



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103052639 B

(45) 授权公告日 2016. 02. 17

(21) 申请号 201180038508. 5

(22) 申请日 2011. 08. 09

(30) 优先权数据

10172597. 6 2010. 08. 12 EP

11154397. 1 2011. 02. 14 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 02. 05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/063705 2011. 08. 09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/020022 EN 2012. 02. 16

(73) 专利权人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

(72) 发明人 N. 海因 C. 艾克梅尔 M. 费拉拉

R. 乔瓦尼尼 H. 罗森布洛克

G. 谢恩泽尔

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 张平元

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006. 01)

A61K 31/519(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2009121919 A1, 2009. 10. 08, 权利要求 1, 19-20, 说明书第 139-142 页, 实施例 1-237, 权利要求 26, 19, 21-22, 28.

US 20070105876 A1, 2007. 05. 10, 权利要求 1、第 130 段、139 段表 1, 权利要求 3.

WO 2010026214 A1, 2010. 03. 11, 全文.

WO 2011018495 A1, 2011. 02. 17, 权利要求 1-13, 15-24, 实施例 32.

CN 1835929 A, 2006. 09. 20, 全文.

审查员 房长进

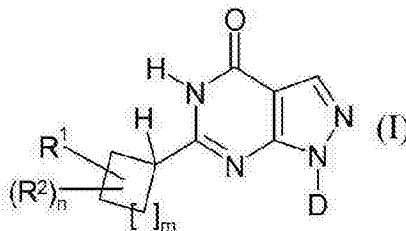
权利要求书10页 说明书71页

(54) 发明名称

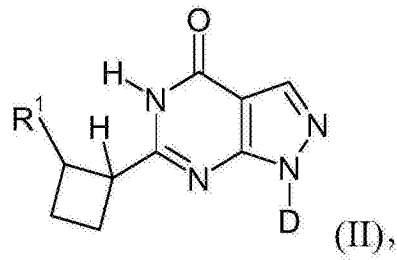
6-环烷基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮衍生物及其作为PDE9A抑制剂的用途

(57) 摘要

本发明涉及式(I)的新的6-环烷基-吡唑并嘧啶酮化合物,其中R<sup>1</sup>为5元或6元芳香性杂芳基,R<sup>2</sup>为任选的取代基,D为任选取代的环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或2-、3-或4-吡啶基,m=1或2且n为0、1或2。这些新的化合物分别用作药物的活性成分或用于药物的制备,尤其用于治疗涉及知觉、注意力、学习或记忆缺陷的病症的药物。这些病症可与例如阿尔茨海默病、精神分裂症及其它疾病有关。这些新的化合物还例如用于制备药物和/或用于治疗这些疾病,尤其用于与该疾病有关的认知损害。本发明化合物显示PDE9抑制特性。



## 1. 式 (II) 化合物



其中

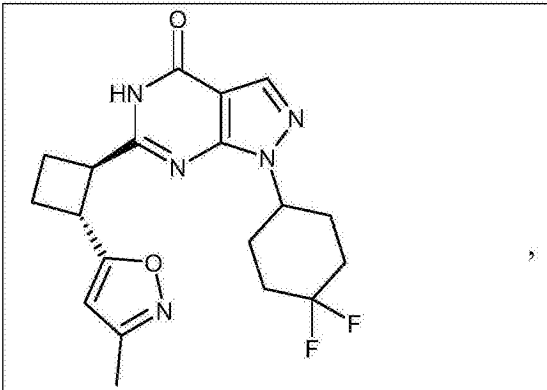
$R^1$ : 为杂芳基, 其选自 [1, 3, 4] 噁二唑 -2- 基、异噁唑 -5- 基、噁唑 -5- 基、噁唑 -2- 基、吡啶 -2- 基及嘧啶 -2- 基,

其中该杂芳基任选地被 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、 $CN^-$ 、甲基及  $H_2N^-$ ;

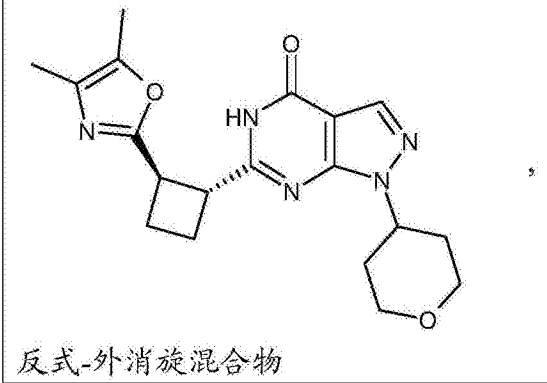
D: 选自 4, 4- 二氟环己基、四氢吡喃 -4- 基及 4- 甲基 -3- 吡啶基;

其药学上可接受的盐。

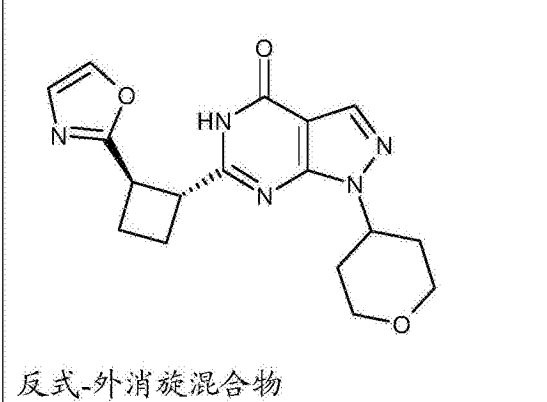
2. 如权利要求 1 的化合物, 其中该化合物选自:



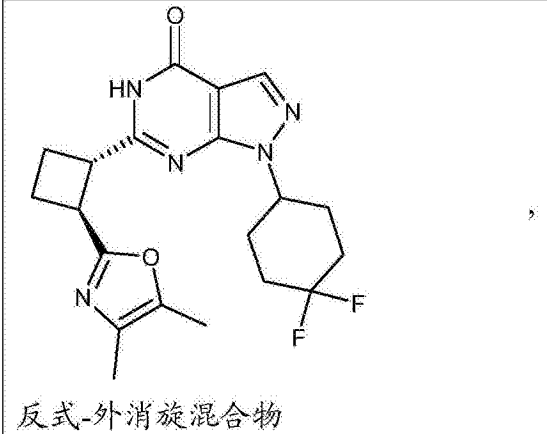
反式-外消旋混合物



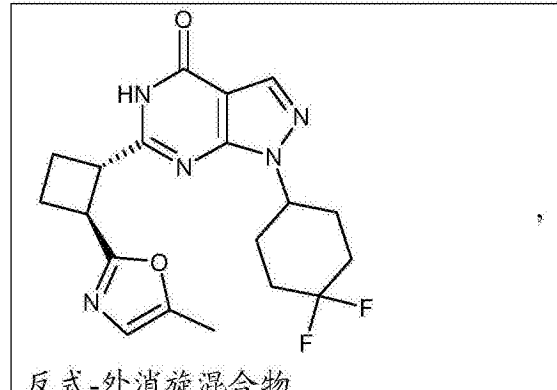
反式-外消旋混合物



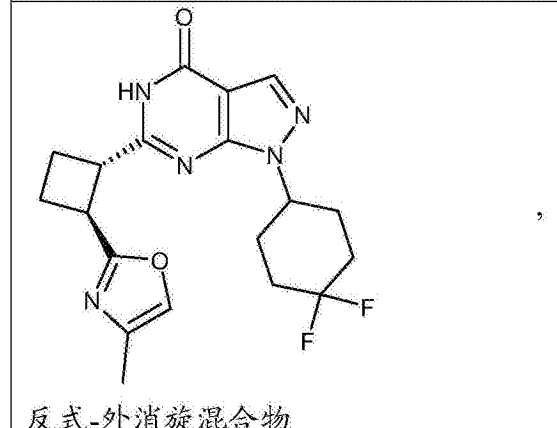
反式-外消旋混合物



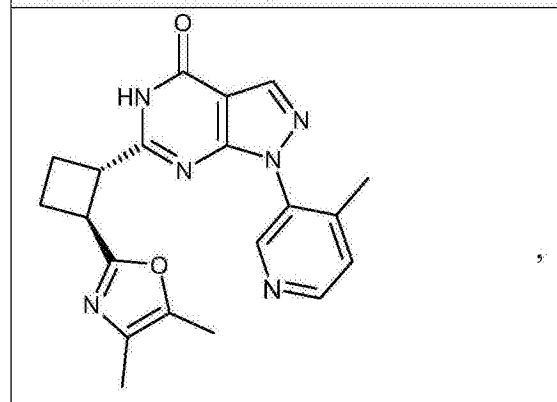
反式-外消旋混合物



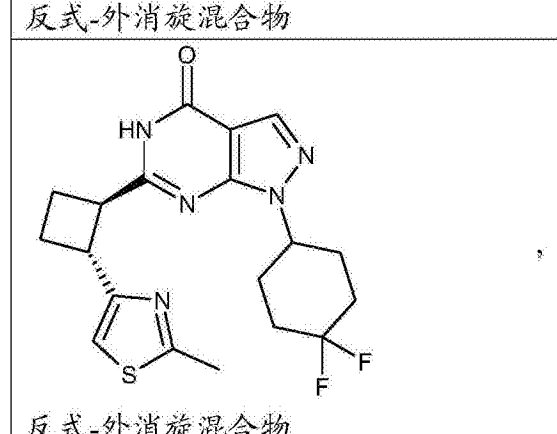
反式-外消旋混合物



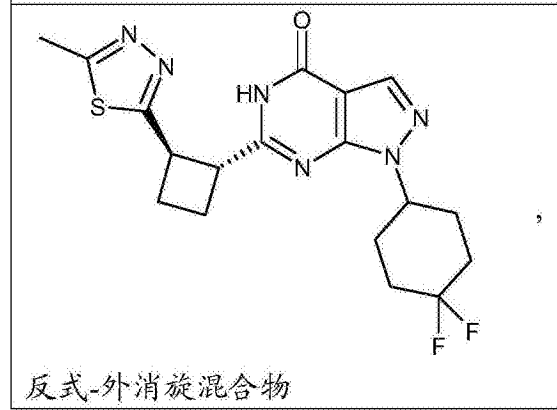
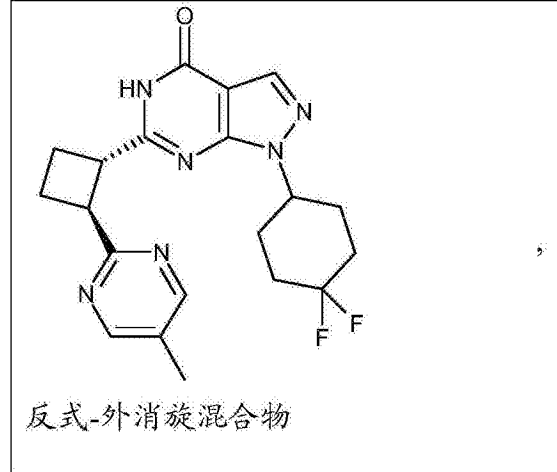
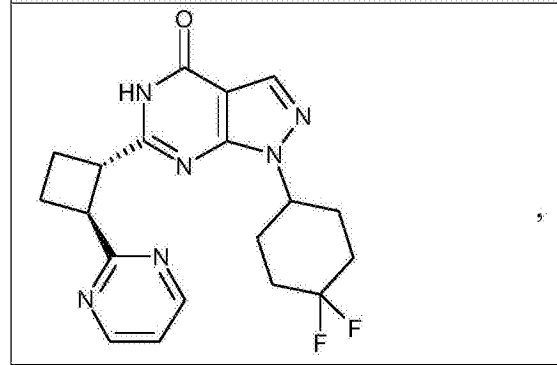
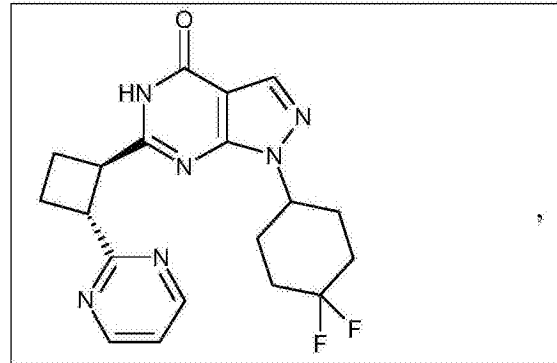
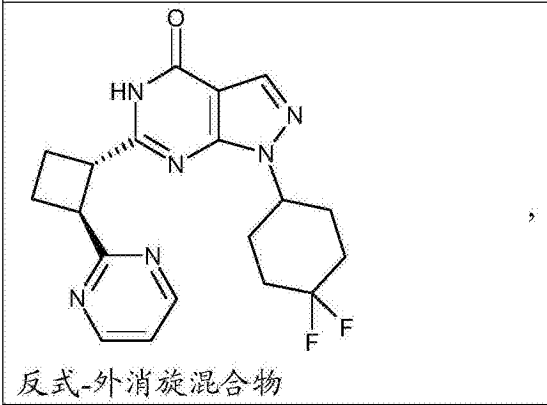
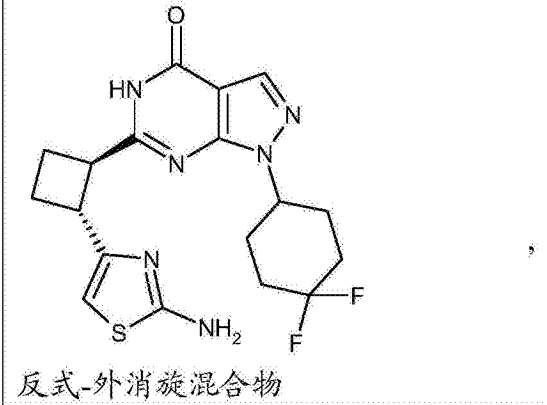
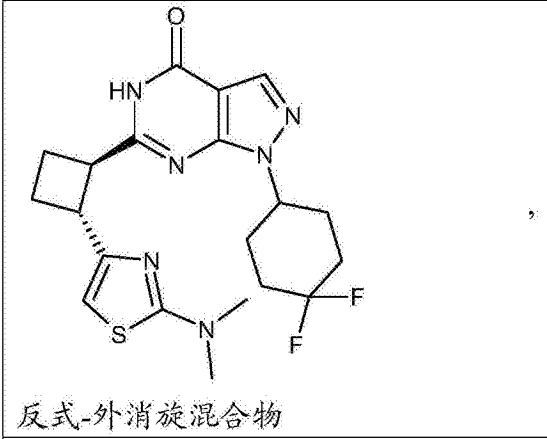
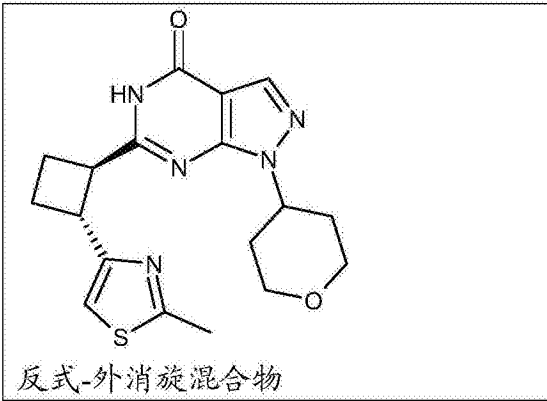
反式-外消旋混合物

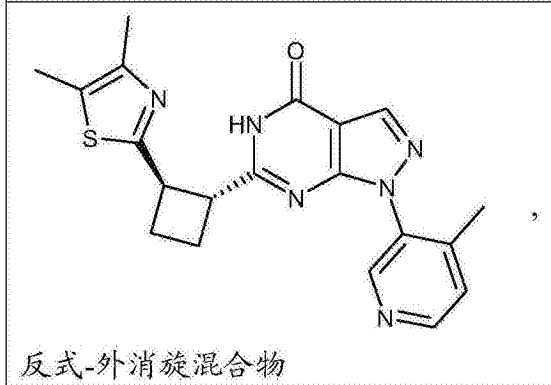
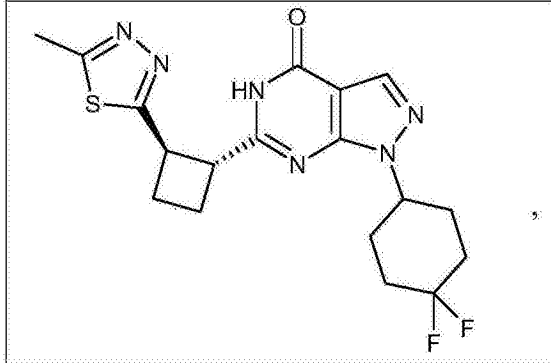
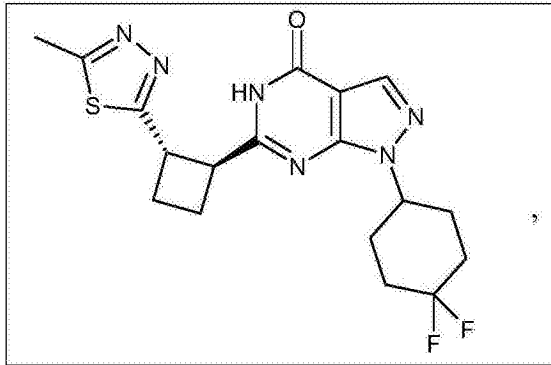


反式-外消旋混合物

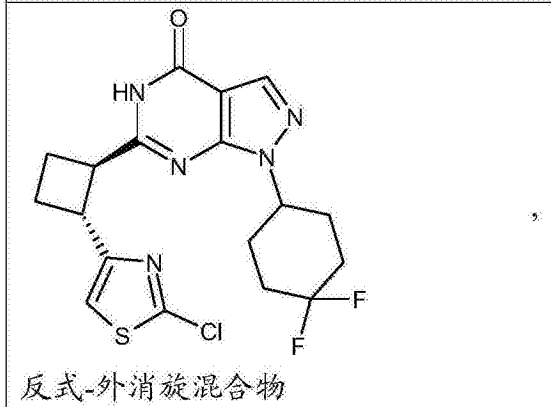


反式-外消旋混合物

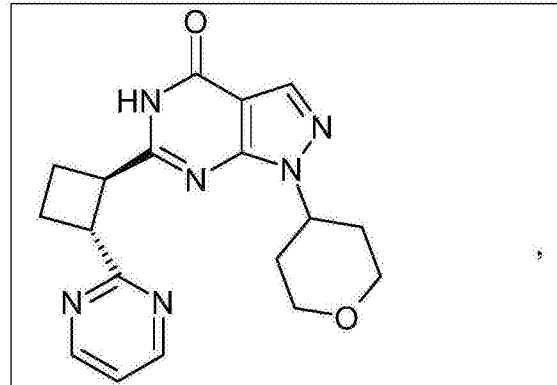




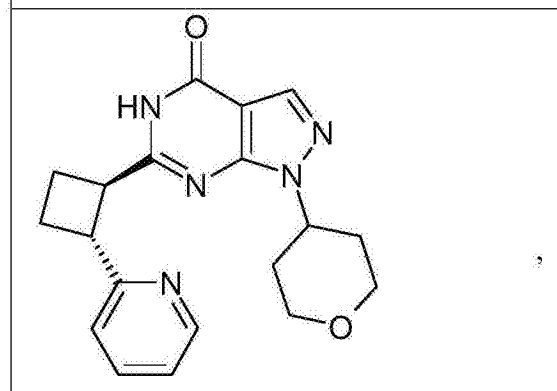
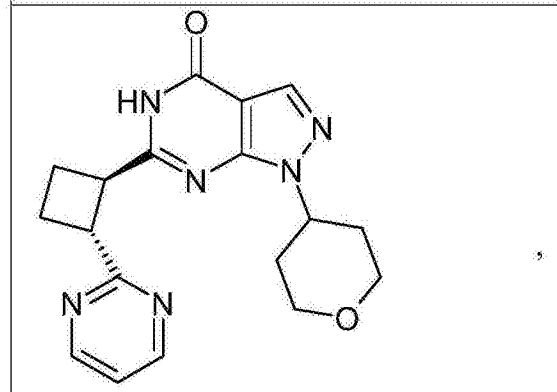
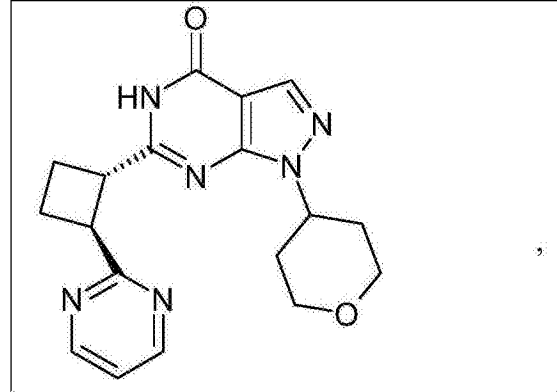
反式-外消旋混合物



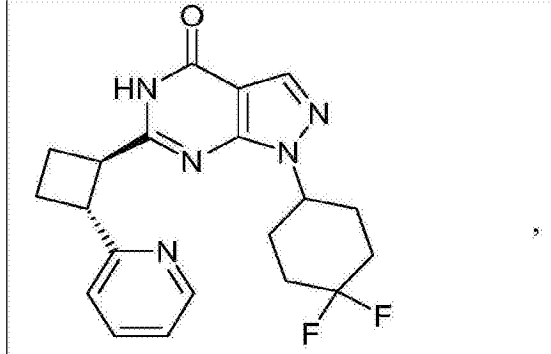
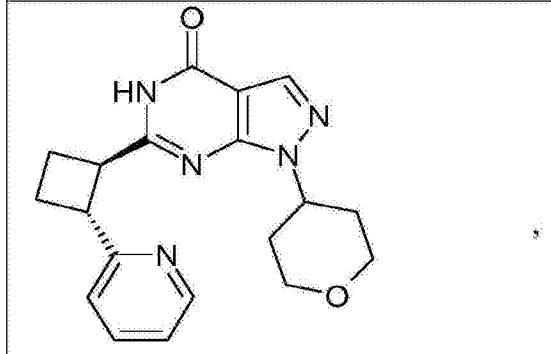
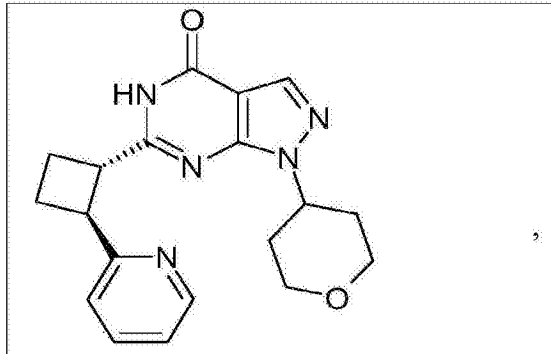
反式-外消旋混合物



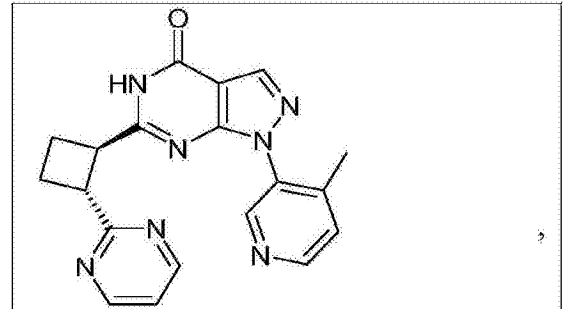
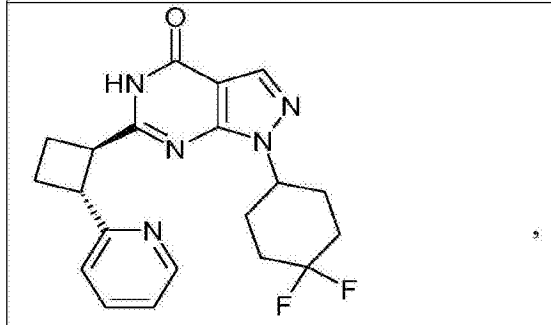
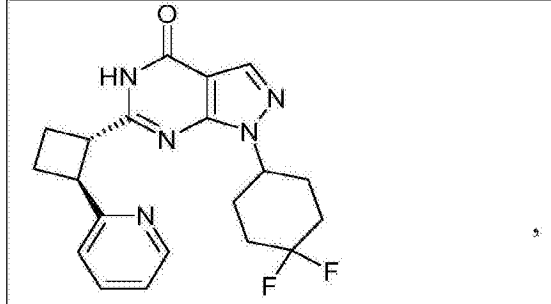
反式-外消旋混合物



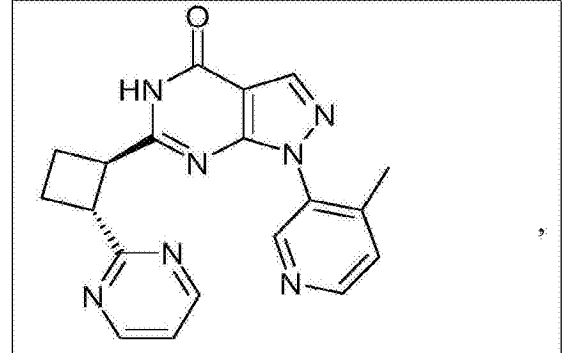
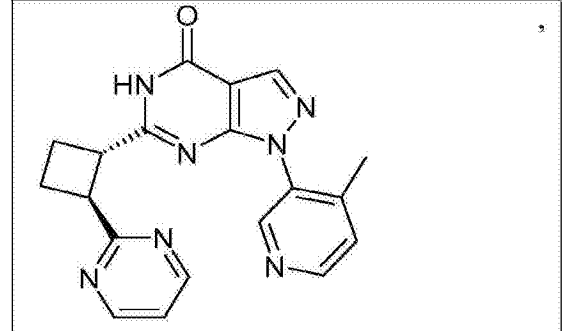
反式-外消旋混合物



反式-外消旋混合物

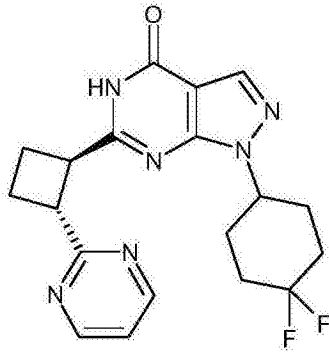


反式-外消旋混合物



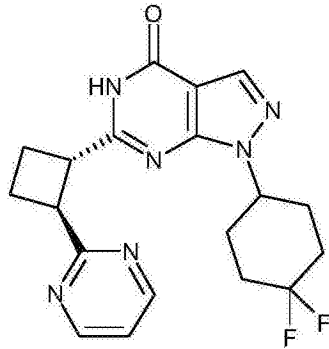
及其药学上可接受的盐。

3. 如权利要求 1 的化合物,其中该化合物为



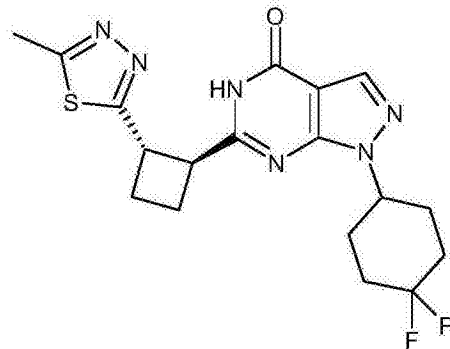
及其药学上可接受的盐。

4. 如权利要求 1 的化合物,其中该化合物为



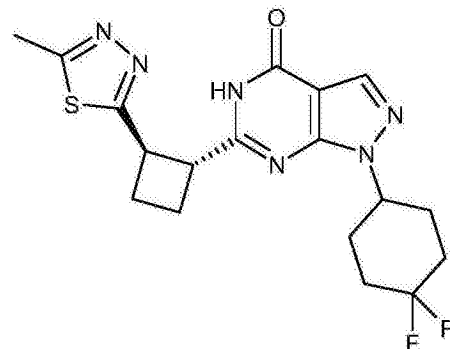
及其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求 1 的化合物,其中该化合物为



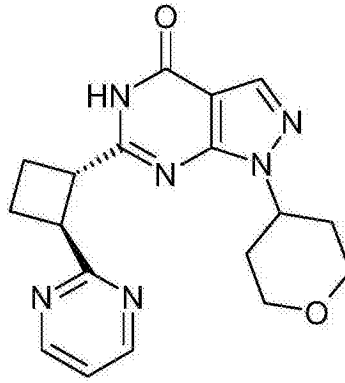
及其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求 1 的化合物,其中该化合物为



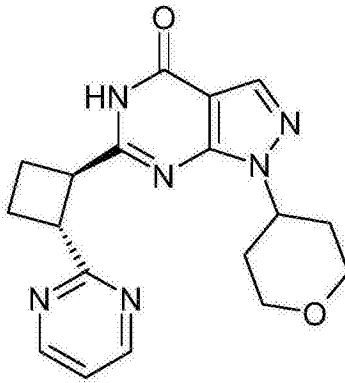
及其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求 1 的化合物,其中该化合物为



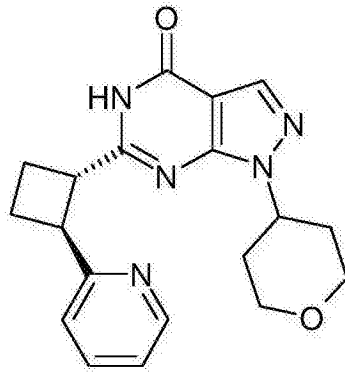
及其药学上可接受的盐。

8. 如权利要求 1 的化合物,其中该化合物为



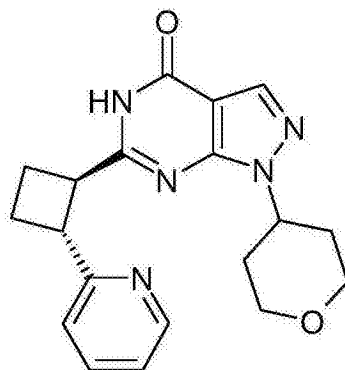
及其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求 1 的化合物,其中该化合物为



及其药学上可接受的盐。

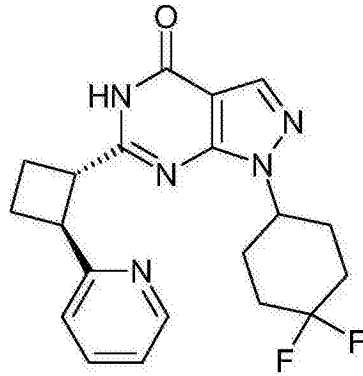
10. 如权利要求 1 的化合物,其中该化合物为





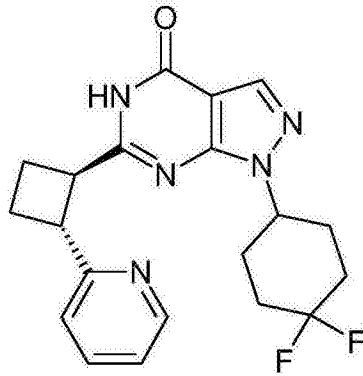
及其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求 1 的化合物,其中该化合物为



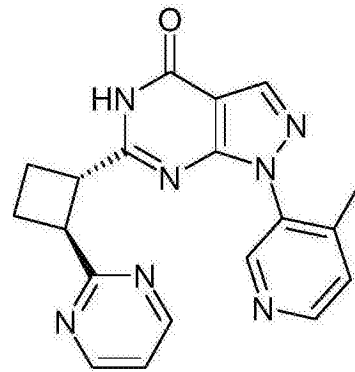
及其药学上可接受的盐。

12. 如权利要求 1 的化合物,其中该化合物为



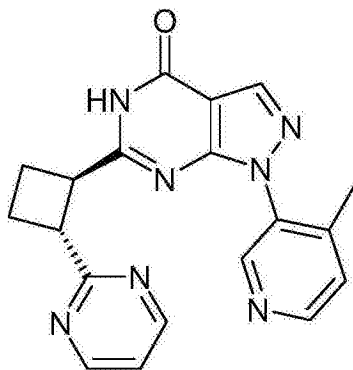
及其药学上可接受的盐。

13. 如权利要求 1 的化合物,其中该化合物为



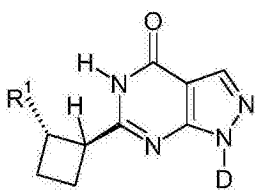
及其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求 1 的化合物,其中该化合物为

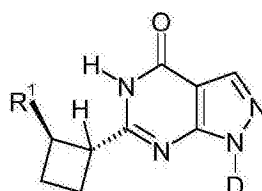


及其药学上可接受的盐。

15. 如权利要求 1 至 14 中任一项的化合物,其中该化合物选自式 (IIc) 及式 (IId) 的化合物



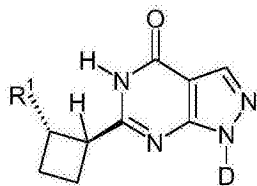
(IIc),



(IIId),

其中 R<sup>1</sup>及 D 如权利要求 1 至 14 中任一项所定义,  
及其药学上可接受的盐。

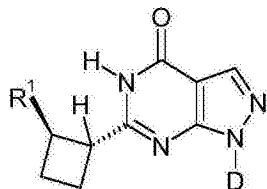
16. 根据权利要求 1 至 14 中的任一项的化合物,其中该化合物选自如式 (IIc) 的化合物



