



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102232077 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 02

(21) 申请号 200980148188. 1

(22) 申请日 2009. 12. 07

(30) 优先权数据

61/120, 441 2008. 12. 06 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 06. 01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/006442 2009. 12. 07

(87) PCT申请的公布数据

W02010/065151 EN 2010. 06. 10

(71) 申请人 细胞内治疗公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 P·李 L·P·文诺格勒

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 隋晓平 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 491/00 (2006. 01)

权利要求书 10 页 说明书 45 页

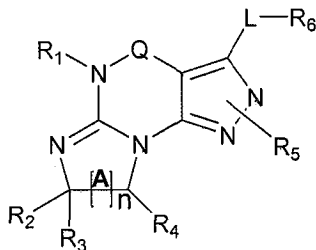
(54) 发明名称

有机化合物

(57) 摘要

本发明涉及任选取代的 4, 5, 7, 8- 四氢 - ( 任选的 4- 硫代或 4- 亚氨基 ) - (1H 或 2H) - 咪唑并 [1, 2-a] 吡唑并 [4, 3-e] 嘧啶或 4, 5, 7, 8, 9- 五氢 - ( 任选的 4- 硫代或 4- 亚氨基 ) - (1H 或 2H) - 嘧啶并 [1, 2-a] 吡唑并 [4, 3-e] 嘧啶化合物或式 (I) 的化合物、它们的制备方法、它们作为药物的用途以及含有它们的药用组合物。

1. 游离形式或盐形式的任选取代的 4,5,7,8-四氢-(任选的 4-硫代或 4-亚氨基)-(1H 或 2H)-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶或 4,5,7,8,9-五氢-(1H 或 2H)-嘧啶并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶:



式 (II)

其中:

(i) Q 为 C(=S)、C(=N(R<sub>20</sub>)) 或 CH<sub>2</sub>;

(ii) L 为单键、-N(H)-、-CH<sub>2</sub>-;

(iii) R<sub>1</sub> 为 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基 (例如甲基或乙基);

(iv) R<sub>4</sub> 为 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基 (例如甲基、异丙基), R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 独立为:

H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基 (例如甲基或异丙基), 该烷基任选被卤代或羟基取代 (例如 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 均为甲基, 或 R<sub>2</sub> 为 H 并且 R<sub>3</sub> 为甲基、乙基、异丙基或羟基乙基),

芳基,

杂芳基,

(任选的杂) 芳基烷氧基,

(任选的杂) 芳基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 或

R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 一起形成 3-6 元环;

或者

R<sub>2</sub> 为 H 并且 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 一起形成二-、三-或四亚甲基桥

(优选其中 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 一起形成顺式构型, 例如其中携带 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 的碳分别为 R 和 S 构型);

(v) R<sub>5</sub> 为:

a) -D-E-F, 其中:

D 为 C<sub>1-4</sub> 亚烷基 (例如亚甲基、亚乙基或亚丙-2-炔-1-基);

E 为单键、C<sub>2-4</sub> 亚炔基 (例如 -C≡C-)、亚芳基 (例如亚苯基) 或亚杂芳基 (例如亚吡啶基);

F 为:

H、

芳基 (例如苯基),

杂芳基 (例如吡啶基、二唑基、三唑基, 例如吡啶-2-基、咪唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基),

卤素 (例如 F、Br、Cl),

卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基 (例如三氟甲基),

-C(O)-R<sub>15</sub>,

-N(R<sub>16</sub>)(R<sub>17</sub>),

$-S(O)_2R_{21}$  或

任选含有至少一个选自 N 或 O 的原子的  $C_{3-7}$  环烷基（例如环戊基、环己基、吡咯烷基（例如吡咯烷 -3- 基）、四氢 -2H- 吡喃 -4- 基或吗啉基）；

其中 D、E 和 F 独立并任选被一或多个下列基团取代：

卤素（例如 F、Cl 或 Br），

$C_{1-4}$  烷基（例如甲基），

卤代  $C_{1-4}$  烷基（例如三氟甲基），

$C_{1-4}$  烷氧基或

$C_{1-4}$  烷基（例如 5- 甲基吡啶 -2- 基），

例如 F 为杂芳基，例如被一或多个卤素取代的吡啶基（例如 6- 氟吡啶 -2- 基、5- 氟吡啶 -2- 基、6- 氟吡啶 -2- 基、3- 氟吡啶 -2- 基、4- 氟吡啶 -2- 基、4,6- 二氯代吡啶 -2- 基），

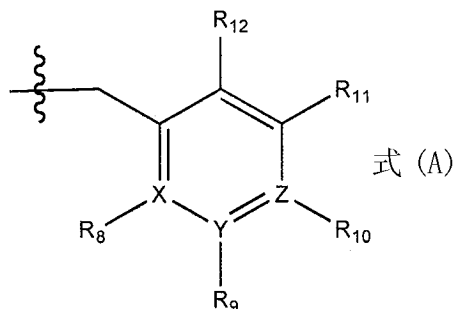
或 F 为芳基，例如被一或多个卤素取代的苯基（例如 4- 氟苯基），

或 F 为  $C_{3-7}$  杂环烷基（例如吡咯烷基），它任选被  $C_{1-6}$  烷基取代（例如 1- 甲基吡咯烷 -3- 基）；

或者

b) 取代的杂芳基烷基，例如被卤代烷基取代；

c) 与式 (I) 的吡唑并部分上的氮之一连接，为式 (A) 基团：



其中 X、Y 和 Z 独立为 N 或 C， $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  和  $R_{12}$  独立为 H 或卤素（例如 Cl 或 F）， $R_{10}$  为：

卤素，

$C_{1-4}$  烷基，

$C_{3-7}$  环烷基，

$C_{3-7}$  杂环烷基（例如吡咯烷基或哌啶基），

$C_{3-7}$  杂环烷基（例如吡咯烷基或哌啶基），

$C_{1-4}$  卤代烷基（例如三氟甲基），

芳基（例如苯基），

杂芳基（例如吡啶基（例如吡啶 -2- 基）或噁二唑基（例如 1,2,3- 噁二唑 -4- 基）、二唑基、三唑基、四唑基），

芳基羰基（例如苯甲酰基），

烷基磺酰基（例如甲基磺酰基），

杂芳基羰基或

烷氧基羰基；

其中所述芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基独立并任选被一或多个下列基团取代：卤素

(例如 F 或 Cl)、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷基 (例如三氟甲基)、-SH;

前提是当 X、Y 或 Z 为氮时,  $R_8$ 、 $R_9$  或  $R_{10}$  分别不存在;

(vi)  $R_6$  为:

H,

$C_{1-4}$  烷基,

$C_{3-7}$  环烷基 (例如环戊基),

芳基 (例如苯基),

杂芳基 (例如吡啶基, 例如吡啶-4-基),

芳基  $C_{1-4}$  烷基 (例如苄基),

芳基氨基 (例如苯基氨基),

杂芳基氨基,

N, N-二  $C_{1-4}$  烷基氨基,

N, N-二芳基氨基,

N-芳基-N-(芳基  $C_{1-4}$  烷基) 氨基 (例如 N-苯基-N-(1,1'-联苯-4-基甲基) 氨基),

或

$-N(R_{18})(R_{19})$ ;

其中所述芳基或杂芳基任选被一或多个下列基团取代: 卤素 (例如 F、Cl)、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷基, 例如  $R_6$  为 4-羟基苯基或 4-氟苯基,

(vii)  $n = 0$  或 1;

(viii) 当  $n = 1$  时, A 为  $-C(R_{13}R_{14})-$ , 其中  $R_{13}$  和  $R_{14}$  独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基、芳基、杂芳基、(任选的杂) 芳基  $C_{1-4}$  烷氧基、(任选的杂) 芳基  $C_{1-4}$  烷基, 或  $R_{13}$  或  $R_{14}$  可以与  $R_2$  或  $R_4$  一起形成桥;

(ix)  $R_{15}$  为  $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、-OH 或  $-OC_{1-4}$  烷基 (例如  $-OCH_3$ );

(x)  $R_{16}$  和  $R_{17}$  独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基;

(xi)  $R_{18}$  和  $R_{19}$  独立为:

H,

$C_{1-4}$  烷基,

$C_{3-8}$  环烷基,

杂  $C_{3-8}$  环烷基,

芳基 (例如苯基), 或

杂芳基,

其中所述芳基或杂芳基任选被一或多个下列基团取代:

卤素 (例如氟苯基, 如 4-氟苯基),

羟基 (例如羟基苯基, 如 4-羟基苯基或 2-羟基苯基),

$C_{1-6}$  烷基,

卤代  $C_{1-6}$  烷基,

$C_{1-6}$  烷氧基,

芳基,

杂芳基, 或

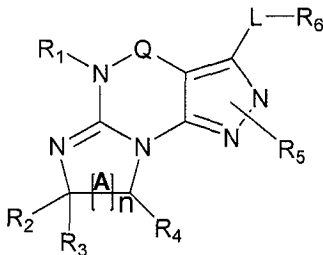
C<sub>3-8</sub> 环烷基；

(xii) R<sub>20</sub> 为 H、C<sub>1-4</sub> 烷基（例如甲基）或 C<sub>3-7</sub> 环烷基；

(xiii) R<sub>21</sub> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基；

游离形式或盐形式。

2. 游离形式或盐形式的权利要求 1 的化合物，其中所述化合物为式 (I) 化合物：



式 (I)

其中：

(i) Q 为 C(=S)、C(=N(R<sub>20</sub>)) 或 CH<sub>2</sub>；

(ii) L 为单键、-N(H)-、-CH<sub>2</sub>-；

(iii) R<sub>1</sub> 为 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基（例如甲基或乙基）；

(iv) R<sub>4</sub> 为 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基（例如甲基、异丙基），R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 独立为 H 或任选被卤素或羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基（例如甲基或异丙基）（例如 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 均为甲基，或 R<sub>2</sub> 为 H 并且 R<sub>3</sub> 为甲基、乙基、异丙基或羟基乙基）、芳基、杂芳基、（任选的杂）芳基烷氧基或（任选的杂）芳基 C<sub>1-6</sub> 烷基；

或者

R<sub>2</sub> 为 H，R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 一起形成二-、三-或四亚甲基桥，

（优选其中 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 一起形成顺式构型，例如其中携带 R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 的碳分别为 R 和 S 构型）；

(v) R<sub>5</sub> 为：

a) -D-E-F，其中：

D 为 C<sub>1-4</sub> 亚烷基（例如亚甲基、亚乙基或亚丙-2-炔-1-基）；

E 为单键、C<sub>2-4</sub> 亚炔基（例如 -C≡C-）、亚芳基（例如亚苯基）或亚杂芳基（例如亚吡啶基）；

F 为 H、芳基（例如苯基）、杂芳基（例如吡啶基、二唑基、三唑基，例如吡啶-2-基、咪唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基）、卤素（例如 F、Br、Cl）、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基（例如三氟甲基）、-C(O)-R<sub>15</sub>、-N(R<sub>16</sub>)(R<sub>17</sub>)、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>21</sub> 或任选含有至少一个选自 N 或 O 的原子的 C<sub>3-7</sub> 环烷基（例如环戊基、环己基、吡咯烷基（例如吡咯烷-3-基）、四氢-2H-吡喃-4-基或吗啉基）；

其中 D、E 和 F 独立并且任选被一或多个下列基团取代：

卤素（例如 F、Cl 或 Br），

C<sub>1-4</sub> 烷基（例如甲基），

卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基（例如三氟甲基），

例如 F 为杂芳基，例如被一或多个下列基团取代的吡啶基：卤素（例如 6-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、6-氟吡啶-2-基、3-氟吡啶-2-基、4-氟吡啶-2-基、4,6-二

氯代吡啶-2-基)、卤代  $C_{1-4}$  烷基 (例如 5-三氟甲基吡啶-2-基) 或  $C_{1-4}$  烷基 (例如 5-甲基吡啶-2-基),

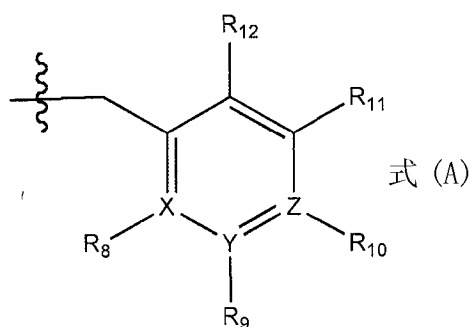
或 F 为芳基, 例如被一或多个卤素取代的苯基 (例如 4-氟苯基),

或 F 为任选被  $C_{1-6}$  烷基取代的  $C_{3-7}$  杂环烷基 (例如吡咯烷基) (例如 1-甲基吡咯烷-3-基);

或者

b) 取代的杂芳基烷基, 例如被卤代烷基取代的;

c) 与式 (I) 的吡唑并部分上的氮之一连接, 为式 (A) 基团:



其中 X、Y 和 Z 独立为 N 或 C,  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  和  $R_{12}$  独立为 H 或卤素 (例如 Cl 或 F),  $R_{10}$  为:

$C_{1-4}$  烷基,

$C_{3-7}$  环烷基,

$C_{1-4}$  卤代烷基 (例如三氟甲基),

芳基 (例如苯基),

杂芳基 (例如吡啶基 (例如吡啶-2-基), 或

噁二唑基 (例如 1,2,3-噁二唑-4-基))、二唑基、三唑基、四唑基,

芳基羰基 (例如苯甲酰基),

烷基磺酰基 (例如甲基磺酰基),

杂芳基羰基, 或

烷氧基羰基;

前提是当 X、Y 或 Z 为氮时,  $R_8$ 、 $R_9$  或  $R_{10}$  分别不存在;

(i)  $R_6$  为:

H,

$C_{1-4}$  烷基,

$C_{3-7}$  环烷基 (例如环戊基),

芳基 (例如苯基),

杂芳基 (例如吡啶基, 如吡啶-4-基),

芳基  $C_{1-4}$  烷基 (例如苄基),

芳基氨基 (例如苯基氨基),

杂芳基氨基,

N, N-二  $C_{1-4}$  烷基氨基,

N, N-二芳基氨基,

N-芳基-N-(芳基 C<sub>1-4</sub>烷基)氨基(例如N-苯基-N-(1,1'-联苯-4-基甲基)氨基),  
或

-N(R<sub>18</sub>)(R<sub>19</sub>);

其中所述芳基或杂芳基任选被一或多个下列基团取代:卤素(例如F、Cl)、羟基或C<sub>1-6</sub>烷氧基,例如R<sub>6</sub>为4-羟基苯基或4-氟苯基;

(ii)n = 0 或 1;

(iii)当n = 1是,A为-C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-,其中R<sub>13</sub>和R<sub>14</sub>独立为H或C<sub>1-4</sub>烷基、芳基、杂芳基、(任选的杂)芳基C<sub>1-4</sub>烷氧基或(任选的杂)芳基C<sub>1-4</sub>烷基;

(iv)R<sub>15</sub>为C<sub>1-4</sub>烷基、卤代C<sub>1-4</sub>烷基、-OH或-OC<sub>1-4</sub>烷基(例如-OCH<sub>3</sub>);

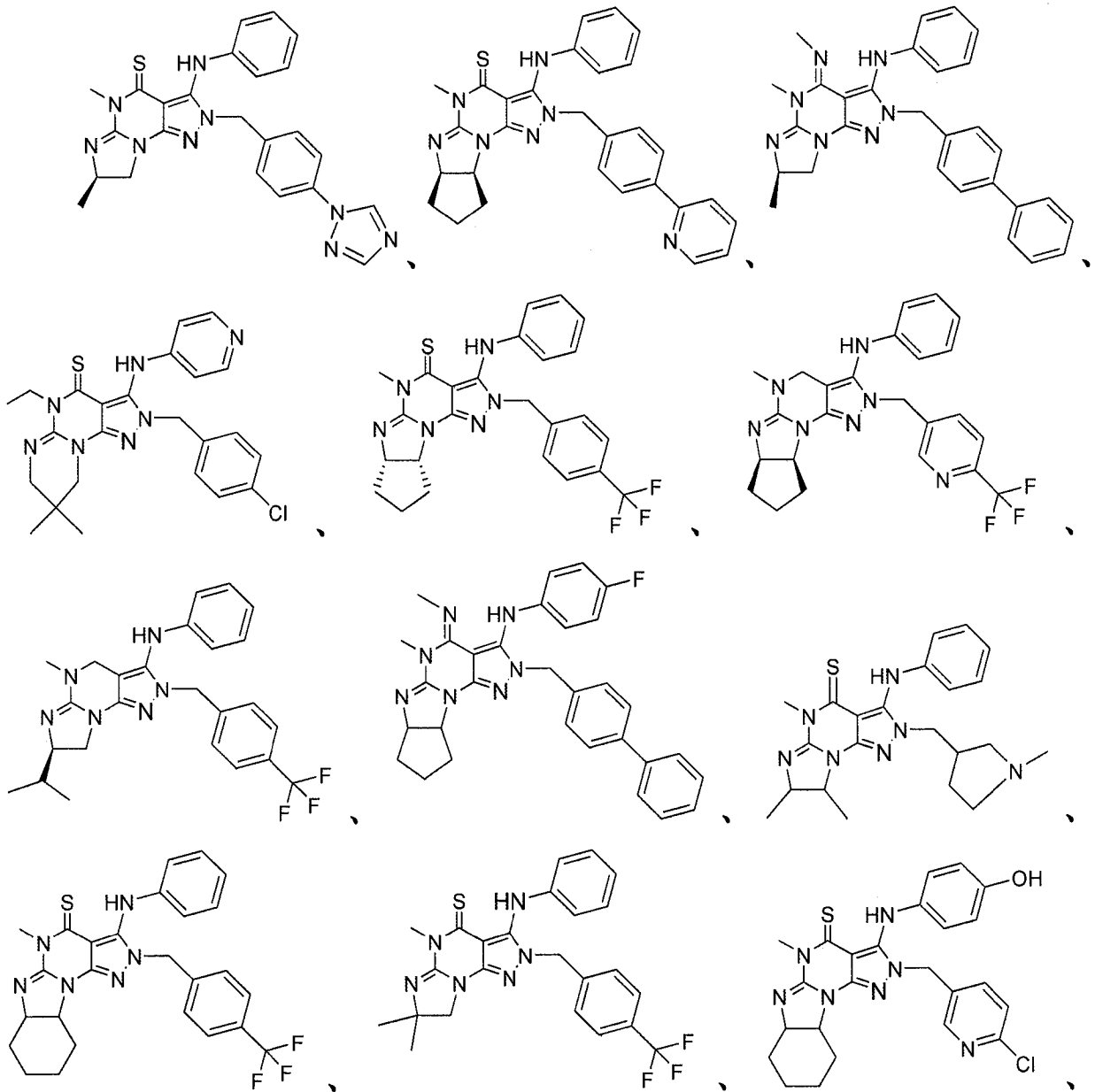
(v)R<sub>16</sub>和R<sub>17</sub>独立为H或C<sub>1-4</sub>烷基;

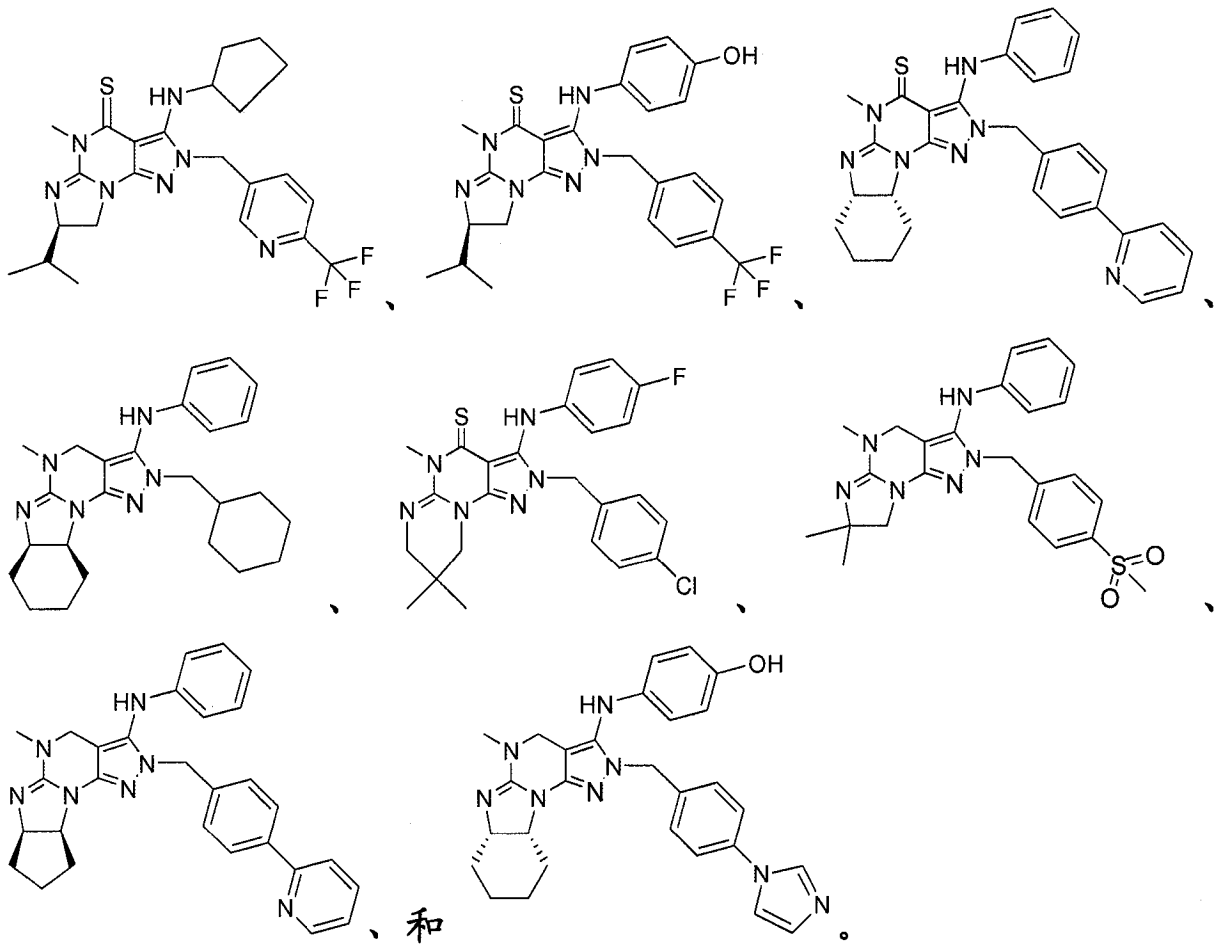
(vi)R<sub>18</sub>和R<sub>19</sub>独立为H、C<sub>1-4</sub>烷基或芳基(例如苯基),其中所述芳基任选被一或多个卤素(例如氟苯基,如4-氟苯基)或羟基(例如羟基苯基,如4-羟基苯基或2-羟基苯基)取代;

(vii)R<sub>20</sub>为H、C<sub>1-4</sub>烷基(例如甲基)或C<sub>3-7</sub>环烷基;

