

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：P1146472

※申請日期：P11.11.28

※IPC 分類：~~C07D; A61K; A61P~~

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療中樞神經系統(CNS)病症之新化合物

NEW COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF CNS DISORDERS

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN, GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 10 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 克里斯添 艾克梅爾
EICKMEIER, CHRISTIAN
2. 柯奈莉雅 朵娜-邱瑟克
DORNER-CIOSSEK, CORNELIA
3. 丹尼斯 菲振
FIEGEN, DENNIS
4. 湯姆士 福克斯
FOX, THOMAS
5. 克勞斯 富奇斯
FUCHS, KLAUS
6. 瑞卡多 吉歐維尼
GIOVANNINI, RICCARDO
7. 尼可拉斯 海因
HEINE, NIKLAS
8. 馬丁 漢德里克斯
HENDRIX, MARTIN
9. 荷傑 羅森布拉克
ROSENBROCK, HOLGER
10. 吉哈德 史澤勒
SCHAENZLE, GERHARD

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY
5. 德國 GERMANY

6. 義大利 ITALY
7. 德國 GERMANY
8. 德國 GERMANY
9. 德國 GERMANY
10. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2007年11月30日；07425764.3
2. 歐洲專利機構；2008年09月03日；08163548.4
3. 歐洲專利機構；2008年11月17日；08169282.4

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的經取代之吡唑并嘧啶。新化合物將用於製造藥物，尤其製造用於改善有此需要之患者的感知、注意力、學習及/或記憶之藥物。例如，用於預防及治療阿茲海默氏症(Alzheimer Disease)。

在化學性質方面，化合物之特徵為6-芳基-或雜芳基甲基-取代之吡唑并嘧啶(更特定言之，6-苯甲基或吡啶基-甲基-吡唑并嘧啶)，其在芳基或雜芳基部分具有至少一個可另外經若干次取代之烷基或烷氧基。本發明之其他態樣係關於製造化合物之方法及其用於製造藥物之用途。

【先前技術】

磷酸二酯酶9A(PDE9A)之抑制為發現治療由諸如阿茲海默氏症之CNS病症引起的認知障礙之新入門路徑的通用構想之一。就本發明而言，提出遵循此構想之新化合物。

磷酸二酯酶9A為磷酸二酯酶之大家族的一員。此等種類之酶調節環狀核苷酸5'-3'環狀單磷酸腺苷(cAMP)及5'-3'環狀單磷酸鳥苷(cGMP)之含量。此等環狀核苷酸(cAMP及cGMP)為重要第二信使且因此在細胞信號轉導級聯中起中心作用。其各自尤其(但並非排他性的)使蛋白激酶再活化。由cAMP活化之蛋白激酶係稱為蛋白激酶A(PKA)，且由cGMP活化之蛋白激酶係稱為蛋白激酶G(PKG)。經活化之PKA及PKG又能使多種細胞效應蛋白(例如，離子通道、G-蛋白偶聯受體、結構蛋白、轉錄因子)磷酸化。以此方

式，第二信使cAMP及cGMP能控制多種器官中之多個生理過程。然而，環狀核苷酸亦能直接對效應分子起作用。因此，已知(例如)cGMP能直接對離子通道起作用且因此能夠影響細胞離子濃度(在Wei等人，*Prog. Neurobiol.*, 1998, 56, 37-64中評述)。磷酸二酯酶(PDE)為控制cAMP及cGMP活性之控制機制且因此又為此等生理過程之控制機制。PDE使環狀單磷酸鹽水解為失活單磷酸AMP及GMP。目前，已基於相應基因之序列同源性定義出11個PDE家族。家族內之個別PDE基因係由字母區分(例如，PDE1A及PDE1B)。若基因內亦出現不同剪接變異體，則此由字母後之額外編號表示(例如，PDE1A1)。

在1998年選殖且定序人類PDE9A。與其他PDE之胺基酸一致性不超過34%(PDE8A)且永不小於28%(PDE5A)。因為米夏埃利斯-門滕常數(Michaelis-Menten constant)(K_m)為170 nM，所以PDE9A對cGMP具有高親和力。此外，PDE9A對cGMP具有選擇性(cAMP之 $K_m=230 \mu\text{M}$)。PDE9A不具有cGMP結合域，表明酶活性不受cGMP調控。在西方墨點分析中展示，PDE9A表現於人類體內，尤其表現於睪丸、大腦、小腸、骨骼肌、心臟、肺、胸腺及脾中。最高表現發現於大腦、小腸、腎臟、前列腺、結腸及脾中(Fisher等人，*J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25), 15559-15564；Wang等人，*Gene*, 2003, 314, 15-27)。人類PDE9A之基因位於染色體21q22.3上且包含21個外顯子。迄今為止，已識別出PDE9A之4個替代剪接變異體(Guipponi等

