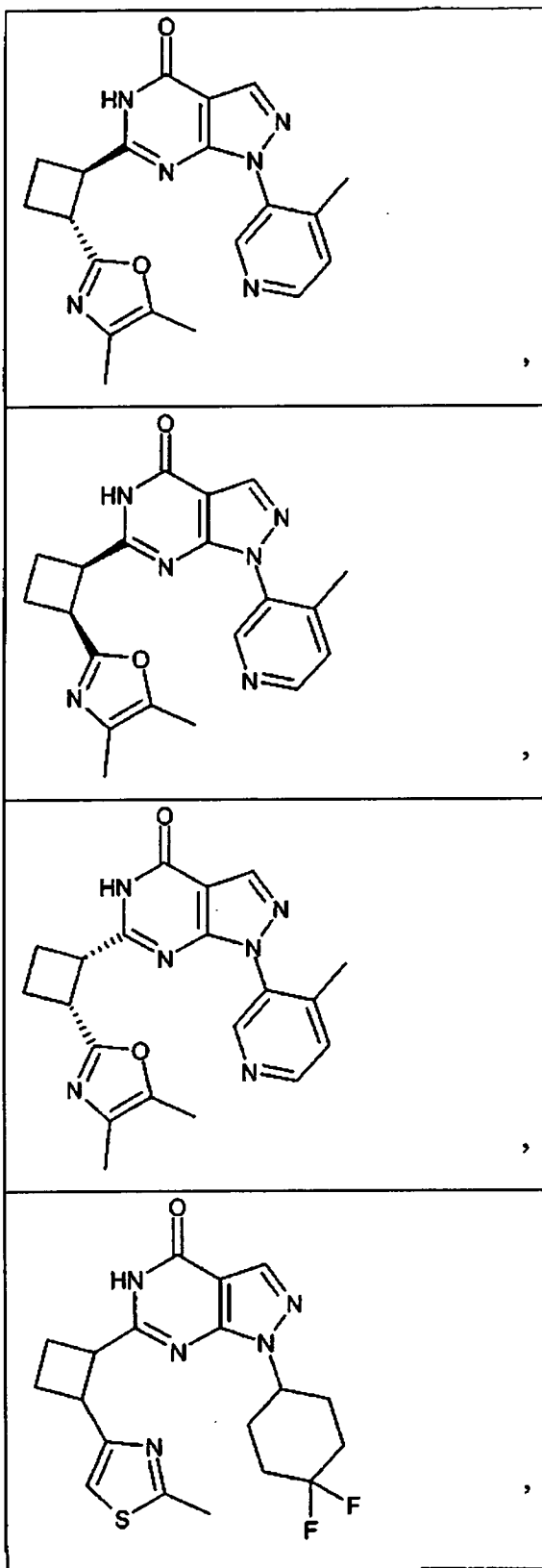




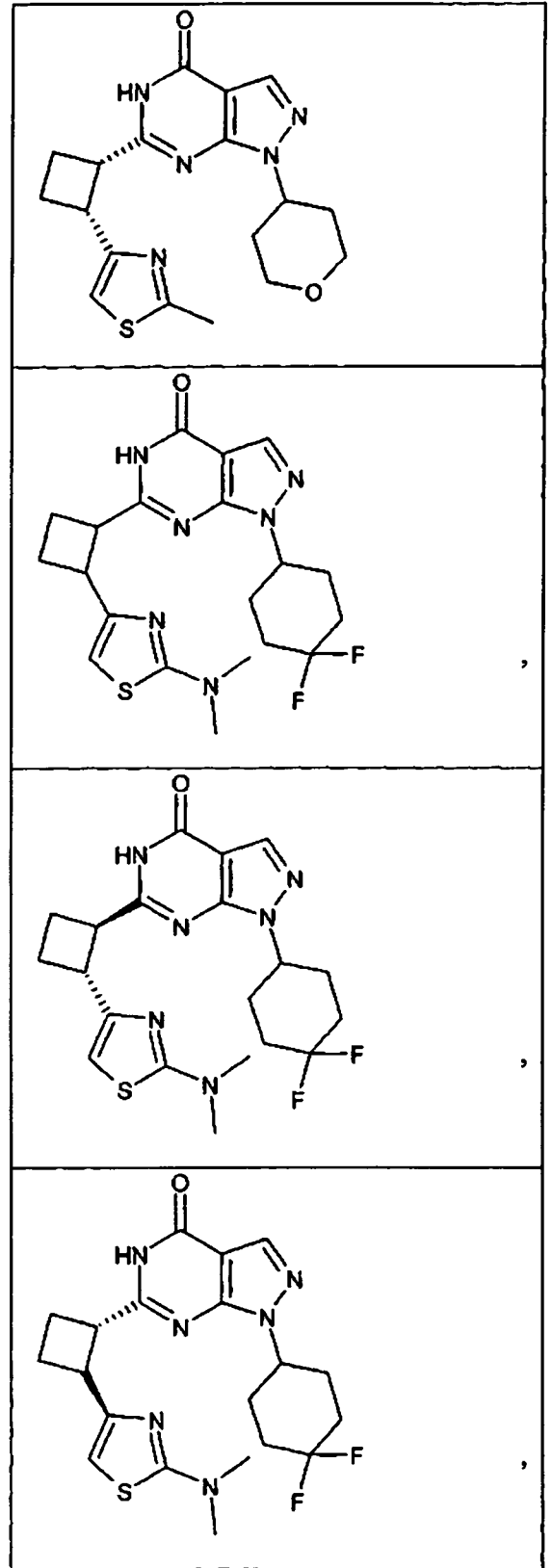
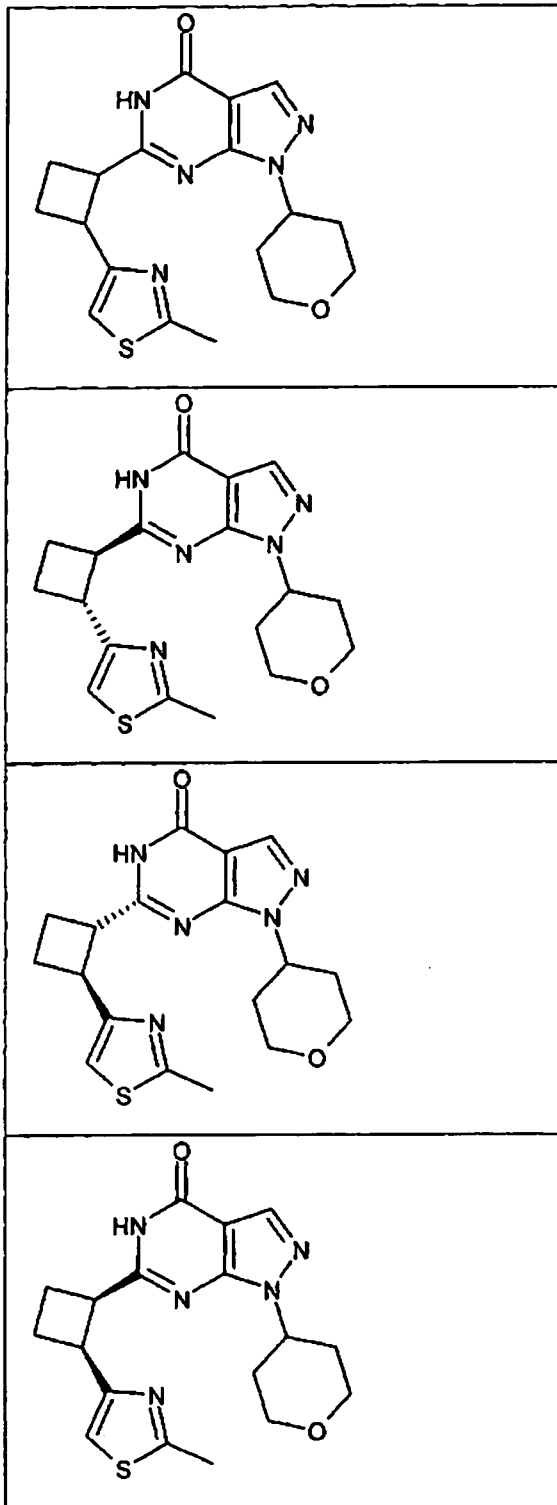