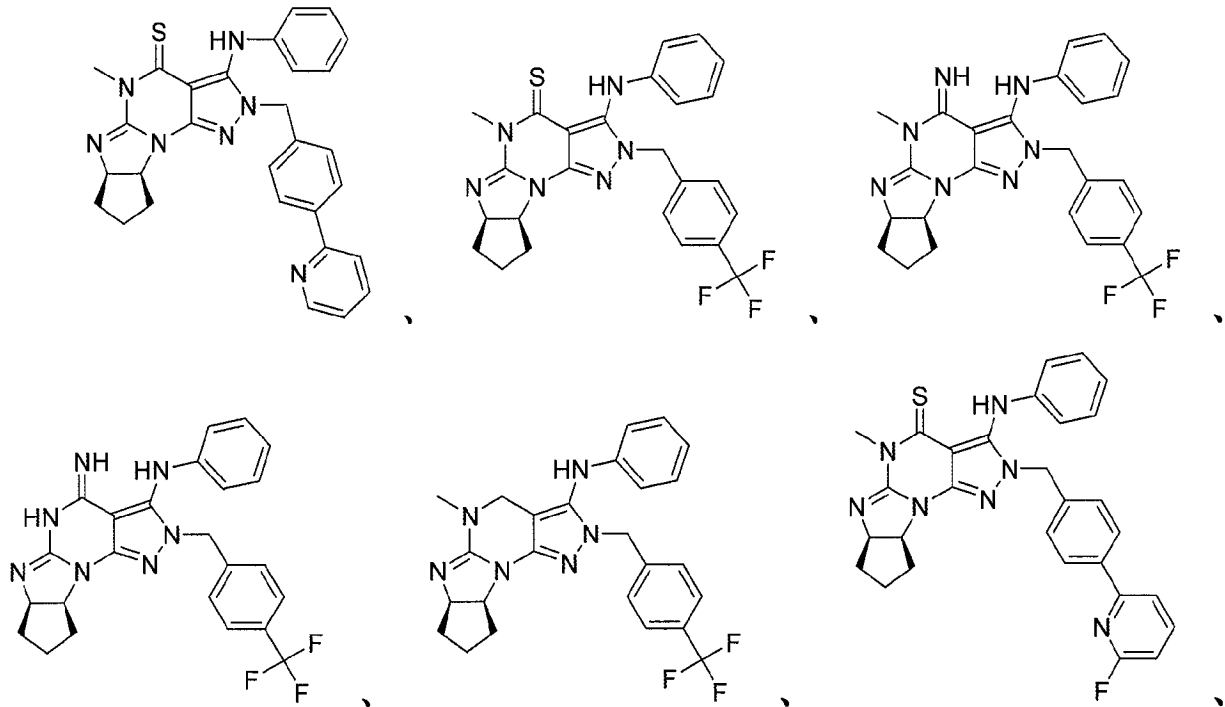
(viii)R<sub>21</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基。

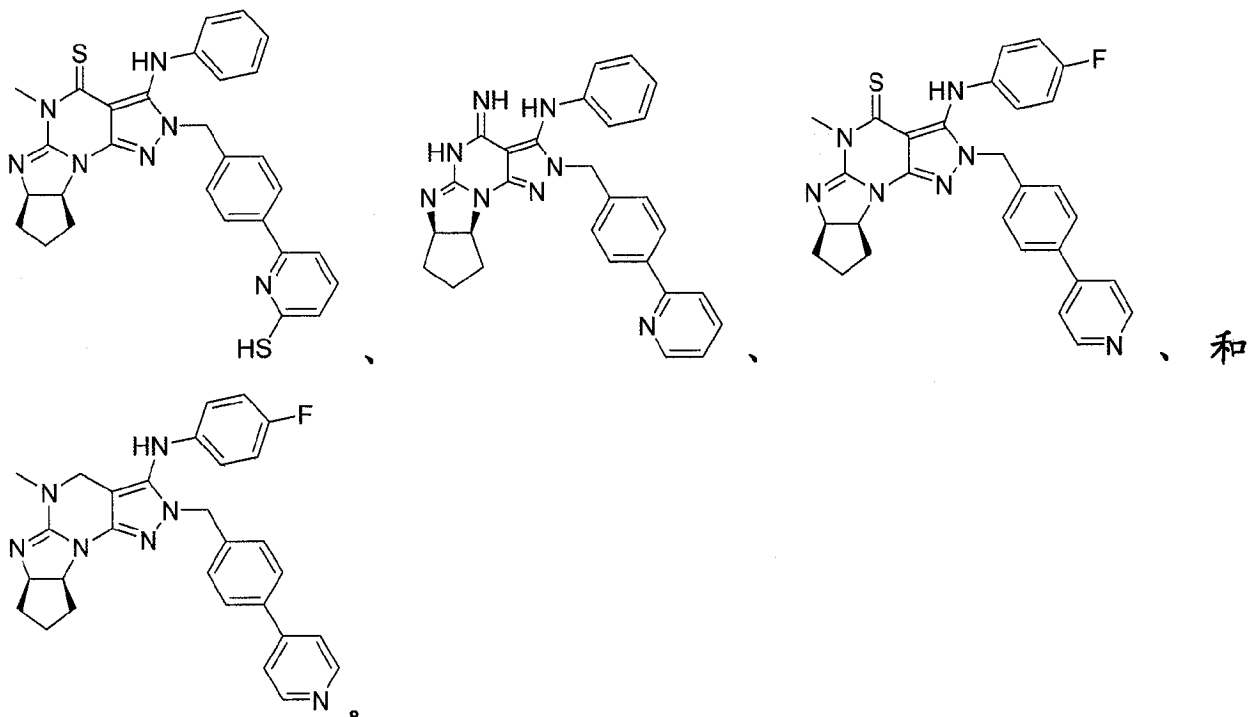
3. 游离形式或盐形式的权利要求1、2或3的化合物,所述化合物选自下列化合物:





4. 游离形式或盐形式的权利要求 1、2 或 3 的化合物, 所述化合物选自下列化合物:





5. 药用组合物, 该药用组合物含有权利要求 1-4 中任一项的化合物以及与之混合的药学上可接受的稀释剂或载体。

6. 治疗下列任何疾病的方法: 帕金森病、多动腿、震颤、运动障碍、亨廷顿舞蹈病、早老性痴呆和药物诱发的运动障碍; 抑郁症、注意涣散症、注意涣散多动症、双相情感性精神病、焦虑症、睡眠障碍、嗜眠症、认知损害、痴呆症、图雷特综合征、孤独症、脆性 X 染色体综合征、精神兴奋药戒断症、和 / 或药物成瘾; 脑血管病、中风、充血性心脏病、高血压、肺高血压和 / 或性功能障碍; 哮喘、慢性阻塞性肺部疾病和 / 或过敏性鼻炎, 和自体免疫和炎症疾病; 和 / 或女性性功能障碍、运动闭经、排卵停止、绝经、绝经症状、甲状腺功能减退、经前期综合征、早产、不育症、不规则月经周期、异常子宫出血、骨质疏松症、多发性硬化、前列腺肥大、前列腺癌、甲状腺功能减退、雌激素诱发的子宫内膜增生症或癌症; 和 / 或特征在于在表达 PDE1 的细胞中低水平的 cAMP 和 / 或 cGMP (或 cAMP 和 / 或 cGMP 信号通路抑制) 和 / 或减少的多巴胺 D1 受体信号活性的任何疾病或病症; 和 / 或可通过增强孕酮信号缓解的任何疾病或病症; 所述方法包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的权利要求 1-4 中任一项的化合物或权利要求 5 的药用组合物。

7. 权利要求 6 的方法, 其中所述病症为帕金森病。

8. 权利要求 6 的方法, 其中所述病症为认知损害。

9. 权利要求 6 的方法, 其中所述病症为嗜眠症。

10. 权利要求 9 的方法, 所述方法还包括给予有需要的患者一种或多种化合物, 所述化合物选自中枢神经系统刺激药、莫达非尼、抗抑郁药和  $\gamma$ -羟基丁酸盐 / 酯。

11. 权利要求 6 的方法, 其中所述病症为雌性性功能障碍。

12. 权利要求 11 的方法, 所述方法还包括给予有需要的患者一种或多种化合物, 所述化合物选自雌二醇、雌三醇、雌二醇酯、孕酮和黄体酮。

13. 治疗青光眼或高眼内压的方法, 所述方法包括局部给予有需要的患者眼睛在眼睛相容载体中的治疗有效量的权利要求 1-4 中任一项的游离形式或药学上可接受的盐形式

的化合物。

14. 治疗精神病、精神分裂症、分裂情感性精神障碍、精神分裂症样精神障碍、精神病、妄想症和躁狂例如在急性躁狂发作和双相性精神障碍中躁狂的方法，所述方法包括给予有需要的患者治疗有效量的权利要求 1-4 中任一项的游离形式或药学上可接受的盐形式的化合物。

15. 治疗创伤脑损伤的方法，所述方法包括给予有需要的患者权利要求 1-4 中任一项的游离形式或药学上可接受的盐形式的化合物。

16. 延长或增强睫毛生长的方法，所述方法为将有效量的前列腺素类似物例如比马前列素与权利要求 1-4 中任一项的游离形式或盐形式的化合物一起、同时或顺序给药。

17. 权利要求 1-4 中任一项的化合物或权利要求 5 的药用组合物在制备用于治疗或预防性治疗下列疾病的药物中的用途：帕金森病、多动腿、震颤、运动障碍、亨廷顿舞蹈病、早老性痴呆和药物诱发的运动障碍；抑郁症、注意涣散症、注意涣散多动症、双相情感性精神病、焦虑症、睡眠障碍、嗜眠症、认知损害、痴呆症、图雷特综合征、孤独症、脆性 X 染色体综合征、精神兴奋药戒断症和 / 或药物成瘾；脑血管病、中风、充血性心脏病、高血压、肺高血压和 / 或性功能障碍；哮喘、慢性阻塞性肺部疾病和 / 或过敏性鼻炎，和自体免疫和炎症性疾病；和 / 或雌性性功能障碍、运动闭经、排卵停止、绝经、绝经症状、甲状腺功能减退、经前期综合征、早产、不育症、不规则月经周期、异常子宫出血、骨质疏松症、多发性硬化、前列腺肥大、前列腺癌、甲状腺功能减退、雌激素诱发的子宫内膜增生症或癌症；和 / 或特征在于在表达 PDE1 的细胞中低水平的 cAMP 和 / 或 cGMP（或 cAMP 和 / 或 cGMP 信号通路抑制）和 / 或减少的多巴胺 D1 受体信号活性的任何疾病或病症；和 / 或可通过增强孕酮信号缓解的任何疾病或病症。

18. 权利要求 1-4 中任一项的游离形式或药学上可接受的盐形式的化合物或权利要求 5 的药用组合物在生产用于治疗或预防治疗选自下列疾病或病症的药物中的用途：青光眼或眼内压升高；精神病、精神分裂症、分裂情感性精神障碍、精神分裂症样精神障碍、精神病、妄想症和躁狂例如在急性躁狂发作和双相性精神障碍中的躁狂；创伤脑损伤。

19. 药物，所述药物含有权利要求 1-4 中任一项的游离形式或药学上可接受的盐形式的化合物和与之组合或结合在一起的药学上可接受的稀释剂或载体，所述药物用于治疗选自以下的任何疾病或病症：帕金森病、多动腿、震颤、运动障碍、亨廷顿舞蹈病、早老性痴呆和药物诱发的运动障碍；抑郁症、注意涣散症、注意涣散多动症、双相情感性精神病、焦虑症、睡眠障碍、嗜眠症、认知损害、痴呆症、图雷特综合征、孤独症、脆性 X 染色体综合征、精神兴奋药戒断症和 / 或药物成瘾；脑血管病、中风、充血性心脏病、高血压、肺高血压和 / 或性功能障碍；哮喘、慢性阻塞性肺部疾病和 / 或过敏性鼻炎，和自体免疫和炎症性疾病；和 / 或雌性性功能障碍、运动闭经、排卵停止、绝经、绝经症状、甲状腺功能减退、经前期综合征、早产、不育症、不规则月经周期、异常子宫出血、骨质疏松症、多发性硬化、前列腺肥大、前列腺癌、甲状腺功能减退、雌激素诱发的子宫内膜增生症或癌症；和 / 或特征在于在表达 PDE1 的细胞中低水平的 cAMP 和 / 或 cGMP（或 cAMP 和 / 或 cGMP 信号通路抑制）和 / 或减少的多巴胺 D1 受体信号活性的任何疾病或病症；和 / 或可通过增强孕酮信号缓解的任何疾病或病症；青光眼或高眼内压；精神病、精神分裂症、分裂情感性精神障碍、精神分裂症样精神障碍、精神病、妄想症和躁狂例如在急性躁狂发作和双相性精神障碍中的躁狂；和创伤性脑损伤。

## 有机化合物

[0001] 本申请要求 2008 年 12 月 6 日提交的美国临时专利申请号 61/120,441 的优先权,其全部内容引入本文作为参考。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及任选取代的 4,5,7,8-四氢-(任选的 4-硫代或 4-亚氨基)-(1H 或 2H)-咪唑并 [1,2-a] 吡唑并 [4,3-e] 嘧啶或 4,5,7,8,9-五氢-(任选的 4-硫代或 4-亚氨基)-(1H 或 2H)-嘧啶并 [1,2-a] 吡唑并 [4,3-e] 嘧啶化合物,优选下述式 (I) 化合物,还涉及它们的制备方法、它们作为药物的用途和含它们的药用组合物。可用作磷酸二酯酶 1 (PDE1) 抑制剂的所述新化合物在例如治疗涉及多巴胺 D1 受体细胞内通路的病症中尤其有意义,此类疾病为例如帕金森病、抑郁症、嗜眠症;认知功能损害例如在精神分裂症中的损害,或可通过孕酮信号通路的增强而缓解的病症,例如妇女性功能障碍。

### 背景技术

[0003] 已鉴定出 11 个家族的磷酸二酯酶 (PDE),但仅家族 I 中的 PDE 即依赖  $Ca^{2+}$ -钙调素的磷酸二酯酶 (CaM-PDE) 显示介导钙和环核苷酸 (例如 cAMP 和 cGMP) 两个信号通路。PDE1A、PDE1B 和 PDE1C 为 3 种已知 CaM-PDE 基因,它们均在中枢神经系统组织中表达。PDE1A 在整个脑中表达,在海马和小脑的 CA1-CA3 层表达水平较高,而在纹状体中表达水平低。PDE1A 还在肺和心脏中表达。PDE1B 主要在纹状体、齿状回、嗅束和小脑中表达,其表达与具有高水平的多巴胺能神经支配的脑区域相关。尽管 PDE1B 主要在中枢神经系统表达,但它在心脏中检出。PDE1C 主要在嗅上皮细胞、小脑颗粒细胞 (cerebellar granule cell) 和纹状体中表达。PDE1C 还在心脏和血管平滑肌中表达。

[0004] 环核苷酸磷酸二酯酶通过将环核苷酸水解为各自失活的 5'-磷酸酯 (5' AMP 和 5' GMP) 使得细胞内 cAMP 和 cGMP 信号减少。CaM-PDE 在脑细胞中,尤其是在称为基底神经节和纹状体的脑区域中在介导信号转导中起关键作用。例如 NMDA 型谷氨酸受体活化和/或多巴胺 D2 受体活化导致细胞内钙浓度增加,导致效应器例如依赖钙调素的激酶 II (CaMKII) 和钙调磷酸酶活化,进一步导致 CaM-PDE 活化,从而导致 cAMP 和 cGMP 减少。另一方面,多巴胺 D1 受体活化导致核苷酸环化酶活化,从而导致 cAMP 和 cGMP 增加。这些环核苷酸进而活化蛋白激酶 A (PKA; 依赖 cAMP 的蛋白激酶) 和/或蛋白激酶 G (PKG; 依赖 cGMP 的蛋白激酶),这些活化的激酶将下游信号转导通路元件 DARPP-32 (多巴胺和 cAMP 调节的磷酸蛋白) 和 cAMP 效应元件结合蛋白 (CREB) 磷酸化。磷酸化的 DARPP-32 进而抑制磷酸蛋白-1 (PP-1) 的活性,从而增加底物蛋白例如孕酮受体 (PR) 的磷酸化状态,导致诱导生理反应。对于啮齿类动物的研究提示,通过活化多巴胺 D1 或孕酮受体诱导 cAMP 和 cGMP 合成可增强与各种生理反应有关的孕酮信号,这些生理反应包括与一些啮齿类动物交配感受性有关的脊柱前凸反应。参见 Mani 等 Science (科学) (2000) 287:1053,其内容引入本文作为参考。

[0005] 因此, CaM-PDE 可影响基底神经节 (纹状体) 中多巴胺调节等细胞内信号通路,此

类细胞内信号通路包括但不限于氧化氮、去甲肾上腺素能、神经降压肽、CCK、VIP、5-羟色胺、谷氨酸（例如 NMDA 受体、AMPA 受体）、GABA、乙酰胆碱、腺苷（例如 A2A 受体）、大麻素受体、钠尿肽（例如 ANP、BNP、CNP）、DARPP-32 和内啡肽细胞内信号通路。

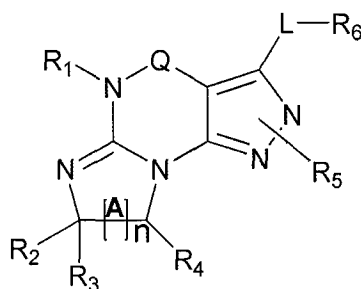
[0006] 磷酸二酯酶 (PDE) 活性,尤其是磷酸二酯酶 1 (PDE1) 活性在脑组织中起运动器活性以及学习和记忆调节器的作用。PDE1 为调节细胞内信号通路的,优选神经系统中细胞内信号通路的治疗靶标,此类细胞内信号通路包括但不限于多巴胺 D1 受体、多巴胺 D2 受体、氧化氮、去甲肾上腺素能、神经降压肽、CCK、VIP、5-羟色胺、谷氨酸（例如 NMDA 受体、AMPA 受体）、GABA、乙酰胆碱、腺苷（例如 A2A 受体）、大麻素受体、钠尿肽（例如 ANP、BNP、CNP）、内啡肽细胞内信号通路和孕酮信号通路。例如通过阻止 cGMP 和 cAMP 降解抑制 PDE1B 应能强化多巴胺 D1 激动剂的作用,而通过抑制 PDE1 活性同样应能抑制多巴胺 D2 受体信号通路。细胞内钙水平长期升高与许多病症、尤其是神经变性疾病（例如早老性痴呆、帕金森病和亨廷顿舞蹈病）以及导致中风和心肌梗塞的循环系统病症中的细胞死亡有关。因此, PDE1 抑制剂具有可用于特征在于减少的多巴胺 D1 受体信号活性的疾病的潜力,此类疾病为例如帕金森病、多动腿综合征、抑郁症、嗜眠症和认知损害。PDE1 抑制剂也可用于可通过增强孕酮信号缓解的疾病,例如妇女功能障碍。

[0007] 因此,需要选择性抑制 PDE1 活性的化合物,尤其是选择性抑制 PDE1A 和 / 或 PDE1B 活性的化合物。

## 发明内容

[0008] 本发明提供了游离形式或盐形式的任选取代的 4,5,7,8-四氢-(任选的 4-硫代或 4-亚氨基)-(1H 或 2H)-咪唑并 [1,2-a] 吡唑并 [4,3-e] 嘧啶或 4,5,7,8,9-五氢-(1H 或 2H)-嘧啶并 [1,2-a] 吡唑并 [4,3-e] 嘧啶化合物,例如 (1 或 2 和 / 或 3 和 / 或 5)-取代的 4,5,7,8-四氢-1H-咪唑并 [1,2-a] 吡唑并 [4,3-e] 嘧啶、4,5,7,8-四氢-2H-咪唑并 [1,2-a] 吡唑并 [4,3-e] 嘧啶、4,5,7,8-四氢-(1H 或 2H)-嘧啶并 [1,2-a] 吡唑并 [4,3-e] 嘧啶-4(5H)-亚胺、7,8-二氢-1H-咪唑并 [1,2-a] 吡唑并 [4,3-e] 嘧啶-4(5H)-硫酮或 7,8-二氢-2H-咪唑并 [1,2-a] 吡唑并 [4,3-e] 嘧啶-4(5H)-硫酮化合物,例如游离形式或盐形式的式 (II) 化合物:

[0009]



[0010] 式 (II)

[0011] 其中:

[0012] (i) Q 为 C(=S)、C(=N(R<sub>20</sub>)) 或 CH<sub>2</sub>;

[0013] (ii) L 为单键、-N(H)-、-CH<sub>2</sub>-;

[0014] (iii) R<sub>1</sub> 为 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基 (例如甲基或乙基);

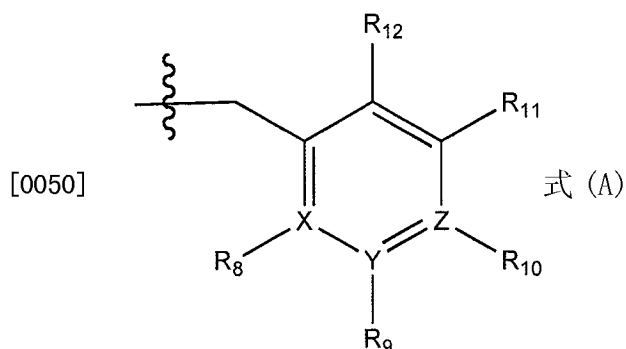
- [0015] (iv)  $R_4$  为 H 或  $C_{1-6}$  烷基 (例如甲基、异丙基),  $R_2$  和  $R_3$  独立为:
- [0016] H 或  $C_{1-6}$  烷基 (例如甲基或异丙基), 该烷基任选被卤代或羟基取代 (例如  $R_2$  和  $R_3$  均为甲基, 或  $R_2$  为 H 并且  $R_3$  为甲基、乙基、异丙基或羟基乙基),
- [0017] 芳基,
- [0018] 杂芳基,
- [0019] (任选的杂) 芳基烷氧基,
- [0020] (任选的杂) 芳基  $C_{1-6}$  烷基, 或
- [0021]  $R_2$  和  $R_3$  一起形成 3-6 元环;
- [0022] 或者
- [0023]  $R_2$  为 H 并且  $R_3$  和  $R_4$  一起形成二-、三-或四亚甲基桥 (优选其中  $R_3$  和  $R_4$  一起形成顺式构型, 例如其中携带  $R_3$  和  $R_4$  的碳分别为 R 和 S 构型);
- [0024] (v)  $R_5$  为:
- [0025] a) -D-E-F, 其中:
- [0026] D 为  $C_{1-4}$  亚烷基 (例如亚甲基、亚乙基或亚丙-2-炔-1-基);
- [0027] E 为单键、 $C_{2-4}$  亚炔基 (例如  $-C \equiv C-$ )、亚芳基 (例如亚苯基) 或亚杂芳基 (例如亚吡啶基);
- [0028] F 为:
- [0029] H、
- [0030] 芳基 (例如苯基),
- [0031] 杂芳基 (例如吡啶基、二唑基、三唑基, 例如吡啶-2-基、咪唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基),
- [0032] 卤素 (例如 F、Br、Cl),
- [0033] 卤代  $C_{1-4}$  烷基 (例如三氟甲基),
- [0034]  $-C(O)-R_{15}$ ,
- [0035]  $-N(R_{16})(R_{17})$ ,
- [0036]  $-S(O)_2R_{21}$  或
- [0037] 任选含有至少一个选自 N 或 O 的原子的  $C_{3-7}$  环烷基 (例如环戊基、环己基、吡咯烷基 (例如吡咯烷-3-基)、四氢-2H-吡喃-4-基或吗啉基);
- [0038] 其中 D、E 和 F 独立并任选被一或多个下列基团取代:
- [0040] 卤素 (例如 F、Cl 或 Br),
- [0041]  $C_{1-4}$  烷基 (例如甲基),
- [0042] 卤代  $C_{1-4}$  烷基 (例如三氟甲基),
- [0043]  $C_{1-4}$  烷氧基或
- [0044]  $C_{1-4}$  烷基 (例如 5-甲基吡啶-2-基),
- [0045] 例如 F 为杂芳基, 例如被一或多个卤素取代的吡啶基 (例如 6-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、6-氟吡啶-2-基、3-氟吡啶-2-基、4-氟吡啶-2-基、4,6-二氯代吡啶-2-基), 或 F 为芳基, 例如被一或多个卤素取代的苯基 (例如 4-氟苯基),
- [0046] 或 F 为  $C_{3-7}$  杂环烷基 (例如吡咯烷基), 它任选被  $C_{1-6}$  烷基取代 (例如 1-甲基吡