人，*Hum. Genet.*, 1998, 103, 386-392)。經典PDE抑制劑不抑制人類PDE9A。因此，濃度高達100 μM 之IBMX、雙嘧達莫(dipyridamole)、SKF94120、咯利普蘭(rolipram)及長春西汀(vinpocetine)對經分離酶不展示抑制作用。已證明紫普司托(zaprinast)之 IC_{50} 為35 μM (Fisher等人，*J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25), 15559-15564)。

鼠科動物PDE9A在1998年由Soderling等人選殖及定序(*J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (19), 15553-15558)。與人類形式類似，此對cGMP具有高親和力， K_m 為70 nM。在小鼠腎臟、大腦、肺及肝臟中發現尤其高之表現。鼠科動物PDE9A亦不受濃度低於200 μM 之IBMX抑制；紫普司托之 IC_{50} 為29 μM (Soderling等人，*J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (19), 15553-15558)。已發現PDE9A在大鼠大腦之一些區域中強效表現。此等區域包括嗅球、海馬組織、皮質、基底神經節及基底前腦(Andreeva等人，*J. Neurosci.*, 2001, 21 (22), 9068-9076)。海馬組織、皮質及基底前腦在學習及記憶過程中起尤其重要的作用。

如上文已提及，PDE9A係由對cGMP具有尤其高之親和力來辨別。因此，PDE9A甚至在低生理濃度下亦具有活性，此與PDE2A($K_m=10 \mu\text{M}$ ；Martins等人，*J. Biol. Chem.*, 1982, 257, 1973-1979)、PDE5A($K_m=4 \mu\text{M}$ ；Francis等人，*J. Biol. Chem.*, 1980, 255, 620-626)、PDE6A($K_m=17 \mu\text{M}$ ；Gillespie及Beavo，*J. Biol. Chem.*, 1988, 263 (17), 8133-8141)及PDE11A($K_m=0.52 \mu\text{M}$ ；Fawcett等人，

Proc. Nat. Acad. Sci., 2000, 97 (7), 3702-3707)相反。與 PDE2A(Murashima 等人, *Biochemistry*, 1990, 29, 5285-5292)相反, cGMP 不增加 PDE9A 之催化活性, 因為 cGMP 不具有 GAF 結構域 (cGMP 結合域, PDE 活性藉以別位增加)(Beavo 等人, *Current Opinion in Cell Biology*, 2000, 12, 174-179)。PDE9A 抑制劑因此可導致 cGMP 基線濃度增加。

WO 98/40384 揭示為 PDE1、2 及 5 抑制劑的吡唑并嘧啶, 且其可用於治療心血管及腦血管病症及泌尿生殖系統病症。

CH 396 924、CH 396 925、CH 396 926、CH 396 927、DE 1 147 234、DE 1 149 013、GB 937,726 描述吡唑并嘧啶, 其具有擴張冠狀動脈作用且可用於治療心肌血流擾動。