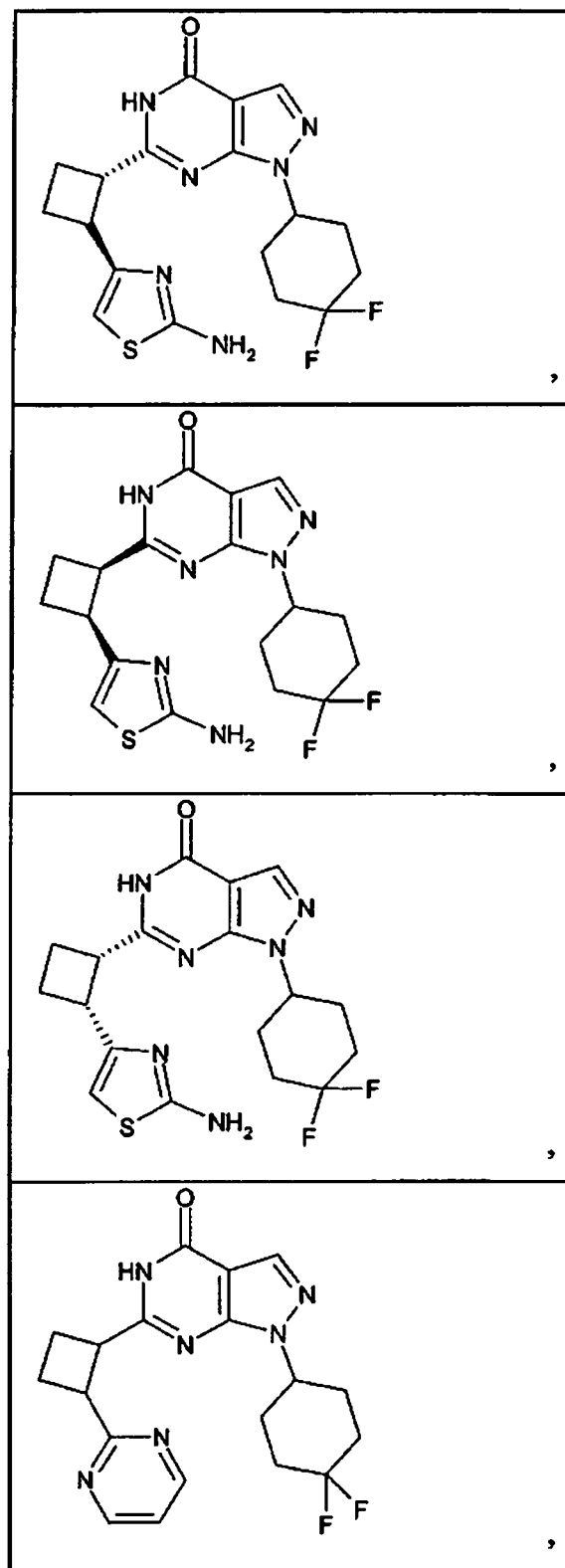
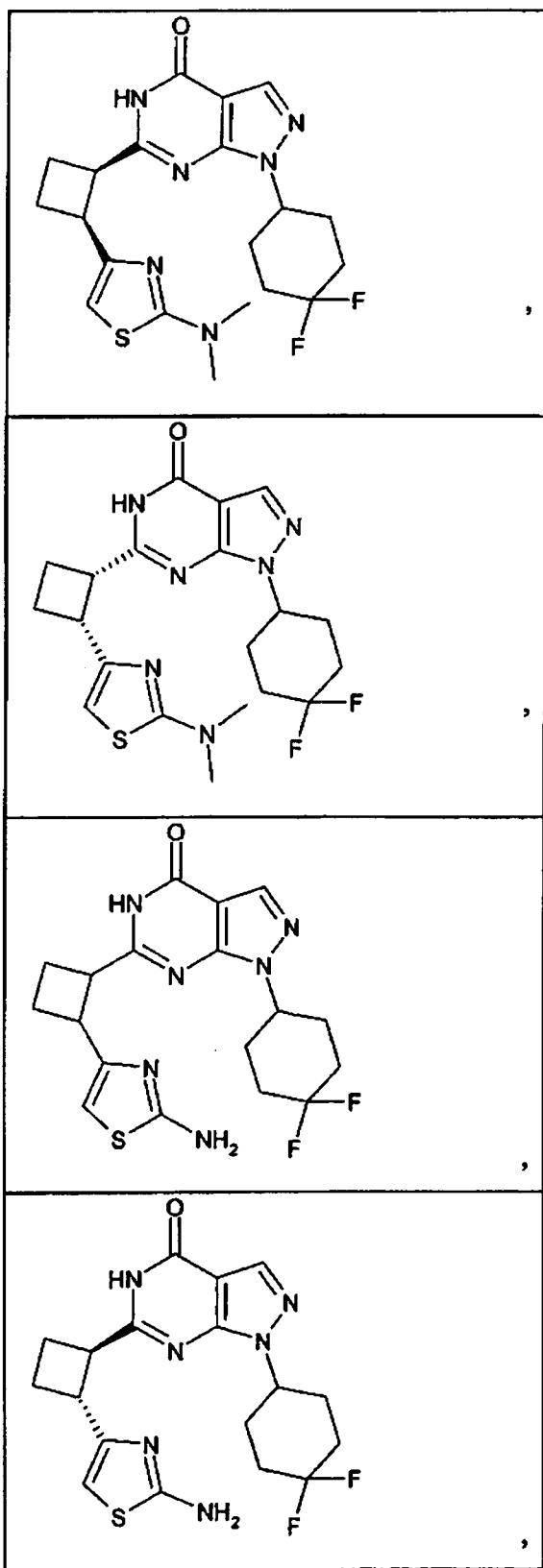