(IIc),

R<sup>1</sup>和 D 如权利要求 1 至 14 中任一项所定义  
及其药学上可接受的盐。

17. 根据权利要求 1 至 14 中的任一项的化合物,其中该化合物选自如式 (IIId) 的化合物



(IIId),

R<sup>1</sup>和 D 如权利要求 1 至 14 中任一项所定义  
及其药学上可接受的盐。

18. 权利要求 1 至 17 中任一项的化合物在制备用于抑制 PDE9 的药物中的用途。

19. 权利要求 1 至 17 中任一项的化合物在制备用于以下用途的药物中的用途:

- (a) 用于治疗 CNS 疾病,
- (b) 用于可通过抑制 PDE9 达成的疾病治疗,

(c) 用于治疗选自以下的病症：与选自知觉、注意力、认知、学习或记忆的疾病或病症有关的认知损害、年龄相关性记忆丧失、血管性痴呆、颅脑外伤、中风、中风后发生的痴呆、外伤后痴呆、一般性注意力损害、儿童注意力损害伴学习及记忆问题、阿尔茨海默病、路易体痴呆；额叶变性痴呆；皮质基底节变性痴呆、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿病、多发性硬化、丘脑变性、库贾氏痴呆、HIV 痴呆、精神分裂症、科尔萨科夫精神病或与抑郁症或双相情感障碍有关的认知损害，

(d) 用于治疗阿尔茨海默病或与阿尔茨海默病有关的认知损害，

(e) 用于治疗精神分裂症或与精神分裂症有关的认知损害，

(f) 用于治疗癫痫或与癫痫有关的认知损害，

(g) 用于治疗选自以下的疾病或病症：睡眠障碍、双相情感障碍、代谢综合征、肥胖症、糖尿病、高血糖症、血脂异常、葡萄糖耐量降低或睾丸、脑、小肠、骨骼肌、心脏、肺、胸腺或脾的疾病。

20. 权利要求 1 至 17 中任一项的化合物在制备治疗选自以下的病症的药物中的用途：皮克氏综合征、帕金森病、进行性核性麻痹、伴有痴呆的精神分裂症、颞叶癫痫。

21. 权利要求 1 至 17 中任一项的化合物在制备用于治疗与知觉、注意力、学习或记忆有关的认知损害的药物中的用途。

22. 权利要求 1 至 17 中任一项的化合物在制备用于治疗作为另一基础潜伏疾病的症状的与知觉、注意力、学习或记忆有关的认知损害的药物中的用途。

23. 权利要求 1 至 17 中任一项的化合物在制备用于增进与知觉、注意力、学习或记忆有关的认知技能的药物中的用途。

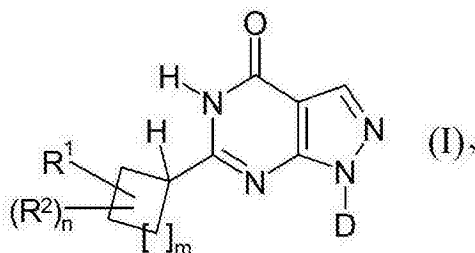
24. 药物组合物，其包含如权利要求 1 至 17 中任一项的化合物及药物载体。

## 6-环烷基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮衍生物 及其作为 PDE9A 抑制剂的用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及式 (I) 的新的吡唑并嘧啶酮

[0002]



[0003] 其中  $R^1$  为 5 元或 6 元芳香性杂芳基,  $R^2$  为任选的取代基, D 为任选取代的环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或 2-、3- 或 4- 吡啶基,  $m=1$  或 2 且  $n$  为 0、1 或 2。

[0004] 这些新的化合物分别用作药物的活性实体或用于药物的制备, 尤其用于治疗涉及知觉、注意力、学习或记忆缺陷的病症的药物的制备。这些病症可与例如阿尔茨海默病、精神分裂症及其它疾病有关。这些新的化合物还例如用于制备药物和 / 或用于治疗这些疾病, 尤其用于与该疾病有关的认知损害。本发明化合物显示出 PDE9 抑制特性。

### 背景技术

[0005] 磷酸二酯酶 9A (PDE9A) 的抑制是当前寻找治疗由 CNS 疾病 (如阿尔茨海默病、精神分裂症及其它疾病) 或由任何其它脑神经退化过程引起的认知障碍的新的可行途径的构想之一。本发明提供了根据此构想的新化合物。

[0006] 磷酸二酯酶 9A 是磷酸二酯酶大家族的成员之一。这些酶调节环核苷酸 5'-3' 环单磷酸腺苷 (cAMP) 及 5'-3' 环单磷酸鸟苷 (cGMP) 的含量。这些环核苷酸 (cAMP 及 cGMP) 是重要的第二信使, 因此在细胞信号转导级联中有着核心作用。其每种尤其可用于, 但非专属用于再活化蛋白激酶。由 cAMP 活化的蛋白激酶称为蛋白激酶 A (PKA), 且由 cGMP 活化的蛋白激酶称为蛋白激酶 G (PKG)。活化的 PKA 和 PKG 又能够磷酸化许多细胞效应蛋白 (如离子通道、G 蛋白偶联受体、结构蛋白、转录因子)。因此, 第二信使 cAMP 及 cGMP 有可能控制多种器官中的多种生理过程。然而, 环核苷酸还能够直接作用于效应分子。因此, 如已知 cGMP 能够直接作用于离子通道且因此能够影响细胞离子浓度 (参见 Wei et al., Prog. Neurobiol., 1998, 56, 37-64)。磷酸二酯酶 (PDE) 是 cAMP 和 cGMP 的活性的控制机制, 因此又是相应生理过程的控制机制。PDEs 将环单磷酸酯水解为失活的单磷酸酯 AMP 及 GMP。目前, 基于相应基因序列同源性, 已定义了 11 个 PDE 家族。同一家族内的各个 PDE 基因按字母来区分 (如 PDE1A 及 PDE1B)。若同一基因内还存在不同剪接变体 (splice variant), 则由字母后的额外编号指示 (如 PDE1A1)。

[0007] 1998 年, 人类 PDE9A 被克隆并测序。与其它 PDEs 的氨基酸一致性不超过 34% (PDE8A) 且从不小于 28% (PDE5A)。由于米-曼常数 (Michaelis-Menten constant) ( $K_m$ )

为 170 纳摩尔浓度 (nM), 所以 PDE9A 对 cGMP 具有高亲和力。此外, PDE9A 对 cGMP 具有选择性 (cAMP 的  $K_m=230$  微摩尔浓度 ( $\mu\text{m}$ ))。PDE9A 不具有 cGMP 结合域, 表明酶活性不由 cGMP 调节。蛋白印迹分析中显示 PDE9A 在人类中尤其表达于睾丸、脑、小肠、骨骼肌、心脏、肺、胸腺及脾中。发现最高表达于脑、小肠、肾、前列腺、结肠及脾中 (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273(25), 15559-15564; Wang et al., Gene, 2003, 314, 15-27)。人类 PDE9A 的基因位于染色体 21q22.3 上且包含 21 个外显子。已鉴定 PDE9A 的 4 个替代性剪接变体 (Guipponi et al., Hum. Genet., 1998, 103, 386-392)。传统 PDE 抑制剂不抑制人类 PDE9A。因此, 浓度高达 100 微摩尔浓度 ( $\mu\text{m}$ ) 的 IBMX、双嘧达莫、SKF94120、咯利普兰及长春西汀对分离的酶不显示抑制作用。已证明扎普司特的  $IC_{50}$  为 35 微摩尔浓度 ( $\mu\text{m}$ ) (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273(25), 15559-15564)。

[0008] 1998 年, Soderling 等人 (J. Biol. Chem., 1998, 273(19), 15553-15558) 克隆并测序了鼠类 PDE9A。与人类形式类似, 鼠类 PDE9A 对 cGMP 具有高亲和力, 其中  $K_m$  为 70 纳摩尔浓度 (nM)。发现尤其高度表达于小鼠肾、脑、肺及肝中。鼠类 PDE9A 还受浓度低于 200 微摩尔的 IBMX 抑制; 扎普司特的  $IC_{50}$  为 29 微摩尔浓度 (Soderling et al., J. Biol. Chem., 1998, 273(19), 15553-15558)。已发现 PDE9A 高度表达于大鼠脑的一些区域中。这些区域包括嗅球、海马区、皮层、基底神经节及基底前脑 (Andreeva et al., J. Neurosci., 2001, 21(22), 9068-9076)。海马区、皮层及基底前脑尤其在学习及记忆过程中发挥重要作用。如上所述, PDE9A 的特征在于对 cGMP 具有特别高的亲和力。因此, 与 PDE2A ( $K_m=10$  微摩尔浓度 ( $\mu\text{m}$ )): Martins et al., J. Biol. Chem., 1982, 257, 1973-1979)、PDE5A ( $K_m=4$  微摩尔浓度 ( $\mu\text{m}$ )): Francis et al., J. Biol. Chem., 1980, 255, 620-626)、PDE6A ( $K_m=17$  微摩尔浓度 ( $\mu\text{M}$ )): Gillespie 及 Beavo, J. Biol. Chem., 1988, 263(17), 8133-8141) 及 PDE11A ( $K_m=0.52$  微摩尔浓度 ( $\mu\text{M}$ )): Fawcett et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2000, 97(7), 3702-3707) 不同, PDE9A 甚至在低生理浓度下还具有活性。与 PDE2A (Murashima et al., Biochemistry, 1990, 29, 5285-5292) 不同, PDE9A 的催化活性不因 cGMP 而增加, 因为其不具有 GAF 域 (cGMP 结合域, PDE 活性经该结合域而异位增加) (Beavo et al., Current Opinion in Cell Biology, 2000, 12, 174-179)。因此, PDE9A 抑制剂可引起基线 cGMP 浓度增加。

[0009] 此概述显然表明 PDE9A 以特有且独特的方式参与特定生理过程, 从而在特性上区分 PDE9A 与其它 PDE 家族成员中任一者的作用。

[0010] W02004/099210 公开了为 PDE9 抑制剂的 6-芳基甲基取代的吡唑并嘧啶酮。

[0011] W02004/099211 公开了 6-环基 (cyclyl) 甲基-及 6-烷基甲基取代的吡唑并嘧啶及其用于增进认知、注意力等的用途。

[0012] DE10238722 公开了 PDE9A 抑制剂用于增进认知、注意力的用途。

[0013] W02004/018474 公开了被苯基取代的吡唑并嘧啶及其用于增进知觉、注意力、学习和 / 或记忆的用途。

[0014] W02004/026876 公开了被烷基取代的吡唑并嘧啶及其用于增进知觉、注意力、学习能力和 / 或记忆能力 (memory performance) 的用途。

[0015] W02004/096811 公开了杂环双环作为 PDE9 抑制剂用于治疗糖尿病 (包括 1 型及 2 型糖尿病)、高血糖症、血脂异常、葡萄糖耐量降低、代谢综合征和 / 或心血管疾病。

[0016] W02009068617 公开了在 6 位上具有取代的苯基甲基-或吡啶基-甲基的衍生自吡

唑并嘧啶酮的 PDE9 抑制化合物。

[0017] W02010112437 公开了在 6 位上具有被苯基或杂芳基取代的芳基甲基 - 或杂芳基 - 甲基的衍生自吡唑并嘧啶酮的 PDE9 抑制化合物。

[0018] W02009/121919 公开了在 1 位上具有非芳香杂环基（其中之一为四氢吡喃基）的衍生自吡唑并嘧啶酮的 PDE9 抑制剂。

[0019] W02010/026214 公开了在 1 位上具有环烷基或环烯基（其中之一为 4, 4- 二氟环己基）的衍生自吡唑并嘧啶酮的 PDE9 抑制剂。

[0020] 一些现有技术涉及化学核苷衍生物。例如 W02002/057425, 其公开了为 RNA 依赖性 RNA 病毒聚合酶抑制剂的核苷衍生物 ; 或 W02001/060315, 其公开了用于治疗丙型肝炎感染的核苷衍生物 ; 或 EP679657, 其公开作为核糖核苷类似物的化合物 ; 或 US2002058635, 其公开了嘌呤 L- 核苷化合物, 其中嘌呤环及碳水化合物环（戊糖环）二者均被修饰、官能化或二者。因此碳水化合物环（例如）必定显示出至少一个酯化的羟基。

[0021] W02005/051944 公开了含有氧杂环丁烷的核苷, 其用于治疗与核苷类似物相关的疾病, 如与细胞增殖及感染相关的疾病。

[0022] W02006/084281 公开了具有磺酰胺部分的 E1 活化酶抑制剂。

[0023] W01998/40384 公开了吡唑并嘧啶酮, 其为 PDE1、PDE2 及 PDE5 抑制剂并可用于治疗心血管及脑血管疾病以及泌尿生殖系统疾病。

[0024] CH396924、CH396925、CH396926、CH396927、DE1147234、DE1149013 描述了具有冠状动脉扩张作用且可用于治疗心肌血流紊乱的吡唑并嘧啶。

[0025] US3732225 描述了具有消炎且降低血糖的作用的吡唑并嘧啶。

[0026] DE2408906 描述了可用作治疗如水肿的抗菌剂及消炎剂的苯乙烯基吡唑并嘧啶酮。

[0027] 发明目的

[0028] 吡唑并嘧啶酮取代模式的变化引起与生物活性相关的所关注的变化、针对不同靶酶的亲和力的个别变化。

[0029] 因此, 本发明目的之一在于提供如本文、尤其权利要求中描述的有效调节 PDE9A 的化合物以达成开发药物的目的, 尤其在可经 PDE9A 调节达成治疗的疾病或病症方面。

[0030] 本发明另一目的在于提供适用于制备用于治疗 CNS 疾病的药物化合物。

[0031] 本发明又一目的在于提供显示有利安全性概况的化合物。

[0032] 本发明另一目的在于提供化合物, 其具有偏好 PDE9A 抑制胜过其它 PDE 家族成员及其它药理学靶标的有利选择性特性, 且因此可提供优势。

[0033] 另一目的在于提供一种不仅可用于治疗还可用于预防或改善相应疾病或病症的药物。

[0034] 本发明还提供一种药物组合物, 其包含本文、尤其权利要求中描述的化合物及药学上可接受的载体。

[0035] 本发明还提供一种治疗需要该治疗的哺乳动物（优选为人）的任何如本文所述的病症的方法, 其包含向哺乳动物给予治疗有效量的如本文（尤其权利要求）中描述的化合物。

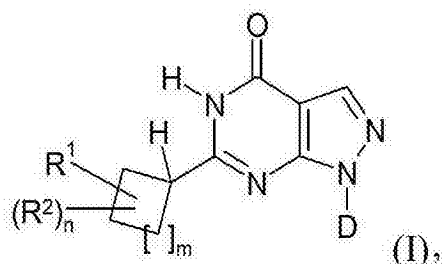
[0036] 本发明还提供一种如本文（尤其权利要求）中描述的化合物, 其用于通过疗法治

疗人或动物体的方法。

[0037] 发明详述

[0038] 本发明化合物的特征在于通式 (I)：

[0039]



[0040] 其中

[0041]  $R^1$ : 为 5 元或 6 元杂芳基, 其中 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个、2 个或 3 个环原子为彼此独立地选自 N、O 或 S 的杂原子,

[0042] 其中该 5 元或 6 元芳香性杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、HO-、NC-、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 、甲基、 $H_2N-$  及  $(CH_3)_2N-$ ;

[0043]  $R^2$ : 选自氟、NC-、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$  及甲基, 优选为氟、NC-、 $F_3C-$  及甲基;

[0044] D: 选自环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-、3- 及 4- 吡啶基,

[0045] 其中环戊基及环己基任选地被 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、NC-、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$  及  $FH_2C-$ ;

[0046] 其中四氢呋喃基及四氢吡喃基任选地被 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、NC-、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$  及  $FH_2C-$ ;

[0047] 其中吡啶基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、NC-、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 、 $F_3C-CH_2-$ 、 $C_{1-6}$ -烷基- 及  $C_{3-7}$ -环烷基;

[0048] m: 选自 1 或 2, 优选为 1;

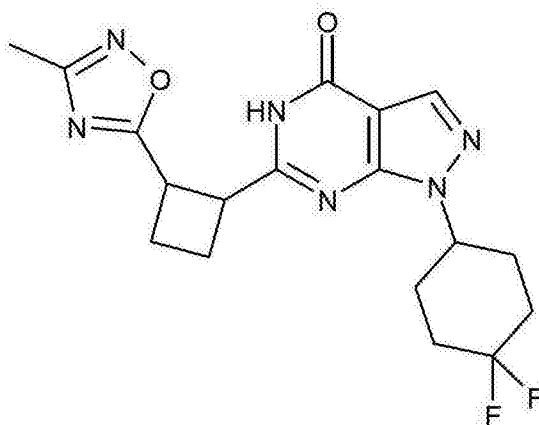
[0049] n: 选自 0、1 或 2, 优选为 0 或 1, 更优选为 0,

[0050] 其中若  $n=2$ , 则这两个  $R^2$  基团彼此独立地进行选择;

[0051] 及其盐, 优选为药学上可接受的盐、其溶剂合物以及其上述盐的溶剂合物;

[0052] 条件为该化合物不为以下噁二唑基-衍生物

[0053]



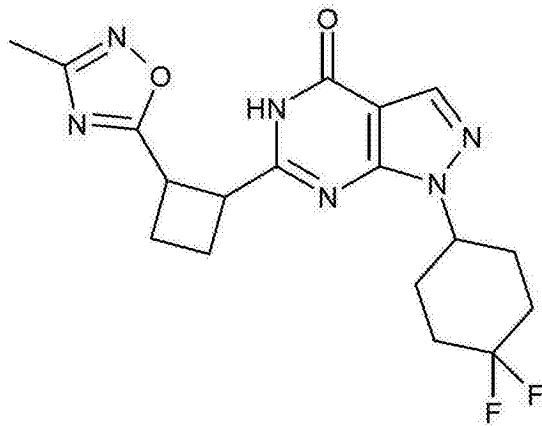
[0054] 无论其为任何可能的立体异构体或其全部或一些立体异构体的混合物或其盐或其溶剂合物或为其盐的溶剂合物形式。

[0055] 此实施方式为本发明的实施方式 1。

[0056] 关于上文条件的定义：应当理解，在通篇本说明书中，化合物的该定义、具体而言

[0057] “以下噁二唑基-衍生物

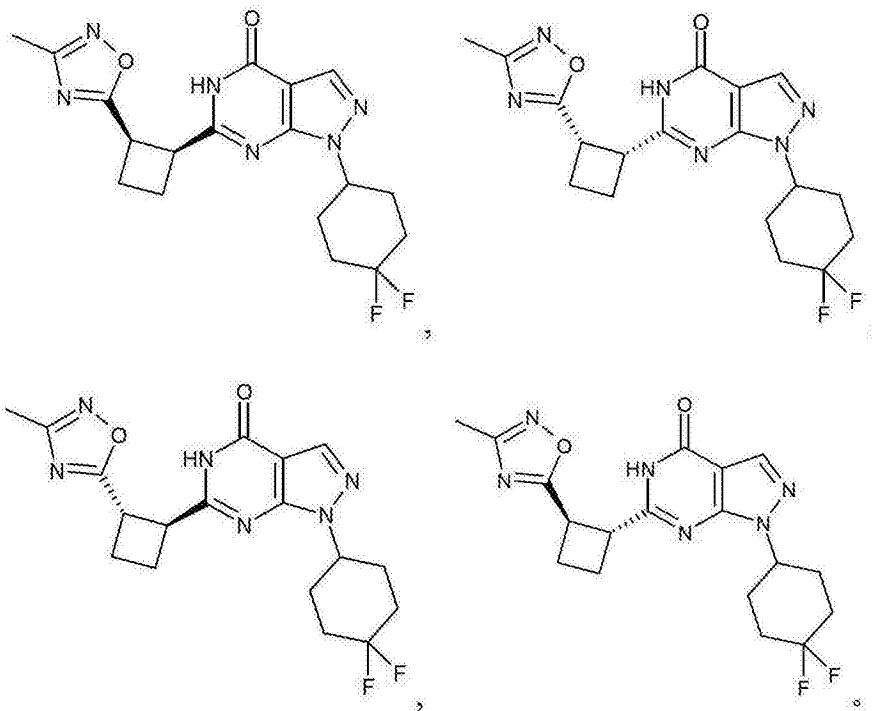
[0058]



无论其为任何可能的立体异构体或为其

全部或一些立体异构体的混合物形式”，包括以下立体异构体以及这些化合物的混合物：

[0059]



[0060] 本发明的实施方式 2：本发明的另一实施方式涉及通式 (I) 化合物，其中

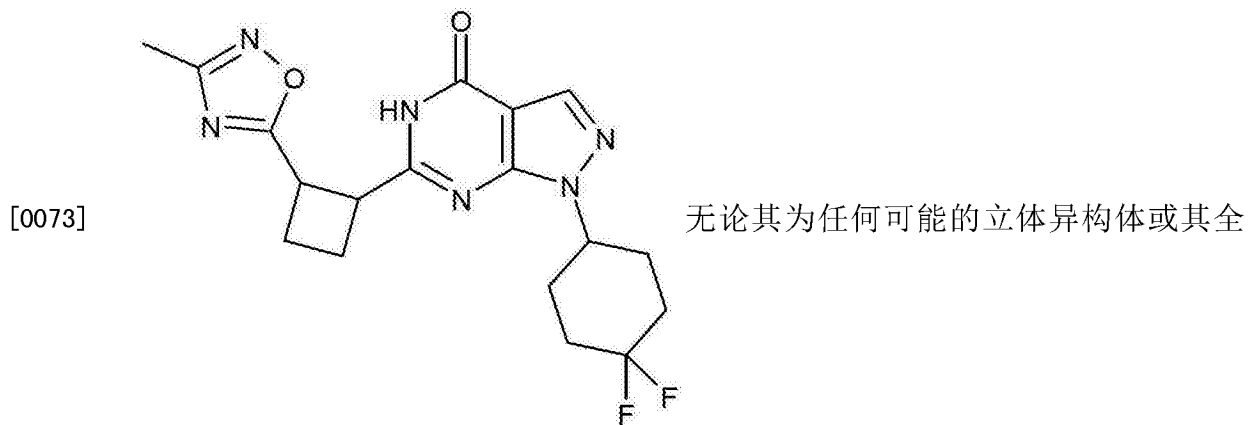
[0061]  $R^1$ ：为 5 元或 6 元杂芳基，其中 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个、2 个或 3 个环原子为彼此独立地选自 N、O 或 S 的杂原子，

[0062] 其中该 5 元或 6 元芳香性杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个或 2 个取代基取代，其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、 $NC-$ 、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 、甲基、 $H_2N-$  及  $(CH_3)_2N-$ ；

[0063]  $R^2$ ：选自氟、 $NC-$ 、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$  及甲基，优选为氟、 $NC-$ 、 $F_3C-$  及甲基；



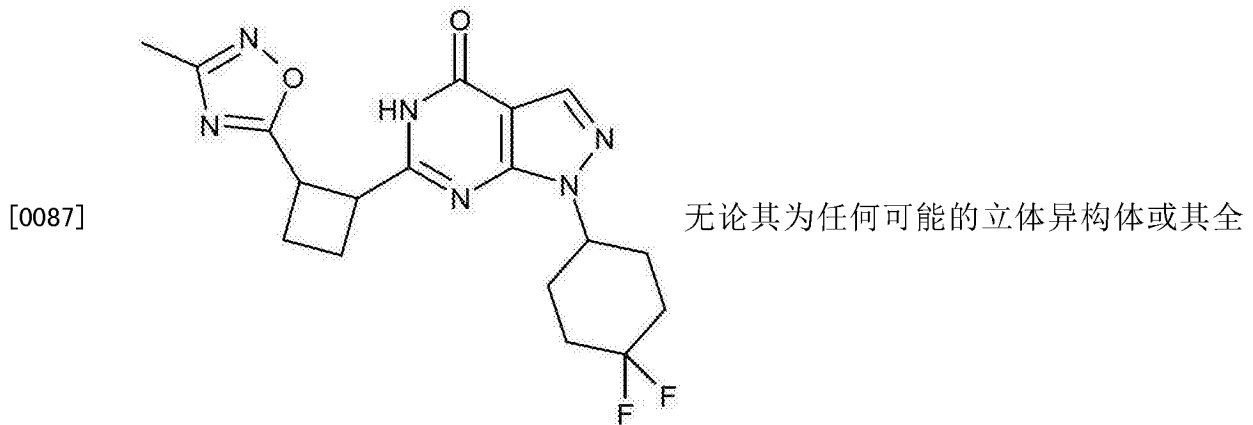
- [0064] D:选自环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-、3- 及 4- 吡啶基，
- [0065] 其中环戊基及环己基任选地被 1 个或 2 个取代基取代，其中所述取代基可彼此独立地选自氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$  及  $FH_2C-$ ；
- [0066] 其中四氢呋喃基及四氢吡喃基任选地被 1 个或 2 个取代基取代，其中所述取代基可彼此独立地选自氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$  及  $FH_2C-$ ；
- [0067] 其中吡啶基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个、2 个或 3 个、更优选地 1 个或 2 个取代基取代，其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、 $NC-$ 、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 、 $F_3C-CH_2-$ 、 $C_{1-6}$ -烷基- 及  $C_{3-7}$ -环烷基；
- [0068] m:选自 1 或 2, 优选地 m 为 1；
- [0069] n:选自 0、1 或 2, 优选地 n 为 0 或 1, 更优选地 n 为 0，
- [0070] 其中若  $n=2$ , 则这两个  $R^2$ 基团彼此独立地进行选择；
- [0071] 及其盐, 优选为药学上可接受的盐、其溶剂合物以及其上述盐的溶剂合物；
- [0072] 条件为该化合物不为以下噁二唑基- 衍生物



部或一些立体异构体的混合物或其盐或其溶剂合物或为其盐的溶剂合物形式。

- [0074] 本发明的实施方式 3: 本发明的另一实施方式涉及通式 (I) 化合物, 其中
- [0075]  $R^1$ : 为 5 元杂芳基, 其中 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个、2 个或 3 个、更优选地 2 个或 3 个环原子为彼此独立地选自 N、O 或 S 的杂原子,
- [0076] 其中该 5 元芳香性杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、 $NC-$ 、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 、甲基、 $H_2N-$  及  $(CH_3)_2N-$ ；
- [0077]  $R^2$ : 选自氟、 $NC-$ 、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$  及 甲基, 优选为氟、 $NC-$ 、 $F_3C-$  及 甲基；
- [0078] D: 选自环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-、3- 及 4- 吡啶基，
- [0079] 其中环戊基及环己基任选地被 1 个或 2 个取代基取代，其中所述取代基可彼此独立地选自氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$  及  $FH_2C-$ ；
- [0080] 其中四氢呋喃基及四氢吡喃基任选地被 1 个或 2 个取代基取代，其中所述取代基可彼此独立地选自氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$  及  $FH_2C-$ ；
- [0081] 其中吡啶基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个、2 个或 3 个、更优选地 1 个或 2 个取代基取代，其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、 $NC-$ 、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 、 $F_3C-CH_2-$ 、 $C_{1-6}$ -烷基- 及  $C_{3-7}$ -环烷基；

- [0082] m:选自 1 或 2, 优选地 m 为 1;
- [0083] n:选自 0、1 或 2, 优选地 n 为 0 或 1, 更优选地 n 为 0,
- [0084] 其中若 n=2, 则这两个 R<sup>2</sup>基团彼此独立地进行选择;
- [0085] 及其盐, 优选为药学上可接受的盐、其溶剂合物以及其上述盐的溶剂合物;
- [0086] 条件为该化合物不为以下噁二唑基-衍生物



部或一些立体异构体的混合物或其盐或其溶剂合物或为其盐的溶剂合物形式。

[0088] 本发明的实施方式 4: 本发明的另一实施方式涉及通式 (I) 化合物, 其中

[0089] R<sup>1</sup>: 为 6 元杂芳基, 其中 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个、2 个或 3 个、更优选地 2 个或 3 个环原子为彼此独立地选自 N、O 或 S 的杂原子,

[0090] 其中该 6 元芳香性杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、甲基、H<sub>2</sub>N- 及 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-;

[0091] R<sup>2</sup>: 选自氟、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C- 及甲基, 优选为氟、NC-、F<sub>3</sub>C- 及甲基;

[0092] D: 选自环戊基、环己基、四氢咪喃基、四氢吡喃基、2-、3- 及 4- 吡啶基,

[0093] 其中环戊基及环己基任选地被 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C- 及 FH<sub>2</sub>C-;

[0094] 其中四氢咪喃基及四氢吡喃基任选地被 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C- 及 FH<sub>2</sub>C-;

[0095] 其中吡啶基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个、2 个或 3 个、更优选地 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-、C<sub>1-6</sub>- 烷基- 及 C<sub>3-7</sub>- 环烷基;

[0096] m: 选自 1 或 2, 优选地 m 为 1;

[0097] n: 选自 0、1 或 2, 优选地 n 为 0 或 1, 更优选地 n 为 0,

[0098] 其中若 n=2, 则这两个 R<sup>2</sup>基团彼此独立地进行选择;

[0099] 及其盐, 优选为药学上可接受的盐、其溶剂合物以及其上述盐的溶剂合物。

[0100] 本发明的实施方式 5: 本发明的另一实施方式涉及通式 (I) 化合物, 其中

[0101] R<sup>1</sup>: 为杂芳基, 其选自噁二唑基、噁二唑基、异噁二唑基、噻唑基、噻唑基、吡啶基及嘧啶基, 优选地该杂芳基选自噁二唑基、噁二唑基、异噁二唑基、噻唑基、噻唑基及嘧啶基,

[0102] 其中该杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个或 2 个取代基取代, 其

中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、甲基、H<sub>2</sub>N- 及 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-；

[0103] R<sup>2</sup>:选自氟、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C- 及甲基, 优选为氟、NC-、F<sub>3</sub>C- 及甲基；

[0104] D:选自环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-、3- 及 4- 吡啶基,

[0105] 其中环戊基及环己基任选地被 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C- 及 FH<sub>2</sub>C-；

[0106] 其中四氢呋喃基及四氢吡喃基任选地被 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C- 及 FH<sub>2</sub>C-；

[0107] 其中吡啶基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个、2 个或 3 个、更优选地 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-、C<sub>1-6</sub>- 烷基 - 及 C<sub>3-7</sub>- 环烷基；

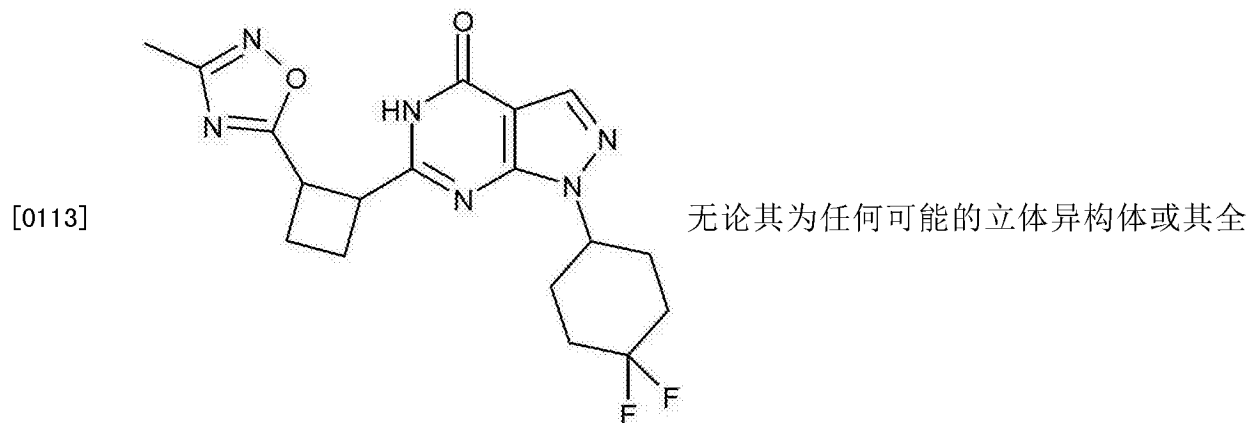
[0108] m:选自 1 或 2, 优选地 m 为 1；

[0109] n:选自 0、1 或 2, 优选地 n 为 0 或 1, 更优选地 n 为 0,

[0110] 其中若 n=2, 则这两个 R<sup>2</sup>基团彼此独立地进行选择；

[0111] 及其盐, 优选为药学上可接受的盐、其溶剂合物以及其上述盐的溶剂合物；

[0112] 条件为该化合物不为以下噁二唑基 - 衍生物



部或一些立体异构体的混合物或其盐或其溶剂合物或为其盐的溶剂合物形式。

[0114] 本发明的实施方式 6: 本发明的另一实施方式涉及通式 (I) 化合物, 其中

[0115] R<sup>1</sup>:为杂芳基, 其选自噁二唑基、1, 2, 3- 噁二唑基、1, 3, 4- 噁二唑基、1, 2, 5- 噁二唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基及嘧啶基, 优选地该杂芳基选自噁二唑基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基及嘧啶基,

