



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111511742 B

(45) 授权公告日 2023. 10. 27

(21) 申请号 201880082371.5

(22) 申请日 2018.12.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111511742 A

(43) 申请公布日 2020.08.07

(30) 优先权数据
PA201700729 2017.12.20 DK

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.19

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/085725 2018.12.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/121840 EN 2019.06.27

(73) 专利权人 H.隆德贝克有限公司
地址 丹麦渥尔比

(72) 发明人 J·凯勒 L·K·拉斯穆森
M·朗格路 M·杰辛

P·J·V·维塔尔 K·朱尔
M·马里戈

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003
专利代理师 吴小瑛 于磊

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2017024025 A1, 2017.02.09
CN 109311872 A, 2019.02.05
WO 2006044821 A1, 2006.04.27
WO 2017024004 A1, 2017.02.09

审查员 王瑞

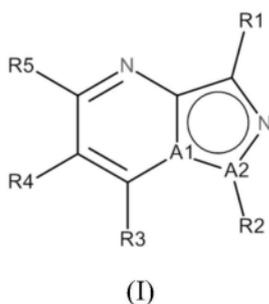
权利要求书6页 说明书84页

(54) 发明名称

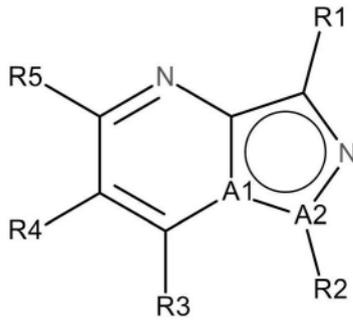
作为PDE1抑制剂的吡唑并[4,3-b]吡啶和咪唑并[1,5-a]嘧啶

(57) 摘要

本发明提供了为PDE1酶抑制剂的具有式(I)的化合物及其作为药剂特别是用于治疗神经退行性障碍和精神障碍的用途。本发明还提供了包含本发明的化合物的药物组合物和使用本发明的化合物治疗障碍的方法。



1. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的根据式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂,



(I)

其中

A1=C, A2=N且R3=-NR₆R₇, 或

A1=C, A2=N且R3=H,

R1选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链C₁₋₄烷基和C₃₋₄环烷基,其中所述直链或支链C₁₋₄烷基和C₃₋₄环烷基可以任选地被一个或多个卤素取代;

R2选自下组,该组由以下组成:直链或支链C₁₋₆烷基、饱和单环C₃₋₆环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基,其中所述直链或支链C₁₋₆烷基和饱和单环C₃₋₆环烷基可以任选地被一个或多个卤素取代,且其中所述氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基可以任选地被选自甲基和卤素的取代基取代一次或多次;

R4选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链C₁₋₄烷基和C₃₋₄环烷基,其中所述直链或支链C₁₋₄烷基和C₃₋₄环烷基可以任选地被一个或多个卤素取代;

R5是苯基,其可以被一个或多个选自C₁₋₄烷氧基、-CH₂-C₁₋₄烷氧基和-CN的取代基取代一次或多次,其中所述C₁₋₄烷氧基和-CH₂-C₁₋₄烷氧基可以被一个或多个卤素取代;或者

R5选自下组,该组由以下组成:苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基或2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基;或者

R5是5-6元杂芳基,其可以被选自C₁₋₄烷氧基、-CH₂-C₁₋₄烷氧基、-CN、直链或支链C₁₋₄烷基以及C₃₋₄环烷基的一个或多个取代基取代一次或多次,其中所述直链或支链C₁₋₄烷基、所述C₃₋₄环烷基、所述C₁₋₄烷氧基以及所述-CH₂-C₁₋₄烷氧基可以任选地被一个或多个卤素取代;或者

R5是9元二环杂芳基,其可以被选自C₁₋₄烷氧基、-CH₂-C₁₋₄烷氧基、-CN、直链或支链C₁₋₄烷基以及C₃₋₄环烷基的一个或多个取代基取代一次或多次,其中所述直链或支链C₁₋₄烷基、所述C₃₋₄环烷基、所述C₁₋₄烷氧基以及所述-CH₂-C₁₋₄烷氧基可以任选地被一个或多个卤素取代;

R6选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基,其中所述直链或支链C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基可以任选地被一个或多个氟取代;且R7选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、-CH₂-氧杂环丁烷基、-CH₂-四氢呋喃基、-CH₂-四氢吡喃基以及-CH₂-吡咯烷基,其中所述直链或支链C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、-CH₂-氧杂环丁烷基、-CH₂-四

氢呋喃基、 $-\text{CH}_2-$ 四氢吡喃基以及 CH_2 -吡咯烷基-2-酮可以任选地被选自甲基、甲氧基、乙氧基、氧代以及氟的一个或多个取代基取代；或者

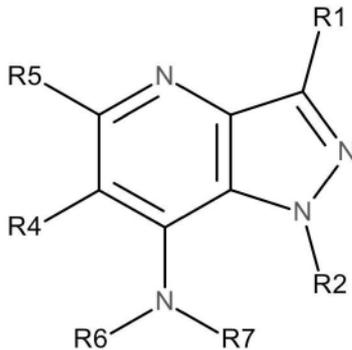
R6和R7与它们所连接的氮原子和4-6个碳原子连接形成5-7元饱和杂环；其中所述杂环可以任选地被选自甲氧基、甲基以及氟的一个或多个取代基取代；

条件是所述化合物不是以下两种化合物之一或其盐：

1H-吡唑并[4,3-b]吡啶,3-(1,1-二甲基乙基)-1-甲基-5-苯基-；以及

1H-吡唑并[4,3-b]吡啶,5-(3-吡啶基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述化合物具有式(Ia)



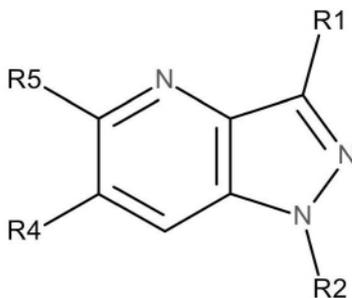
(Ia)

R1、R2、R4、R5、R6和R7是如权利要求1所定义的。

3. 根据权利要求2所述的药物组合物，其中R6是氢且R7选自下组，该组由以下组成：氢、直链或支链 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、 $-\text{CH}_2-$ 氧杂环丁烷基、 $-\text{CH}_2-$ 四氢呋喃基、 $-\text{CH}_2-$ 四氢吡喃基以及 $-\text{CH}_2-$ 吡咯烷基，其中所述直链或支链 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、 $-\text{CH}_2-$ 氧杂环丁烷基、 $-\text{CH}_2-$ 四氢呋喃基、 $-\text{CH}_2-$ 四氢吡喃基以及 CH_2 -吡咯烷基-2-酮可以任选地被选自甲基、甲氧基、乙氧基、氧代以及氟的一个或多个取代基取代。

4. 根据权利要求2所述的药物组合物，其中R6和R7与它们所连接的氮原子和4-6个碳原子连接形成5-7元饱和杂环；其中所述杂环可以任选地被选自甲氧基、甲基以及氟的一个或多个取代基取代。

5. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述化合物具有式(Ib)



(Ib)

其中R1、R2、R4、和R5是如权利要求1所定义的。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的药物组合物，其中R1选自氢和未取代的直链或支

链C₁₋₄烷基。

7. 根据权利要求1-5中任一项所述的药物组合物,其中R2选自直链或支链C₁₋₆烷基、饱和单环C₃₋₆环烷基;其中所述直链或支链C₁₋₆烷基和饱和单环C₃₋₆环烷基可以任选地被一个或多个卤素取代;或者

R2选自下组,该组由以下组成:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基,其全部可以任选地被选自甲基和卤素的取代基取代。

8. 根据权利要求1-5中任一项所述的药物组合物,其中R4选自甲基和氢。

9. 根据权利要求1-5中任一项所述的药物组合物,其中R5是选自吡啶基和嘧啶基的6元杂芳基。

10. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述化合物选自下组,该组由以下组成:

1:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1,3-二甲基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

2:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N,1-二(四氢呋喃-3-基)吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

3:(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-吡咯烷-1-基-1-四氢呋喃-3-基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

4:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

5:(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-N-四氢呋喃-3-基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

6:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

7:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

8:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

9:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3S)-四氢吡喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

10:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-四氢吡喃-4-基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

11:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[反式-4-甲氧基四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺

12:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N,1-二异丙基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

13:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

14:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-甲基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

15:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-3,6-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

16:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

17:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

18:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

19:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体1,

20:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,

对映异构体2;

21:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体1

22:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;对映异构体2;

23:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体1;

24:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体2;

25:1-异丙基-5-(3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

26:1-异丙基-5-噻啶-5-基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

27:1-异丙基-5-苯基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

28:1-异丙基-5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

29:1-异丙基-5-(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

30:1-异丙基-5-(3-甲氧基-4-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

31:1-异丙基-5-(4-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

32:5-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

33:5-(4-乙氧基苯基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

34:5-(2-乙氧基-4-甲基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

35:1-异丙基-5-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

36:5-(2-叔丁氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

37:1-异丙基-5-[(3-甲氧基苯基)甲基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

38:5-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

39:1-异丙基-5-(3-甲基-2-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

40:1-异丙基-5-(3-甲氧基-2-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

41:2-[1-异丙基-7-[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]苯甲腈;

42:5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

43:5-[(4-氟苯基)甲基]-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

44:5-[1-异丙基-7-[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-甲腈;

45:1-异丙基-5-[3-(甲氧基甲基)苯基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

46:5-(5-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

47:1-异丙基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

48:5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

49:1-异丙基-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

50:5-(4-乙氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

51:1-异丙基-5-(5-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

52:1-异丙基-5-(2-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

53:5-(2-乙氧基苯基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

54:5-[1-异丙基-7-[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-6-甲氧基-吡啶-3-甲腈;

55:6-乙氧基-5-[1-异丙基-7-[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-甲腈;

56:5-(2-乙基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

57:1-异丙基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

58:1-异丙基-5-[2-(甲氧基甲基)-3-吡啶基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

59:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

60:1-异丙基-3,6-二甲基-5-苯基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

61:1-异丙基-5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

62:1-异丙基-5-(2-甲氧基苯基)-3,6-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

63:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3,6-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

- 64: 1-异丙基-3,6-二甲基-5-(2-丙氧基-3-吡啶基)吡啶并[4,3-b]吡啶;
- 65: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N,3-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- 66: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-乙基-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- 67: (±)-5-[[[5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基]氨基]甲基]-1-甲基-吡咯烷-2-酮;
- 68: 4-[[[5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基]氨基]甲基]-1-甲基-吡咯烷-2-酮;
- 69: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- 70: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-吡啶并[4,3-b]吡啶;
- 85: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]-1-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;
- 86: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-[(1R,2R)-2-甲氧基环戊基]-1-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- 87: (±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-(3-氟-3-甲基-吡咯烷-1-基)-1-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;
- 88: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-(3-甲氧基环戊基)-1-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗选自下组的神经退行性障碍的药物中的用途,该组由以下组成:阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病;或者用于治疗精神障碍,或另一种脑部疾病,该另一种脑部疾病是下肢不宁综合症。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述治疗精神障碍选自注意缺陷多动障碍(ADHD)、抑郁症、焦虑症、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损(CIAS)。

作为PDE1抑制剂的吡唑并[4,3-b]吡啶和咪唑并[1,5-a]嘧啶

技术领域

[0001] 本发明提供了为PDE1酶抑制剂的化合物及其作为药剂特别是用于治疗神经退行性障碍和精神障碍的用途。本发明还提供了包含本发明的化合物的药物组合物和使用本发明的化合物治疗障碍的方法。

背景技术

[0002] 通过调控cN-依赖性蛋白激酶(PKA和PKG)、EPAC(由cAMP激活的交换蛋白)、磷蛋白磷酸酶和/或cN-门控的阳离子通道,第二信使环核苷酸(cN)、环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)在胞内信号转导级联中发挥重要作用。在神经元中,这包括cAMP-和cGMP-依赖性激酶的活化以及随后蛋白质的磷酸化,这些蛋白质的磷酸化参与突触传递的敏锐调控以及神经元分化和存活。cAMP和cGMP的胞内浓度由通过环化酶的生物合成速率并且由通过磷酸二酯酶(PDE, EC 3.1.4.17)的降解速率严格调控。PDE是通过3'-酯键的催化水解而失活cAMP/cGMP,从而形成失活的5'-单磷酸的双金属水解酶。由于PDE提供了在细胞内降解环核苷酸cAMP和cGMP的仅有手段,所以PDE在环核苷酸信号传导中发挥必不可少的作用。PDE的催化活性在所有细胞中在一系列cN-浓度上提供了cN的分解,并且其变化的调控机制提供了与无数信号传导通路的整合和串话。靶向特定PDE,以离散它们控制cN水平并且为多种cN信号小体(signalosome)塑造微环境的细胞内的区室(Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, 和 Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* [生理学评论] 2011, 91:651-690)。

[0003] 在底物特异性的基础上,PDE家族可以被分为三组:1) cAMP-特异性PDE,包括PDE4、PDE7和PDE8;2) cGMP-选择性酶PDE5和PDE9;以及3) 双底物PDE,包括PDE1、PDE2、PDE3以及PDE10和PDE11。

[0004] 先前被命名为钙调蛋白-刺激的PDE(CaM-PDE)的PDE1是独特的,因为它经由与四个Ca²⁺复合的钙调蛋白(CaM,一种16kDa Ca²⁺-结合蛋白)而被Ca²⁺-依赖性地调控(关于评论,Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, 和 Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* [生理学评论] 2011, 91:651-690)。因此,PDE1代表环核苷酸与胞内Ca²⁺之间的感兴趣的调控连接。PDE1家族由三种基因编码:PDE1A(定位在人类染色体2q32)、PDE1B(人类染色体位置,hc1:12q13)和PDE1C(hc1:7p14.3)。它们具有可变启动子并且通过可变剪接而产生众多蛋白质,这些蛋白质的区别在于其调控特性、底物亲和力、特异性活性、CaM的激活常数、组织分布以及分子量。鉴定出了超过10种人类同种型。它们的分子量在从58至86kDa/单体变化。该N-末端调控结构域含有两个Ca²⁺/CaM结合结构域和两个磷酸化位点,并且不同剪接变体具有不同的N-末端结构域的变异,其可以给予具有不同氨基酸序列的蛋白质不同的生化功能。PDE1是双底物PDE并且PDE1C-亚型针对cAMP和cGMP具有相等活性(K_m≈1-3μM),而亚型PDE1A和PDE1B对cGMP具有偏好(对cGMP的K_m≈1-3μM并且对cAMP的K_m≈10-30μM)。

[0005] PDE1亚型高度富集于脑中并且尤其定位于纹状体(PDE1B)、海马体(PDE1A)和皮层(PDE1A)中并且这一定位跨物种是保守的(Amy Bernard等人, *Neuron* [神经元] 2012, 73, 1083-1099)。在皮质中,PDE1A主要存在于深皮质层5和6(输出层)中,并且被用作深皮质层

的特异性标记物。PDE1抑制剂增强第二信使cN的水平,从而导致增强的神经元兴奋性。

[0006] 因此,PDE1是用于调控胞内信号传导通路的治疗靶标(优选在神经系统中)并且PDE1抑制剂可以增强第二信使的cAMP/cGMP的水平,从而导致神经过程的调节并且导致神经元可塑性相关基因、神经营养因子以及神经保护分子的表达。这些神经元可塑性增强特性与突触传递的调节一起使得PDE1抑制剂在许多神经和精神病症中成为作为治疗剂的良好候选物。动物模型中的PDE1抑制剂评估(关于评论,参见例如Blokland等人Expert Opinion on Therapeutic Patents[治疗专利专家意见](2012),22(4),349-354;和Medina,A.E.Frontiers in Neuropharmacology[神经药理学前沿](2011),5(2月),21)已经说明了PDE1抑制剂在神经疾病(像例如阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病)和在精神障碍(像例如注意缺陷多动障碍(ADHD)、抑郁症、焦虑、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损(CIAS))和在下肢不宁综合征中的治疗用途的潜力。还存在专利申请,其声称PDE1抑制剂在可以通过增强孕酮信号传导而减轻的疾病方面(如女性性功能障碍)是有用的(例如,WO 2008/070095)。

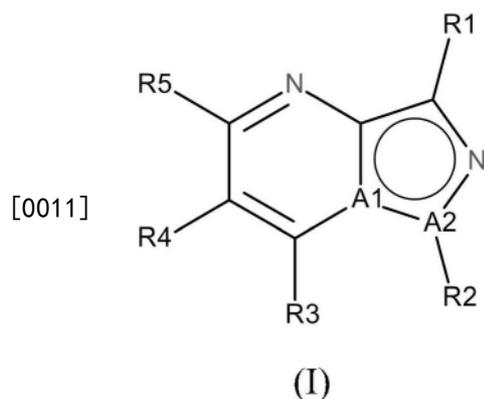
[0007] 已经鉴定了具有PDE1抑制活性的各种化学结构。WO 2016/055618披露了作为PDE1抑制剂的三唑并吡嗪酮;WO 2016/042775、US 2016/0083391和US 2016/0083400披露了作为PDE1抑制剂的三环内酰胺;WO 2016/147659和WO 2016/170064披露了作为PDE1抑制剂的咪唑并三嗪酮;并且WO 2016/174188披露了作为PDE1抑制剂的咪唑并吡嗪酮。

[0008] 目前用于神经退行性障碍和/或精神障碍的治疗并不是在所有患者中都有效。因此,仍然需要治疗此类疾病的替代方法,并且为此目的,PDE1抑制剂可能是好的替代方案。本发明披露了具有PDE1抑制剂活性和作为已知PDE1抑制剂的替代品的良好物理化学特性的新型吡唑并[4,3-b]吡啶和咪唑并[1,5-a]嘧啶。

发明内容

[0009] PDE1酶表达于中枢神经系统(CNS)中,使得这一基因家族成为用于治疗精神和神经退行性障碍的新靶标的有吸引力的来源。

[0010] 因此,本发明涉及根据式(I)的化合物



[0012] 其中

[0013] A1=C,A2=N且R3=-NR6R7,或

[0014] A1=C,A2=N且R3=H,或

[0015] A1=N,A2=C且R3=H;

[0016] R1选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链 C_{1-4} 烷基和 C_{3-4} 环烷基,其中所述直链或支链 C_{1-4} 烷基和 C_{3-4} 环烷基可以任选地被一个或多个卤素取代;

[0017] R2选自下组,该组由以下组成:直链或支链 C_{1-6} 烷基、饱和单环 C_{3-6} 环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基,其中所述直链或支链 C_{1-6} 烷基和饱和单环 C_{3-6} 环烷基可以任选地被一个或多个卤素取代,且其中所述氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基可以任选的被选自甲基和卤素的取代基取代一次或多次;

[0018] R4选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链 C_{1-4} 烷基和 C_{3-4} 环烷基,其中所述直链或支链 C_{1-4} 烷基和 C_{3-4} 环烷基可以任选地被一个或多个卤素取代;

[0019] R5是苯基,其可以被一个或多个选自 C_{1-4} 烷氧基、 $-CH_2-C_{1-4}$ 烷氧基和 $-CN$ 的取代基取代一次或多次,其中所述 C_{1-4} 烷氧基和 $-CH_2-C_{1-4}$ 烷氧基可以任选地被一个或多个卤素取代;或者

[0020] R5选自下组,该组由以下组成:苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基或2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基;或者

[0021] R5是5-6元杂芳基,其可以被选自 C_{1-4} 烷氧基、 $-CH_2-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-CN$ 、直链或支链 C_{1-4} 烷基以及 C_{3-4} 环烷基的一个或多个取代基取代一次或多次,其中所述直链或支链 C_{1-4} 烷基、所述 C_{3-4} 环烷基、所述 C_{1-4} 烷氧基以及所述 $-CH_2-C_{1-4}$ 烷氧基可以任选地被一个或多个卤素取代;或者

[0022] R5是9元二环杂芳基,其可以被选自 C_{1-4} 烷氧基、 $-CH_2-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-CN$ 、直链或支链 C_{1-4} 烷基以及 C_{3-4} 环烷基的一个或多个取代基取代一次或多次,其中所述直链或支链 C_{1-4} 烷基、所述 C_{3-4} 环烷基、所述 C_{1-4} 烷氧基以及所述 $-CH_2-C_{1-4}$ 烷氧基可以任选地被一个或多个卤素取代;

[0023] R6选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基,其中所述直链或支链 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基可以任选地被一个或多个氟取代;且R7选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、 $-CH_2$ -氧杂环丁烷基、 $-CH_2$ -四氢呋喃基、 $-CH_2$ -四氢吡喃基以及 $-CH_2$ -吡咯烷基,其中所述直链或支链 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、 $-CH_2$ -氧杂环丁烷基、 $-CH_2$ -四氢呋喃基、 $-CH_2$ -四氢吡喃基以及 CH_2 -吡咯烷基-2-酮可以任选地被选自甲基、甲氧基、乙氧基、氧代以及氟的一个或多个取代基取代;或者

[0024] R6和R7与它们所连接的氮原子和4-6个碳原子连接形成5-7元饱和杂环;其中所述杂环可以任选地被选自甲氧基、甲基以及氟的一个或多个取代基取代;

[0025] 或其药学上可接受的盐;

[0026] 条件是所述化合物不是以下两种化合物之一或其盐:

[0027] 1H-吡唑并[4,3-b]吡啶,3-(1,1-二甲基乙基)-1-甲基-5-苯基-;以及

[0028] 1H-吡唑并[4,3-b]吡啶,5-(3-吡啶基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-。

[0029] 对本发明的化合物的提及包括这些化合物的游离碱和药学上可接受的盐,如这些化合物的酸加成盐、这些化合物的外消旋混合物、或与本发明相关的这些化合物的相应的对映异构体和/或光学异构体、以及本发明化合物和所述化合物的药学上可接受的盐的多晶形和非结晶形式、以及与本发明相关的这些化合物的互变异构形式。此外,本发明的化合物及其药学上可接受的盐能潜在地以非溶剂化形式存在以及以与药学上可接受的溶剂如

水、乙醇等的溶剂化形式存在。本发明涵盖了这些化合物及其药学上可接受的盐的溶剂化和非溶剂化形式二者。

[0030] 在一个实施例中,本发明涉及用于在疗法中使用的根据式(I)的化合物。

[0031] 在一个实施例中,本发明涉及根据式(I)的化合物,用于在治疗选自下组的神经退行性障碍中使用,该组由以下组成:阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病;或用于治疗精神障碍如注意缺陷多动障碍(ADHD)、抑郁症、焦虑症/发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损(CIAS),或另一种脑部疾病像下肢不宁综合征。

[0032] 在一个实施例中,本发明涉及包含根据式(I)的化合物和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0033] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗选自下组的神经退行性障碍的方法,该组由以下组成:阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病,或用于治疗精神障碍如注意缺陷多动障碍(ADHD)、抑郁症、焦虑症、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损(CIAS)或另一种脑部疾病像下肢不宁综合征,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据式(I)的化合物。

[0034] 在一个实施例中,本发明涉及根据式(I)的化合物在制造药剂的用途,该药剂用于治疗选自下组的神经退行性障碍,该组由以下各项组成:阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病;或用于治疗精神障碍比如注意缺陷多动障碍(ADHD)、抑郁症、焦虑症、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损(CIAS),或另一种脑部疾病像下肢不宁综合症。

[0035] 定义

[0036] PDE1酶:

[0037] PDE1同工酶家族包括众多剪接变体PDE1同种型。它具有三种亚型,PDE1A、PDE1B和PDE1C,这些亚型被进一步分为不同的同种型。在本发明的上下文中,除非另有说明,PDE1和PDE1酶是同义的并且是指PDE1A、PDE1B和PDE1C酶、以及它们的同种型。

[0038] PDE1抑制剂:

[0039] 在本发明的上下文中,如果达到三种PDE1同种型中的一种或多种的IC₅₀水平所需的量是10微摩尔或更低、比如低于9微摩尔、比如8微摩尔或更低、比如7微摩尔或更低、比如6微摩尔或更低、比如5微摩尔或更低,比如4微摩尔或更低、比如3微摩尔或更低,则化合物被视为PDE1抑制剂。对于本发明的优选的化合物,达到IC₅₀水平所需的PDE1抑制剂的所需量为2微摩尔或更少,例如1微摩尔或更少,特别是500nM或更少。

[0040] 本发明的优选的化合物对PDE1B同种型显示出选择性,这意味着所述化合物作为PDE1B抑制剂比作为PDE1A和/或PDE1C抑制剂更强。在优选的实施例中,所述化合物作为PDE1B抑制剂比作为PDE1A和/或PDE1C抑制剂强至少两倍、强三倍、强四倍或强五倍。在优选的实施例中,达到PDE1B的IC₅₀水平所需的PDE1抑制剂的所需量是400nM或更低,如300nM或更低、200nM或更低、100nM或更低、或50nM或更低,例如25nM或更低。对PDE1B同种型的选择性可以潜在地阻止与PDE1A和/或PDE1C抑制相关的不想要的作用。取代基:

[0041] 在本发明上下文中,“任选地被取代”意指,所指示的部分可以被取代或可以不被取代,并且当被取代时其是单取代、二取代、或三取代。应理解,针对“任选地被取代”的部分未指出取代基时,则该位置被氢原子占据。

[0042] 如在本发明的上下文中所使用,术语“卤基”与“卤素”可以互换使用并且是指氟、

氯、溴或碘。在优选的实施例中，卤素是指氟。

[0043] 可用“-”（短横线）或“至”互换地指示给定的范围，例如术语“C₁₋₄烷基”等同于“C₁至C₄烷基”。

[0044] 术语“C₁-C₃烷基”、“C₁-C₄烷基”、“C₁-C₅烷基”以及“C₁-C₆烷基”是指具有从一个至3、4、5、或6个（包含端值）碳原子的直链（例如无支链）或支链饱和烃。此类基团的实例包括但不限于，甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、正己基。

[0045] 术语“C₁₋₆烷氧基”是指具有式-OR'的部分，其中R'指示如上所定义的C₁₋₆烷基。

[0046] 术语“C₃-C₆环烷基”是指选自环丙基、环丁基、环戊基以及环己基的饱和单环。

[0047] 术语“5-6元杂芳基”是指含有1至6个碳原子和一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元芳香族单环。在一个优选实施例中，所述5-6元杂芳基是6元杂芳基。特别提及的是吡啶基和嘧啶基。

[0048] 术语“9元杂芳基”是指含有4至8个碳原子和一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的9元芳香族二环。特别提及的是1H-吡唑并[1,5-a]吡啶。

[0049] 术语“5-7元饱和杂环”是指含有一个氮和任选的一个或多个选自氧、氮以及硫的其他杂原子和至少三个碳原子的5、6或7-元饱和单环。特别提及的是吡咯烷基。

[0050] 同分异构形式和互变异构形式

[0051] 在本发明的化合物含有一个或多个手性中心的情况下，除非另外说明，否则提及这些化合物的任一个将涵盖对映异构体纯的或非对映异构体纯的化合物以及处于任何比例的对映异构体或非对映异构体的混合物。

[0052] 当本发明的化合物用后缀“对映异构体1”或“对映异构体2”表示时，应理解所述对映异构体可以是S-对映异构体或R-对映异构体。即“对映异构体1”可以是S-对映异构体或R-对映异构体，并且“对映异构体2”可以是S-对映异构体或R-对映异构体。当对化合物例示对映异构体1和对映异构体2两者时，由此断定一个是S-对映异构体且另一个是R-对映异构体。

[0053] 可以通过X射线结晶学或振动圆二色性来确定本发明的化合物的绝对立体化学。

[0054] 此外，本发明的一些化合物能以不同的互变异构形式存在，并且意图在于，这些化合物能够形成的任何互变异构形式都被包括在本发明的范围内。

[0055] 药学上可接受的盐：

[0056] 本发明的化合物通常以游离物质形式或以其药学上可接受的盐形式利用。当具有式(I)的化合物含有游离碱时，此类盐以常规方式通过用摩尔当量的药学上可接受的酸处理具有式(I)的游离碱的溶液或悬浮液来制备。适合的有机酸及无机酸的代表性实例描述于下文。

[0057] 在本发明上下文中的药学上可接受的盐旨在指示无毒的，即生理上可接受的盐。术语药学上可接受的盐包括与无机酸和/或有机酸（例如盐酸、氢溴酸、磷酸、亚硝酸、硫酸、苯甲酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、马来酸、琥珀酸、酒石酸、乙酸、丙酸、草酸、马来酸、富马酸、谷氨酸、焦谷氨酸、水杨酸、水杨酸、糖精和磺酸（例如甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸和苯磺酸）形成的盐。以上列出的一些酸是二元酸或三元酸，即含有两个或三个酸性氢的酸（例如磷酸、硫酸、富马酸和马来酸）。

[0058] 有助于形成药学上可接受的盐的酸和碱的另外实例可以例如在Stahl和Wermuth (编辑)“药用盐类手册-性质、选择和使用(Handbook of Pharmaceutical salts.Properties,selection,and use)”,威利-VCH出版社(Wiley-VCH),2008中找到。

[0059] 治疗有效量:

[0060] 在本上下文中,术语化合物的“治疗有效量”意指足以在包括施用所述化合物的治疗性介入中缓解、阻滞、部分阻滞、除去或延迟给定疾病及其并发症的临床表现的量。将足以实现以上的量定义为“治疗有效量”。用于各目的有效量将取决于疾病或损伤的严重程度以及受试者的体重及一般状态。将理解的是,确定适当剂量可以使用常规实验,通过构筑值矩阵并测试矩阵中的不同点来实现,这均在受训医师的普通技术内。

[0061] 治疗(Treatment和treating):