咯烷-3-基)；

[0047] 或者

[0048] b) 取代的杂芳基烷基,例如被卤代烷基取代；

[0049] c) 与式 (I) 的吡唑并部分上的氮之一连接,为式 (A) 基团：



[0051] 其中 X、Y 和 Z 独立为 N 或 C, R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub> 独立为 H 或卤素 (例如 Cl 或 F), R<sub>10</sub> 为：

[0052] 卤素,

[0053] C<sub>1-4</sub> 烷基,

[0054] C<sub>3-7</sub> 环烷基,

[0055] C<sub>3-7</sub> 杂环烷基 (例如吡咯烷基或哌啶基),

[0056] C<sub>1-4</sub> 卤代烷基 (例如三氟甲基),

[0057] 芳基 (例如苯基),

[0058] 杂芳基 (例如吡啶基 (例如吡啶-2-基) 或噻二唑基 (例如 1,2,3-噻二唑-4-基)、二唑基、三唑基、四唑基),

[0059] 芳基羰基 (例如苯甲酰基),

[0060] 烷基磺酰基 (例如甲基磺酰基),

[0061] 杂芳基羰基或

[0062] 烷氧基羰基；

[0063] 其中所述芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基独立并任选被一或多个下列基团取代：卤素 (例如 F 或 Cl)、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基 (例如三氟甲基)、-SH；

[0064] 优选 R<sub>10</sub> 为任选被上述定义的取代基取代的苯基、吡啶基、哌啶基或吡咯烷基,例如任选被卤素或烷基取代,前提是当 X、Y 或 Z 为氮时, R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> 或 R<sub>10</sub> 分别不存在；(vi) R<sub>6</sub> 为：

[0065] H,

[0066] C<sub>1-4</sub> 烷基,

[0067] C<sub>3-7</sub> 环烷基 (例如环戊基),

[0068] 芳基 (例如苯基),

[0069] 杂芳基 (例如吡啶基,例如吡啶-4-基),

[0070] 芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基 (例如苄基),

[0071] 芳基氨基 (例如苯基氨基),

[0072] 杂芳基氨基,

[0073] N,N-二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基,

[0074] N,N-二芳基氨基,

[0075] N-芳基 -N-(芳基 C<sub>1-4</sub>烷基)氨基 (例如 N-苯基 -N-(1,1'-联苯-4-基甲基)氨基), 或

[0076] -N(R<sub>18</sub>)(R<sub>19</sub>);

[0077] 其中所述芳基或杂芳基任选被一或多个下列基团取代: 卤素

[0078] (例如 F、Cl)、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基, 例如 R<sub>6</sub> 为 4-羟基苯基或 4-氟苯基,

[0079] (vii)n = 0 或 1;

[0080] (viii) 当 n = 1 时, A 为 -C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-, 其中 R<sub>13</sub> 和 R<sub>14</sub> 独立为 H 或 C<sub>1-4</sub>烷基、芳基、杂芳基、(任选的杂)芳基 C<sub>1-4</sub>烷氧基、(任选的杂)芳基 C<sub>1-4</sub>烷基, 或 R<sub>13</sub> 或 R<sub>14</sub> 可以与 R<sub>2</sub> 或 R<sub>4</sub> 一起形成桥;

[0081] (ix)R<sub>15</sub> 为 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、-OH 或 -OC<sub>1-4</sub>烷基 (例如 -OCH<sub>3</sub>);

[0082] (x)R<sub>16</sub> 和 R<sub>17</sub> 独立为 H 或 C<sub>1-4</sub>烷基;

[0083] (xi)R<sub>18</sub> 和 R<sub>19</sub> 独立为:

[0084] H,

[0085] C<sub>1-4</sub>烷基,

[0086] C<sub>3-8</sub>环烷基,

[0087] 杂 C<sub>3-8</sub>环烷基,

[0088] 芳基 (例如苯基), 或

[0089] 杂芳基,

[0090] 其中所述芳基或杂芳基任选被一或多个下列基团取代:

[0091] 卤素 (例如氟苯基, 如 4-氟苯基),

[0092] 羟基 (例如羟基苯基, 如 4-羟基苯基或 2-羟基苯基),

[0093] C<sub>1-6</sub>烷基,

[0094] 卤代 C<sub>1-6</sub>烷基,

[0095] C<sub>1-6</sub>烷氧基,

[0096] 芳基,

[0097] 杂芳基, 或

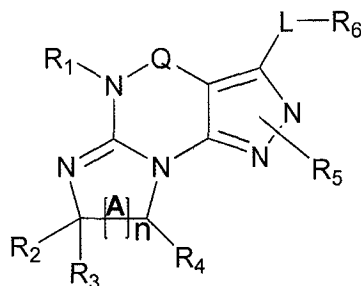
[0098] C<sub>3-8</sub>环烷基;

[0099] (xii)R<sub>20</sub> 为 H、C<sub>1-4</sub>烷基 (例如甲基) 或 C<sub>3-7</sub>环烷基;

[0100] (xiii)R<sub>21</sub> 为 C<sub>1-6</sub>烷基。

[0101] 在另一个实施方案中, 本发明提供了游离形式或盐形式的式 (I) 化合物:

[0102]



[0103] 式 (I)

[0104] 其中：

[0105] (i) Q 为  $C(=S)$ 、 $C(=N(R_{20}))$  或  $CH_2$ ；

[0106] (ii) L 为单键、 $-N(H)-$ 、 $-CH_2-$ ；

[0107] (iii)  $R_1$  为 H 或  $C_{1-4}$  烷基（例如甲基或乙基）；

[0108] (iv)  $R_4$  为 H 或  $C_{1-6}$  烷基（例如甲基、异丙基）， $R_2$  和  $R_3$  独立为 H 或任选被卤素或羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基（例如甲基或异丙基）（例如  $R_2$  和  $R_3$  均为甲基，或  $R_2$  为 H 并且  $R_3$  为甲基、乙基、异丙基或羟基乙基）、芳基、杂芳基、（任选的杂）芳基烷氧基或（任选的杂）芳基  $C_{1-6}$  烷基；

[0109] 或者

[0110]  $R_2$  为 H， $R_3$  和  $R_4$  一起形成二-、三-或四亚甲基桥，（优选其中  $R_3$  和  $R_4$  一起形成顺式构型，例如其中携带  $R_3$  和  $R_4$  的碳分别为 R 和 S 构型）；

[0111] (v)  $R_5$  为：

[0112] a)  $-D-E-F$ ，其中：

[0113] D 为  $C_{1-4}$  亚烷基（例如亚甲基、亚乙基或亚丙-2-炔-1-基）；

[0114] E 为单键、 $C_{2-4}$  亚炔基（例如  $-C \equiv C-$ ）、亚芳基（例如亚苯基）或亚杂芳基（例如亚吡啶基）；

[0115] F 为 H、芳基（例如苯基）、杂芳基（例如吡啶基、二唑基、三唑基，例如吡啶-2-基、咪唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基）、卤素（例如 F、Br、Cl）、卤代  $C_{1-4}$  烷基（例如三氟甲基）、 $-C(O)-R_{15}$ 、 $-N(R_{16})(R_{17})$ 、 $-S(O)_2R_{21}$  或任选含有至少一个选自 N 或 O 的原子的  $C_{3-7}$  环烷基（例如环戊基、环己基、吡咯烷基（例如吡咯烷-3-基）、四氢-2H-吡喃-4-基或吗啉基）；

[0116] 其中 D、E 和 F 独立并且任选被一或多个下列基团取代：

[0117] 卤素（例如 F、Cl 或 Br），

[0118]  $C_{1-4}$  烷基（例如甲基），

[0119] 卤代  $C_{1-4}$  烷基（例如三氟甲基），

[0120] 例如 F 为杂芳基，例如被一或多个下列基团取代的吡啶基：

[0121] 卤素（例如 6-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、6-氟吡啶-2-基、3-氟吡啶-2-基、4-氟吡啶-2-基、4,6-二氯代吡啶-2-基）、卤代  $C_{1-4}$  烷基（例如 5-三氟甲基吡啶-2-基）或  $C_{1-4}$  烷基（例如 5-甲基吡啶-2-基），

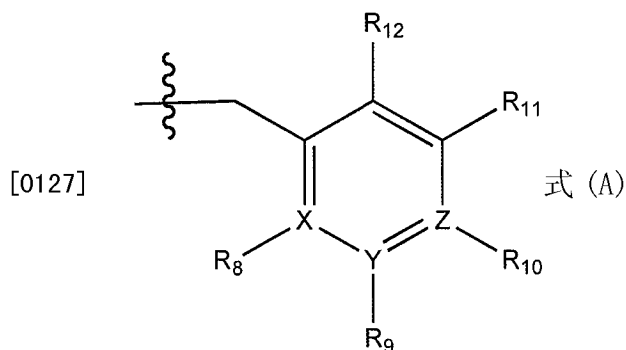
[0122] 或 F 为芳基，例如被一或多个卤素取代的苯基（例如 4-氟苯基），

[0123] 或 F 为任选被  $C_{1-6}$  烷基取代的  $C_{3-7}$  杂环烷基（例如吡咯烷基）（例如 1-甲基吡咯烷-3-基）；

[0124] 或者

[0125] b) 取代的杂芳基烷基，例如被卤代烷基取代的；

[0126] c) 与式 (I) 的吡啶并部分上的氮之一连接，为式 (A) 基团：



[0128] 其中 X、Y 和 Z 独立为 N 或 C,  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  和  $R_{12}$  独立为 H 或卤素 (例如 Cl 或 F),  $R_{10}$  为:

[0129] 卤素,

[0130]  $C_{1-4}$  烷基,

[0131]  $C_{3-7}$  环烷基,

[0132]  $C_{1-4}$  卤代烷基 (例如三氟甲基),

[0133] 芳基 (例如苯基),

[0134] 杂芳基 (例如吡啶基 (例如吡啶 -2- 基), 或

[0135] 噻二唑基 (例如 1,2,3- 噻二唑 -4- 基))、二唑基、三唑基、四唑基,

[0136] 芳基羰基 (例如苯甲酰基),

[0137] 烷基磺酰基 (例如甲基磺酰基),

[0138] 杂芳基羰基, 或

[0139] 烷氧基羰基;

[0140] 前提是当 X、Y 或 Z 为氮时,  $R_8$ 、 $R_9$  或  $R_{10}$  分别不存在;

[0141] (i)  $R_6$  为:

[0142] H,

[0143]  $C_{1-4}$  烷基,

[0144]  $C_{3-7}$  环烷基 (例如环戊基),

[0145] 芳基 (例如苯基),

[0146] 杂芳基 (例如吡啶基, 如吡啶 -4- 基),

[0147] 芳基  $C_{1-4}$  烷基 (例如苄基),

[0148] 芳基氨基 (例如苯基氨基),

[0149] 杂芳基氨基,

[0150] N, N- 二  $C_{1-4}$  烷基氨基,

[0151] N, N- 二芳基氨基,

[0152] N- 芳基 -N-( 芳基  $C_{1-4}$  烷基) 氨基 (例如 N- 苯基 -N-(1,1'- 联苯 -4- 基甲基) 氨基), 或

[0153] -N( $R_{18}$ )( $R_{19}$ );

[0154] 其中所述芳基或杂芳基任选被一或多个下列基团取代: 卤素 (例如 F、Cl)、羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基, 例如  $R_6$  为 4- 羟基苯基或 4- 氟苯基;

[0155] (ii)  $n = 0$  或 1;

[0156] (iii) 当  $n = 1$  是, A 为 -C( $R_{13}$  $R_{14}$ )-, 其中  $R_{13}$  和  $R_{14}$  独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基、芳基、杂

芳基、(任选的杂)芳基  $C_{1-4}$  烷氧基或(任选的杂)芳基  $C_{1-4}$  烷基;

[0157] (iv)  $R_{15}$  为  $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、-OH 或  $-OC_{1-4}$  烷基(例如  $-OCH_3$ );

[0158] (v)  $R_{16}$  和  $R_{17}$  独立为 H 或  $C_{1-4}$  烷基;

[0159] (vi)  $R_{18}$  和  $R_{19}$  独立为 H、 $C_{1-4}$  烷基或芳基(例如苯基),其中所述芳基任选被一或多个卤素(例如氟苯基,如 4-氟苯基)或羟基(例如羟基苯基,如 4-羟基苯基或 2-羟基苯基)取代;

[0160] (vii)  $R_{20}$  为 H、 $C_{1-4}$  烷基(例如甲基)或  $C_{3-7}$  环烷基;

[0161] (viii)  $R_{21}$  为  $C_{1-6}$  烷基。

[0162] 本发明还提供了如下的游离形式或盐形式的式(I)化合物:

[0163] 1.1 式 I,其中 Q 为  $C(=S)$ 、 $C(=N(R_{20}))$  或  $CH_2$ ;

[0164] 1.2 式 I 或 1.1,其中 Q 为  $C(=S)$ ;

[0165] 1.3 式 I 或 1.1,其中 Q 为  $C(=N(R_{20}))$ ;

[0166] 1.4 式 I 或 1.1,其中 Q 为  $CH_2$ ;

[0167] 1.5 式 I 或 1.1-1.4 中的任何一个,其中 L 为单键、 $-N(H)-$  或  $-CH_2-$ ;

[0168] 1.6 式 0,其中 L 为单键;

[0169] 1.7 式 1.5,其中 L 为  $-N(H)-$ ;

[0170] 1.8 式 1.5,其中 L 为  $-CH_2-$ ;

[0171] 1.9 式 I 或 1.1-1.8 中的任何一个,其中  $R_1$  为 H 或  $C_{1-4}$  烷基(例如甲基);

[0172] 1.10 式 1.9,其中  $R_1$  为 H;

[0173] 1.11 式 1.9,其中  $R_1$  为  $C_{1-4}$  烷基(例如甲基或乙基);

[0174] 1.12 式 I 或 1.1-1.11 中的任何一个,其中  $R_4$  为 H 或  $C_{1-6}$  烷基(例如甲基、异丙基), $R_2$  和  $R_3$  独立为 H 或  $C_{1-6}$  烷基(例如甲基或异丙基),它任选被下列基团取代:卤素或羟基(例如  $R_2$  和  $R_3$  均为甲基, $R_2$  为 H 并且  $R_3$  为甲基、乙基、异丙基或羟基乙基)、芳基、杂芳基、(任选的杂)芳基烷氧基或(任选的杂)芳基  $C_{1-6}$  烷基;

[0175] 1.13 式 1.12,其中  $R_2$  或  $R_3$  为 H 或  $C_{1-6}$  烷基(例如甲基或异丙基);

[0176] 1.14 式 1.12,其中  $R_2$  或  $R_3$  为 H;

[0177] 1.15 式 1.12,其中  $R_2$  或  $R_3$  为  $C_{1-6}$  烷基(例如甲基或异丙基);

[0178] 1.16 式 1.12,其中  $R_2$  或  $R_3$  为甲基;

[0179] 1.17 式 1.12,其中  $R_2$  或  $R_3$  为异丙基;

[0180] 1.18 式 I 或 1.1-1.12 中的任何一个,其中  $R_2$  为 H, $R_3$  和  $R_4$  一起形成二-、三-或四亚甲基桥(优选其中  $R_3$  和  $R_4$  一起形成顺式构型,例如其中携带  $R_3$  和  $R_4$  的碳分别为 R 和 S 构型);

[0181] 1.19 式 I 或 1.1-1.18 中的任何一个,其中  $R_5$  为  $-D-E-F$ ;

[0182] 1.20 式 1.19,其中 D 为  $C_{1-4}$  亚烷基(例如亚甲基、亚乙基或亚丙-2-炔-1-基);

[0183] 1.21 式 1.20,其中 D 为亚甲基;

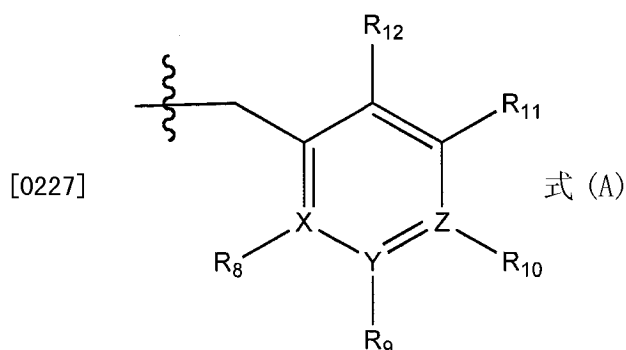
[0184] 1.22 式 1.19-1.21 中的任何一个,其中 E 为单键、 $C_{2-4}$  亚炔基(例如  $-C \equiv C-$ )、亚芳基(例如亚苯基)或亚杂芳基(例如亚吡啶基);

[0185] 1.23 式 1.19-1.21 中的任何一个,其中 E 为亚芳基(例如亚苯基);

[0186] 1.24 式 1.19-1.21 中的任何一个,其中 E 为亚苯基;

- [0187] 1. 25 式 1. 19-1. 21 中的任何一个, 其中 E 为亚杂芳基 (例如亚吡啶基);
- [0188] 1. 26 式 1. 19-1. 21 中的任何一个, 其中 E 为亚苯基, 其中 F 为对位-取代的;
- [0189] 1. 27 式 1. 19-1. 21 中的任何一个, 其中 E 为亚杂芳基 (例如亚吡啶基);
- [0190] 1. 28 式 1. 19-1. 21 中的任何一个, 其中 E 为单键;
- [0191] 1. 29 式 1. 19-1. 28 中的任何一个, 其中 F 为 H、芳基 (例如苯基)、杂芳基 (例如吡啶基、二唑基、三唑基, 例如吡啶-2-基、咪唑-1-基、1, 2, 4-三唑-1-基)、卤素 (例如 F、Br、Cl)、卤代  $C_{1-4}$  烷基 (例如三氟甲基)、 $-C(O)-R_{15}$ 、 $-N(R_{16}) (R_{17})$ 、 $-S(O)_2R_{21}$  或任选含有至少一个选自 N 或 O 的原子的  $C_{3-7}$  环烷基 (例如环戊基、环己基、吡咯烷基 (例如吡咯烷-3-基)、四氢-2H-吡喃-4-基或吗啉基);
- [0192] 1. 30 式 1. 29, 其中 F 为卤代  $C_{1-4}$  烷基 (例如三氟甲基);
- [0193] 1. 31 式 1. 29, 其中 F 为三氟甲基;
- [0194] 1. 32 式 1. 29, 其中 F 为卤素 (例如 F、Br、Cl);
- [0195] 1. 33 式 1. 29, 其中 F 为 Cl;
- [0196] 1. 34 式 1. 29, 其中 F 为杂芳基 (例如吡啶基, 例如吡啶-2-基);
- [0197] 1. 35 式 1. 29, 其中 F 为吡啶基;
- [0198] 1. 36 式 1. 29, 其中 F 为吡啶-2-基;
- [0199] 1. 37 式 1. 29, 其中 F 为任选含有至少一个选自 N 或 O 的原子的  $C_{3-7}$  环烷基 (例如环戊基、环己基、吡咯烷基 (例如吡咯烷-3-基)、四氢-2H-吡喃-4-基、吗啉基);
- [0200] 1. 38 式 1. 29, 其中 F 为环己基;
- [0201] 1. 39 式 1. 29, 其中 F 为吡咯烷基 (例如吡咯烷-3-基);
- [0202] 1. 40 式 1. 29, 其中 F 为环戊基;
- [0203] 1. 41 式 1. 29, 其中 F 为四氢-2H-吡喃-4-基;
- [0204] 1. 42 式 1. 29, 其中 F 为芳基 (例如苯基);
- [0205] 1. 43 式 1. 29, 其中 F 为苯基;
- [0206] 1. 44 式 1. 29, 其中 F 为 4-氯代苯基;
- [0207] 1. 45 式 1. 29, 其中 F 为  $-S(O)_2R_{21}$ , 其中  $R_{21}$  为  $C_{1-6}$  烷基 (例如甲基);
- [0208] 1. 46 式 1. 29, 其中 F 为  $-C(O)-R_{15}$ ,  $R_{15}$  为  $C_{1-4}$  烷基 (例如甲基)、卤代  $C_{1-4}$  烷基 (例如三氟甲基)、 $-OH$  或  $-OC_{1-4}$  烷基 (例如  $-OCH_3$ );
- [0209] 1. 47 式 1. 19-1. 46 中的任何一个, 其中 D、E 和 F 独立并任选被一或多个下列基团取代: 卤素 (例如 F、Cl 或 Br)、 $C_{1-4}$  烷基 (例如甲基)、卤代  $C_{1-4}$  烷基 (例如三氟甲基), 例如 F 为杂芳基, 例如被一或多个下列基团取代的吡啶基: 卤素 (例如 6-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、6-氟吡啶-2-基、3-氟吡啶-2-基、4-氟吡啶-2-基、4, 6-二氯代吡啶-2-基)、卤代  $C_{1-4}$  烷基 (例如 5-三氟甲基吡啶-2-基) 或  $C_{1-4}$  烷基 (例如 5-甲基吡啶-2-基), 或 F 为芳基, 例如被一或多个卤素取代的苯基 (例如 4-氟苯基), 或 F 为  $C_{3-7}$  杂环烷基 (例如吡咯烷基), 它任选被  $C_{1-6}$  烷基取代 (例如 1-甲基吡咯烷-3-基);
- [0210] 1. 48 式 1. 47, 其中 F 被一或多个下列基团取代: 卤素 (例如 F、Cl 或 Br)、 $C_{1-4}$  烷基 (例如甲基)、卤代  $C_{1-4}$  烷基 (例如三氟甲基);
- [0211] 1. 49 式 1. 47, 其中 F 为 6-氟吡啶-2-基;
- [0212] 1. 50 式 1. 47, 其中 F 为 3-氟吡啶-2-基;

- [0213] 1.51 式 1.47, 其中 F 为 4- 氟吡啶 -2- 基 ;
- [0214] 1.52 式 1.47, 其中 F 为 5- 氟吡啶 -2- 基 ;
- [0215] 1.53 式 1.47, 其中 F 为 杂芳基, 例如吡啶基, 它任选被一或多个卤代  $C_{1-4}$  烷基取代 (例如 5- 三氟甲基吡啶 -2- 基) ;
- [0216] 1.54 式 1.47, 其中 F 为 5- 三氟甲基吡啶 -2- 基 ;
- [0217] 1.55 式 1.47, 其中 F 为 杂芳基, 例如吡啶基, 它任选被一或多个  $C_{1-4}$  烷基取代 (例如 5- 甲基吡啶 -2- 基) ;
- [0218] 1.56 式 1.47, 其中 F 为 5- 甲基吡啶 -2- 基 ;
- [0219] 1.57 式 1.29, 其中 F 为  $-C(O)-R_{15}$ ,  $R_{15}$  为 甲基 ;
- [0220] 1.58 式 1.29, 其中 F 为  $-C(O)-R_{15}$ ,  $R_{15}$  为 三氟甲基 ;
- [0221] 1.59 式 1.29, 其中 F 为  $-C(O)-R_{15}$ ,  $R_{15}$  为  $-OH$  ;
- [0222] 1.60 式 1.29, 其中 F 为  $-C(O)-R_{15}$ ,  $R_{15}$  为  $-OC_{1-4}$  烷基 (例如  $-OCH_3$ ) ;
- [0223] 1.61 式 1.29, 其中 F 为  $-C(O)-R_{15}$ ,  $R_{15}$  为  $-OCH_3$  ;
- [0224] 1.62 式 1.29, 其中 F 为  $-N(R_{16})(R_{17})$  ;
- [0225] 1.63 式 I 或 1.1-1.18 中的任何一个, 其中  $R_5$  为 取代的杂芳基烷基, 例如被卤代烷基取代 ;
- [0226] 1.64 式 I 或 1.1-1.18 中的任何一个, 其中  $R_5$  与 式 (I) 的吡啶并部分上的氮之一连接, 为 式 (A) 基团 :