[0116] 其中该杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、甲基、H<sub>2</sub>N- 及 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-；

[0117] R<sup>2</sup>:选自氟、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C- 及甲基, 优选为氟、NC-、F<sub>3</sub>C- 及甲基；

[0118] D:选自环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-、3- 及 4- 吡啶基,

[0119] 其中环戊基及环己基任选地被 1 个或 2 个选自以下的取代基取代: 氟、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C- 及 FH<sub>2</sub>C-；

[0120] 其中四氢呋喃基及四氢吡喃基可任选彼此独立地被 1 个或 2 个取代基取代, 其中所述取代基可彼此独立地选自氟、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C- 及 FH<sub>2</sub>C-；

[0121] 其中吡啶基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个、2 个或 3 个、更优选地 1 个或 2 个取代基取代,其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-、C<sub>1-6</sub>-烷基-及 C<sub>3-7</sub>-环烷基;

[0122] m:选自 1 或 2,优选地 m 为 1;

[0123] n:选自 0、1 或 2,优选地 n 为 0 或 1,更优选地 n 为 0,

[0124] 其中若 n=2,则这两个 R<sup>2</sup>基团彼此独立地进行选择;

[0125] 及其盐,优选为药学上可接受的盐、其溶剂合物以及其上述盐的溶剂合物。

[0126] 本发明的实施方式 7:本发明的实施方式 7 涉及在所有方面与实施方式 6 对应的化合物,除了

[0127] R<sup>1</sup>:为杂芳基,其选自噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基及嘧啶基,优选地该杂芳基选自噻二唑基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基及嘧啶基,

[0128] 其中该杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个或 2 个取代基取代,其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、甲基、H<sub>2</sub>N- 及 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-。

[0129] 本发明的实施方式 8:本发明的另一实施方式涉及通式 (I) 化合物,其中

[0130] R<sup>1</sup>:为杂芳基,其选自 [1,3,4] 噻二唑 -2- 基、异噻唑 -5- 基、噻唑 -5- 基 -、噻唑 -2- 基、吡啶 -2- 基及嘧啶 -2- 基,优选地该杂芳基选自 [1,3,4] 噻二唑 -2- 基、异噻唑 -5- 基、噻唑 -5- 基 -、噻唑 -2- 基及嘧啶 -2- 基,

[0131] 其中该杂芳基任选地被 1 个或 2 个取代基取代,其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、CN-、甲基及 H<sub>2</sub>N-;

[0132] R<sup>2</sup>:选自氟、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C- 及甲基,优选为氟、NC-、F<sub>3</sub>C- 及甲基;

[0133] D:选自环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-、3- 及 4- 吡啶基,

[0134] 其中环戊基及环己基任选地被 1 个或 2 个取代基取代,其中所述取代基可彼此独立地选自氟、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C- 及 FH<sub>2</sub>C-;优选地被氟取代;

[0135] 其中四氢呋喃基及四氢吡喃基任选地被 1 个或 2 个取代基取代,其中所述取代基可彼此独立地选自氟、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C- 及 FH<sub>2</sub>C-;

[0136] 其中吡啶基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个、2 个或 3 个、更优选地 1 个或 2 个取代基取代,其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、NC-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>- 及甲基;

[0137] 其中优选地 D 选自 4,4-二氟环己 -1- 基、四氢吡喃基 (其中优选为四氢吡喃 -4- 基) 及 4- 甲基 -3- 吡啶基;

[0138] m:选自 1 或 2,优选地 m 为 1;

[0139] n:选自 0、1 或 2,优选地 n 为 0 或 1,更优选地 n 为 0,

[0140] 其中若 n=2,则这两个 R<sup>2</sup>基团彼此独立地进行选择;

[0141] 及其盐,优选为药学上可接受的盐、其溶剂合物以及其上述盐的溶剂合物。

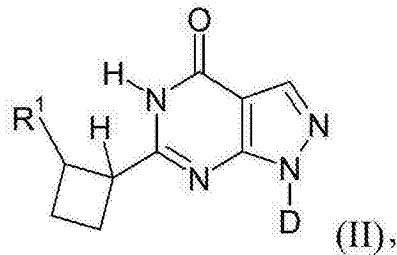
[0142] 本发明的实施方式 9 至 16:

[0143] 在上文所提及实施方式 1 至 8 中的任一实施方式中,优选的化合物由式 (II) 表

示：

[0144] 式 (II) 化合物

[0145]



[0146] 其中

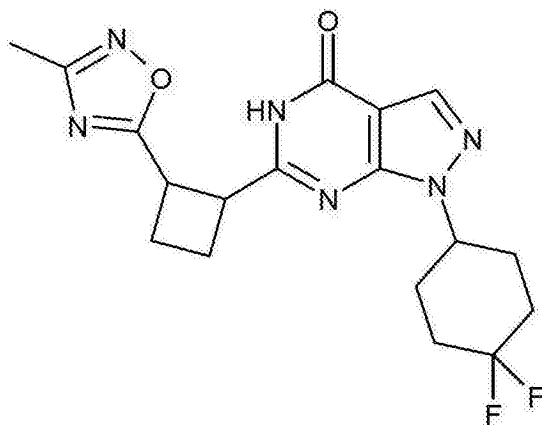
[0147] R<sup>1</sup>:如上述实施方式 1 至 8 中任一实施方式中所定义；

[0148] D 为 4,4-二氟环己基或四氢吡喃-4-基或 4-甲基-3-吡啶基,且这两个基团均不具有另外取代基；

[0149] 及其盐,优选为药学上可接受的盐、其溶剂合物以及其上述盐的溶剂合物；

[0150] 条件为该化合物不为以下嘧二唑基-衍生物

[0151]



无论其为任何可能的立体异构体或其全

部或一些立体异构体的混合物或其盐或其溶剂合物或为其盐的溶剂合物形式。

[0152] 式 (II) 的优选实施方式 9 至 16 衍生自式 (I) 的实施方式,其中：

[0153] 式 (I) 中的 m 为 1,由此相应的环烷基为环丁基；

[0154] 式 (I) 中的 n 为 0；

[0155] 式 (I) 中的 D 选自 4,4-二氟环己基(无另外取代基,即未被取代)及四氢吡喃-4-基(无另外取代基,即未被取代)及 4-甲基-3-吡啶基；

[0156] 使式 (I) 中的 R<sup>1</sup>连接至该上述环丁基(m=1)的 2 位,而该环丁基的 1 位为 D-取代的吡唑并嘧啶酮的 6 位的连接点。

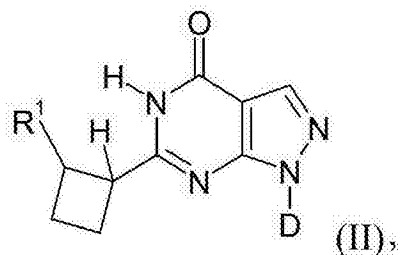
[0157] 相应的实施方式分别称为实施方式 9、10、11、12、13、14、15 及 16。

[0158] 实施方式 9 衍生自实施方式 1,实施方式 10 衍生自实施方式 2,实施方式 11 衍生自实施方式 3,实施方式 12 衍生自实施方式 4,实施方式 13 衍生自实施方式 6,实施方式 14 衍生自实施方式 6,实施方式 15 衍生自实施方式 7,实施方式 16 衍生自实施方式 7。

[0159] 本发明的实施方式 17 至 24：

[0160] 在上述实施方式 1 至 16 中的每一者中,更优选的化合物由式 (II) 表示：

[0161]



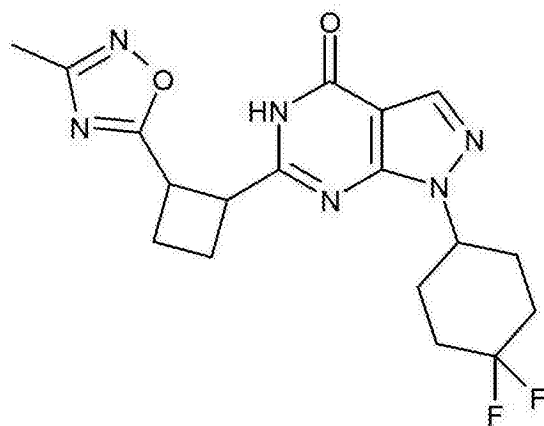
[0162] 其中

[0163] R<sup>1</sup>:如上述实施方式 1 至 8 中任一实施方式中所定义；

[0164] D 为 4, 4- 二氟环己基或四氢吡喃 -4- 基, 且这两个基团均不具有另外取代基；

[0165] 及其盐, 优选为药学上可接受的盐、其溶剂合物以及其上述盐的溶剂合物,

[0166] 条件为该化合物不为以下噁二唑基 - 衍生物



[0167]

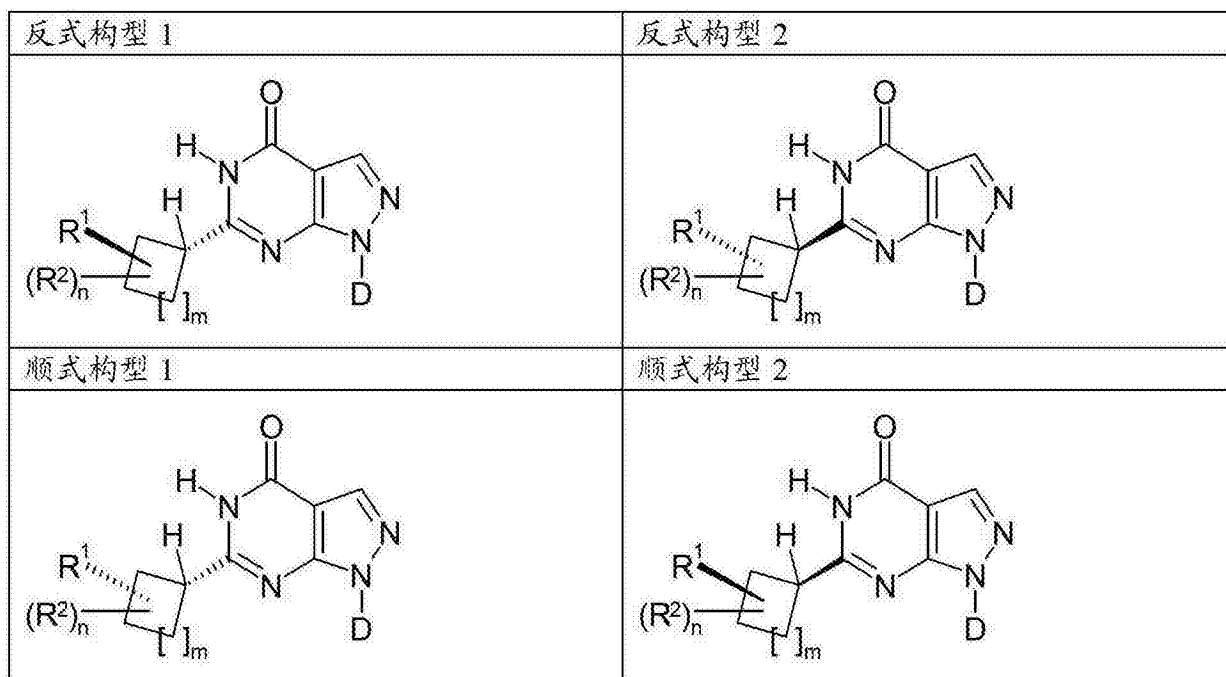
无论其为任何可能的立体异构体或其全

部或一些立体异构体的混合物或其盐或其溶剂合物或为其盐的溶剂合物形式。

[0168] 对于所有实施方式 1 至 24 : 吡唑并嘧啶酮基团的 6 位上的环烷基相对于该吡唑并嘧啶酮基团及取代基 R<sup>1</sup> 可呈顺式或反式构型。

[0169] 在该方面中, 本发明化合物可具有以下构型：

[0170]



[0171] 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $m$ 、 $n$  及  $D$  为如实施方式 1 至 8 中任一实施方式中所定义。

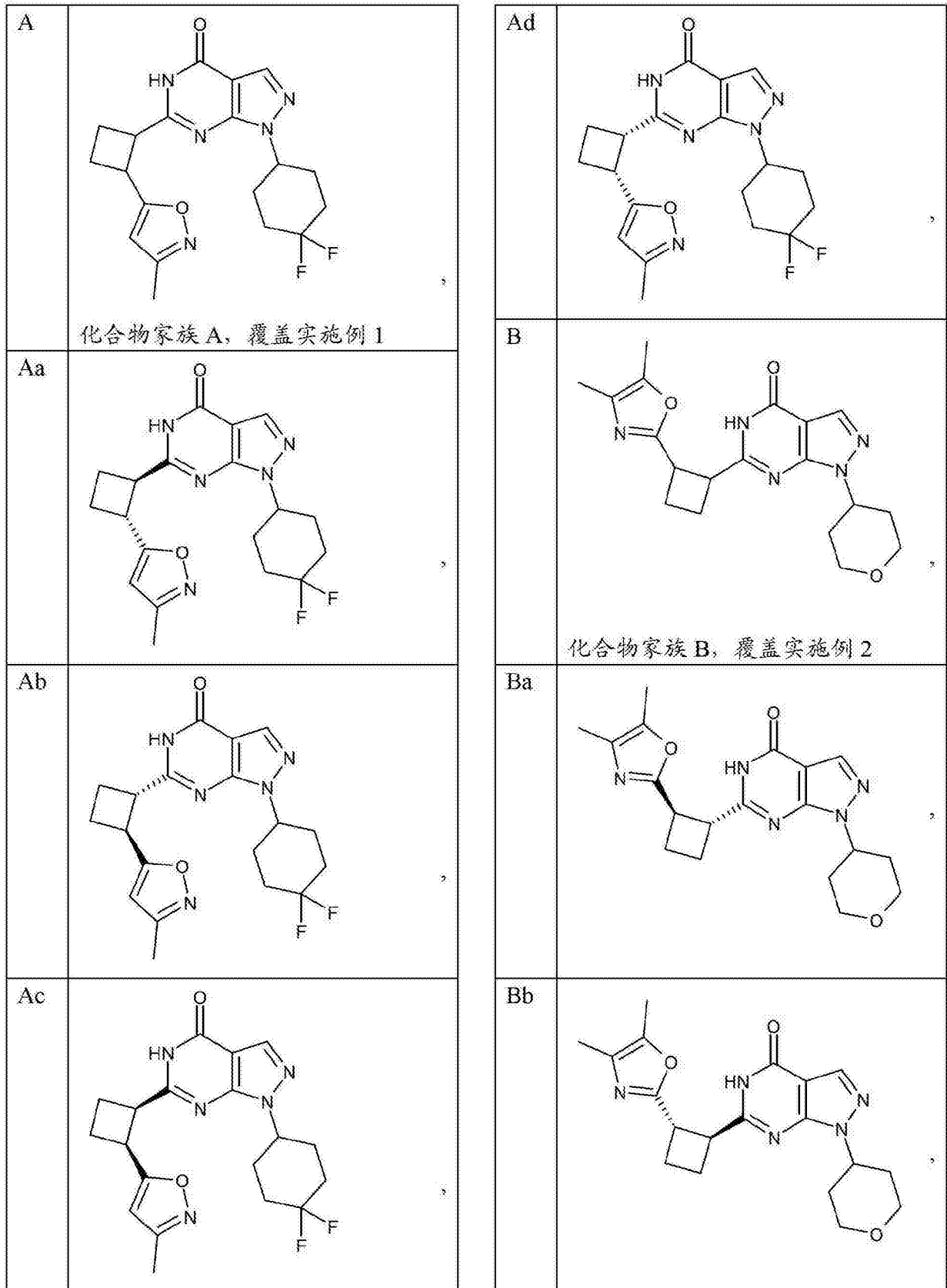
[0172] 这些在立体化学上定义的实施方式为本发明的又一方面。

[0173] 本发明的实施方式 25：

[0174] 在本发明上下文中，一种或多种化合物优选选自列于下表中的具体定义的物质的组。左栏含有字母代码以标识化合物家族，若不考虑立体化学特性，其为具有相同通用化学结构式的化合物组。

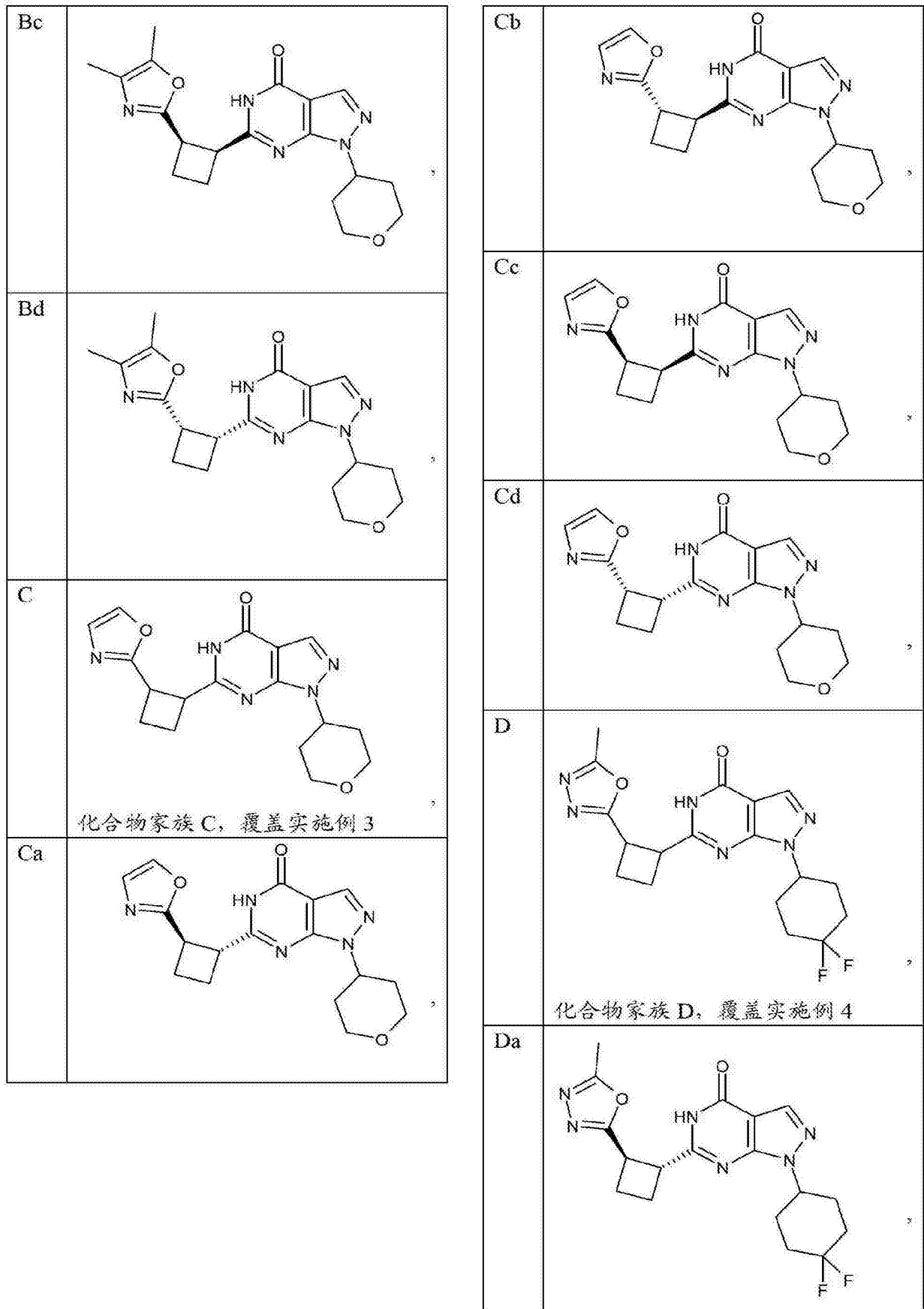
[0175] 物质表：

[0176]

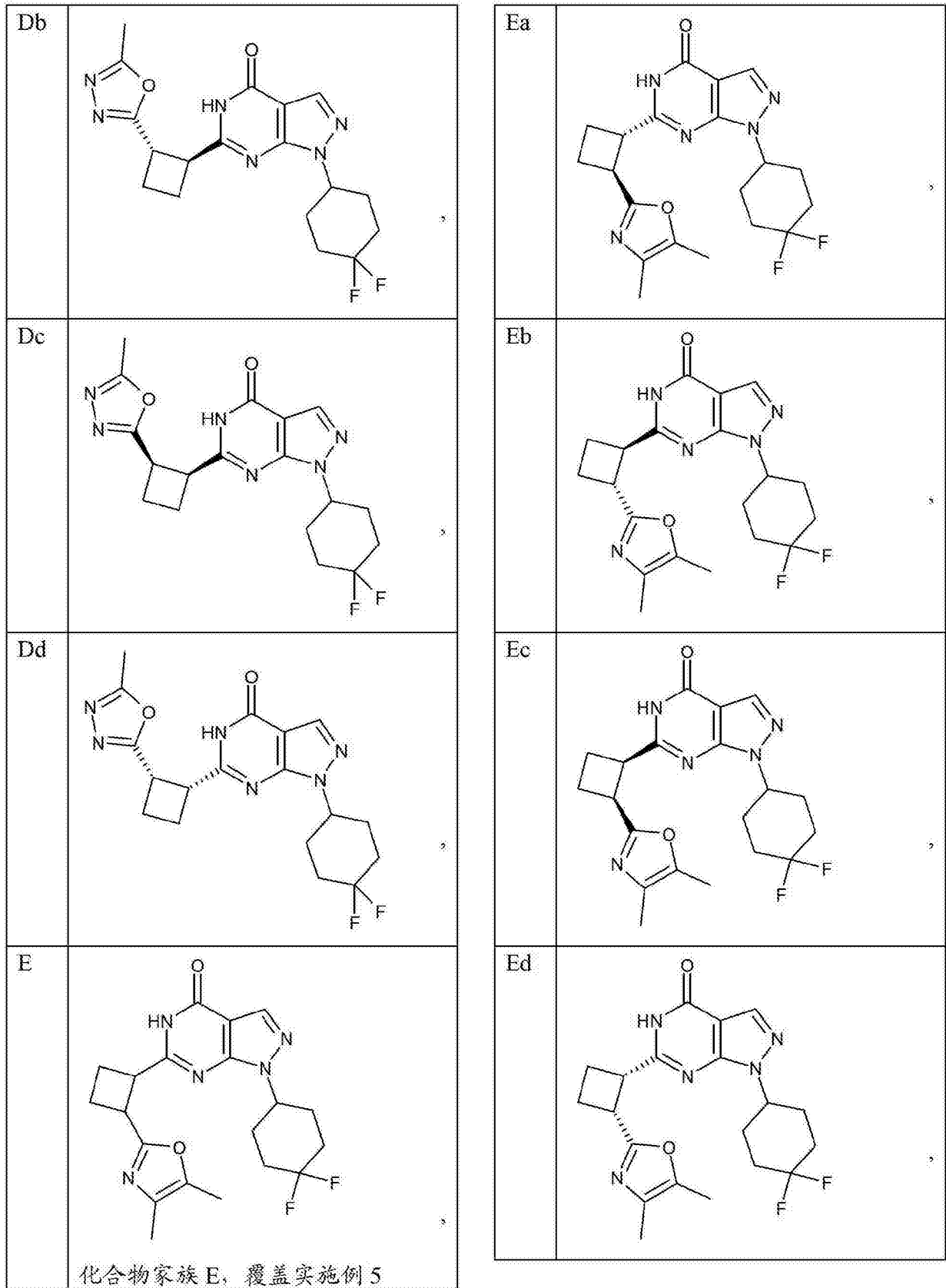


[0177]

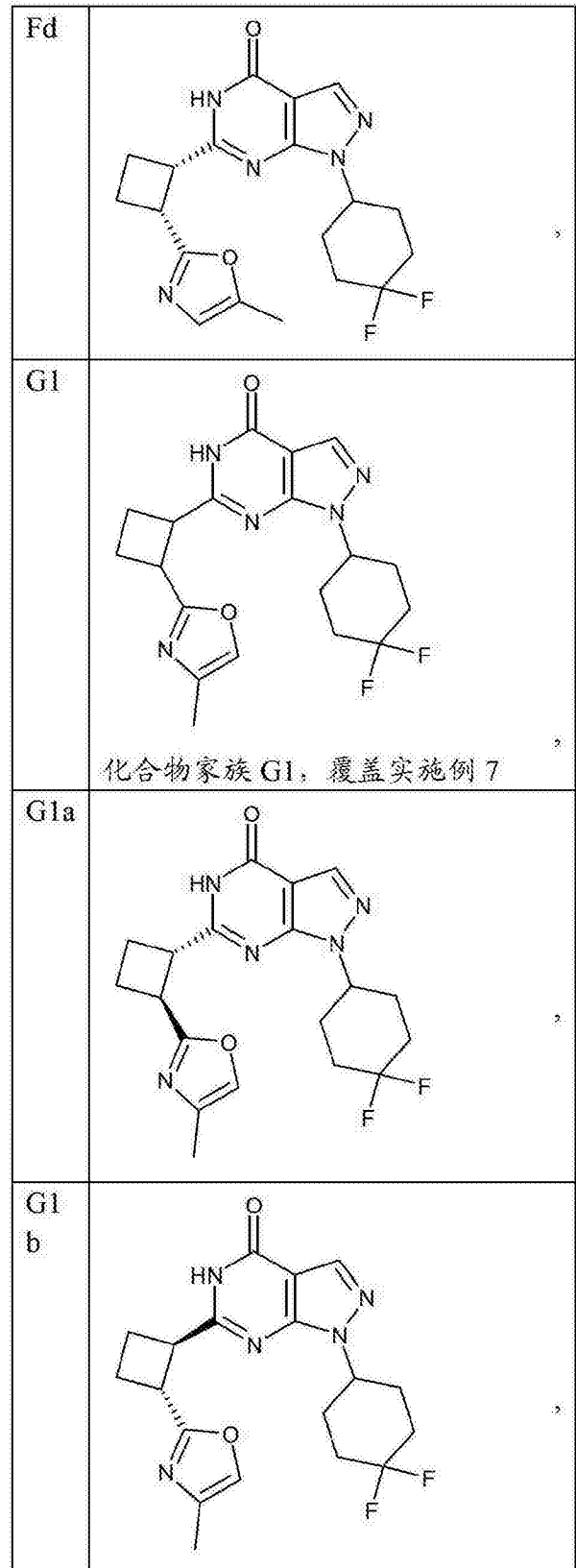
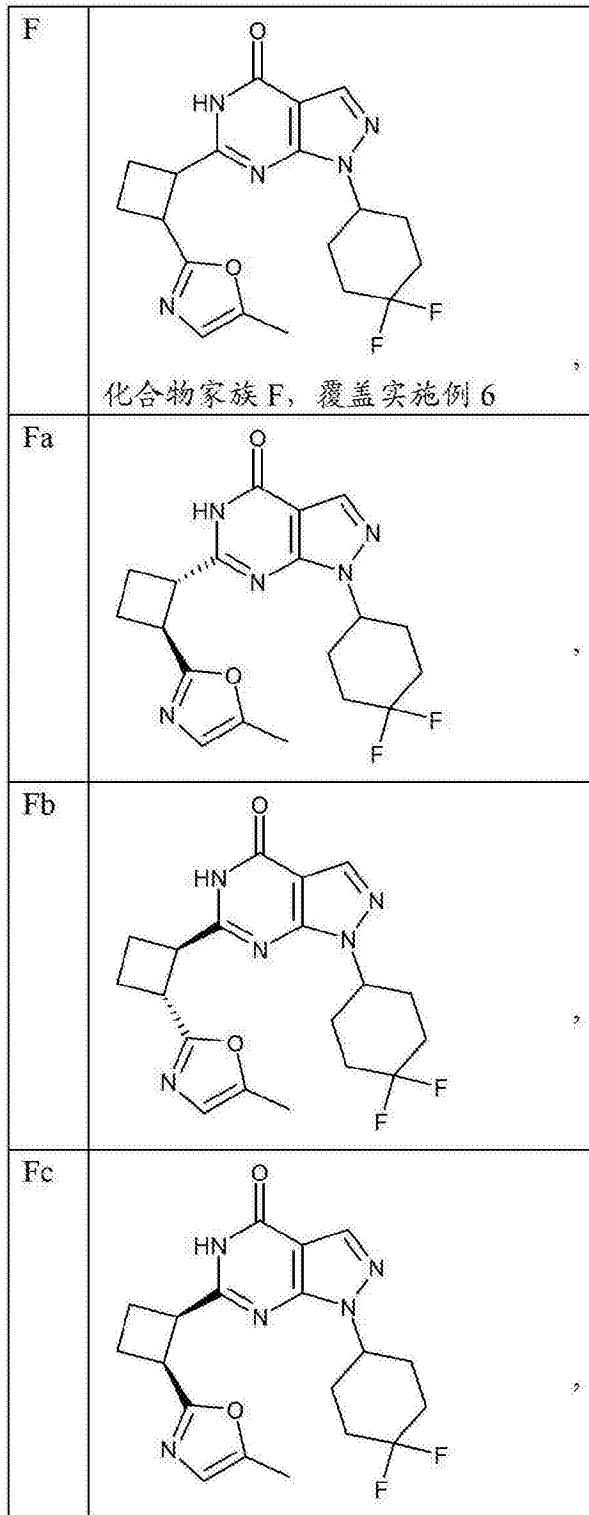