[0062] 在本上下文中,“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”旨在指示管理并护理患者,用于缓解、阻滞、部分阻滞、除去疾病的临床表现或延迟其进展的目的。欲治疗的患者优选是哺乳动物,特别是人类。

[0063] 组合

[0064] 在本发明的一个实施例中,具有式(I)的化合物作为唯一活性化合物用作独立治疗(stand-alone treatment)。

[0065] 在本发明的另一个实施例中,具有式(I)的化合物可以与第二化合物组合使用,其中所述第二化合物选自以下:可用于主动或被动Tau免疫治疗的化合物、可用于主动或被动A β 免疫治疗的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT₆受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu A β 单克隆抗体。

[0066] 在本发明的又一个实施例中,具有式(I)的化合物可以与第二化合物组合使用,其中所述第二化合物是可用于治疗精神障碍的化合物。

[0067] 如本文中在本发明方法(包括组合施用治疗有效量的具有式(I)的化合物和另一种药学活性化合物)的上下文中使用的术语“组合使用”、“与……组合”以及“……的组合”等旨在是指同时或者顺序地(以任何顺序)与所述第二化合物一起施用具有式(I)的化合物。

[0068] 这两种化合物可以同时施用或者在这两种化合物的施用之间有时间间隔。可以作为同一药物制剂或组合物的一部分、或在分开的药物制剂或组合物中,施用这两种化合物。可以在同一天或不同天施用这两种化合物。它们可以通过同一个途径施用,例如像通过口服施用,通过储库(depot)型,通过肌肉注射或静脉注射;或者通过不同途径施用,其中一种化合物例如口服施用或通过储库放置,并且另一种化合物例如注射。可以通过相同给药方案或间隔施用这两种化合物,例如每天、每周、或每月一次或两次;或者可以通过不同给药方案施用这两种化合物,例如其中每天一次施用一种化合物,并且每天、或每周或每月两次施用另一种化合物。

[0069] 在一些情况下,当用具有式(I)的化合物开始治疗时,待治疗的患者可能已经用一种或多种所述第二化合物进行治疗。在其他情况下,当用一种或多种所述第二化合物开始治疗时,该患者可能已经用具有式(I)的化合物进行治疗。在其他情况下,用具有式(I)的化合物的治疗和用一种或多种所述第二化合物的治疗同时开始。

[0070] 用于组合治疗的化合物

[0071] 在本发明的上下文中,待与具有式(I)的化合物组合用于治疗神经退行性障碍的化合物选自:例如可用于主动或被动Tau免疫治疗的化合物、可用于主动或被动A β 肽免疫治疗的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT₆受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu A β 单克隆抗体。

[0072] 在本发明的上下文中,待与具有式(I)的化合物组合用于治疗精神和/或认知障碍的化合物是具有选自以下机制中的一种或多种的药理学活性的化合物:靶多巴胺D1受体、多巴胺D2受体、多巴胺D3受体、磷酸二酯酶PDE10、血清素5-HT_{2A}受体、血清素5-HT₆受体、和甘氨酸转运体GlyT1中的一种或多种的拮抗剂/反向激动剂/负调节剂/部分激动剂/抑制剂;或靶KCNQ通道、NMDA受体、AMPA受体和烟碱 α -7受体中的一种或多种的激动剂/正调节剂/部分激动剂。此类化合物的实例包括氯氮平、利培酮、帕潘立酮、奥氮平、喹硫平、氨磺必利、齐拉西酮、阿立哌唑、依匹唑哌、阿塞那平、氟哌啶醇、伊潘立酮、鲁拉西酮、氯丙嗪、布南色林、奋乃静、左美丙嗪、舒必利、氟奋乃静、氯哌噻吨、氟哌噻吨和卡利拉嗪。

[0073] 施用途

[0074] 包含本发明的化合物(作为唯一活性化合物或与以上所定义的第二化合物组合)的药物组合物可以被具体配制用于通过任何适合途径施用,例如经口、经直肠、经鼻、经颊、舌下、经皮和非经肠(例如皮下、肌内和静脉内)途径;口服途径是优选的。

[0075] 将领会的是,该途径将取决于待治疗的受试者的一般状况和年龄、待治疗的病症的性质以及活性成分。

[0076] 药物制剂和赋形剂

[0077] 在下文中,术语“赋形剂”或“药物上可接受的赋形剂”是指药物赋形剂,包括但不限于填充剂、抗粘合剂、粘合剂、包衣、着色剂、崩解剂、调味剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸着剂、甜味剂、溶剂、媒介物和佐剂。

[0078] 本发明还提供了包含具有式(I)的化合物(如在本文实验部分中所披露的化合物之一)的药物组合物。本发明还提供了用于制造包含具有式(I)的化合物的药物组合物的方法。根据本发明的药物组合物可以用药理学上可接受的赋形剂根据常规技术进行配制,这些常规技术是如在以下中披露的那些技术:Remington, The Science and Practice of Pharmacy (雷明顿:药学科学与实践),第22版(2012), Allen, Loyd V., Jr. (艾伦,劳埃德V., Jr)。

[0079] 用于口服施用的药物组合物包括固体口服剂型,如片剂、胶囊、粉剂以及颗粒剂;和液体口服剂型,如溶液、乳剂、悬浮液和糖浆剂以及待溶解或悬浮在合适液体中的粉剂和颗粒剂。

[0080] 固体口服剂型可以离散单位形式呈现(例如片剂或硬胶囊或者软胶囊),各自包含预定量的活性成分,并且优选地包括一种或多种适合的赋形剂。适当时,根据本领域中熟知的方法,这些固体剂型可以制备为具有包衣,如肠溶衣,或着它们可以被配制以提供活性成分的改进释放,如延迟或延长释放。适当时,该固体剂型可以是在唾液中崩解的剂型,如口腔分散片剂。

[0081] 适于固体口服制剂的赋形剂的实例包括但不限于:微晶纤维素、玉米淀粉、乳糖、甘露醇、聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、蔗糖、环糊精、滑石、明胶、果胶、硬脂酸镁、硬脂酸和纤维素的低级烷基醚。类似地,固体制剂可以包括本领域已知的用于延迟或延长释放制剂的

赋形剂,如单硬脂酸甘油酯或羟丙甲纤维素。如果将固体材料用于口服施用,则该制剂可以例如通过将活性成分与固体赋形剂混合,并且随后在常规压片机中压缩该混合物来制备;或可以例如将该制剂以例如粉剂、丸剂或微型片剂形式置于硬胶囊中。固体赋形剂的量将广泛变化,但将典型地在每剂量单位从约25mg至约1g的范围。

[0082] 液体口服剂型能以例如酏剂、糖浆剂、口服滴剂或充液胶囊呈现。液体口服剂型还能以用于在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液的粉剂呈现。适合于液体口服制剂的赋形剂的实例包括,但不限于乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇、泊洛沙姆、山梨醇、聚山梨醇酯、甘油单酯和甘油二酯、环糊精、椰子油、棕榈油和水。液体口服剂型可以例如通过将活性成分溶解或悬浮在水性或非水性液体中,或通过将活性成分掺入水包油或油包水液体乳液中来制备。

[0083] 可以将另外的赋形剂(如,着色剂、调味剂和防腐剂等)用于固体和液体口服制剂中。

[0084] 用于非经肠施用的药物组合物包括:用于注射或输注的无菌水性及非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液、用于注射或输注的浓缩物以及欲在使用之前在用于注射或输注的无菌溶液或分散液中复水的无菌粉剂。适合于非经肠制剂的赋形剂的实例包括,但不限于水、椰子油、棕榈油和环糊精溶液。必要时应该适当缓冲水性制剂,并且用足够盐水或葡萄糖使水性制剂变得等张。

[0085] 其他类型的药物组合物包括栓剂、吸入剂、乳膏剂、凝胶剂、皮肤贴片、植入物和用于经颊或舌下施用的制剂。

[0086] 用于任何药物制剂的赋形剂必须符合预期的施用途径并且与活性成分相容。

[0087] 剂量:

[0088] 在一个实施例中,每天以从约0.001mg/kg体重至约100mg/kg体重的量施用本发明的化合物。具体而言,每日剂量可以处于每天0.01mg/kg体重至约50mg/kg体重的范围内。精确剂量将取决于施用频率及模式,待治疗的受试者的性别、年龄、体重及一般状况,待治疗的病症、任何待治疗的伴随疾病的性质及严重程度,所希望的治疗效果以及本领域的普通技术人员已知的其他因素。

[0089] 针对成人的典型口服剂量在以下范围内:0.1-1000mg/天的本发明的化合物,如1-500mg/天,如1-100mg/天或1-50mg/天。方便地,将本发明的化合物以单位剂型施用,该单位剂型以约0.1至500mg,如10mg、50mg、100mg、150mg、200mg或250mg的本发明的化合物的量包含所述化合物。

具体实施方式

[0090] 本发明的诸位发明人已经识别出作为PDE1抑制剂并且正因为如此有用于治疗神经退行性障碍和精神障碍的化合物。因此,本发明提供了有效抑制PDE1的具有式(I)的化合物,其用作治疗哺乳动物,优选人的药剂。

[0091] 本发明提供了一种用于在治疗可以为神经退行性障碍或精神障碍的脑部疾病中使用的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,以及含有这样的化合物的药物组合物。在优选的实施例中,该神经退行性障碍选自下组,该组由以下组成:阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病。在另一个优选的实施例中,该精神障碍选自下组,该组由以下组成:注意缺

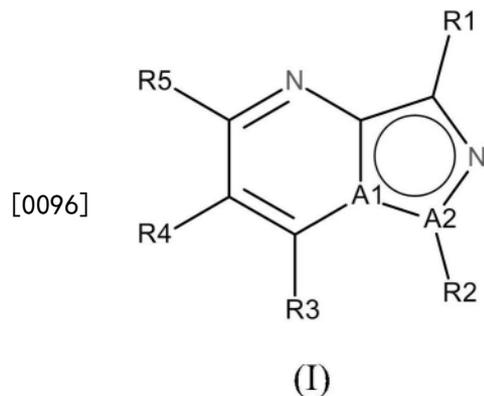
陷多动障碍 (ADHD)、抑郁症、焦虑症、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损 (CIAS)。其他脑部障碍可以是例如下肢不宁综合症。

[0092] 本发明进一步提供了一种治疗可以是神经退行性障碍或精神障碍的脑疾病的方法,该方法包括向所述哺乳动物施用药学有效量的具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。根据本发明可以治疗的神经退行性障碍的实例包含阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病,该方法包括向受试者施用治疗有效量的具有式 (I) 的化合物。根据本发明可以治疗的精神障碍的实例包括注意缺陷多动障碍 (ADHD)、抑郁症、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损 (CIAS)。待治疗的其他脑部障碍可以是例如下肢不宁综合症。

[0093] 本发明的实施例

[0094] 在下文披露本发明的实施例。第一实施例表示为E1,第二实施例表示为E2,依此类推。

[0095] E1.一种根据式 (I) 的化合物



[0097] 其中

[0098] A1=C, A2=N且R3=-NR6R7, 或

[0099] A1=C, A2=N且R3=H, 或

[0100] A1=N, A2=C且R3=H;

[0101] R1选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链C₁₋₄烷基和C₃₋₄环烷基,其中所述直链或支链C₁₋₄烷基和C₃₋₄环烷基可以任选地被一个或多个卤素取代;

[0102] R2选自下组,该组由以下组成:直链或支链C₁₋₆烷基、饱和单环C₃₋₆环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基,其中所述直链或支链C₁₋₆烷基和饱和单环C₃₋₆环烷基可以任选地被一个或多个卤素取代,且其中所述氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基可以任选的被选自甲基和卤素的取代基取代一次或多次;

[0103] R4选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链C₁₋₄烷基和C₃₋₄环烷基,其中所述直链或支链C₁₋₄烷基和C₃₋₄环烷基可以任选地被一个或多个卤素取代;

[0104] R5是苯基,其可以被一个或多个选自C₁₋₄烷氧基、-CH₂-C₁₋₄烷氧基和-CN的取代基取代一次或多次,其中所述C₁₋₄烷氧基和-CH₂-C₁₋₄烷氧基可以任选地被一个或多个卤素取代;或者

[0105] R5选自下组,该组由以下组成:苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基或2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基;或者

[0106] R5是5-6元杂芳基,其可以被选自C₁₋₄烷氧基、-CH₂-C₁₋₄烷氧基、-CN、直链或支链

C₁₋₄烷基以及C₃₋₄环烷基的一个或多个取代基取代一次或多次,其中所述直链或支链C₁₋₄烷基、所述C₃₋₄环烷基、所述C₁₋₄烷氧基以及所述-CH₂-C₁₋₄烷氧基可以任选地被一个或多个卤素取代;或者

[0107] R5是9元二环杂芳基,其可以被选自C₁₋₄烷氧基、-CH₂-C₁₋₄烷氧基、-CN、直链或支链C₁₋₄烷基以及C₃₋₄环烷基的一个或多个取代基取代一次或多次,其中所述直链或支链C₁₋₄烷基、所述C₃₋₄环烷基、所述C₁₋₄烷氧基以及所述-CH₂-C₁₋₄烷氧基可以任选地被一个或多个卤素取代;

[0108] R6选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基,其中所述直链或支链C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基可以任选地被一个或多个氟取代;且R7选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、氧杂环丁烷基、四氢咪喃基、四氢吡喃基、-CH₂-氧杂环丁烷基、-CH₂-四氢咪喃基、-CH₂-四氢吡喃基以及-CH₂-吡咯烷基,其中所述直链或支链C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、氧杂环丁烷基、四氢咪喃基、四氢吡喃基、-CH₂-氧杂环丁烷基、-CH₂-四氢咪喃基、-CH₂-四氢吡喃基以及CH₂-吡咯烷基-2-酮可以任选地被选自甲基、甲氧基、乙氧基、氧代以及氟的一个或多个取代基取代;或者

[0109] R6和R7与它们所连接的氮原子和4-6个碳原子连接形成5-7元饱和杂环;其中所述杂环可以任选地被选自甲氧基、甲基以及氟的一个或多个取代基取代;

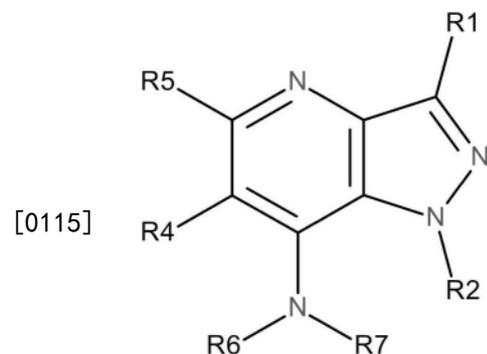
[0110] 或其药学上可接受的盐;

[0111] 条件是所述化合物不是以下两种化合物之一或其盐:

[0112] 1H-吡唑并[4,3-b]吡啶,3-(1,1-二甲基乙基)-1-甲基-5-苯基-;以及

[0113] 1H-吡唑并[4,3-b]吡啶,5-(3-吡啶基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-。

[0114] E2. 根据实施例1所述的化合物,其具有式(Ia)



(Ia)

[0116] R1、R2、R4、R5、R6和R7是如实施例中1所定义的;

[0117] 或其药学上可接受的盐。

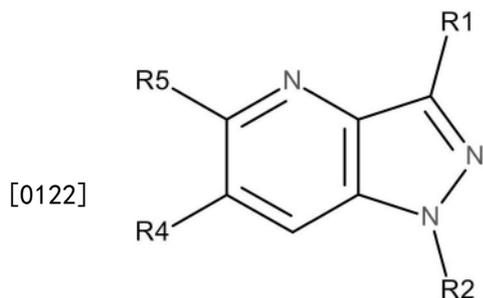
[0118] E3. 根据实施例2所述的化合物,其中R6是氢且R7选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、氧杂环丁烷基、四氢咪喃基、四氢吡喃基、-CH₂-氧杂环丁烷基、-CH₂-四氢咪喃基、-CH₂-四氢吡喃基以及-CH₂-吡咯烷基,其中所述直链或支链C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、氧杂环丁烷基、四氢咪喃基、四氢吡喃基、-CH₂-氧杂环丁烷基、-CH₂-四氢咪喃基、-CH₂-四氢吡喃基以及CH₂-吡咯烷基-2-酮可以任选地被选自甲基、甲氧基、乙氧基、氧代以及氟的一个或多个取代基取代。

[0119] E4. 根据实施例2所述的化合物,其中R6和R7与它们所连接的氮原子和4-6个碳原

子连接形成5-7元饱和杂环；其中所述杂环可以任选地被选自甲氧基、甲基以及氟的一个或多个取代基取代。

[0120] E5. 根据实施例4所述的化合物，其中所述饱和杂环是吡咯烷基。

[0121] E6. 根据实施例1所述的化合物，其具有式(Ib)

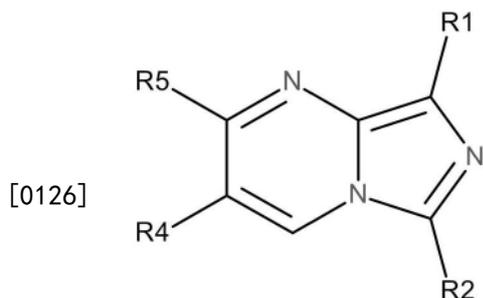


(Ib)

[0123] 其中R1、R2、R4、和R5是如实施例中1所定义的；

[0124] 或其药学上可接受的盐。

[0125] E7. 根据实施例1所述的化合物，其具有式(Ic)



(Ic)

[0127] 其中R1、R2、R4、和R5是如实施例中1所定义的；

[0128] 或其药学上可接受的盐。

[0129] E8. 根据实施例1-7中任一项所述的化合物，其中R1选自氢和未取代的直链或支链C₁₋₄烷基。

[0130] E9. 根据实施例8所述的化合物，其中R1选自氢和甲基。

[0131] E10. 根据实施例1-9中任一项所述的化合物，其中R2选自直链或支链C₁₋₆烷基、饱和和单环C₃₋₆环烷基；其中所述直链或支链C₁₋₆烷基和饱和单环C₃₋₆环烷基可以任选地被一个或多个卤素取代。

[0132] E11. 根据实施例10所述的化合物，其中R2选自甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-丁基、3-戊基、环丙基、环丁基和环戊基，其全部可以任选地被一个或多个F取代。

[0133] E12. 根据实施例1-9中任一项所述的化合物，其中R2选自下组，该组由以下组成：氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基，其全部可以任选地被选自甲基和卤素的取代基取代。

[0134] E13. 根据实施例1-12中任一项所述的化合物，其中R4选自甲基和氢。

[0135] E14. 根据实施例1-13中任一项所述的化合物，其中R5是苯基，其可以被一个或多

个选自 C_{1-4} 烷氧基、 $-CH_2-C_{1-4}$ 烷氧基或 $-CN$ 的取代基取代一次或多次,其中所述 C_{1-4} 烷氧基和 $-CH_2-C_{1-4}$ 烷氧基可以任选地被一个或多个氟取代。

[0136] E15. 根据实施例1-13中任一项所述的化合物,其中R5选自下组,该组由以下组成: 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基和2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基。

[0137] E16. 根据实施例1-13中任一项所述的化合物,其中R5是5-6元杂芳基,其可以被选自 C_{1-4} 烷氧基、 $-CH_2-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-CN$ 、直链或支链 C_{1-4} 烷基以及 C_{3-4} 环烷基的一个或多个取代基取代一次或多次,其中所述直链或支链 C_{1-4} 烷基、所述 C_{3-4} 环烷基、所述 C_{1-4} 烷氧基以及所述 $-CH_2-C_{1-4}$ 烷氧基可以任选地被一个或多个卤素取代。

[0138] E17. 根据实施例16所述的化合物,其中所述5-6元杂芳基是6元杂芳基。

[0139] E18. 根据实施例17所述的化合物,其中所述6元杂芳基选自吡啶基和嘧啶基。

[0140] E19. 根据实施例1-13中任一项所述的化合物,其中R5是9元二环杂芳基,其可以被选自 C_{1-4} 烷氧基、 $-CH_2-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-CN$ 、直链或支链 C_{1-4} 烷基以及 C_{3-4} 环烷基的一个或多个取代基取代一次或多次,其中所述直链或支链 C_{1-4} 烷基、所述 C_{3-4} 环烷基、所述 C_{1-4} 烷氧基以及所述 $-CH_2-C_{1-4}$ 烷氧基可以任选地被一个或多个卤素取代。

[0141] E20. 根据实施例19所述的化合物,其中所述9元二环杂芳基是1H-吡唑并[1,5-a]吡啶。

[0142] E21. 根据实施例1所述的化合物,其中该化合物选自下组,该组由以下组成:

[0143] 1:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1,3-二甲基-7-吡咯烷-1-基-吡唑并[4,3-b]吡啶;

[0144] 2:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N,1-二(四氢呋喃-3-基)吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0145] 3:(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-吡咯烷-1-基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑并[4,3-b]吡啶;

[0146] 4:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-吡咯烷-1-基-吡唑并[4,3-b]吡啶;

[0147] 5:(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-N-四氢呋喃-3-基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0148] 6:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0149] 7:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0150] 8:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0151] 9:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3S)-四氢吡喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0152] 10:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-四氢吡喃-4-基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0153] 11:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[反式-4-甲氧基四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0154] 12:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N,1-二异丙基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0155] 13:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺;

- [0156] 14:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-甲基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶;
- [0157] 15:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-3,6-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;
- [0158] 16:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶;
- [0159] 17:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶;
- [0160] 18:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶;
- [0161] 19:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体1;
- [0162] 20:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体2;
- [0163] 21:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体1;
- [0164] 22:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体2;
- [0165] 23:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体1;
- [0166] 24:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体2;
- [0167] 25:1-异丙基-5-(3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0168] 26:1-异丙基-5-噻啶-5-基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0169] 27:1-异丙基-5-苯基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0170] 28:1-异丙基-5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0171] 29:1-异丙基-5-(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0172] 30:1-异丙基-5-(3-甲氧基-4-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0173] 31:1-异丙基-5-(4-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0174] 32:5-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0175] 33:5-(4-乙氧基苯基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0176] 34:5-(2-乙氧基-4-甲基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0177] 35:1-异丙基-5-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0178] 36:5-(2-叔丁氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

- [0179] 37:1-异丙基-5-[(3-甲氧基苯基)甲基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0180] 38:5-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0181] 39:1-异丙基-5-(3-甲基-2-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0182] 40:1-异丙基-5-(3-甲氧基-2-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0183] 41:2-[1-异丙基-7-[[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]苯甲腈;
- [0184] 42:5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0185] 43:5-[(4-氟苯基)甲基]-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0186] 44:5-[1-异丙基-7-[[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-甲腈;
- [0187] 45:1-异丙基-5-[3-(甲氧基甲基)苯基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0188] 46:5-(5-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0189] 47:1-异丙基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0190] 48:5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0191] 49:1-异丙基-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0192] 50:5-(4-乙氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0193] 51:1-异丙基-5-(5-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0194] 52:1-异丙基-5-(2-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0195] 53:5-(2-乙氧基苯基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0196] 54:5-[1-异丙基-7-[[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-6-甲氧基-吡啶-3-甲腈;
- [0197] 55:6-乙氧基-5-[1-异丙基-7-[[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-甲腈;
- [0198] 56:5-(2-乙基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡

啉-7-胺;

[0199] 57:1-异丙基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啉-7-胺;

[0200] 58:1-异丙基-5-[2-(甲氧基甲基)-3-吡啶基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啉-7-胺;

[0201] 59:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啉;

[0202] 60:1-异丙基-3,6-二甲基-5-苯基-吡啶并[4,3-b]吡啉;

[0203] 61:1-异丙基-5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啉;

[0204] 62:1-异丙基-5-(2-甲氧基苯基)-3,6-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啉;

[0205] 63:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3,6-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啉;

[0206] 64:1-异丙基-3,6-二甲基-5-(2-丙氧基-3-吡啶基)吡啶并[4,3-b]吡啉;

[0207] 65:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N,3-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啉-7-胺;

[0208] 66:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-乙基-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啉-7-胺;

[0209] 67:(±)-5-[[[5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啉-7-基]氨基]甲基]-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0210] 68:4-[[[5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啉-7-基]氨基]甲基]-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0211] 69:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啉-7-胺;

[0212] 70:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-吡啶并[4,3-b]吡啉;

[0213] 71:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-6-异丙基-3,8-二甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0214] 72:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-6-异丙基-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0215] 73:6-环丁基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0216] 74:6-环丙基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0217] 75:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-6-(1-乙基丙基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0218] 76:(±)-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-仲丁基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0219] 77:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0220] 78:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0221] 79:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0222] 80:6-环戊基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0223] 81:(±)-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-四氢呋喃-3-基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0224] 82:6-叔丁基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0225] 83:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-[1-甲基丙基]咪唑并[1,5-a]嘧啶,对映异构体1;

[0226] 84:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-[1-甲基丙基]咪唑并[1,5-a]嘧啶,对映异构体2;

[0227] 85:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]-1-甲基-吡啶并

[4,3-b]吡啶；

[0228] 86:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-[(1R,2R)-2-甲氧基环戊基]-1-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺；

[0229] 87:(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-(3-氟-3-甲基-吡咯烷-1-基)-1-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶；

[0230] 88:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-(3-甲氧基环戊基)-1-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺；

[0231] 或这些化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0232] E22. 根据实施例1所述的化合物,其中该化合物选自下组,该组由以下组成:

[0233] 1:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1,3-二甲基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶；

[0234] 2:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N,1-二(四氢呋喃-3-基)吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺；

[0235] 3:(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-吡咯烷-1-基-1-四氢呋喃-3-基-吡啶并[4,3-b]吡啶；

[0236] 4:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶；

[0237] 5:(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-N-四氢呋喃-3-基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺；

[0238] 6:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺；

[0239] 7:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺；

[0240] 8:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺；

[0241] 9:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3S)-四氢吡喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺；

[0242] 10:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-四氢吡喃-4-基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺；

[0243] 11:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[反式-4-甲氧基四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺；

[0244] 12:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N,1-二异丙基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺；

[0245] 13:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺；

[0246] 14:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-甲基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶；

[0247] 15:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-3,6-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶；

[0248] 16:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶；

[0249] 17:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶；

[0250] 18:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶；

[0251] 19:(R)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺或(S)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺；

- [0252] 20: (R) -5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺或(S) -5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0253] 21: (R) -5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺或(S) -5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0254] 22: (R) -5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺或(S) -5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0255] 23: (R) -5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺或(S) -5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0256] 24: (R) -5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺或(S) -5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0257] 25: 1-异丙基-5-(3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0258] 26: 1-异丙基-5-噻啶-5-基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0259] 27: 1-异丙基-5-苯基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0260] 28: 1-异丙基-5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0261] 29: 1-异丙基-5-(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0262] 30: 1-异丙基-5-(3-甲氧基-4-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0263] 31: 1-异丙基-5-(4-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0264] 32: 5-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0265] 33: 5-(4-乙氧基苯基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0266] 34: 5-(2-乙氧基-4-甲基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0267] 35: 1-异丙基-5-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0268] 36: 5-(2-叔丁氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0269] 37: 1-异丙基-5-[(3-甲氧基苯基)甲基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

- [0270] 38:5-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0271] 39:1-异丙基-5-(3-甲基-2-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0272] 40:1-异丙基-5-(3-甲氧基-2-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0273] 41:2-[1-异丙基-7-[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]苯甲腈;
- [0274] 42:5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0275] 43:5-[(4-氟苯基)甲基]-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0276] 44:5-[1-异丙基-7-[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-甲腈;
- [0277] 45:1-异丙基-5-[3-(甲氧基甲基)苯基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0278] 46:5-(5-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0279] 47:1-异丙基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0280] 48:5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0281] 49:1-异丙基-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0282] 50:5-(4-乙氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0283] 51:1-异丙基-5-(5-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0284] 52:1-异丙基-5-(2-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0285] 53:5-(2-乙氧基苯基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0286] 54:5-[1-异丙基-7-[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-6-甲氧基-吡啶-3-甲腈;
- [0287] 55:6-乙氧基-5-[1-异丙基-7-[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-甲腈;
- [0288] 56:5-(2-乙基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;
- [0289] 57:1-异丙基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-

b]吡啶-7-胺;

[0290] 58:1-异丙基-5-[2-(甲氧基甲基)-3-吡啶基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0291] 59:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

[0292] 60:1-异丙基-3,6-二甲基-5-苯基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

[0293] 61:1-异丙基-5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

[0294] 62:1-异丙基-5-(2-甲氧基苯基)-3,6-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

[0295] 63:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3,6-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

[0296] 64:1-异丙基-3,6-二甲基-5-(2-丙氧基-3-吡啶基)吡啶并[4,3-b]吡啶;

[0297] 65:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N,3-二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0298] 66:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-乙基-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0299] 67:(±)-5-[[[5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基]氨基]甲基]-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0300] 68:4-[[[5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基]氨基]甲基]-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0301] 69:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0302] 70:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

[0303] 71:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-6-异丙基-3,8-二甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0304] 72:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-6-异丙基-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0305] 73:6-环丁基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0306] 74:6-环丙基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0307] 75:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-6-(1-乙基丙基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0308] 76:(±)-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-仲丁基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0309] 77:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0310] 78:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0311] 79:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0312] 80:6-环戊基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0313] 81:(±)-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-四氢呋喃-3-基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0314] 82:6-叔丁基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0315] 83:(R)-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-[1-甲基丙基]咪唑并[1,5-a]嘧啶或(S)-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-[1-甲基丙基]咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0316] 84:(R)-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-[1-甲基丙基]咪唑并[1,5-a]嘧啶或(S)-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-[1-甲基丙基]咪唑并[1,5-a]嘧啶;

[0317] 85:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]-1-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

[0318] 86:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-[(1R,2R)-2-甲氧基环戊基]-1-甲基-吡啶并[4,