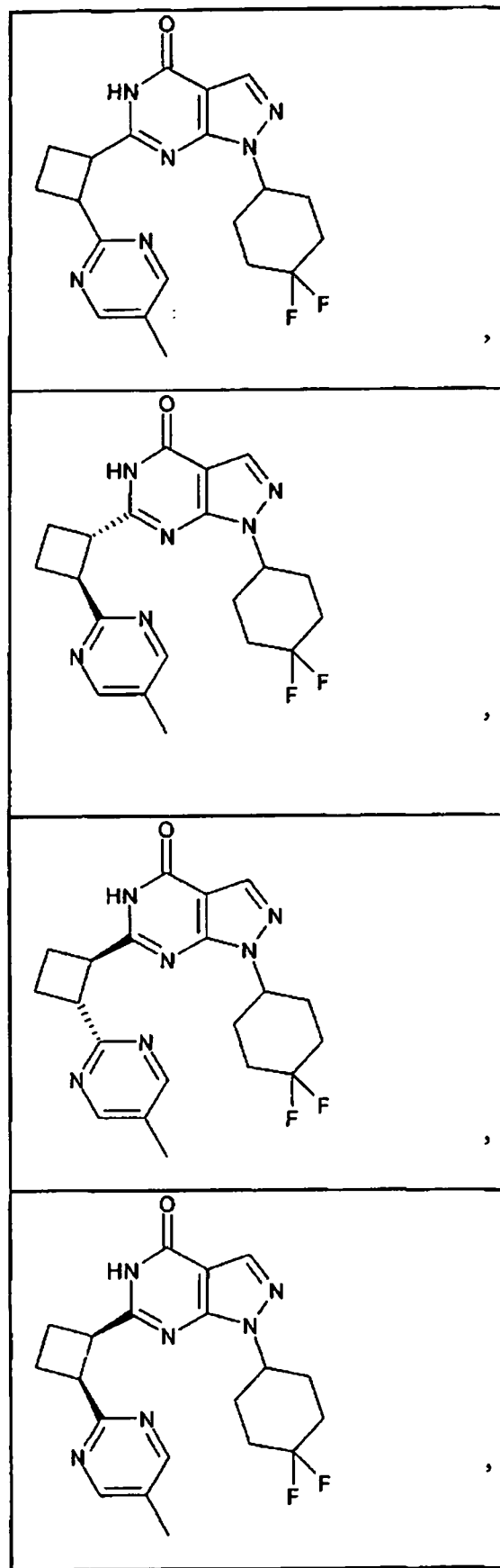
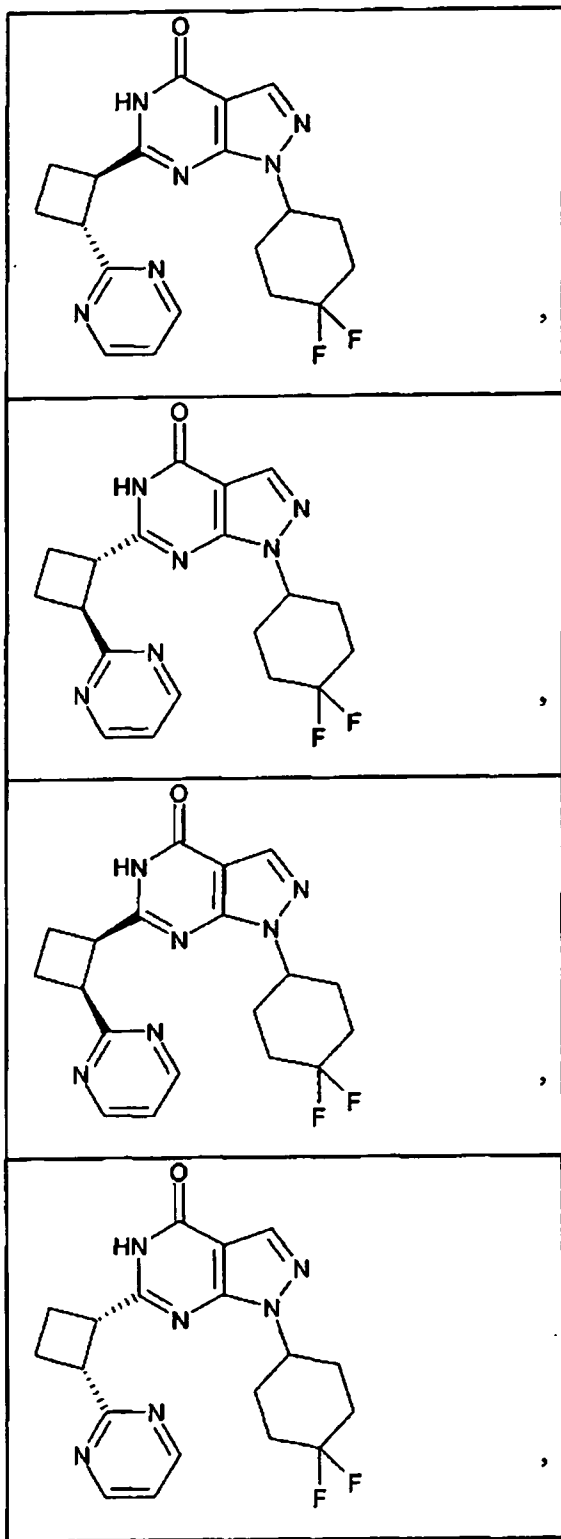