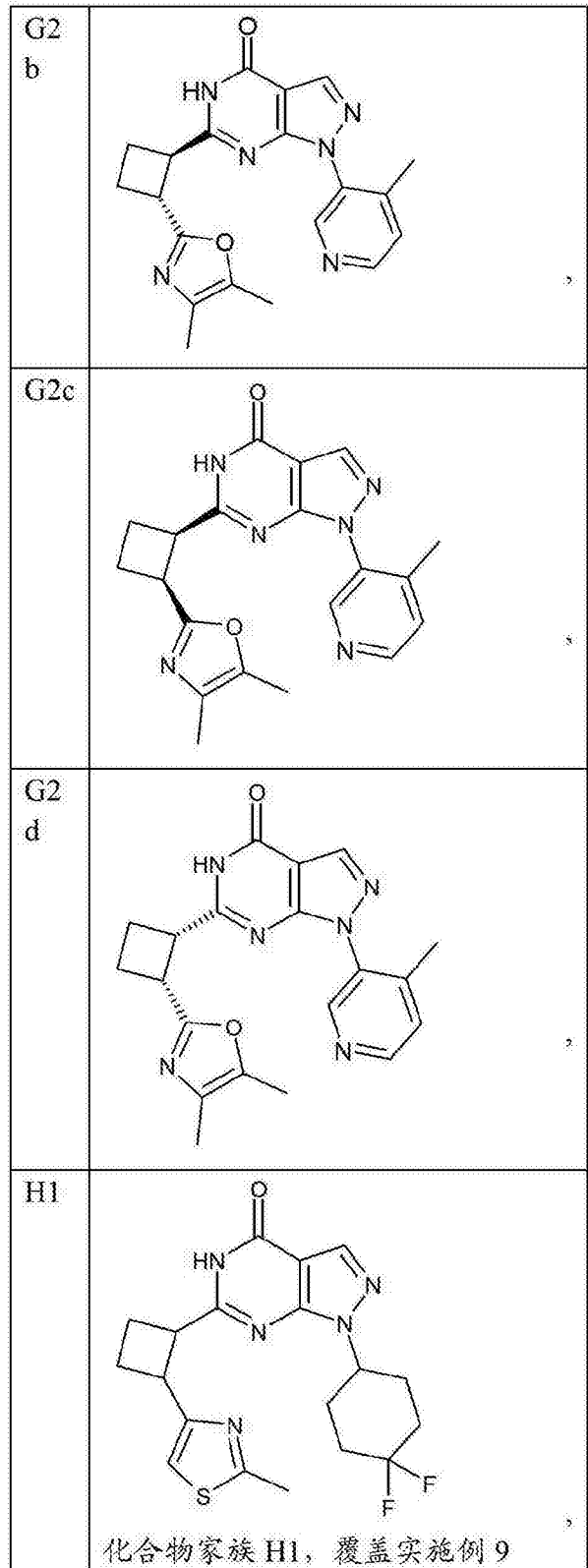
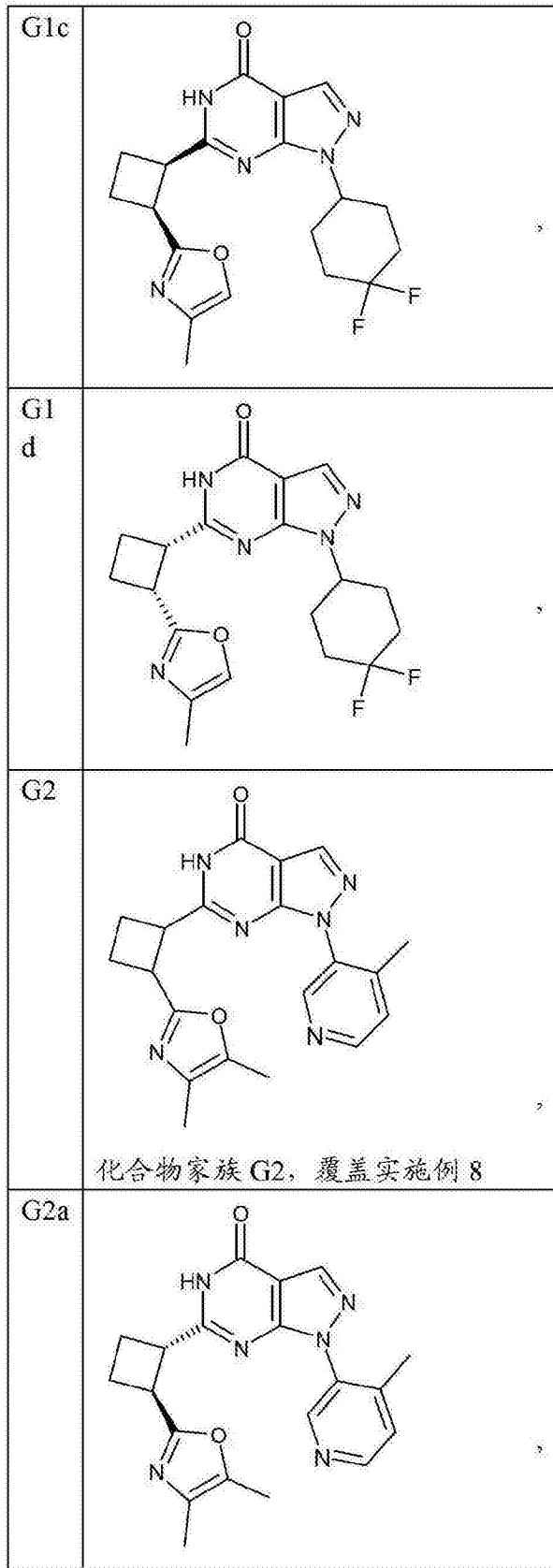
[0178]



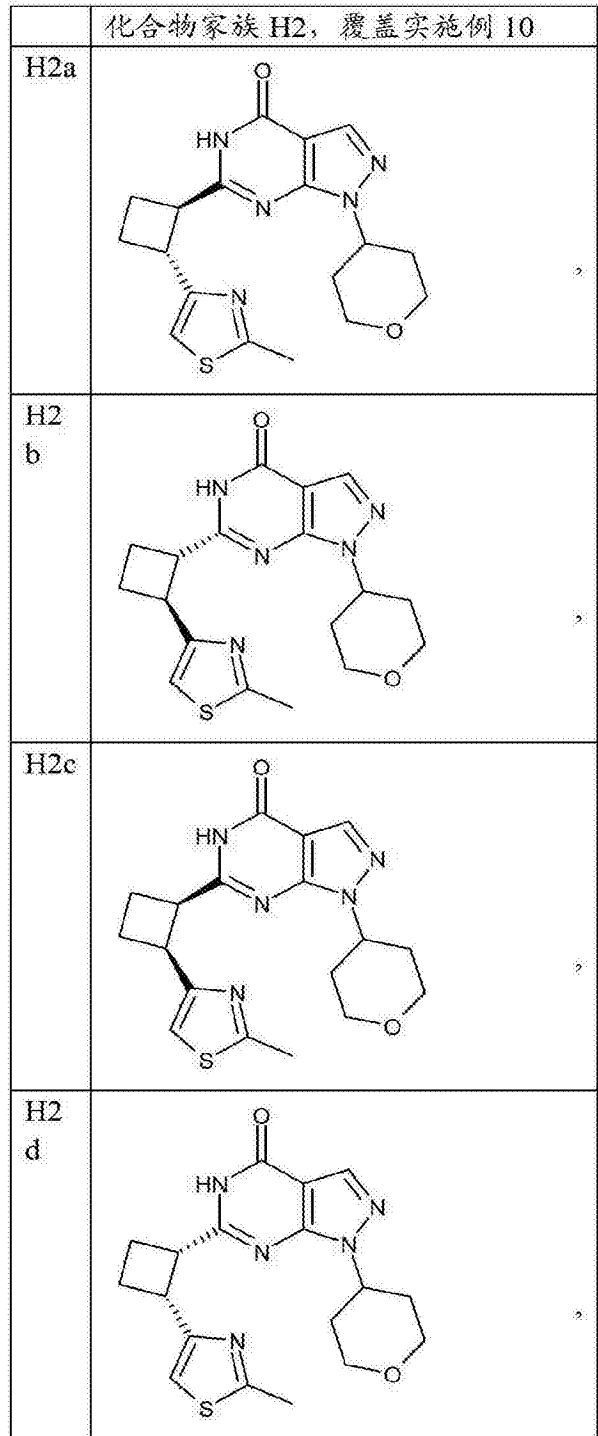
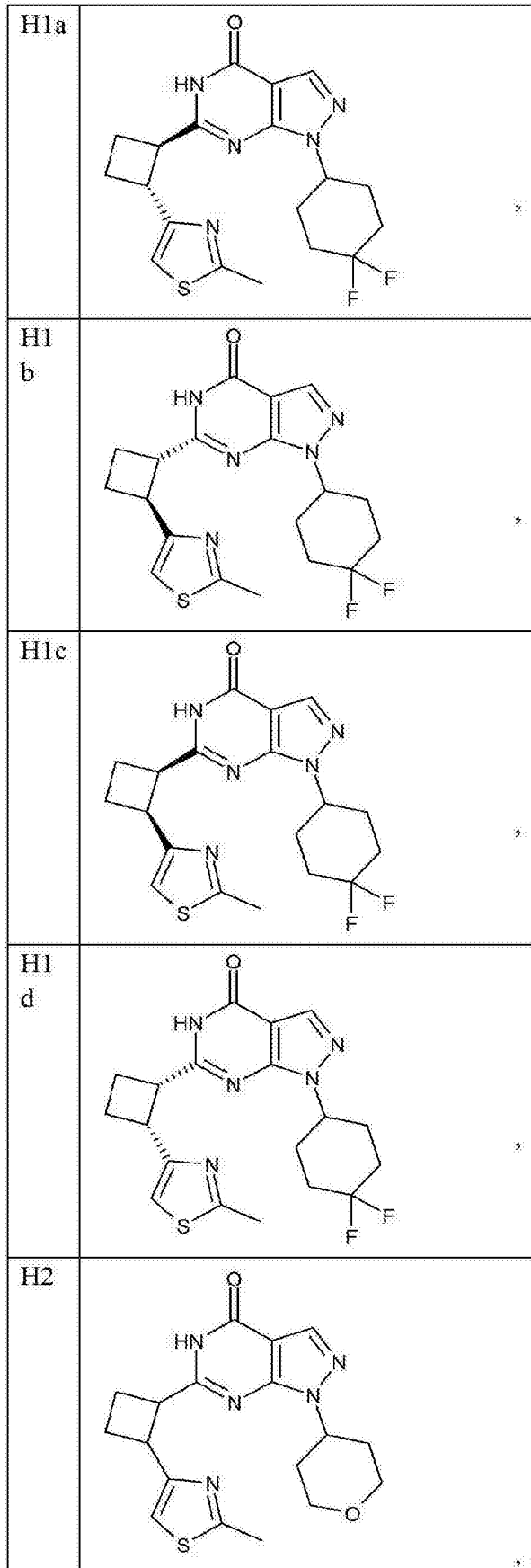
[0179]



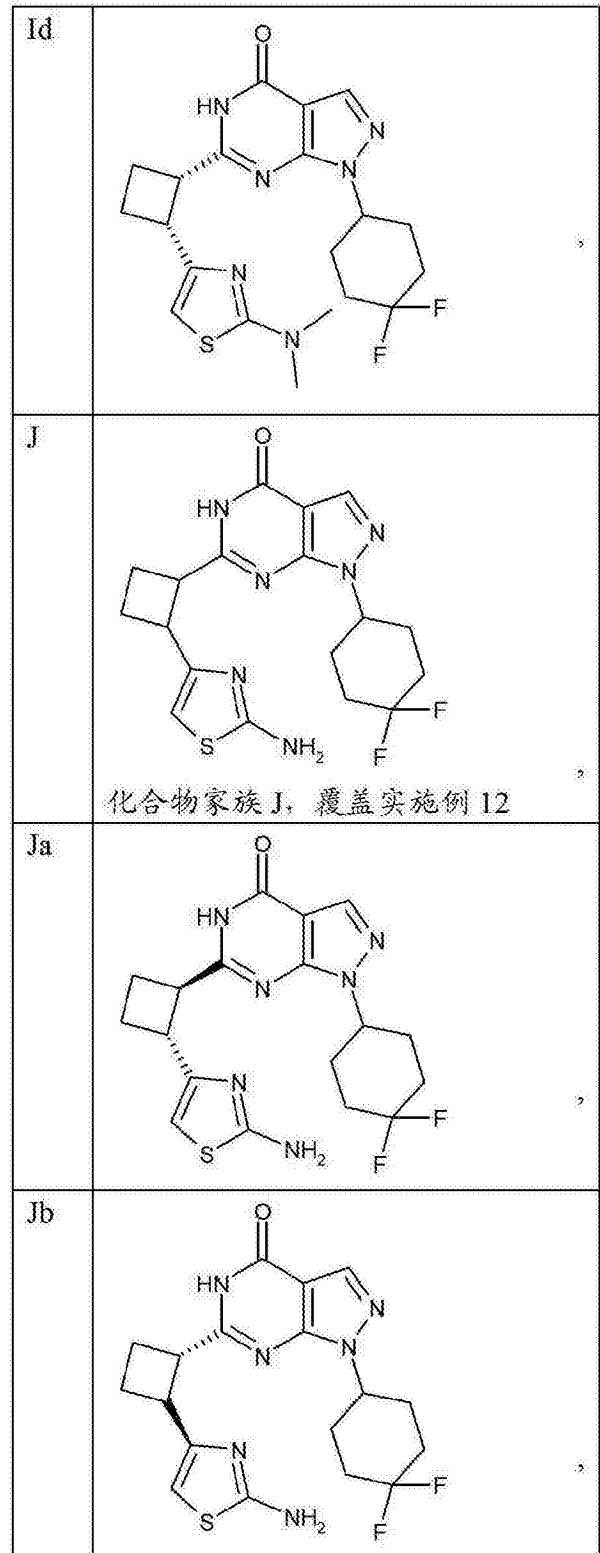
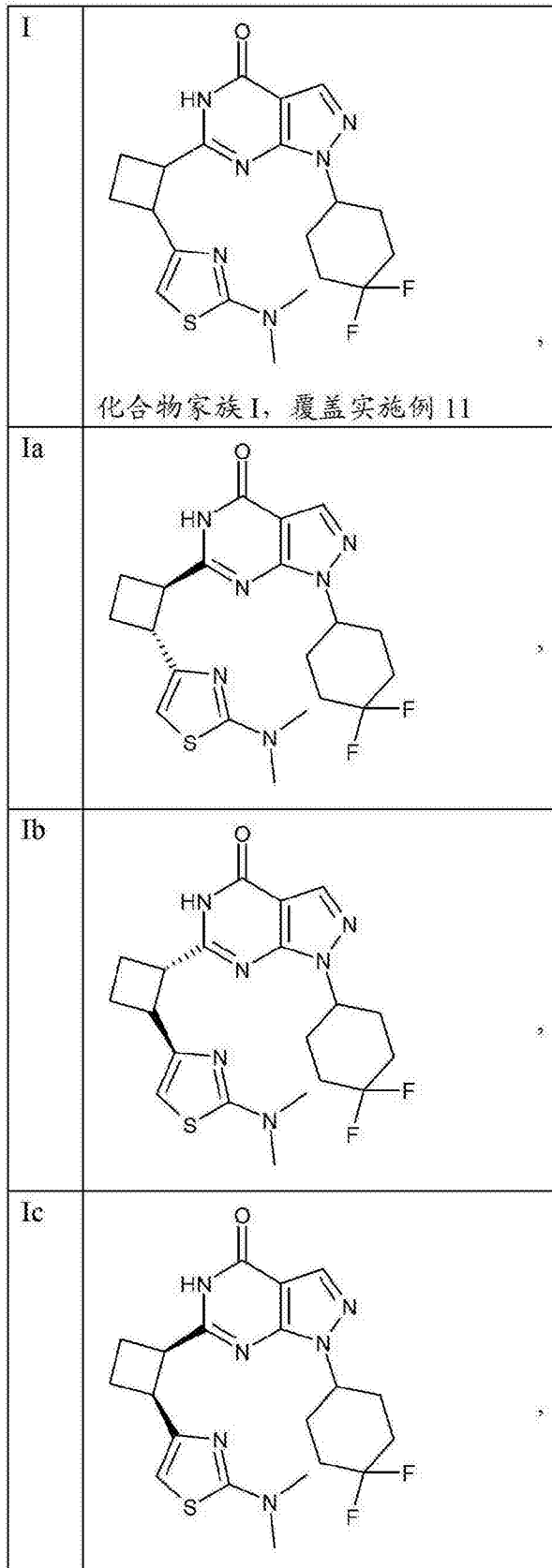
[0180]



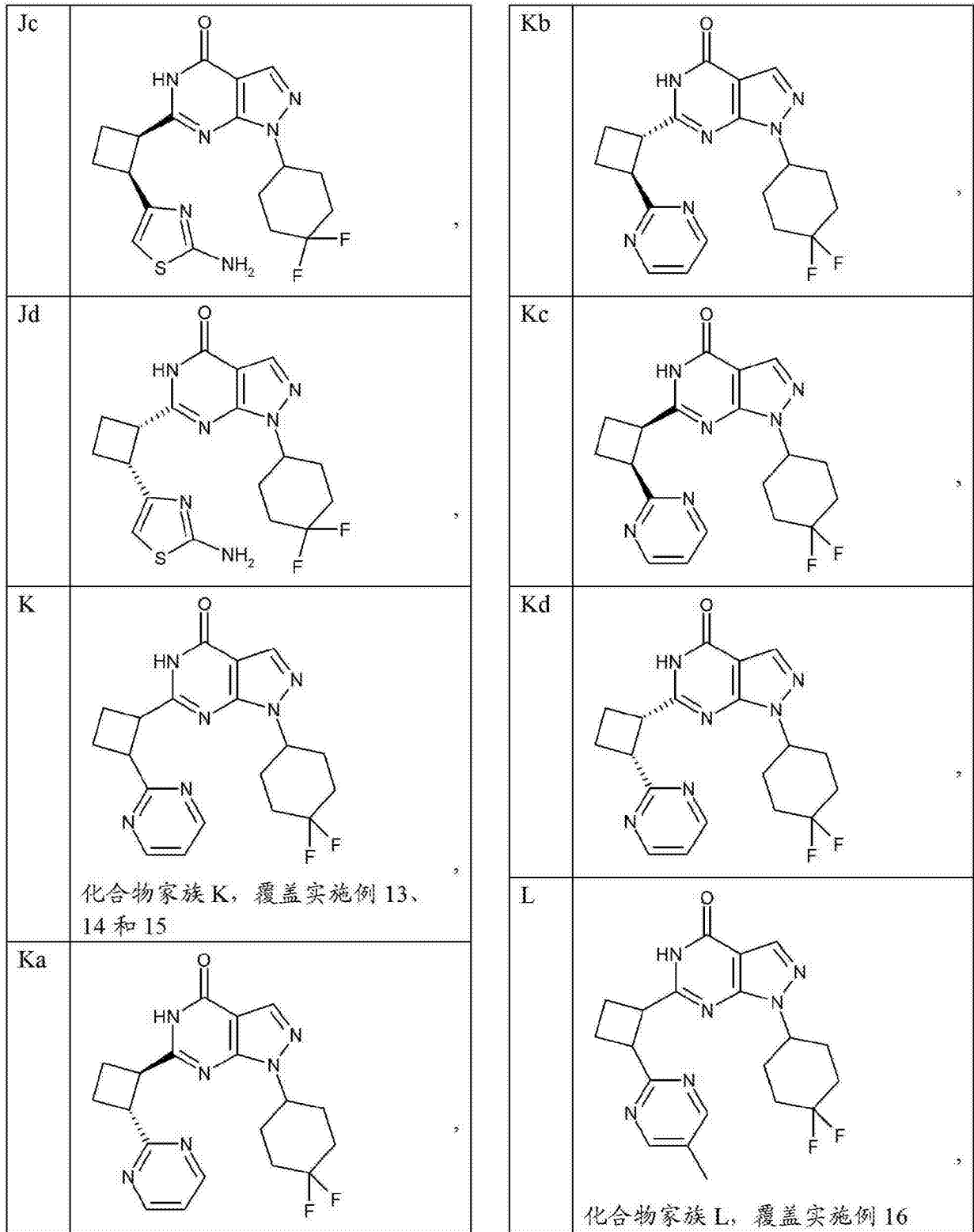
[0181]



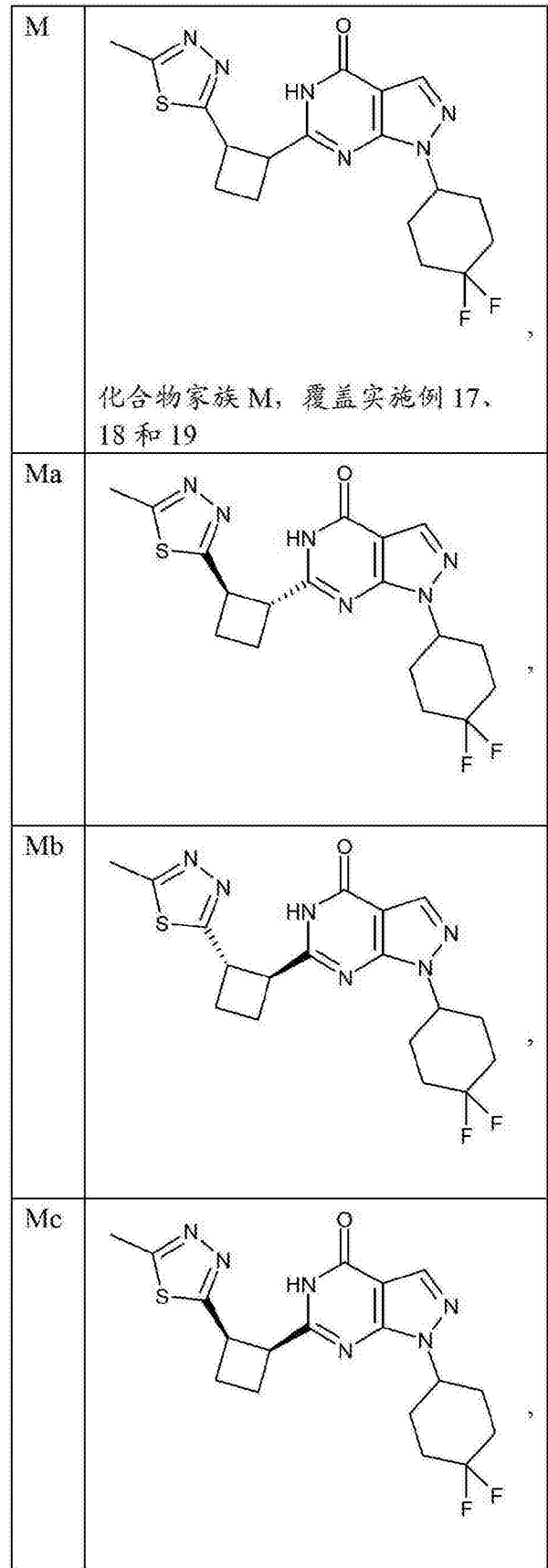
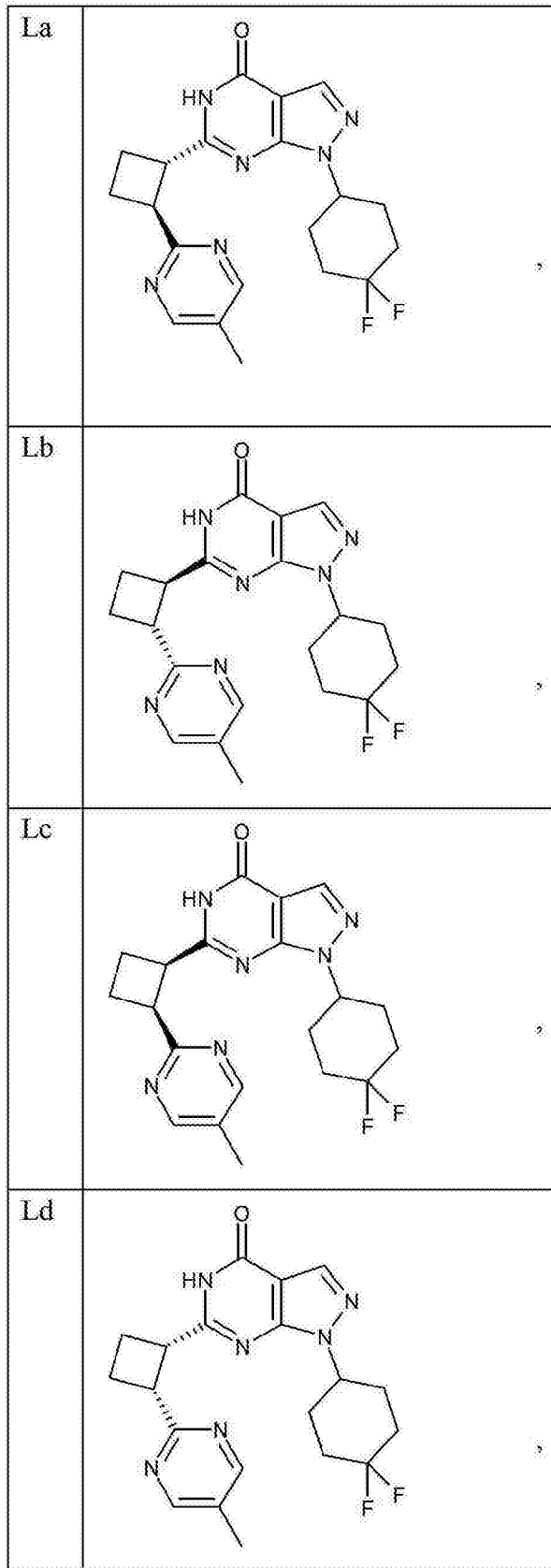
[0182]



[0183]

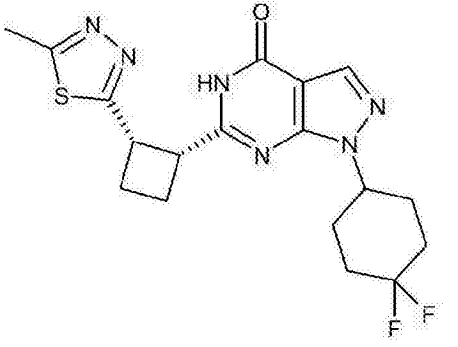
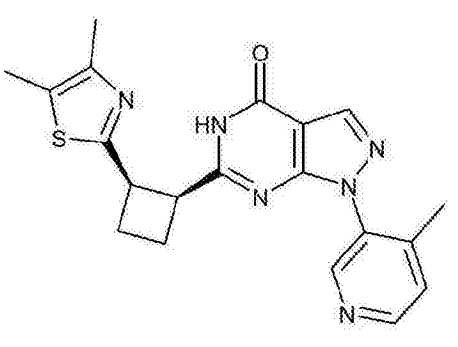
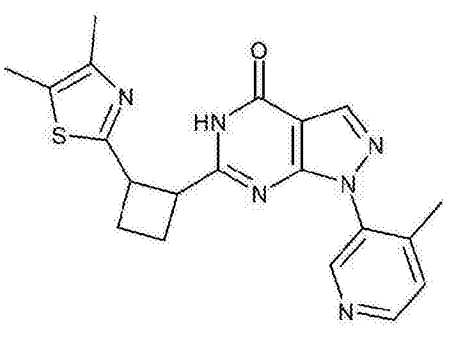
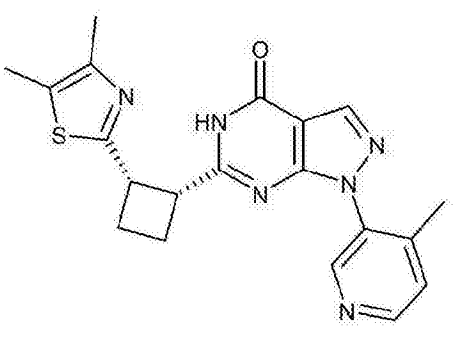

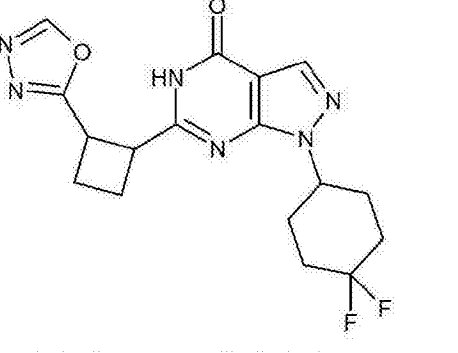
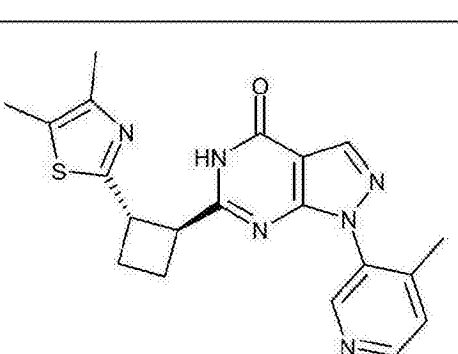
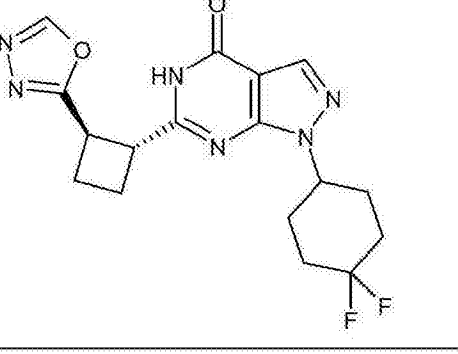


[0184]

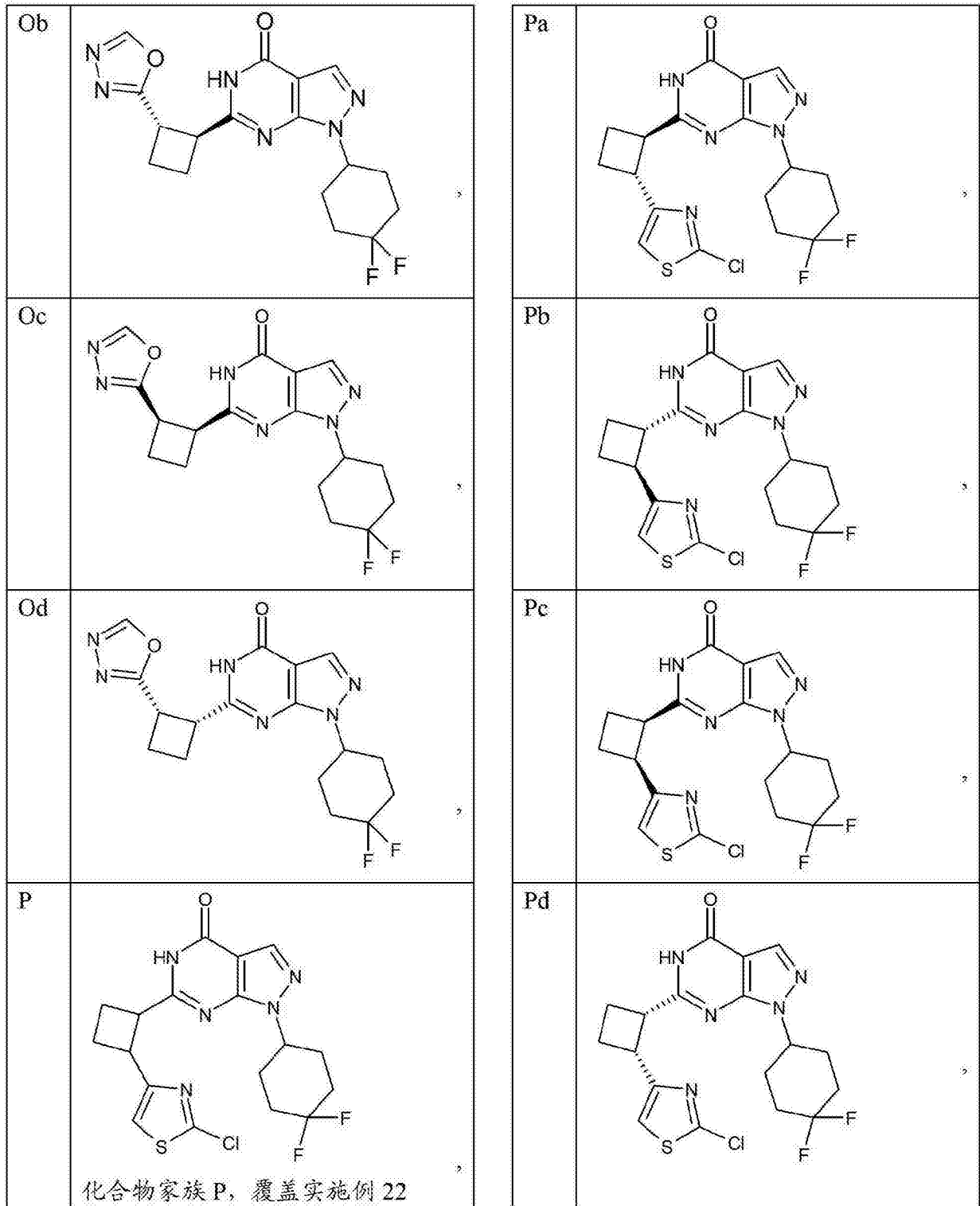


[0185]

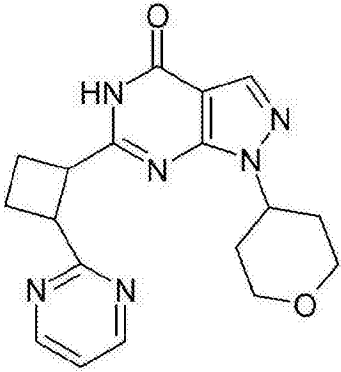
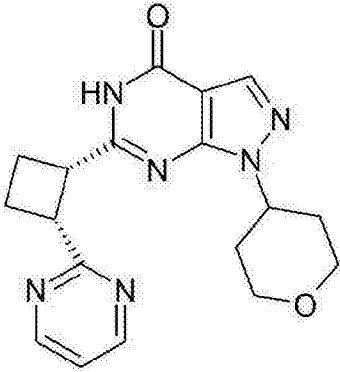
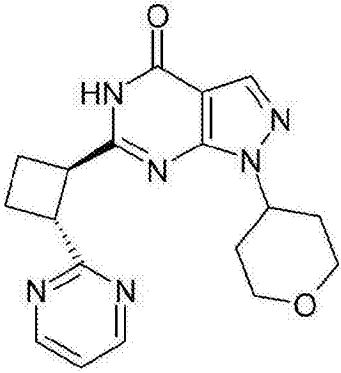
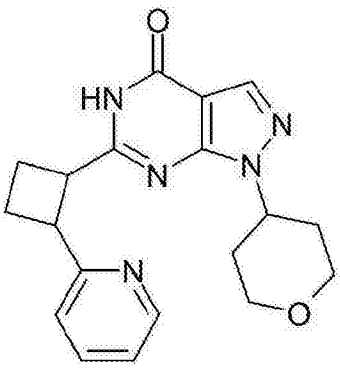
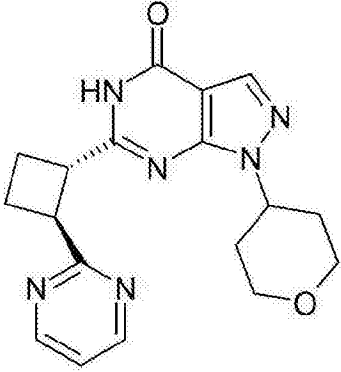
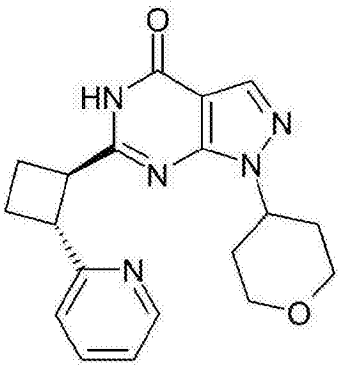
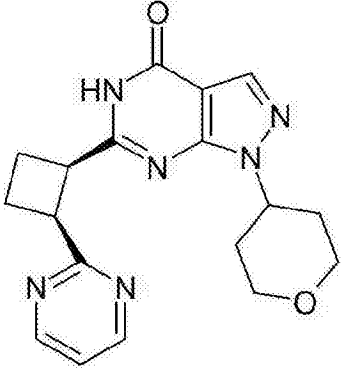
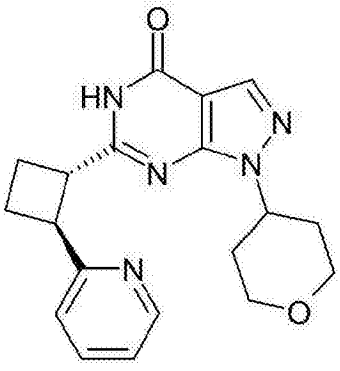