3-b]吡啶-7-胺;

[0319] 87: (±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-(3-氟-3-甲基-吡咯烷-1-基)-1-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶;

[0320] 88: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-(3-甲氧基环戊基)-1-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺;

[0321] 或这些化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0322] E23. 如实施例1-22中任一项所述的化合物, 其中如在“PDE1抑制测定”部分中所描述而确定的, 所述化合物具有10微摩尔或更低、如5微摩尔或更低、如4微摩尔或更低、如3微摩尔或更低、如2微摩尔或更低、如1微摩尔或更低、如500nM或更低、如400nM或更低、如300nM或更低、如200nM或更低、如100nM或更低的PDE1A、PDE1B或PDE1C IC_{50} 值。

[0323] E24. 根据实施例1-23中任一项所述的化合物, 用于在疗法中使用。

[0324] E25. 根据实施例1-23中任一项所述的化合物, 用于用作药剂。

[0325] E26. 一种药物组合物, 所述药物组合物包括治疗有效量的如实施例1-23中任一项所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

[0326] E27. 根据实施例26所述的药物组合物, 用于治疗选自下组的神经退行性障碍, 该组由以下组成: 阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病; 或者用于治疗精神障碍, 例如注意缺陷多动障碍(ADHD)、抑郁症、焦虑症、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损(CIAS), 或另一种脑部疾病, 像下肢不宁综合症。

[0327] E28. 根据实施例26所述的药物组合物, 其中所述药物组合物进一步包含第二化合物, 所述第二化合物选自: 可用于主动或被动Tau免疫治疗的化合物、可用于主动或被动A β 肽免疫治疗的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT₆受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu A β 单克隆抗体。

[0328] E29. 根据实施例27所述的药物组合物, 其中所述组合物用于在治疗选自下组的神经退行性障碍中使用, 该组由以下组成: 阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病。

[0329] E30. 根据实施例26所述的药物组合物, 进一步包含第二化合物, 所述第二化合物可用于治疗精神障碍。

[0330] E31. 根据实施例30所述的药物组合物, 其中所述第二化合物具有选自以下机制中的一种或多种的药理学活性: 靶多巴胺D1受体、多巴胺D2受体、多巴胺D3受体、磷酸二酯酶PDE10、血清素5-HT_{2A}受体、血清素5-HT₆受体、和甘氨酸转运体GlyT1中的一种或多种的拮抗剂/反向激动剂/负调节剂/部分激动剂/抑制剂; 或靶KCNQ通道、NMDA受体、AMPA受体和烟碱 α -7受体中的一种或多种的激动剂/正调节剂/部分激动剂。

[0331] E32. 根据实施例30所述的药物组合物, 其中所述第二化合物选自以下列表, 该列表包含: 氯氮平、利培酮、帕潘立酮、奥氮平、喹硫平、氨磺必利、齐拉西酮、阿立哌唑、依匹唑啉、阿塞那平、氟哌啶醇、伊潘立酮、鲁拉西酮、氯丙嗪、布南色林、奋乃静、左美丙嗪、舒必利、氟奋乃静、氯哌噻吨、氟哌噻吨和卡利拉嗪。

[0332] E33. 根据实施例30-32中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物用于在治疗以下精神障碍中使用, 例如注意缺陷多动障碍(ADHD)、抑郁症、焦虑症、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损(CIAS)。

[0333] E34. 根据实施例1-23中任一项所述的化合物, 用于在治疗选自下组的神经退行性

障碍中使用,该组由以下组成:阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病;或用于治疗精神障碍如注意缺陷多动障碍(ADHD)、抑郁症、焦虑症、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损(CIAS),或另一种脑部疾病像下肢不宁综合征。

[0334] E35.根据实施例1-23中任一项所述的化合物,用于治疗选自下组的神经退行性障碍,该组由以下组成:阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病,其中所述化合物与第二化合物组合使用,所述第二化合物选自:可用于主动或被动Tau免疫治疗的化合物、可用于主动或被动A β 肽免疫治疗的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu A β 单克隆抗体。

[0335] E36.根据实施例1-23中任一项所述的化合物,用于治疗以下精神障碍,例如注意缺陷多动障碍(ADHD)、抑郁症、焦虑症、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损(CIAS),其中所述化合物与第二化合物组合使用,所述第二化合物可用于治疗精神障碍。

[0336] E37.根据实施例36所述的化合物,其中所述第二化合物(该化合物可用于治疗精神障碍)具有选自以下机制中的一种或多种的药理学活性:靶多巴胺D1受体、多巴胺D2受体、多巴胺D3受体、磷酸二酯酶PDE10、血清素5-HT2A受体、血清素5-HT6受体、和甘氨酸转运体GlyT1中的一种或多种的拮抗剂/反向激动剂/负调节剂/部分激动剂/抑制剂;或靶KCNQ通道、NMDA受体、AMPA受体和烟碱 α -7受体中的一种或多种的激动剂/正调节剂/部分激动剂。

[0337] E38.根据实施例36所述的化合物,其中所述第二化合物(该化合物可用于治疗精神障碍)选自以下列表,该列表包含:氯氮平、利培酮、帕潘立酮、奥氮平、喹硫平、氨磺必利、齐拉西酮、阿立哌唑、依匹唑哌、阿塞那平、氟哌啶醇、伊潘立酮、鲁拉西酮、氯丙嗪、布南色林、奋乃静、左美丙嗪、舒必利、氟奋乃静、氯哌噻吨、氟哌噻吨和卡利拉嗪。

[0338] E39.一种用于治疗选自下组的神经退行性障碍的方法,该组由以下组成:阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病;或用于治疗精神障碍如注意缺陷多动障碍(ADHD)、抑郁症、焦虑症、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损(CIAS),或另一种脑部疾病像下肢不宁综合征,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据实施例1-23中任一项所述的化合物。

[0339] E40.一种方法,所述方法用于治疗选自下组的神经退行性障碍,该组由以下组成:阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病,所述方法包括与治疗有效量的第二化合物组合,向有需要的患者施用治疗有效量的根据实施例1-23中任一项所述的化合物,所述第二化合物选自:可用于主动或被动Tau免疫治疗的化合物、可用于主动或被动A β 肽免疫治疗的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu A β 单克隆抗体。

[0340] E41.一种方法,所述方法用于治疗以下精神障碍,例如注意缺陷多动障碍(ADHD)、抑郁症、焦虑症、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损(CIAS),所述方法包括与治疗有效量的第二化合物(所述化合物可用于治疗精神障碍)组合,向有需要的患者施用治疗有效量的根据实施例1-23中任一项所述的化合物。

[0341] E42.根据实施例41所述的方法,其中所述第二化合物(该化合物可用于治疗精神障碍)具有选自以下机制中的一种或多种的药理学活性:靶多巴胺D1受体、多巴胺D2受体、

多巴胺D3受体、磷酸二酯酶PDE10、血清素5-HT2A受体、血清素5-HT6受体、和甘氨酸转运体GlyT1中的一种或多种的拮抗剂/反向激动剂/负调节剂/部分激动剂/抑制剂；或靶KCNQ通道、NMDA受体、AMPA受体和烟碱 α -7受体中的一种或多种的激动剂/正调节剂/部分激动剂。

[0342] E43. 根据实施例41所述的方法，其中所述第二化合物（该化合物可用于治疗精神障碍）选自以下列表，该列表包含：氯氮平、利培酮、帕潘立酮、奥氮平、喹硫平、氨磺必利、齐拉西酮、阿立哌唑、依匹唑啉、阿塞那平、氟哌啶醇、伊潘立酮、鲁拉西酮、氯丙嗪、布南色林、奋乃静、左美丙嗪、舒必利、氟奋乃静、氯哌噻吨、氟哌噻吨和卡利拉嗪。

[0343] E44. 根据实施例1-23中任一项所述的化合物在制造药剂中的用途，所述药剂用于治疗选自下组的神经退行性障碍，该组由以下组成：阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病；或用于治疗精神障碍如注意缺陷多动障碍（ADHD）、抑郁症、焦虑症、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损（CIAS），或另一种脑部疾病像下肢不宁综合征。

[0344] E45. 根据实施例1-23中任一项所述的化合物在制造药剂中的用途，所述药剂用于治疗选自下组的神经退行性障碍，该组由以下组成：阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病，其中所述药剂用于与第二化合物组合使用，所述第二化合物选自：可用于主动或被动Tau免疫治疗的化合物、可用于主动或被动A β 肽免疫治疗的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu A β 单克隆抗体。

[0345] E46. 根据实施例1-23中任一项所述的化合物在制造药剂中的用途，所述药剂用于治疗精神障碍，例如注意缺陷多动障碍（ADHD）、抑郁症、焦虑症、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损（CIAS），其中所述药剂用于与第二化合物组合使用，所述第二化合物可用于治疗精神障碍。

[0346] E47. 根据实施例46所述的用途，其中可用于治疗精神障碍的所述第二化合物具有选自以下机制中的一种或多种的药理学活性：靶多巴胺D1受体、多巴胺D2受体、多巴胺D3受体、磷酸二酯酶PDE10、血清素5-HT2A受体、血清素5-HT6受体、和甘氨酸转运体GlyT1中的一种或多种的拮抗剂/反向激动剂/负调节剂/部分激动剂/抑制剂；或靶KCNQ通道、NMDA受体、AMPA受体和烟碱 α -7受体中的一种或多种的激动剂/正调节剂/部分激动剂。

[0347] E48. 根据实施例46所述的用途，其中所述第二化合物（该化合物可用于治疗精神障碍）选自以下列表，该列表包含：氯氮平、利培酮、帕潘立酮、奥氮平、喹硫平、氨磺必利、齐拉西酮、阿立哌唑、依匹唑啉、阿塞那平、氟哌啶醇、伊潘立酮、鲁拉西酮、氯丙嗪、布南色林、

[0348] 所述两种化合物1H-吡唑并[4,3-b]吡啶,3-(1,1-二甲基乙基)-1-甲基-5-苯基-[CAS号924629-04-9]和1H-吡唑并[4,3-b]吡啶,5-(3-吡啶基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-[CAS号2077940-89-5]是本领域已知的，因此不属于本发明的范围。

[0349] 在此所引用的所有文献（包括出版物、专利申请以及专利）均通过引用以其全部内容特此结合，并且引用的程度如同每个文献被单独地并且明确地指示通过引用结合并且以其全部内容在此阐述（至法律允许的最大程度）。

[0350] 标题和副标题在此仅为方便而使用，并且不应以任何方式被解释为限制本发明。

[0351] 除非另外指示，否则在本说明书中使用的任何及所有实例或示例性语言（包括“例如”（for instance）、“比如”（for example）、e.g.）及“照此（as such）”均仅意欲更好地阐明本发明，并且不会对发明的范围造成限制。

[0352] 在此引用及并入专利文件仅是为了便利，并且不反映此类专利文件的有效性、专

利性和/或可执行性的任何观点。

[0353] 如适用的法律所允许,本发明包括随附在此的权利要求书中所述的主题的所有修改及等效物。

[0354] 本发明的化合物

[0355] 表1:本发明的化合物

[0356]

实例	化合物	PDE1A , IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C , IC ₅₀ (nM)
1	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1,3-二甲基-7-吡咯烷-1-基-吡唑并[4,3-b]吡啶	70% @ 1 μM	170	49% @ 1 μM
2	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N,1-二(四氢呋喃-3-基)吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	13% @ 1 μM	445	403
3	(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-吡咯烷-1-基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑并[4,3-b]吡啶	27% @ 1 μM	550	29% @ 1 μM
4	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-吡咯烷-1-基-吡唑并[4,3-b]吡啶	641	95	56% @ 1 μM
5	(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-N-四氢呋喃-3-基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	47% @ 1 μM	447	20% @ 1 μM

[0357]

实例	化合物	PDE1A , IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C , IC ₅₀ (nM)
6	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基 -N-[[2S]-四氢呋喃-2-基]甲基]吡 啶并[4,3-b]吡啶-7-胺	653	111	1391
7	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基 -N-[[2R]-四氢呋喃-2-基]甲基]吡 啶并[4,3-b]吡啶-7-胺	449	83	1708
8	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基 -N-[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡啶并 [4,3-b]吡啶-7-胺	2156	423	2871
9	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基 -N-[(3S)-四氢吡喃-3-基]吡啶并 [4,3-b]吡啶-7-胺	687	295	2701
10	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基 -N-四氢吡喃-4-基-吡啶并[4,3-b] 吡啶-7-胺	71% @ 10 μM	126	2665
11	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基 -N-[反式-4-甲氧基四氢呋喃-3- 基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺	575	82	1480
12	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N,1-二异 丙基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺	1118	108	2228
13	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基 -N-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺	1029	85	1057
14	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-甲基-7- 吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶	1092	640	3500
15	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-3,6- 二甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶	1007	156	1891
16	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-7- 吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶	461	129	1815
17	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基 -7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶	353	83	50% @ 1 μM
18	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-7- 吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶	637	336	64% @ 10 μM

实例	化合物	PDE1A , IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C , IC ₅₀ (nM)
19	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基 -N-[四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b] 吡啶-7-胺, 对映异构体1	326	86	3058
20	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基 -N-[四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b] 吡啶-7-胺, 对映异构体2	467	179	957
21	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基 -N-[四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b] 吡啶-7-胺, 对映异构体1	622	48	1539
22	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基 -N-[四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b] 吡啶-7-胺, 对映异构体2	458	32	683
23	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基 -N-[四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b] 吡啶-7-胺, 对映异构体1	481	171	2541
[0358] 24	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基 -N-[四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b] 吡啶-7-胺, 对映异构体2	327	177	703
25	1-异丙基-5-(3-吡啶基)-N-[(3R)-四 氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7- 胺	2159	648	65% @ 10 μM
26	1-异丙基-5-噻啶-5-基-N-[(3R)-四 氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7- 胺	54% @ 10 μM	3647	70% @ 10 μM
27	1-异丙基-5-苯基-N-[(3R)-四氢呋 喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	2004	690	3549
28	1-异丙基-5-(2-甲氧基-3-吡啶 基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑 并[4,3-b]吡啶-7-胺	533	124	1081
29	1-异丙基-5-(2-甲氧基-6-甲基-3-吡 啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡 唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	31% @ 10 μM	1693	68% @ 10 μM
30	1-异丙基-5-(3-甲氧基-4-吡啶 基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑 并[4,3-b]吡啶-7-胺	1554	236	2561

实例	化合物	PDE1A , IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C , IC ₅₀ (nM)
31	1-异丙基-5-(4-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	63% @ 10 μM	1227	76% @ 10 μM
32	5-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	1294	284	1200
33	5-(4-乙氧基苯基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	20% @ 10 μM	46% @ 10 μM	24% @ 10 μM
34	5-(2-乙氧基-4-甲基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	380	157	580
35	1-异丙基-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	1621	604	2143
36	5-(2-叔丁氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	260	91	3228
37	1-异丙基-5-[(3-甲氧基苯基)甲基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	60% @ 10 μM	1336	1675
38	5-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	1160	308	566
39	1-异丙基-5-(3-甲基-2-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	61% @ 10 μM	1890	59% @ 10 μM
40	1-异丙基-5-(3-甲氧基-2-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	81% @ 10 μM	2140	26% @ 10 μM
41	2-[1-异丙基-7-[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]苯甲腈	951	248	1714
42	5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	1570	546	68% @ 10 μM

[0359]

[0360]

实例	化合物	PDE1A , IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C , IC ₅₀ (nM)
43	5-[(4-氟苯基)甲基]-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	2856	1224	621
44	5-[1-异丙基-7-[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-甲脒	33% @ 10 μM	4010	47% @ 10 μM
45	1-异丙基-5-[3-(甲氧基甲基)苯基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	2480	341	72% @ 10 μM
46	5-(5-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	51% @ 10 μM	1571	2918
47	1-异丙基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	1520	599	1546
48	5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	1099	384	1727
49	1-异丙基-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	43% @ 10 μM	2667	1868
50	5-(4-乙氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	2995	916	1813
51	1-异丙基-5-(5-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	20% @ 10 μM	3247	3849
52	1-异丙基-5-(2-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	56% @ 10 μM	1317	1817
53	5-(2-乙氧基苯基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	73% @ 10 μM	299	61% @ 10 μM
54	5-[1-异丙基-7-[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]-6-甲氧基-吡啶-3-甲脒	59% @ 10 μM	1528	2397

[0361]

实例	化合物	PDE1A , IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C , IC ₅₀ (nM)
55	6-乙氧基-5-[1-异丙基-7-[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-甲脒	69% @ 10 μM	1379	2500
56	5-(2-乙基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	51% @ 10 μM	1525	59% @ 10 μM
57	1-异丙基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	874	303	506
58	1-异丙基-5-[2-(甲氧基甲基)-3-吡啶基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	52% @ 10 μM	2192	31% @ 10 μM
59	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶	52	26	180
60	1-异丙基-3,6-二甲基-5-苯基-吡唑并[4,3-b]吡啶	225	122	198
61	1-异丙基-5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶	288	84	236
62	1-异丙基-5-(2-甲氧基苯基)-3,6-二甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶	694	159	568
63	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3,6-二甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶	86	16	175
64	1-异丙基-3,6-二甲基-5-(2-丙氧基-3-吡啶基)吡唑并[4,3-b]吡啶	118	25	220
65	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N,3-二甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	50	7	111
66	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-乙基-1-异丙基-3-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	60	5	161
67	(±)-5-[[[5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基]氨基]甲基]-1-甲基-吡咯烷-2-酮	70	11	106

[0362]

实例	化合物	PDE1A , IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C , IC ₅₀ (nM)
68	4-[[[5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基]氨基]甲基]-1-甲基-吡咯烷-2-酮	53	12	88
69	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	62	13	129
70	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-吡唑并[4,3-b]吡啶	836	99	2168
71	2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-6-异丙基-3,8-二甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	74	17	99
72	2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-6-异丙基-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	96	34	213
73	6-环丁基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	1554	296	2086
74	6-环丙基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	394	121	1184
75	2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-6-(1-乙基丙基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	244	36	394
76	(±)-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-仲丁基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	61	9	112
77	2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶	448	239	730
78	2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,5-a]嘧啶	321	207	717
79	2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶	406	78	632
80	6-环戊基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	3232	591	2285

实例	化合物	PDE1A , IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C , IC ₅₀ (nM)
81	(±)-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-四氢咪喃-3-基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	1126	145	1632
82	6-叔丁基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	29% @ 10 μM	54% @ 10 μM	28% @ 10 μM
83	2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-[1-甲基丙基]咪唑并[1,5-a]嘧啶, 对映异构体1	51	6	77
84	2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-[1-甲基丙基]咪唑并[1,5-a]嘧啶, 对映异构体2	159	33	323
85	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶	23% @ 1 μM	536	56% @ 1 μM
86	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-[(1R,2R)-2-甲氧基环戊基]-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	22% @ 1 μM	536	20% @ 1 μM
87	(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-(3-氟-3-甲基-吡咯烷-1-基)-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶	42% @ 1 μM	376	26% @ 1 μM
88	5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-(3-甲氧基环戊基)-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺	16% @ 1 μM	311	47% @ 1 μM

[0364] 表1列出了本发明的化合物对PDE1的抑制的IC₅₀值。IC₅₀值是指在指定的底物浓度下达到PDE1酶的50%抑制所需的化合物浓度(nM)。PDE1测定描述于实验部分中。

[0365] 实验部分

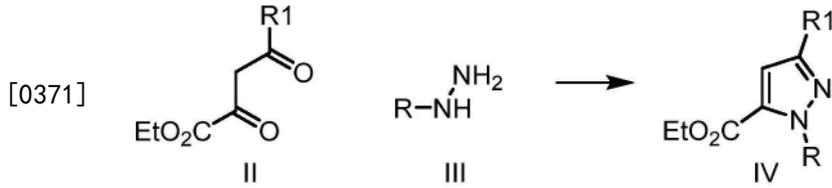
[0366] 本发明的化合物的制备-通用方法

[0367] 具有式(I)的化合物可以通过以下描述的方法以及有机化学领域已知的合成方法或本领域普通技术人员熟悉的修饰来制备。在此使用的起始材料是可商购的或可以通过本领域已知的常规方法,如在标准参考书籍(如“Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XIII[有机合成方法纲要,第I-XIII卷]”(威利国际科学公司出版(Wiley-Interscience), ISSN:1934-4783))中描述的那些方法来制备。优选的方法包括但不限于下述那些。

[0368] 这些方案是有用的合成本发明化合物的方法的代表。它们不以任何方式约束本发明的范围。

[0369] 方法1:

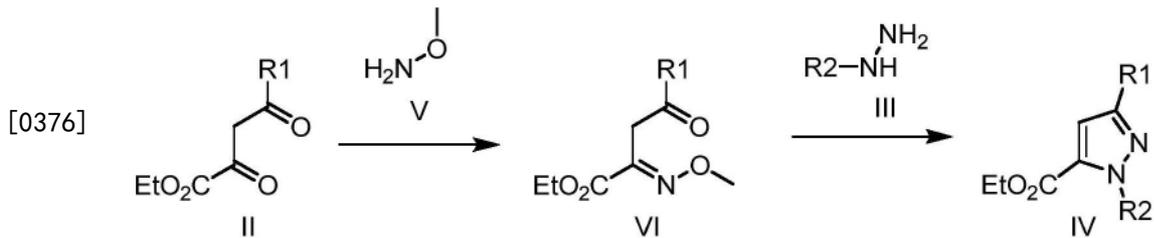
[0370] 方案1

[0372] 其中R1是如对于式I所描述的,并且R是氢或R是如对于式I所描述的R₂。

[0373] 具有通式IV的化合物(方案1)可以由具有通式II和III的化合物制备。

[0374] 方法2:

[0375] 方案2

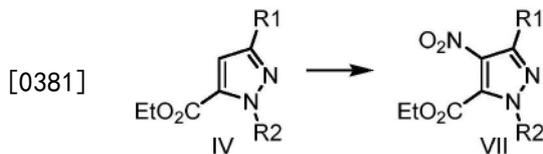


[0377] 其中R1和R2如对于式I所描述。

[0378] 具有通式IV的化合物(方案2)可以由具有通式II、III和V的化合物制备,如文献中所描述的(例如国际专利申请W0 2013142307)

[0379] 方法3:

[0380] 方案3

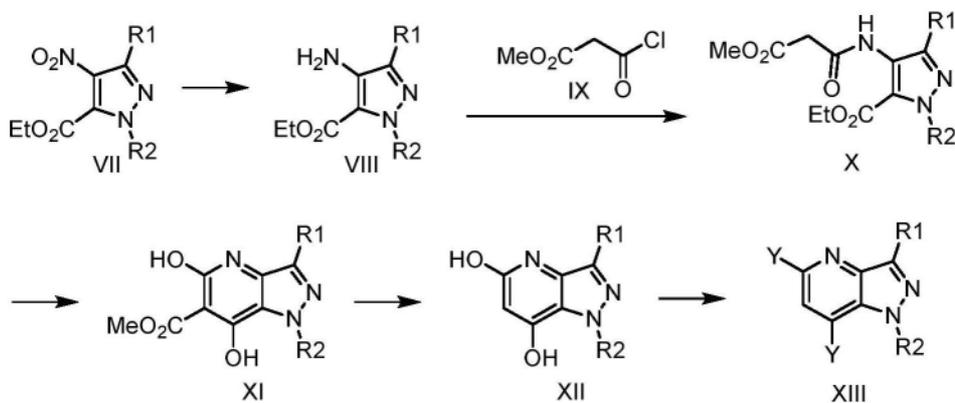


[0382] 其中R1和R2是如对于式I所描述。

[0383] 具有通式VII的化合物(方案3)可以通过将具有通式IV的化合物进行硝化来制备。

[0384] 方法4:

[0385] 方案4



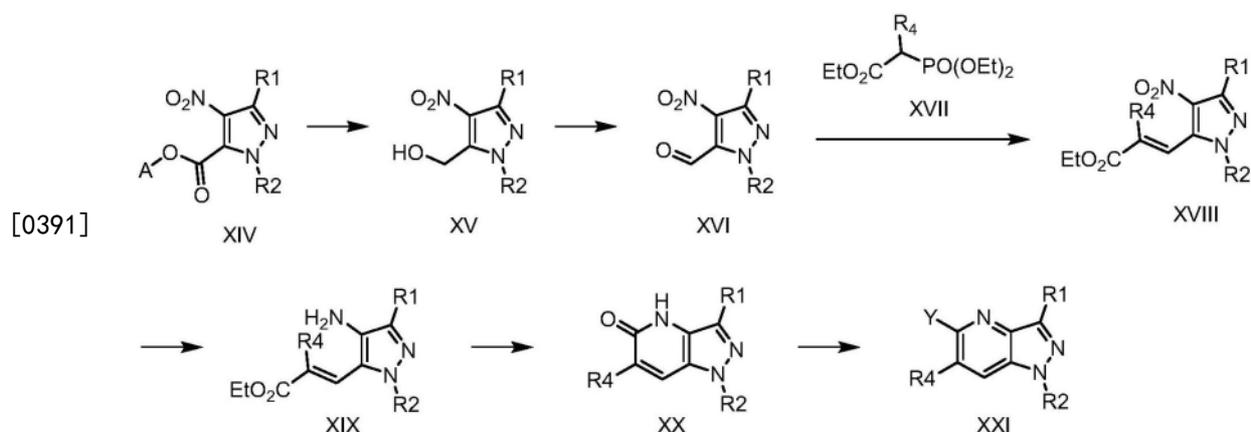
[0387] 其中R1和R2如对于式I所描述且Y是卤素如氯或溴。

[0388] 具有通式VIII的化合物(方案4)可以通过将具有通式VII的化合物进行还原来制备。具有通式XI的化合物可以通过将具有通式VIII的化合物与3-氯-3-氧代丙酸甲基酯进行

反应,然后在碱(如乙醇钠或甲醇钠)存在下闭环来制备。对具有通式XI的化合物进行水解和脱羧,然后用三氯化磷或三溴化磷处理,给出具有通式XIII的化合物。

[0389] 方法5:

[0390] 方案5

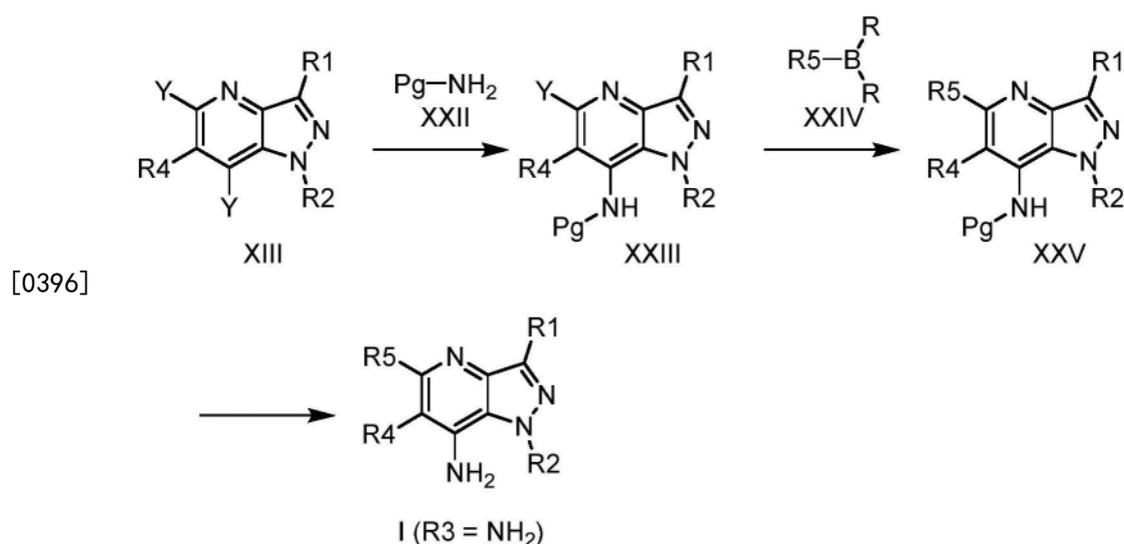


[0392] 其中R₁、R₂和R₄如对于式I所描述,A是烷基基团如甲基或乙基且Y是卤素如氯或溴。

[0393] 具有通式XV的化合物(方案5)可以通过用试剂(如,硼烷)还原具有通式XIV的化合物来制备。具有通式XV的化合物可以通过用氧化剂(如戴斯-马丁高碘烷(1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮))处理氧化为具有通式XVI的化合物。具有通式XVIII的化合物可以通过在LiCl和碱(如DIPEA(N,N-二异丙基乙胺))的存在下,用具有通式XVII的化合物处理具有通式XVI的化合物而制备。用试剂如铁和氯化铵选择性还原硝基部分,给出具有通式XIX的化合物。用试剂如三丁基磷或碘处理具有通式XIX的化合物导致双键异构化和闭环以形成具有通式XX的化合物,然后用磷酰三氯化物或磷酰三溴化物处理,得到具有通式XXI的化合物。

[0394] 方法6:

[0395] 方案6



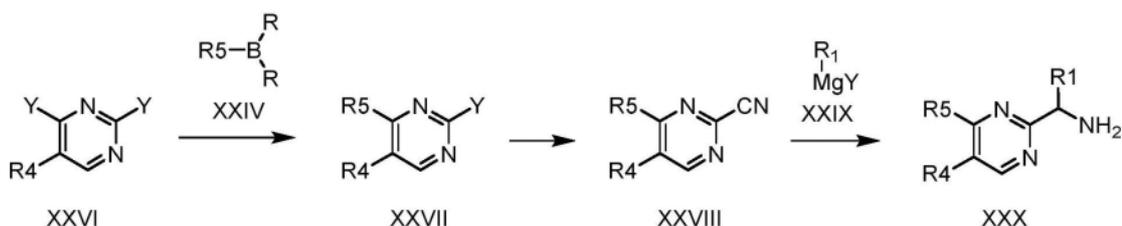
[0397] 其中R₁、R₂、R₄和R₅是如对于式I所描述的,R是羟基基团或R与硼原子一起形成4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷基团,并且Pg是保护基团,如对-甲氧基苄基。Y是卤