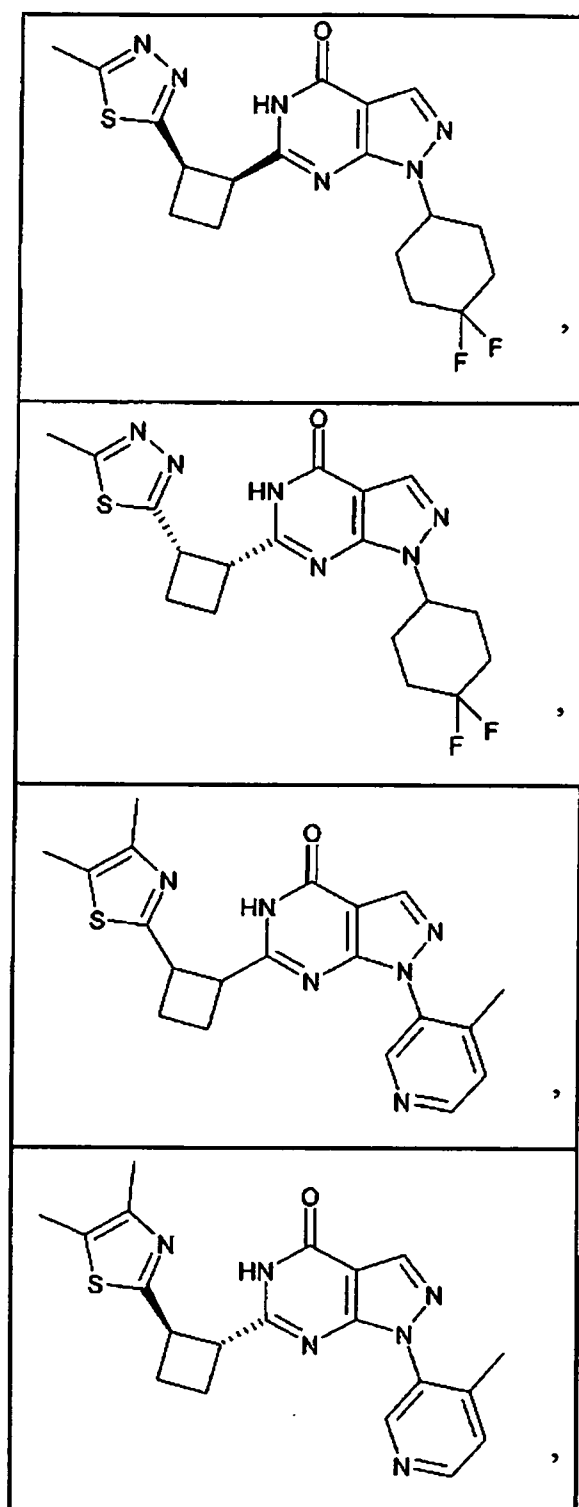
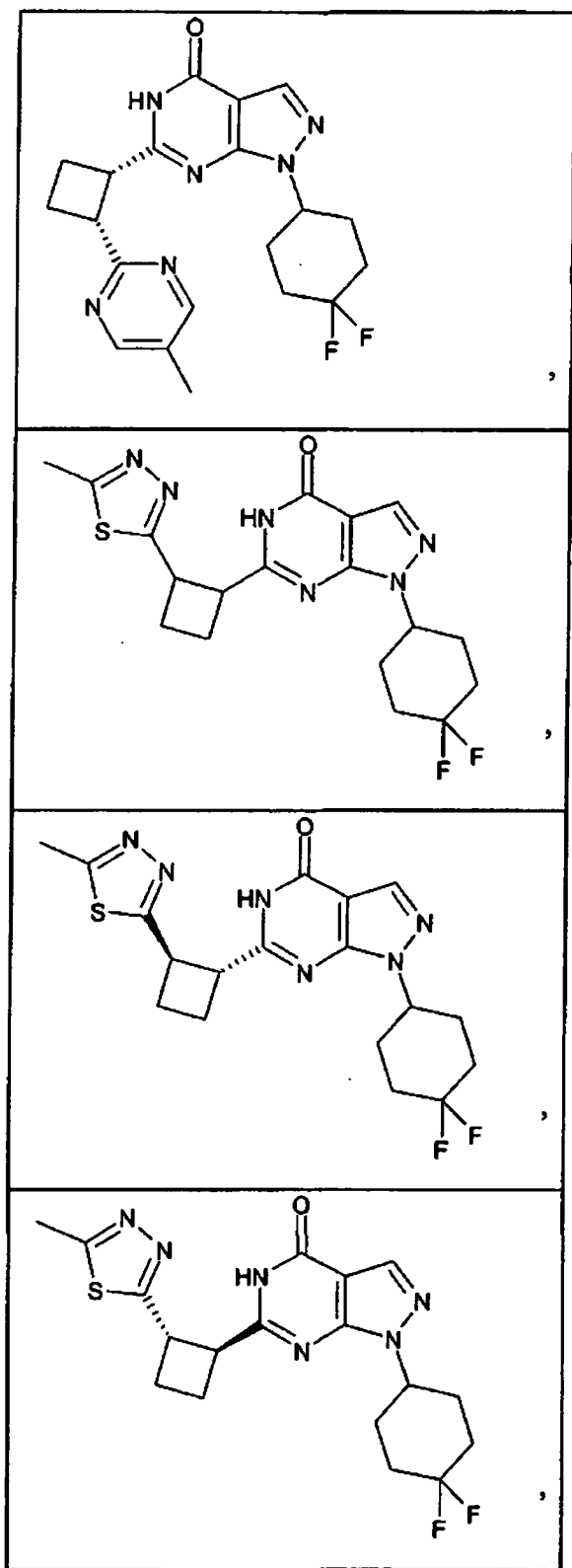