Md		Nc	
N	 <p>化合物家族 N, 覆盖实施例 20</p>	Nd	
Na		O	 <p>化合物家族 O, 覆盖实施例 21</p>
Nb		Oa	

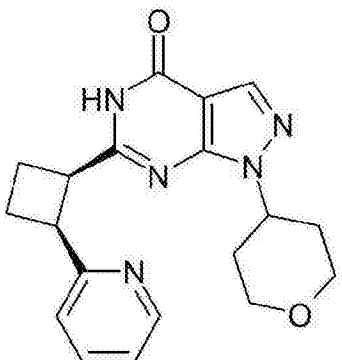
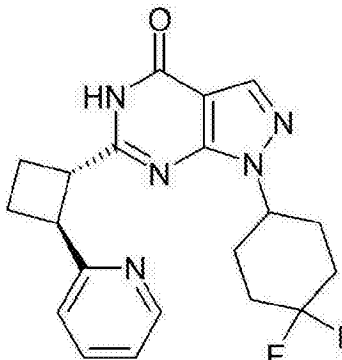
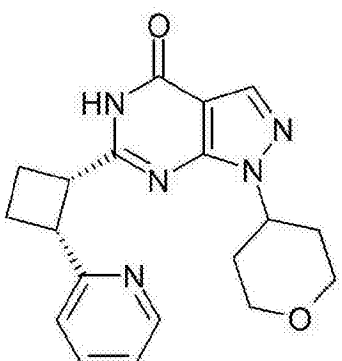
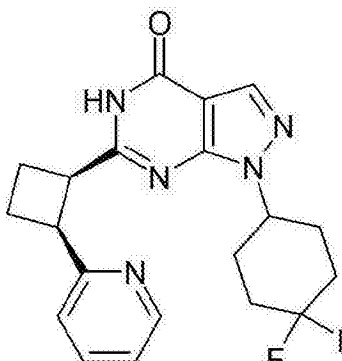
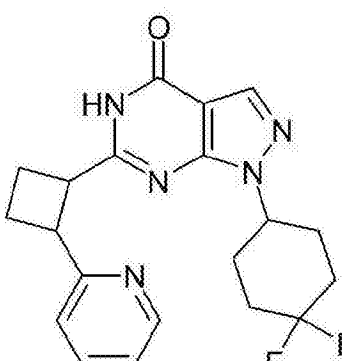
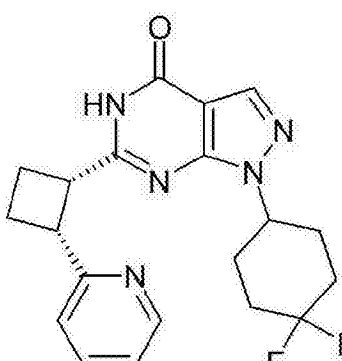
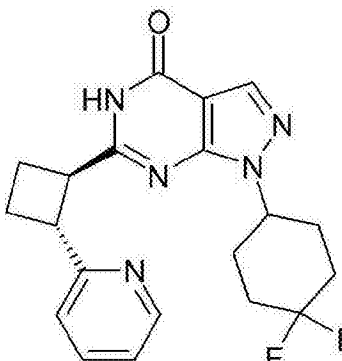

[0186]



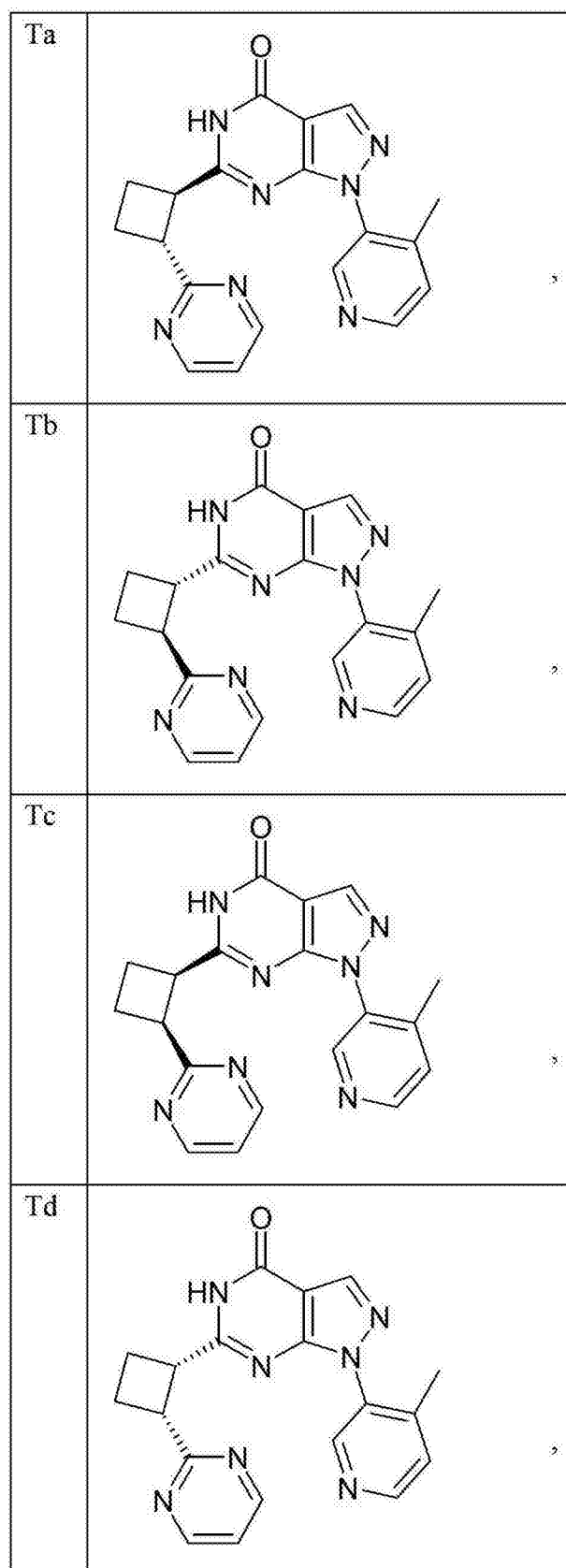
[0187]

Q	 <p>化合物家族 Q, 覆盖实施例 23、24 和 25</p>	Qd	
Qa		R	 <p>化合物家族 R, 覆盖实施例 29、30 和 31</p>
Qb		Ra	
Qc		Rb	

[0188]

Rc		Sb	
Rd		Sc	
S	 <p>化合物家族 S, 覆盖实施例 32、33 和 34</p>	Sd	
Sa		T	 <p>化合物家族 T, 覆盖实施例 26、27 和 28</p>

[0189]



[0190] 及其盐, 优选为药学上可接受的盐、其溶剂合物以及其上述盐的溶剂合物。

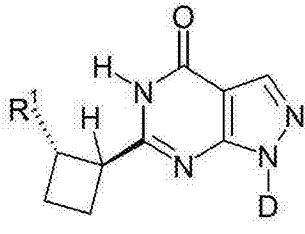
[0191] 在后一化合物组内, 与相对于环丁基上的取代具有顺式构型的化合物相比, 可能优选显示反式构型的化合物。在可能存在的反式构型化合物中, 其中之一可显示出功效优势。化合物越有效, 其越属于优选的化合物。可区分本发明优选化合物的另一标准为功效

与安全性的平衡,例如对其他 PDE 家族成员(例如 PDE1C)的选择性。

[0192] 对于实验部分的一对反式构型化合物而言,单晶 X-射线结构分析指示,显示出功效低于其对映异构体的化合物的绝对立体化学为 R, R。因此,具有较高功效的化合物的绝对立体化学为 S, S。

[0193] 对于该化合物, S, S-构型由通式 (II) 的以下结构来表示:

[0194]



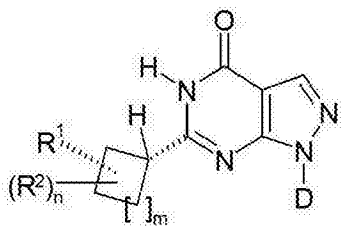
[0195] 类似地,可以认为,在如实施方式 25 的化合物中,显示相同绝对立体化学的这些化合物可能比属于相同化合物家族的其他成员更具活性。根据本发明,在相同化合物家族内,与较不具活性的化合物相比,更优选更具活性的化合物。化合物家族为就立体化学特性而言仅化学结构不同的化合物组。

[0196] 不同立体异构体属于本发明的个别实施方式:

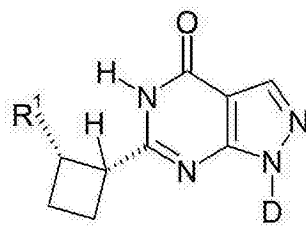
[0197] 本发明的实施方式 26 涉及如实施方式 1 至 25 中任一实施方式的化合物,其中该化合物显示以下立体化学特性:

[0198] 若化合物通常可由式 (I) 来表示: 若化合物通常可由式 (II) 来表示:

[0199]



(Ia).

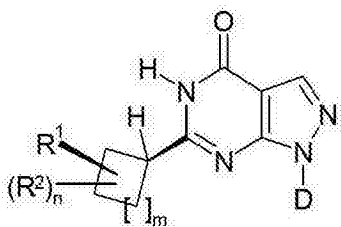


(IIa).

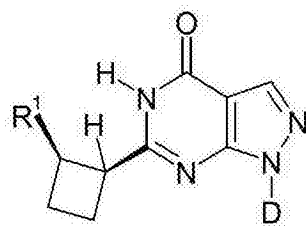
[0200] 本发明的实施方式 27 涉及如实施方式 1 至 25 中任一实施方式的化合物,其中该化合物显示以下立体化学特性:

[0201] 若化合物通常可由式 (I) 来表示: 若化合物通常可由式 (II) 来表示:

[0202]



(Ib).

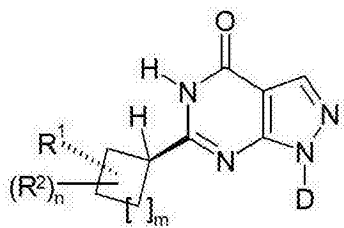


(IIb).

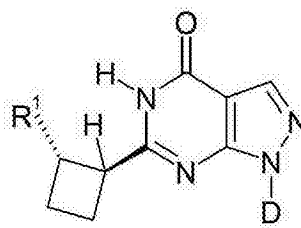
[0203] 本发明的实施方式 28 涉及如实施方式 1 至 25 中任一实施方式的化合物,其中该化合物显示以下立体化学特性:

[0204] 若化合物通常可由式 (I) 来表示: 若化合物通常可由式 (II) 来表示:

[0205]



(Ic).



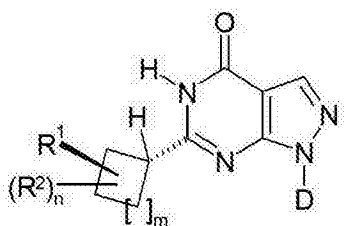
(IIc).

[0206] 本发明的实施方式 29 涉及如实施方式 1 至 25 中任一实施方式的化合物,其中该化合物显示以下立体化学特性:

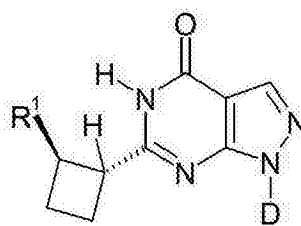
[0207] 若化合物通常可由式 (I) 来表示:

若化合物通常可由式 (II) 来表示:

[0208]



(Id).



(IIId).

[0209] 本发明的实施方式 30:本发明的另一组优选实施方式衍生自每个涉及式 (I) 或 (II) 的化合物的上述实施方式,包括其立体化学特性的优选,其中

[0210]  $R^1$  为嘧啶基或吡啶基,优选为嘧啶-2-基或吡啶-2-基,

[0211]  $m=1$ ,

[0212]  $n=0$  且

[0213] D 选自环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-、3- 及 4- 吡啶基,

[0214] 其中环戊基及环己基任选地被 1 个或 2 个取代基取代,其中所述取代基可彼此独立地选自氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$  及  $FH_2C-$ ;优选地被氟取代;

[0215] 其中四氢呋喃基、四氢吡喃基任选地被 1 个或 2 个取代基取代,其中所述取代基可彼此独立地选自氟、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$  及  $FH_2C-$ ;

[0216] 其中吡啶基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个、优选地 1 个、2 个或 3 个、更优选地 1 个或 2 个取代基取代,其中所述取代基可彼此独立地选自氟、氯、溴、 $NC-$ 、 $F_3C-$ 、 $HF_2C-$ 、 $FH_2C-$ 、 $F_3C-CH_2-$  及甲基;

[0217] 其中优选地, D 选自 4, 4- 二氟环己-1-基、四氢吡喃基及 4- 甲基-3- 吡啶基

[0218] 及其盐,优选为药学上可接受的盐、其溶剂合物及其上述盐的溶剂合物。

[0219] 对于实施方式 1 至 30 中的每一者:当 D 可为四氢呋喃基时,其优选为四氢呋喃-3-基;当 D 可为四氢吡喃基时,其优选为四氢吡喃-3-基或四氢吡喃-4-基,更优选为四氢吡喃-4-基。

[0220] 对于实施方式 1 至 30 中的每一者:杂芳基  $R^1$  优选经其碳环原子结合至环烷基,该环烷基连接至吡啶并嘧啶酮骨架的 6 位。根据通式 (I),该环烷基可为环丁基或环戊基;根据通式 (II),该环烷基为环丁基。

[0221] 术语及定义

[0222] 本文中未具体定义的术语应具有本领域技术人员根据本发明及上下文所理解的含义。实施例包括以 1 个或 2 个字母代码表示具体取代基或原子,如 H 表示氢、N 表示氮、C

表示碳、O 表示氧, S 表示硫等。字母后可任选但不强制跟有连字符来表示键。如本说明书中所用, 除非相反地加以规定, 否则以下术语具有所指示的含义且遵守以下惯例。

[0223] 在以下定义的基团、原子团或部分中, 通常在基团之前指定碳原子数目, 例如,  $C_{1-6}$  烷基是指具有 1 至 6 个碳原子的烷基。通常, 对于包括两个或两个以上子基 (Subgroup) 的基团, 最后命名的基团为基团连接点, 例如, “ $(CH_3)_2N-$ ”是指式  $(CH_3)_2N-$  的单价基团, 其经氮原子连接 (即二甲基氨基 - 取代基)。若取代基的术语以负号或连字符 (即 -) 开始或结束, 则此符号强调连接点, 如在上述实例  $(CH_3)_2N-$  中, 其中 “N” 连接于二甲基氨基为其取代基的基团。除非下文另作说明, 否则以熟知术语定义为准且在所有式及基团中均假定且达成熟知的稳定原子价。

[0224] 通常, 若术语在既定情形下具体地定义, 则这些特定定义应优先于此段落中概述的更一般的定义。

[0225] 通常, 除非化合物名称或结构中具体指示特定立体化学或异构形式, 否则包括化学结构或化合物的所有 “互变异构形式及异构形式及混合物”, 无论个别几何异构体或光学异构体或异构体的外消旋或非外消旋体混合物。具体定义优先。

[0226] “取代”: 如本文中明确或含蓄使用的术语 “被取代” 是指指定原子上的任何一个或多个氢被所示的取代基组中的成员置换, 其条件为不超过指定原子的正常价。在取代基经双键结合的情况下, 如氧代取代基, 则该取代基置换指定原子上的两个氢原子。取代应产生稳定化合物。“稳定” 在此情形下优选是指自药学观点而言化合物在化学及物理上充分稳定, 以用作药物组合物的活性药物成分。术语 “任选被取代” 是指相应的基团被取代或未被取代。相同基团的取代基可 “彼此独立地进行选择” 的描述是指相应的取代基可相同或可不同。

[0227] 短语 “药学上可接受” 在本文中用于指化合物、原料、组合物和 / 或剂型在合理医学判断范围内适用于与人或可能的动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症且与合理收益 / 风险比率相称。

[0228] 本发明化合物的 “药学上可接受的盐” 还为本发明的主题。术语 “药学上可接受的盐” 是指所公开化合物的衍生物, 其中通过制备母体化合物的酸式盐或碱式盐 (优选为加成盐) 来对其加以修饰。药学上可接受的盐的实例包括 (但不限于) 本发明化合物的碱性残基 / 部分 (例如氨基官能团) 的无机或有机酸盐; 本发明化合物内的酸性残基 / 部分可与碱或有机碱形成盐。药学上可接受的盐包括如由无毒无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。如这些常规无毒盐包括自无机酸衍生的那些盐, 所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等; 及由有机酸制备的盐, 所述有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸 (sulfanilic acid)、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙基磺酸 (isethionic acid) 等。

[0229] 与碱的生理上可接受的盐还可包括与常规的碱的盐, 例如 (作为实例且优选地), 碱金属盐 (例如钠盐及钾盐)、碱土金属盐 (例如钙盐及镁盐) 及氨、具有 1 个至 16 个 C 原子的有机胺, 例如 (作为实例且优选地), 乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因 (procaine)、二苄基胺、N-甲基 - 吗啉、去氢枞胺 (dehydroabietylamine)、精氨酸、赖氨酸、乙二胺及甲基哌啶等。



[0230] 可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成本发明药学上可接受的盐。如可通过将这些化合物的游离酸或游离碱形式与化学计量的适合碱或酸在水中或有机溶剂中或两者的混合物中（通常优选为如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈的非水性介质）反应来制备盐。

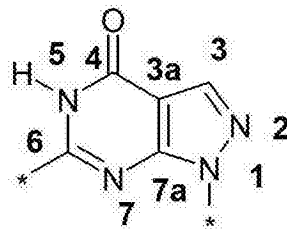
[0231] “前药”被视为经设计以在将该前药给予哺乳动物个体时在体内释放本发明的生物活性化合物的化合物。本发明化合物的前药通过在生理条件下修饰重新转化成原有官能团的方式对存在于本发明化合物中的官能团进行修饰来制备。应当理解，本发明化合物的前药还为本发明的主题。

[0232] “代谢物”视为体内形成的本发明化合物的衍生物。活性代谢物为引起药理学效应的代谢物。应当理解，本发明化合物的代谢物、尤其活性代谢物也属于本发明的范围。

[0233] 一些化合物可形成“溶剂合物”。为达成本发明的目的，术语“溶剂合物”指那些通过与溶剂分子配位形成复合物的呈固态或液态的化合物形式。水合物为与水发生配位的溶剂合物的特殊形式。根据本发明，术语优选用于固体溶剂合物，如无定形溶剂合物，或更优选为结晶溶剂合物。

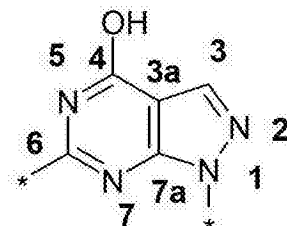
[0234] “骨架”：本发明化合物的骨架由以下核心结构表示。以粗体指示环成员原子的位置的编号：

[0235]



[0236] 本领域技术人员将显而易见此骨架可由其互变异构“烯醇”形式描述

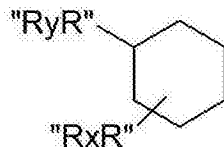
[0237]



[0238] 在本发明的情形中，即使仅呈现两种代表性形式中的一种，骨架的两种结构图标均应视为本发明的主题。并非构成限制或受约束，认为在环境条件下以及在包含这些化合物的药物组合物的相关条件下，对于大多数化合物，互变异构形式的平衡位于吡唑并嘧啶-4-酮表示的一侧。因此，所有实施方式均呈现为吡唑并嘧啶-4-酮衍生物，或更确切而言呈现为吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮衍生物。

[0239] “键”：若在环系统或所定义基团的化学式中，取代基直接连接于原子或基团（如下式中的“R<sub>y</sub>R”），则这是指取代基仅连接于相应的原子。然而，若取代基（如“R<sub>x</sub>R”）的键未具体地连接于环系统的某一原子而是描绘为朝向环或基团的中心，则这是指该取代基“R<sub>x</sub>R”可连接于环系统/基团的任何有意义的原子，除非另有说明。

[0240]



[0241] 键符号“-” (= 负号) 或符号“-\*” (= 负号之后加星号) 表示取代基结合于分子 / 骨架的相应剩余部分的键。在负号显得不充分清楚的情况下, 可在键符号“-”后添加星号以确定该键与分子 / 骨架的相应主要部分的连接点。

[0242] 术语“C<sub>1-6</sub>-烷基”表示具有 1 个至 6 个 C 原子的饱和的支链或直链烃基。这些基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、正己基、异己基。在无另外定义的情形下, 该定义适用于在本说明书内的任一合理上下文中的“烷基”。

[0243] 术语“C<sub>3-7</sub>-环烷基”表示具有 3 个至 7 个 C 环原子的饱和单环状基团。优选 5 元或 6 元环烷基。除碳原子外无其它环原子。这些基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。在无另外定义的情形下, 该定义适于在本说明书内的任一合理上下文中的“环烷基”。

[0244] 本申请中所用的术语“杂芳基”表示杂环状、单环状芳香环系统, 其在环系统本身内除包括至少一个 C 原子外还包括一个或多个独立地选自 N、O 和 / 或 S 的杂原子。优选具有 1 个至 3 个杂原子或 1 个至 2 个杂原子或 1 个杂原子的杂芳基。优选的杂原子为 N。

[0245] 术语“吡啶基 (pyridyl)”定义吡啶取代基, 有时还称为吡啶基 (pyridinyl)。

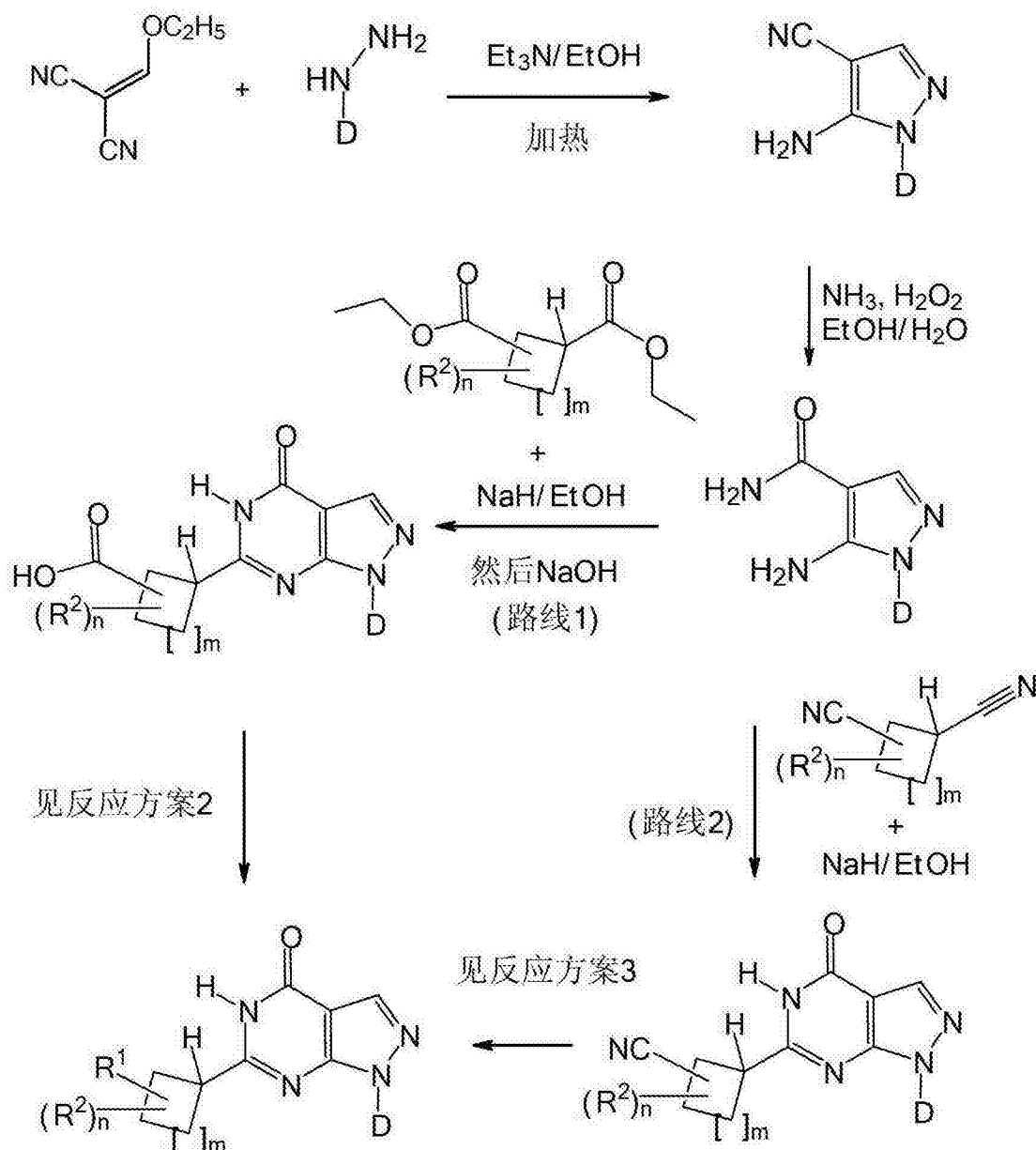
[0246] 本文中使用的例如“预防”、“防护”、“防护性处理”或“预防性处理”的表述应理解为同义且意思是降低出现上述病症的风险, 尤其在对出现这些病症具有高风险或具有相应病史的患者中。因此如本文中使用的表述“预防疾病”是指在疾病临床发作之前管理及护理处于出现疾病风险的个体。预防的目的在于抗击疾病、病症或障碍发展且包括给予活性化合物以预防或延迟症状或并发症发作且预防或延迟相关疾病、病症或障碍发展。在统计学上, 与未经预防性处理的同等患者群体相比, 通过在具有此病症风险的患者群体中降低该病症的发病率, 反映该预防性处理成功。

[0247] 表述“治疗”或“疗法”优选是指治疗性处理已出现一种或多种显性、急性或慢性形式的这些病症的患者 (如优选人), 包括对症处理以减轻特定适应症的的症状或病因处理以尽可能缓解或部分缓解病症或延迟适应症发展, 取决于该病症及其严重性。因此如本文中使用的表述“治疗疾病”是指管理及护理已出现疾病、病症或障碍的患者。治疗的目的在于抗击疾病、病症、障碍或其症状。治疗包括给予活性化合物以消除或控制疾病、病症或障碍以及缓解与疾病、病症或障碍相关的症状或并发症。

[0248] 以下反应方程式将以实施例的方式说明本发明化合物的一般制备方法。除非反应方程式中另作定义, 否则缩写的取代基可如式 (I) 的实施方式中所定义。

[0249] 反应方案 1

[0250]



[0251] 反应方案 1: 在第一步骤中, 通过在例如乙醇等合适溶剂中于碱 (例如三乙胺) 存在下加热, 将 2-乙氧基亚甲基-丙二腈与单取代的肼缩合, 以形成相应的 5-氨基-1H-吡唑-4-甲腈。在第二步骤中, 通过 (例如) 用氨 (25% 水溶液) 及过氧化氢 (35% 水溶液) 处理乙醇溶液, 将这些化合物转化成相应的酰胺。在第三步骤中, 在碱性条件 (例如在乙醇中的氢化钠) 下边加热边添加二羧酸二酯, 随后添加氢氧化钠水溶液, 产生 4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-6-基取代的羧酸 (路径 1)。如反应方案 2 中所述, 将其羧酸官能团转化成杂芳基, 得到最终产物吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮。或者, 在第三步骤中, 可通过在碱性条件 (例如在乙醇中的氢化钠) 下加热, 自二腈合成 4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-6-基取代的腈 (路径 2)。如反应方案 3 中所述, 将腈官能团进一步转化成杂芳基取代基, 得到最终产物吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 [参照, 例如, A. Miyashita 等人, Heterocycles 1990, 31, 第 1309 页及其后各页]。

[0252] 反应方案 2

[0253]

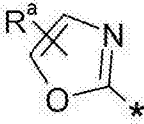
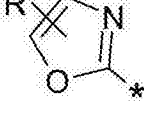
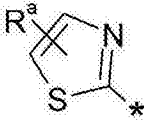
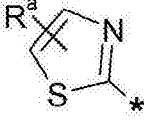
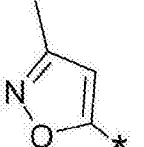
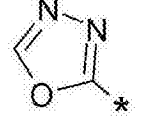


[0254] 反应方案 2:在下表中所列示条件下处理 4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基取代的羧酸,以形成最终产物被杂芳基取代的吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。 $R^a$  为  $R^1$  的取代基。

[0255]

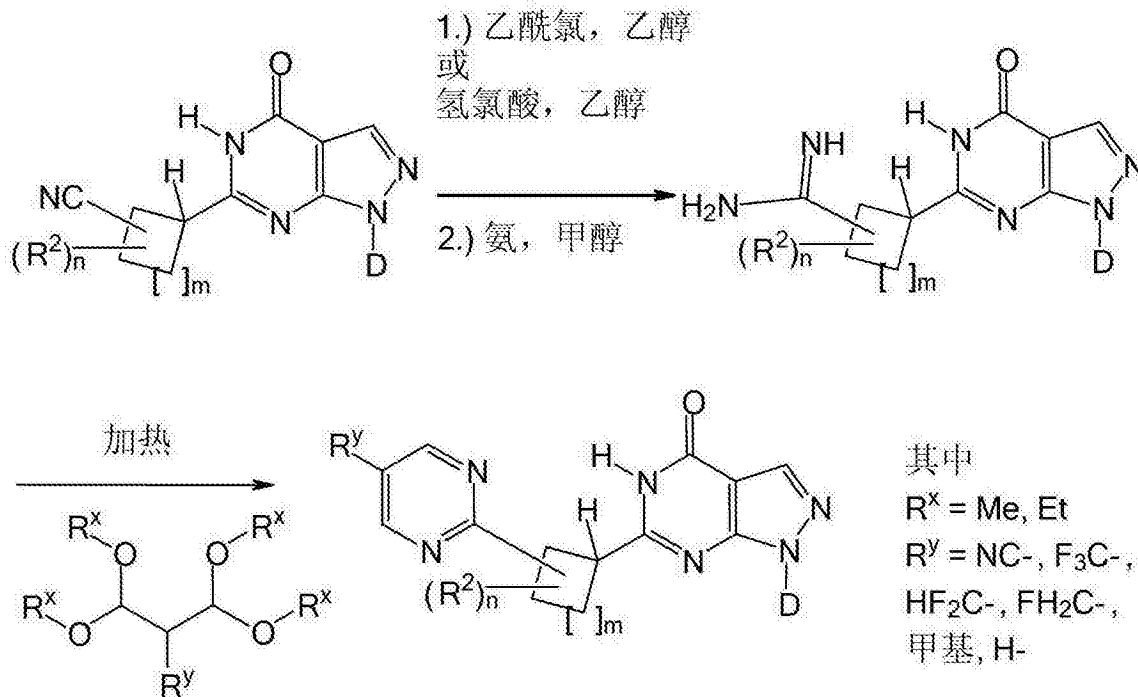
如反应方案 2 中所提及的条件	$R^1$	$R^a$
1.) 与 HATU 及 DIPEA, 随后甲酰胺反应。 2.) 在 THF 中在升高温度用 Lawesson 试剂处理。		H-, $F_3C$ -, $HF_2C$ -, $FH_2C$ -, 甲基
1.) 在 THF 中与草酰氯反应, 随后用三甲基甲硅烷基重氮甲烷、随后氢氟酸的二噁烷溶液处理。 2.) 在 EtOH 中与硫代酰胺反应。		H-, $F_3C$ -, $HF_2C$ -, $FH_2C$ -, 甲基
1.) 在 THF 中与草酰氯反应, 随后用三甲基甲硅烷基重氮甲烷、随后氢氟酸的二噁烷溶液处理。 2.) 在 EtOH 中与硫脲反应。		H-, $F_3C$ -, $HF_2C$ -, $FH_2C$ -, 甲基
3.) 在 THF 中与草酰氯反应, 随后用三甲基甲硅烷基重氮甲烷及氢氟酸的二噁烷溶液处理。 4.) 在 EtOH 中与硫脲反应。		$H_2N$ -, $(CH_3)_2N$ -