美國專利第 3,732,225 號描述具有消炎及降血糖作用之吡唑并嘧啶。

DE 2 408 906 描述苯可用作用於治療(例如)水腫之抗微生物劑及消炎劑的苯乙烯基吡唑并嘧啶。

WO 04099210 揭示新穎的 6-芳基甲基-取代之吡唑并嘧啶, 其在芳基部分不具有至少一個可經鹵素若干次取代之烷基或烷氧基。

【發明內容】

出於研發藥物之目的, 尤其鑒於可經由 PDE9A 調節進行治療之疾病, 本發明之一態樣提供有效調節 PDE9A 之化合物。

本發明之另一態樣提供適用於製造用以治療 CNS 病症之藥物的化合物。

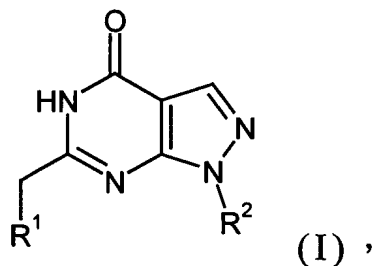
本發明之一實施例之一態樣提供具有良好安全概況之化合物。

因此，應理解本發明之另一目標在於提供以選擇性方式抑制 PDE9A 之化合物。

另一目標在於提供一種藥物，其不僅用於治療而且用於預防或改善相應疾病。

【實施方式】

本發明化合物之特徵為通式 I：



其中：

R^1 ：定義優先級順序(自較佳上升至最佳)之 R^1 的以下取代選項 $R^{1.i}$ ：

$R^{1.1}$ ： R^1 為苯基或吡啶基，較佳為苯基，其中任一者經 1 至 4 個，較佳 1 至 3 個獨立選自 X 之取代基取代，且其中選項在於苯基或吡啶基每一者另外可經至多 3 個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：
 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羥基羰基、氰基、三氟甲基、胺基、硝基、羥基、 C_1 - C_6 烷基胺基、鹵

素、C₆-C₁₀芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基羰基胺基、C₁-C₆烷基胺基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₆-C₁₀芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆烷硫基，

其中C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基胺基、C₆-C₁₀芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基羰基胺基、C₁-C₆烷基胺基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₆-C₁₀芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基及C₁-C₆烷硫基中之每一者視情況經1至3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：羥基、氰基、鹵素、羥基羰基及式-NR³R⁴之基團，

其中X(-在一個以上X之狀況下彼此獨立-)為C₂-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基；其每一者經至少二次鹵化至高達全鹵化且鹵素原子係選自氟、氯及溴之群，較佳為氟。較佳為以下取代模式，其中至少構成關於苯基或吡啶基之鍵聯之β位置的C原子至少一次或更佳至少兩次鹵化。在C₁-C₆烷氧基之狀況下β位置為與O原子鄰接之位置，且在C₂-C₆烷基之狀況下，與苯基或吡啶基鍵聯之C原子鄰接的C原子為β位置。對於本發明之各實施例而言，X較佳為如上文所定義經取代之C₁烷基-O或C₂烷基。

較佳地，至少一個X分別係在苯基環、吡啶基環之

C原子的鄰位， R^1 藉此與亞甲基連接，該亞甲基使 R^1 與式I之吡啶并嘧啶基團鍵聯。

$R^{1.2}$ ： R^1 為苯基或吡啶基，較佳為苯基，其中任一者經1至4個，較佳1至3個獨立地選自X之取代基取代，其中X經至少2個，較佳2至6個選自氟、氯及溴之群的鹵素原子取代，較佳為氟取代基，

且其中選項在於苯基或吡啶基每一者另外可經至多3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：

C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氟基、三氟甲基、硝基、鹵素、 C_6 - C_{10} 芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基胺基羰基、 C_6 - C_{10} 芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基胺基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 烷硫基，其中 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基胺基羰基、 C_6 - C_{10} 芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基胺基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基及 C_1 - C_6 烷硫基中之每一者視情況經1至3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：羥基、氟基、鹵素及式 $-NR^3R^4$ 之基團，

其中X(-在一個以上X之狀況下彼此獨立-)為 C_2 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；其各自經至少二次鹵化至高達全鹵化且鹵素原子係選自氟、氯及溴之群，較佳為氟。較佳為以下取代模式：其中至少構成關

於苯基或吡啶基之鍵聯之 β 位置的C原子經至少一次或更佳至少兩次鹵化。在 C_1 - C_6 烷氧基之狀況下 β 位置為與O原子鄰接之位置，且在 C_2 - C_6 烷基之狀況下，與苯基或吡啶基鍵聯之C原子鄰接的C原子為 β 位置。對於本發明之各實施例而言，X較佳為如上文所定義經取代之 C_1 烷基-O或 C_2 烷基。

較佳地，至少一個X分別在苯基環或吡啶基環之C原子的鄰位， R^1 藉此與亞甲基連接，該亞甲基使 R^1 與式I之吡啶并嘧啶基團鍵聯。

$R^{1,3}$: R^1 為苯基或吡啶基，較佳為苯基，其中任一者經1至4個，較佳1至3個獨立地選自X之取代基取代，其中X經至少2個，較佳2至6個選自氟、氯及溴之群的鹵素原子取代，較佳為氟取代基，且其中選項在於苯基或吡啶基每一者另外可經至多3個彼此獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、三氟甲基、鹵素之群的基團取代，其中X(-在一個以上X之狀況下彼此獨立-)為 C_2 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；其各自經至少二次鹵化至高達全鹵化且鹵素原子係選自氟、氯及溴之群，較佳為氟。較佳為以下取代模式：其中至少構成關於苯基或吡啶基之鍵聯之 β 位置的C原子經至少一次或更佳至少兩次鹵化。在 C_1 - C_6 烷氧基之狀況下 β 位置為與O原子鄰接之位置，且在 C_2 - C_6 烷基之狀況下，與苯基或吡啶基鍵聯之C原子鄰接的C原子