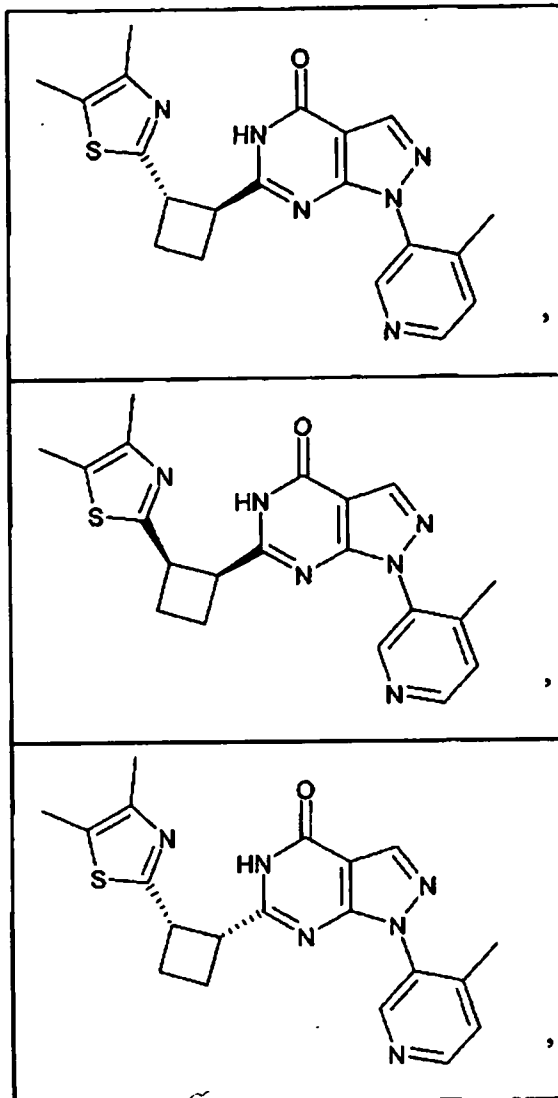


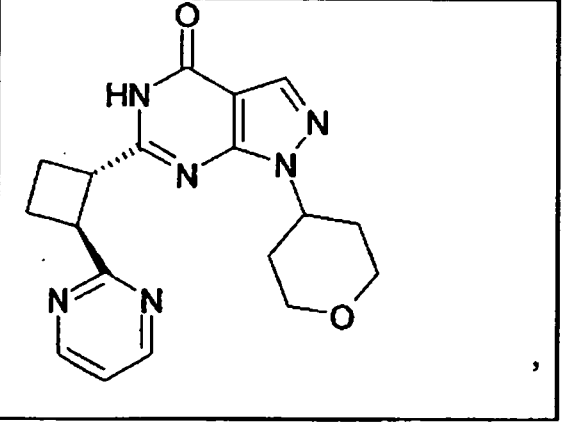
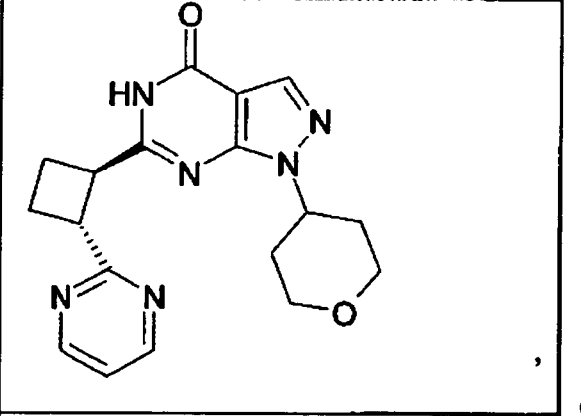
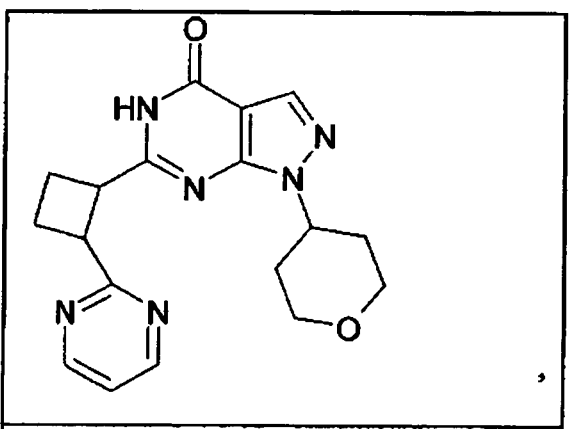
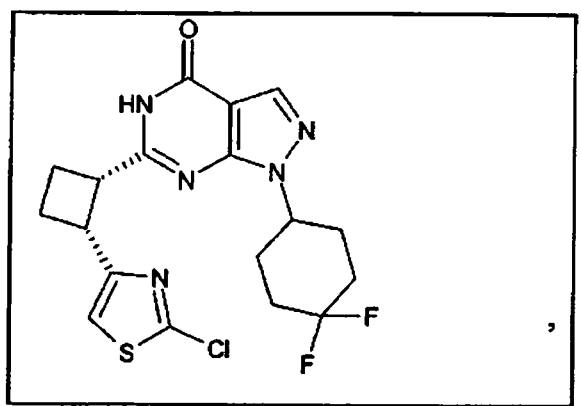
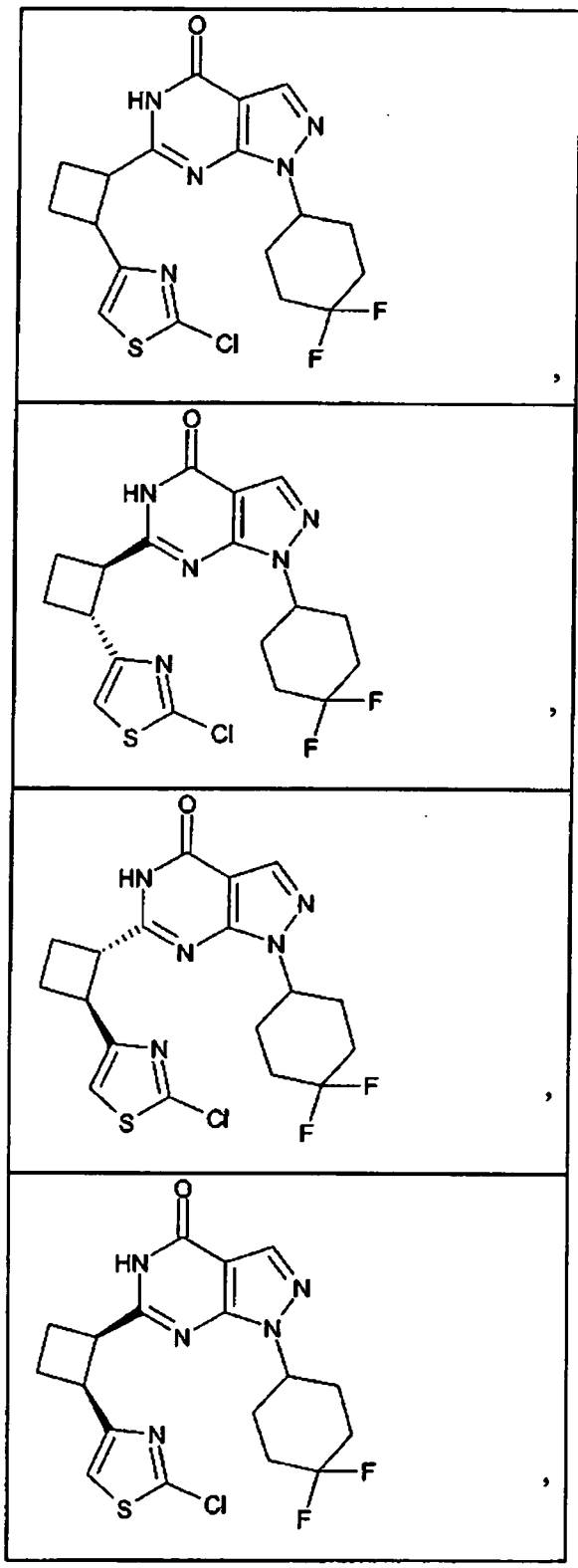