素,如氯或溴。

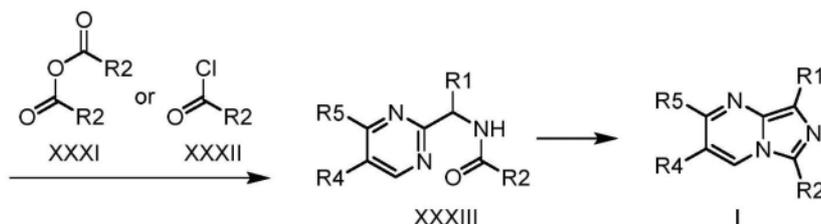
[0398] 具有通式XXIII的化合物(方案6)可以通过在碱(例如但不限于氟化铯或N,N-二异丙基乙胺)存在下通过用具有通式XXII的化合物处理具有通式XIII的化合物来制备。可以在钯催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II))和碱(如碳酸钾)或有机合成领域熟练化学家已知的其他铃木偶联(Suzuki-Miyaura coupling)反应条件存在下由具有通式XXIII和XXIV的化合物制备具有通式XXV的化合物。具有通式I ($R_3 = NH_2$)的化合物可以通过将具有通式XXV的化合物脱保护来制备。如果该保护基团是对-甲氧基苄基,则可以通过用酸(如三氟乙酸)处理来进行脱保护。

[0399] 方法7:

[0400] 方案7



[0401]

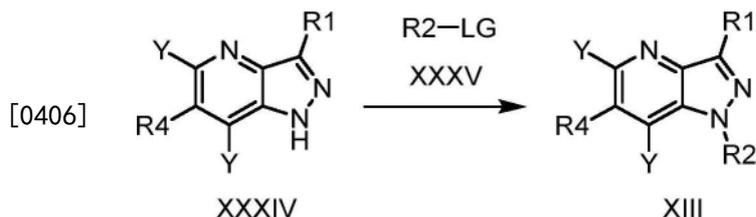


[0402] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 是如对于式I所描述的,并且 R 是羟基基团或 R 与硼原子一起形成4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷基团。

[0403] 可以在钯催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II))和碱(如碳酸钾)或有机合成领域熟练化学家已知的其他铃木偶联(Suzuki-Miyaura coupling)反应条件存在下由具有通式XXVI和XXIV的化合物制备具有通式XXVII(方案7)的化合物。用试剂如NaCN和DABCO(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷)处理具有通式XXVII的化合物,给出XXVIII的化合物。将试剂如XXIX添加到具有通式XXVIII的化合物中,然后用试剂例如 $NaBH_4$ 还原,给出具有通式XXX的化合物。具有通式XXXIII的化合物是通过具有通式XXX的化合物与酸酐如XXXI或酰氯如XXXII反应获得的。用试剂如三氟甲酸酐和2-甲氧基吡啶处理具有通式XXXIII的化合物,给出具有通式I的化合物。

[0404] 方法8:

[0405] 方案8

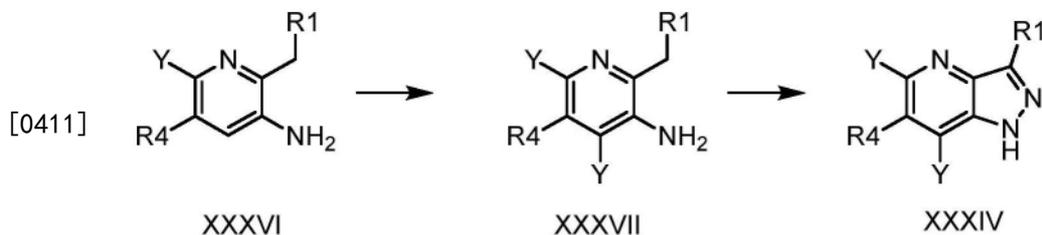


[0407] 其中 R_1 、 R_2 和 R_4 如对于式I所描述, Y 是卤素如氯或溴,LG是离去基团如OH或卤素如氯、溴或碘。

[0408] 具有通式XIII的化合物(方案8)可以通过用具有通式XXXV的化合物烃化具有通式XXXIV的化合物来制备。当LG是卤素如氯、溴或碘时,该反应可以在碱如 Cs_2CO_3 的存在下进行。当LG为OH时,该反应可在试剂如偶氮二羧酸二异丙酯和三苯基膦的存在下进行。

[0409] 方法9:

[0410] 方案9

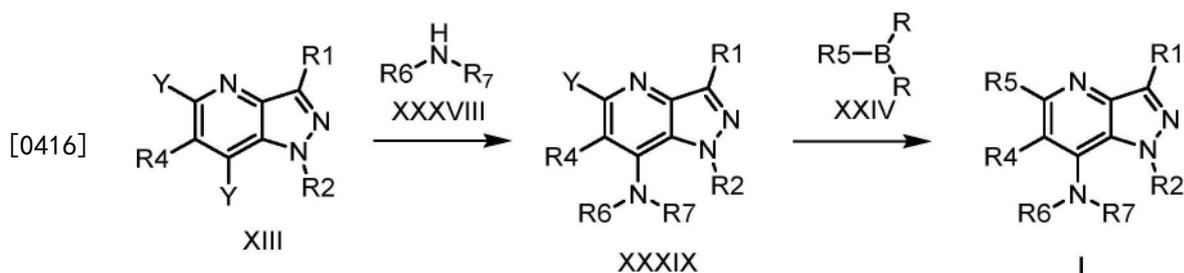


[0412] 其中R1和R4如对于式I所描述,Y是卤素如氯或溴。

[0413] 具有通式XXXVII的化合物(方案9)可以通过用试剂(如,溴)处理具有通式XXXVI的化合物来制备。用试剂如亚硝酸异戊酯处理具有通式XXXVII的化合物,给出具有通式XXXIV的化合物。

[0414] 方法10:

[0415] 方案10

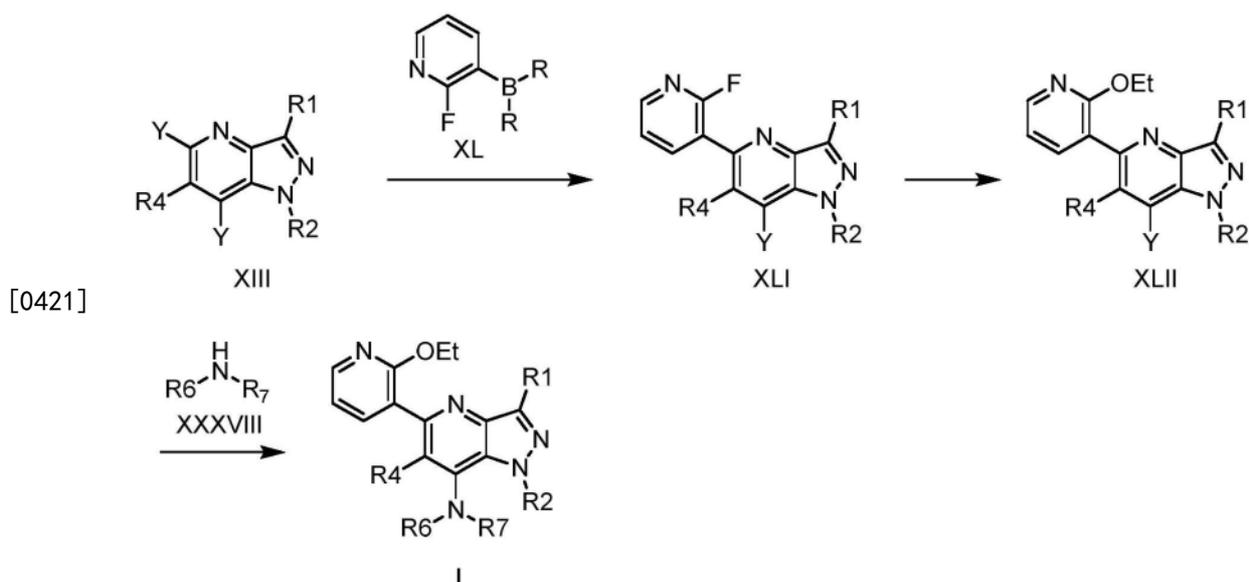


[0417] 其中R1、R2、R4、R5、R6和R7是如对于式I所描述的,R是羟基基团或R与硼原子一起形成4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷基团。Y是卤素,如氯或溴。

[0418] 具有通式XXXIX的化合物(方案10)可以通过在碱(例如但不限于氟化铯或N,N-二异丙基乙胺)存在下通过用具有通式XXXVIII的化合物处理具有通式XIII的化合物来制备。可以在钯催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II))和碱(如碳酸钾)或有机合成领域熟练化学家已知的其他铃木偶联(Suzuki-Miyaura coupling)反应条件存在下由具有通式XXXIX和XXIV的化合物制备具有通式I的化合物。

[0419] 方法11:

[0420] 方案11



[0422] 其中R₁、R₂、R₄、R₆和R₇是如对于式I所描述的，并且R是羟基基团或R与硼原子一起形成4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷基团。Y是卤素，如氯或溴。

[0423] 可以在钯催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II))和碱(如碳酸钾)或有机合成领域熟练化学家已知的其他铃木偶联(Suzuki-Miyaura coupling)反应条件下由具有通式XIII和XL的化合物制备具有通式XLI(方案11)的化合物。用乙醇和碱如氢氧化钠的取代反应将具有通式XLI的化合物转化为具有通式XLII的化合物。具有通式XLII的化合物与具有通式XXXVIII的胺在催化剂如Pd₂(dba)₃(dba=二亚苄基丙酮)和BINAP(BINAP=2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘)和碱如KOtBu的存在下的偶联反应给出具有通式I的化合物。

[0424] 中间体的制备

[0425] LC-MS方法

[0426] 方法A:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200 LCMS系统。菲罗门Luna-C18, 5μm;2.0x50mm;柱温:50℃;溶剂系统:A=水/三氟乙酸(99.9:0.1)和B=乙腈/三氟乙酸(99.95:0.05);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=90:10,在4.0分钟内至0:100并且流速为0.8mL/min。

[0427] 方法B:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200 LCMS系统。柱:沃特斯(Waters)XBridge ShieldRP18,2.1x50mm,5μm;柱温:40℃;溶剂系统:A=水/氨(99.95:0.05)和B=乙腈;方法:线性梯度洗脱,其中A:B=95:5,在4.0分钟内至0:100并且流速为0.8mL/min。

[0428] 方法C:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200 LCMS系统。菲罗门Luna-C18, 5μm;2.0x50mm;柱温:50℃;溶剂系统:A=水/三氟乙酸(99.9:0.1)和B=乙腈/三氟乙酸(99.95:0.05);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=99:1,在4.0分钟内至0:100并且流速为0.8mL/min。

[0429] 方法D:使用沃特斯Acquity UPLC-MS。柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm;2.1x50mm;柱温:60℃;溶剂系统:A=水/三氟乙酸(99.965:0.035)和B=乙腈/水/三氟乙酸(94.965:5:0.035);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=90:10,在1.0分钟内至0:100并且流速

为1.2mL/min。

[0430] 方法E:使用沃特斯Acquity UPLC-MS。柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m;2.1x50 mm;柱温:60 $^{\circ}$ C;溶剂系统:A=水/甲酸(99.9:0.1)和B=乙腈/水/甲酸(94.9:5:0.1);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=90:10,在1.0分钟内至0:100并且流速为1.2mL/min。

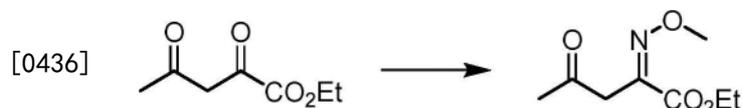
[0431] 方法F:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200 LCMS系统。柱:沃特斯XBridge ShieldRP18,2.1x50mm,5 μ m;柱温:40 $^{\circ}$ C;溶剂系统:A=水/氨(99.95:0.05)和B=乙腈;方法:线性梯度洗脱,其中A:B=85:15,在3.4分钟内至0:100并且流速为0.8mL/min。

[0432] 方法G:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200 LCMS系统。柱:安捷伦TC-C18 5 μ m;2.1x50mm;柱温:50 $^{\circ}$ C;溶剂系统:A=水/三氟乙酸(99.9:0.1)和B=乙腈/三氟乙酸(99.95:0.05);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=99:1,在4.0分钟内至0:100并且流速为0.8mL/min。

[0433] 方法J:使用沃特斯Acquity UPLC-MS。柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m;2.1x50mm;柱温:60 $^{\circ}$ C;溶剂系统:A=水/三氟乙酸(99.965:0.035)和B=乙腈/水/三氟乙酸(94.965:5:0.035);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=98:2,在1.0分钟内至0:100并且流速为1.2mL/min。

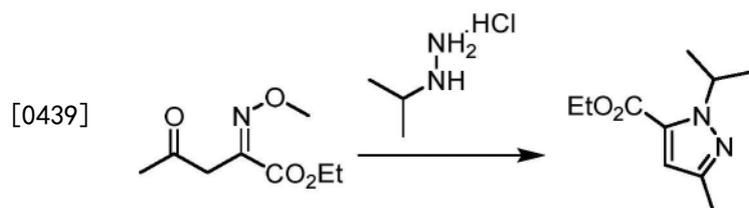
[0434] 方法K:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200 LCMS系统。柱:安捷伦TC-C18 5 μ m;2.1x50mm;柱温:50 $^{\circ}$ C;溶剂系统:A=水/三氟乙酸(99.9:0.1)和B=乙腈/三氟乙酸(99.95:0.05);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=90:10,在4.0分钟内至0:100并且流速为0.8mL/min。

[0435] 2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯的制备



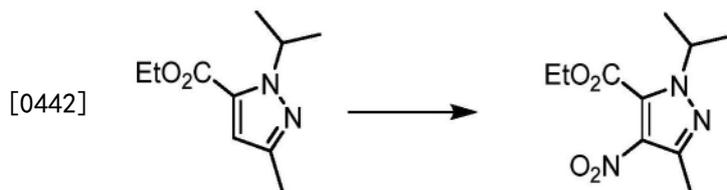
[0437] 将2,4-二氧化戊酸乙酯(27g,171mmol,24mL)和甲氧基胺(15g,179mmol,13.6mL)在乙醇(150mL)中的混合物在25 $^{\circ}$ C下在氮气氛下搅拌18小时。将混合物浓缩。将粗混合物通过快速硅胶色谱法(用石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化以给出标题化合物。

[0438] 1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的制备



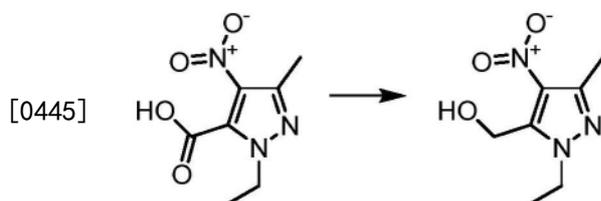
[0440] 向2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯(14.6g,78.0mmol)在乙醇(200mL)中的溶液中添加异丙基胍盐酸盐(17.25g,156mmol)。将该混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌18小时。将混合物浓缩。将饱和水性NaHCO₃添加到残余物中以将pH调节至7。然后将该混合物用二氯甲烷(100mL \times 3)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗混合物通过快速硅胶色谱法(用石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化以给出1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。¹H NMR(氯仿-d 400MHz): δ 6.59(s,1H),5.41-5.44(m,1H),4.35-4.29(m,2H),2.29(s,3H),1.48(d,J=6.8Hz,6H),1.39-1.35(m,3H)。

[0441] 1-异丙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的制备

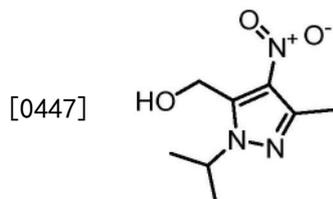


[0443] 在0℃下,向1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(8g,40.8mmol)和(2,2,2-三氟乙酰基)2,2,2-三氟乙酸酯(59.9g,285.4mmol,39.7mL)在TFA(80mL)中的溶液中缓慢添加硝酸铵(6.5g,81.5mmol,3.8mL)。将该混合物在20℃下搅拌18小时。将溶液冷却至0℃,并且然后用水性K₂CO₃中和,并且将产物用乙酸乙酯:二氯甲烷=40:1(205mL×4)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以给出1-异丙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。

[0444] (1-乙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)甲醇的制备

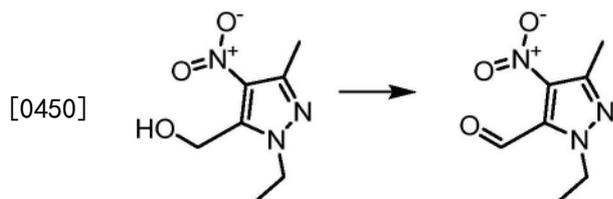


[0446] 在0℃,将硼烷四氢吡喃络合物(19ml,19mmol,1摩尔,THF)添加到THF(25mL)中的1-乙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酸(1.13g,5.67mmol)中。将反应混合物在0℃搅拌1小时,然后在回流下加热过夜。添加硼烷-四氢吡喃络合物(10ml,10mmol,1摩尔,THF)。将反应混合物加热至回流持续5小时。将反应混合物在冰浴中冷却。添加水。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并且在真空中浓缩以给出标题化合物,其不经进一步纯化而用于下一步骤。



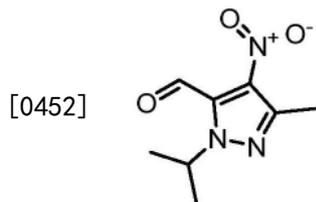
[0448] 以类似的方式从1-异丙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酸制备(1-异丙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)甲醇

[0449] 1-乙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲醛的制备



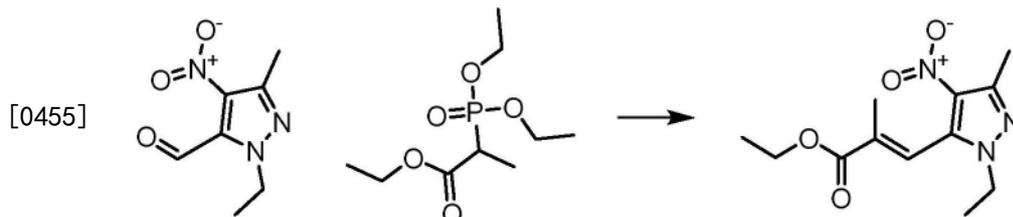
[0451] 将戴斯-马丁高碘烷(1.80g,4.25mmol)添加至二氯甲烷(10mL)中的(1-乙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)甲醇(524mg,2.83mmol)。添加水(56μL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加50mL 10%Na₂S₂O₃(水性)和50mL饱和NaHCO₃(水性)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并且在真空中

浓缩。经由硅胶快速色谱法(乙酸乙酯/庚烷)纯化粗物质,提供标题化合物。

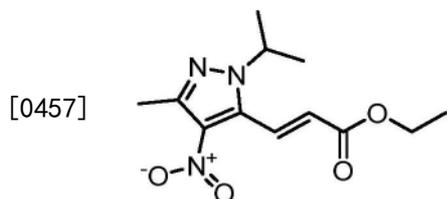


[0453] 以类似的方式从(1-异丙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)甲醇制备1-异丙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲醛

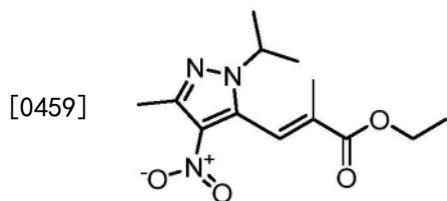
[0454] 甲基(E)-3-(1-乙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基丙烯酸乙酯的制备



[0456] 将2-(二乙氧基磷酰基)丙酸乙酯(177mg, 160 μ l, 0.744mmol)和氯化锂(112mg, 2.64mmol)添加至在乙腈(2mL)中的1-乙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲醛(125mg, 0.682mmol)和二异丙基乙胺(125mg, 169 μ l, 0.970mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩。添加水。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并且在真空中浓缩。经由硅胶快速色谱法(乙酸乙酯/庚烷)纯化粗物质,提供标题化合物。

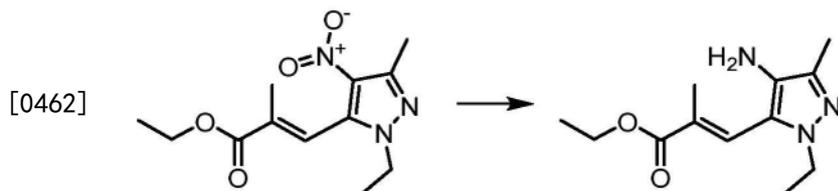


[0458] 以类似的方式从1-异丙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲醛和2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯制备3-(1-异丙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)丙烯酸乙酯



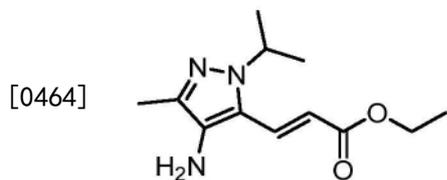
[0460] 以类似的方式从1-异丙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲醛和2-(二乙氧基磷酰基)丙酸乙酯制备3-(1-异丙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基丙烯酸乙酯

[0461] (E)-3-(4-氨基-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基丙烯酸乙酯的制备

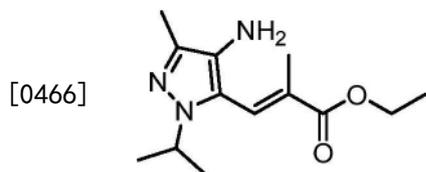


[0463] 将铁(400mg, 7.16mmol)添加至甲醇(1ml)中的(E)-乙基3-(1-乙基-3-甲基-4-硝

基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基丙烯酸酯(70mg,0.262mmol)。添加饱和水性的氯化铵(1ml)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物过滤并在真空中浓缩。添加水。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤、经MgSO₄干燥、并在真空中浓缩以给出(E)-乙基3-(4-氨基-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基丙烯酸酯(作为甲基酯和乙基酯的混合物),其不经进一步纯化而用于下一步骤。

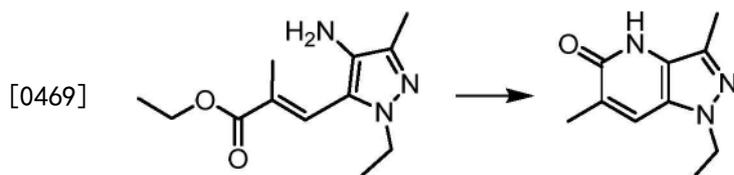


[0465] 以类似的方式从3-(1-异丙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)丙烯酸乙酯制备3-(4-氨基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)丙烯酸乙酯

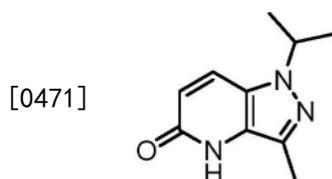


[0467] 以类似的方式从3-(1-异丙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基丙烯酸乙酯制备3-(4-氨基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基丙烯酸乙酯

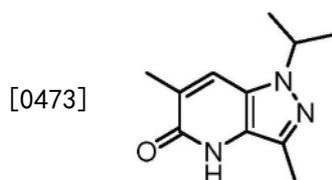
[0468] 1-乙基-3,6-二甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5(4H)-酮的制备



[0470] 将碘(0.5mg,2μmol)添加至甲苯(1.2mL)中的(E)-3-(4-氨基-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基丙烯酸乙酯(55mg,0.232mmol)(作为甲基酯和乙基酯的混合物)。将该反应混合物在140℃搅拌3小时添加碘(0.5mg,2μmol)。将该反应混合物在130℃下搅拌3天。在室温下,添加10%水性Na₂S₂O₃。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并且在真空中浓缩以给出标题化合物,其不经进一步纯化而用于下一步骤。



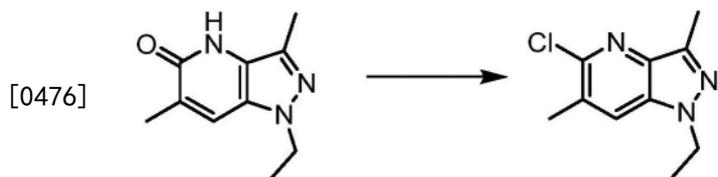
[0472] 以类似的方式从3-(4-氨基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)丙烯酸乙酯制备1-异丙基-3-甲基-1,4-二氢-5H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-酮



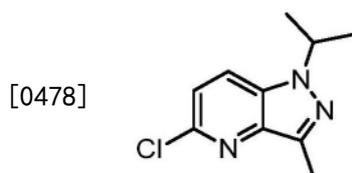
[0474] 以类似的方式从3-(4-氨基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基丙烯酸乙

酯制备1-异丙基-3,6-二甲基-1,4-二氢-5H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-酮

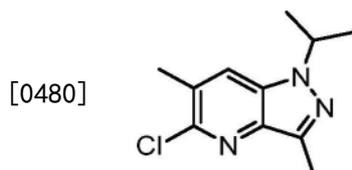
[0475] 5-氯-1-乙基-3,6-二甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0477] 将磷酸氯(300 μ L)中的1-乙基-3,6-二甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5(4H)-酮(41mg, 0.214mmol)在80 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。将该反应混合物倒入水中。将混合物用饱和水性NaHCO₃中和。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并且在真空中浓缩以给出标题化合物,其不经进一步纯化而用于下一步骤。

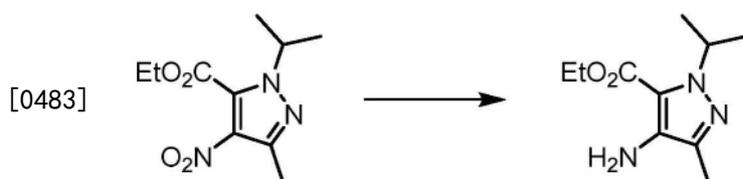


[0479] 以类似的方式从1-异丙基-3-甲基-1,4-二氢-5H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-酮制备5-氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶



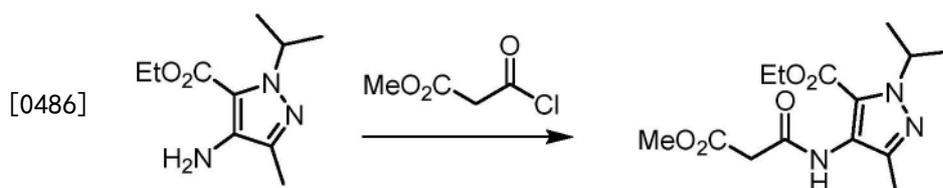
[0481] 以类似的方式从1-异丙基-3,6-二甲基-1,4-二氢-5H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-酮制备5-氯-1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[0482] 4-氨基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的制备



[0484] 在氮气下,向1-异丙基-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(10.23g, 42.41mmol)在乙酸乙酯(200mL)中的溶液中添加Pd-C(10%, 2.0g, 湿)。将悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫数次。将该混合物在氢气(30psi)下在40 $^{\circ}$ C下搅拌18小时。将该混合物过滤,并且将残余物用乙酸乙酯(150ml \times 3)洗涤,将合并的滤液浓缩,以给出4-氨基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。

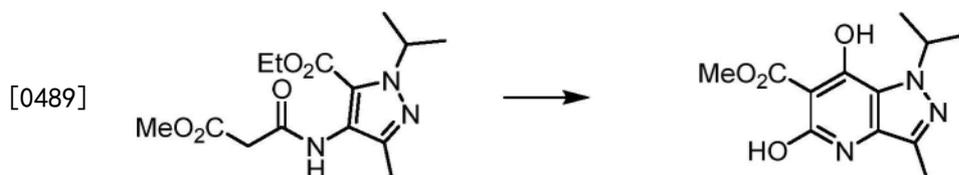
[0485] 1-异丙基-4-(3-甲氧基-3-氧代丙酰胺基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的制备



[0487] 向4-氨基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(7.96g, 37.7mmol)在二氯甲烷

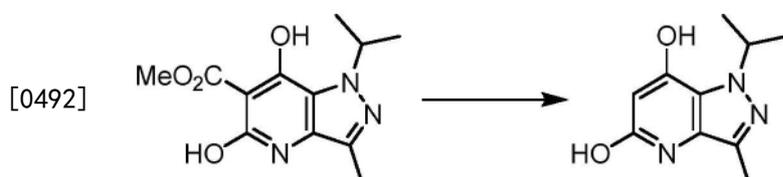
(150mL)中的溶液中添加3-氯-3-氧代丙酸甲酯(5.14g,37.7mmol,4.02mL)。将该混合物在50℃下搅拌45分钟。该反应混合物冷却至室温后,将该混合物在二氯甲烷(200mL)和饱和水性NaHCO₃(100mL)之间分配,将水相用二氯甲烷(100mL×2)萃取,将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩,以给出1-异丙基-4-(3-甲氧基-3-氧代丙酰胺基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。

[0488] 5,7-二羟基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-甲酸甲酯的制备



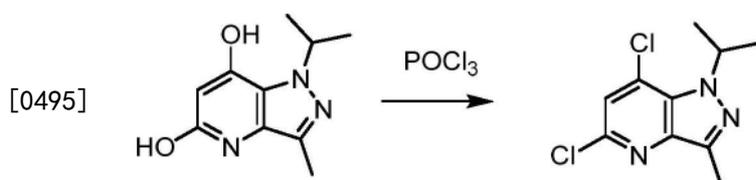
[0490] 向1-异丙基-4-(3-甲氧基-3-氧代丙酰胺基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(12.5g,40mmol)在乙醇(200mL)中的溶液中添加NaOEt(5.45g,80mmol)。将该混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩。将粗产物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0491] 1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5,7-二醇的制备