[0256]

<p>1.) 与 TBTU 及 DIPEA、随后 2-氨基-烷醇反应。</p> <p>2.) 在二氯甲烷中用戴斯-马丁过碘烷 (Dess-Martin Periodinane) 氧化。</p> <p>3.) 在 DME 中在升高温度用 Burgess 试剂处理。</p>		<p>H-, NC-, F<sub>3</sub>C-, HF<sub>2</sub>C-, FH<sub>2</sub>C-, 甲基</p>
<p>1.) 与 TBTU 及 DIPEA、随后 2-氨基-酮盐酸盐反应。</p> <p>2.) 在 DME 中在升高温度用 Burgess 试剂处理。</p>		<p>H-, NC-, F<sub>3</sub>C-, HF<sub>2</sub>C-, FH<sub>2</sub>C-, 甲基</p>
<p>1.) 与 TBTU 及 DIPEA、随后 2-氨基-烷醇反应。</p> <p>2.) 在二氯甲烷中用戴斯-马丁过碘烷氧化。</p> <p>3.) 在 THF 中在升高温度用 Lawesson 试剂处理。</p>		<p>H-, NC-, F<sub>3</sub>C-, HF<sub>2</sub>C-, FH<sub>2</sub>C-, 甲基</p>
<p>1.) 与 TBTU 及 DIPEA、随后 2-氨基-酮盐酸盐反应。</p> <p>2.) 在 THF 中在升高温度用 Lawesson 试剂处理。</p>		<p>H-, NC-, F<sub>3</sub>C-, HF<sub>2</sub>C-, FH<sub>2</sub>C-, 甲基</p>
<p>1.) 与 TBTU 及 DIPEA、随后 1,2-二甲基-羟胺盐酸盐反应。</p> <p>2.) 与分别自丙-2-酮肟及正丁基锂制备的混合物反应，随后用硫酸的 THF/水溶液处理。</p>		<p>-</p>
<p>1.) 与 TBTU 及 DIPEA、随后水合肼反应。</p> <p>2.) 在升高温度用三乙氧基甲烷处理。</p>		<p>-</p>

[0257] 反应方案 3

[0258]

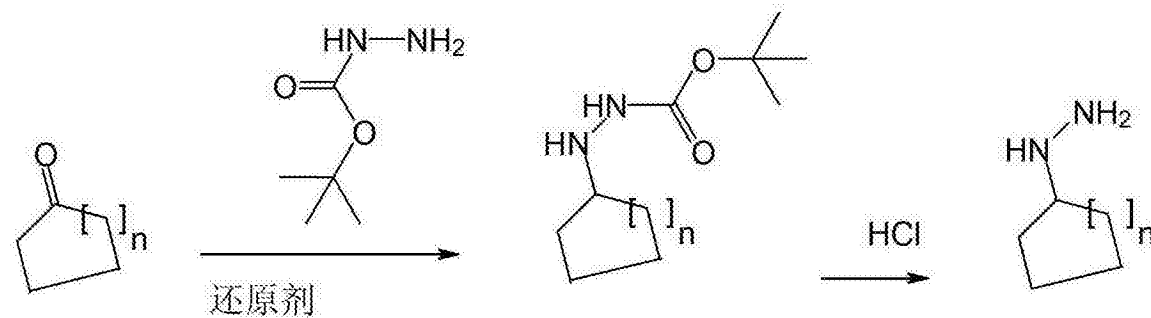


[0259] 反应方案 3: 将 4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基取代的脞与甲醇混合并用乙酰氯处理, 或者与氢氯酸在乙醇中的饱和溶液混合。在第二步骤中, 用氨的甲醇溶液处理中间体以形成相应的脞。与 1,1,3,3-四烷氧基丙烷反应获得最终产物嘧啶-2-基取代的吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。

[0260] 制备吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮的其它替代方法已为本领域熟练技术人员所熟知, 且同样可用于合成本发明化合物(参见, 例如: P. Schmidt 等人, Helvetica Chimica Acta 1962, 189, 第 1620 页及其后各页)。

[0261] 反应方案 4

[0262]



[0263] 其中 为环戊基或环己基, 任选地如式 (I) 中定义被取代。

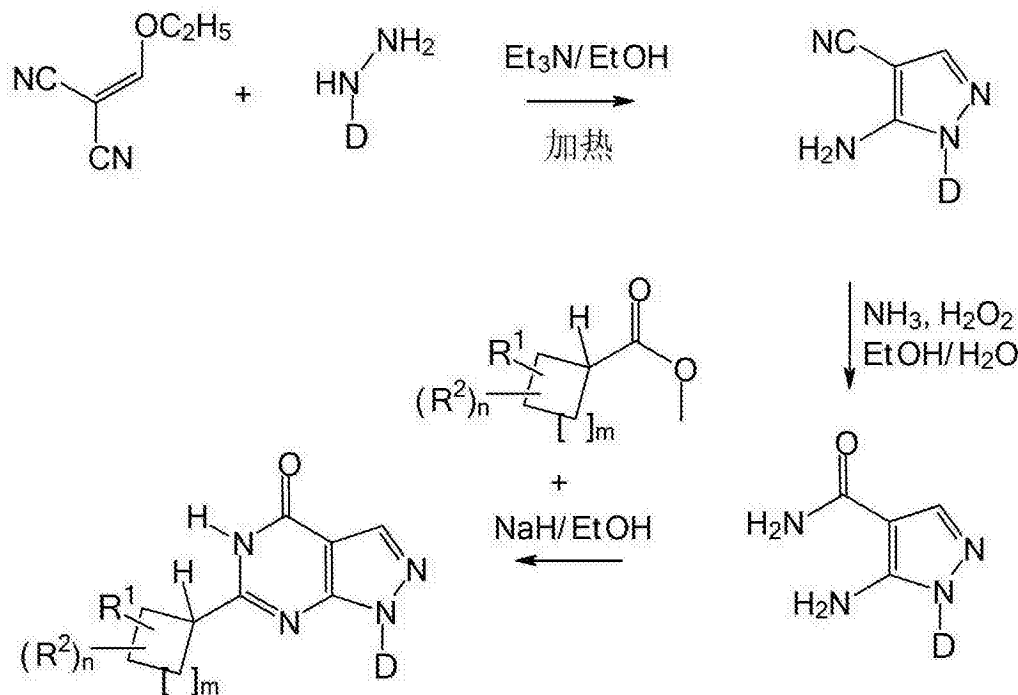
[0264] 因此, n=1 或 2

[0265] 反应方案 4: 如反应方案 4 中所示, 在反应方案 1 的步骤 1 中使用的被单取代的

脒衍生物可通过用脒甲酸叔丁基酯还原胺化酮随后实施脱保护步骤来制备,其中 D 为如通式 (I) 中所定义环戊基或环己基 [ 参照, 例如, J. W. Timberlake 等人, “Chemistry of Hydrazo-, Azo- and Azoxy Groups”; Patai, S. 编辑; 1975, 第 4 篇; S. C. Hung 等人, Journal of Organic Chemistry 1981, 46, 5413-5414 ]。

[0266] 反应方案 5

[0267]



[0268] 反应方案 5 : 如反应方案 1 中所述, 在第一步骤中, 通过在例如乙醇等合适溶剂中于碱 (例如三乙胺) 存在下加热, 将 2-乙氧基亚甲基-丙二腈与单取代的脒缩合, 以形成相应的 5-氨基-1H-吡唑-4-甲腈。在第二步骤中, 通过 (例如) 用氨 (25% 水溶液) 及过氧化氢 (35% 水溶液) 处理乙醇溶液将这些化合物转化成相应的酰胺。在第三步骤中, 在碱性条件 (例如在乙醇中的氢化钠) 下边加热边添加  $R^1$  及  $R^2$  取代的环丁基或环戊基羧酸酯, 产生最终的吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮作为最终产物 [ 参照, 例如, A. Miyashita 等人, Heterocycles 1990, 31, 第 1309 页及其后各页 ]。在实验部分 (实施例 29 至 32) 中对  $R^1$  为吡啶基,  $m$  为 1 且  $n$  为 0 以更详细地阐述该操作。

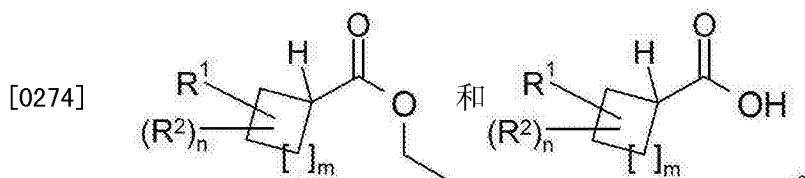
[0269] 更多信息还可参见 :

[0270] -W02004/099210 (尤其第 9 页最后一段至第 14 页第 8 列, 其以引用方式并入本文中),

[0271] -关于 D 为四氢吡喃基的化合物的一般制备, 更多信息可参见 W02009/121919, 尤其第 120 至 125 页及其实验部分 (以引用方式并入本文中),

[0272] -关于 D 为 4,4-二氟环己基, 更多信息可参见 W02010/026214, 尤其第 59 至 63 页及其实验部分 (以引用方式并入本文中),

[0273] -及本说明书的实验部分 (实例性实施方式)。后者尤其涉及以下两个结构单元的制备 :



[0275] 治疗方法

[0276] 本发明涉及认为可有效治疗疾病的化合物。本发明化合物为磷酸二酯酶 9A 的有效且选择性抑制剂,且可用于研发药物。这些药物应优选用于治疗抑制 PDE9A 可提供治疗、预防或疾病改善效果的疾病。优选地,这些药物应用于增进知觉、注意力、认知、学习或记忆,例如尤其在例如下述情况 / 疾病 / 综合征中出现的那些:轻度认知损害、年龄相关性学习及记忆损害、年龄相关性记忆丧失、血管性痴呆、颅脑外伤、中风、中风后发生的痴呆(中风后痴呆)、外伤后痴呆、一般性注意力损害、儿童注意力损害伴学习及记忆问题、阿尔茨海默病、路易体痴呆(Lewy body dementia);额叶变性痴呆,包括皮克氏综合征(Pick's syndrome)、帕金森病(Parkinson's disease)、进行性核性麻痹;皮质基底节变性痴呆、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、亨廷顿病(Huntington's disease)、多发性硬化、丘脑变性、库贾氏痴呆(Creutzfeld-Jacob dementia)、HIV 痴呆、癫痫、颞叶癫痫、精神分裂症、精神分裂症(伴痴呆)、科尔萨科夫精神病(Korsakoff's psychosis)或与抑郁症或双相情感障碍有关的认知损害。

[0277] 本发明的另一方面可涉及治疗可通过 PDE9A 调节达成的疾病,尤其睡眠障碍,例如失眠或发作性睡病;双相情感障碍;代谢综合征;肥胖症;糖尿病,包括 1 型或 2 型糖尿病;高血糖症;血脂异常;葡萄糖耐量降低;或睾丸、脑、小肠、骨骼肌、心脏、肺、胸腺或脾的疾病。

[0278] 因此,本发明的医学方面可概述为,认为如本文所定义的式 (I) 或 (II) 化合物、尤其明确定义的化合物物质可用作药物。

[0279] 该药物优选用于治疗 CNS 疾病。

[0280] 在另一用途中,该药物用于治疗或预防方法,优选治疗方法,用于治疗 CNS 疾病,该 CNS 疾病的治疗可通过抑制 PDE9 来达成。

[0281] 在另一用途中,该药物用于治疗或预防方法,优选治疗方法,用于治疗可通过抑制 PDE9、尤其 PDE9A 达成的疾病。

[0282] 在最优选的另一用途中,该药物用于治疗或预防方法,优选治疗方法,用于治疗、改善和 / 或预防与知觉、注意力、认知、学习或记忆有关的认知损害,优选与该部分中所述的疾病或病症有关的认知损害。

[0283] 在另一用途中,该药物用于治疗或预防方法,优选治疗方法,用于治疗、改善和 / 或预防与以下疾病有关的认知损害:年龄相关性学习及记忆损害、年龄相关性记忆丧失、血管性痴呆、颅脑外伤、中风、中风后发生的痴呆(中风后痴呆)、外伤后痴呆、一般性注意力损害、儿童注意力损害伴学习及记忆问题、阿尔茨海默病、路易体痴呆;额叶变性痴呆,包括皮克氏综合征、帕金森病、进行性核性麻痹;皮质基底节变性痴呆、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、亨廷顿病、多发性硬化、丘脑变性、库贾氏痴呆、HIV 痴呆、癫痫、颞叶癫痫、精神分裂症、精神分裂症(伴痴呆)、科尔萨科夫精神病或与抑郁症或双相情感障碍有关的认知损害。



[0284] 在另一用途中,该药物用于治疗或预防方法,优选治疗方法,用于治疗阿尔茨海默病、精神分裂症或与阿尔茨海默病有关或与精神分裂症有关的认知损害。

[0285] 在另一用途中,该药物用于治疗或预防方法,优选治疗方法,用于治疗睡眠障碍、双相情感障碍、代谢综合征、肥胖症、糖尿病、高血糖症、血脂异常、葡萄糖耐量降低或睾丸、脑、小肠、骨骼肌、心脏、肺、胸腺或脾的疾病。

[0286] 在本发明的又一方面中,本发明涉及治疗或预防选自上文所列的病症或疾病的方法,其中该方法包含在需要其的人中给药治疗有效量的本发明化合物。

[0287] 本发明的另一发明关注本发明化合物用作治疗或预防方法,尤其治疗方法中的药物。如果指出治疗方法或药物,则优选用于治疗“治疗方法”部分中所列的病症或疾病。

[0288] 药物组合物

[0289] 用于给药的药物(其还为本发明的主题)包含

[0290] - 治疗有效量的本发明化合物或药物活性成分,以及

[0291] - 药物载体。

[0292] “治疗有效量”是指若经适合患者病症的合适的疗法施用药物,则该式(I)化合物的量将足以有效治疗、预防或减缓相应的疾病的进展,或改善罹患该疾病的患者的状态。单一疗法中的“治疗有效量”可能与含另一药物的组合疗法中的“治疗有效量”不同。

[0293] 每天适用的通式(I)化合物的剂量范围通常可在0.1至5000mg之间,优选在0.1至1000mg之间,优选在2至500mg之间,更优选在5至250mg之间,最优选在10至100mg之间。剂量单位(如片剂)优选可含有2至250mg,尤其优选10至100mg本发明化合物。

[0294] 实际的药学上有效量或治疗剂量将取决于本领域技术人员已知的因素,如患者年龄、体重、性别或其它状况、给药途径、疾病严重性等。

[0295] 可通过口服、肠胃外(静脉内、肌肉内等)、鼻内、舌下、吸入、鞘内、局部或直肠途径给予本发明化合物。用于给予本发明化合物的适合制剂包括如贴剂、片剂、胶囊、丸剂、丸粒、糖衣药丸、散剂、糖衣锭、栓剂、液体制剂(如溶液、悬液剂、乳剂、滴剂、糖浆、酞剂)或气体制剂(如气雾剂、喷雾剂)及其类似制剂。以组合物整体计,药物活性化合物的含量应在0.05至90重量%,优选0.1至50重量%范围内。可例如通过混合活性物质与已知赋形剂来获得适合的片剂,这些已知赋形剂为如惰性稀释剂(如碳酸钙、磷酸钙或乳糖)、崩解剂(如玉米淀粉或藻酸)、粘合剂(如淀粉或明胶)、润滑剂(如硬脂酸镁或滑石)和/或用于延迟释放的试剂(如羧甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素或聚乙酸乙烯酯)。片剂还可包含若干层。

[0296] 可相应地通过以通常用于片剂包衣的物质(如可力酮(collidone)或虫胶、阿拉伯胶、滑石、二氧化钛或糖)涂布类似于片剂所产生的片芯来制备包衣片剂。为实现延迟释放或防止不相容,片芯还可由许多层组成。类似地,片剂包衣可由许多层组成以实现延迟释放,可能使用以上关于片剂提及的赋形剂。

[0297] 含本发明活性物质或其组合的糖浆或酞剂可额外含有甜味剂(如糖精、赛克拉美(cyclamate)、甘油或糖)及增味剂(flavour enhancer)(如香料,例如香草或柑橘提取物)。其还可含有悬浮佐剂或增稠剂(如羧甲基纤维素钠)、湿润剂(如脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物)或防腐剂(如对羟基苯甲酸盐)。

[0298] 可任选使用乳化剂和/或分散剂以常用方法制备溶液,如通过添加等张剂、防腐

剂（如对羟基苯甲酸盐）或稳定剂（如乙二胺四乙酸的碱金属盐），若使用水作为稀释剂，则例如可任选使用有机溶剂作为增溶剂或溶解助剂，且可将溶液转移至注射小瓶或安瓿或输液瓶中。

[0299] 例如可通过将活性物质与如乳糖或山梨糖醇的惰性载体混合且将其装填于明胶胶囊中来制备含有一种或多种活性物质或活性物质的组合的胶囊。

[0300] 例如可通过与提供用于制备栓剂的载体（如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物）混合来制备适合的栓剂。

[0301] 可使用的赋形剂包括例如水；药学上可接受的有机溶剂，如石蜡（如石油馏份）、植物油（如花生油或芝麻油）、一元醇或多元醇（如乙醇或甘油）；载体，如天然矿物粉末（如高岭土、粘土、滑石、白垩）、合成矿物粉末（如高度分散的硅酸及硅酸盐）；糖（如蔗糖、乳糖及葡萄糖）；乳化剂（如木脂素、亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉及聚乙烯吡咯烷酮）及润滑剂（如硬脂酸镁、滑石、硬脂酸及十二烷基硫酸钠）。

[0302] 口服片剂中，除指定的载体以外，还可含有添加剂，如柠檬酸钠、碳酸钙及磷酸二钙以及多种其它物质，如淀粉（优选为马铃薯淀粉）、明胶等。还可使用如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠及滑石的润滑剂，产生片剂。在水性悬液剂的情况下，活性物质可与除上述赋形剂以外的多种增味剂或着色剂组合。

[0303] 本发明化合物的剂量当然很大程度上取决于给药方法及所治疗的病症。

[0304] 与其他活性物质的组合

[0305] 在另一方面中，本发明涉及本发明化合物与另一活性化合物一同给予的组合疗法。因此，本发明还涉及提供该药物活性成分的组合的药物制剂，其中一种药物活性成分为本发明化合物。这些组合可为固定剂量组合（待组合的药物活性成分属于同一药物制剂）或自由剂量组合（活性成分分别位于各自药物制剂中）。

[0306] 因此，本发明的另一方面涉及本发明各化合物（优选至少一种本发明化合物）与例如选自以下的另一活性化合物的组合：如  $\beta$ -分泌酶抑制剂； $\gamma$ -分泌酶抑制剂； $\gamma$ -分泌酶调节剂；淀粉样蛋白聚集抑制剂，例如：alzhemed；直接或间接作用的神经保护和/或疾病改善物质；抗氧化剂，如维生素 E、银杏 (ginko biloba) 或银杏内酯 (ginkoilde)；消炎物质，如 Cox 抑制剂；额外具有或仅具有 A $\beta$  (Abeta) 降低性质的 NSAID；HMG-CoA 还原酶抑制剂，如他汀类 (statins)；乙酰胆碱酯酶抑制剂，如多奈哌齐 (donepezil)、利伐斯的明 (rivastigmine)、他克林 (tacrine)、加兰他敏 (galantamine)；NMDA 受体拮抗剂，如美金刚 (memantine)；AMPA 受体激动剂；AMPA 受体正调节剂、AMP 激酶 (AMPkine)、甘氨酸转运体 1 抑制剂；单胺受体重摄取抑制剂；调节神经递质的浓度或释放的物质；诱导生长激素分泌的物质，如甲磺酸伊布莫仑 (ibutamoren mesylate) 及卡普瑞林 (capromorelin)；CB-1 受体拮抗剂或反激动剂；抗生素，如米诺环素 (minocyclin) 或利福平 (rifampicin)；PDE1、PDE2、PDE4、PDE5 和/或 PDE10 抑制剂；GABAA 受体反激动剂；GABAA  $\alpha$  5 受体反激动剂；GABAA 受体拮抗剂；烟碱受体激动剂或部分激动剂或正调节剂； $\alpha$  4  $\beta$  2 烟碱受体激动剂或部分激动剂或正调节剂； $\alpha$  7 烟碱受体激动剂或部分激动剂；组织胺受体 H3 拮抗剂；5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂或部分激动剂；5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂； $\alpha$  2- 肾上腺素受体拮抗剂；钙拮抗剂；蕈毒碱受体 M1 激动剂或部分激动剂或正调节剂；蕈毒碱受体 M2 拮抗剂；蕈毒碱受体 M4 拮抗剂；代谢型谷氨酸受体 5 正向变构调节剂；代谢型谷氨酸受体 2 拮抗剂；代谢型谷氨酸受体 2/3

激动剂；代谢型谷氨酸受体 2 正向变构调节剂及以增加本发明化合物的功效和 / 或安全性和 / 或减少不想要副作用的方式调节受体或酶的其他物质。

[0307] 本发明进一步涉及含有一种或多种、优选一种活性物质的药物组合物。至少一种活性物质选自本发明化合物和 / 或其相应的盐。组合物优选仅包含一种该活性化合物。在一种以上活性化合物的情况下,另一种可选自组合药物 (combination partner) 的上述组: 如 alzhemed、维生素 E、银杏内酯、多奈哌齐、利伐斯的明、他克林、加兰他敏、美金刚、甲磺酸伊布莫仑、卡普瑞林、米诺环素和 / 或利福平。组合物任选包含如惰性载体和 / 或稀释剂的其他成分。

[0308] 本发明化合物还可与用于治疗上述疾病及病症的免疫疗法组合使用,这些免疫疗法如以 Abeta 或其部分进行的主动免疫或以人化的抗 Abeta 抗体或抗体片段进行的被动免疫。

[0309] 本发明化合物还可与迪米本 (Dimebon) 组合使用。

[0310] 本发明化合物还可与抗抑郁药组合,例如阿米替林、盐酸丙咪嗪 (TOFRANIL)、马来酸丙咪嗪、洛非帕明、地昔帕明 (NORPRAMIN)、多塞平 (SINEQUAN、ZONALON)、曲米帕明 (SURMONTIL)。

[0311] 或者,本发明化合物还可与 5-羟色胺 (5-HT) 重摄取抑制剂组合,例如阿拉丙酯、西酞普兰 (CELEXA、CIPRAMIL)、依他普仑 (LEXAPRO、CIPRALEX)、氯米帕明 (ANAFRANIL)、度洛西汀 (CYMBALTA)、非莫西汀 (MALEXIL)、芬氟拉明 (PONDIMIN)、去甲芬氟拉明、氟西汀 (PROZAC)、氟伏沙明 (LUVOX)、咧达品、米那普仑 (IXEL)、帕罗西汀 (PAXIL、SEROXAT)、舍曲林 (ZOLOFT、LUSTRAL)、曲唑酮 (DESYREL、MOLIPAXIN)、文拉法辛 (EFFEXOR)、齐美定 (NORMUD、ZELMID)、比西发定、去甲文拉法辛 (desvenlafaxine) (PRISTIQ)、布拉芬米 (brasofensme) 及特瑟芬森 (tesofensine)。

[0312] 本发明的组合可在同一剂型中同时提供,即以组合制剂形式,如两种组分可合并并在一个片剂中,例如该片剂的不同层中。该组合还可以自由组合形式分开提供,即在一个剂型中提供本发明化合物且在另一剂型中提供一种或多种上述组合药物。该两种剂型可为相同剂型,例如两种片剂共同给药,其中一个含有治疗有效量的本发明化合物且一个含有治疗有效量的上述组合药物。需要时,还有可能组合不同给药形式。可提供任何类型的适合给药形式。

[0313] 本发明化合物或其生理学上可接受的盐可组合另一活性物质同时使用或在错开的时间 (但尤其时间相近) 使用。若同时给药,则两种活性物质一同给予患者;若在错开的时间给药,则两种活性物质在小于或等于 12 小时、尤其小于或等于 6 小时的时段内相继给予患者。

[0314] 剂量或给药形式不受限制,在本发明内容内可使用任何适合的剂型。例如,剂型可选自如贴剂、片剂、胶囊、丸剂、丸粒、糖衣药丸、散剂、糖衣锭、栓剂的固体制剂,如溶液、悬液剂、乳剂、滴剂、糖浆、酞剂的液体制剂或如气雾剂、喷雾剂的气体制剂及其类似剂型。

[0315] 剂型有利地配方成剂量单位,各剂量单位适于提供所存在的各活性组分的单一剂量。根据给药途径及剂型相应的选择成分。

[0316] 上述组合药物的剂量可为通常推荐的最低剂量的 1/5,至多为通常推荐剂量的 1/1。

[0317] 根据制剂的性质,如每日 1、2、3 或 4 次向患者给予剂型。在延迟或延长释放制剂或其它药物制剂的情况下,相同制剂可以不同方式施用(如每周一次或每月一次等)。优选每日三次或三次以下、更优选每日一次或两次给予本发明化合物。

### 实施例

[0318] 药物组合物

[0319] 以下实施例可例示可能的药物制剂,但不具有限制性:

[0320] 术语“活性物质”表示一种或多种本发明化合物,包括其盐。在与一种或多种其它活性物质的上述组合之一的情形下,术语“活性物质”还可包括这些其它活性物质。

[0321] 实施例 A

[0322] 含有 100mg 活性物质的片剂

[0323] 组合物:片剂

	活性物质	100.0 mg
	乳糖	80.0 mg
	玉米淀粉	34.0 mg
[0324]	聚乙烯吡咯烷酮	4.0 mg
	硬脂酸镁	<u>2.0 mg</u>
		220.0 mg

[0325] 实施例 B

[0326] 含有 150mg 活性物质的片剂

[0327] 组合物:片剂

	活性物质	150.0 mg
	粉末状乳糖	89.0 mg
	玉米淀粉	40.0 mg
[0328]	胶体二氧化硅	10.0 mg
	聚乙烯吡咯烷酮	10.0 mg
	硬脂酸镁	<u>1.0 mg</u>
		300.0 mg

[0329] 实施例 C

[0330] 含有 150mg 活性物质的硬明胶胶囊

	活性物质	150.0 mg
	乳糖	87.0 mg
[0331]	玉米淀粉(干燥)	80.0 mg
	硬脂酸镁	<u>3.0 mg</u>
		320.0 mg

[0332] 实施例 D

[0333] 组合物:栓剂

[0334]

活性物质	150.0 mg
聚乙二醇 1500	550.0 mg
聚乙二醇 6000	460.0 mg
聚氧乙烯脱水山梨醇单硬脂酸酯	840.0 mg
	<hr/> 2000.0 mg

[0335] 实施例 E

[0336] 组合物:含有 10mg 活性物质的安瓿

[0337] 活性物质 10.0mg

[0338] 0.01N 盐酸 适量

[0339] 双蒸水 补足至 2.0mL

[0340] 实施例 F

[0341] 组合物:含有 50mg 活性物质的安瓿

[0342] 活性物质 50.0mg

[0343] 0.01N 盐酸 适量

[0344] 双蒸水 补足至 10.0mL

[0345] 可按照标准操作来实施任一上述制剂的制备。

[0346] 生物测试

[0347] 可用以下生物测试显示本发明化合物的体外效应。

[0348] PDE9A2 测定方案:

[0349] 通常根据生产商 (GE Healthcare, 前身为 Amersham Biosciences, 产品编号: TRKQ7100) 的方案以闪烁迫近测试 (SPA) 进行 PDE9A2 酶促活性测试。

[0350] 关于酶来源,使用表达人 PDE9A2 的 SF9 细胞的溶解产物 (含补充有蛋白酶抑制剂 1%Triton X-100 的 PBS,通过在 13,000rpm 下离心 30 分钟除去细胞碎片)。测定中所包括的总蛋白质量根据 SF9 细胞的感染及产生功效而变化且在 0.1-100ng 范围内。

[0351] 通常,测定条件如下:

[0352] • 总测定体积:40  $\mu$ L

[0353] • 蛋白质量:0.1-50ng

[0354] • 底物浓度 (cGMP):20 纳摩尔浓度;约 1mCi/1

[0355] • 培育时间 : 室温 60 分钟

[0356] • 最终 DMSO 浓度 : 0.2-1%

[0357] 用 384 孔板进行测定。用测试缓冲液稀释测试试剂以及酶和底物。测试缓冲液含有 50mM Tris、8.3mM MgCl<sub>2</sub>、1.7mM EGTA、0.1%BSA、0.05%Tween20 ; 调节测试缓冲液的 pH 值为 7.5。通过施加过量 PDE9 特异性抑制剂 ( 如 W02004/099210 或 W02004/099211 的化合物, 如实施例 37 的一种对映异构体, 如 1-(2- 氯苯基)-6-[(2R)-3,3,3- 三氟-2- 甲基-丙基]-1,5- 二氢-4H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4- 酮) 来终止反应。

[0358] 参考文献 :

[0359] Wunder F, Tersteegen A, Rebmann A, Erb C, Fahrig T, Hendrix M. Characterization of the first potent and selective PDE9inhibitor using a cGMP reporter cell line. *Molecular Pharmacology*. 2005Dec ;68(6):1775-81.

[0360] van der Staay FJ, Rutten K, **Bärfacker L**, Devry J, Erb C, Heckroth H, Karthaus D, Tersteegen A, van Kampen M, Blokland A, Prickaerts J, Reymann KG, **Schröder** UH, Hendrix M. The novel selective PDE9inhibitor BAY73-6691improves learning and memory in rodents. *Neuropharmacology*. 2008Oct ;55(5):908-18.