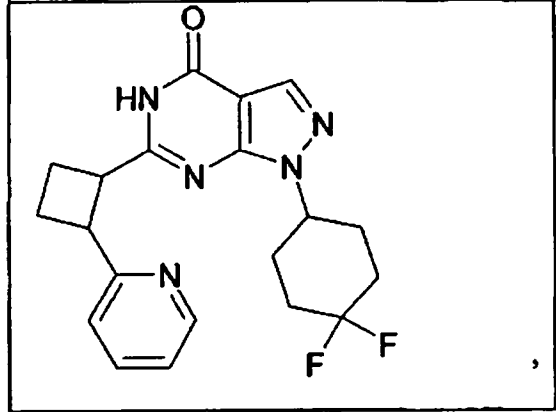
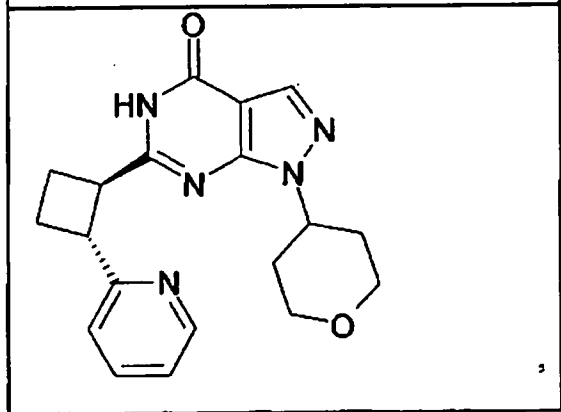
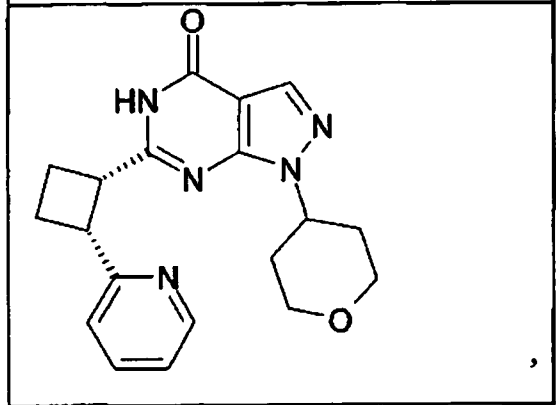
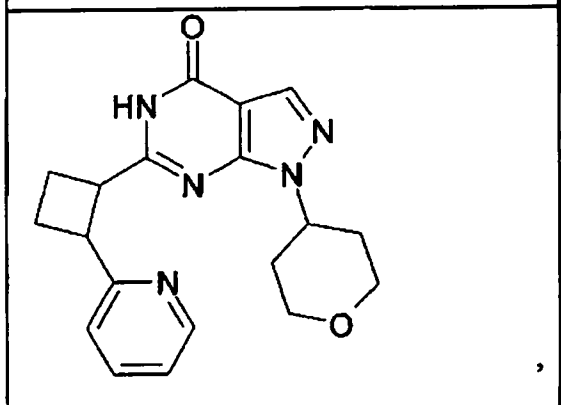
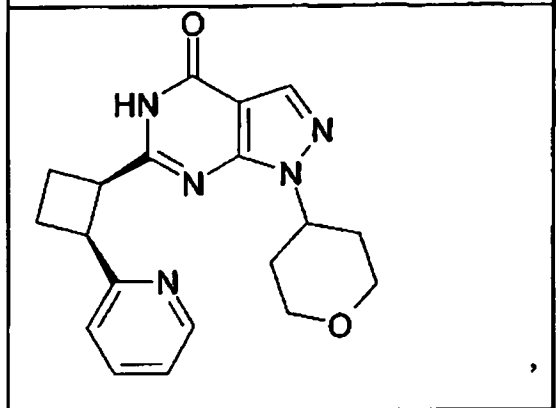
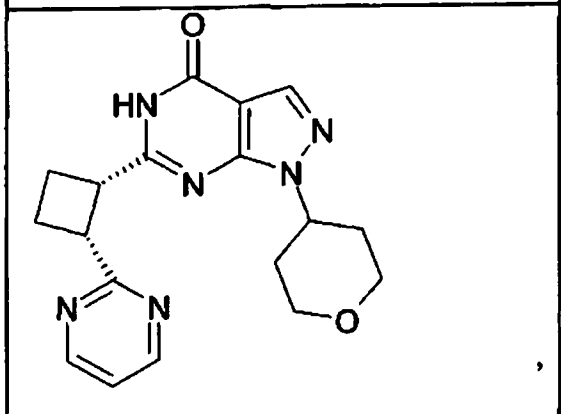
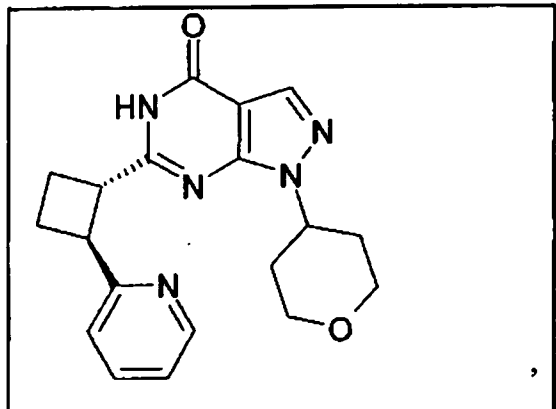
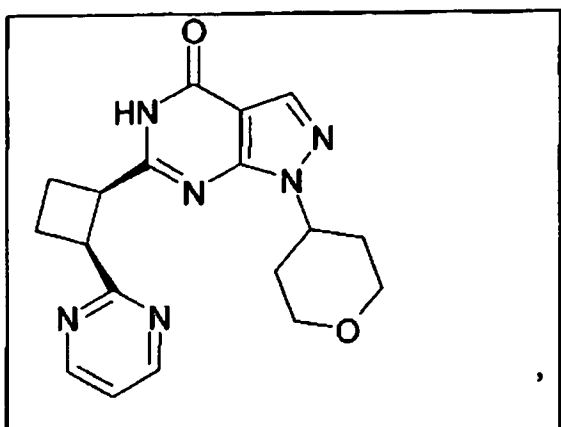


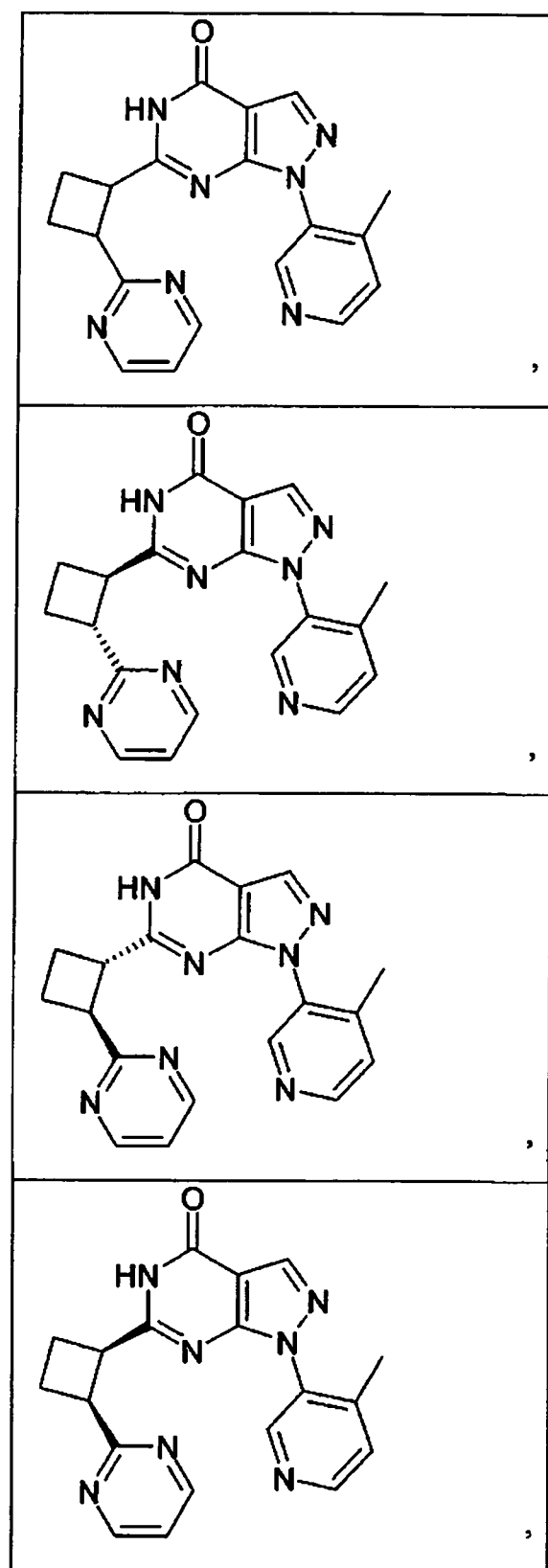
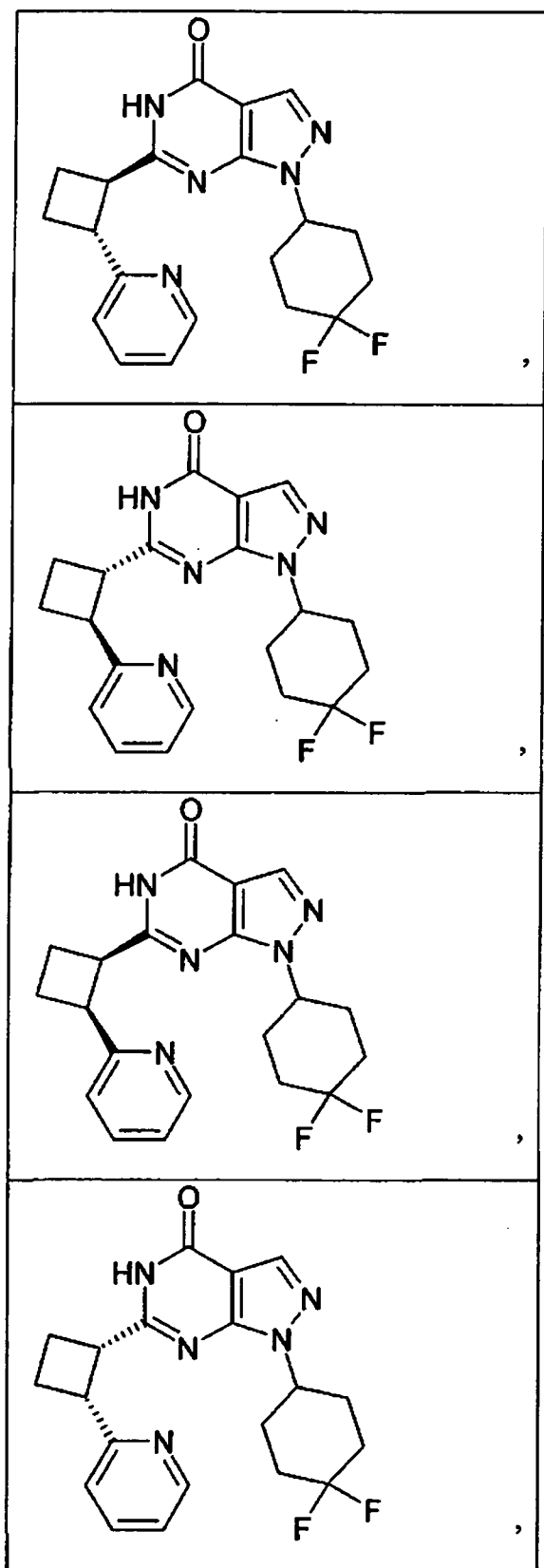