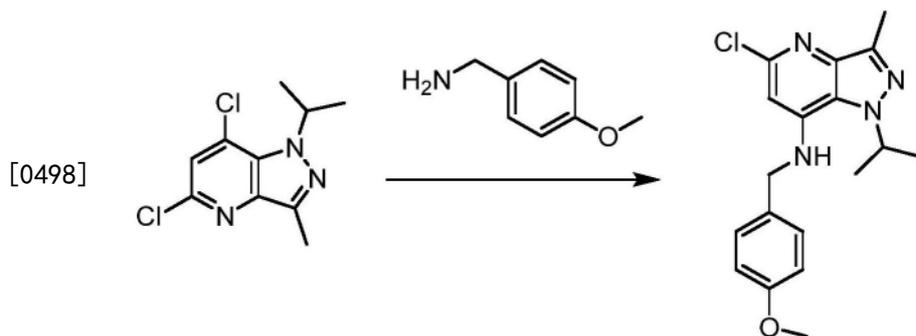
[0493] 将5,7-二羟基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-甲酸甲酯(10.62g,40.04mmol)在水性NaOH(2N,150mL)中的混合物在110℃下搅拌6小时。将该混合物冷却至0℃,然后添加饱和水性KHSO₄以将pH调节到2至3。将所得混合物过滤,并且将残余物用水(50mL×3)洗涤,然后干燥,以给出1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5,7-二醇。

[0494] 5,7-二氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



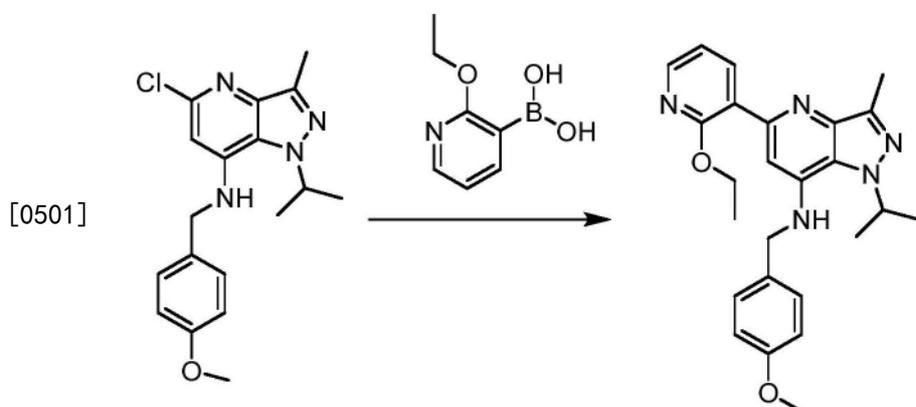
[0496] 将1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5,7-二醇(3.50g,16.9mmol)在三氯氧磷(30mL)中的混合物在80℃下搅拌18小时。将该混合物在85℃下再搅拌1小时。将该混合物浓缩,并且然后缓慢添加水(50mL),然后添加饱和水性NaHCO₃以将pH调节至7。将水相用乙酸乙酯(70mL×3)萃取,将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过快速色谱法(用石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化以给出5,7-二氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0497] 5-氯-1-异丙基-N-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺的制备

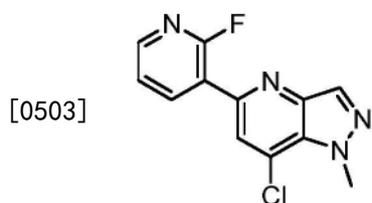


[0499] 向5,7-二氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(100mg, 410 μ mol)和(4-甲氧基苄基)甲胺(67mg, 492 μ mol, 64 μ L)在NMP(5mL)中的溶液中添加CsF(124mg, 819 μ mol, 30 μ L)。将该混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌18小时。添加水(20mL),并且将该混合物过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过快速色谱法(用石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化以给出标题化合物。

[0500] 5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-1-异丙基-N-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺的制备

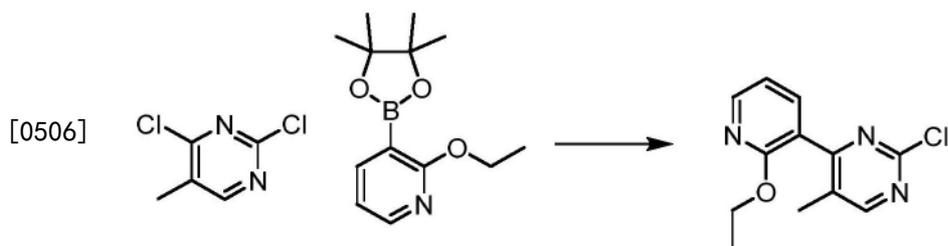


[0502] 向5-氯-1-异丙基-N-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺(60mg, 174 μ mol)在二噁烷(2mL)和H₂O(0.5mL)中的溶液中添加Pd(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)Cl₂(25mg, 35 μ mol)和Cs₂CO₃(141.72mg, 435 μ mol)以及(2-乙氧基吡啶-3-基)硼酸(52mg, 313 μ mol)。将该混合物在100 $^{\circ}$ C下在微波辐射下搅拌1小时。添加水(30mL),并且将该混合物用乙酸乙酯(30mL \times 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并且浓缩。将粗混合物通过快速色谱法(用石油醚:乙酸乙酯=1:1至0:1)纯化以给出标题化合物。



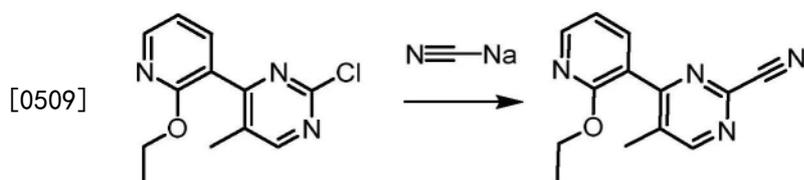
[0504] 以类似的方式从(2-氟吡啶-3-基)硼酸和5,7-二氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备7-氯-5-(2-氟吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0505] 2-氯-4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶的制备



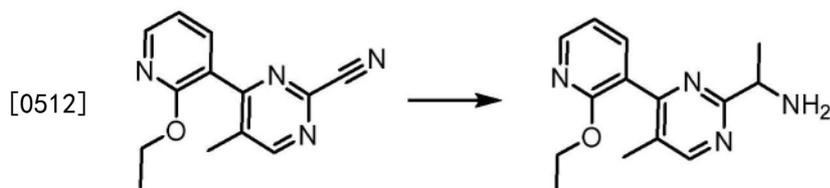
[0507] 将2,4-二氯-5-甲基咪唑(2.87g、17.6mmol)、2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(3.50g、14.1mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钯(II)二氯化物(1.29g、1.76mmol)、碳酸钾(5.59g、40.4mmol)、1,4-二噁烷(58mL)和水(19mL)在小瓶中混合。将小瓶用氮气冲洗2min,然后密封并在100℃下搅拌过夜。添加水。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并且在真空中浓缩。经由硅胶快速色谱法(乙酸乙酯/庚烷)纯化粗物质,提供标题化合物。

[0508] 4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基咪唑-2-甲腈的制备



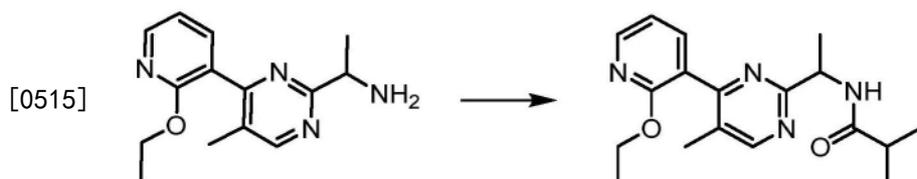
[0510] 将2-氯-4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基咪唑(2.31g、9.25mmol)、NaCN(1.05g、21.4mmol)和DABCO(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷)(0.440g、3.92mmol)溶于DMSO(23mL)/水(5mL)并且将该溶液在80℃下搅拌2.5小时。添加水。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用饱和水性NaHCO₃和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并且在真空中浓缩。经由硅胶快速色谱法(乙酸乙酯/庚烷)纯化粗物质,提供标题化合物。

[0511] 1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基咪唑-2-基)乙烷胺的制备



[0513] 在室温下,向4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基咪唑-2-甲腈(1.83g、7.62mmol)的THF(80mL)溶液中滴加甲基溴化镁(5.35mL、18.2mmol、3.4M在THF)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟,然后加热至回流持续1小时。添加乙醇(124mL)和NaBH₄(0.775g、20.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物在真空中浓缩以给出粗标题化合物,其不经进一步纯化而用于下一步骤。

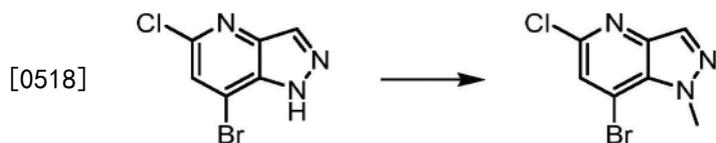
[0514] N-(1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基咪唑-2-基)乙基)异丁酰胺的制备



[0516] 将1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基咪唑-2-基)乙烷胺(1.968g、7.62mmol)溶于THF(82mL),添加N,N-二异丙基乙胺(3.98mL、22.8mmol)然后添加异丁酸酐(3.79mL,

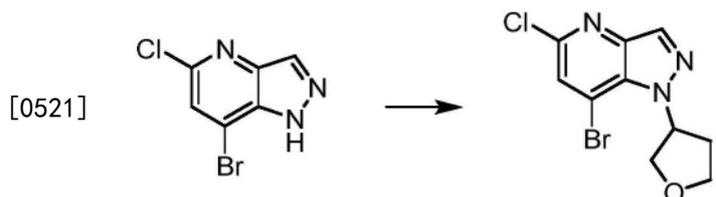
22.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物与乙酸乙酯搅拌10分钟,然后过滤并蒸发。经由硅胶快速色谱法(乙酸乙酯/庚烷)纯化粗物质,提供标题化合物。

[0517] 7-溴-5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

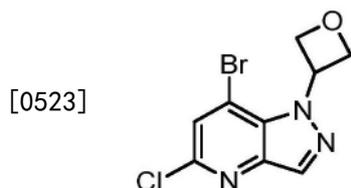


[0519] 向7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(如Jpn.Kokai Tokkyo Koho,2011246389所述制备)(5.30g,22.8mmol)和 Cs_2CO_3 (14.86g,45.60mmol)在DMF(50mL)中的混合物在0℃搅拌下逐滴添加MeI(7.20g,50.73mmol)。将该混合物在0℃下搅拌0.5小时。添加水。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。经由硅胶快速色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化粗物质,提供标题化合物。

[0520] (±)-7-溴-5-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

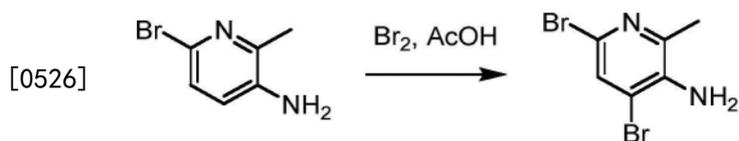


[0522] 将偶氮二甲酸二异丙酯(254 μl ,1.29mmol)逐滴添加至7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(200mg,0.860mmol)、四氢呋喃-3-醇(外消旋)(91mg,83 μl ,1.032mmol)和三苯基膦(338mg,1.291mmol)在THF(4mL)中的冰冷溶液中。在冰浴温度下搅拌约15分钟后,允许反应混合物达到室温,并搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩。添加乙酸乙酯,并将混合物用NaOH水溶液(1N)和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在真空浓缩。经由硅胶快速色谱法(乙酸乙酯/庚烷)纯化粗物质,提供标题化合物。



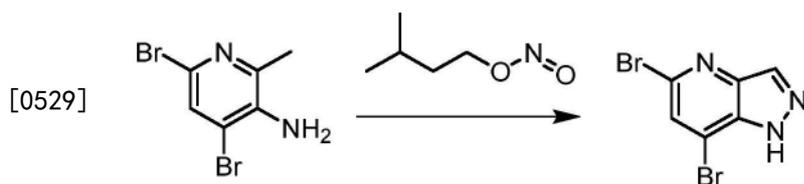
[0524] 以类似的方式从7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和氧杂环丁烷-3-醇制备7-溴-5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0525] 4,6-二溴-2-甲基吡啶-3-胺的制备



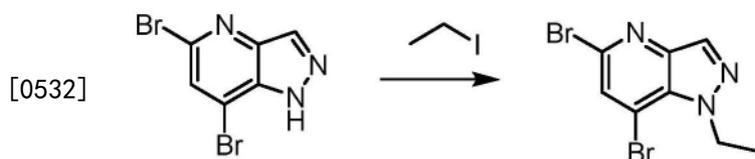
[0527] 将6-溴-2-甲基吡啶-3-胺(24g,128mmol)和AcOH(14.7mL,257mmol)在MeOH(200mL)中的溶液冷却至0℃,添加 Br_2 (36.9g,230.9mmol,11.9mL),并在0℃下搅拌5小时。将该混合物用饱和水性 Na_2SO_3 (500mL)淬灭,用乙酸乙酯(300mL \times 3)萃取。将有机层用盐水(200mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=2:1)进行纯化,以得到4,6-二溴-2-甲基吡啶-3-胺。

[0528] 5,7-二溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



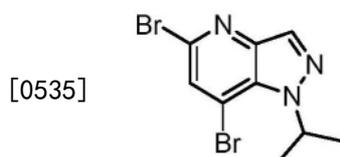
[0530] 向4,6-二溴-2-甲基吡啶-3-胺(15.0g,56.4mmol)和AcOK(13.8g,141mmol)在AcOH(30mL)和甲苯(200mL)中的混合物中添加亚硝酸异戊酯(13.2g,112.8mmol)。将该混合物在25℃下搅拌1小时,然后在60℃下搅拌19小时。将该混合物在真空中浓缩,用水(300mL)稀释,并且用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以给出5,7-二溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0531] 5,7-二溴-1-乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

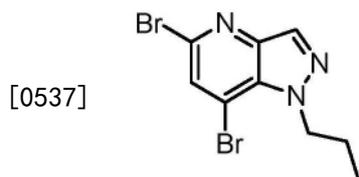


[0533] 向5,7-二溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(1g,3.6mmol)和Cs₂CO₃(2.4g,7.2mmol)在无水DMF(10mL)中的混合物中添加碘乙烷(0.8g,5.4mmol)。将该混合物在0℃下搅拌0.5小时。将该混合物用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(30mL×2)。将有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,并且用Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1-5:1)进行纯化,以给出5,7-二溴-1-乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

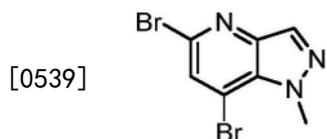
[0534] 以类似方式制备以下化合物:



[0536] 从5,7-二溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和2-碘丙烷制备5,7-二溴-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

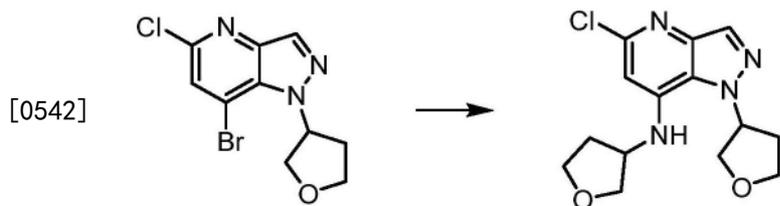


[0538] 从5,7-二溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和1-碘丙烷制备5,7-二溴-1-丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

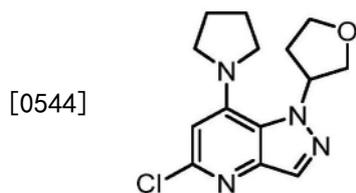


[0540] 从5,7-二溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和碘甲烷制备5,7-二溴-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

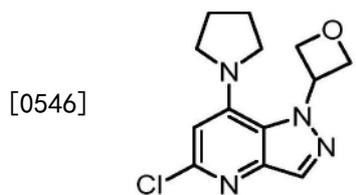
[0541] 5-氯-N,1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺的制备



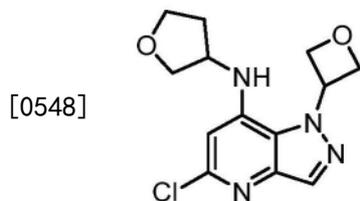
[0543] 将(±)-7-溴-5-氯-1-(四氢咪喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(50mg、0.17mmol)、(±)-四氢咪喃-3-胺(145mg,1.7mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.14ml,0.83mmol)在NMP(650μL)中的混合物在微波辐射下加热到120℃持续2.25小时。添加水。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。在硅胶(乙酸乙酯/庚烷)上经由快速色谱法纯化原材料以提供标题化合物。



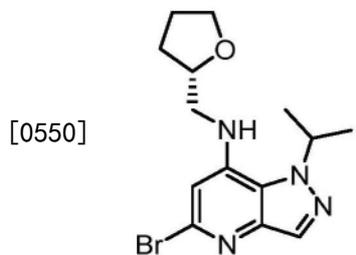
[0545] 以类似的方式从(±)-7-溴-5-氯-1-(四氢咪喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和吡咯烷制备(±)-5-氯-7-(吡咯烷-1-基)-1-(四氢咪喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。



[0547] 以类似的方式从7-溴-5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和吡咯烷制备5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

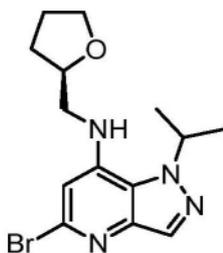


[0549] 以类似的方式从7-溴-5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和(±)-四氢咪喃-3-胺制备(±)-5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-N-(四氢咪喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺。



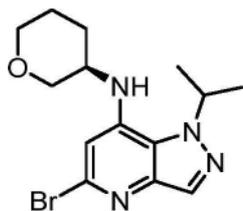
[0551] 以类似的方式从5,7-二溴-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和(S)-(四氢咪喃-2-基)甲烷胺制备(S)-5-溴-1-异丙基-N-((四氢咪喃-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺。

[0552]



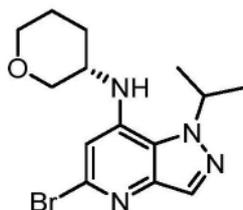
[0553] 以类似的方式从5,7-二溴-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和(R)-(四氢呋喃-2-基)甲烷胺制备(R)-5-溴-1-异丙基-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺。

[0554]



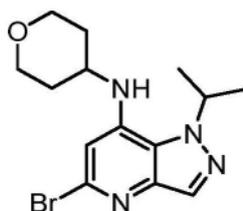
[0555] 以类似的方式从5,7-二溴-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和(R)-四氢-2H-吡喃-3-胺盐酸盐制备(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

[0556]



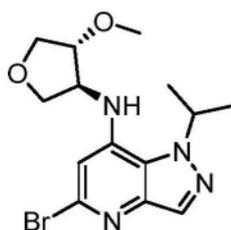
[0557] 以类似的方式从5,7-二溴-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和(S)-四氢-2H-吡喃-3-胺盐酸盐制备(S)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺。

[0558]



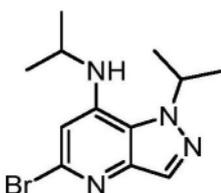
[0559] 以类似的方式从5,7-二溴-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和四氢-2H-吡喃-4-胺制备5-溴-1-异丙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺。

[0560]



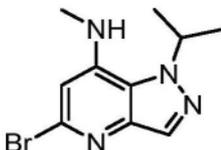
[0561] 以类似的方式从5,7-二溴-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和反式-(±)-4-甲氧基四氢呋喃-3-胺制备反式-(±)-5-溴-1-异丙基-N-(反式-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺。

[0562]



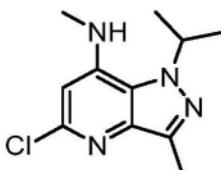
[0563] 以类似的方式从5,7-二溴-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和丙-2-胺制备5-溴-N,1-二异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺。

[0564]



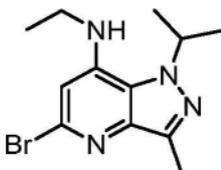
[0565] 以类似的方式从5,7-二溴-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和甲胺制备5-溴-1-异丙基-N-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺。

[0566]



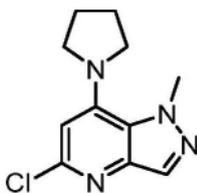
[0567] 以类似的方式从5,7-二氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和甲胺制备5-氯-1-异丙基-N,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺。

[0568]



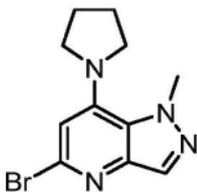
[0569] 以类似的方式从5,7-二溴-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和甲胺制备5-溴-N-乙基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺。

[0570]



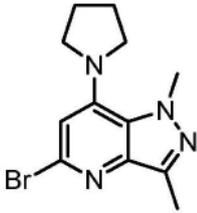
[0571] 以类似的方式从7-溴-5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和吡咯烷制备5-氯-1-甲基-7-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0572]



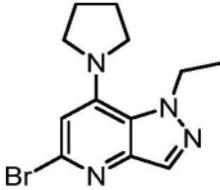
[0573] 以类似的方式从5,7-二溴-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和吡咯烷制备5-溴-1-甲基-7-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0574]



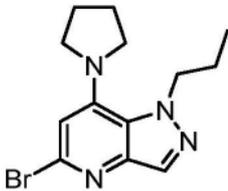
[0575] 以类似的方式从5,7-二溴-1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和吡咯烷制备5-溴-1,3-二甲基-7-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0576]



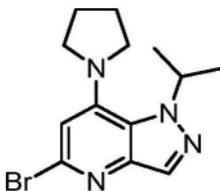
[0577] 以类似的方式从5,7-二溴-1-乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和吡咯烷制备5-溴-1-乙基-7-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0578]



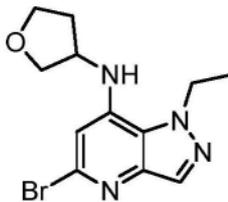
[0579] 以类似的方式从5,7-二溴-1-丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和吡咯烷制备5-溴-1-丙基-7-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0580]



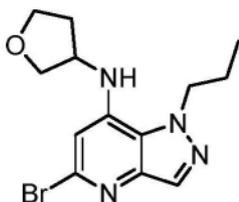
[0581] 以类似的方式从5,7-二溴-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和吡咯烷制备5-溴-1-异丙基-7-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0582]



[0583] 以类似的方式从5,7-二溴-1-乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和(±)-四氢-2H-吡喃-3-胺盐酸盐制备(±)-5-溴-1-乙基-N-(四氢吡喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺。

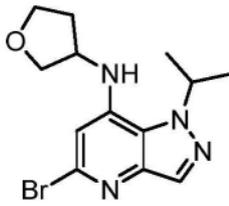
[0584]



[0585] 以类似的方式从5,7-二溴-1-丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和(±)-四氢-2H-吡

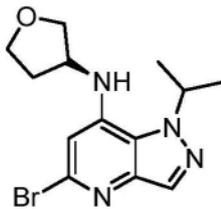
喃-3-胺盐酸盐制备(±)-5-溴-1-丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺。

[0586]



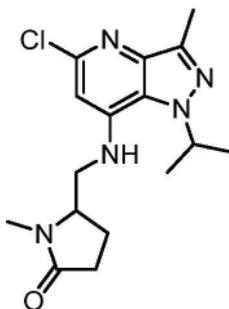
[0587] 以类似的方式从5,7-二溴-1-异丙基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶和(±)-四氢-2H-吡喃-3-胺盐酸盐制备(±)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺。

[0588]



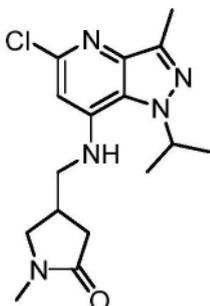
[0589] 以类似的方式从5,7-二溴-1-异丙基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶和(R)-四氢-2H-吡喃-3-胺盐酸盐制备(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺。

[0590]



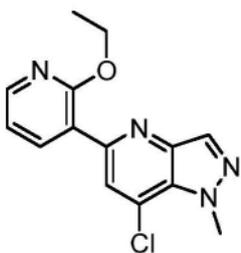
[0591] 以类似的方式从5,7-二氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶和5-(氨基甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮制备(±)-5-(((5-氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基)氨基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[0592]



[0593] 以类似的方式从5,7-二氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶和4-(氨基甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮制备(±)-4-(((5-氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基)氨基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮。

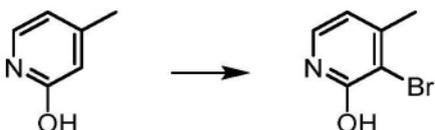
[0594]



[0595] 以类似的方式从7-氯-5-(2-氟吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和乙醇制备7-氯-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0596] 3-溴-4-甲基吡啶-2-醇的制备

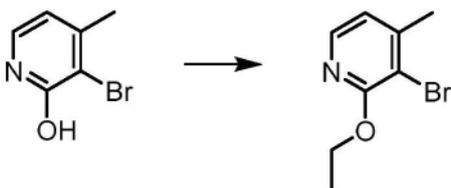
[0597]



[0598] 将AcOH(75mL)中的4-甲基吡啶-2-醇(5.00g, 45.8mmol)和乙酸乙酯(150mL)用NBS(7.50g, 42.2)处理并在15℃下搅拌1小时。然后将混合物用氨水(40mL)调节至pH 8,并用乙酸乙酯萃取。分离的有机物用1:1 H₂O/盐水(30mL/30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以提供标题化合物。

[0599] 3-溴-2-乙氧基-4-甲基吡啶的制备

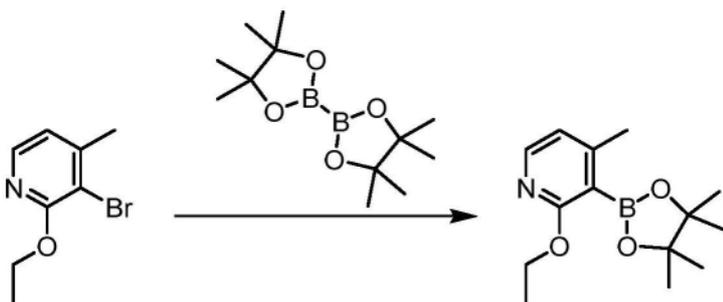
[0600]



[0601] 将无水二氯甲烷中的3-溴-4-甲基吡啶-2-醇(60mL)用碘乙烷(89.4mmol, 7.15mL)和Ag₂CO₃(4.93g, 17.9mmol)处理。将混合物在30℃下搅拌80小时。将混合物过滤并且减压浓缩以给出残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,以提供标题化合物。

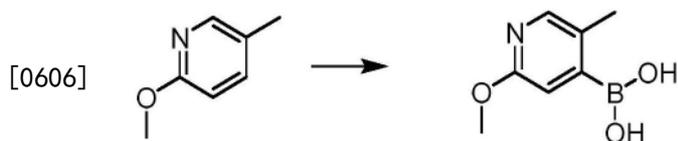
[0602] 2-乙氧基-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶的制备

[0603]



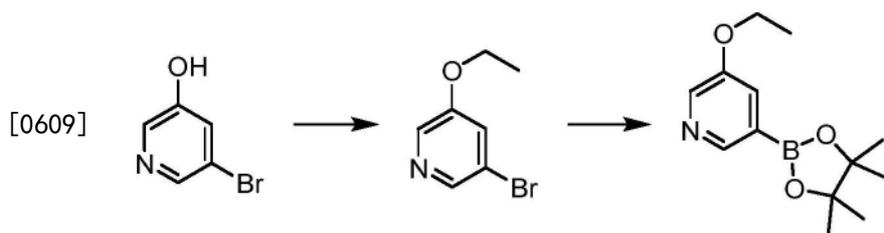
[0604] 将3-溴-2-乙氧基-4-甲基吡啶(500mg, 2.31mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(880mg, 3.47mmol)、KOAc(680mg, 6.93mmol)、Pd(dppf)Cl₂(169mg, 0.231mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在100℃下搅拌12小时。将该反应混合物在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱(乙酸乙酯/石油醚)纯化残余物,以得到标题化合物。

[0605] (2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)硼酸的制备



[0607] 在-78℃下,将n-BuLi (2.5M,1.95mL) 逐滴添加至2-甲氧基-5-甲基吡啶 (500mg, 4.06mmol) 在THF (9mL) 中的溶液并且将该混合物在-40℃下搅拌0.5小时。将三异丙基硼酸盐 (1.15g,6.09mmol) 在THF (1mL) 中的溶液逐滴添加,并且在-78℃继续搅拌0.5小时。接着,将反应混合物在20℃下搅拌额外12小时。将反应混合物倾倒入水 (10mL) 中,并且搅拌5分钟。将水相用二氯甲烷萃取。将有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯)纯化残余物,以提供标题化合物。

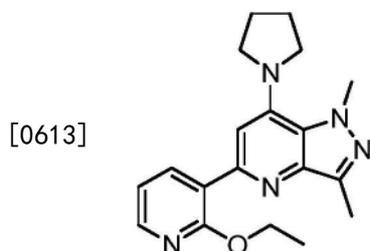
[0608] 3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶的制备