[0361] PDE1C 测定方案 :

[0362] 用类似于 PDE9A2 测定的方式进行测定, 不同之处在于 : 使用 PDE1C 代替 PDE9A2, 且测试缓冲液额外含有 50nM 钙调蛋白 (Calmodulin), 3mM CaCl<sub>2</sub>。可通过施加与上述抑制剂相同的抑制剂 (1-(2- 氯苯基)-6-[(2R)-3,3,3- 三氟-2- 甲基-丙基]-1,5- 二氢-4H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4- 酮) 来终止反应。

[0363] 测定 IC<sub>50</sub> :

[0364] 可以用 GraphPadPrism 或其它适合的软件计算 IC<sub>50</sub>, 设定阳性对照为 100 及阴性对照为 0。为计算 IC<sub>50</sub>, 根据上述方案选择及测试所测试化合物 ( 底物) 的稀释液。

[0365] 数据

[0366] 在下文中, PDE9A2 抑制的 IC<sub>50</sub> 值 [ 纳摩尔浓度 (nM) ] 说明本发明化合物抑制 PDE9, 尤其 PDE9A2。这说明这些化合物提供有用的药理学特性。这些实施例并不具有限制性。

[0367] 该表还提供选择性值 ( 选择性), 这些选择性值表明相对于 PDE1C, 这些化合物偏好 PDE9A。选择性为比值 (PDE1C 抑制的 IC<sub>50</sub>[ 纳摩尔浓度 (nM) ])/(PDE9A2 抑制的 IC<sub>50</sub>[ 纳摩尔浓度 (nM) ] )。

[0368] 实施例编号是指实例性实施方式部分中概述的最终实施例, 并如上述化合物家族表 ( 实施方式 25) 所定义。

[0369] 所有数据均可按照本文所述的操作来测量。对映异构体 1 或对映异构体 2 的定义与手性 SFC 及手性 HPLC 中对映异构体的洗脱顺序有关。

[0370]

化合物家族	实施例编号	IC <sub>50</sub> PDE9A2 [纳摩尔浓度]	选择性
A	1*	450	3
B	2*	5	143
C	3*	23	34
D	4*	242	22
E	5*	60	14
F	6*	58	15
G1	7*	31	15
G2	8*	85	63

[0371]

化合物家族	实施例编号	IC <sub>50</sub> PDE9A2 [纳摩尔浓度]	选择性
H1	9*	19	46
H2	10*	13	120
I	11*	233	≥ 43
J	12*	80	38
K	13*	7	328
K	14(对映异构体 1)	473	4.3
K	15(对映异构体 2)	4	424
L	16*	5	245
M	17*	16	78
M	18(对映异构体 1)	5	255
M	19(对映异构体 2)	1345	0.61
N	20*	31	68
O	21*	433	10
P	22*	21	49
Q	23	23	187
Q	24(对映异构体 1)	218	8.9
Q	25(对映异构体 2)	7	197
R	29*	11	117
R	30(对映异构体 1)	304	4.95
R	31(对映异构体 2)	7	186
S	32*	7	117
S	33(对映异构体 1)	4	181
S	34(对映异构体 2)	388	1.68
T	26*	32	>400
T	27(对映异构体 1)	11	250
T	28(对映异构体 2)	360	7

[0372] \* 反式外消旋混合物

[0373] 体内效应：

[0374] 相信本发明化合物的阳性体外功效结果转换成阳性体内功效。

[0375] 可根据 Prickaerts 等 (Neuroscience, 2002, 113, 351-361) 的操作在新物体识别测试 (Novel Object Recognition test) 中或 van der Staay 等 (Neuropharmacology 2008, 55, 908-918) 的社会识别测试或 T- 迷宫自发变换测试 (T-maze spontaneous alternation test) 中测试本发明化合物的体内效应。关于本发明化合物的生物测试的其它信息还参见这两篇引用文献。

[0376] 除针对靶 PDE9 的抑制性质外, 本发明化合物还可提供其它有利的药物动力学性质。

[0377] 例如, 本发明化合物可在安全性、平衡代谢、引发低风险药物 - 药物相互作用和 / 或平衡清除率方面显示一个或多个优点。

[0378] 化合物还可在生物利用度、高吸收率、血脑运送性质、有利 (如高平均值) 保留时间 (mrt)、在效应室 (effect compartment) 中的有利暴露等方面显示一个或多个额外或替代性优点。

[0379] 化学品制备

[0380] 缩写:

[0381] Burgess-reagent (甲氧基羰基氨基磺酰基)-三乙基铵 -N- 甜菜碱

[0382] Lawesson's reagent 2, 4- 双-(4- 甲氧基 - 苯基)-[1, 3, 2, 4] 二硫杂二磷杂环丁烷 2, 4- 二硫化物

[0383] APCI 常压化学电离

[0384] ACN 乙腈

[0385] CDI 1, 1'- 羰基二咪唑

[0386] DEA 二乙胺

[0387] DIPEA 二异丙基乙胺

[0388] DME 1, 2- 二甲氧基乙烷

[0389] DMF 二甲基甲酰胺

[0390] ESI 电喷雾电离 (在 MS 中)

[0391] EtOH 乙醇

[0392] Exp. 实施例

[0393] H 小时

[0394] HATU 0-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-N, N, N', N'- 四甲基脒六氟磷酸盐

[0395] HPLC 高效液相色谱

[0396] HPLC-MS 高效液相色谱 - 质谱联用

[0397] M 摩尔浓度 (mol/L)

[0398] MeOH 甲醇

[0399] min 分钟

[0400] MS 质谱

[0401] NMP 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮

[0402] R<sub>t</sub> 保留时间 (在 HPLC 中)

[0403] SFC 超临界流体色谱



[0404] TBTU 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐

[0405] TFA 三氟乙酸

[0406] THF 四氢呋喃

[0407] TLC 薄层层析

[0408] LC-MS 方法：

[0409] 方法 1

[0410] MS 装置类型:Waters Micromass ZQ;HPLC 装置类型:Waters Alliance2695、Waters2996 二极管阵列检测器;柱:Varian Microsorb100C18, 30×4.6mm, 3.0 μm;洗脱液 A:水+0.13%TFA,洗脱液 B:ACN;梯度:0.0 分钟 5%B → 0.18 分钟 5%B → 2.0 分钟 98%B → 2.2 分钟 98%B → 2.3 分钟 5%B → 2.5 分钟 5%B;流速:3.5mL/分钟;UV 检测:210-380nm。

[0411] 方法 2

[0412] MS 装置类型:Waters Micromass ZQ;HPLC 装置类型:Waters Alliance2695、Waters2996 二极管阵列检测器;柱:Varian Microsorb100C18, 30×4.6mm, 3.0 μm;洗脱液 A:水+0.13%TFA,洗脱液 B:MeOH;梯度:0.0 分钟 5%B → 0.35 分钟 5%B → 3.95 分钟 100%B → 4.45 分钟 100%B → 4.55 分钟 5%B → 4.9 分钟 5%B;流速:2.4mL/分钟;UV 检测:210-380nm。

[0413] 方法 3

[0414] MS 装置类型:Waters Micromass ZQ;HPLC 装置类型:Waters Alliance2695、Waters2996 二极管阵列检测器;柱:Varian Microsorb C18, 20×4.6mm, 5.0 μm;洗脱液 A:水+0.15%TFA,洗脱液 B:MeOH;梯度:0.0 分钟 5%B → 0.25 分钟 5%B → 1.90 分钟 100%B → 2.05 分钟 100%B → 2.15 分钟 5%B → 2.25 分钟 5%B;流速:5.2mL/分钟;UV 检测:210-400nm。

[0415] 方法 1E hydro

[0416] 仪器:LC/MS ThermoFinnigan.Hplc Surveyor DAD,MSQ Quadrupole;柱:Synergi Hydro-RP80A, 4 μm, 4.60×100mm;洗脱液 A:90%水+10%乙腈+10mM 甲酸铵;洗脱液 B=90%ACN+10%H<sub>2</sub>O+10mM NH<sub>4</sub>COOH;梯度:A(100)持续 1.5 分钟,随后经 10 分钟至 B(100)持续 1.5 分钟;流速:1.2mL/分钟;UV 检测:254nm;离子源:APCI。

[0417] 手性 SFC 方法：

[0418] 方法 4

[0419] SFC 装置类型:Berger “Analytix”;柱:Daicel IC, 250mm×4.6mm, 5.0 μm;洗脱液:CO<sub>2</sub>/25%MeOH/0.2%DEA(等梯度);流速:4.0mL/分钟,10 分钟;温度:40℃;UV 检测:210/220/254nm。

[0420] 方法 5

[0421] SFC 装置类型:Berger “Analytix”;柱:Daicel ADH, 250mm×4.6mm, 5.0 μm;洗脱液:CO<sub>2</sub>/25%MeOH/0.2%DEA(等梯度);流速:4.0mL/分钟,10 分钟;温度:40℃;UV 检测:210/220/254nm。

[0422] 手性 HPLC 方法：

[0423] 方法 6：

[0424] HPLC 装置类型:Agilent1100;柱:Daicel chiralcel OJ-H, 250mm×4.6mm, 5.0 μm;洗脱液:己烷/EtOH80:20;流速:1mL/分钟,温度:25℃;UV 检测:可变化(200-500nm)。

[0425] 方法 6.1:

[0426] HPLC 装置类型:Agilent1100;柱:Daicel chiralcel OJ-H, 250mm×4.6mm, 5.0 μm;洗脱液:己烷/EtOH85:15;流速:1mL/分钟,温度:25℃;UV 检测:可变化(200-500nm)。

[0427] 方法 7:

[0428] HPLC 装置类型:Agilent1100;柱:Chiralpak AD-H, 250mm×4.6mm, 5.0 μm;洗脱液:己烷/异丙醇 80:20;流速:1mL/分钟,温度:25℃;UV 检测:可变化(200-500nm)。

[0429] HPLC 装置类型:Agilent1100;柱:Chiralpak AD-H, 250mm×4.6mm, 5.0 μm;洗脱液:己烷/异丙醇 80:20;流速:1mL/分钟,温度:25℃;UV 检测:可变化(200-500nm)。

[0430] 微波加热:

[0431] • Discover® CEM 仪器,装备有 10mL 及 35mL 容器;

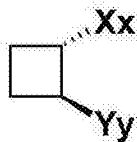
[0432] • Biotage Initiator Sixty。

[0433] 对于结构呈现的一般注释

[0434] 具有立体异构中心的化合物:绘于下文实验部分中的结构未必显示化合物的所有立体化学可能性,而是仅显示一种。然而,在这些情形下,例如“反式-外消旋混合物”或“顺式-外消旋混合物”等术语添加在所绘示结构之后以指示其它立体化学选择。

[0435] 下文给出实例。展示的结构式为

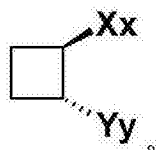
[0436]



[0437] 反式-外消旋混合物。

[0438] 所添加的术语“反式-外消旋混合物”指出第二种立体化学选择:

[0439]



[0440] 因此,所制备的化合物为

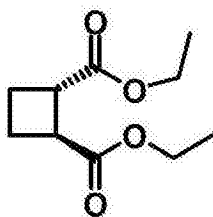
[0441] 和 的混合物。

[0442] 本原则还适用于其它所绘的结构。

[0443] 起始化合物:

[0444] 实施例 1A(反式-外消旋混合物)

[0445]



[0446] 反式 - 外消旋混合物

[0447] 在 0°C, 将 2.00g (13.9mmol) 反式 - 环丁烷 -1,2- 二甲酸与 16mL EtOH 混合, 并缓慢添加 2.21mL (30.5mmol) 亚硫酸氯。将混合物升温至室温并搅拌 1 小时。在减压下移除溶剂, 并通过活性碱性氧化铝垫来过滤产物。获得 2.71g (98%) 产物。

[0448] HPLC-MS (方法 1) :  $R_t=1.34$  分钟

[0449] MS (ESI pos) :  $m/z=201 (M+H)^+$ 。

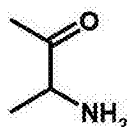
[0450] 以下实施例以与实施例 1A 的制备类似的方式使用相应的二酸作为原料来合成。

[0451]

实施例	结构	原料	$R_t$ [分钟]	MS (ESI pos, $m/z$ )
实施例 1B 顺式-外消旋混合物			1.12 (方法 3)	201 (M+H) <sup>+</sup>

[0452] 实施例 2A (外消旋混合物)

[0453]

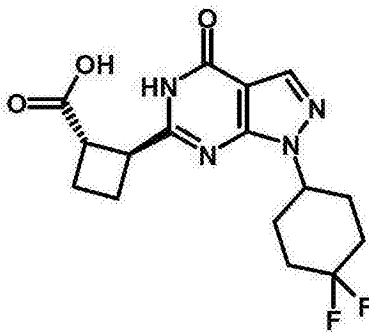


[0454] 将 8.00g (89.7mmol) 2-氨基 - 丙酸与 88.0mL (0.93mol) 乙酸酐及 88.0mL 吡啶混合。将反应混合物在 100°C 搅拌 135 分钟。在减压下移除溶剂。向残留物中添加甲苯并在减压下移除溶剂, 随后添加 204mL (816mmol) HCl (4M 水溶液), 并将混合物回流 3 小时。在减压下移除溶剂。向残留物中添加 1- 丁醇 (20mL), 并在减压下移除溶剂。获得 11.6g 标题化合物的盐酸盐。

[0455] MS (ESI pos) :  $m/z=88 (M+H)^+$ 。

[0456] 实施例 3A (反式 - 外消旋混合物)

[0457]



[0458] 反式 - 外消旋混合物

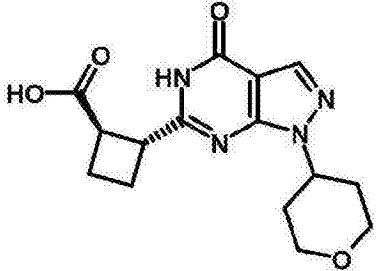
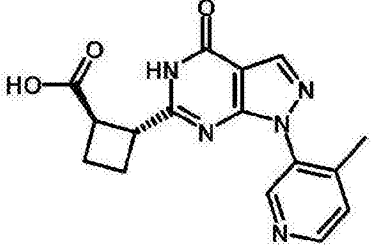
[0459] 将 1.00g(4.09mmol) 5-氨基 -1-(4,4-二氟 - 环己基) -1H-吡唑 -4-甲酸酰胺 (参见 PCT 专利申请 W02010/026214 的实施例 8A) 与 15mL 无水 EtOH 混合, 添加 2.46g(12.3mmol) 实施例 1A 及 0.66g(16.4mmol) 氢氧化钠 (在矿物油中的 60% 悬浮液)。将反应混合物在微波炉中加热至 140°C, 保持 30 分钟。将混合物冷却至室温, 并添加氢氧化钠溶液 (4M 水溶液)。在减压下移除溶剂。通过制备型 HPLC (洗脱液 A : 水 +0.13%TFA, 洗脱液 B : MeOH) 纯化残留物。获得 0.70g(49%) 产物。

[0460] HPLC-MS (方法 1) :  $R_t=1.24$  分钟

[0461] MS (ESI pos) :  $m/z=353 (M+H)^+$ 。

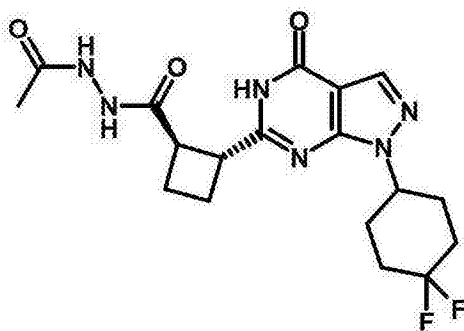
[0462] 以下实施例以与实施例 3A 的制备类似的方式使用相应的酰胺及酯作为原料来合成 (对于原料, 可参考 PCT 专利公布 W02010/026214、W02009/121919 及 W02004/09921)。

[0463]

实施例	结构	原料: 酰胺	原料: 酯	R <sub>t</sub> [分钟]	MS (ESI pos, m/z)
实施例 3B (反式-外消旋混合物)		5-氨基-1-(四氢-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-甲酸酰胺(参见 WO 2009/121919 的实施例 11B)	实施例 1B	1.07 (方法 3)	319 (M+H) <sup>+</sup>
实施例 3C (反式-外消旋混合物)		5-氨基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲酸酰胺(参见 WO 2004/099211 的实施例 35A)	实施例 1A	0.81 (方法 1)	326 (M+H) <sup>+</sup>

[0464] 实施例 4A(反式-外消旋混合物)

[0465]



[0466] 反式-外消旋混合物

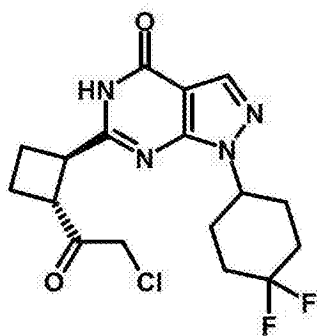
[0467] 将 0.200g (0.568mmol) 实施例 3A 与 0.157mL (1.14mmol) 三乙胺及 5mLDMF 混合。向混合物中添加 0.237g (0.624mmol) HATU, 随后将反应混合物在室温搅拌 10 分钟。向混合物中添加 0.042g (0.568mmol) 乙酰肼, 并将反应混合物在室温搅拌 1 小时。通过制备型 HPLC(洗脱液 A:水+0.13%TFA, 洗脱液 B:MeOH) 纯化混合物。获得 30mg 产物。

[0468] HPLC-MS(方法 1):R<sub>t</sub>=1.03 分钟

[0469] MS(ESI pos):m/z=409(M+H)<sup>+</sup>。

[0470] 实施例 5A(反式-外消旋混合物)

[0471]



[0472] 反式 - 外消旋混合物

[0473] 将 0.150g (0.426mmol) 实施例 3A 与 2mL THF 混合。将混合物冷却至 0°C, 并添加 0.036mL (0.426mmol) 草酰氯及一滴 DMF。将反应混合物在 0°C 搅拌 1 小时。向反应混合物中添加 2mL ACN 及 0.426mL (0.851mmol) 三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (2M 的己烷溶液)。将混合物搅拌 2 小时, 随后缓慢添加 0.213mL HCl (4M 的二噁烷溶液)。将反应物搅拌 3 小时。向混合物中添加乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液。将有机层用水及盐水洗涤并经硫酸钠干燥。部分蒸发溶剂, 直至达到约 2mL 的体积。混合物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0474] HPLC-MS (方法 1):  $R_t=1.40$  分钟

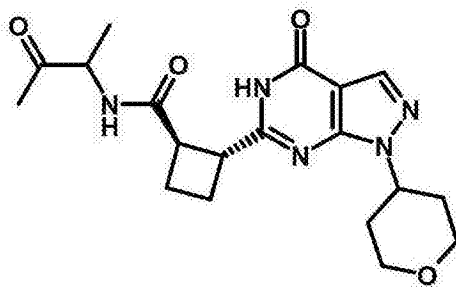
[0475] MS (ESI pos):  $m/z=385/387$  (Cl)。

[0476] 以下实施例以与实施例 5A 的制备类似的方式使用相应的酸作为原料来合成。

实施例	结构	原料	$R_t$ [分钟]	MS (ESI pos, $m/z$ )
[0477] 实施例 5B 反式 - 外消旋混合物		实施例 3B	1.12 (方法 1)	351/353 (Cl)

[0478] 实施例 6A (反式 - 立体异构体混合物)

[0479]



[0480] 反式 - 立体异构体混合物

[0481] 将 0.200g (0.628mmol) 实施例 3B 与 1mL DMF 混合。添加 0.261mL (1.89mmol) 三乙胺及 0.222g (0.691mmol) TBTU。将反应混合物在室温搅拌 10 分钟。随后添加

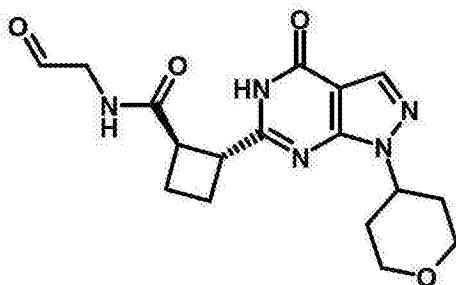
0.078g(0.628mmol) 实施例 2A, 并将混合物在室温搅拌 1 小时。通过制备型 HPLC(洗脱液 A:水+0.13%TFA,洗脱液 B:MeOH) 纯化混合物。获得 190mg 产物。

[0482] HPLC-MS(方法 3): $R_t=1.03$  分钟

[0483] MS(ESI pos): $m/z=388(M+H)^+$ 。

[0484] 实施例 7A(反式-外消旋混合物)

[0485]



[0486] 反式-外消旋混合物

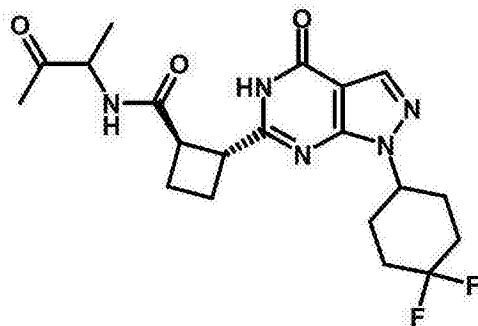
[0487] 将 0.200g(0.628mmol) 实施例 3B 与 1mL DMF 混合。添加 0.174mL(1.26mmol) 三乙胺及 0.222g(0.691mmol) TBTU。将反应混合物在室温搅拌 10 分钟。随后添加 0.066g(0.628mmol) 2,2-二甲氧基乙胺, 并将混合物在室温搅拌 1 小时。随后添加 HCl(2M 水溶液), 并通过制备型 HPLC(洗脱液 A:水+0.13%TFA,洗脱液 B:MeOH) 纯化混合物。将残留物与 5mL 丙酮及 1mLHCl(2M 水溶液) 混合, 并在氮气中搅拌过夜。随后用 DCM 萃取混合物。蒸发有机层, 并通过制备型 HPLC(洗脱液 A:水+0.13%TFA,洗脱液 B:MeOH) 进行纯化。获得 170mg 产物。

[0488] HPLC-MS(方法 3): $R_t=1.01$  分钟

[0489] MS(ESI pos): $m/z=360(M+H)^+$ 。

[0490] 实施例 8A(反式-立体异构体混合物)

[0491]



[0492] 反式-立体异构体混合物

[0493] 将 0.200g(0.568mmol) 实施例 3A 与 1.0mL DMF 混合。添加 0.432mL(2.84mmol) DIPEA 及 0.200g(0.624mmol) TBTU。将反应混合物在室温搅拌 10 分钟。随后添加 0.140g(1.14mmol) 实施例 2A, 并将混合物在室温搅拌 2 小时。通过制备型 HPLC(洗脱液 A:水+0.13%TFA,洗脱液 B:MeOH) 纯化混合物。获得 70mg(29%) 产物。

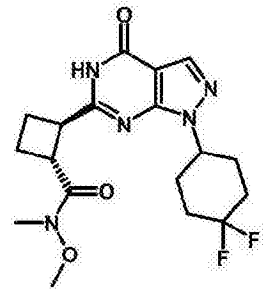
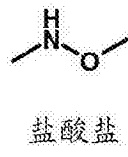
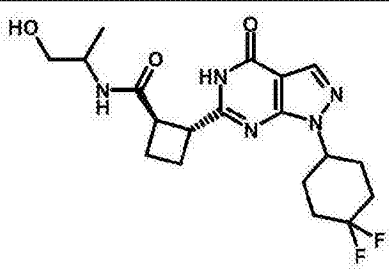
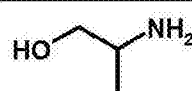
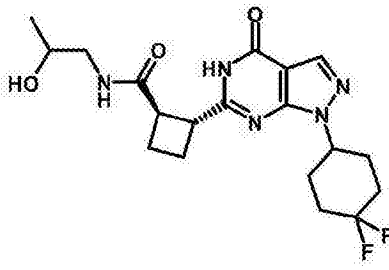
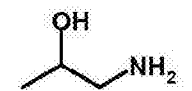
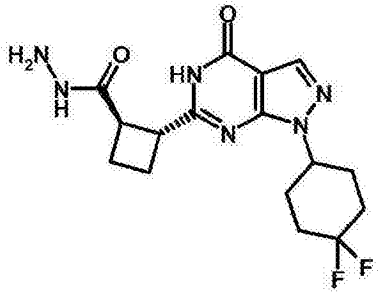
[0494] HPLC-MS(方法 1): $R_t=1.23$  分钟

[0495] MS(ESI pos): $m/z=422(M+H)^+$ 。

[0496] 以下实施例以与实施例 8A 的制备类似的方式使用相应的亲核试剂作为原料来合

成。

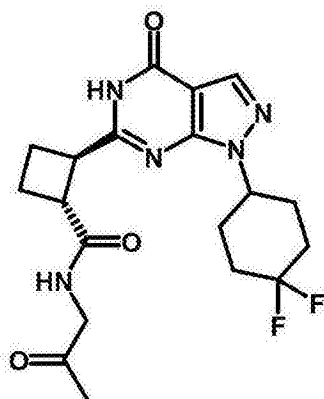
[0497]

实施例	结构	原料	R <sub>t</sub> [分钟]	MS (ESI pos, m/z)
实施例 8B 反式-外消旋混合物		 盐酸盐	1.31 (方法 1)	396 (M+H) <sup>+</sup>
实施例 8C 反式-立体异构体混合物				410 (M+H) <sup>+</sup>
实施例 8D 反式-立体异构体混合物			1.12 (方法 1)	410 (M+H) <sup>+</sup>
实施例 8E 反式-外消旋混合物		水合肼	0.99 (方法 1)	367 (M+H) <sup>+</sup>

[0498] 实施例 9A(反式-外消旋混合物)

[0499]





[0500] 反式 - 外消旋体混合物

[0501] 将 0.182g (0.430mmol) 戴斯 - 马丁过碘烷 (Dess-Martin periodinane) 与 2.5mL DCM 混合。在室温添加在 2.5mL DCM 中的 0.160g (0.391mmol) 实施例 8D。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟并在 30℃ 搅拌 30 分钟。向混合物中添加 10mL 硫代硫酸钠溶液 (10% 水溶液) 及 10mL 饱和碳酸氢钠溶液, 并将混合物搅拌 20 分钟。分离有机层, 并用 DCM 萃取水性层。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥并蒸发。获得 93mg (58%) 产物。

[0502] HPLC-MS (方法 1) :  $R_t=1.18$  分钟

[0503] MS (ESI pos) :  $m/z=408$  (M+H)<sup>+</sup>。

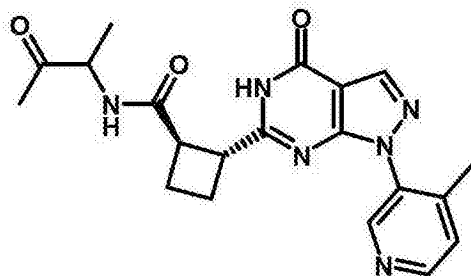
[0504] 以下实施例以与实施例 9A 的制备类似的方式使用相应的醇作为原料来合成。

实施例	结构	原料
实施例 9B 反式-立体异构 体混合物		实施例 8C

[0505]

[0506] 实施例 10A (反式 - 立体异构体混合物)

[0507]



[0508] 反式 - 立体异构体混合物

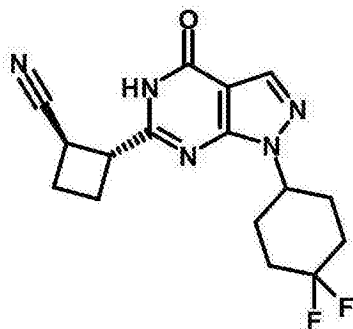
[0509] 将 0.450g 实施例 3C 与 3.5mL DMF 及 0.273g (2.21mmol) 实施例 2A 混合。添加 1.00mL (6.64mmol) DIPEA 及 0.390g (1.22mmol) TBTU, 并将混合物搅拌 1 小时。通过制备型 HPLC (洗脱液 A : 水 + 0.13% TFA, 洗脱液 B : MeOH) 纯化混合物。获得 360mg (83%) 产物。

[0510] HPLC-MS (方法 1) :  $R_t=0.85$  分钟

[0511] MS (ESI pos) :  $m/z=395 (M+H)^+$ 。

[0512] 实施例 11A (反式 - 外消旋混合物)

[0513]



[0514] 反式 - 外消旋混合物

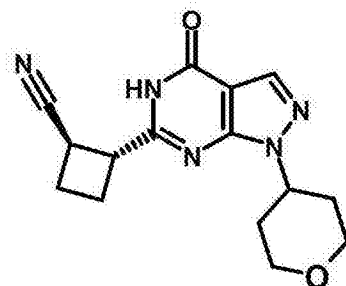
[0515] 在氮气中, 将 300mg (1.23mmol) 5-氨基 -1-(4,4-二氟 - 环己基) -1H-吡唑 -4-甲酸酰胺 (参见 W02010/026214 的实施例 8A) 与 4mL 无水 EtOH、326mg (3.07mmol) 反式 - 环丁烷 -1,2-二腈及 0.197g (4.91mmol) 氢化钠 (在矿物油中的 60% 悬浮液) 混合。将反应混合物在微波炉中加热至 140°C, 保持 45 分钟。在减压下移除溶剂。通过制备型 HPLC (洗脱液 A : 水 + 0.13% TFA, 洗脱液 B : MeOH) 纯化残留物。获得 210mg (51%) 标题化合物。

[0516] HPLC-MS (方法 3) :  $R_t=1.19$  分钟

[0517] MS (ESI pos) :  $m/z=334 (M+H)^+$ 。

[0518] 实施例 11B (反式 - 外消旋混合物)

[0519]



[0520] 反式 - 外消旋混合物

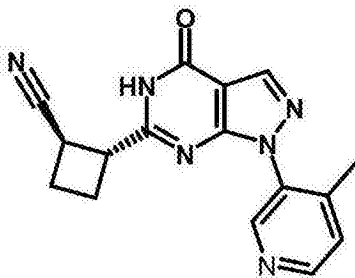
[0521] 在室温, 在氮气中, 向 0.8g (3.805mmol) 5-氨基 -1-(四氢 - 吡喃 -4-基) -1H-吡唑 -4-甲酸酰胺 (参见 PCT 专利申请 W02010/026214) 在 8mL 无水 EtOH 中的溶液中添加 0.457g (19.6mmol) 氢化钠 (在矿物油中的 60% 悬浮液)。搅拌 1 小时后, 添加 1.2g (11.42mmol) 反式 - 环丁烷 -1,2-二腈, 并将反应混合物在微波炉中加热至 140°C, 保持 45 分钟。在减压下移除溶剂。将残留物溶解于 DCM 中, 添加水并分离各相。有机层经硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过快速色谱 (Cy/EtOAc, 自 80/20 至 100%) 纯化粗物质, 获得黄色固体状标题化合物。(0.64g, 55%)

[0522] HPLC-MS (方法 1Eh) :  $R_t=6.21$  分钟

[0523] MS (APCI) :  $m/z=300 (M+H)^+$ 。

[0524] 实施例 11C (反式 - 外消旋混合物)

[0525]



[0526] 反式 - 外消旋混合物

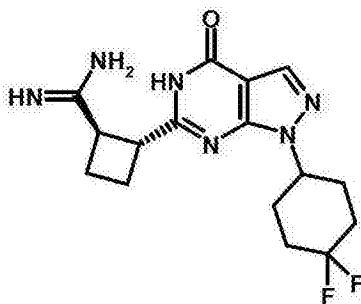
[0527] 在室温,在氮气中,向 0.85g (3.91mmol) 5-氨基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲酸酰胺 (参见 PCT 专利申请 W02004/09921) 在 10mL 无水 EtOH 中的溶液中添加 0.47g (11.74mmol) 氢氧化钠 (在矿物油中的 60% 悬浮液)。搅拌 1 小时后,添加 1.28g (11.74mmol) 反式-环丁烷-1,2-二腈,并将反应混合物在微波炉中加热至 140°C,保持 45 分钟。随后将反应混合物装载于 SCX 筒上,收集氨部分并蒸发,并通过快速色谱 (DCM/MeOH90:10) 纯化残留物,获得白色固体状标题化合物。(0.63g, 52%)。

[0528] HPLC-MS (方法 1Eh) : $R_t$ =5.92 分钟

[0529] MS (APCI pos) : $m/z$ =307 (M+H)<sup>+</sup>。

[0530] 实施例 12A (反式 - 外消旋混合物)

[0531]



[0532] 反式 - 外消旋混合物

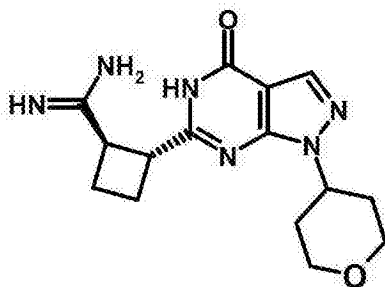
[0533] 将 190mg (0.570mmol) 实施例 11A 与 0.281mL 甲苯及 0.093mL (2.30mmol) 无水 MeOH 混合。在 0°C 缓慢添加 0.103mL (1.45mmol) 乙酰氯。将混合物在室温搅拌 12 小时。在减压下移除溶剂。向残留物中添加 0.5mL MeOH。随后在 0°C 添加 0.407mL (2.85mmol) 氨 (7M 的 MeOH 溶液),并将混合物升温至室温。30 分钟后,用水处理反应混合物,并通过添加 TFA 将 pH 调节至 pH=1。通过制备型 HPLC (洗脱液 A :水 +0.13%TFA,洗脱液 B :MeOH) 纯化混合物,得到 110mg (42%) 三氟乙酸盐形式的产物。

[0534] HPLC-MS (方法 3) : $R_t$ =1.04 分钟

[0535] MS (ESI pos) : $m/z$ =351 (M+H)<sup>+</sup>。

[0536] 实施例 12B (反式 - 外消旋混合物)

[0537]



[0538] 反式 - 外消旋混合物

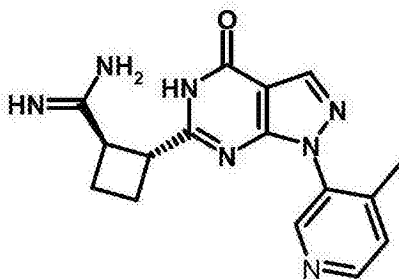
[0539] 向在 0 °C 冷却的无水 EtOH(5mL) 与无水 CHCl<sub>3</sub>(5mL) 的混合物中缓慢添加乙酰氯 (2.27mL, 30.82mmol), 并将混合物搅拌 20 分钟。0 °C。逐滴添加实施例 11B(0.410g, 1.027mmol) 在无水 CHCl<sub>3</sub>(5mL) 中的溶液, 并将混合物在室温搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂, 将残留物溶解于无水 EtOH(5mL) 中, 并添加 6.4mL 氨在 MeOH 中的 7.0M 溶液 (30.82mmol)。将混合物在室温搅拌 12 小时。在减压下移除溶剂。最终产物系以盐酸盐形式获得, 且未经进一步纯化即用于下一步骤中。(0.37g, 通过 HPLC-MS 估计含量为 50%)。