- [0228] 其中 X、Y 和 Z 独立为 N 或 C,  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  和  $R_{12}$  独立为 H 或 卤素 (例如 Cl 或 F),  $R_{10}$  为 卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-7}$  环烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基 (例如三氟甲基)、芳基 (例如苯基)、杂芳基 (例如吡啶基 (例如吡啶 -2- 基) 或噻二唑基 (例如 1,2,3- 噻二唑 -4- 基))、二唑基、三唑基、四唑基、芳基羰基 (例如苯甲酰基)、烷基磺酰基 (例如甲基磺酰基)、杂芳基羰基或烷氧基羰基 ; 前提是当 X、Y 或 Z 为氮时,  $R_8$ 、 $R_9$  或  $R_{10}$  分别不存在 ;
- [0229] 1.65 式 1.64, 其中  $R_5$  为 取代的杂芳基甲基, 例如被卤代烷基对位 - 取代的 ;
- [0230] 1.66 式 1.64, 其中  $R_5$  为 式 (A) 基团, 其中  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  和  $R_{12}$  为 H,  $R_{10}$  为 苯基 ;
- [0231] 1.67 式 1.64, 其中  $R_5$  为 式 (A) 基团, 其中  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  和  $R_{12}$  为 H,  $R_{10}$  为 吡啶基或噻二唑基 ;
- [0232] 1.68 式 1.64, 其中  $R_5$  为 式 (A) 基团, 其中  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  和  $R_{12}$  独立为 H 或 卤素,  $R_{10}$  为 卤代烷基 ;
- [0233] 1.69 式 1.64, 其中  $R_5$  为 式 (A) 基团, 其中  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  和  $R_{12}$  独立为 H,  $R_{10}$  为 烷基磺酰基 ;
- [0234] 1.70 式 I 或 1.1-1.69 中的任何一个, 其中  $R_6$  为 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-7}$  环烷基 (例如环

戊基)、芳基、杂芳基、芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基 (例如苄基)、芳基氨基 (例如苯基氨基), 杂芳基氨基、N, N- 二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、N, N- 二芳基氨基、N- 芳基 -N-( 芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基) 氨基 (例如 N- 苯基 -N-(1, 1'- 联苯 -4- 基甲基) 氨基) 或 -N(R<sub>18</sub>)(R<sub>19</sub>), 其中所述芳基或杂芳基任选并一或多个卤素 (例如 F、Cl)、羟基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代;

[0235] 1. 71 式 1. 70, 其中 R<sub>6</sub> 为 H;

[0236] 1. 72 式 1. 70, 其中 R<sub>6</sub> 为 C<sub>1-4</sub> 烷基;

[0237] 1. 73 式 1. 70, 其中 R<sub>6</sub> 为 C<sub>3-7</sub> 环烷基 (例如环戊基);

[0238] 1. 74 式 1. 70, 其中 R<sub>6</sub> 为芳基 (例如苯基), 它任选被一或多个卤素 (例如 F、Cl)、羟基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代;

[0239] 1. 75 式 1. 70, 其中 R<sub>6</sub> 为氟苯基 (例如 4- 氟苯基) 或羟基苯基 (例如 4- 羟基苯基);

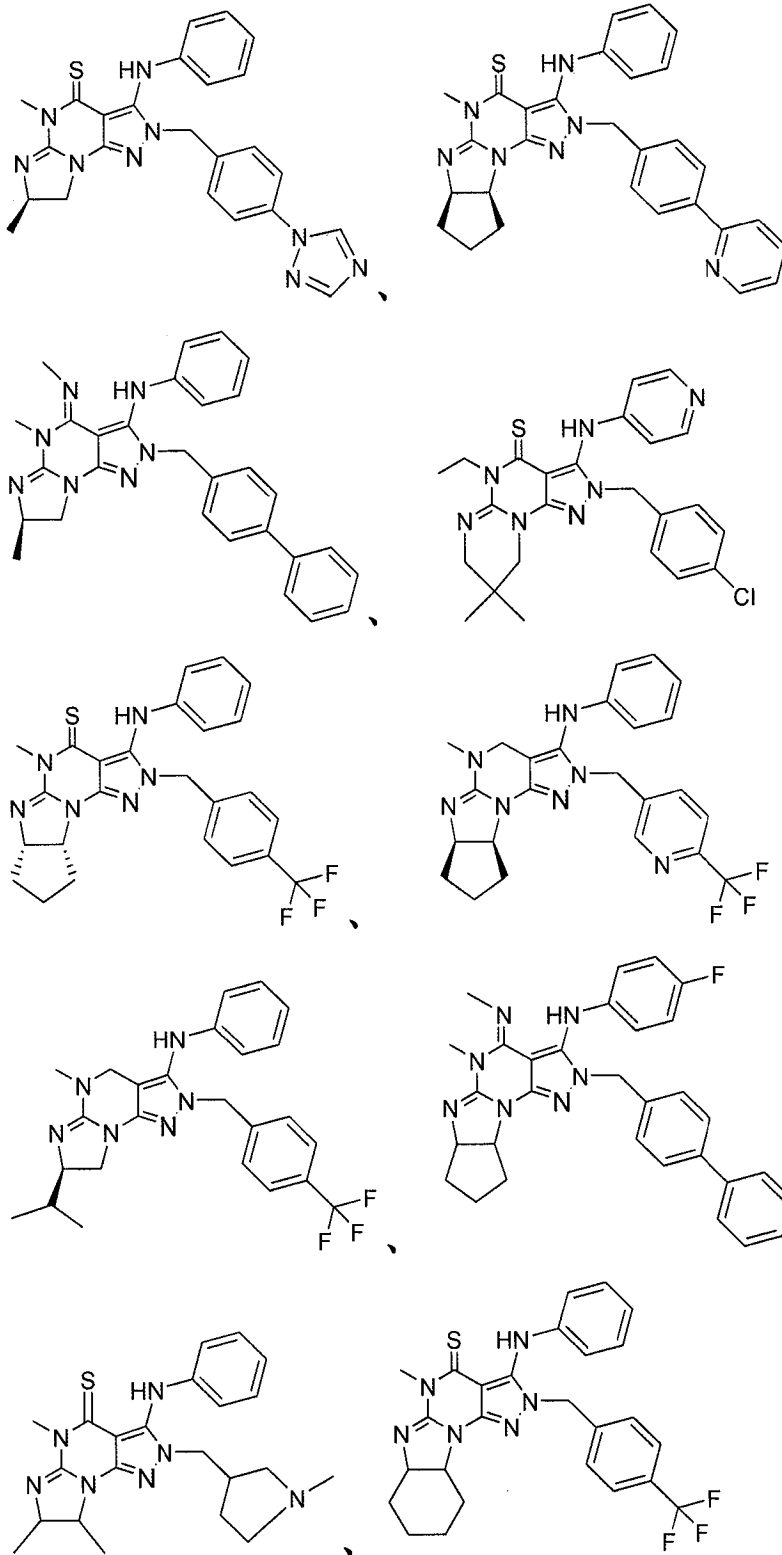
[0240] 1. 76 式 I 或 1. 1-1. 75 中的任何一个, 其中 n = 0;

[0241] 1. 77 式 I 或 1. 1-1. 75 中的任何一个, 其中 n = 1;

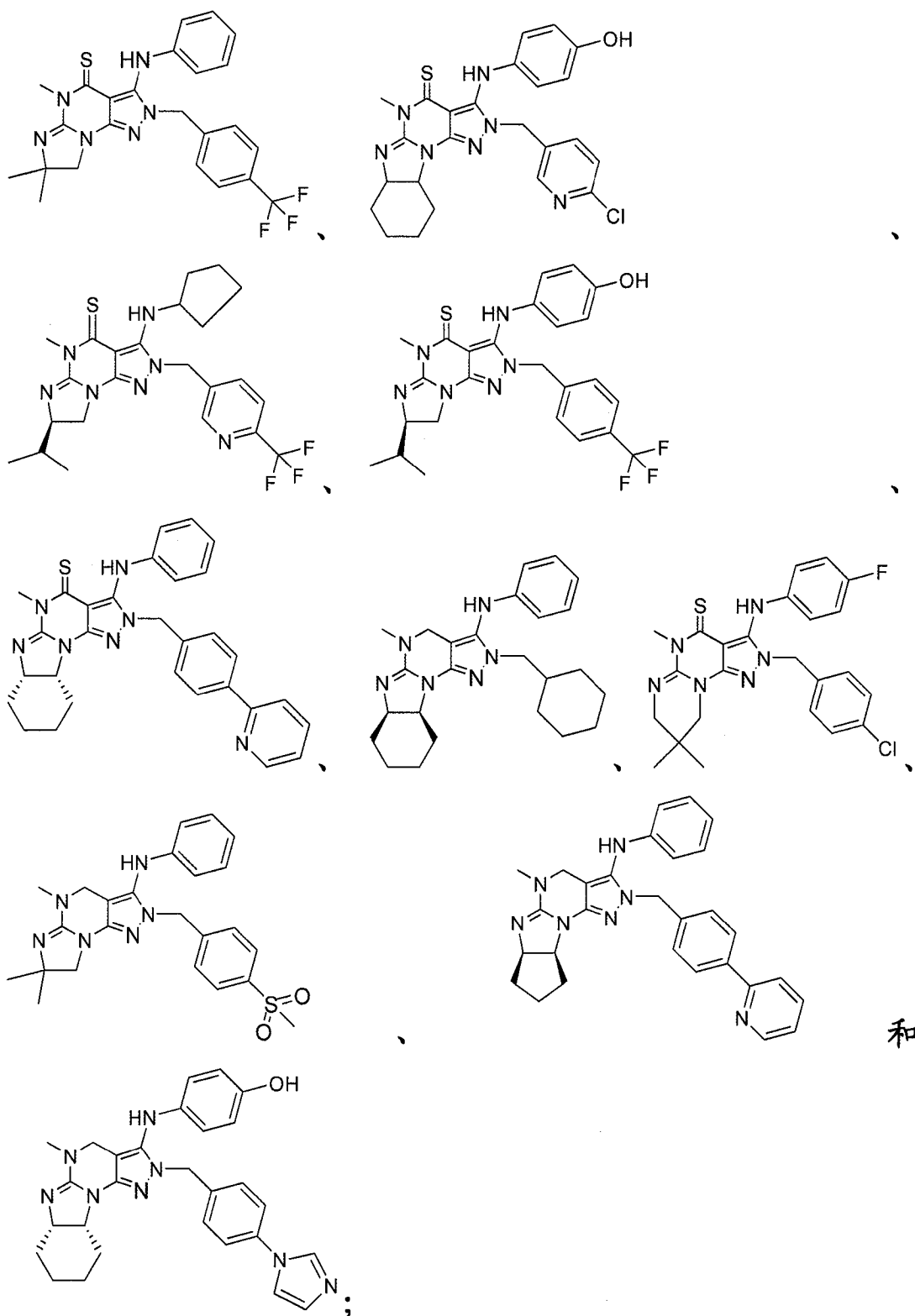
[0242] 1. 78 式 1. 77, 其中 n = 1, A 为 -C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-, 其中 R<sub>13</sub> 和 R<sub>14</sub> 独立为 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基、芳基、杂芳基、(任选的杂) 芳基 C<sub>1-4</sub> 烷氧基或 (任选的杂) 芳基 C<sub>1-4</sub> 烷基;

[0243] 1. 79 前面所述结构式中任何一个, 其中所述化合物选自下列:

[0244]



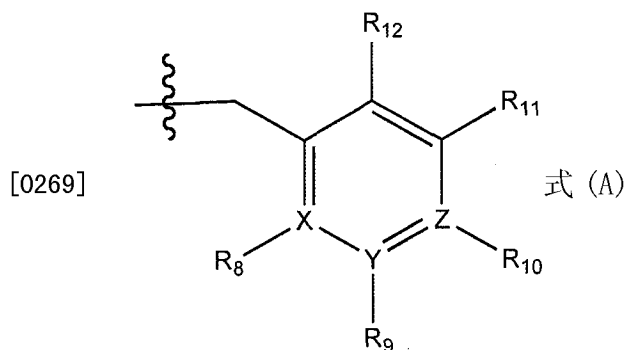
[0245]



[0246] 1.80 前述结构式中任何一个,在固定化金属亲和粒子试剂PDE实验(例如描述于实施例12中的方法)中,其中所述化合物能够抑制磷酸二酯酶介导的(例如PDE1-介导的,特别是PDE1B-介导的)cGMP的水解,例如其 $IC_{50}$ 值小于 $1\mu M$ ,优选小于500nM,更优选小于50nM。

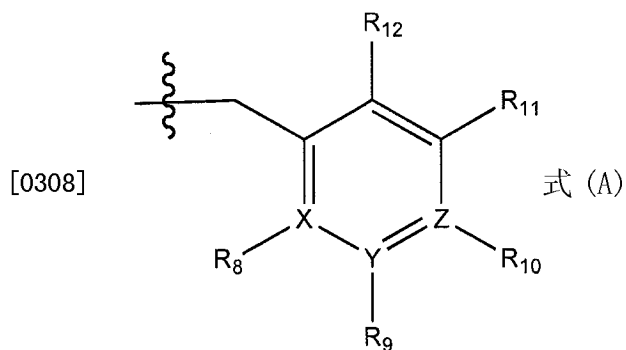
[0247] 在一个实施方案中,本发明提供了如上文所定义的游离形式或盐形式的式(I)或(II)化合物,其中:

- [0248] (i)  $R_6$  为：
- [0249] H，
- [0250]  $C_{1-4}$  烷基，
- [0251]  $C_{3-7}$  环烷基（例如环戊基或环己基），
- [0252] 芳基（例如苯基），
- [0253] 杂芳基（例如吡啶基，例如吡啶-4-基），
- [0254] 芳基  $C_{1-4}$  烷基（例如苄基），
- [0255] 当 L 为单键、 $-N(H)-$ 、 $-CH_2-$  时，
- [0256] 其中所述芳基或杂芳基独立并任选被一或多个下列基团取代：卤素（例如 F、Cl）、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷基，例如  $R_6$  为 4-羟基苯基或 4-氟苯基；
- [0257] 或  $R_6$  为：
- [0258] 芳基氨基（例如苯基氨基），
- [0259] 杂芳基氨基，
- [0260] N, N-二  $C_{1-4}$  烷基氨基，
- [0261] N, N-二芳基氨基，
- [0262] N-芳基-N-(芳基  $C_{1-4}$  烷基) 氨基（例如 N-苯基-N-(1,1'-联苯-4-基甲基) 氨基），或
- [0263]  $-N(R_{18})(R_{19})$ ，
- [0264] 当 L 为单键或  $-CH_2-$  时，
- [0265] 其中所述芳基或杂芳基任选被一或多个下列基团取代：卤素（例如 F、Cl）、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷基，例如  $R_6$  为 4-羟基苯基或 4-氟苯基；
- [0266] 其余的取代基如前面式 (I) 或 (II) 或式 1.1-1.80 中任何一个所定义。
- [0267] 在另一个实施方案中，本发明提供了游离形式或盐形式的式 (II) 化合物，其中：
- [0268] (i)  $R_5$  与式 (II) 的吡唑并部分的氮之一连接，为式 (A) 基团：



- [0270] 其中 X、Y 和 Z 独立为 N 或 C， $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  和  $R_{12}$  独立为 H 或卤素（例如 Cl 或 F）， $R_{10}$  为：
- [0271] 卤素，
- [0272]  $C_{1-4}$  烷基，
- [0273]  $C_{3-7}$  环烷基，
- [0274] 杂  $C_{3-7}$  环烷基（例如吡咯烷基或哌啶基），
- [0275]  $C_{1-4}$  卤代烷基（例如三氟甲基），
- [0276] 芳基（例如苯基），

- [0277] 杂芳基（例如吡啶基（例如吡啶-2-基），或
- [0278] 噁二唑基（例如1,2,3-噁二唑-4-基）、二唑基、三唑基、四唑基，
- [0279] 芳基羰基（例如苯甲酰基），
- [0280] 烷基磺酰基（例如甲基磺酰基），
- [0281] 杂芳基羰基，或
- [0282] 烷氧基羰基；
- [0283] 其中所述芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基独立并任选被一或多个下列基团取代：卤素（例如F或Cl）、 $C_{1-4}$ 烷基、
- [0284]  $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基（例如三氟甲基）、-SH；
- [0285] 前提是当X、Y或Z为氮时， $R_8$ 、 $R_9$ 或 $R_{10}$ 分别不存在；
- [0286] (ii) $R_6$ 为：
- [0287] H，
- [0288]  $C_{1-4}$ 烷基，
- [0289]  $C_{3-7}$ 环烷基（例如环戊基或环己基），
- [0290] 芳基（例如苯基），
- [0291] 杂芳基（例如吡啶基，例如吡啶-4-基），
- [0292] 芳基 $C_{1-4}$ 烷基（例如苄基），
- [0293] 当L为单键、-N(H)-、-CH<sub>2</sub>-时，
- [0294] 其中所述芳基或杂芳基独立并任选被一或多个下列基团取代：卤素（例如F、Cl）、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基，例如 $R_6$ 为4-羟基苯基或4-氟苯基；
- [0295] 或 $R_6$ 为：
- [0296] 芳基氨基（例如苯基氨基），
- [0297] 杂芳基氨基，
- [0298] N,N-二 $C_{1-4}$ 烷基氨基，
- [0299] N,N-二芳基氨基，
- [0300] N-芳基-N-(芳基 $C_{1-4}$ 烷基)氨基（例如N-苯基-N-(1,1'-联苯-4-基甲基)氨基），或
- [0301] -N( $R_{18}$ )( $R_{19}$ )，
- [0302] 当L为单键或-CH<sub>2</sub>-时，
- [0303] 其中所述芳基或杂芳基任选被一或多个下列基团取代：卤素（例如F、Cl）、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基，例如 $R_6$ 为4-羟基苯基或4-氟苯基；
- [0304] 其余的取代基如前面式(II)中所定义。
- [0305] 在另一个实施方案中，本发明提供了游离形式或盐形式的式(II)化合物，其中：
- [0306] (i)Q为-C(=S)-；
- [0307] (ii) $R_5$ 与式(II)的吡唑并部分上的氮之一连接，为式(A)基团：



[0309] 其中 X、Y 和 Z 独立为 N 或 C,  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  和  $R_{12}$  独立

[0310] 为 H 或卤素 (例如 Cl 或 F),  $R_{10}$  为 :

[0311] 卤素,

[0312]  $C_{1-4}$  烷基,

[0313]  $C_{3-7}$  环烷基,

[0314] 杂  $C_{3-7}$  环烷基 (例如吡咯烷基或哌啶基),

[0315]  $C_{1-4}$  卤代烷基 (例如三氟甲基),

[0316] 芳基 (例如苯基),

[0317] 杂芳基 (例如吡啶基 (例如吡啶 -2- 基), 或

[0318] 噁二唑基 (例如 1,2,3- 噁二唑 -4- 基)、二唑基、三唑基、四唑基,

[0319] 芳基羰基 (例如苯甲酰基),

[0320] 烷基磺酰基 (例如甲基磺酰基),

[0321] 杂芳基羰基, 或

[0322] 烷氧基羰基;

[0323] 其中所述芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基独立并任选被一或多个下列基团取代 :

卤素 (例如 F 或 Cl)、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷基 (例如三氟甲基)、-SH;

[0324] 前提是当 X、Y 或 Z 为氮时,  $R_8$ 、 $R_9$  或  $R_{10}$  分别不存在;

[0325] (iii)  $R_6$  为 :

[0326] H,

[0327]  $C_{1-4}$  烷基,

[0328]  $C_{3-7}$  环烷基 (例如环戊基或环己基),

[0329] 芳基 (例如苯基),

[0330] 杂芳基 (例如吡啶基, 如吡啶 -4- 基)、

[0331] 芳基  $C_{1-4}$  烷基 (例如苄基),

[0332] 当 L 为单键、-N(H)-、-CH<sub>2</sub>- 时,

[0333] 其中所述芳基或杂芳基独立并任选被一或多个下列基团取代 : 卤素 (例如 F、Cl)、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷基, 例如  $R_6$  为 4- 羟基苯基或 4- 氟苯基;

[0334] 或  $R_6$  为 :

[0335] 芳基氨基 (例如苯基氨基),

[0336] 杂芳基氨基,

[0337] N, N- 二  $C_{1-4}$  烷基氨基,

[0338] N, N- 二芳基氨基,

[0339] N-芳基-N-(芳基 C<sub>1-4</sub>烷基)氨基(例如 N-苯基-N-(1,1'-联苯-4-基甲基)氨基),或

[0340] -N(R<sub>18</sub>)(R<sub>19</sub>),

[0341] 当 L 为单键或 -CH<sub>2</sub>- 时,

[0342] 其中所述芳基或杂芳基任选被一或多个下列基团取代: 卤素(例如 F、Cl)、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基, 例如 R<sub>6</sub> 为 4-羟基苯基或 4-氟苯基,

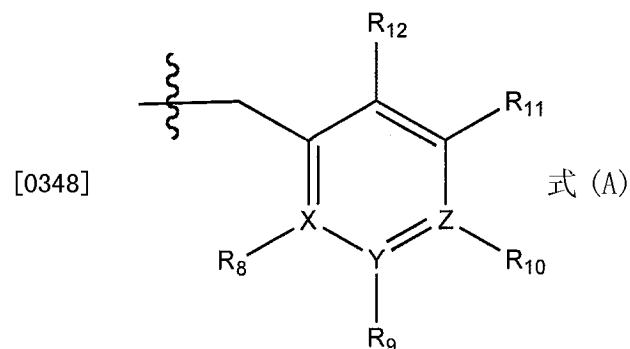
[0343] 其余的取代基如前面式 (II) 中所定义。

[0344] 在另一个实施方案中, 本发明提供了游离形式或盐形式的式 (II) 化合物, 其中:

[0345] (i) Q 为 -C(=S)-;

[0346] (ii) L 为单键;

[0347] (iii) R<sub>5</sub> 与式 (II) 的吡唑并部分上的氮之一连接, 为式 (A) 基团:



[0349] 其中 X、Y 和 Z 独立为 N 或 C, R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub> 独立

[0350] 为 H 或卤素(例如 Cl 或 F), R<sub>10</sub> 为:

[0351] 卤素,

[0352] C<sub>1-4</sub>烷基,

[0353] C<sub>3-7</sub>环烷基,

[0354] 杂 C<sub>3-7</sub>环烷基(例如吡咯烷基或哌啶基),

[0355] C<sub>1-4</sub>卤代烷基(例如三氟甲基),

[0356] 芳基(例如苯基),

[0357] 杂芳基(例如吡啶基(例如吡啶-2-基),或

[0358] 噻二唑基(例如 1,2,3-噻二唑-4-基)、二唑基、三唑基、四唑基,

[0359] 芳基羰基(例如苯甲酰基),

[0360] 烷基磺酰基(例如甲基磺酰基),

[0361] 杂芳基羰基,或

[0362] 烷氧基羰基;

[0363] 其中所述芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基独立并任选被一或多个下列基团取代: 卤素(例如 F 或 Cl)、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基(例如三氟甲基)、-SH;

[0364] 前提是当 X、Y 或 Z 为氮时, R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> 或 R<sub>10</sub> 分别不存在;

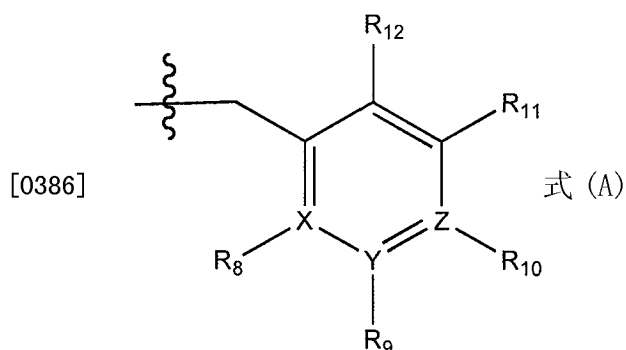
[0365] (iv) R<sub>6</sub> 为 -N(R<sub>18</sub>)(R<sub>19</sub>), R<sub>18</sub> 和 R<sub>19</sub> 独立为:

[0366] H,

[0367] C<sub>1-4</sub>烷基,

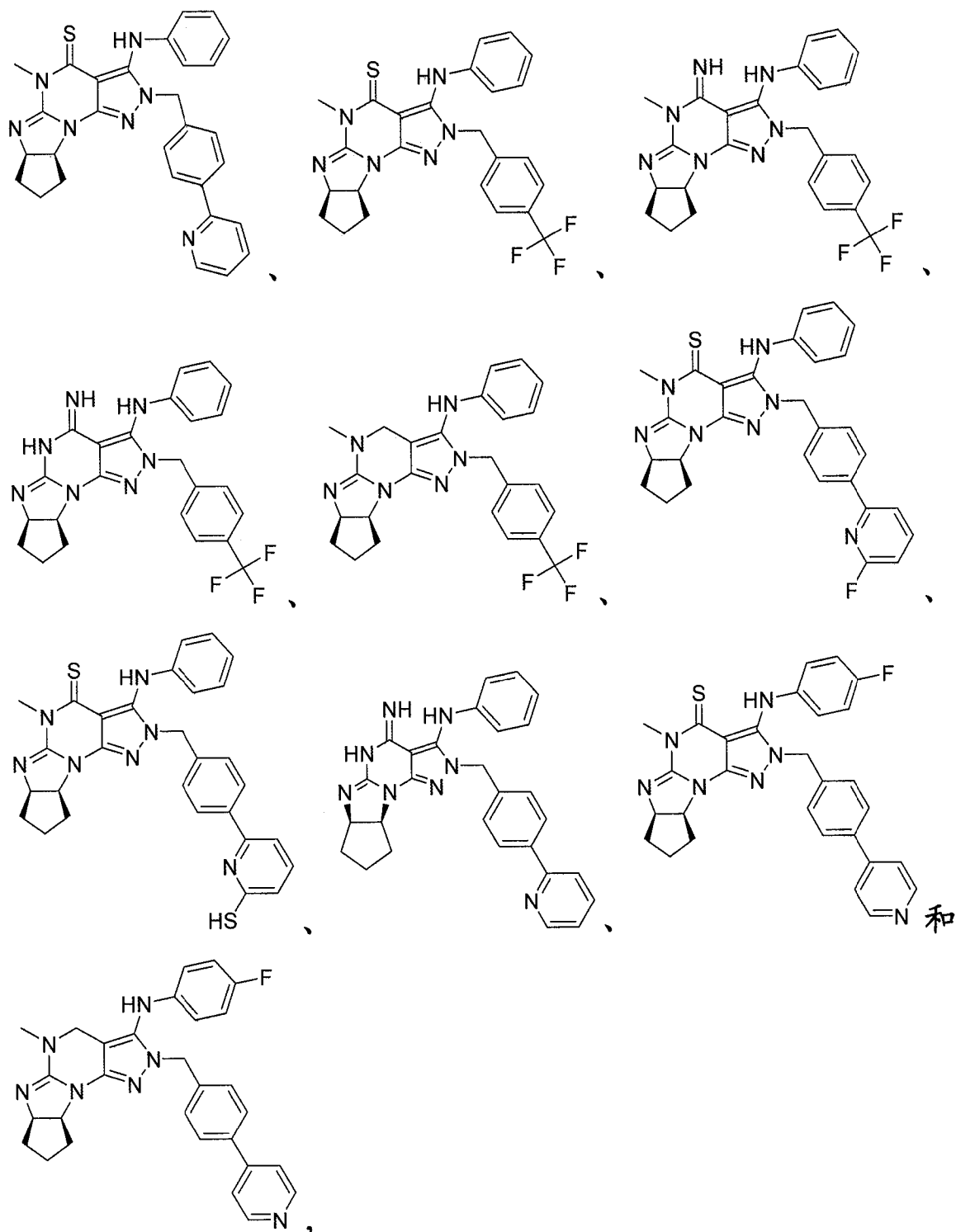
[0368] C<sub>3-8</sub>环烷基,

- [0369] 杂 C<sub>3-8</sub> 环烷基，  
 [0370] 芳基（例如苯基），或  
 [0371] 杂芳基，  
 [0372] 其中所述芳基或杂芳基任选被一或多个下列基团取代：  
 [0373] 卤素（例如氟苯基，如 4-氟苯基），  
 [0374] 羟基（例如羟基苯基，如 4-羟基苯基或 2-羟基苯基），  
 [0375] C<sub>1-6</sub> 烷基，  
 [0376] 卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基，  
 [0377] C<sub>1-6</sub> 烷氧基，  
 [0378] 芳基，  
 [0379] 杂芳基，或  
 [0380] C<sub>3-8</sub> 环烷基，  
 [0381] 其余的取代基如前面式 (II) 中所定义。  
 [0382] 在另一个实施方案中，本发明提供了游离形式或盐形式的式 (I) 或 (II) 化合物，  
 其中：  
 [0383] (i) Q 为 -C(=S)-；  
 [0384] (ii) L 为单键；  
 [0385] (iii) R<sub>5</sub> 与式 (I) 或 (II) 的吡唑并部分上的氮之一连接，为式 (A) 基团：



- [0387] 其中 X、Y 和 Z 独立为 N 或 C，R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub> 独立为 H 或卤素（例如 Cl 或 F），R<sub>10</sub> 为：  
 [0388] C<sub>3-7</sub> 环烷基，  
 [0389] 杂 C<sub>3-7</sub> 环烷基（例如吡咯烷基或哌啶基），  
 [0390] 芳基（例如苯基），  
 [0391] 杂芳基（例如吡啶基（例如吡啶-2-基），或  
 [0392] 噁二唑基（例如 1,2,3-噁二唑-4-基）、二唑基、三唑基、四唑基，  
 [0393] 其中所述芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基独立并任选被一或多个下列基团取代：  
 卤素（例如 F 或 Cl）、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基（例如三氟甲基）、-SH；  
 [0394] 前提是当 X、Y 或 Z 为氮时，R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> 或 R<sub>10</sub> 分别不存在；  
 [0395] (iv) R<sub>6</sub> 为 -N(R<sub>18</sub>)(R<sub>19</sub>)，R<sub>18</sub> 和 R<sub>19</sub> 独立为：  
 [0396] H，  
 [0397] C<sub>1-4</sub> 烷基，  
 [0398] 芳基（例如苯基），

- [0399] 杂芳基，
- [0400] 其中所述芳基或杂芳基任选被一或多个下列基团取代：
- [0401] 卤素（例如氟苯基，如 4-氟苯基），
- [0402] 羟基（例如羟基苯基，如 4-羟基苯基或 2-羟基苯基），
- [0403] C<sub>1-6</sub> 烷基，
- [0404] 卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基，
- [0405] C<sub>1-6</sub> 烷氧基，
- [0406] 芳基，
- [0407] 杂芳基，或
- [0408] C<sub>3-8</sub> 环烷基，
- [0409] 其余的取代基如前面式 (II) 中所定义。
- [0410] 在另一个实施方案中，本发明提供了选自下面任何一个化合物的化合物：
- [0411]



[0412] 为游离形式或盐形式。

[0413] 如果本文中未另有说明或明确，以下术语在本文中具有下列含义：

[0414] (a) 本文中使用的“烷基”为饱和或不饱和，优选饱和，优选具有 1-6 个碳原子的烃基团，该烃可为直链或支链，且可任选被例如卤素（例如氯或氟）、羟基或羧基一、二或三取代。

[0415] (b) 本文中使用的“环烷基”为饱和或不饱和，优选饱和，优选含 3-9 个碳原子的非芳族烃基团，此类烃中的至少一部分形成非芳族单环或双环，或桥环结构，且可任选被例如卤素（例如氯或氟）、羟基或羧基取代，其中所述环烷基任选含选自 N 和 O 和 / 或 S 的一个



或者,当化合物含酸性取代基时,则包括其碱加成盐形式。本发明化合物可以用作药物,因此优选药学上可接受的盐。不适合药用的盐也可能有用,例如用于分离和纯化游离形式的本发明化合物或它们的药学上可接受的盐,因此它们也包括在本发明化合物中。

[0425] 在某些情况下,本发明化合物也可以前药形式存在。前药形式为可在体内转化为本发明化合物的化合物。例如,当本发明化合物含羟基或羧基取代基时,这些取代基可形成生理上可水解并可接受的酯。本文中使用的“生理上可水解并可接受的酯”表示在生理环境下可水解产生酸(在具有羟基取代基的本发明化合物的情况下)或醇(在具有羧基取代基的本发明化合物的情况下)的本发明化合物的酯,这些酸和醇本身在给予剂量下为生理上可耐受。因此,其中当本发明化合物含羟基时例如化合物 -OH,这种化合物的酰基酯前药即化合物 -O-C(O)-C<sub>1-4</sub> 烷基可在体内水解,同时形成生理上可水解的醇(化合物 -OH)和酸(例如 HOC(O)-C<sub>1-4</sub> 烷基)。或者,其中当本发明化合物含羧酸时例如化合物 -C(O)OH,这种化合物的酸性酯前药即化合物 -C(O)O-C<sub>1-4</sub> 烷基可水解,形成化合物 -C(O)OH 和 HO-C<sub>1-4</sub> 烷基。因此,可以理解,该术语包括常规药物前药形式。

[0426] 本发明还提供制备本发明化合物的方法和用本发明化合物治疗下列疾病和病症的方法(尤其是治疗特征在于减少的多巴胺 D1 受体信号活性的疾病,例如帕金森病、图雷特综合征、孤独症、脆性 X 染色体综合征、ADHD、多动腿综合征、抑郁症、精神分裂症中的认知损害(cognitive impairment ofschizophrenia)、嗜眠症;和可通过增强孕酮信号可缓解的疾病例如妇女性功能障碍),或疾病或病症例如精神病或青光眼)。该列示并非穷尽,而是还可以包括下列其它疾病和病症。

[0427] 在另一个实施方案中,本发明还提供药用组合物,该组合物含有游离形式、药学上可接受的盐形式或前药形式的本发明化合物以及与之混合的药学上可接受的载体,

[0428] 本发明详述

[0429] 本发明化合物的制备方法

[0430] 可用本文中所述和举例说明的方法以及类似于本文中所述的方法和化学领域中已知方法制备本发明化合物和它们的药学上可接受的盐。此类方法包括但不限于下面所述的方法。如果无市售,可通过选自与合成已知化合物相似的化学技术的方法制备用于这些方法的原料。可采用 W02006/133261 和 PCT/US2007/070551 中所述方法制备各种原料和/或本发明化合物。本文中引用的所有参考文献的全部内容引入本文作为参考。

[0431] 本发明化合物包括它们的对映体、非对映体和外消旋体;和它们的多晶形物、水合物、溶剂合物和复合物。本发明范围内的某些个体化合物可能含双键。本发明中双键的表述包括 E 和 Z 双键异构体。另外,本发明范围内的一些化合物可含一个或多个不对称中心。本发明包括旋光纯立体异构体和立体异构体的任何组合的用途。

[0432] 本发明化合物还包括它们的稳定和不稳定的同位素。稳定的同位素为比相同原子(即元素)的富核素(abundant nuclides)多含一个中子的非放射性同位素。预计含此类同位素的化合物的活性将保留,这种化合物还可用于测定非同位素类似物的药物动力学。例如,可用氘(一种稳定的非放射性同位素)取代本发明化合物中某个位置上的氢原子。已知稳定同位素的示例包括但不限于氘、<sup>13</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O。或者,不稳定同位素为比相同原子(即元素)的富核素多含一个中子的放射性同位素例如 <sup>123</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F,它们可代替 I、C 和 F 的相应富核素。有用的本发明化合物的同位素的另一个示例为 <sup>11</sup>C 同位素。这些放射性同

位素可用于本发明化合物的放射性成像和 / 或药物动力学研究。

[0433] 熔点未校正, (dec) 表示分解。除另有说明外, 按摄氏度 (°C) 给出温度, 操作在室温或环境温度即在 18-25°C 温度范围内进行。层析表示闪硅胶层析; 薄层层析 (TLC) 在硅胶板上进行。按主要鉴定质子的  $\delta$  值给出 NMR 数据,  $\delta$  值为相对于作为内标的四甲基硅烷 (TMS) 的百万分数 (ppm)。使用信号形状的常规缩写。按 Hz 给出偶合常数 (J)。对于质谱 (MS), 报道最小质量主离子, 用于代表其中同位素分裂导致多质谱峰分子。按百分比或体积比给出溶剂混合物组成。在其中 NMR 波谱复杂的情况下, 仅报道鉴定信号。

[0434] 术语和缩写:

[0435]

<b>BuLi</b> =	正-丁基锂
<b>Bu<sup>t</sup>OH</b> =	叔-丁醇
<b>CAN</b> =	硝酸铯铵(IV)
<b>DIPEA</b> =	二异丙基乙胺
<b>DMF</b> =	N,N-二甲基甲酰胺
<b>DMSO</b> =	二甲基亚砷
<b>Et<sub>2</sub>O</b> =	乙醚
<b>EtOAc</b> =	乙酸乙酯
<b>equiv.</b> =	当量
<b>h</b> =	小时
<b>HPLC</b> =	高效液相色谱

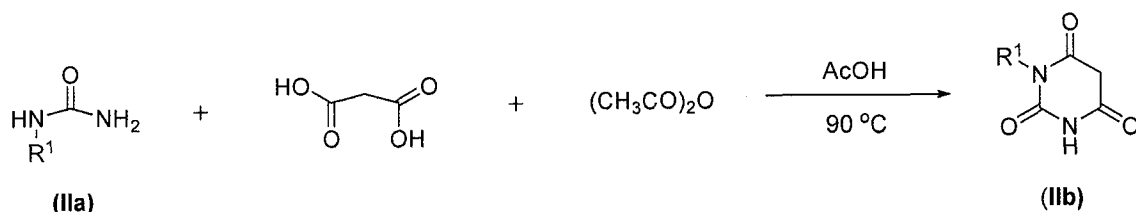
[0436]

<b>LDA =</b>	二异丙基氯化锂
<b>MeOH =</b>	甲醇
<b>NBS =</b>	N-溴代琥珀酰亚胺
<b>NCS =</b>	N-氯代琥珀酰亚胺
<b>NaHCO<sub>3</sub> =</b>	碳酸氢钠
<b>NH<sub>4</sub>OH =</b>	氢氧化铵
<b>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> =</b>	三[二亚苄基丙酮]合二钯(0)
<b>PMB =</b>	对-甲氧基苄基
<b>POCl<sub>3</sub> =</b>	磷酰氯
<b>SOCl<sub>2</sub> =</b>	亚硫酸氯
<b>TFA =</b>	三氟乙酸
<b>TFMSA =</b>	三氟甲磺酸
<b>THF =</b>	四氢呋喃

[0437] 下面说明本发明中的合成方法。除另有说明外，R基团的含义与上面式(I)或(II)中相同。

[0438] 在本发明的一个方面，可通过使式(IIa)化合物与二羧酸、乙酸酐和乙酸反应，搅拌、加热约3小时，然后冷却，合成中间体式(IIb)化合物：

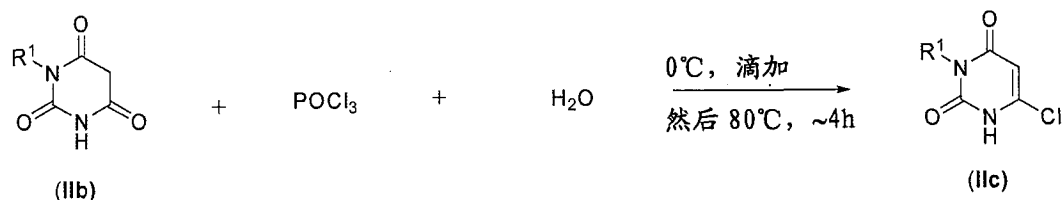
[0439]



[0440] 其中R<sup>1</sup>为甲基。

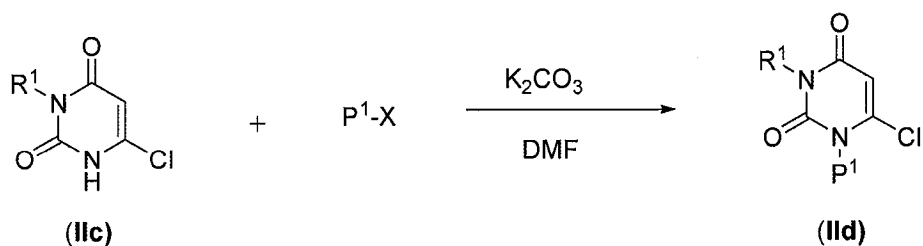
[0441] 可通过例如使(IIb)化合物与例如氯化化合物例如POCl<sub>3</sub>，有时还与少量水反应，加热约4小时，然后冷却，制备中间体(IIc)：

[0442]



[0443] 在室温或加热下，可通过使(IIc)化合物与例如P<sup>1</sup>-L在溶剂例如DMF和碱例如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中反应，形成中间体(IId)：

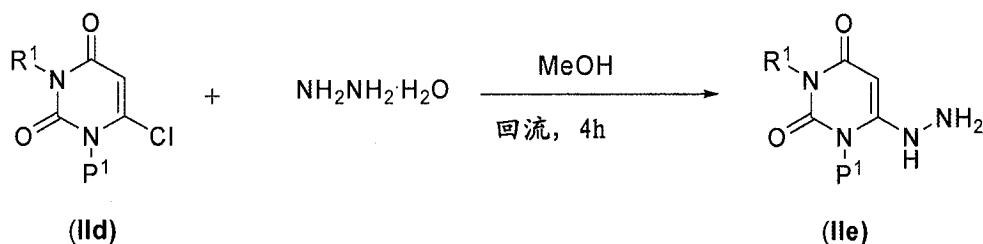
[0444]



[0445] 其中  $\text{P}^1$  为保护基团 [例如对-甲氧基苄基 (PMB)] ;  $\text{X}$  为离去基团, 例如卤素、甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基。

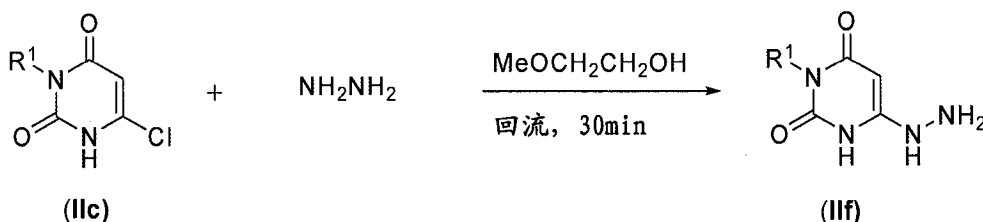
[0446] 可通过使 (IIc) 化合物与肼或肼水合物在溶剂例如甲醇中反应, 回流约 4 小时, 然后冷却, 制备中间体 (IIe) :

[0447]



[0448] 通过使得 (IIc) 化合物与肼或肼水合物在溶剂例如甲氧基乙醇中反应, 回流约 30 分钟, 然后冷却, 可以合成中间体 (IIf) :

[0449]



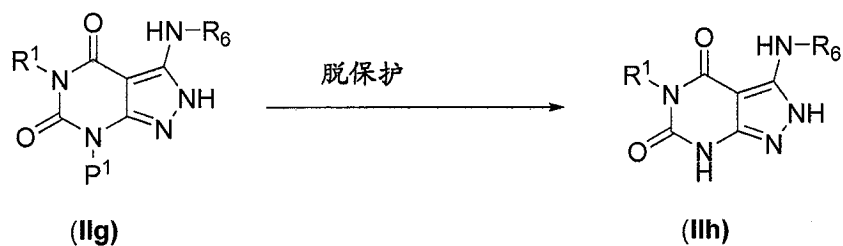
[0450] 通过使得 (IIe) 化合物与例如异硫氰酸芳基酯或异氰酸芳基酯在溶剂例如 DMF 中反应, 于  $110^\circ\text{C}$  加热约 2 天, 然后冷却, 可以合成中间体 (IIg) (其中  $\text{L}$  为  $-\text{NH}-$ ,  $\text{R}_6$  为例如芳基) :

[0451]



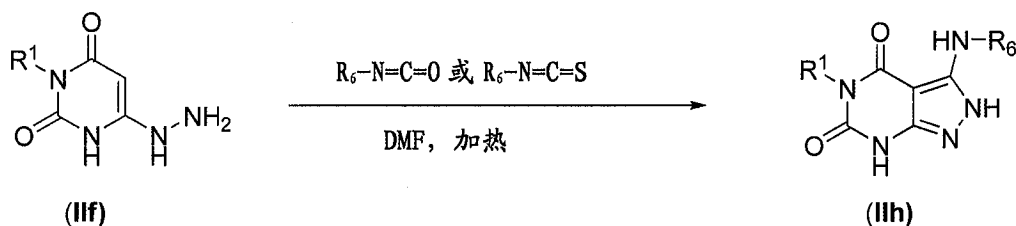
[0452] 通过采用适当的方法除去保护基团  $\text{P}^1$ , 自 (IIg) 化合物可以合成中间体 (IIh)。例如如果  $\text{P}^1$  为对甲氧基苄基时, 则它可以采用  $\text{AlCl}_3$  于室温下除去, 或采用 TFA 在加热条件下除去。

[0453]



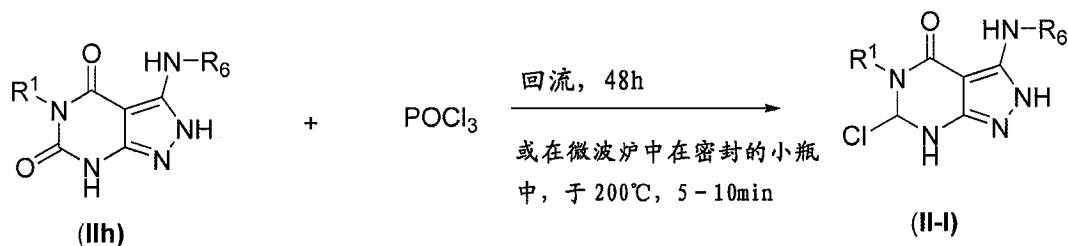
[0454] 可以采用相似的方法,自 (IIf) 化合物也可以直接制备中间体 (IIh),但是收率较低。

[0455]



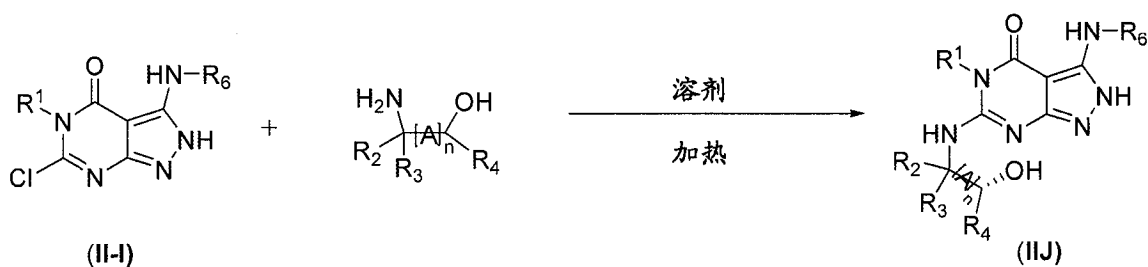
[0456] 通过使得例如 (IIh) 化合物与例如氯化化合物例如  $POCl_3$  反应,可以制备中间体 (II-I)。该反应可以在大气压下进行,回流约 2 天,或者在密封的小瓶中采用微波设备于  $150 \sim 200^\circ C$  加热约 10 分钟。