為 β 位置。對於本發明之各實施例而言， X 較佳為如上文所定義經取代之 C_1 烷基-O或 C_2 烷基。

較佳地，至少一個 X 分別在苯基環或吡啶基環之 C 原子的鄰位， R^1 藉此與亞甲基連接，該亞甲基使 R^1 與式I之吡啶并嘧啶基團鍵聯。

在本發明之另一實施例中， R^1 為 $R^{1.i.a}$ ，其中 i 如上文所定義(亦即， $R^{1.i}=R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$)：

$R^{1.1.a}$ ： R^1 為 $R^{1.1}$ ，其中 X 為經至少2個選自氟、氯及溴之群的鹵素原子(較佳為氟)取代之 C_2 - C_6 烷基；更佳為 C_2 烷基。較佳地， X 與苯基或吡啶基之間鍵聯之 β 位置經至少兩次取代，術語 β 位置係如針對 $R^{1.1}$ 下之相同情況所定義；

$R^{1.2.a}$ ： R^1 為 $R^{1.2}$ ，其中 X 為經至少2個選自氟、氯及溴之群的鹵素原子(較佳為氟)取代之 C_2 - C_6 烷基；更佳為 C_2 烷基。較佳地， X 與苯基或吡啶基之間鍵聯之 β 位置經至少兩次取代；

$R^{1.3.a}$ ： R^1 為 $R^{1.3}$ ，其中 X 為經至少2個選自氟、氯及溴之群的鹵素原子(較佳為氟)取代之 C_2 - C_6 烷基；更佳為 C_2 烷基。較佳地， X 與苯基或吡啶基之間鍵聯之 β 位置經至少兩次取代；

較佳地，在實施例 $R^{1.1.a}$ 、 $R^{1.2.a}$ 、 $R^{1.3.a}$ 之任一者中，至少一個 X 分別在苯基環或吡啶基環之 C 原子之鄰位， R^1 藉此與亞甲基連接，該亞甲基使 R^1 與式I之吡啶并嘧啶基鍵聯。

在本發明之另一實施例中， R^1 為 $R^{1.i.b}$ ，其中i如上文所定義(亦即， $R^{1.i}=R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$)：

$R^{1.1.b}$ ： R^1 為 $R^{1.1}$ ，其中X為經至少2個選自氟、氯及溴之群的鹵素原子(較佳為氟)取代之 C_1-C_6 烷氧基；更佳為 C_1 烷氧基。較佳地，X與苯基或吡啶基之間鍵聯之 β 位置經至少兩次取代；

$R^{1.2.b}$ ： R^1 為 $R^{1.2}$ ，其中X為經至少2個選自氟、氯及溴之群的鹵素原子(較佳為氟)取代之 C_1-C_6 烷氧基；更佳為 C_1 烷氧基。較佳地，X與苯基或吡啶基之間鍵聯之 β 位置經至少兩次取代；

$R^{1.3.b}$ ： R^1 為 $R^{1.3}$ ，其中X為經至少2個選自氟、氯及溴之群的鹵素原子(較佳為氟)取代之 C_1-C_6 烷氧基；更佳為 C_1 烷氧基。較佳地，X與苯基或吡啶基之間鍵聯之 β 位置經至少兩次取代；

$R^{1.4.b}$ ： R^1 為苯基或吡啶基，較佳為苯基，其中任一者係經1至3個為 C_1-C_6 烷氧基之X取代，該 C_1-C_6 烷氧基經至少2個，較佳2至6個選自氟、氯及溴之群的鹵素原子(較佳為氟取代基)取代，藉此較佳在與O原子鄰接之位置處經至少兩次鹵化，且其中選項在於苯基或吡啶基每一者另外可經至多3個彼此獨立地選自 C_1-C_6 烷基、三氟甲基、鹵素之群的基團取代，