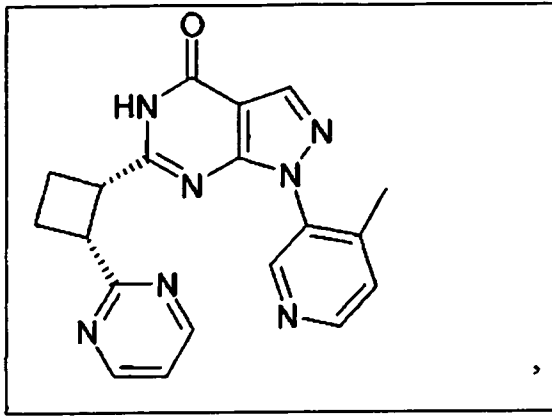




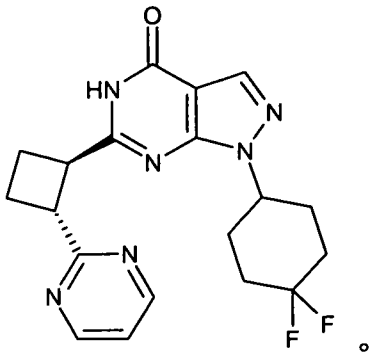




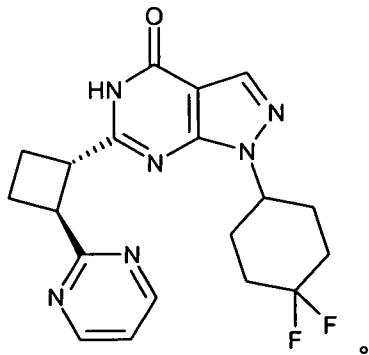




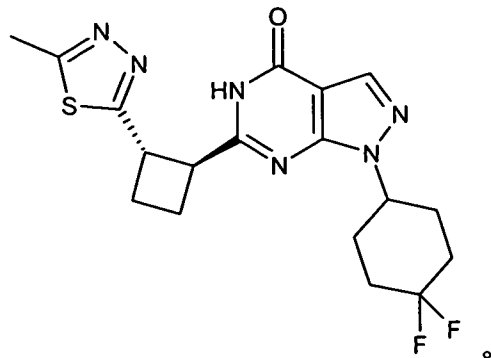
4. 如請求項1至3中任一項之化合物及其鹽，其中該化合物係



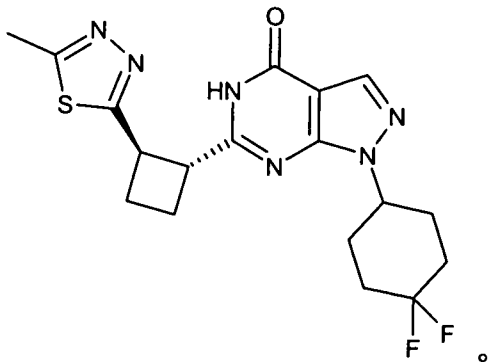
5. 如請求項1至3中任一項之化合物及其鹽，其中該化合物係



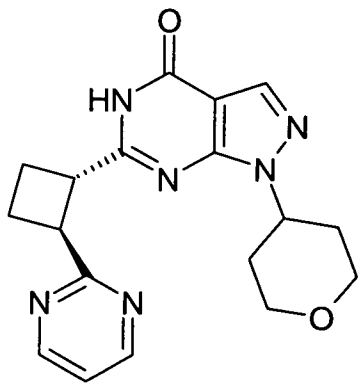
6. 如請求項1至3中任一項之化合物及其鹽，其中該化合物係



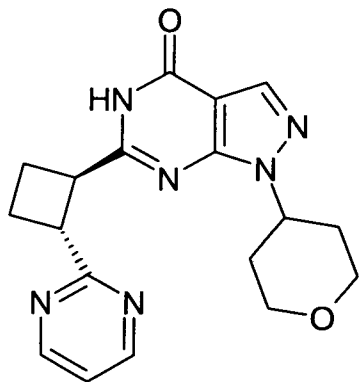
7. 如請求項1至3中任一項之化合物及其鹽，其中該化合物係



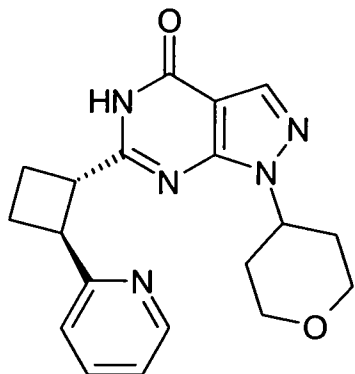
8. 如請求項1至3中任一項之化合物及其鹽，其中該化合物係



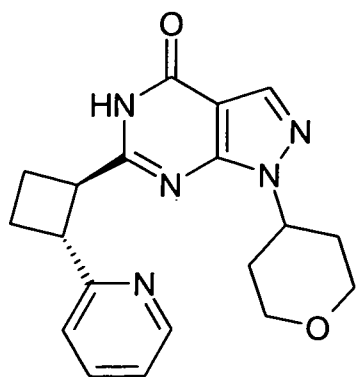
9. 如請求項1至3中任一項之化合物及其鹽，其中該化合物係



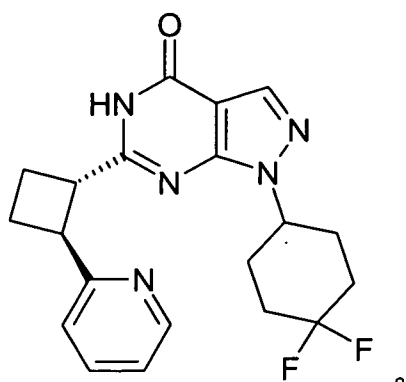
10. 如請求項1至3中任一項之化合物及其鹽，其中該化合物係



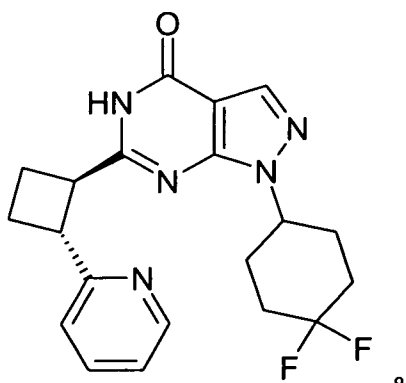
11. 如請求項1至3中任一項之化合物及其鹽，其中該化合物係



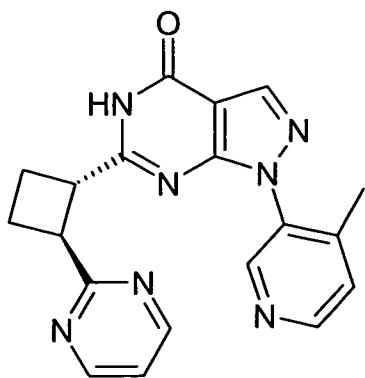
12. 如請求項1至3中任一項之化合物及其鹽，其中該化合物係



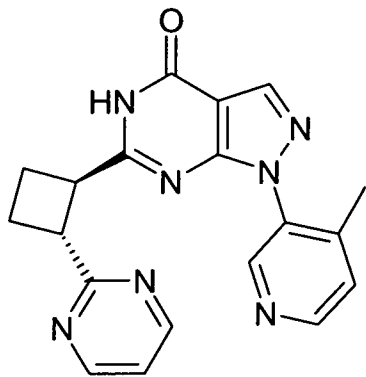
13. 如請求項1至3中任一項之化合物及其鹽，其中該化合物係



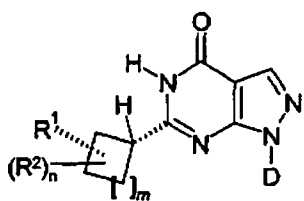
14. 如請求項1至3中任一項之化合物及其鹽，其中該化合物係



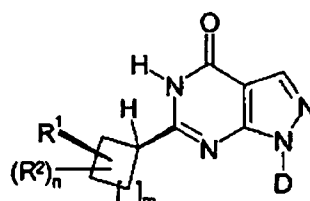
15. 如請求項1至3中任一項之化合物及其鹽，其中該化合物係



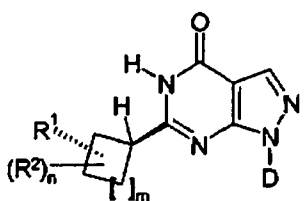
16. 如請求項1之化合物及其鹽，其中該化合物係選自式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic) 及式 (Id) 化合物之群



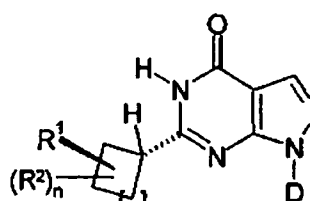
(Ia),



(Ib),



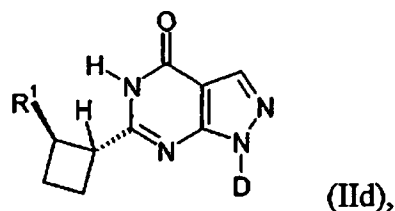
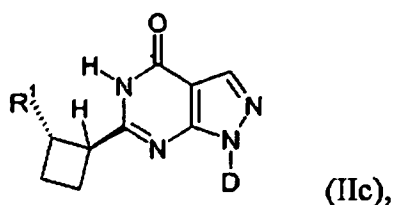
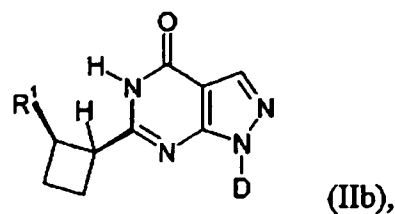
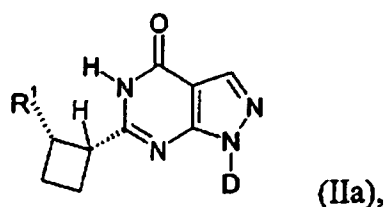
(Ic),



(Id),