[0457]



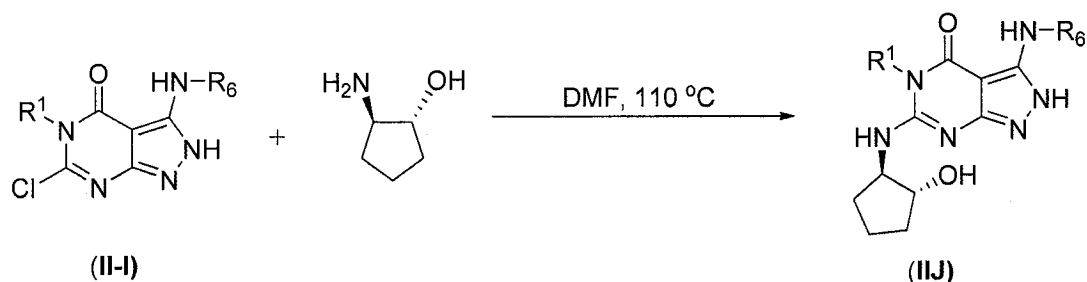
[0458] 通过使得 (II-I) 化合物与氨基醇在溶剂例如 DMF 中反应,可以制备中间体 (IIJ)。将该反应物可以加热过夜,然后冷却。反应混合物可以经色谱纯化,获得化合物 (IIJ) :

[0459]



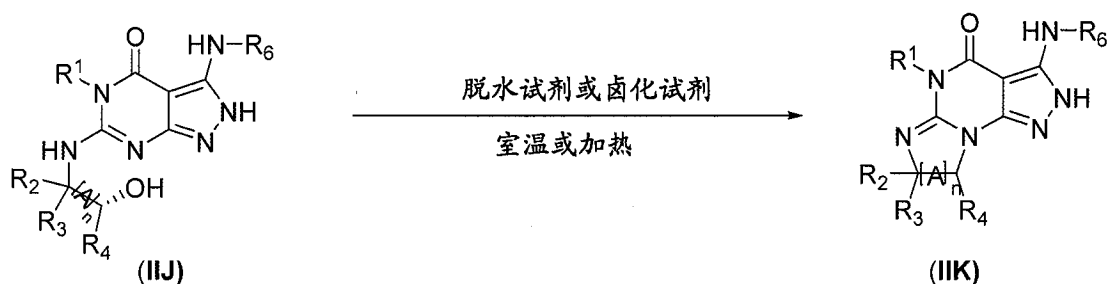
[0460] 其中所有的取代基如前面式 (I) 或 (II) 中所定义。例如氨基醇可以是 1-氨基-2-环戊醇 :

[0461]



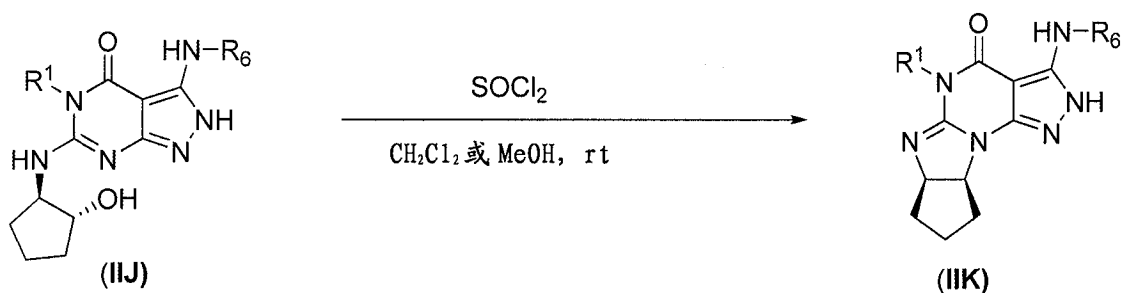
[0462] 中间体 (IIK) 可以制备如下:通过使得 (IIJ) 化合物与例如脱水试剂 / 卤化试剂例如  $\text{SOCl}_2$  在溶剂例如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中于室温下反应过夜,或于  $35^\circ\text{C}$  加热数小时,然后冷却,获得环化的化合物 (IIK)。

[0463]



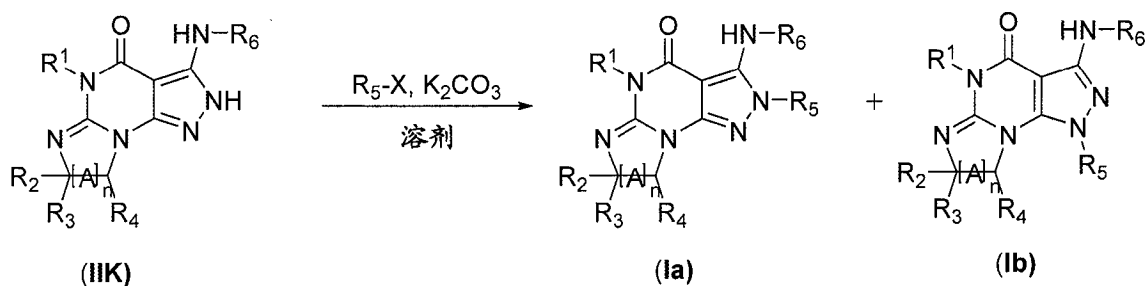
[0464] 例如:

[0465]



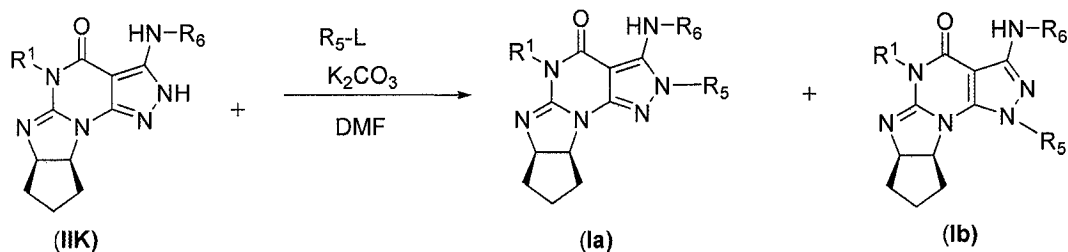
[0466] 通过使得 (IIk) 化合物与例如  $\text{R}_5\text{-X}$  在溶剂 (例如 DMF) 和碱 (例如  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) 中、于室温下或加热下反应,可以形成化合物 (Ia) 和 (Ib):

[0467]



[0468] 例如:

[0469]



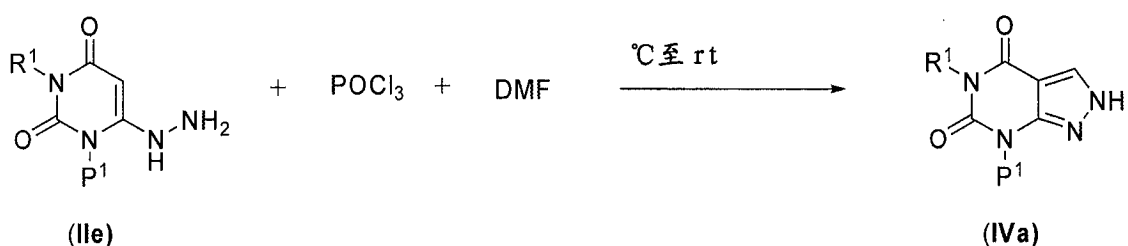
[0470] 其中所有的取代基如前面所定义；X 为离去基团，例如卤素、甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基。

[0471] 通过例如使得 (IIg) 与  $\text{R}_5\text{-X}$  反应，也可以在前期引入  $\text{R}_5$ ，然后根据前述相似的方法形成化合物 (Ia) 和 (Ib)，前提是  $\text{R}_5$  在  $\text{P}^1$  去保护步骤中不会被裂解除去。

[0472] 第三个合成路线也可以用于制备化合物 (Ia)。

[0473] 通过例如使得 (IIe) 化合物与  $\text{POCl}_3$  和 DMF 反应，可以形成中间体 (IVa)：

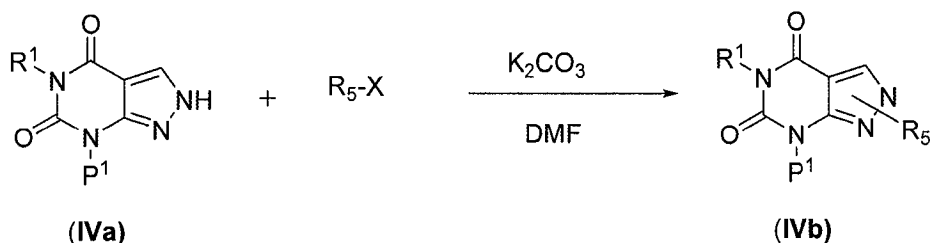
[0474]



[0475] 其中  $\text{R}^1$  如上文所定义，例如为甲基。

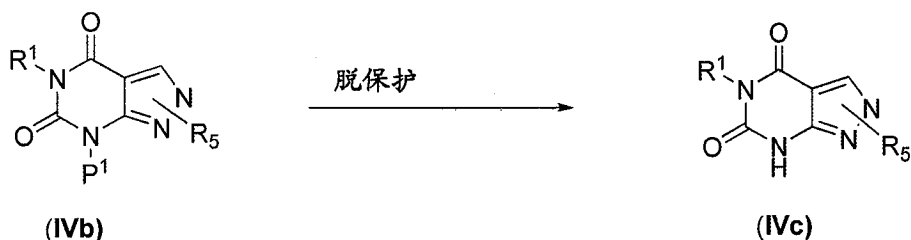
[0476] 通过使得 IVa 化合物与例如  $\text{R}_5\text{-X}$  在溶剂（例如 DMF）和碱（例如  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ）中、于室温下或加热下反应，可以形成中间体 IVb：

[0477]



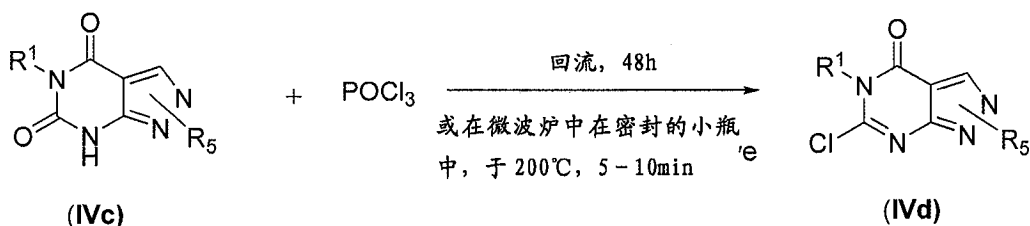
[0478] 通过采用适当的方法除去保护基团  $\text{P}^1$ ，可以自 (IVb) 化合物合成中间体 (IVc)。例如如果  $\text{P}^1$  为 PMB 基团，则它可以采用 CAN 或 TFA/TFMSA 于室温下除去：

[0479]



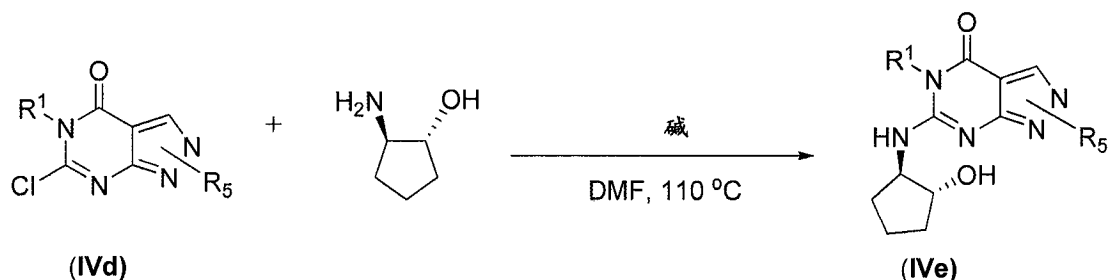
[0480] 通过使得 (IVc) 化合物与例如氯化化合物例如  $\text{POCl}_3$  反应，回流约 2 天，或者在密封小瓶中采用微波设备于  $150 \sim 200^\circ\text{C}$  加热约 10 分钟，然后冷却，可以制备中间体 (IVd)：

[0481]



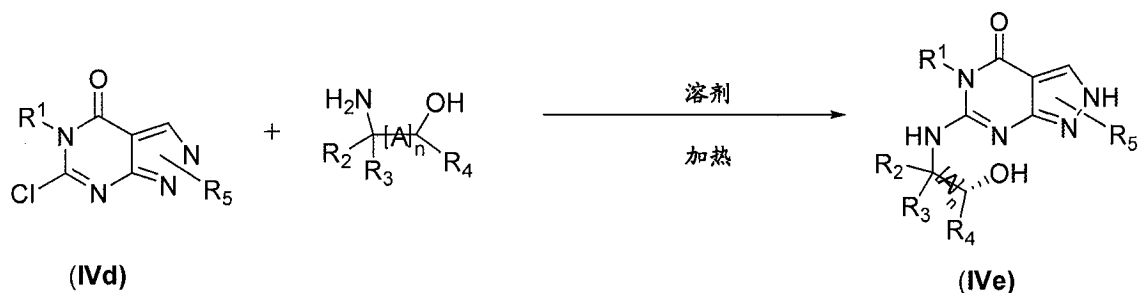
[0482] 通过使得 (IVd) 化合物与氨基醇在碱性条件下、在溶剂例如 DMF 中加热反应过夜，然后冷却，可以制备中间体 (IVe)：

[0483]

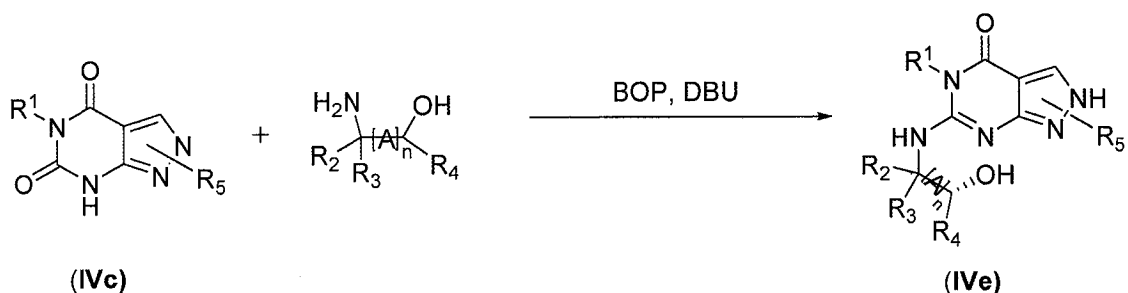


[0484] 或者，在碱例如 DBU 存在下，通过使得 (IVc) 化合物与氨基醇和偶合试剂例如 BOP 反应，可以直接合成中间体 (IVe)：

[0485]



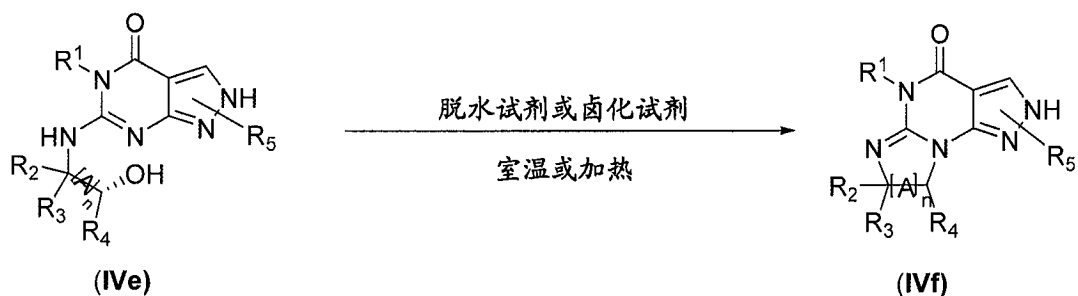
[0486]



[0487] 其中所有的取代基如前面式 (I) 或 (II) 中所定义。

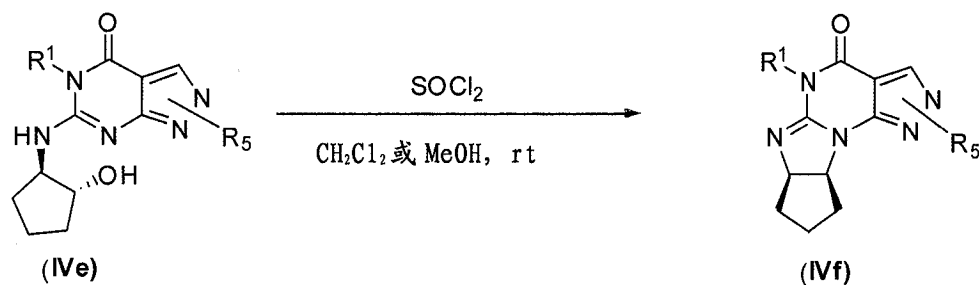
[0488] 通过使得 (IVe) 化合物与例如脱水试剂 / 卤化试剂例如  $\text{SOCl}_2$  在溶剂例如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中、于室温下反应过夜，或于  $35^\circ\text{C}$  加热数小时，然后冷却，可以形成化合物 (IVf)。

[0489]



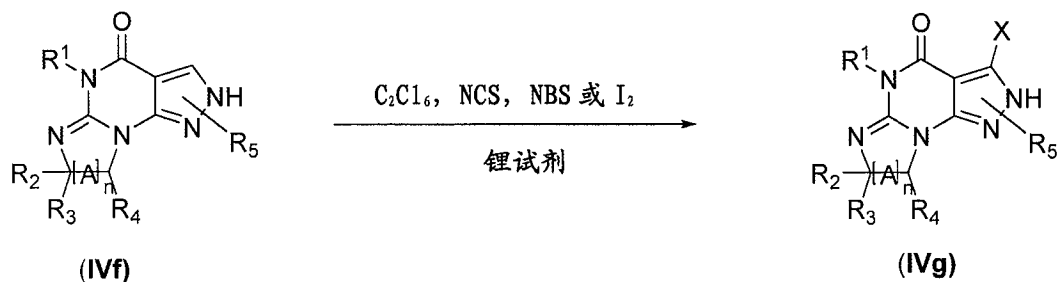
[0490] 例如：

[0491]



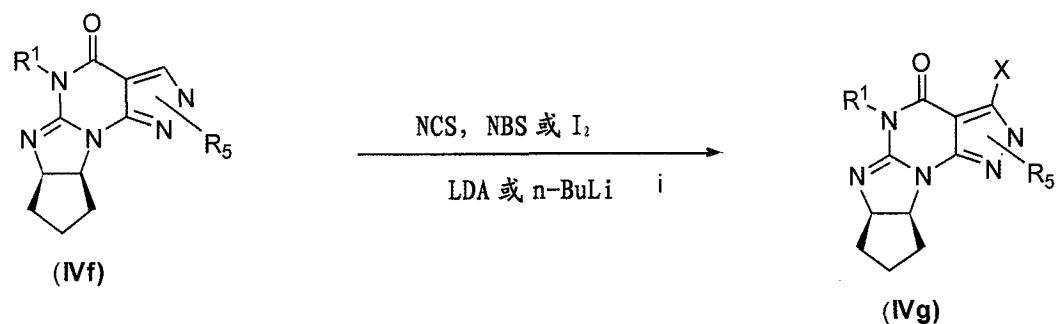
[0492] 通过使得 (IVf) 化合物与例如卤化试剂例如六氯代乙烷和碱例如 LiHMDS 在溶剂例如 THF 中、于较低温度下反应,可以形成化合物 (IVg)。

[0493]



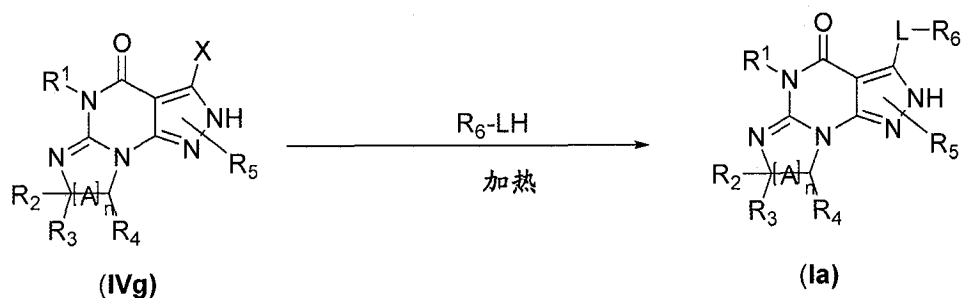
[0494] 例如：

[0495]



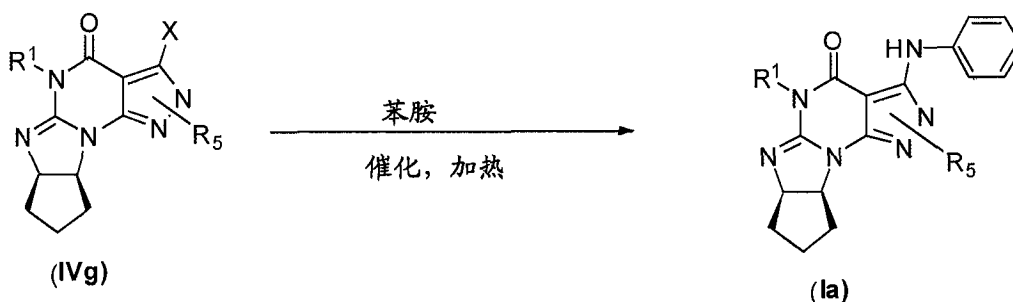
[0496] 通过使得 (IVg) 化合物与例如胺在加热下反应,可以形成化合物 (Ia)。如果 R<sub>6</sub>-LH 为芳基胺,则可能需要催化剂以促进反应,或者可以采用强碱例如 LiHMDS 以加速反应。

[0497]



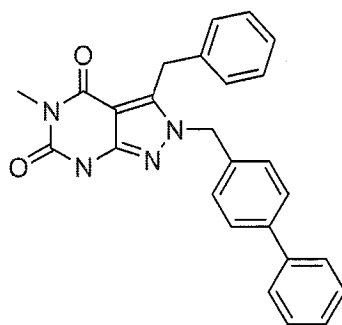
[0498] 例如,在催化剂例如 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 存在下,在溶剂例如二氧六环中,使得式 (IVg) 化合物与苯胺于 100°C 反应过夜,获得化合物 (Ia)。

[0499]



[0500] 采用美国专利公开 No. 2008/0188492 (或 WO 2006/133261) 中实施例 3 所述通用合成方法,可以制备其中 L = CH<sub>2</sub> 的化合物 (Ia),其全部内容引入本文作为参考。通过使得例如 4- 苄基苯甲醛与 6- 胍基 -1-(4- 甲氧基苄基) -3- 甲基嘧啶 -2,4(1H,3H) - 二酮反应,产生 6-(2-(联苯 -4- 基亚甲基) 胍基) -1-(4- 甲氧基苄基) -3- 甲基嘧啶 -2,4(1H,3H) - 二酮,可以制备例如其中 L 为 -CH<sub>2</sub>-、R<sub>6</sub> 为芳基 (例如 -L-R<sub>6</sub> 为苄基) 的化合物。然后,在例如哌啶存在下、于升高的温度下 (例如 40-45°C)、在溶剂例如 DMF 和 Bu<sup>t</sup>OH 中,可以将获得的化合物与 2- 苄基乙醛反应,获得 3- 苄基 -2-(联苯 -4- 基甲基) -7-(4- 甲氧基苄基) -5- 甲基 -2H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4,6(5H,7H) - 二酮,然后将其与硝酸铵铈 (IV) 反应,获得 3- 苄基 -2-(联苯 -4- 基甲基) -5- 甲基 -2H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4,6(5H,7H) - 二酮:

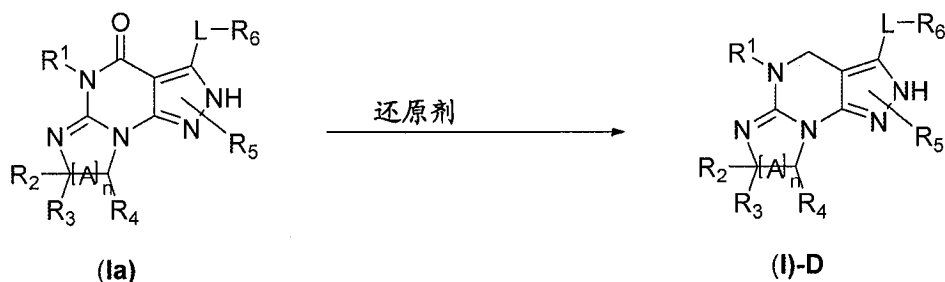
[0501]



[0502] 然后,在碱例如 DBU 存在下,可以将获得的二酮化合物与氨基醇和偶合试剂例如 BOP 反应,获得式 (I) 或 (II) 化合物,其中 L 为 -CH<sub>2</sub>-、R<sub>6</sub> 为苄基、R<sub>5</sub> 为苄基 -4- 基甲基。或者,当其中 R<sub>5</sub> 为吡啶基 - 苄基 - 甲基时,可以采用 4- 吡啶基苯甲醛代替 4- 苄基苯甲醛。

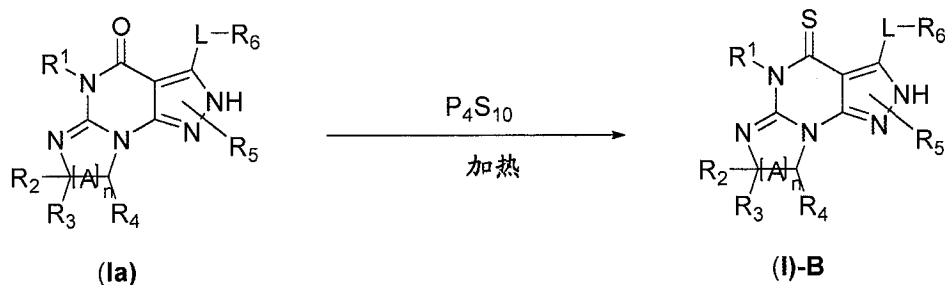
[0503] 通过使得化合物 (Ia) 与还原剂 (例如 DIBAL-H、LAH, 优选 DIBAL-H) 反应,可以制备其中 Q 为 CH<sub>2</sub> 的本发明化合物。

[0504]



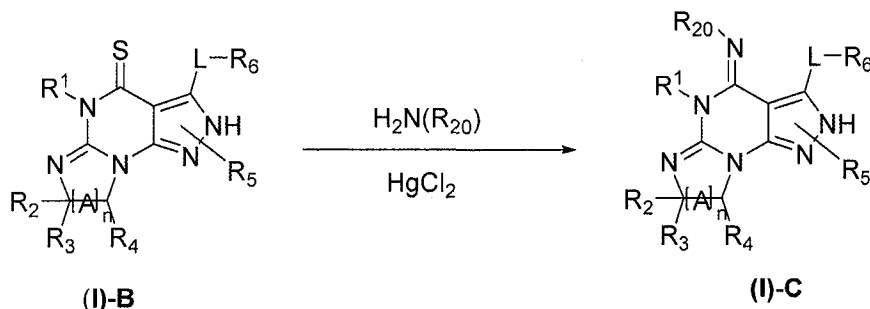
[0505] 通过使得化合物 (Ia) 与  $P_4S_{10}$  在碱例如吡啶存在下反应, 可以制备其中 Q 为 C(=S) 的本发明化合物。

[0506]



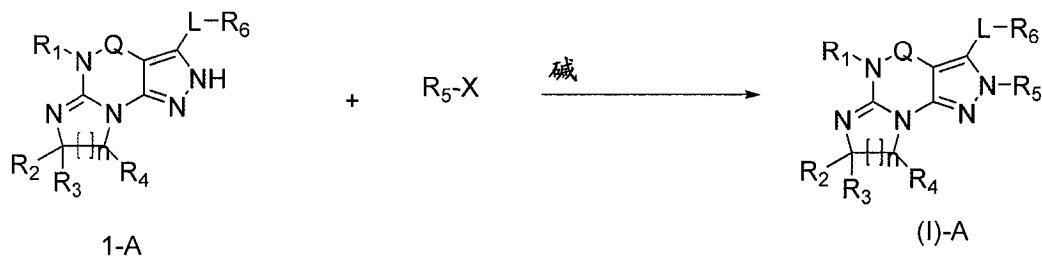
[0507] 在加热条件下, 通过使得化合物 (I-B) 与  $NH_2(R_{20})$  在  $HgCl_2$  存在下反应, 可以制备其中 Q 为 C(=N( $R_{20}$ )) 的本发明化合物。

[0508]



[0509] 因此, 在本发明的另一方面, 本发明提供了式 (I) 化合物的制备方法, 该方法例如包括使得化合物 1-A 与例如  $R_5-X$  在溶剂 (例如 DMF) 和碱 (例如  $K_2CO_3$ ) 中、于室温下或加热下反应:

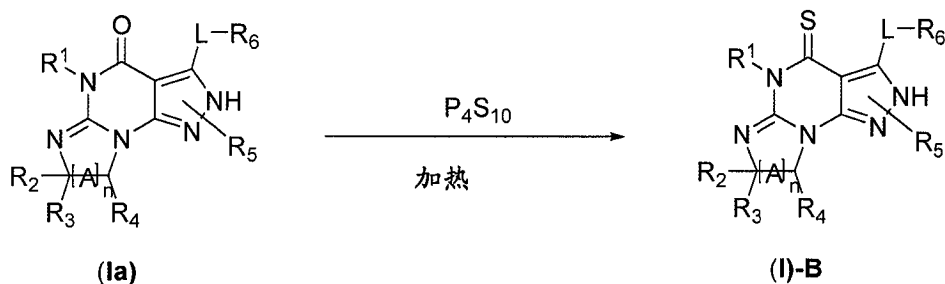
[0510]



[0511] 其中所有的取代基如前面所定义; X 为离去基团, 例如卤素、甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基。

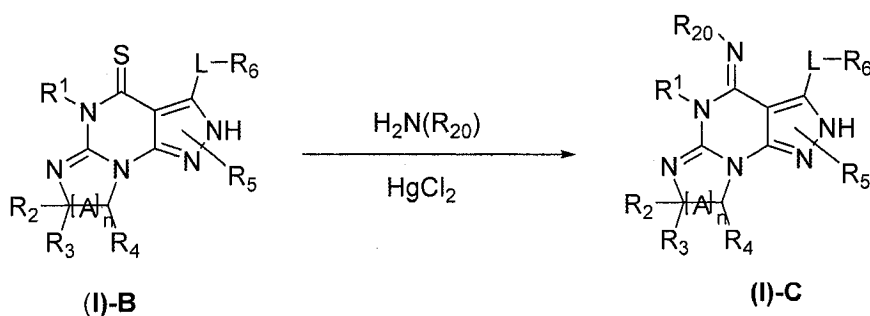
[0512] 然后, 通过使得化合物 (Ia) 与  $P_4S_{10}$  在微波瓶中、在碱例如吡啶存在下反应, 将混合物在例如微波中加热至较高的温度 (例如约  $150^\circ C$ ), 可以制备本发明的硫酮化合物, 例如其中 Q 为 C(=S) 的式 (I) 或 (II) 或式 (I-B) 化合物。

[0513]



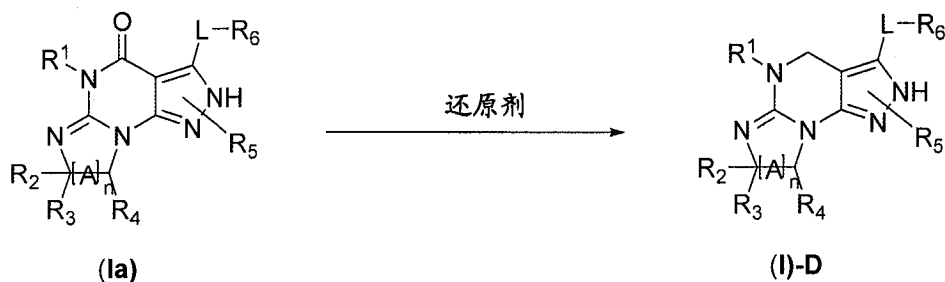
[0514] 然后,在  $HgCl_2$  存在下、在例如溶剂例如 THF 中,通过使得硫酮衍生物与  $NH_2(R_{20})$  反应,将反应混合物在例如微波中加热至较高温度(例如约  $110^\circ C$ ),可以将硫酮衍生物(即其中  $Q$  为  $X(=S)$  的式 (I) 化合物或 (I)-B 化合物)转化为本发明的亚胺化合物,例如其中  $Q$  为  $C(=N(R_{20}))$  的式 (I) 或 (II) 或式 (I)-C 化合物。

[0515]



[0516] 通过使得酮衍生物(例如其中  $Q$  为  $C(=O)$  的式 I 化合物或化合物 (I)-A) 与还原剂(例如二异丁基氢化铝 (DIBAL-H)、氢化铝锂、硼氢化钠,优选 DIBAL-H) 反应,也可以制备本发明化合物,例如其中  $Q$  为  $CH_2$  的式 (I) 化合物、化合物 (I)-D。

[0517]



[0518] 使用本发明化合物的方法

[0519] 本发明化合物可用于治疗特征在于 cAMP 和 cGMP 介导的通路分裂或损害的疾病,例如因环核苷酸合成的诱导物例如多巴胺和氧化氮 (NO) 的水平被抑制或减少所致增加的 PDE1 表达或减少的 cAMP 和 cGMP 表达所导致的。通过 PDE1B 阻止 cAMP 和 cGMP 降解,从而使 cAMP 和 cGMP 的细胞内水平增加,本发明化合物能够增强环核苷酸诱导物的活性。

[0520] 本发明提供治疗以下一种或多种病症的方法:

[0521] (i) 神经变性疾病,该疾病包括帕金森病、多动腿、震颤、运动障碍、亨廷顿舞蹈病、早老性痴呆和药物诱发的运动障碍;

[0522] (ii) 精神病,该类疾病包括抑郁症、注意涣散症、注意涣散多动症、双相情感性精神病、焦虑症;睡眠障碍,例如嗜眠症、认知损害、痴呆症、图雷特综合征、孤独症、脆性 X 染色体综合征、精神兴奋药戒断症和药物成瘾;

[0523] (iii) 循环和心血管疾病, 此类疾病包括脑血管病、中风、充血性心脏病、高血压、肺高血压和性功能障碍;

[0524] (iv) 呼吸和炎性疾病, 此类疾病包括哮喘、慢性阻塞性肺部疾病和过敏性鼻炎; 以及自体免疫和炎性疾病;

[0525] (v) 特征在于在表达 PDE1 的细胞中 cAMP 和 / 或 cGMP 水平低 (或 cAMP 和 / 或 cGMP 信号通路抑制) 的任何疾病或病症; 和 / 或

[0526] (vi) 特征在于多巴胺 D1 受体信号活性减少的任何疾病或病症。

[0527] 该方法包括给予有需要的人或动物患者有效量的游离形式、药学上可接受的盐形式或前药形式的本发明化合物例如式 (I) 或 1.1-1.80 中任一化合物。在另一个方面, 本发明提供了治疗以上公开的病症的方法, 该方法包括给予有需要的人或动物患者治疗有效量的上文中所述的游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (II) 化合物。

[0528] 在一个特别优选的实施方案, 本发明提供治疗或预防嗜眠症的方法。在该实施方案中, PDE1 抑制剂可用作单一治疗药物, 但也可与其它活性药物联合或共同给药。因此, 本发明还包括治疗嗜眠症的方法, 该方法包括同时、顺序或一起 (contemporaneously) 给予有需要的人或动物患者治疗有效量的游离形式、药学上可接受的盐形式或前药形式的

[0529] (i) PDE1 抑制剂, 例如任何式 (I) 或 1.1-1.80 中任一化合物; 和

[0530] (ii) 促进觉醒状态或调节睡眠的化合物, 例如选自 (a) 中枢神经系统兴奋剂 - 苯丙胺和苯丙胺类化合物, 例如利他林、右苯丙胺、去氧麻黄碱和匹莫林; (b) 莫达非尼, (c) 抗抑郁药, 例如三环类药物 (包括丙米嗪、地昔帕明、氯米帕明和普罗替林) 和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (包括氟西汀和舍曲林); 和 / 或 (d)  $\gamma$ -羟基丁酸 (GHB)。

[0531] 在另一个实施方案中, 前文中所述治疗或预防嗜眠症的方法包括给予治疗有效量的如上文中所述的游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (II) 化合物作为单一治疗药物给药, 或与另一种活性药物联合给药。

[0532] 在另一个实施方案中, 本发明还提供治疗或预防可通过增强孕酮信号缓解的病症的方法, 该方法包括给予有需要的人或动物患者有效量的游离形式、药学上可接受的盐形式或前药形式的本发明化合物, 例如任何式 (I) 化合物或式 1.1-1.80 中任一化合物。本发明还提供了本文中公开的治疗方法, 所述方法包括给予治疗有效量的游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (II) 化合物。可通过增强孕酮信号缓解的疾病或病症包括但不限于女性功能障碍、继发性闭经 (例如运动型闭经 (exercise amenorrhoea)、排卵停止、绝经、绝经症状、甲状腺功能减退)、经前期综合征、早产; 不育症, 例如因重复流产所致不育症; 不规则月经周期、异常子宫出血、骨质疏松症、自体免疫疾病、多发性硬化、前列腺肥大、前列腺癌和甲状腺功能减退。例如通过增强孕酮信号, 可用 PDE 1 抑制剂通过对子宫衬层 (lining) 的作用刺激卵植入, 和帮助维持因对怀孕产生免疫反应或孕酮功能低下所致易流产的妇女怀孕。新 PDE 1 抑制剂例如本文中所述抑制剂也可用于增强激素替代疗法的有效性, 例如联合给予绝经妇女、雌激素诱发的子宫内膜增生症和癌症女性患者本发明抑制剂、雌激素 / 雌二醇 / 雌三醇和 / 或黄体酮 / 孕酮。本发明方法也可用于动物出血, 例如在即将繁殖的非人类雌性哺乳动物中诱发性感受性和 / 或动情期。

[0533] 在该实施方案中, PDE 1 抑制剂可作为单一治疗药物用于前述治疗或预防方法, 但也可与其它活性药物联用或联合给药, 例如与激素替代疗法联合。因此, 本发明还包括治疗

可通过增强孕酮信号缓解的病症的方法,该方法包括同时、顺序或一起给予有需要的人或动物患者治疗有效量的游离形式、药学上可接受的盐形式或前药形式的

[0534] (i) PDE 1 抑制剂,例如任何式 (I) 化合物或任一式 1.1-1.80 化合物,和

[0535] (ii) 激素,例如选自雌激素和雌激素类似物的激素(例如雌二醇、雌三醇、雌二醇酯)和孕酮和孕酮类似物(例如黄体酮)。

[0536] 在另一个实施方案中,本发明提供了上述方法,其中所述 PDE 1 抑制剂为游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (II) 化合物。

[0537] 本发明还提供在细胞或组织中增强或促进多巴胺 D1 细胞内信号活性的方法,该方法包括使所述细胞或组织与足以抑制 PDE1B 活性的量的本发明化合物例如式 (I) 化合物或任一式 1.1-1.80 化合物接触。本发明还提供在细胞或组织中增强或促进多巴胺 D1 细胞内信号活性的方法,该方法包括使所述细胞或组织与足以抑制 PDE1B 活性例如 PDE1A 或 PDE1B 活性的量的如上文中所述的游离形式或盐形式的式 (II) 化合物接触。

[0538] 本发明还提供了在有需要的患者中治疗以下病症的方法:PDE1 相关病症(尤其是 PDE1B 相关病症)、多巴胺 D1 受体细胞内信号通路障碍或可通过增加孕酮信号通路缓解的病症,该方法包括给予患者抑制 PDE1B 的有效量的本发明化合物例如式 (I) 化合物或任一 1.1-1.80 化合物,其中 PDE1B 活性能够调节 DARPP-32 和 / 或 GluR1 AMPA 受体的磷酸化。同样,本发明还提供了在有需要的患者中治疗以下病症的方法:PDE1 相关病症(尤其是 PDE1B 相关病症)、多巴胺 D1 受体细胞内信号通路障碍或可通过增加孕酮信号通路缓解的病症,该方法包括给予患者有效量的如上文中所述的游离或药学上可接受的盐形式的式 (II) 化合物。

[0539] 另一个方面,本发明还提供治疗青光眼或高眼内压的方法,该方法包括局部给予有需要的患者的眼睛在与眼睛配伍的载体中的治疗有效量的游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明 I 型磷酸二酯酶 (PDE1) 抑制剂。但是,治疗也可包括全身疗法。例如,全身疗法包括可直接到达血液的治疗,或口服给药方法。

[0540] 本发明还提供了含 PDE1 抑制剂的局部眼用药用组合物;例如含有游离或眼科上可接受的盐形式的本发明 PDE1 抑制剂以及与之联合或结合的眼科上可接受的稀释剂或载体的眼用溶液、混悬液、霜剂或软膏。

[0541] 任选,可顺序或同时给予 PDE1 抑制剂和第二种可用于治疗青光眼或高眼内压的药物。当给予两种活性药物时,各药物的治疗有效量可低于单一药物发挥作用需要的量。因此,阈下量(即低于单一疗法的效力需要的水平)可视为治疗有效,也可称为有效量。的确,给予具有不同作用机理和不同副作用特性的不同药物的优点可减少任一药物或两种药物的剂量和副作用,并增强或提高各自单一药物疗法的活性。

[0542] 因此,本发明提供治疗选自青光眼和高眼内压的病症的方法,该方法包括一起 (concomitantly)、同时或顺序给予有需要的患者有效量例如阈下量的已知的能够降低眼内压的药物和有效量例如阈下量的游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明 PDE1 抑制剂,所述已知降低眼内压的药物的量以及与之联合的 PDE1 抑制剂的量均能够有效治疗该病症。

[0543] 在一个实施方案中,局部给予眼睛任一药物或两种药物。因此,本发明提供了通过一起、同时或顺序给予减少的剂量的已知降低眼内压的药物和有效量的 PDE1 抑制剂减少

治疗青光眼或高眼内压的副作用的方法。但是,也可采用非局部给药方法,例如全身性治疗给药。

[0544] 与 PDE1 抑制剂联用的任选的另一种药物或多种药物可例如选自现有药物,通常包括滴注前列腺素、毛果芸香碱、肾上腺素或局部  $\beta$ -阻滞剂治疗例如使用噻吗洛尔,还包括全身给予碳酸酐酶抑制剂例如乙酰唑胺。也可使用胆碱酯酶抑制剂例如毒扁豆碱和依可酯,它们具有类似于毛果芸香碱的作用。因此,目前用于治疗青光眼的药物包括,例如:

[0545] 1. 前列腺素类似物,例如拉坦前列素(适力达)、比马前列素(Lumigan)和曲伏前列素(Travatan),它们增加水状液的眼色素巩膜(uveoscleral)的流出量。比马前列素还增加小梁的流出量。

[0546] 2. 局部  $\beta$ -肾上腺素能受体拮抗剂例如噻吗洛尔、左旋布诺洛尔(贝他根)和倍他洛尔,它们减少睫状体产生的水状液。

[0547] 3.  $\alpha_2$ -肾上腺素能激动剂,例如溴莫尼定(阿法根),它们通过双向机理起作用,减少水产生并增加眼色素巩膜流出量。

[0548] 4. 选择性弱的拟交感神经药如肾上腺素和地匹伏林(普罗品)通过小梁网并可能通过眼色素巩膜流出通路、可能通过  $\beta_2$ -激动剂作用增加水状液的流出量。

[0549] 5. 通过使睫状肌收缩、收紧小梁网和让水状液的流出量增加起作用的缩瞳药(拟胆碱药)如毛果芸香碱。

[0550] 6. 碳酸酐酶抑制剂如多佐胺(舒净露)、布林唑胺(Azopt)、乙酰唑胺(丹木斯)通过抑制睫状体中碳酸酐酶降低水状液分泌。

[0551] 7. 毒扁豆碱还用于治疗青光眼和迟缓胃排空(delayed gastric emptying)。

[0552] 例如,本发明提供药用组合物,该组合物含本发明 PDE1 抑制剂和选自以下的药物:(i) 前列腺素类、乌诺前列酮、拉坦前列素、曲伏前列素或比马前列素;(ii)  $\alpha$ -肾上腺素能激动剂,例如溴莫尼定、阿可乐定或地匹伏林,和 (iii) 毒蕈碱激动剂,例如毛果芸香碱。例如,本发明提供眼科制剂,该制剂含游离形式或眼科中可接受的盐形式的本发明 PDE-1 抑制剂和联合在一起的比马前列素、溴莫尼定、溴莫尼定、噻吗洛尔或其组合,以及结合或联合在一起的眼科中可接受的稀释剂或载体。但除选择联合药物外,本领域普通技术人员还可选择适当的选择性受体亚型激动剂或拮抗剂。例如,对于  $\alpha$ -肾上腺素能激动剂,例如可选择  $\alpha_1$ -肾上腺素能受体的选择性激动剂,或  $\alpha_2$ -肾上腺素能受体的选择性激动剂例如溴莫尼定。对于  $\beta$ -肾上腺素能受体拮抗剂,可根据合适的治疗用途,选择  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  或  $\beta_3$  的选择性拮抗剂。也可选择特定受体亚型例如  $M_1$ - $M_5$  的毒蕈碱激动剂。

[0553] 可按眼用组合物的形式给予 PDE 1 抑制剂,该组合物包括眼用溶液、霜剂或软膏。眼用组合物还可包含降低眼内压的药物。

[0554] 在另一个示例中,可将公开的 PDE-1 抑制剂与阈下量的降眼内压药物结合,所述降眼内压药物可为比马前列素眼用溶液、酒石酸溴莫尼定眼用溶液,或酒石酸溴莫尼定/马来酸噻吗洛尔眼用溶液。

[0555] 除上述方法外,发明人还预料之外地发现,PDE1 抑制剂可用于治疗精神病,例如特征在于精神病症状例如幻觉、有偏执狂特征或奇异妄想,或语无伦次和思维混乱例如精神分裂症、分裂情感性精神障碍、精神分裂症样精神障碍、精神病、妄想症和躁狂,例如在急性躁狂发作和双相性精神障碍中的躁狂的任何病症。尽管不希望受任何理论的约束,但是,申

请人认为典型和非典型抗精神病药物例如氯氮平主要在中多巴胺 D2 受体上具有拮抗活性。然而, PDE1 抑制剂的主要作用为在中多巴胺 D1 受体上增强信号。通过增强 D1 受体信号, PDE1 抑制剂可在各种脑区域, 例如在伏隔核神经元 (nucleus accumbens neurons) 和在前额皮质中增加 NMDA 受体功能。可在例如含 NR2B 亚基的 NMDA 受体中观察到该功能增强, 可例如通过活化 Src 和蛋白激酶 A 激酶家族使该功能增强发生。

[0556] 因此, 本发明提供新的治疗精神病的方法, 所述精神病为例如精神分裂症、分裂情感性精神障碍、精神分裂症样精神障碍、精神病、妄想症和躁狂, 例如在急性躁狂发作和双相性精神障碍中的躁狂, 该方法包括给予有需要的患者治疗有效量的游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明磷酸二酯酶 -1 (PDE1) 抑制剂。

[0557] PDE 1 抑制剂可作为单一治疗药物用于前述治疗或预防方法, 也可用于与其它活性药物联合或一起给药。因此, 本发明还包括治疗精神病例如精神分裂症、分裂情感性精神障碍、精神分裂症样精神障碍、精神病、妄想症或躁狂的方法, 该方法包括同时、顺序或一起给予有需要的患者治疗有效量的游离形式或药学上可接受的盐形式的:

[0558] (i) 游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明 PDE 1 抑制剂, 和

[0559] (ii) 抗精神病药物, 例如典型抗精神病药物, 例如丁酰苯类, 例如氟哌啶醇 (Haldol, Serenace)、氟哌利多 (Droleptan); 吩噻嗪类, 例如氯丙嗪 (Thorazine, Largactil)、氟奋乃静 (Prolixin)、奋乃静 (Trilafon)、丙氯拉嗪 (Compazine)、硫利达嗪 (Mellaril, Melleril)、三氟拉嗪 (Stelazine)、美索达嗪、哌氰嗪、丙嗪、三氟拉嗪 (Vesprin)、左美丙嗪 (Nozinan)、异丙嗪 (Phenergan)、匹莫齐特 (Orap); 噻吨类, 例如氯普噻吨、Flupenthixol (Depixol, Fluanxol)、替沃噻吨 (Navane)、珠氯噻醇 (Clopixol, Acuphase); 非典型抗精神病药物, 例如氯氮平 (Clozaril)、奥氮平 (Zyprexa)、Risperidone (Risperdal)、喹硫平 (Seroquel)、齐拉昔酮 (Geodon)、氨磺必利 (Solian)、帕潘利酮 (Invega)、阿立哌唑 (Abilify)、Bifeprunox; norclozapine。

[0560] 在一个具体的实施方案中, 本发明化合物特别用于治疗或预防精神分裂症。

[0561] 游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明化合物特别用于治疗帕金森病、精神分裂症、嗜眠症、青光眼和女性功能障碍。

[0562] 另一方面, 本发明提供了通过将有效量的前列腺素类似物 (例如比马前列素) 和有效量的游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明 PDE1 抑制剂一起、同时或顺序给予有需要的患者的眼睛以延长或增强睫毛生长的方法。

[0563] 在另一方面, 本发明提供治疗或预防创伤性脑损伤的方法, 该方法包括给予有需要的患者治疗有效量的游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明 PDE1 抑制剂。创伤性脑损伤 (TBI) 包括原发性损伤和继发性损伤, 此类损伤包括灶性和弥散性脑损伤。继发性损伤为源于分散亚细胞过程 (discrete subcellular processes) 的生物反应的多发性、平行、相互作用和相互依存级联 (因活性氧、谷氨酸受体过度刺激、过量钙流入和炎性上调所致毒性), 炎性反应和初期 (原发性) 损伤后发展造成或加重该分散亚细胞过程。人们相信, 灰色和白色物质形式的异常钙稳态为继发性损伤发展的关键因素 (component)。关于 TBI 的综述参见 Park 等 CMAJ (2008) 178 (9): 1163-1170, 其全部内容引入本文。研究证实, TBI 后, cAMP-PKA 信号级联被下调, 提高或恢复 cAMP 水平的 PDE IV 抑制剂例如咯利普兰治疗改善 TBI 后的组织病理学结果和减少炎症。因为本发明化合物为 PDE1 抑制剂, 所以发明

人相信这些化合物也可用于治疗 TBI, 例如通过恢复创伤性脑损伤后 cAMP 水平和 / 或钙稳态治疗。

[0564] 本发明还提供:

[0565] (i) 在例如用于前文列举的任何方法中或治疗任何疾病或病症中使用的本发明化合物, 例如如上文所述的游离形式、药学上可接受的盐形式或前药形式的式 (I) 或任一 1.1-1.80 或式 (II) 化合物,

[0566] (ii) 本发明化合物 (例如如上文所述的游离形式、药学上可接受的盐形式或前药形式的式 (I) 或任一 1.1-1.80 或式 (II) 化合物) 在制备用于治疗前文中列举的任何疾病或病症的药物中的用途,

[0567] (iii) 含有本发明化合物 (例如如上文所述的游离形式、药学上可接受的盐形式或前药形式的式 (I) 或任一 1.1-1.80 或式 (II) 化合物) 和与之组合或结合在一起的药学上可接受的稀释剂或载体的药用组合物, 和

[0568] (iv) 用于治疗前文中列举的任何疾病或病症的含有本发明化合物 (例如如上文所述的游离形式、药学上可接受的盐形式或前药形式的式 (I) 或任一 1.1-1.80 或式 (II) 化合物) 和与之组合或结合在一起的药学上可接受的稀释剂或载体的药用组合物。

[0569] 因此, 本发明提供了本发明化合物 (例如如上文所述的游离形式、药学上可接受的盐形式或前药形式的式 (I) 或任一 1.1-1.80 或式 (II) 化合物) 或药用组合物形式的本发明化合物在制备用于治疗或预防性治疗以下疾病的药物中的用途: 帕金森病、多动腿、震颤、运动障碍、亨廷顿舞蹈病、早老性痴呆和药物诱发的运动障碍; 抑郁症、注意涣散症、注意涣散多动症、双相情感性精神病、焦虑症、睡眠障碍、嗜眠症、认知损害、痴呆症、图雷特综合征、孤独症、脆性 X 染色体综合征、精神兴奋药戒断症和 / 或药物成瘾; 脑血管病、中风、充血性心脏病、高血压、肺高血压和 / 或性功能障碍; 哮喘、慢性阻塞性肺部疾病和 / 或过敏性鼻炎, 和自体免疫和炎症性疾病; 和 / 或女性性功能障碍、运动闭经、排卵停止、绝经、绝经症状、甲状腺功能减退、经前期综合征、早产、不育症、不规则月经周期、异常子宫出血、骨质疏松症、多发性硬化、前列腺肥大、前列腺癌、甲状腺功能减退、雌激素诱发的子宫内膜增生症或癌症; 和 / 或特征在于在表达 PDE1 的细胞中低水平的 cAMP 和 / 或 cGMP (或 cAMP 和 / 或 cGMP 信号通路抑制) 的任何疾病或病症, 和 / 或减少的多巴胺 D1 受体信号活性的任何疾病或病症; 和 / 或可通过增强孕酮信号的缓解的任何疾病或病症。

[0570] 本发明还提供了游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明化合物在制备用于治疗或预防性治疗以下疾病的药物中的用途:

[0571] a) 青光眼或高眼内压,

[0572] b) 精神病, 例如特征在于精神病症状例如幻觉、类偏执狂的或奇异妄想, 或语无伦次和思维混乱例如精神分裂症、分裂情感性精神障碍、精神分裂症样精神障碍、精神病、妄想症和躁狂的任何疾病, 例如特征在于急性躁狂发作和双相性精神障碍的躁狂,

[0573] c) 创伤性脑损伤。

[0574] 短语“本发明化合物”或“本发明的 PDE 1 抑制剂”包含任何和所有的本文中公开的化合物, 例如式 (I) 或任一 1.1-1.80 和式 (II) 化合物。

[0575] 因此, 术语“治疗”应理解为包括预防和/或治疗或缓解疾病症状和治疗病因。

[0576] 对于治疗方法, 术语“有效量”应当包括治疗特定疾病或病症的治疗有效量。

[0577] 术语“肺高血压”应当包括肺动脉高血压。

[0578] 术语“患者”包括人或非人类（即动物）患者。在特定实施方案中，本发明包括人和非人类。在另一个实施方案中，本发明包括非人类。在另外一个实施方案中，术语包括人。

[0579] 在本发明公开中使用的术语“包含”应当为开放式，不排除另外的未列举的元素或方法步骤。

[0580] 本发明化合物特别用于治疗帕金森病、嗜睡症和女性性功能障碍。

[0581] 本发明化合物（例如上文中所述的游离形式、药学上可接受的盐形式或前药形式的式 (I) 或任一 1.1-1.80 或式 (II) 化合物）可作为单一治疗药物使用，但也可用于与其它活性药物联合或一起使用。例如，因为本发明化合物增强 D1 激动剂例如多巴胺的活性，所以它们可与常规多巴胺能药物例如左旋多巴佐剂（卡比多巴、COMT 抑制剂、MAO-B 抑制剂）、多巴胺激动剂和抗胆碱药物同时、顺序或一起给药，例如用于治疗帕金森病患者。另外，本发明新的 PDE1 抑制剂（例如本文中所述的抑制剂）也可与雌激素 / 雌二醇 / 雌三醇和 / 或黄体酮 / 孕酮联合给药，以增强激素替代疗法或治疗雌激素诱发的子宫内膜增生症或癌症的有效性。

[0582] 当然，用于实施本发明的剂量可改变，取决于例如所治疗的特定疾病或病症、使用的本发明的特定化合物、给药方式和需要的疗法。可通过任何合适的途径给予本发明化合物，这些途径包括口服、肠胃外、透皮或吸入，但优选口服给药。一般而言，令人满意的结果例如前文中列举的疾病的令人满意的结果是指按约 0.01-2.0mg/kg 量级剂量通过口服给药得到的结果。在较大哺乳动物例如人类中，口服给药的标示日剂量范围因此为约 0.75-150mg，每日一次，或按每日 2-4 次分剂量或按缓释形式给药。因此，用于口服给药的单位剂量形式例如可含约 0.2-75 或 150mg，例如约 0.2 或 2.0-50、75 或 100mg 本发明化合物和与之联合在一起的其药学上可接受的稀释剂或载体。

[0583] 可用盖伦制剂领域 (galenic art) 中已知的常规稀释剂或赋形剂和技术制备含本发明化合物的药用组合物。因此，口服剂型可包括片剂、胶囊剂、溶液、混悬液等。

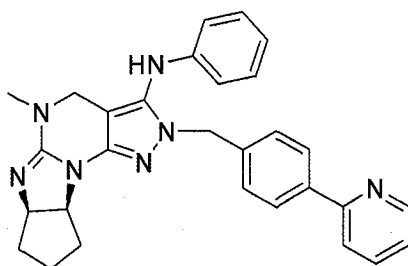
## 实施例

[0584] 下面说明了合成各种本发明化合物的方法。可用类似于下述方法和 / 或类似于发明详述中一般所述的那些方法和化学领域中已知方法制备其它本发明化合物和它们的盐。

[0585] 实施例 1

[0586] (6aR,9aS)-2,4,5,6a,7,8,9,9a-八氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-((4-吡啶-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶

[0587]

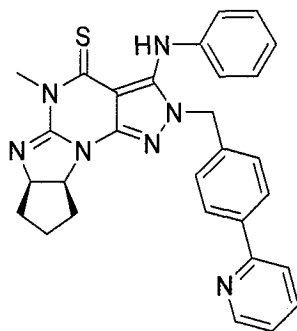


[0588] 将 (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-((4-吡

啉-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]噻啉-4(2H)-酮 (26.9mg, 0.055mmol) 溶于 1mL 无水 THF 中, 然后滴加 400uL 的 1.5M DIBAL-H 的甲苯溶液。将反应混合物于室温下搅拌过夜后, 向溶液中加入另一份 800uL 的 1.5M DIBAL-H。将反应混合物于室温下搅拌 24 小时, 然后采用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液淬灭。常规处理后, 混合物经半-制备性 HPLC 纯化, 获得 3.0mg 纯产物, 为白色固体。MS (ESI)m/z 476.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0589] 实施例 2

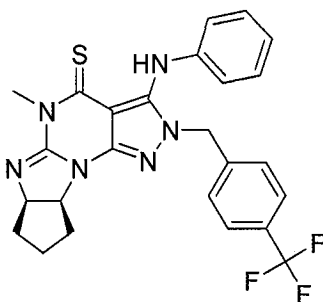
[0590] (6aR, 9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-((4-吡啶-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]噻啉-4(2H)-硫酮  
[0591]



[0592] 将 (6aR, 9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-((4-吡啶-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]噻啉-4(2H)-酮 (36.1mg, 0.055mmol) 和 P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> 置于 Biotage 微波瓶中, 然后加入 1mL 吡啶。将反应混合物在微波中于 150℃ 加热 2.5h。高真空除去吡啶。获得的粗品产物经半-制备性 HPLC 纯化, 获得 3.2mg 纯产物, 为浅黄色固体。MS (ESI)m/z 506.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0593] 实施例 3

[0594] (6aR, 9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-(4-三氟甲基-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]噻啉-4(2H)-硫酮  
[0595]

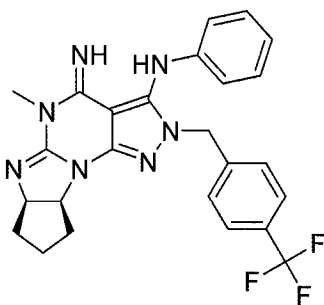


[0596] 将 (6aR, 9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-(4-三氟甲基-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]噻啉-4(2H)-酮 (100mg, 0.21mmol) 和 P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> (159mg, 0.36mmol) 置于 Biotage 微波瓶中, 然后加入 3mL 二氧六环。将反应混合物在微波中于 150℃ 加热 3h。高真空中除去溶剂。获得的粗品产物经半-制备性 HPLC 纯化, 获得 61mg 纯产物, 为浅黄色固体 (收率: 59%)。MS (ESI)m/z 497.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0597] 实施例 4

[0598] (6aR, 9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-七氢-4-亚氨基-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-(4-三氟甲基-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]噻啉

[0599]

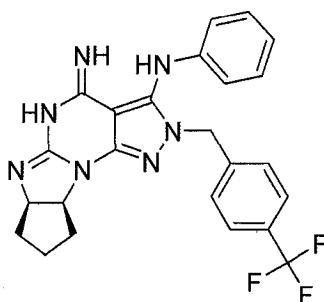


[0600] 将 (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-(4-三氟甲基-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-硫酮(18.2mg, 0.037mmol) 和  $\text{HgCl}_2$ (20.1mg, 0.074mmol) 置于 Biotage 微波瓶中, 然后加入 0.5mL 的 7N 氨的甲醇溶液。将反应混合物在微波中于 110℃ 加热 3h, 然后过滤除去固体。将获得的滤液蒸发至干, 然后经半制备性 HPLC 纯化, 获得 7.0mg 纯产物, 为白色固体。MS(ESI)m/z 480.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0601] 实施例 5

[0602] (6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-七氢-4-亚氨基-3-(苯基氨基)-2-(4-三氟甲基-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶

[0603]

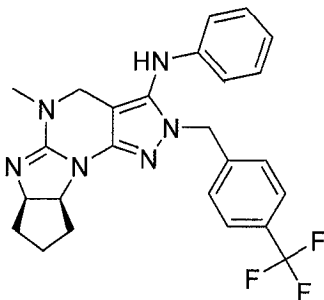


[0604] 该化合物的合成方法与实施例 4 相同。获得 (6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-七氢-4-亚氨基-3-(苯基氨基)-2-(4-三氟甲基-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶(5.0mg), 为次产物(白色固体)。MS(ESI)m/z 466.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0605] 实施例 6

[0606] (6aR,9aS)-2,4,5,6a,7,8,9,9a-八氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-(4-三氟甲基-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶

[0607]

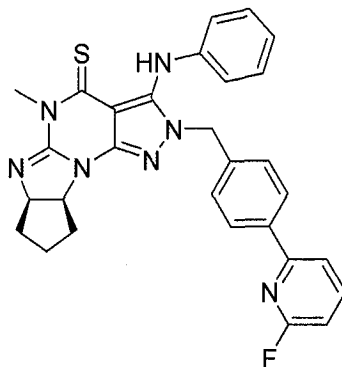


[0608] 该化合物的合成方法与实施例 1 类似, 其中采用 (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-((4-三氟甲基-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]

吡唑并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-酮代替(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-((4-吡啶-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-酮。MS(ESI)m/z 467.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0609] 实施例 7

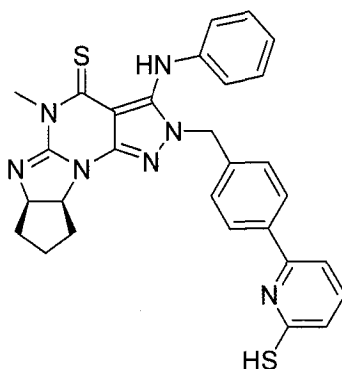
[0610] (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-(4-(6-氟吡啶-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-硫酮  
[0611]



[0612] 该化合物的合成方法与实施例 2 类似,其中采用(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-(4-(6-氟吡啶-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-酮代替(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-((4-吡啶-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-酮。MS(ESI)m/z524.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0613] 实施例 8

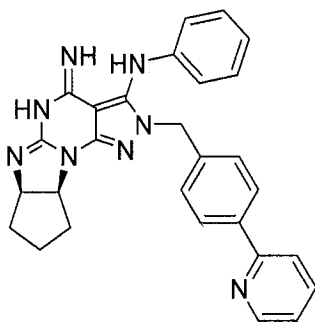
[0614] (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-(4-(6-巯基-吡啶-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-硫酮  
[0615]



[0616] 该化合物的合成方法与实施例 7 相同。获得(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-(4-(6-巯基-吡啶-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-硫酮,为该反应的主产物。MS(ESI)m/z 538.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0617] 实施例 9

[0618] (6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-七氢-4-亚氨基-3-(苯基氨基)-2-((4-吡啶-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶  
[0619]

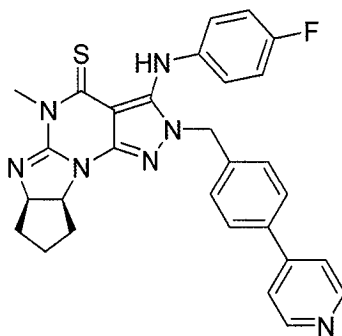


[0620] 该化合物的合成方法与实施例 4 类似,其中采用 (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-((4-吡啶-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-硫酮代替 (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-((4-三氟甲基-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-硫酮。MS(ESI)m/z475.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0621] 实施例 10

[0622] (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(4-氟-苯基氨基)-2-((4-吡啶-4-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-硫酮

[0623]

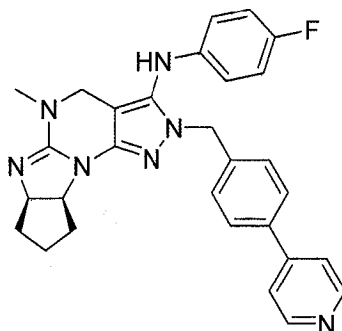


[0624] 该化合物的合成方法与实施例 2 类似,其中采用 (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(4-氟-苯基氨基)-2-((4-吡啶-4-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-酮代替 (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-((4-吡啶-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-酮。MS(ESI)m/z524.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0625] 实施例 11

[0626] (6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-七氢-5-甲基-3-(4-氟-苯基氨基)-2-((4-吡啶-4-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶

[0627]



[0628] 该化合物的合成方法与实施例 1 类似,其中采用 (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(4-氟-苯基氨基)-2-((4-吡啶-4-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-酮代替 (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-六氢-5-甲基-3-(苯基氨基)-2-((4-吡啶-2-基)-苄基)-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶-4(2H)-酮。MS(ESI)m/z494.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0629] 实施例 12

[0630] 用 IMAP 磷酸二酯酶测定试剂盒体外测定 PDE1B 抑制

[0631] 磷酸二酯酶 1B(PDE1B) 为依赖钙 / 钙调素依赖性磷酸二酯酶,该酶将一磷酸环鸟苷(cGMP)转化为一磷酸 5'-环鸟苷(5'-GMP)。PDE1B 也可将改性 cGMP 底物例如荧光分子 cGMP-荧光黄转化为相应的 GMP-荧光黄。可用例如 IMAP(Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 固化金属亲和试剂定量由 cGMP-荧光黄产生的 GMP-荧光黄。

[0632] 简言之,IMAP 试剂可以高亲和性结合游离 5'-磷酸,在 GMP-荧光黄中存在 5'-磷酸,但在 cGMP-荧光黄中不存在。产生的 GMP-荧光黄-IMAP 复合物比 cGMP-荧光黄大。可将与大、缓慢翻转(tumbling)的复合物结合的小荧光团与未结合荧光团相区别,因为它们发荧光时发射的光子保留的极性与用于激发荧光的光子相同。

[0633] 在磷酸二酯酶测定中,将不能与 IMAP 结合因而几乎不保留荧光极化的 cGMP-荧光黄转化为 GMP-荧光黄,当 GMP-荧光黄结合 IMAP 时,产生大的荧光极化增加值( $\Delta mp$ )。因此,按  $\Delta mp$  减少值检测磷酸二酯酶抑制程度。

[0634] 酶测定

[0635] 材料:除得自 Molecular Devices(Sunnyvale, CA) 的 IMAP 试剂(反应缓冲剂、结合缓冲剂、FL-GMP 和 IMAP 珠)外,其它所有化学试剂均得自 Sigma-Aldrich(St. Louis, MO)。

[0636] 测定:将 3',5'-环-核苷酸特异性牛脑磷酸二酯酶(Sigma, St. Louis, MO) 用 50% 甘油复溶(reconstituted)至 2.5U/ml。在 pH 7.5、30°C 下,1 单位酶每分钟可将 1.0  $\mu\text{mol}$  3',5'-cAMP 水解为 5'-AMP。将 1 份酶加至 1999 份反应缓冲液(30  $\mu\text{M}$  CaCl<sub>2</sub>, 10U/ml 钙调素(Sigma P2277), 10mM Tris-HCl pH7.2, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1% BSA, 0.05% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), 得到 1.25mU/ml 终浓度。将 99  $\mu\text{l}$  稀释酶溶液加入平底 96 孔聚苯乙烯板的各孔,向所述孔中加入溶于 100% DMSO 的 1  $\mu\text{l}$  试验化合物。将化合物混合,在室温下与酶一起预温育 10 分钟。

[0637] 通过在 384 孔微量滴定板中将 4 份酶和抑制剂混合液与 1 份底物溶液(0.225  $\mu\text{M}$ ) 混合启动 FL-GMP 转化反应。在室温下,将反应物在暗处温育 15 分钟。通过将 60  $\mu\text{l}$  结合剂(在补充 1:1800 稀释倍数的消泡剂的结合缓冲液中制备的 1:400 稀释倍数的 IMAP 珠)加入 384 孔板的各孔将反应终止。将板在室温下温育 1 小时,以使 IMAP 结合至完成,然后置于 Envision 多模微量板读板器(PerkinElmer, Shelton, CT),测量荧光极化( $\Delta mp$ )。

[0638] 按减少的  $\Delta mp$  测定的 GMP 浓度减少值为 PDE 活性抑制的指标。通过在 8-16 个浓度范围 0.0037nM-80,000nM 的化合物存在下测量酶活性,然后用药物浓度对  $\Delta mp$  作图,可由得到的关系图用非线性回归软件(XLFit; IDBS, Cambridge, MA) 估计 IC<sub>50</sub> 值,从而确定 IC<sub>50</sub> 值。

[0639] 在本实验中,在本文中所述或相似实验中,可选择本发明化合物并进行实验,测定它们的 PDE1 抑制活性。具有代表性的本发明化合物的 IC<sub>50</sub> 值通常小于 1  $\mu\text{M}$ ,某些小于

250nM,有些小于 10nM,某些小于 1nM,某些具有 PDE1A 活性的化合物(例如实施例 1 和 2 的化合物)的  $IC_{50}$  值通常小于 250nM。

[0640] 实施例 13

[0641] PDE1 抑制剂在雌性大鼠中对性反应的作用

[0642] 按 Mani 等 Science(科学)(2000)287:1053 中所述测定 PDE1 抑制剂对雌性大鼠对脊柱前凸的作用。将切除卵巢和插入套管的野型大鼠用  $2\mu\text{g}$  雌激素预处理,24 小时后,脑室内(icv)注射孕酮( $2\mu\text{g}$ )、本发明 PDE1 抑制剂(0.1mg、1.0mg 或 2.5mg)或芝麻油溶媒(对照)。在雄性大鼠的存在下,测定大鼠的脊柱前凸反应。由脊柱前凸系数(LQ = 脊柱前凸数 / 10 跨骑交配(mounts)  $\times$  100) 定量测定脊柱前凸反应。