$R^{1.5.b}$ ： R^1 為2-三氟甲氧基苯-1-基。

較佳地，在實施例 $R^{1.1.b}$ 、 $R^{1.2.b}$ 、 $R^{1.3.b}$ 、 $R^{1.4.b}$ 之任一者

中，至少一個X分別在苯基環、吡啶基環之C原子之鄰位， R^1 藉此與亞甲基連接，該亞甲基使 R^1 與式I之吡啶并嘧啶基鍵聯。

對於所有取代模式 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.1.a}$ 、 $R^{1.2.a}$ 、 $R^{1.3.a}$ 、 $R^{1.1.b}$ 、 $R^{1.2.b}$ 、 $R^{1.3.b}$ 、 $R^{1.4.b}$ 而言，1至3個基準取代基X(分別為 C_2-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基)處之較佳取代模式(若適當)較佳為至少2個，更佳為3個氟取代基。此等鹵素取代基之較佳位置為 C_2-C_6 烷基之 α 或 β 位置，更佳至少為 β 位置，或 C_1-C_6 烷氧基之 β 位置，更佳僅 β 位置。當X為 C_1-C_6 烷氧基，則較佳為三氟甲氧基。當X為 C_2-C_6 烷基，則較佳為2,2,2-三氟乙-1-基或1,2,2,2-四氟乙-1-基或1,1,2,2,2-五氟乙-1-基，更佳為2,2,2-三氟乙-1-基。

對於 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.1.b}$ 、 $R^{1.2.b}$ 、 $R^{1.3.b}$ 、 $R^{1.4.b}$ 之實施例而言，最佳X為1個取代基(三氟甲氧基)。

對於 $R^{1.1.a}$ 、 $R^{1.2.a}$ 、 $R^{1.3.a}$ 之實施例而言，最佳X為1個取代基(2,2,2-三氟乙-1-基或1,2,2,2-四氟乙-1-基或1,1,2,2,2-五氟乙-1-基或2,2,2-三氟乙-1-基)。

在 R^1 之所有選項中($R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.1.a}$ 、 $R^{1.2.a}$ 、 $R^{1.3.a}$ 、 $R^{1.1.b}$ 、 $R^{1.2.b}$ 、 $R^{1.3.b}$ 、 $R^{1.4.b}$)，就如上文所述之取代模式而言，苯基優於吡啶基。

在 R^1 之所有選項中(由 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.1.a}$ 、 $R^{1.2.a}$ 、 $R^{1.3.a}$ 、 $R^{1.1.b}$ 、 $R^{1.2.b}$ 、 $R^{1.3.b}$ 、 $R^{1.4.b}$ 所限定)，至少一個X較佳分別在苯基環或吡啶基環之C原子之鄰位， R^1 藉此與亞甲基連接，該亞甲基使 R^1 與式I之吡啶并嘧啶基鍵聯。對

於實施例 $R^{1.5.b}$ 而言， X 為在苯基鄰位之三氟甲基。如 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.1.a}$ 、 $R^{1.2.a}$ 、 $R^{1.3.a}$ 、 $R^{1.1.b}$ 、 $R^{1.2.b}$ 、 $R^{1.3.b}$ 、 $R^{1.4.b}$ 所限定之實施例 R^1 之定義中所述， X 可存在 1、2、3 或 4 次。較佳地， X 存在 1、2 或 3 次，更佳 1 或 2 次，更佳 1 次。

在 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 所限定之 R^1 的所有選項中，為 C_1 - C_6 烷氧基之 X 優於為 C_2 - C_6 烷基之 X 。因此，選項 $R^{1.i.b}$ 中之任一者優於選項 $R^{1.i.a}$ 中之任一者。

R^2 ：定義優選順序(自較佳上升至最佳)之 R^2 的以下取代選項 $R^{2.j}$ ：

$R^{2.1}$ R^2 為苯基或雜芳基，其中苯基經 1 至 3 個基團取代且雜芳基視情況經 1 至 3 個基團取代，在各狀況下該等基團彼此獨立地選自以下基團之群： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羥基羰基、氰基、三氟甲基、胺基、硝基、羥基、 C_1 - C_6 烷基胺基、鹵素、 C_6 - C_{10} 芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基胺基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_6 - C_{10} 芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基胺基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基及 C_1 - C_6 烷硫基，

其中 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_6 - C_{10} 芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基胺基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_6 - C_{10} 芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、