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、D、n 及 m 如請求項1中所定義或介紹。

17. 如請求項2之化合物及其鹽，其中該化合物係選自式 (IIa)、式 (IIb)、式 (IIc) 及式 (IId) 化合物之群



其中 R<sup>1</sup> 及 D 如請求項 2 中所定義。

18. 如請求項 1 至 3、16 及 17 中任一項之化合物及其鹽，其用於
- (a) 治療 CNS 疾病，
  - (b) 可藉由抑制 PDE9 達成之疾病治療，
  - (c) 治療、改善或預防選自由下列組成之群之病狀：與選自知覺、注意力、認知、學習或記憶之群之疾病或病狀有關之認知損害，
  - (d) 治療阿茲海默氏症或與阿茲海默氏症有關之認知損害，
  - (e) 治療精神分裂症或與精神分裂症有關之認知損害，
  - (f) 治療癲癇或與癲癇有關之認知損害，
  - (g) 治療選自由下列組成之群之疾病或病狀：睡眠障礙、雙相情感障礙、代謝症候群、肥胖症、糖尿病、高血糖症、血脂異常、葡萄糖耐受不良或睪丸、腦、小腸、骨骼肌、心臟、肺、胸腺或脾之疾病。
19. 如請求項 18 之化合物及其鹽，其中該認知損害係關於年齡相關性學習及記憶損害、年齡相關性記憶喪失、血管

性癡呆、顱腦外傷、中風、中風後發生之癡呆(中風後癡呆)、外傷後癡呆、一般性注意力損害、兒童注意力損害伴學習及記憶問題、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、路易體癡呆(Lewy body dementia)；額葉變性癡呆，包括皮克氏症候群(Pick's syndrome)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、進行性核性麻痺；皮質基底節變性癡呆、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、亨廷頓氏症(Huntington's disease)、多發性硬化、丘腦變性、庫賈氏癡呆(Creutzfeld-Jacob dementia)、HIV癡呆、癲癇、顳葉癲癇、精神分裂症、精神分裂症(伴癡呆)、柯薩可夫氏精神病(Korsakoff's psychosis)或與抑鬱症或雙相情感障礙有關之認知損害。

20. 如請求項1至3、16及17中任一項之化合物及其鹽，其用於治療或預防認知損害。
21. 如請求項20之化合物及其鹽，其中該認知損害係與知覺、注意力、學習或記憶有關之認知損害。
22. 如請求項20之化合物及其鹽，其中該與知覺、注意力、學習或記憶有關之認知損害係另一基礎潛伏疾病之症狀。
23. 如請求項1至3、16及17中任一項之化合物及其鹽，其用於增進與知覺、注意力、學習或記憶有關之認知技能。
24. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至17中任一項之化合物及其醫藥上可接受之鹽，及醫藥載劑。
25. 一種如請求項1至17中任一項之化合物及其醫藥上可接

受之鹽，與另一活性藥劑之組合，其中該組合係用於治療如請求項18至23中任一項所定義之病狀或疾病。

26. 一種如請求項1至17中任一項之化合物及其醫藥上可接受之鹽之用途，其係製備用於治療如請求項18至23中任一項之病狀或疾病之藥劑。