[0610] 5-溴吡啶-3-醇 (500mg,2.87mmol)、乙基溴 (375mg,3.44mmol) 和K₂CO₃ (793mg, 5.74mmol) 在DMF中的 (15mL) 混合物在60℃下搅拌18小时。向该混合物添加 (i-Pr)₂O (20mL)。将该混合物用2N NaOH (水性,5mL×2) 洗涤并且将该水相用 (i-Pr)₂O (10mL×2) 进行再萃取。将合并的有机层用H₂O (10mL×3)、盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到3-溴-5-乙氧基吡啶,其无需纯化即可用于下一步。将3-溴-5-乙氧基吡啶 (100mg)、Pd (dppf)Cl₂ (11mg,0.15mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (138mg,0.54mmol) 和KOAc (146mg,1.48mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混合物在90℃下在Ar下搅拌1.5小时。将该混合物过滤。向该滤液中添加乙酸乙酯 (10mL)。将该滤液用盐水 (5mL×2) 洗涤,经Na₂SO₄干燥、过滤并且浓缩以给出3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶,其无需纯化即可用于下一步。

[0611] 本发明化合物的制备

[0612] 实例1:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1,3-二甲基-7-吡咯烷-1-基-吡唑并[4,3-b]吡啶

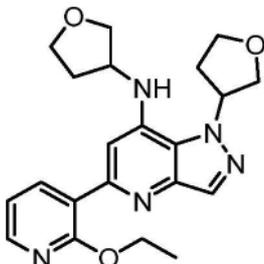


[0614] 将5-溴-1,3-二甲基-7-吡咯烷-1-基-吡唑并[4,3-b]吡啶 (40mg,0.14mmol)、2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (41mg,0.16mmol)、Cs₂CO₃ (88mg,0.27) 和Pd (dppf)Cl₂ (99mg,0.14mmol) 在二噁烷 (5mL) 和水 (1mL) 中的溶液在90℃下搅拌16小时。将反应物浓缩。将该残余物用乙酸乙酯 (5mL) 和水 (3mL) 稀释、过滤并用乙酸乙酯萃取 (5mL×3)。将合并的有机层用盐水 (5mL×2) 洗涤,经Na₂SO₄干燥、过滤并且浓缩。将残

余物通过硅胶柱色谱法(石油:乙酸乙酯=10:1~1:1)纯化,然后通过制备型HPLC进一步纯化,提供标题化合物。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.28(d,J=7.2Hz,1H),8.17(d,J=5.2Hz,1H),7.45(s,1H),7.03(dd,J=7.2,5.2Hz,1H),4.46(q,J=7.2Hz,2H),4.13(s,3H),3.37-3.35(m,4H),2.64(s,3H),2.05-2.02(m,4H),1.42(t,J=7.2Hz,3H)。LC-MS:tR=1.9min(方法K),m/z=338.1[M+H]⁺。

[0615] 实例2:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N,1-二(四氢呋喃-3-基)吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

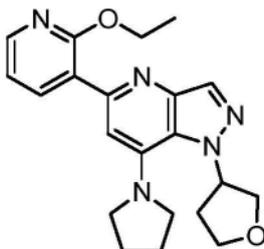
[0616]



[0617] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和5-氯-N,1-双(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。制备为非对映异构体的1:1混合物。¹H-NMR(600MHz,氯仿-d): δ 8.23-8.16(m,2H),8.08(dd,J=4.8,0.8Hz,1H),7.07(d,J=3.7Hz,1H),7.03(ddd,J=7.2,5.1,0.8Hz,1H),6.35(s,0.5H),6.23(s,0.5H),5.69-5.57(m,1H),4.49(qt,J=6.0,1.0Hz,2H),4.40(td,J=8.7,2.8Hz,0.5H),4.38-4.32(m,0.5H),4.32-4.22(m,2H),4.21-4.11(m,1H),4.08-3.99(m,2H),3.98-3.89(m,1H),3.80(dtd,J=13.4,9.6,6.6Hz,1H),2.77-2.64(m,1H),2.51-2.29(m,2H),2.18-2.08(m,1H),1.70(s,1H),1.49-1.39(m,3H)。LC-MS:tR=0.46min(方法D),m/z=396.2[M+H]⁺。

[0618] 实例3:(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-吡咯烷-1-基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑并[4,3-b]吡啶

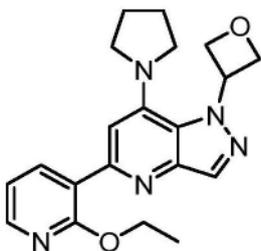
[0619]



[0620] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(±)-5-氯-7-(吡咯烷-1-基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。¹H-NMR(500MHz,氯仿-d): δ 8.33(s,1H),8.27(d,J=7.3Hz,1H),8.23-8.18(m,1H),7.57(s,1H),7.07-7.03(m,1H),5.76-5.64(m,1H),4.51(q,J=7.1Hz,2H),4.30(q,J=7.9Hz,1H),4.19(dd,J=9.4,7.3Hz,1H),4.09-3.96(m,2H),3.44-3.25(m,4H),2.50-2.33(m,2H),2.12-2.01(m,4H),1.51-1.41(m,3H)。LC-MS:tR=0.49min(方法D),m/z=380.2[M+H]⁺。

[0621] 实例4:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-吡咯烷-1-基-吡唑并[4,3-b]吡啶

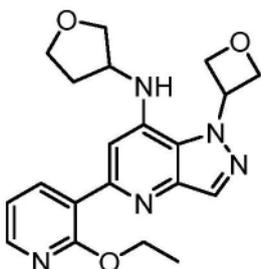
[0622]



[0623] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。¹H-NMR(500MHz,氯仿-d): δ 8.39(s,1H),8.26(dt,J=7.3,1.6Hz,1H),8.21(dd,J=4.9,1.8Hz,1H),7.54(s,1H),7.11-7.00(m,1H),6.20(m,1H),5.32(t,J=6.5Hz,2H),5.05(t,J=7.1Hz,2H),4.49(q,J=7.0Hz,2H),3.26(brs,4H),2.09(brs,4H),1.48-1.40(m,3H)。LC-MS:tR=0.45min(方法E),m/z=366.2[M+H]⁺。

[0624] 实例5:(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-N-四氢呋喃-3-基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

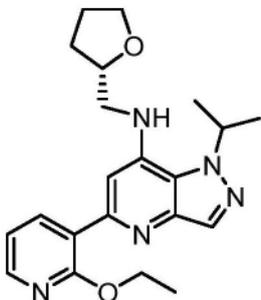
[0625]



[0626] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(±)-5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(500MHz,氯仿-d): δ 8.24(m,2H),8.18(d,J=1.4Hz,1H),7.20(d,J=1.4Hz,1H),7.06(ddd,J=6.8,5.0,1.4Hz,1H),6.29(brs,1H),5.99-5.48(m,1H),5.36(t,J=7.8Hz,2H),5.11(q,J=6.3Hz,2H),4.57-4.48(m,2H),4.35(d,J=5.5Hz,1H),4.10-4.02(m,2H),4.02-3.90(m,2H),2.47-2.38(m,1H),2.17-2.08(m,1H),1.46(t,J=7.1Hz,3H)。LC-MS:tR=0.41min(方法E),m/z=382.2[M+H]⁺。

[0627] 实例6:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

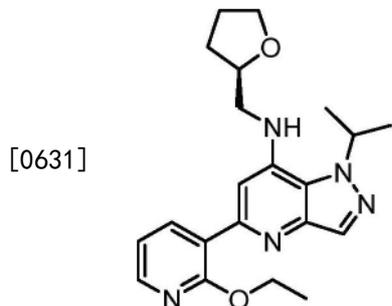
[0628]



[0629] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(S)-5-溴-1-异丙基-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(600MHz,甲醇-d₄): δ 8.08(dd,J=5.0,2.0Hz,1H),7.91(s,1H),7.89(dd,J=7.3,2.0Hz,1H),6.97(dd,J=7.3,5.0Hz,1H),6.95(s,1H),5.08-4.99(m,1H),4.35

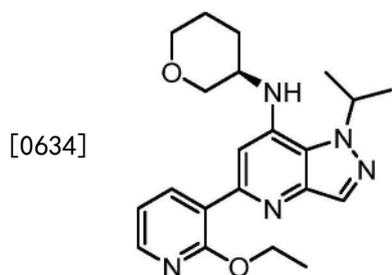
(q, J=7.1Hz, 2H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.83 (ddd, J=8.3, 7.1, 6.1Hz, 1H), 3.71 (ddd, J=8.3, 7.4, 6.3Hz, 1H), 3.39 (dd, J=13.4, 4.7Hz, 1H), 3.30 (dd, J=13.4, 7.1Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.49 (dd, J=8.7, 6.5Hz, 6H), 1.30 (t, J=7.1Hz, 3H)。LC-MS: tR=0.59min(方法D), m/z=382.1 [M+H]⁺。

[0630] 实例7: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲基吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0632] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(R)-5-溴-1-异丙基-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ8.24-8.16 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (dd, J=7.3, 4.9Hz, 1H), 6.31 (t, J=5.7Hz, 1H), 5.20 (p, J=6.4Hz, 1H), 4.42 (qd, J=7.0, 2.3Hz, 2H), 4.23 (p, J=6.3Hz, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.48 (dd, J=10.3, 6.4Hz, 6H), 1.38 (t, J=7.1Hz, 3H)。LC-MS: tR=0.59min(方法D), m/z=382.1 [M+H]⁺。

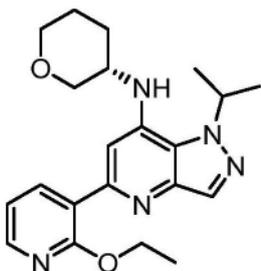
[0633] 实例8: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0635] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ8.30 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.13 (dd, J=7.3, 4.9Hz, 1H), 5.21 (hept, J=6.6Hz, 1H), 4.69 (t, J=5.3Hz, 1H), 4.48-4.33 (m, 2H), 3.89 (dq, J=7.0, 3.0Hz, 1H), 3.65 (dt, J=9.5, 6.7Hz, 1H), 3.51 (ddd, J=10.6, 5.2, 3.9Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.03 (ddd, J=9.4, 7.2, 5.1Hz, 1H), 2.19 (dtd, J=12.2, 7.6, 4.3Hz, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.71 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.39 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H)。LC-MS: tR=0.5min(方法D), m/z=382.1 [M+H]⁺。

[0636] 实例9: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3S)-四氢吡喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

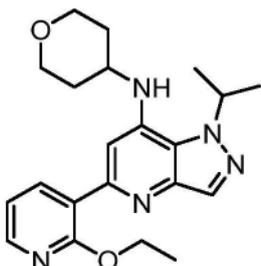
[0637]



[0638] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(S)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆): δ 8.30(s,1H),8.26-8.20(m,2H),7.65(s,1H),7.13(dd,J=7.3,4.9Hz,1H),5.21(hept,J=6.6Hz,1H),4.69(t,J=5.3Hz,1H),4.48-4.33(m,2H),3.89(dq,J=7.0,3.0Hz,1H),3.65(dt,J=9.5,6.7Hz,1H),3.51(ddd,J=10.6,5.2,3.9Hz,1H),3.40-3.31(m,1H),3.03(ddd,J=9.4,7.2,5.1Hz,1H),2.19(dtd,J=12.2,7.6,4.3Hz,1H),2.02-1.87(m,2H),1.88-1.78(m,1H),1.71(d,J=6.7Hz,3H),1.39(t,J=7.1Hz,3H),1.15(d,J=6.4Hz,3H)。LC-MS:tR=0.5min(方法D),m/z=382.1[M+H]⁺。

[0639] 实例10:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-四氢吡喃-4-基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺

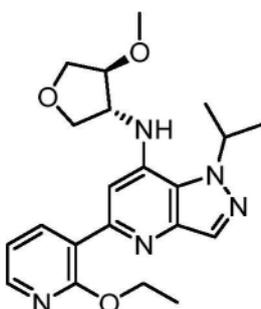
[0640]



[0641] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和5-溴-1-异丙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆): δ 8.22-8.16(m,2H),8.10(s,1H),7.20(s,1H),7.10(dd,J=7.3,4.9Hz,1H),5.94(d,J=7.1Hz,1H),5.26(p,J=6.4Hz,1H),4.42(q,J=7.1Hz,2H),3.94(dt,J=12.0,3.7Hz,2H),3.80-3.68(m,1H),3.48(td,J=11.5,2.1Hz,2H),2.03(dq,J=12.7,2.1Hz,2H),1.72(dtd,J=13.1,10.9,4.3Hz,2H),1.46(d,J=6.4Hz,6H),1.35(t,J=7.0Hz,3H)。LC-MS:tR=0.54min(方法D),m/z=382.2[M+H]⁺。

[0642] 实例11:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[反式-4-甲氧基四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺

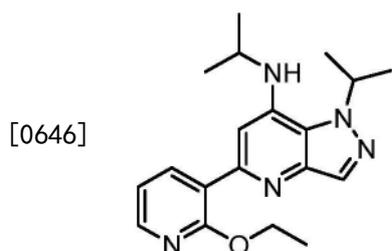
[0643]



[0644] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环

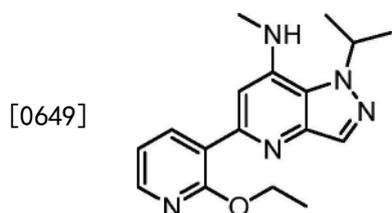
戊硼烷-2-基)吡啶和反式-(±)-5-溴-1-异丙基-N-(反式-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆):δ8.24-8.16(m,2H),8.14(s,1H),7.23(s,1H),7.11(dd,J=7.4,4.9Hz,1H),6.21(d,J=5.2Hz,1H),5.25(p,J=6.4Hz,1H),4.50-4.37(m,2H),4.18(dd,J=9.2,5.8Hz,1H),4.10-4.03(m,2H),3.92(dd,J=10.1,4.3Hz,1H),3.83(dd,J=10.1,1.8Hz,1H),3.79(dd,J=9.2,3.6Hz,1H),3.30(s,3H),1.45(dd,J=13.9,6.4Hz,6H),1.38(t,J=7.0Hz,3H)。LC-MS:tR=0.54min(方法D),m/z=398.1[M+H]⁺。

[0645] 实例12:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N,1-二异丙基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺



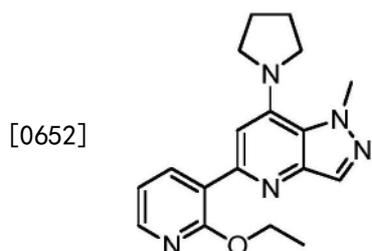
[0647] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和5-溴-N,1-二异丙基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆):δ8.24-8.17(m,2H),8.09(s,1H),7.16(s,1H),7.10(dd,J=7.4,4.9Hz,1H),5.84(d,J=7.3Hz,1H),5.24(h,J=6.5Hz,1H),4.42(q,J=7.0Hz,2H),3.88-3.75(m,1H),1.46(d,J=6.4Hz,6H),1.37(t,J=7.1Hz,3H),1.33(d,J=6.3Hz,6H)。LC-MS:tR=0.61min(方法D),m/z=340.1[M+H]⁺。

[0648] 实例13:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0650] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和5-溴-1-异丙基-N-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆):δ8.24(dd,J=7.4,2.0Hz,1H),8.20(dd,J=4.8,2.0Hz,1H),8.10(s,1H),7.12(s,1H),7.10(dd,J=7.4,4.9Hz,1H),6.46(q,J=4.6Hz,1H),5.20(p,J=6.4Hz,1H),4.43(q,J=7.0Hz,2H),2.92(d,J=4.6Hz,3H),1.48(d,J=6.4Hz,6H),1.39(t,J=7.1Hz,3H)。LC-MS:tR=0.5min(方法D),m/z=312.1[M+H]⁺。

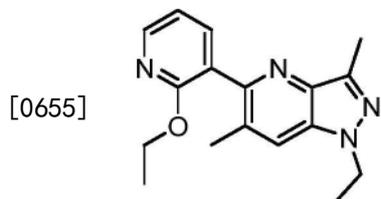
[0651] 实例14:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-甲基-7-吡咯烷-1-基-吡啶并[4,3-b]吡啶



[0653] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环

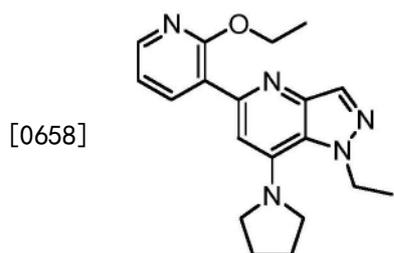
戊硼烷-2-基)吡啶和5-氯-1-甲基-7-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d)₆: δ8.23 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.02 (dd, J=7.6, 5.2Hz, 1H), 4.47 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 4H), 2.09-1.88 (m, 4H), 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS: tR=2.23min(方法G), m/z=324.2[M+H]⁺。

[0654] 实例15:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-3,6-二甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶



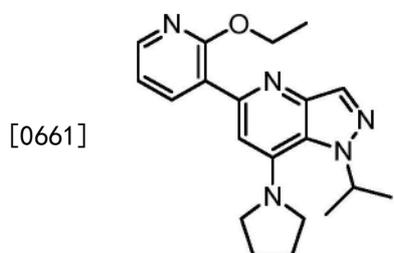
[0656] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和5-氯-1-乙基-3,6-二甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(40mg,0.191mmol)制备。¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ8.26 (dd, J=5.0, 2.0Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.2, 5.0Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.26 (broad s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.40 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.0Hz, 3H)。LC-MS: tR=0.65min(方法D), m/z=297.1[M+H]⁺。

[0657] 实例16:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-7-吡咯烷-1-基-吡唑并[4,3-b]吡啶



[0659] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和5-溴-1-乙基-7-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d)₆: δ8.24-8.17 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 4.52 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.47 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.09-2.00 (m, 4H), 1.49 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS: tR=1.67min(方法A), m/z=338.2[M+H]⁺。

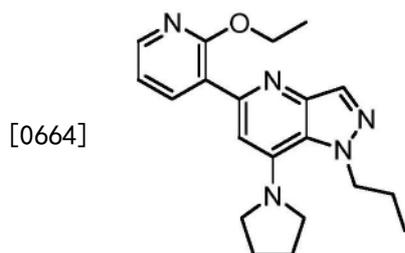
[0660] 实例17:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-7-吡咯烷-1-基-吡唑并[4,3-b]吡啶



[0662] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和5-溴-1-异丙基-7-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d)₆: δ8.29-8.25 (m, 2H), 8.18 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.68 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.31 (brs, 4H), 2.04 (brs, 4H), 1.51 (d, J

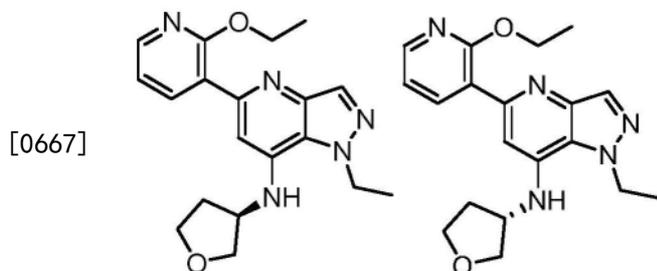
=6.4Hz, 6H), 1.44(t, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS: tR=1.82min(方法K), m/z=352.2[M+H]⁺。

[0663] 实例18: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-7-吡咯烷-1-基-吡唑并[4,3-b]吡啶



[0665] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和5-溴-1-丙基-7-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。¹H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ : 8.27-8.17(m, 3H), 7.52(s, 1H), 7.04-7.01(m, 1H), 4.50-4.43(m, 4H), 3.32(s, 4H), 2.07-1.89(m, 6H), 1.43(t, J=7.2Hz, 3H), 0.85(t, J=7.6Hz, 3H)。LC-MS: tR=1.79min(方法A), m/z=352.2[M+H]⁺。

[0666] 实例19和实例20: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺, 对映异构体1和对映异构体2



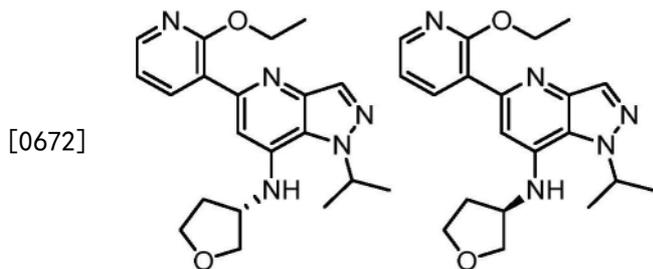
[0668] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(±)-5-溴-1-乙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺,然后通过手性SFC分离得到5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体1和对映异构体2。

[0669] 实例19: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺, 对映异构体1。¹H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ : 8.21-8.18(m, 2H), 8.10(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.04-7.00(m, 1H), 4.60-4.56(m, 3H), 4.49-4.47(m, 2H), 4.30-4.29(m, 1H), 4.06-4.02(m, 2H), 3.94-3.92(m, 2H), 2.46-2.37(m, 1H), 2.10-2.07(m, 1H), 1.54-1.52(m, 3H), 1.42(t, J=7.2Hz, 3H)。[α]_D²⁰=+7.00(c=0.10, MeOH)。LC-MS: tR=1.81min(方法C), m/z=354.2[M+H]⁺。

[0670] 实例20: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-乙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺, 对映异构体2。¹H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ : 8.21-8.19(m, 2H), 8.10(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.04-7.01(m, 1H), 4.60-4.56(m, 3H), 4.51-4.48(m, 2H), 4.30-4.29(m, 1H), 4.06-4.02(m, 2H), 3.94-3.92(m, 2H), 2.46-2.37(m, 1H), 2.10-2.07(m, 1H), 1.54-1.52(m, 3H), 1.42(t, J=7.2Hz, 3H)。[α]_D²⁰=-6.00(c=0.10, MeOH)。LC-MS: tR=1.81min(方法C), m/z=354.2[M+H]⁺。

[0671] 实例21和实例22: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡唑并

[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体1和对映异构体2

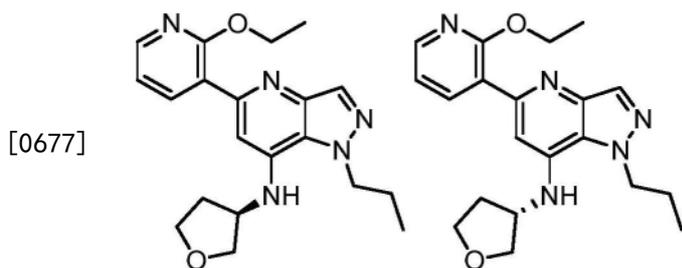


[0673] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(±)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢咪喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[四氢咪喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,然后通过手性SFC分离得到5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[四氢咪喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体1和对映异构体2。

[0674] 实例21:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[四氢咪喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体1。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.22-8.16(m,3H),7.12(s,1H),7.05-7.02(m,1H),4.88-4.86(m,1H),4.65-4.63(m,1H),4.47(q,J=6.8Hz,2H),4.32-4.31(m,1H),4.08-4.06(m,2H),4.05-3.94(m,2H),2.47-2.38(m,1H),2.12-2.09(m,1H),1.66(d,J=6.4Hz,6H),1.43(t,J=7.2Hz,3H)。 $[\alpha]_D^{20}$ +8.00(c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.92min(方法C),m/z=368.2[M+H]⁺。

[0675] 实例22:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[四氢咪喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体2。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.23-8.16(m,3H),7.12(s,1H),7.05-7.02(m,1H),4.90-4.85(m,1H),4.65-4.63(m,1H),4.49(q,J=6.8Hz,2H),4.32-4.31(m,1H),4.08-4.04(m,2H),3.96-3.94(m,2H),2.47-2.38(m,1H),2.12-2.09(m,1H),1.66(d,J=6.0Hz,6H),1.43(t,J=7.2Hz,3H)。 $[\alpha]_D^{20}$ -7.00(c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.91min(方法C),m/z=368.2[M+H]⁺。

[0676] 实例23:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-N-[四氢咪喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体1和对映异构体2



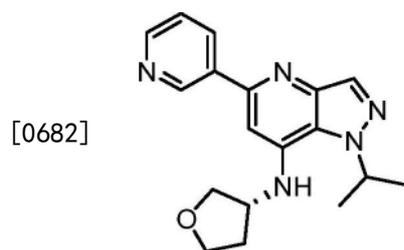
[0678] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(±)-5-溴-1-丙基-N-(四氢咪喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-N-[四氢咪喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,然后通过手性SFC分离得到5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-N-[四氢咪喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体1和对映异构体2。

[0679] 实例23:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-N-[四氢咪喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺,对映异构体1。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.21-8.18(m,2H),8.09(s,1H),7.10(s,

1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 4.59-4.57 (m, 3H), 4.51-4.46 (m, 2H), 4.29-4.28 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.42 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H)。[α]_D²⁰=+8.00 (c=0.10, MeOH)。LC-MS: tR=1.64min(方法A), m/z=368.2[M+H]⁺。

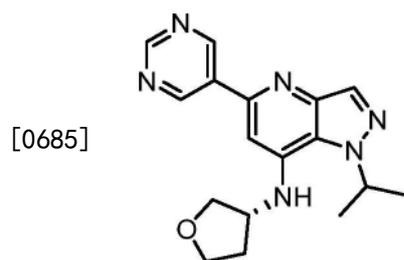
[0680] 实例24: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-丙基-N-[四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺, 对映异构体2。¹H-NMR(400MHz, 氯仿-d): δ 8.22-8.18 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 4.59-4.57 (m, 3H), 4.51-4.46 (m, 2H), 4.29-4.28 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.42 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H)。[α]_D²⁰=-6.00 (c=0.10, MeOH)。LC-MS: tR=1.63min(方法A), m/z=368.2[M+H]⁺。

[0681] 实例25: 1-异丙基-5-(3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0683] 使用与实例1所述相同的方法, 从吡啶-3-基硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz, 氯仿-d): δ 9.14 (s, 1H), 8.65 (brs, 1H), 8.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84-7.41 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.78-4.77 (m, 1H), 4.38 (brs, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 2H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.67 (d, J=6.0Hz, 6H)。[α]_D²⁰=-12.0 (c=0.10, MeOH)。LC-MS: tR=1.54min(方法C), m/z=324.1[M+H]⁺。

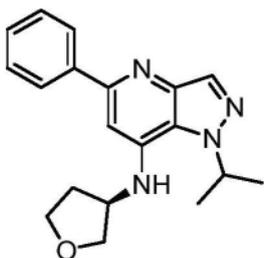
[0684] 实例26: 1-异丙基-5-嘧啶-5-基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0686] 使用与实例1所述相同的方法, 从嘧啶-5-基硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz, 氯仿-d): δ 9.32 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.88-4.82 (m, 2H), 4.10-4.08 (brs, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.68 (d, J=6.4Hz, 6H)。[α]_D²⁰=-6 (c=0.10, MeOH)。LC-MS: tR=1.52min(方法C), m/z=325.1[M+H]⁺。

[0687] 实例27: 1-异丙基-5-苯基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

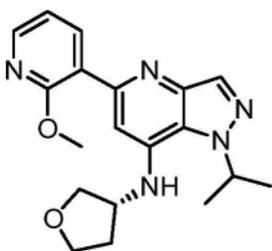
[0688]



[0689] 使用与实例1所述相同的方法,从苯基硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢咪喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.19(s,1H),7.96(d,J=7.2Hz,2H),7.53-7.40(m,3H),6.79(s,1H),4.88-4.83(m,1H),4.76-4.63(m,1H),4.42-4.34(m,1H),4.09-4.04(m,2H),3.98-3.93(m,2H),2.50-2.42(m,1H),2.11-2.07(m,1H),1.66(d,J=6.4Hz,6H)。 $[\alpha]_D^{20} = -12.00$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.65min(方法A),m/z=323.2[M+H]⁺。

[0690] 实例28:1-异丙基-5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢咪喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺

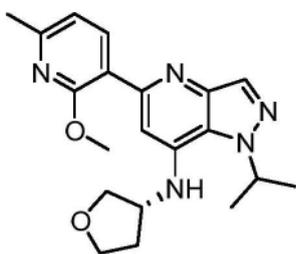
[0691]



[0692] 使用与实例1所述相同的方法,从(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢咪喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.23(d,J=4.8Hz,1H),7.20-7.13(m,2H),7.07-7.04(m,1H),7.02(s,1H),4.89-4.84(m,1H),4.69-4.61(m,1H),4.36-4.28(m,1H),4.10-4.13(m,5H),3.96-3.92(m,2H),2.48-2.39(m,1H),2.12-2.09(m,1H),1.62(d,J=6.4Hz,6H)。 $[\alpha]_D^{20} = -8.00$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.84min(方法C),m/z=354.1[M+H]⁺。

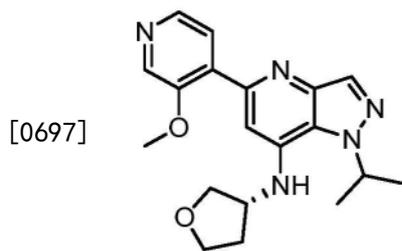
[0693] 实例29:1-异丙基-5-(2-甲氧基-6-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢咪喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺

[0694]



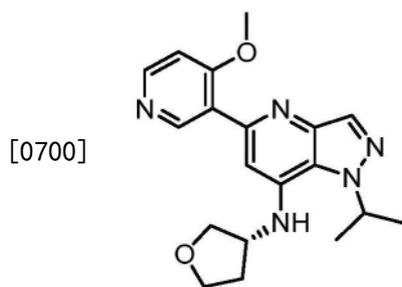
[0695] 使用与实例1所述相同的方法,从(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢咪喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.16(s,1H),8.08(d,J=7.2Hz,1H),7.04(s,1H),6.89(d,J=7.6Hz,1H),4.89-4.84(m,1H),4.67-4.55(m,1H),4.35-4.42(m,1H),4.10-4.02(m,5H),3.97-3.94(m,2H),2.52(s,3H),2.47-2.38(m,1H),2.12-2.09(m,1H),1.65(d,J=6.4Hz,6H)。 $[\alpha]_D^{20} = -8$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.99min(方法C),m/z=368.2[M+H]⁺。