[0540] HPLC-MS(方法 1Eh) :R<sub>t</sub>=5.38 分钟

[0541] MS(APCI pos) :m/z=317 (M+H)<sup>+</sup>。

[0542] 实施例 12C(反式 - 外消旋混合物)

[0543]



[0544] 反式 - 外消旋混合物

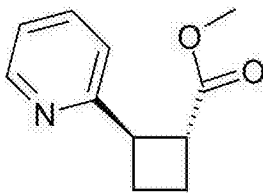
[0545] 向在 0 °C 冷却的无水 EtOH(4mL) 与无水 CHCl<sub>3</sub>(10mL) 的混合物中缓慢添加乙酰氯 (4.38mL, 61.7mmol), 并将混合物搅拌 20 分钟。0 °C。逐滴添加实施例 11C(0.63g, 2.057mmol) 在无水 CHCl<sub>3</sub>(5mL) 中的溶液, 并将混合物在室温搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂, 将残留物溶解于无水 MeOH(10mL) 中, 并添加 10.3mL 氨在 MeOH 中的 7.0M 溶液 (72mmol)。将混合物在室温搅拌 12 小时。在减压下移除溶剂。以盐酸盐形式获得的最终产物未经进一步纯化原样用于下一步骤中。(0.85g, 通过 <sup>1</sup>H-NMR 估计含量为 84%)。

[0546] HPLC-MS(方法 1Eh) :R<sub>t</sub>=5.15 分钟

[0547] MS(APCI pos) :m/z=324 (M+H)<sup>+</sup>

[0548] 实施例 13A(反式 - 外消旋混合物)

[0549]



[0550] 向 1.6g (10.24mmol) 2-乙酰基-环丁烷甲酸甲酯 (如 J. Med. Chem, 25, 109, 1982 中所述来制备) 在无水 EtOH (12mL) 中的溶液中依次添加丙炔胺 (1.4mL, 20.4mmol) 及 0.122g (0.307mmol) 三氯金钠 (sodium gold trichloride)。将反应混合物在微波炉中加热至 140℃, 保持 45 分钟, 过滤固体并蒸发有机物。通过快速色谱 (Cy/EtOAc 70:30) 纯化粗物质, 获得黄绿色油状标题化合物。(0.18g, 9.2%)。

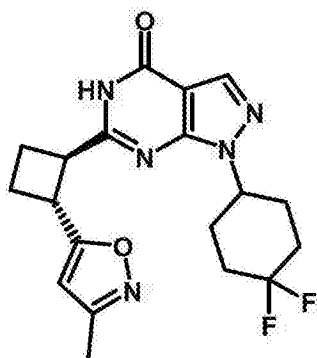
[0551] HPLC-MS (方法 1Eh) :  $R_t=0.87$  分钟

[0552] MS (APCI pos) :  $m/z=192$  (M+H)<sup>+</sup>。

[0553] 实施例式实施方式

[0554] 实施例 1 (反式-外消旋混合物)

[0555]



[0556] 反式-外消旋混合物

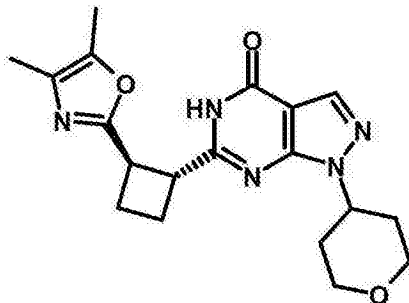
[0557] 将 22.0mg (0.306mmol) 丙-2-酮肟与 2mL 无水 THF 混合, 并向混合物中小心地添加 0.471mL (1.22mmol) 正丁基锂 (2.6mol/L, 在甲苯中)。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。经 10 分钟小心地添加在 1mL 无水 THF 中的 0.110g (0.278mmol) 实施例 8B。30 分钟后, 将反应混合物添加至 0.28mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 与 4mL THF/水 (4:1) 的混合物中。将混合物回流 1.5 小时。添加饱和碳酸氢钠水溶液, 并用乙酸乙酯萃取。干燥有机层并蒸发溶剂。通过制备型 HPLC (洗脱液 A : 水 + 0.13% TFA, 洗脱液 B : MeOH) 纯化残留物。获得 8mg (8%) 产物。

[0558] HPLC-MS (方法 1) :  $R_t=1.40$  分钟

[0559] MS (ESI pos) :  $m/z=390$  (M+H)<sup>+</sup>。

[0560] 实施例 2 (反式-外消旋混合物)

[0561]



[0562] 反式-外消旋混合物

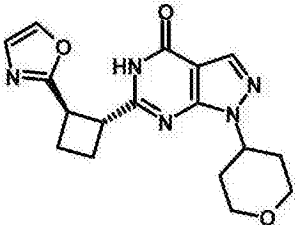
[0563] 将 0.190g 实施例 6A 与 3mL DME 及 0.273g (1.14mmol) Burgess 试剂混合。将反应混合物在微波炉中加热至 130℃, 保持 1 小时。蒸发溶剂, 并通过制备型 HPLC (洗脱液 A : 水 + 0.13% TFA, 洗脱液 B : MeOH) 纯化残留物。获得 70mg (55%) 产物。

[0564] HPLC-MS(方法1): $R_t=1.11$  分钟

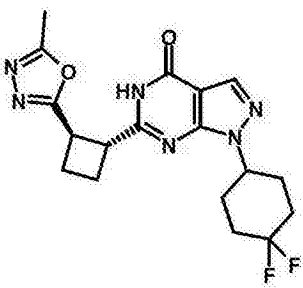
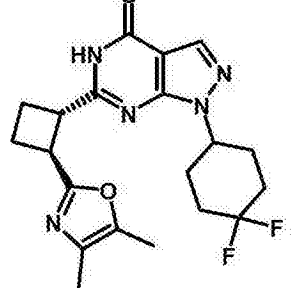
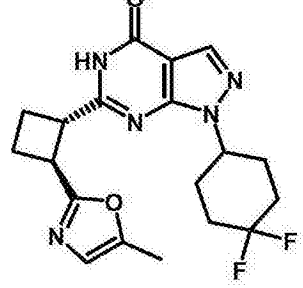
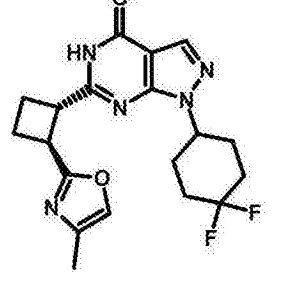
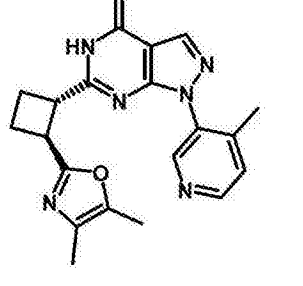
[0565] MS(ESI pos): $m/z=370$  (M+H)<sup>+</sup>。

[0566] 以下实施例以与实施例2的制备类似的方式使用相应的酰胺作为原料来合成。

[0567]

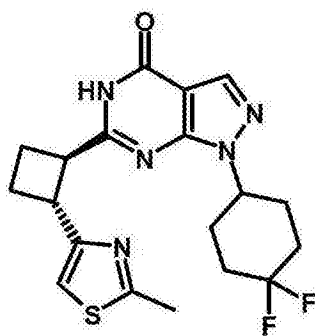
实施例	结构	原料	$R_t$ [分钟]	MS (ESI pos, $m/z$ )
实施例3 反式-外消旋混 合物		实施例7A	1.17 (方法3)	342 (M+H) <sup>+</sup>

[0568]

实施例 4 反式-外消旋混 合物		实施例 4A	1.20 (方法 1)	391 (M+H) <sup>+</sup>
实施例 5 反式-外消旋混 合物		实施例 8A	1.38 (方法 1)	404 (M+H) <sup>+</sup>
实施例 6 反式-外消旋混 合物		实施例 9A	1.37 (方法 1)	390 (M+H) <sup>+</sup>
实施例 7 反式-外消旋混 合物		实施例 9B	1.42 (方法 3)	390 (M+H) <sup>+</sup>
实施例 8 反式-外消旋混 合物		实施例 10A	0.97 (方法 1)	377 (M+H) <sup>+</sup>

[0569] 实施例 9(反式-外消旋混合物)

[0570]



[0571] 反式-外消旋混合物

[0572] 向实施例 5A(如上文所述自 0.426mmol 实施例 3A 开始合成)的溶液中逐滴添加在 2mL EtOH 中的 0.062g(0.832mmol) 硫代乙酰胺。将反应混合物搅拌过夜。通过制备型 HPLC(洗脱液 A:水+0.13%TFA,洗脱液 B:MeOH) 纯化混合物。获得 62mg 标题化合物。

[0573] HPLC-MS(方法 1): $R_t=1.37$  分钟

[0574] MS(ESI pos): $m/z=406$  (M+H)<sup>+</sup>。

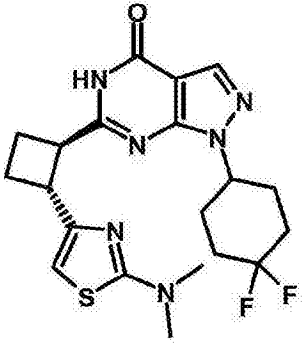
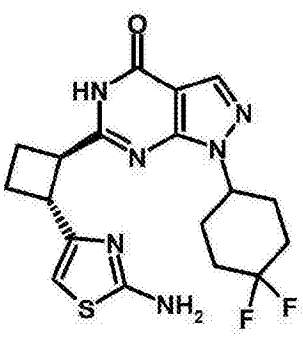
[0575] 以下实施例以与实施例 9 的制备类似的方式使用相应的原料来合成。

[0576]

实施例	结构	原料: 亲核试剂	原料: 氯代酮	$R_t$ [分钟]	MS (ESI pos, m/z)
实施例 10 反式-外消旋混合物		硫代乙酰胺	实施例 5B	1.21 (方法 3)	372 (M+H) <sup>+</sup>

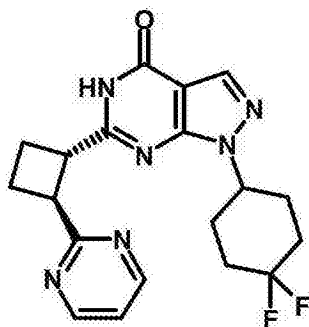
[0577]



实施例 11 反式-外消旋混合物		1,1-二甲基-硫脲	实施例 5A	1.15 (方法 3)	435 (M+H) <sup>+</sup>
实施例 12 反式-外消旋混合物		硫脲	实施例 5A	1.15 (方法 3)	407 (M+H) <sup>+</sup>

[0578] 实施例 13(反式-外消旋混合物)

[0579]



[0580] 反式-外消旋混合物

[0581] 将 100mg(0.215mmol) 实施例 12A 与 1.00mL(6.07mmol) 1,1,3,3-四甲氧基丙烷混合。将反应混合物使用微波炉加热至 175℃,保持 1 小时。用 DCM/MeOH 及一滴三乙胺处理反应混合物。在减压下移除溶剂。通过制备型 HPLC(洗脱液 A:水+0.13%TFA,洗脱液 B:MeOH) 纯化混合物,得到 45mg(54%) 标题化合物。

[0582] HPLC-MS(方法 3): $R_t=1.36$  分钟

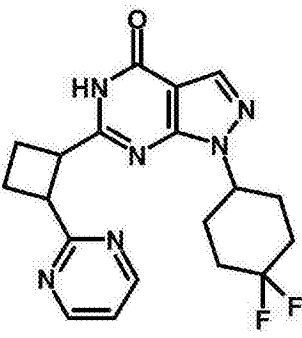
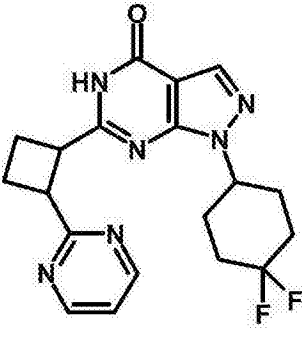
[0583] MS(ESI pos): $m/z=387$  (M+H)<sup>+</sup>。

[0584] 通过 HPLC 使用手性固定相来分离标题化合物的对映异构体。

[0585] 用于对映异构体分离的方法:

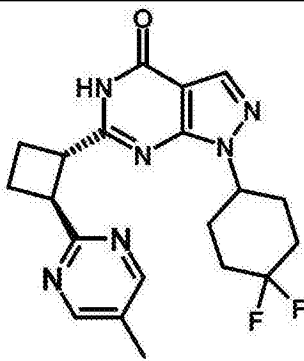
[0586] HPLC装置类型:Berger Minigram;柱:Daicel IC, 5.0 μm, 250mm×10mm;方法:洗脱液 CO<sub>2</sub>/30%MeOH/0.2%DEA(等梯度);流速:10mL/分钟,温度:40℃;压力:100 巴;UV 检测:210nm

[0587]

实施例	结构	R <sub>t</sub> [分钟]
实施例 14 反式-对映 异构体 1		3.15 (方法 4)
实施例 15 反式-对映 异构体 2		3.78 (方法 4)

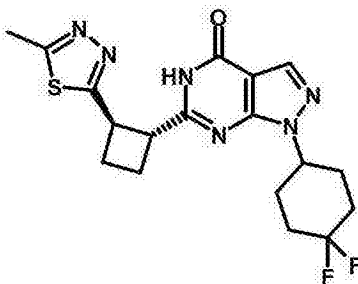
[0588] 以下实施例以与实施例 13 的制备类似的方式使用相应的二醛双缩醛 (dialdehydediacetal) 作为原料来合成。

[0589]

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

[0590] 实施例 17 (反式-外消旋混合物)

[0591]



[0592] 反式-外消旋混合物

[0593] 在室温, 将 176mg (0.431mmol) 实施例 4A 与 3mL THF 及 122mg (0.302mmol) Lawesson 试剂混合。随后, 将混合物在 60°C 搅拌 6 小时。将反应混合物用水处理并用 DCM 稀释。将混合物经碱性氧化铝过滤并用 DCM 及 EtOH 洗脱。在减压下移除溶剂。通过制备型 HPLC (洗脱液 A : 水 + 0.13%TFA, 洗脱液 B : MeOH) 纯化残留物。获得 45mg (26%) 产物。

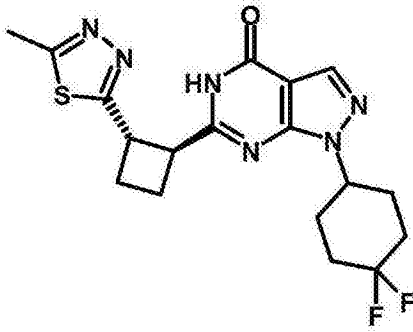
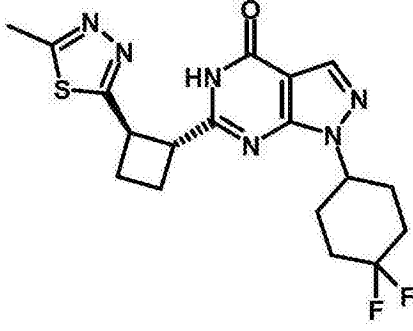
[0594] HPLC-MS (方法 3) :  $R_t=1.37$  分钟

[0595] MS (ESI pos) :  $m/z=407$  (M+H)<sup>+</sup>。

[0596] 通过 HPLC 使用手性固定相来分离标题化合物的对映异构体。

[0597] 用于对映异构体分离的方法 :

[0598] HPLC 装置类型 : Berger Minigram ; 柱 : Daicel ADH, 5.0  $\mu$ m, 250mm $\times$ 10mm ; 方法 : 洗脱液 CO<sub>2</sub>/30%MeOH/0.2%DEA (等梯度) ; 流速 : 10mL/分钟, 温度 : 40°C ; 压力 : 100 巴 ; UV 检测 : 210nm

实施例	结构	$R_t$ [分钟]
[0599] 实施例 18 反式-对映 异构体 1 (S,S)		2.47 (方法 5)
[0600] 实施例 19 反式-对映 异构体 2 (R,R)		2.96 (方法 5)

[0601] 通过自乙酸乙酯重结晶制备了实施例 19 的单晶并实施 X-射线晶体分析。这些数据能够确定实施例 19 的绝对构型为 (R, R)。

[0602] 实验 : 数据采集及约化 (reduction) : 在安装于 AFC11K 测角仪上的 Saturn944CCD 上采集数据 ; 辐射 : Cu K $\alpha$ , 来自 RU200 旋转阳极及 RIGAKU VARIMAX 光学装置 ; 温度 : 100K。

[0603] 数据采集统计学汇总

[0604] 空间群

P2<sub>1</sub>

[0605] 晶胞尺寸

8.560 (2) 6.844 (1) 15.603 (3) 90.0098. 82 (3)

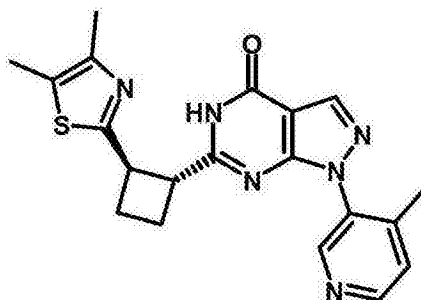
[0606]

90.00

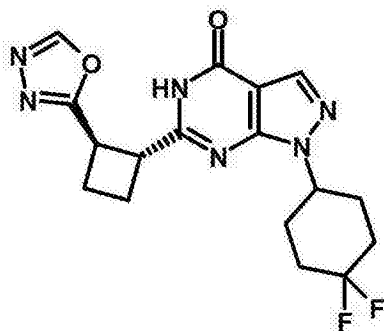
[0607] 分辨率范围

15.42-0.85 (0.88-0.85)

- [0608] 总反射数 10857
- [0609] 独特反射 (unique reflection) 数 1588
- [0610] reflection) 数
- [0611] 平均冗余度 6.84 (2.46)
- [0612] (redundancy)
- [0613] % 完整度 95.7 (79.1)
- [0614] R 合并因子 0.064 (0.118)
- [0615] 输出  $\langle I/\sigma I \rangle$  27.7 (7.9)
- [0616] () 中的值对应于最终分辨率外壳 (resolution shell)。
- [0617] 精修统计学：
- [0618] 在 P2<sub>1</sub> 中例如实施例 19 的最终结构因子计算
- [0619] l. s. 参数的总数 =255
- [0620] GooF=S=1.154
- [0621] 权重 =  $1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0.0421 * P)^2 + 0.38 * P]$ ，其中  $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$
- [0622] 对于  $2207 F_o > 4 \text{sig}(F_o)$ ， $R_1 = 0.0695$ ，且对于所有 2334 个数据为 0.0829， $wR_2 = 0.1646$ ，Flack x 参数 = 0.09(3)。
- [0623] 实施例 20 (反式 - 外消旋混合物)
- [0624]



- [0625] 反式 - 外消旋混合物
- [0626] 将 0.060g 实施例 10A 与 4mL 无水二噁烷及 0.074g (0.180mmol) Lawesson 试剂混合。将反应混合物在微波炉中加热至 120℃，保持 1 小时。将混合物经碱性氧化铝过滤并用 DCM 及 MeOH 洗脱。在减压下移除溶剂。通过制备型 HPLC (洗脱液 A : 水 + 0.13% TFA, 洗脱液 B : MeOH) 纯化残留物。获得 22mg 呈 TFA 盐形式的产物。
- [0627] HPLC-MS (方法 1) :  $R_t = 0.94$  分钟
- [0628] MS (ESI pos) :  $m/z = 393 (M+H)^+$ 。
- [0629] 实施例 21 (反式 - 外消旋混合物)
- [0630]



[0631] 反式 - 外消旋混合物

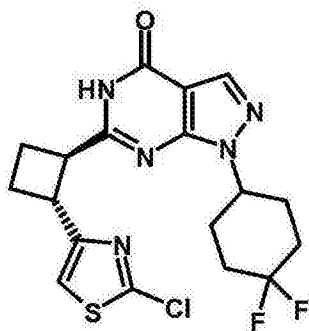
[0632] 将 0.190g (0.519mmol) 实施例 8E 与 1.38mL (8.31mmol) 三乙氧基甲烷混合。将混合物在 150°C 搅拌 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温,并通过制备型 HPLC (洗脱液 A :水 +0.13%TFA,洗脱液 B :MeOH) 进行纯化。获得 90mg (46%) 产物。

[0633] HPLC-MS (方法 1) : $R_t=1.19$  分钟

[0634] MS (ESI pos) : $m/z=377 (M+H)^+$ 。

[0635] 实施例 22 (反式 - 外消旋混合物)

[0636]



[0637] 反式 - 外消旋混合物

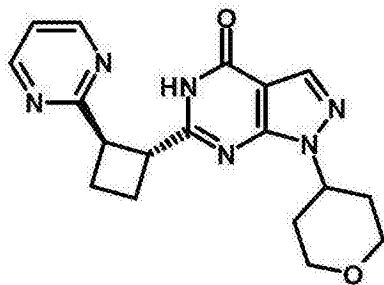
[0638] 将 13mg (0.10mmol)  $CuCl_2$ 、26mL (0.22mmol) 亚硝酸叔丁酯与 ACN 混合。在 0°C,小心地添加 22mg (0.05mmol) 实施例 12 在 ACN 中的混合物。将该混合物在 25°C 搅拌 1 小时。添加额外 9mg (0.07mmol)  $CuCl_2$  及 13mL (0.11mmol) 亚硝酸叔丁酯,并再搅拌 20 分钟。在减压下移除溶剂。将残留物吸收于 DCM 中,并用 HCl 及水萃取。通过制备型 HPLC (洗脱液 A :水 +0.13%TFA,洗脱液 B :MeOH) 纯化混合物,得到 2.1mg (9%) 产物。

[0639] HPLC-MS (方法 3) : $R_t=1.46$  分钟

[0640] MS (ESI pos) : $m/z=426/428 (Cl) (M+H)^+$ 。

[0641] 实施例 23 (反式 - 外消旋混合物)

[0642]



[0643] 反式 - 外消旋混合物

[0644] 将 180mg(0.26mmol, 通过 HPLC-MS 估计含量为 50%) 实施例 12b 与 1.00mL(6.07mmol) 1,1,3,3- 四甲氧基丙烷混合。将反应混合物使用微波炉加热至 175℃, 保持 1 小时。将反应混合物用 DCM 处理, 用水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过快速色谱 (自 Cy/EtOAc80/20 至 AcOEt/MeOH96/4) 及随后第二快速色谱 (DCM100% 至 DCM/EtOH96/4) 来纯化粗物质, 获得淡棕色固体状标题化合物。(0.034g)。

[0645] HPLC-MS(方法 1Eh):  $R_t=6.57$  分钟

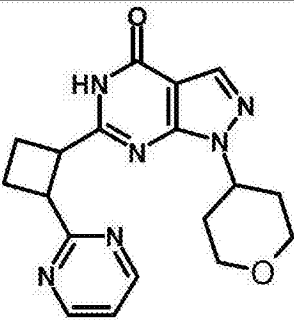
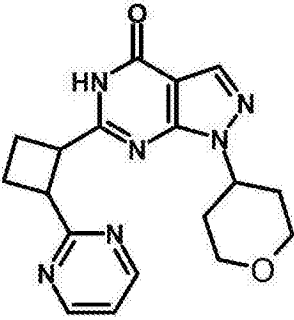
[0646] MS(APCI pos):  $m/z=353(M+H)^+$ 。

[0647] 通过 HPLC 使用手性固定相来分离标题化合物的对映异构体。

[0648] 用于对映异构体分离的方法:

[0649] 半制备型条件:

[0650] HPLC 半制备型系统: Waters600 泵; 柱: Daicel chiralcel OJ-H, 250mm×20mm, 5.0  $\mu$ m; 洗脱液: 己烷/EtOH80:20; 流速: 15mL/分钟, 温度: 25℃; UV 检测: 254nm

实施例	结构	$R_t$ [分钟]
实施例 24 反式-对映 异构体 1		15.604 (方法 6)
实施例 25 反式-对映 异构体 2		20.119 (方法 6)

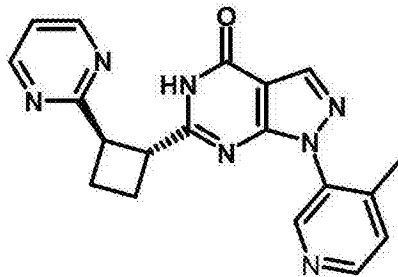
[0651]

[0652] 分析条件

[0653] HPLC 装置类型: Agilent1100; 方法 6; 柱: Daicel chiralcel OJ-H, 250mm×4.6mm, 5.0  $\mu$ m; 洗脱液: 己烷/EtOH80:20; 流速: 1mL/分钟, 温度: 25℃; UV 检测: 254nm

[0654] 实施例 26(反式 - 外消旋混合物)

[0655]



[0656] 反式 - 外消旋混合物

[0657] 将 140mg (含量为 84%, 0.33mmol) 实施例 12C 与 1.4mL 1, 1, 3, 3- 四甲氧基丙烷及 1.4mL NMP 混合。将反应混合物使用微波炉加热至 175°C, 保持 1 小时。随后将反应混合物用 MeOH 稀释并装载于 SCX 筒上。收集氨部分, 并通过快速色谱 (Cy/EtOAc, 自 90/10 至 100%) 纯化残留物, 获得白色固体状标题化合物 (30mg)。

[0658] HPLC-MS (方法 1Eh) :  $R_t$  = 6.72 分钟

[0659] MS (APCIpos) :  $m/z$  = 370 (M+H)<sup>+</sup>。

[0660] 通过 HPLC 使用手性固定相来分离标题化合物的对映异构体。

[0661] 用于对映异构体分离的方法 :

[0662] 半制备型条件 :

[0663] HPLC 半制备型系统 : Waters600 泵 ; 柱 : Daicel chiralcel OJ-H, 250mm × 20mm, 5.0 μm ; 洗脱液 : 己烷 / EtOH 80 : 20 ; 流速 : 15mL / 分钟, 温度 : 25°C ; UV 检测 : 230nm

[0664]

实施例	结构	$R_t$ [分钟]
实施例 27 反式-对映 异构体 1		17.748 (方法 6)

[0665]

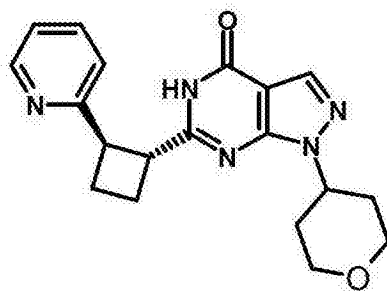
实施例 28 反式-对映 异构体 2		20.475 (方法 6)
--------------------------	--	------------------

[0666] 分析条件

[0667] HPLC 装置类型 : Agilent1100 ; 方法 6 ; 柱 : Daicel chiralcel OJ-H, 250mm × 4.6mm, 5.0 μm ; 洗脱液 : 己烷 / EtOH 80 : 20 ; 流速 : 1mL / 分钟, 温度 : 25°C ; UV 检测 : 254nm

[0668] 实施例 29 (反式-外消旋混合物)

[0669]



[0670] 反式-外消旋混合物

[0671] 在室温,在氮气中,向0.132g(0.63mmol)5-氨基-1-(四氢-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-甲酸酰胺(参见PCT专利申请W02010/026214)在无水EtOH(1.5mL)中的悬浮液中添加0.066g(1.66mmol)氢化钠(在矿物油中的60%悬浮液)。10分钟后,添加0.181mg(0.945mmol)实施例13A,并将反应混合物在微波炉(功率为100W)中加热至140°C,保持40分钟。随后将反应混合物用DCM稀释,添加水,分离有机物并经硫酸钠干燥。在减压下蒸发有机物,并通过快速色谱(DCM/IPA98:2)纯化粗物质,获得白色固体状标题化合物。(54mg,32%)。

[0672] HPLC-MS(方法1Eh): $R_t$ =8.01分钟

[0673] MS(APCI pos): $m/z$ =352(M+H)<sup>+</sup>。

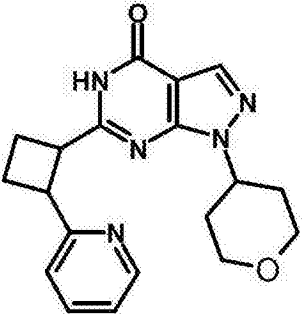
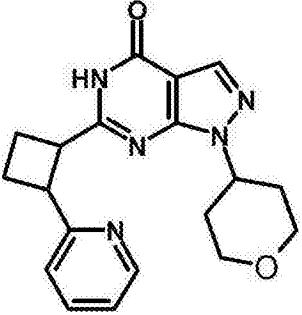
[0674] 通过HPLC使用手性固定相来分离标题化合物的对映异构体。

[0675] 用于对映异构体分离的方法:

[0676] 半制备型条件:

[0677] HPLC半制备型系统:Waters600泵;柱:Daicel chiralcel OJ-H,250mm×20mm,5.0 $\mu$ m;洗脱液:己烷/EtOH85:15;流速:15mL/分钟,温度:25°C;UV检测:254nm



实施例	结构	R <sub>t</sub> [分钟]
实施例 30 反式-对映 异构体 1		14.754 (方法 6.1)
实施例 31 反式-对映 异构体 2		16.834 (方法 6.1)

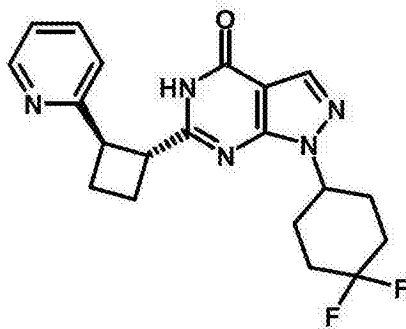
[0678]

[0679] 分析条件

[0680] HPLC 装置类型:Agilent1100; 方法 6.1; 柱:Daicel chiralcel OJ-H, 250mm×4.6mm, 5.0 μm; 洗脱液:己烷/EtOH85:15; 流速:1mL/分钟, 温度:25℃; UV 检测:254nm

[0681] 实施例 32(反式-外消旋混合物)

[0682]



[0683] 反式-外消旋混合物

[0684] 在室温, 在氮气中, 向 0.135g(0.553mmol)5-氨基-1-(4,4-二氟-环己基)-1H-吡唑-4-甲酸酰胺(参见 PCT 专利申请 W02010/026214) 在无水 EtOH(1.5mL) 中的悬浮液中添加 0.066g(1.66mmol) 氢氧化钠(在矿物油中的 60% 悬浮液)。10 分钟后, 添加 0.161mg(0.837mmol) 实施例 13A, 并将反应混合物在微波炉(功率为 100W) 中加热至 140℃, 保持 40 分钟。随后将反应混合物用 DCM 稀释, 添加水, 分离有机物并经硫酸钠干燥。在减压下蒸发有机物, 并通过快速色谱(Cy/EA, 自 50:50 至 10:90) 纯化粗物质, 获得白色固体状标题化合物。(54mg, 25%)。

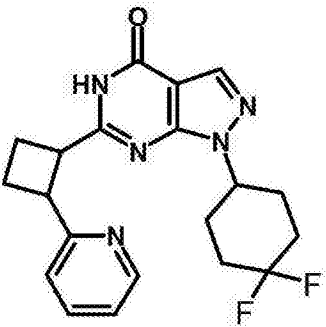
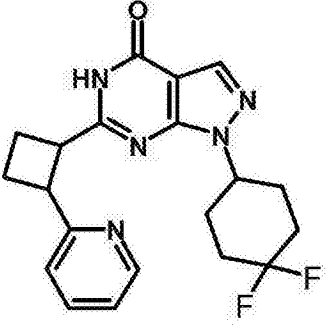
[0685] HPLC-MS(方法 1Eh):R<sub>t</sub>=9.63 分钟[0686] MS(APCI pos):m/z=386(M+H)<sup>+</sup>。

[0687] 通过 HPLC 使用手性固定相来分离标题化合物的对映异构体。

[0688] 用于对映异构体分离的方法：

[0689] 半制备型条件：

[0690] HPLC 半制备型系统：Waters600 泵；柱：Daicel chiralpak AD-H, 250mm×20mm, 5.0 μm；洗脱液：己烷/异丙醇 80:20；流速：10mL/分钟，温度：25℃；UV 检测：260nm

实施例	结构	R <sub>t</sub> [分钟]
实施例 33 反式-对映 异构体 1		14.80 (方法 7)
实施例 34 反式-对映 异构体 2		20.40 (方法 7)

[0691]

[0692] 分析条件

[0693] HPLC 装置类型：Agilent1100；方法 7；柱：Daicel chiralcel AD-H, 250mm×4.6mm, 5.0 μm；洗脱液：己烷/异丙醇 80:20；流速：1mL/分钟，温度：25℃；UV 检测：260nm。