[0696] 实例30:1-异丙基-5-(3-甲氧基-4-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺



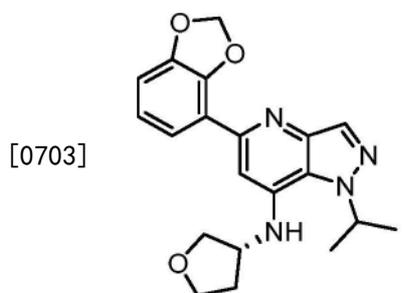
[0698] 使用与实例1所述相同的方法,从3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.44(s,1H),8.40(d,J=4.4Hz,1H),8.19(s,1H),7.74(d,J=4.8Hz,1H),6.96(s,1H),4.88-4.83(m,1H),4.69-4.68(brs,1H),4.31(brs,1H),4.08-4.04(m,2H),3.98-3.94(m,5H),2.48-2.39(m,1H),2.11-2.07(m,1H),1.68-1.65(m,6H)。 $[\alpha]_D^{20} = -4.7$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.58min(方法C),m/z=354.1[M+H]⁺。

[0699] 实例31:1-异丙基-5-(4-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0701] 使用与实例1所述相同的方法,从(4-甲氧基吡啶-3-基)硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.79(s,1H),8.54(d,J=5.6Hz,1H),8.18(s,1H),6.93(d,J=5.6Hz,1H),6.75(s,1H),4.89-4.83(m,1H),4.68-4.67(m,1H),4.30(brs,1H),4.06-4.02(m,2H),3.96-3.93(m,5H),2.45-2.37(m,1H),2.10-2.07(m,1H),1.67-1.66(m,6H)。 $[\alpha]_D^{20} = -8$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.41min(方法C),m/z=354.2[M+H]⁺。

[0702] 实例32:5-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

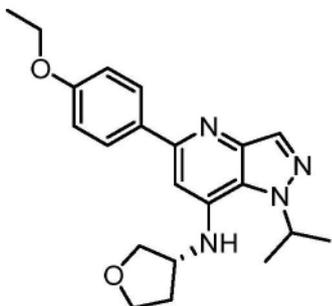


[0704] 使用与实例1所述相同的方法,从苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,

氯仿-d) : δ 8.19 (s, 1H) , 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H) , 7.00-6.96 (m, 1H) , 7.09 (s, 1H) , 6.89 (d, J=7.2Hz, 1H) , 6.08 (s, 2H) , 4.86-4.83 (m, 1H) , 4.66-4.64 (m, 1H) , 4.48-4.32 (m, 1H) , 4.10-4.06 (m, 2H) , 3.97-3.91 (m, 2H) , 2.47-2.40 (m, 1H) , 2.09-2.06 (m, 1H) , 1.65 (d, J=6.4Hz, 6H) 。 $[\alpha]_D^{20} = -10$ (c=0.10, MeOH) 。LC-MS: tR=1.69min (方法A) , m/z=367.1 [M+H]⁺。

[0705] 实例33: 5-(4-乙氧基苯基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

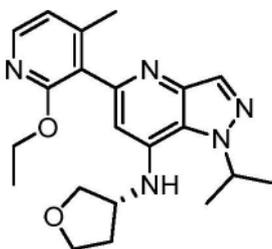
[0706]



[0707] 使用与实例1所述相同的方法,从(4-乙氧基苯基)硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) : δ 8.17 (s, 1H) , 7.91 (d, J=8.8Hz, 2H) , 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H) , 6.74 (s, 1H) , 4.87-4.80 (m, 1H) , 4.73-4.61 (m, 1H) , 4.42-4.33 (m, 1H) , 4.33-4.05 (m, 4H) , 3.97-3.94 (m, 2H) , 2.50-2.43 (m, 1H) , 2.10-2.02 (m, 1H) , 1.65 (d, J=6.0Hz, 6H) , 1.40 (t, J=7.0Hz, 3H) 。 $[\alpha]_D^{20} = -8$ (c=0.10, MeOH) 。LC-MS: tR=1.83min (方法A) , m/z=367.2 [M+H]⁺。

[0708] 实例34: 5-(2-乙氧基-4-甲基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

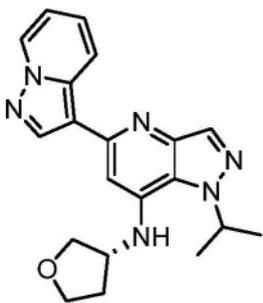
[0709]



[0710] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) : δ 8.13 (s, 1H) , 8.06 (d, J=5.2Hz, 1H) , 6.83 (d, J=4.8Hz, 1H) , 6.43 (s, 1H) , 4.89-4.88 (m, 1H) , 4.66 (brs, 1H) , 4.35 (q, J=6.8Hz, 2H) , 4.25 (brs, 1H) , 4.07-3.98 (m, 2H) , 3.93 (d, J=8.4Hz, 2H) , 2.41-2.36 (m, 1H) , 2.19 (s, 3H) , 2.06 (brs, 1H) , 1.70-1.68 (m, 6H) , 1.26 (t, J=6.8Hz, 3H) 。 $[\alpha]_D^{20} = -6.0$ (c=0.10, MeOH) 。LC-MS: tR=1.9min (方法C) , m/z=382.2 [M+H]⁺。

[0711] 实例35: 1-异丙基-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

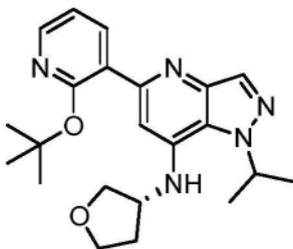
[0712]



[0713] 使用与实例1所述相同的方法,从3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.61(d,J=8.8Hz,1H),8.51(d,J=7.2Hz,1H),8.35(s,1H),8.13(s,1H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),6.86(t,J=6.4Hz,1H),6.72(s,1H),4.87-4.82(m,1H),4.65(brs,1H),4.40-4.39(m,1H),4.11-4.07(m,2H),3.97-3.95(m,2H),2.52-2.43(m,1H),2.12-2.09(m,1H),1.66(d,J=4.8Hz,6H)。 $[\alpha]_D^{20} = -10.0$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.8min(方法C),m/z=363.2[M+H]⁺。

[0714] 实例36:5-(2-叔丁氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺

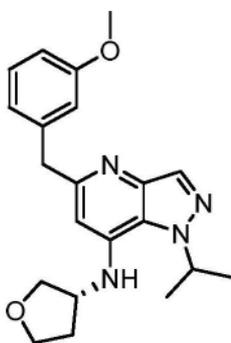
[0715]



[0716] 使用与实例1所述相同的方法,从(2-(叔丁氧基)吡啶-3-基)硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.18-8.13(m,3H),7.08(s,1H),6.99-6.97(m,1H),4.89-4.85(m,1H),4.83(brs,1H),4.30(brs,1H),4.07-4.02(m,2H),3.95-3.91(m,2H),2.45-2.38(m,1H),2.08-2.03(m,1H),1.66(d,J=6.4Hz,6H),1.61(s,9H)。 $[\alpha]_D^{20} = -8.0$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=2.35min(方法F),m/z=396.2[M+H]⁺。

[0717] 实例37:1-异丙基-5-[(3-甲氧基苄基)甲基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺

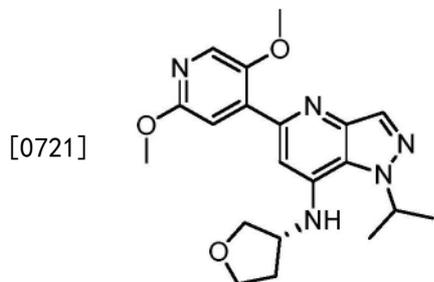
[0718]



[0719] 使用与实例1所述相同的方法,从2-(3-甲氧基苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制

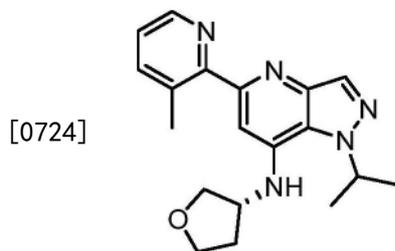
备。¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) : δ8.12 (s, 1H) , 7.25-7.21 (m, 2H) , 6.92-6.90 (m, 1H) , 6.79-6.77 (m, 1H) , 6.17 (s, 1H) , 4.81-4.76 (m, 1H) , 4.25-4.11 (m, 3H) , 4.02-3.83 (m, 6H) , 3.79 (s, 1H) , 2.35-2.26 (m, 1H) , 1.98-1.88 (m, 1H) , 1.62 (d, J=6.4Hz, 6H) 。 $[\alpha]_D^{20} = -4.33$ (c=0.10, MeOH) 。LC-MS: tR=1.74min (方法A) , m/z=367.2 [M+H]⁺。

[0720] 实例38: 5-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0722] 使用与实例1所述相同的方法,从(2,5-二甲氧基吡啶-4-基)硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) : δ8.18 (s, 1H) , 7.92 (s, 1H) , 7.17 (s, 1H) , 6.90 (s, 1H) , 4.89-4.84 (m, 1H) , 4.67 (brs, 1H) , 4.30 (brs, 1H) , 4.07-4.03 (m, 2H) , 3.95-3.92 (m, 5H) , 3.86 (s, 3H) , 2.47-2.38 (m, 1H) , 2.09-2.06 (m, 1H) , 1.67-1.65 (m, 6H) 。 $[\alpha]_D^{20} = -10.0$ (c=0.10, MeOH) 。LC-MS: tR=2min (方法B) , m/z=384.2 [M+H]⁺。

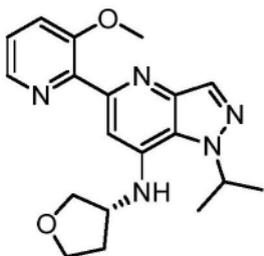
[0723] 实例39: 1-异丙基-5-(3-甲基-2-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0725] 使用与实例1所述相同的方法,从(3-甲基吡啶-2-基)硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) : δ8.53 (d, J=4.0Hz, 1H) , 8.14 (s, 1H) , 7.63 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.25-7.21 (m, 1H) , 6.88 (s, 1H) , 4.90-4.86 (m, 1H) , 4.68 (brs, 1H) , 4.40 (brs, 1H) , 4.07-4.00 (m, 2H) , 3.93-3.90 (m, 2H) , 2.55 (s, 3H) , 2.44-2.39 (m, 1H) , 2.08-2.03 (m, 1H) , 1.68-1.60 (m, 6H) 。 $[\alpha]_D^{20} = -8$ (c=0.10, MeOH) 。LC-MS: tR=1.7min (方法C) , m/z=338.2 [M+H]⁺。

[0726] 实例40: 1-异丙基-5-(3-甲氧基-2-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

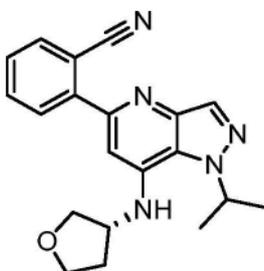
[0727]



[0728] 使用与实例1所述相同的方法,从3-甲氧基-2-(三丁基甲锡烷基)吡啶和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.38(d,J=3.6Hz,1H),8.23(s,1H),7.45-7.28(m,2H),6.98(s,1H),4.93-4.88(m,2H),4.37(brs,1H),4.09-4.03(m,2H),3.95-3.91(m,5H),2.46-2.37(m,1H),2.11(brs,1H),1.65-1.63(m,6H)。 $[\alpha]_D^{20}=-10$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.86min(方法C),m/z=354.2[M+H]⁺。

[0729] 实例41:2-[1-异丙基-7-[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]苯甲腈

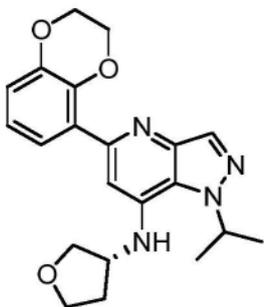
[0730]



[0731] 使用与实例1所述相同的方法,从(2-氰基苯基)硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.20(s,1H),7.97(d,J=8.0Hz,1H),7.80(d,J=7.6Hz,1H),7.73-7.70(m,1H),7.53-7.49(m,1H),6.89(s,1H),4.90-4.79(m,2H),4.40-4.32(m,1H),4.08-4.03(m,2H),3.97-3.93(m,2H),2.52-2.43(m,1H),2.15-2.12(m,1H),1.68(d,J=6.8Hz,6H)。 $[\alpha]_D^{20}=-8.00$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=2.11min(方法B),m/z=348.1[M+H]⁺。

[0732] 实例42:5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

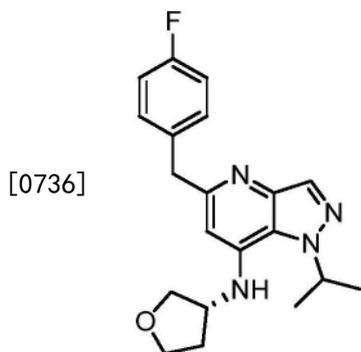
[0733]



[0734] 使用与实例1所述相同的方法,从(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-基)硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.18(s,1H),7.25-7.17(m,1H),6.98-6.95(m,2H),6.79(s,1H),4.88-4.61(m,2H),4.40-4.28(m,5H),4.09-4.03(m,2H),3.96-3.92(m,2H),2.45-2.36(m,1H),

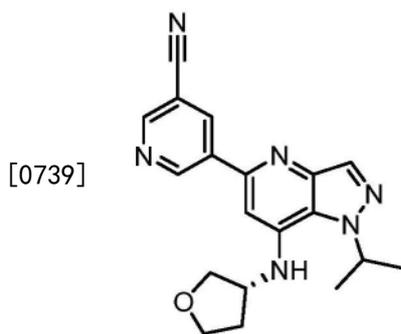
2.10-2.09(m,1H), 1.65(d, J=4.4Hz, 6H)。[α]_D²⁰ = -8(c=0.10, MeOH)。LC-MS: tR=1.81min (方法F), m/z=381.2[M+H]⁺。

[0735] 实例43: 5-[(4-氟苄基)甲基]-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0737] 使用与实例1所述相同的方法, 从2-(4-氟苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz, 氯仿-d): δ 8.08(s, 1H), 7.25-7.23(m, 2H), 7.01-6.97(m, 2H), 6.12(s, 1H), 4.79-4.75(m, 1H), 4.65-4.53(m, 1H), 4.19-4.08(m, 3H), 4.01-3.80(m, 4H), 2.35-2.23(m, 1H), 1.97-1.86(m, 1H), 1.62(d, J=6.0Hz, 6H)。[α]_D²⁰ = -22(c=0.10, MeOH)。LC-MS: tR=1.76min(方法A), m/z=355.2[M+H]⁺。

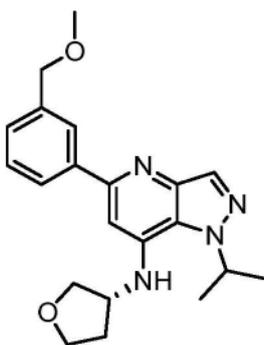
[0738] 实例44: 5-[1-异丙基-7-[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-甲腈



[0740] 使用与实例1所述相同的方法, 从(5-氰吡啶-3-基)硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz, 氯仿-d): δ 9.37(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.19(s, 1H), 6.76(s, 1H), 4.91-4.78(m, 2H), 4.43-4.36(m, 1H), 4.12-4.05(m, 2H), 4.00-3.96(m, 2H), 2.52-2.47(m, 1H), 2.15-2.03(m, 1H), 1.68(d, J=6.4Hz, 6H)。[α]_D²⁰ = -25(c=0.20, MeOH)。LC-MS: tR=1.75min(方法C), m/z=349.2[M+H]⁺。

[0741] 实例45: 1-异丙基-5-[3-(甲氧基甲基)苯基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

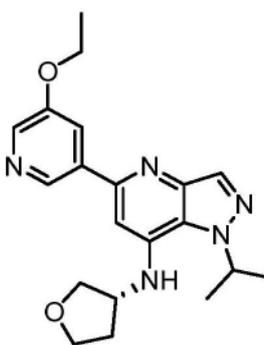
[0742]



[0743] 使用与实例1所述相同的方法,从3-(甲氧基甲基)苯基硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢吡喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ : 8.19(s,1H),7.94(s,1H),7.88(d,J=7.6Hz,1H),7.50-7.41(m,2H),6.79(s,1H),4.87-4.82(m,1H),4.71(brs,1H),4.58(s,2H),4.41-4.39(m,1H),4.08-4.07(m,2H),3.98-3.93(m,2H),3.44(s,3H),2.51-2.42(m,1H),2.15-2.04(m,1H),1.66(d,J=6.0Hz,6H)。 $[\alpha]_D^{20} = -19.33(c=0.20,MeOH)$ 。LC-MS:tR=1.67min(方法A),m/z=367.2[M+H]⁺。

[0744] 实例46:5-(5-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺

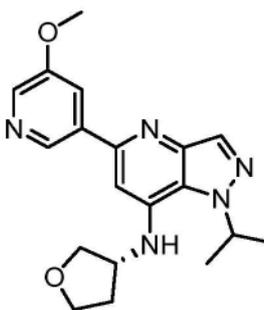
[0745]



[0746] 使用与实例1所述相同的方法,从3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢吡喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d) δ : 8.70(s,1H),8.35(s,1H),8.20(s,1H),7.94(s,1H),6.79(s,1H),4.90-4.70(m,2H),4.38(brs,1H),4.23(q,J=6.8Hz,2H),4.11-4.03(m,2H),4.00-3.91(m,2H),2.51-2.44(m,1H),2.12-2.06(m,1H),1.67(d,J=8.0Hz,6H),1.49(t,J=7.0Hz,3H)。 $[\alpha]_D^{20} = -10.6(c=0.10,MeOH)$ 。LC-MS:tR=1.39min(方法A),m/z=368.3[M+H]⁺。

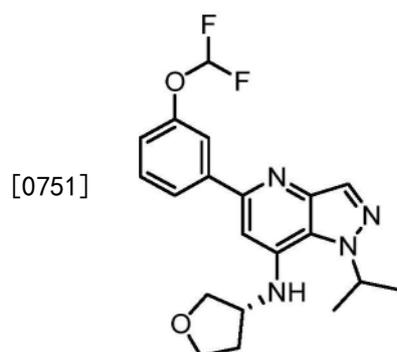
[0747] 实例47:1-异丙基-5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺

[0748]



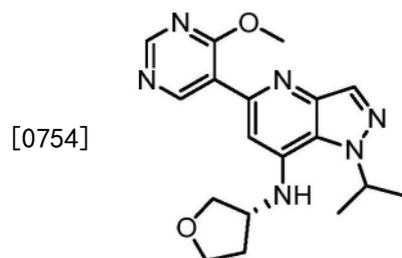
[0749] 使用与实例1所述相同的方法,从3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.71(s,1H),8.36(s,1H),8.19(s,1H),7.93(s,1H),6.79(s,1H),4.88-4.77(m,2H),4.38(brs,1H),4.09-4.04(m,2H),3.98-3.94(m,5H),2.50-2.44(m,1H),2.10-2.07(m,1H),1.68-1.66(m,6H)。 $[\alpha]_D^{20} = -10$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.71min(方法C),m/z=354.2[M+H]⁺。

[0750] 实例48:5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0752] 使用与实例1所述相同的方法,从2-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.19(s,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.75(s,1H),7.48(t,J=7.6Hz,1H),7.20-7.16(m,1H),6.75(s,1H),6.63(t,J=74.0Hz,1H),4.88-4.80(m,1H),4.73(brs,1H),4.42-4.34(m,1H),4.12-4.12(m,2H),4.00-3.92(m,2H),2.52-2.42(m,1H),2.13-2.04(m,1H),1.66(d,J=6.8Hz,6H)。 $[\alpha]_D^{20} = -6.33$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=2.54min(方法B),m/z=389.2[M+H]⁺。

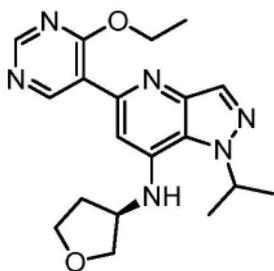
[0753] 实例49:1-异丙基-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0755] 使用与实例1所述相同的方法,从4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)-5-溴-4-甲氧基嘧啶和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.99(s,1H),8.83(s,1H),8.19(s,1H),6.90(s,1H),4.89-4.86(m,1H),4.80-4.70(m,1H),4.35-4.28(m,1H),4.10-4.04(m,5H),3.98-3.94(m,2H),2.48-2.40(m,1H),2.15-2.10(m,1H),1.67(d,J=6.4Hz,6H)。 $[\alpha]_D^{20} = -6$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.82min(方法B),m/z=355.1[M+H]⁺。

[0756] 实例50:5-(4-乙氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺

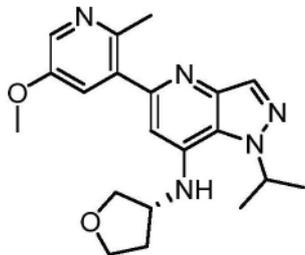
[0757]



[0758] 使用与实例1所述相同的方法,从4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)、5-溴-4-乙氧基嘧啶和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 9.05(s,1H),8.80(s,1H),8.18(s,1H),7.01(s,1H),4.87-4.84(m,1H),4.65-4.72(m,1H),4.60-4.55(m,2H),4.27(brs,1H),4.09-4.04(m,2H),3.96-3.94(m,2H),2.47-2.39(m,1H),2.12-2.09(m,1H),1.67(d,J=3.2Hz,6H),1.46(t,J=7.2Hz,3H)。 $[\alpha]_D^{20}=-2.2$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.81min(方法C),m/z=369.2[M+H]⁺。

[0759] 实例51:1-异丙基-5-(5-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

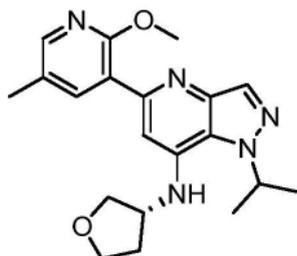
[0760]



[0761] 使用与实例1所述相同的方法,从4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)、3-溴-5-甲氧基-2-甲基吡啶和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.27(d,J=2.8Hz,1H),8.15(s,1H),7.32(d,J=2.8Hz,1H),6.44(s,1H),4.87-4.82(m,1H),4.76-4.74(m,1H),4.27-4.26(m,1H),4.05-3.99(m,2H),3.95-3.88(m,5H),2.54(s,3H),2.43-2.36(m,1H),2.06-2.01(m,1H),1.67(dd,J=3.2,6.8Hz,6H)。 $[\alpha]_D^{20}=-12$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.63min(方法C),m/z=368.2[M+H]⁺。

[0762] 实例52:1-异丙基-5-(2-甲氧基-5-甲基-3-吡啶基)-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

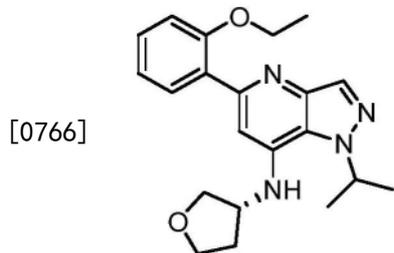
[0763]



[0764] 使用与实例1所述相同的方法,从4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)、3-溴-2-甲氧基-5-甲基吡啶和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.18(s,1H),8.03(s,

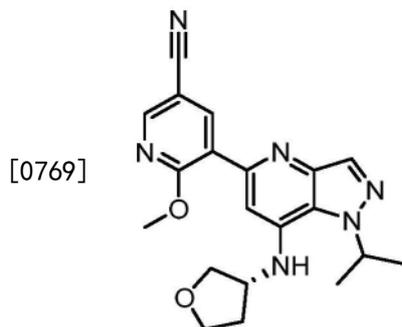
2H), 7.04 (s, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 7H), 2.46-2.34 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.66 (d, J=6.8Hz, 6H)。[α]_D²⁰ = -12 (c=0.10, MeOH)。LC-MS: tR=1.94min (方法C), m/z=368.2[M+H]⁺。

[0765] 实例53: 5-(2-乙氧基苯基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0767] 使用与实例1所述相同的方法, 从(2-乙氧基苯基)硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d): δ 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.13-4.02 (m, 4H), 3.94-3.92 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.66 (d, J=6.0Hz, 6H), 1.39 (t, J=7.2Hz, 3H)。[α]_D²⁰ = -8 (c=0.10, MeOH)。LC-MS: tR=1.75min (方法A), m/z=367.1[M+H]⁺。

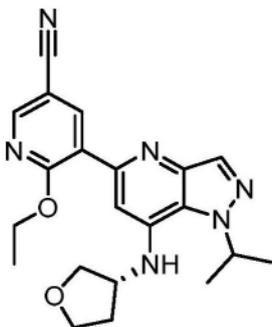
[0768] 实例54: 5-[1-异丙基-7-[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]-6-甲氧基-吡啶-3-甲腈



[0770] 使用与实例1所述相同的方法, 从4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)-4-溴-6-甲氧基烟碱甲腈和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d): δ 8.52 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 5H), 3.96-3.95 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.66 (d, J=6.4Hz, 6H)。[α]_D²⁰ = -2 (c=0.10, MeOH)。LC-MS: tR=1.88min (方法C), m/z=379.2[M+H]⁺。

[0771] 实例55: 6-乙氧基-5-[1-异丙基-7-[[(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基]吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]吡啶-3-甲腈

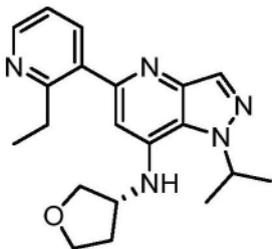
[0772]



[0773] 使用与实例1所述相同的方法,从4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)、4-溴-6-乙氧基烟碱甲腈和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.51-8.49(m,2H),8.16(s,1H),7.07(s,1H),4.87-4.86(m,1H),4.72-4.71(m,1H),4.57(q,J=6.8Hz,2H),4.30-4.28(brs,1H),4.09-4.03(m,2H),3.96-3.94(m,2H),2.46-2.41(m,1H),2.13-2.08(m,1H),1.66(dd,J=6.8Hz,6H),1.46(t,J=7.2Hz,3H)。 $[\alpha]_D^{20} = -7.3$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=2.38min(方法B),m/z=393.2[M+H]⁺。

[0774] 实例56:5-(2-乙基-3-吡啶基)-1-异丙基-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺

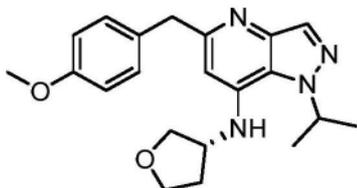
[0775]



[0776] 使用与实例1所述相同的方法,从(2-乙基吡啶-3-基)硼酸和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.62(d,J=5.2Hz,1H),8.15(s,1H),7.73(d,J=7.6Hz,1H),7.25-7.23(m,1H),6.44(s,1H),4.90-4.85(m,1H),4.80-4.70(m,1H),4.30-4.22(m,1H),4.08-3.99(m,2H),3.94-3.92(m,2H),2.92(q,J=7.6Hz,2H),2.43-2.36(m,1H),2.07-2.04(m,1H),1.69(d,J=6.8Hz,6H),1.26(t,J=7.6Hz,3H)。 $[\alpha]_D^{20} = -6$ (c=0.10,MeOH)。LC-MS:tR=1.58min(方法C),m/z=352.2[M+H]⁺。

[0777] 实例57:1-异丙基-5-[(4-甲氧基苄基)甲基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺

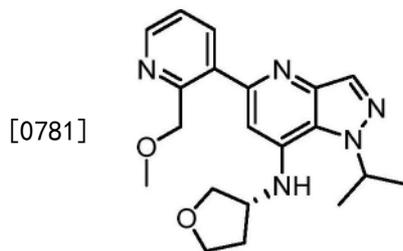
[0778]



[0779] 使用与实例1所述相同的方法,从2-(4-甲氧基苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d): δ 8.10(s,1H),7.24(d,J=8.4Hz,2H),6.85(d,J=8.4Hz,2H),6.14(s,1H),4.81-4.74(m,2H),4.19-4.10(m,3H),4.01-3.82(m,4H),3.79(s,3H),2.35-

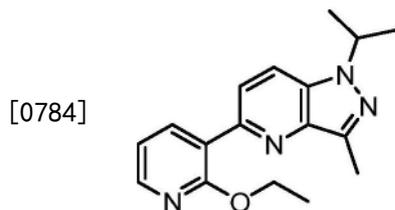
2.27(m, 1H), 1.94-1.91(m, 1H), 1.62(d, J=6.8Hz, 6H)。[α]_D²⁰ = -4 (c=0.10, MeOH)。LC-MS: tR=1.96min(方法F), m/z=367.2[M+H]⁺。

[0780] 实例58:1-异丙基-5-[2-(甲氧基甲基)-3-吡啶基]-N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺



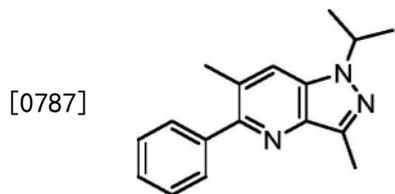
[0782] 使用与实例1所述相同的方法,从4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)-3-溴-2-(甲氧基甲基)吡啶和(R)-5-溴-1-异丙基-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.60-8.59(m, 1H), 8.12(s, 1H), 7.95-7.93(m, 1H), 7.47-7.44(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.23(d, J=5.2Hz, 1H), 5.30-5.23(m, 1H), 4.59(s, 2H), 4.30-4.22(m, 1H), 4.02-3.98(m, 1H), 3.91-3.89(m, 1H), 3.78-3.75(m, 2H), 3.22(s, 3H), 2.31-2.26(m, 1H), 2.04-1.99(m, 1H), 1.47-1.44(m, 6H)。[α]_D²⁰ = -10 (c=0.10, MeOH)。LC-MS:tR=1.77min(方法B), m/z=368.1[M+H]⁺。

[0783] 实例59:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶



[0785] 使用与实例1所述相同的方法,从2-乙氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和5-氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。¹H-NMR(400MHz, 氯仿-d):8.26-8.20(m, 2H), 7.95(d, J=9.2Hz, 1H), 7.75(d, J=9.2Hz, 1H), 7.07-7.03(m, 1H), 4.84-4.77(m, 1H), 4.52-4.47(m, 2H), 2.71(s, 3H), 1.62(d, J=2.4Hz, 6H), 1.42(t, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS:tR=2.74min(方法C), m/z=297.1[M+H]⁺。

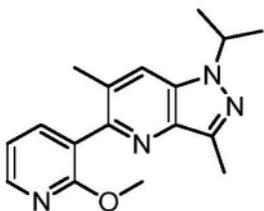
[0786] 实例60:1-异丙基-3,6-二甲基-5-苯基-吡唑并[4,3-b]吡啶



[0788] 使用与实例1所述相同的方法,从苯基硼酸和5-氯-1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。¹H-NMR(400MHz, 氯仿-d):7.59(s, 1H), 7.54-7.52(m, 2H), 7.49-7.45(m, 2H), 7.40(s, 1H), 4.81-4.74(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.44(s, 3H), 1.61(d, J=6.8Hz, 6H)。LC-MS:tR=2.31min(方法A), m/z=266.1[M+H]⁺。

[0789] 实例61:1-异丙基-5-(2-甲氧基-3-吡啶基)-3,6-二甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶

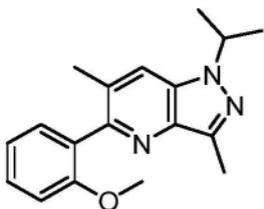
[0790]



[0791] 使用与实例1所述相同的方法,从(2-甲氧基-3-吡啶基)硼酸和5-氯-1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d):8.26-8.25(m,1H),7.64(dd,J=2.0Hz,7.2Hz,1H),7.58(s,1H),7.04(dd,J=4.8Hz,7.2Hz,1H),4.82-4.72(m,1H),3.93(s,3H),2.67(s,3H),2.29(s,3H),1.61(d,J=7.2Hz,6H)。LC-MS:tR=2.38min(方法C),m/z=297.1[M+H]⁺。

[0792] 实例62:1-异丙基-5-(2-甲氧基苯基)-3,6-二甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶

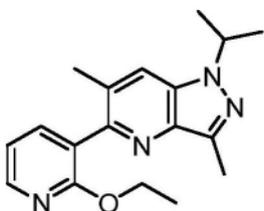
[0793]



[0794] 使用与实例1所述相同的方法,从(2-甲氧基苯基)硼酸和5-氯-1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d):7.56(s,1H),7.42-7.39(m,1H),7.31-7.28(m,1H),7.08-7.05(m,1H),7.00-6.98(m,1H),4.80-4.74(m,1H),3.78(s,3H),2.67(s,3H),2.26(s,3H),1.61(d,J=6.8Hz,6H)。LC-MS:tR=2.23min(方法F),m/z=296.1[M+H]⁺。

[0795] 实例63:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3,6-二甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶

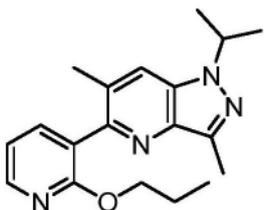
[0796]



[0797] 使用与实例1所述相同的方法,从(2-乙氧基-3-吡啶基)硼酸和5-氯-1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。¹H-NMR(400MHz,氯仿-d):8.23(dd,J=2.0Hz,4.8Hz,1H),7.64(dd,J=2.0Hz,7.2Hz,1H),7.57(s,1H),7.01(dd,J=4.8Hz,7.2Hz,1H),4.81-4.74(m,1H),4.42-4.39(m,2H),2.67(s,3H),2.31(s,3H),1.61(d,J=7.2Hz,6H)1.29(t,J=7.2Hz,3H)。LC-MS:tR=2.38min(方法B),m/z=311.1[M+H]⁺。

[0798] 实例64:1-异丙基-3,6-二甲基-5-(2-丙氧基-3-吡啶基)吡唑并[4,3-b]吡啶

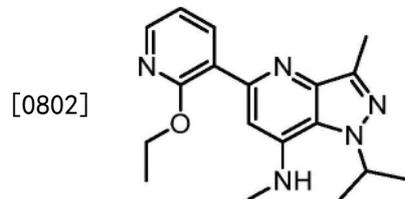
[0799]



[0800] 使用与实例1所述相同的方法,从(2-丙氧基-3-吡啶基)硼酸和5-氯-1-异丙基-3,6-二甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。¹H-NMR(400MHz,CDC1₃):δ=8.23(dd,J=1.8,

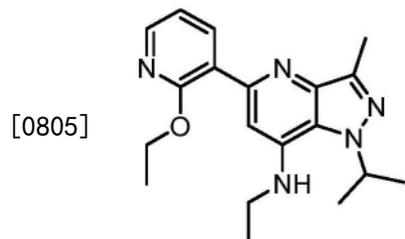
5.1Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=1.9, 6.9$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.77 (qt, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.27 (br s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.61 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 0.88 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。LC-MS: $t_R=2.87$ min(方法C), $m/z=325.1$ $[M+H]^+$ 。

[0801] 实例65: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-N,3-二甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺



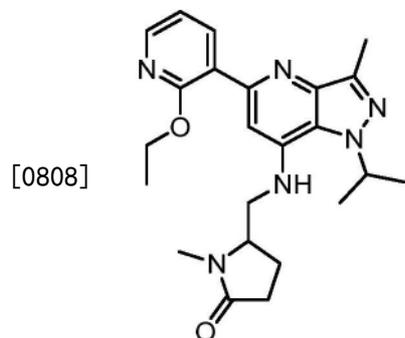
[0803] 使用与实例1所述相同的方法,从(2-乙氧基-3-吡啶基)硼酸和5-氯-1-异丙基-N,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。 1H -NMR(400MHz, 氯仿-d): δ 8.29-8.27 (m, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 4.83 (brs, 1H), 4.52-4.47 (m, 3H), 3.07 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.45 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。LC-MS: $t_R=1.74$ min(方法A), $m/z=326.1$ $[M+H]^+$ 。

[0804] 实例66: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-乙基-1-异丙基-3-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0806] 使用与实例1所述相同的方法,从(2-乙氧基-3-吡啶基)硼酸和5-溴-N-乙基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺制备。 1H -NMR(400MHz, 氯仿-d): δ 8.27-8.25 (m, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 4.36 (brs, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 6H)。LC-MS: $t_R=1.88$ min(方法A), $m/z=340.1$ $[M+H]^+$ 。

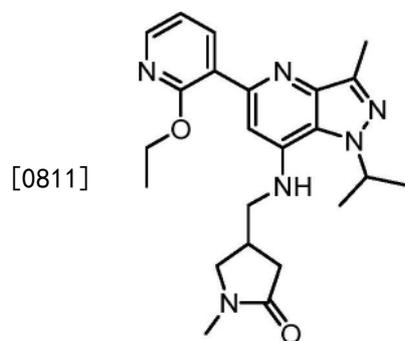
[0807] 实例67: (±)-5-[[[5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基]氨基]甲基]-1-甲基-吡咯烷-2-酮



[0809] 使用与实例1所述相同的方法,从(2-乙氧基-3-吡啶基)硼酸和(±)-5-((5-氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)氨基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮制备。

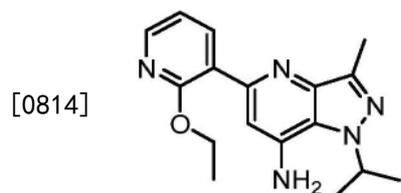
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) : δ 8.26 (dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=4.8, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 2H), 4.39 (brs, 1H), 4.00-3.99 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.53-2.51 (m, 2H), 2.49-2.32 (m, 1H), 2.03-2.02 (m, 1H), 1.62 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.40 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: tR=1.94min (方法C), $m/z=423.1$ [M+H] $^+$ 。

[0810] 实例68: 4-[[[5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基]氨基]甲基]-1-甲基-吡咯烷-2-酮



[0812] 使用与实例1所述相同的方法, 从(2-乙氧基-3-吡啶基)硼酸和(±)-4-((5-氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基)氨基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮制备。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) : δ 8.27 (dd, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.49 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.62 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 4H), 2.72-2.64 (m, 4H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.62 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.42 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: tR=2.03min (方法B), $m/z=423.1$ [M+H] $^+$ 。

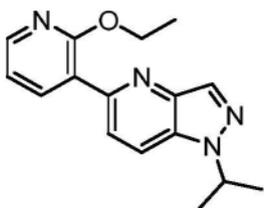
[0813] 实例69: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺



[0815] 将5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-1-异丙基-N-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺(1.25g, 2.90mmol)在TFA(15mL)中的溶液在60℃下搅拌18小时。将该混合物浓缩, 并且将残余物溶于乙酸乙酯(200mL)中。将所得混合物用饱和水性 NaHCO_3 (30mL)、盐水(20mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并且浓缩。将该粗混合物通过快速色谱法用石油醚: 乙酸乙酯=3:1至2:1进行纯化, 以给出5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-3-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-胺。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) : δ 8.22 (dd, $J=2.0, 7.2\text{Hz}$, 1H), 8.17 (dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (dd, $J=4.8, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.49 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.31 (brs, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.42 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: tR=1.91min (方法C), $m/z=312$ [M+H] $^+$ 。

[0816] 实例70: 5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-吡啶并[4,3-b]吡啶

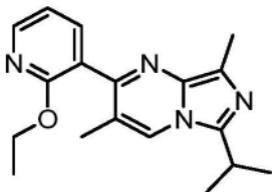
[0817]



[0818] 在40℃下,向CuBr₂ (120mg, 0.54mmol) 和亚硝酸异戊酯 (63mg, 0.54mmol) 在CH₃CN (10mL) 中的溶液添加5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶 (100mg, 0.34mmol)。将该混合物在80℃下搅拌1小时。将该反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型-TLC纯化(SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 并通过快速硅胶色谱法(0~20% 乙酸乙酯/石油醚的洗脱液) 纯化以给出7-溴-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。向7-溴-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶在乙酸乙酯 (7mL) 和MeOH (3mL) 中的溶液 (70mg, 0.19mmol) 添加Pd/C (7mg)。在15℃处, 在H₂下, 将该混合物搅拌0.25小时。将该反应混合物过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(0~25% 乙酸乙酯/石油醚的洗脱液) 纯化以给出5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-1-异丙基-吡唑并[4,3-b]吡啶。¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) : δ8.28 (s, 1H), 8.20 (t, J=4.4Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.04 (t, J=6.8Hz, 1H), 4.82-4.92 (m, 1H), 4.49 (q, J=6.8Hz, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS: tR=2.38min (方法C), m/z=283.2 [M+H]⁺。

[0819] 实例71: 2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-6-异丙基-3,8-二甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

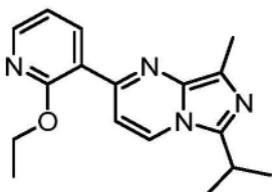
[0820]



[0821] 将2-甲氧基吡啶 (96mg, 93μl, 0.882mmol) 添加至在二氯甲烷 (5.2mL) 中的N-(1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)乙基) 异丁酰胺 (130mg, 0.396mmol)。缓慢添加三氟甲磺酸酐 (139μl, 0.827mmol)。将该反应混合物在35℃搅拌3小时。将反应物用饱和水性NaHCO₃淬灭。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 并且在真空中浓缩。经由硅胶快速色谱法(乙酸乙酯/庚烷) 纯化粗物质, 然后通过SFC纯化, 提供标题化合物。¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) : δ8.42 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.27 (dd, J=5.0, 1.9Hz, 1H), 7.71 (dd, J=7.2, 1.9Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.2, 5.0Hz, 1H), 4.48-4.29 (m, 2H), 3.41 (p, J=6.9Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.99 (d, J=1.3Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.24 (t, J=7.0Hz, 3H)。LC-MS: tR=0.51min (方法D), m/z=311.3 [M+H]⁺。

[0822] 实例72: 2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-6-异丙基-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

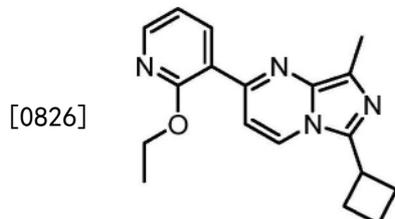
[0823]



[0824] 使用与实例71所述相同的方法, 从1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-

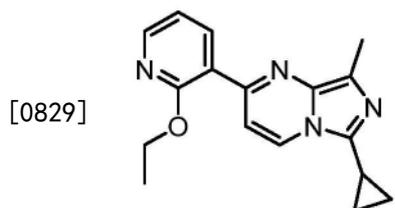
基)乙烷胺和异丁酸酐制备。 $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, 氯仿-d) : δ 8.29 (dd, $J=7.4, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 8.22 (dd, $J=4.9, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 7.93 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.23 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.04 (dd, $J=7.4, 4.9\text{Hz}$, 1H) , 4.50 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) , 3.29 (hept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) , 2.63 (s, 3H) , 1.52-1.39 (m, 9H) 。LC-MS: $t\text{R}=0.48\text{min}$ (方法E) , $m/z=297.3$ [M+H] $^+$ 。

[0825] 实例73: 6-环丁基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶



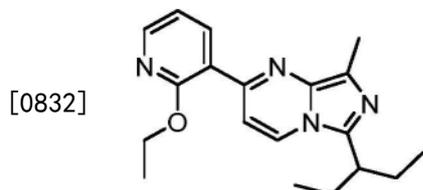
[0827] 使用与实例71所述相同的方法, 从1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)乙烷胺和环丁烷碳酰氯(从环丁烷羧酸和草酰氯制备)制备。 $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, 氯仿-d) : δ 8.29 (dd, $J=7.4, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 8.21 (dd, $J=4.9, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 7.83 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.20 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.03 (dd, $J=7.5, 4.9\text{Hz}$, 1H) , 4.49 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) , 3.89-3.74 (m, 1H) , 2.65 (s, 3H) , 2.64-2.53 (m, 2H) , 2.52-2.40 (m, 2H) , 2.21-2.13 (m, 1H) , 2.08-1.99 (m, 1H) , 1.43 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 。LC-MS: $t\text{R}=0.57\text{min}$ (方法D) , $m/z=309.3$ [M+H] $^+$ 。

[0828] 实例74: 6-环丙基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶



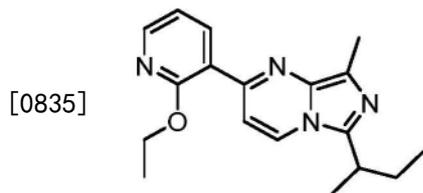
[0830] 使用与实例71所述相同的方法, 从1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)乙烷胺和环丙烷碳酰氯(从环丙烷羧酸和草酰氯制备)制备。 $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, 氯仿-d) : δ 8.29 (dd, $J=7.4, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 8.22 (dd, $J=4.9, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 8.11 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.25 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.03 (dd, $J=7.5, 4.9\text{Hz}$, 1H) , 4.50 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) , 2.59 (s, 3H) , 2.01 (tt, $J=8.1, 5.6\text{Hz}$, 1H) , 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) , 1.13-1.03 (m, 4H) 。LC-MS: $t\text{R}=0.53\text{min}$ (方法D) , $m/z=295.3$ [M+H] $^+$ 。

[0831] 实例75: 2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-6-(1-乙基丙基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶



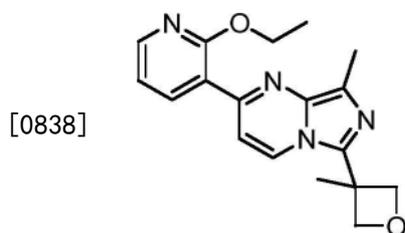
[0833] 使用与实例71所述相同的方法, 从1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)乙烷胺和2-乙基丁酰氯(从2-甲基丁酸和草酰氯制备)制备。 $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, 氯仿-d) : δ 8.31 (dd, $J=7.4, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 8.21 (dd, $J=4.9, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 7.97 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) , 7.21 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.04 (dd, $J=7.4, 4.9\text{Hz}$, 1H) , 4.51 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) , 2.86 (tt, $J=8.8, 5.5\text{Hz}$, 1H) , 2.64 (s, 3H) , 1.98-1.89 (m, 2H) , 1.88-1.76 (m, 2H) , 1.44 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) , 0.83 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 6H) 。LC-MS: $t\text{R}=0.59\text{min}$ (方法D) , $m/z=311.3$ [M+H] $^+$ 。

[0834] 实例76: (±)-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-仲丁基-咪唑并[1,5-a]嘧啶



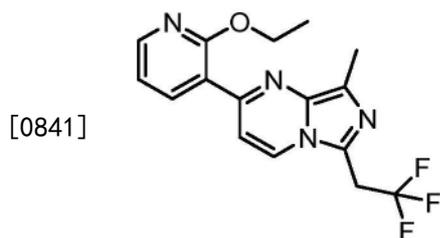
[0836] 使用与实例71所述相同的方法,从1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)乙烷胺和2-甲基丁酰氯(从2-乙基丁酸和草酰氯制备)制备。¹H-NMR(600MHz,氯仿-d): δ 8.30(dd,J=7.4,2.0Hz,1H),8.21(dd,J=4.9,2.0Hz,1H),7.94(d,J=7.6Hz,1H),7.21(d,J=7.6Hz,1H),7.04(dd,J=7.4,4.9Hz,1H),4.50(q,J=7.1Hz,2H),3.06(h,J=7.0Hz,1H),2.63(s,3H),1.95(dt,J=13.5,7.3Hz,1H),1.77(ddd,J=14.0,7.5,6.7Hz,1H),1.50-1.39(m,6H),0.91(t,J=7.4Hz,3H)。LC-MS:tR=0.63min(方法D),m/z=325.3[M+H]⁺。

[0837] 实例77:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶



[0839] 使用与实例71所述相同的方法,从1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)乙烷胺和3-甲基氧杂环丁烷-3-碳酰氯(从3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酸和草酰氯制备)制备。¹H-NMR(600MHz,氯仿-d): δ 8.33(dd,J=7.5,2.0Hz,1H),8.23(dd,J=4.9,2.0Hz,1H),8.05(d,J=7.6Hz,1H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),7.05(dd,J=7.4,4.9Hz,1H),5.23(d,J=6.1Hz,2H),4.82(d,J=6.0Hz,2H),4.51(q,J=7.1Hz,2H),2.64(s,3H),1.90(s,3H),1.45(t,J=7.1Hz,3H)。LC-MS:tR=0.51min(方法D),m/z=325.3[M+H]⁺。

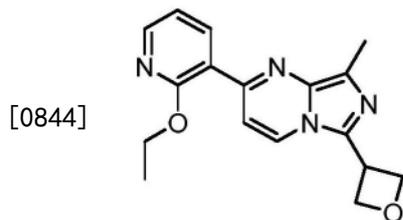
[0840] 实例78:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,5-a]嘧啶



[0842] 使用与实例71所述相同的方法,从1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)乙烷胺和3,3,3-三氟丙酰氯(从3,3,3-三氟丙酸和草酰氯制备)制备。¹H-NMR(500MHz,氯仿-d): δ 8.36(dd,J=7.5,2.0Hz,1H),8.27(dd,J=4.9,2.0Hz,1H),8.05(d,J=7.6Hz,1H),7.42(d,J=7.7Hz,1H),7.08(dd,J=7.4,4.9Hz,1H),4.54(q,J=7.1Hz,2H),3.90(q,J=10.0Hz,2H),2.67(s,3H),1.46(t,J=7.1Hz,3H)。LC-MS:tR=0.67min(方法D),m/z=337.3[M+H]⁺。

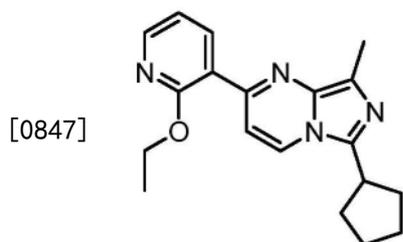
[0843] 实例79:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]

嘧啶



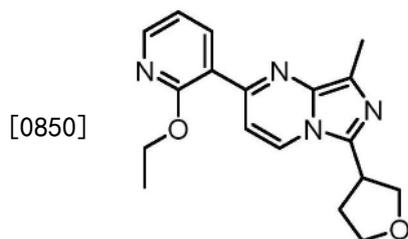
[0845] 使用与实例71所述相同的方法,从1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)乙烷胺和氧杂环丁烷-3-碳酰氯(从氧杂环丁烷-3-甲酸和草酰氯制备)制备。¹H-NMR(600MHz,氯仿-d): δ 8.32(dd,J=7.4,2.0Hz,1H),8.23(dd,J=4.9,2.0Hz,1H),8.09(d,J=7.6Hz,1H),7.31(d,J=7.6Hz,1H),7.05(dd,J=7.5,4.9Hz,1H),5.19-5.10(m,4H),4.62(p,J=7.6Hz,1H),4.50(q,J=7.1Hz,2H),2.65(s,3H),1.44(t,J=7.1Hz,3H)。LC-MS:tR=0.56min(方法J),m/z=311.3[M+H]⁺。

[0846] 实例80:6-环戊基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶



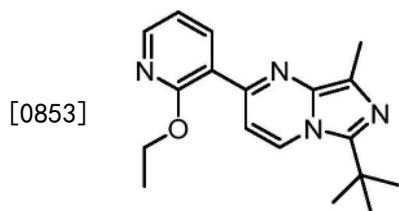
[0848] 使用与实例71所述相同的方法,从1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)乙烷胺和环戊烷碳酰氯(从环戊烷羧酸和草酰氯制备)制备。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆): δ 8.54(d,J=7.6Hz,1H),8.27(dd,J=4.9,2.0Hz,1H),8.20(dd,J=7.4,2.0Hz,1H),7.18(d,J=7.6Hz,1H),7.15(dd,J=7.4,4.9Hz,1H),4.45(q,J=7.0Hz,2H),3.52(p,J=8.1Hz,1H),2.45(s,3H),2.14-2.01(m,2H),1.89-1.82(m,2H),1.80-1.71(m,2H),1.70-1.60(m,2H),1.37(t,J=7.0Hz,3H)。LC-MS:tR=0.58min(方法D),m/z=323.3[M+H]⁺。

[0849] 实例81:(±)-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-四氢呋喃-3-基-咪唑并[1,5-a]嘧啶



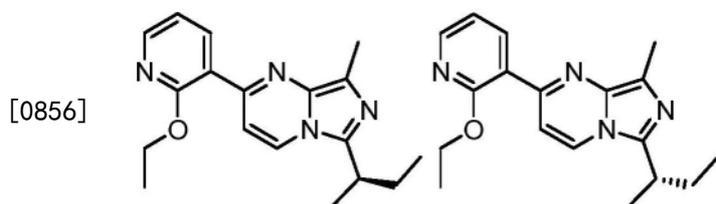
[0851] 使用与实例71所述相同的方法,从1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)乙烷胺和(±)-四氢呋喃-3-碳酰氯(从(±)-四氢呋喃-3-甲酸和草酰氯制备)制备。¹H-NMR(600MHz,DMSO-d₆): δ 8.61(d,J=7.6Hz,1H),8.27(dd,J=4.9,2.0Hz,1H),8.21(dd,J=7.4,2.0Hz,1H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),7.15(dd,J=7.4,4.9Hz,1H),4.45(q,J=7.0Hz,2H),4.13(t,J=7.7Hz,1H),4.00-3.89(m,2H),3.89-3.77(m,2H),2.46(s,3H),2.41-2.32(m,1H),2.27-2.17(m,1H),1.37(t,J=7.0Hz,3H)。LC-MS:tR=0.49min(方法D),m/z=325.3[M+H]⁺。

[0852] 实例82:6-叔丁基-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶



[0854] 使用与实例71所述相同的方法,从1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)乙烷胺和新戊酰氯制备。¹H-NMR (600MHz, 氯仿-d) : δ 8.32 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 8.25-8.15 (m, 2H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.51 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.25 (s, 9H)。LC-MS: tR=0.55min(方法D), m/z=311.6 [M+H]⁺。

[0855] 实例83和实例84:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-[1-甲基丙基]咪唑并[1,5-a]嘧啶,对映异构体1和对映异构体2



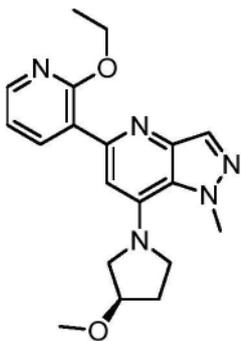
[0857] (±)-2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-[1-甲基丙基]咪唑并[1,5-a]嘧啶是使用与实例71所述相同的方法,从1-(4-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)乙烷胺和(±)-2-甲基丁酰氯来制备,然后通过手性SFC分离以提供2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-[1-甲基丙基]咪唑并[1,5-a]嘧啶,对映异构体1和对映异构体2。

[0858] 实例83:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-[1-甲基丙基]咪唑并[1,5-a]嘧啶,对映异构体1。¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) : δ 8.31 (dd, $J=2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=2.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=4.8, 7.6$ Hz, 1H), 4.51 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 6H), 0.92 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。LC-MS: tR=2.38min(方法F), m/z=311.1 [M+H]⁺。

[0859] 实例84:2-(2-乙氧基-3-吡啶基)-8-甲基-6-[1-甲基丙基]咪唑并[1,5-a]嘧啶,对映异构体2。¹H-NMR (400MHz, 氯仿-d) : δ 8.31 (dd, $J=2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=4.8, 7.6$ Hz, 1H), 4.51 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 6H), 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。LC-MS: tR=1.81min(方法A), m/z=311.1 [M+H]⁺。

[0860] 实例85:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶

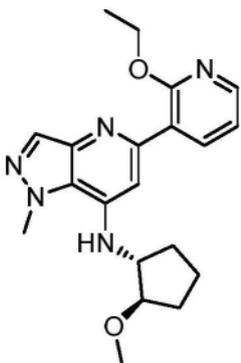
[0861]



[0862] 将7-氯-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(0.35mmol)、(R)-3-甲氧基吡咯烷(0.46mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.46mmol)在DMSO中的混合物在100℃下搅拌48小时。在完全反应之后,混合物冷却至室温并添加水(3ml)。将溶液用二氯甲烷(3ml)萃取。将二氯甲烷溶液用水(2×4mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥、并且在真空中浓缩。粗产物经受HPLC以给出5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶。 ^1H NMR(500MHz,氯仿-d): δ 8.02-8.32(m,3H),7.46(s,1H),7.02(dd,J=7.1,4.9Hz,1H),4.47(q,J=7.0Hz,2H),4.26(s,3H),4.14(d,J=2.7Hz,1H),3.50-3.62(m,1H),3.47(d,J=3.3Hz,2H),3.14-3.42(m,4H),2.25(dt,J=13.6,6.7Hz,1H),1.97-2.18(m,1H),1.43(t,J=7.1Hz,3H)。LC-MS:tR=0.43min(方法E),m/z=354[M+H]⁺。

[0863] 实例86:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-[(1R,2R)-2-甲氧基环戊基]-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

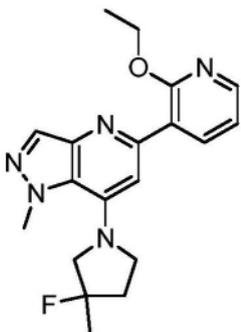
[0864]



[0865] 使用与实例85所述相同的方法,从(1R,2R)-2-甲氧基环戊烷-1-胺和7-氯-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。LC-MS:tR=0.5min(方法E),m/z=368.1[M+H]⁺。

[0866] 实例87:(±)-5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-7-(3-氟-3-甲基-吡咯烷-1-基)-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶

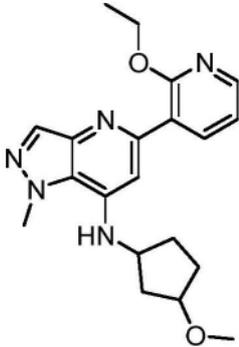
[0867]



[0868] 使用与实例85所述相同的方法,从(±)-3-氟-3-甲基吡咯和7-氯-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。LC-MS:tR=0.46min(方法E),m/z=356.2 [M+H]⁺。

[0869] 实例88:5-(2-乙氧基-3-吡啶基)-N-(3-甲氧基环戊基)-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-胺

[0870]



[0871] 使用与实例85所述相同的方法,从(±)-3-甲氧基环戊烷-1-胺和7-氯-5-(2-乙氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。LC-MS:tR=0.47min(方法E),m/z=368.2 [M+H]⁺。

[0872] 体外测试

[0873] PDE1抑制测定

[0874] 如下进行PDE1A、PDE1B和PDE1C测定:在60μL样品中进行这些测定,这些样品包含固定量的PDE1酶(足够转化20%-25%的环核苷酸底物)、缓冲液(50mM HEPES(4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸) pH 7.6;10mM MgCl₂;0.02% Tween20)、0.1mg/ml BSA(牛血清白蛋白)、15nM氚标记的cAMP以及变化量的抑制剂。通过添加环状核苷酸底物开始反应,并且在经由与20μL(0.2mg)硅酸钇SPA珠粒(珀金埃尔默公司(PerkinElmer))混合来终止之前,允许反应在室温下进行1小时。在Wallac 1450 Microbeta计数器中对板计数之前允许珠粒在黑暗中沉降1小时。所测量的信号被转化为相对于未被抑制的对照物(100%)的活性并且使用X1Fit(型号205, IDBS)来计算IC₅₀值。