C_1-C_6 烷基磺醯基胺基、 C_1-C_6 烷基磺醯基及 C_1-C_6 烷硫基中之每一者視情況經1至3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：羥基、氟基、鹵素、羥基羰基及式 $-NR^3R^4$ 之基團，

R^{2.2} R^2 為苯基或雜芳基，其中苯基經1至3個基團取代且雜芳基視情況經1至3個基團取代，在各狀況下該等基團彼此獨立地選自以下基團之群： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羥基羰基、氟基、三氟甲基、胺基、硝基、羥基、 C_1-C_6 烷基胺基、鹵素、 C_1-C_6 烷基羰基胺基、 C_1-C_6 烷基胺基羰基、 C_1-C_6 烷基磺醯基胺基、 C_1-C_6 烷基磺醯基及 C_1-C_6 烷硫基，其中 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基胺基、 C_6-C_{10} 芳基羰基胺基、 C_1-C_6 烷基羰基胺基、 C_1-C_6 烷基胺基羰基、 C_1-C_6 烷基磺醯基胺基、 C_1-C_6 烷基磺醯基及 C_1-C_6 烷硫基中之每一者視情況經1至3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：羥基、氟基、鹵素及式 $-NR^3R^4$ 之基團，

在另一實施例**R^{2.2.a}**中， R^2 係如對於**R^{2.2}**所定義，但不具有羥基羰基。

R^{2.3} R^2 為苯基或吡啶基，較佳為苯基或3-吡啶基，其中苯基經1至3個基團取代且吡啶基視情況經1至3個基團取代，在各狀況下該等基團彼此獨立地選自以下基團之群： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、三氟甲基、鹵素及 C_1-C_6 烷硫基，

其中 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基及 C_1-C_6 烷硫基視情況經 1 至 3 個鹵素基團取代。

對於 $R^{2.1}$ 、 $R^{2.2}$ 、 $R^{2.3}$ 之所有取代模式而言，苯基及雜芳基處之較佳取代模式為一或兩個基團。雜芳基較佳為視情況具有 1 或 2 個基團之吡啶基 (2-、3-、4-吡啶基)。

對於 $R^{2.1}$ 、 $R^{2.2}$ 、 $R^{2.3}$ 之所有取代模式而言，較佳雜芳基為吡啶基，更佳為 3-吡啶基。

R^3 ： 具有以下取代選項 $R^{3.1}$ 之 R^3 ：

$R^{3.1}$ R^3 為氫或 C_1-C_6 烷基，

R^4 ： 具有以下取代選項 $R^{4.1}$ 之 R^4 ：

$R^{4.1}$ R^4 為氫或 C_1-C_6 烷基，

或

R^3 及 R^4 與其所鍵結之氮原子一起如下定義 (此類定義之縮寫 = R^{3+4} ，特定言之 $R^{3+4.1}$)：

$R^{3+4.1}$ ： R^3 及 R^4 與其所鍵結之氮原子一起為 5 至 8 員雜環基。

分別在 $R^{1.i}$ 及 $R^{2.j}$ 中之字母或指數 i 、 j 之每一者為代表 1、2、3 等之指數。

本發明之特定實施例係由以下矩陣 I、矩陣 II 及矩陣 III 之各要素表示。本發明包括矩陣 I、矩陣 II 及矩陣 III 之各實施例，更佳矩陣 II 及矩陣 III 之各實施例且更佳矩陣 III 之各實施例。各矩陣之實施例的優先級自第一列升至最後一列。此意謂由矩陣 III 所表示之實施例，即最後一列 (亦即， $(R^{1.5.b} R^{2.3})$) 為最佳實施例。

各矩陣係由兩行表示，一行提供本發明實施例之編號且
另一行描述該實施例。

矩陣I：	
編號	實施例
I-1	$R^{1.1} R^{2.1} R^{3.1} R^{4.1}$
I-2	$R^{1.1} R^{2.1} R^{3+4.1}$
I-3	$R^{1.1} R^{2.2} R^{3.1} R^{4.1}$
I-4	$R^{1.1} R^{2.2} R^{3+4.1}$
I-5	$R^{1.1} R^{2.3} R^{3.1} R^{4.1}$
I-6	$R^{1.1} R^{2.3} R^{3+4.1}$
I-7	$R^{1.2} R^{2.1} R^{3.1} R^{4.1}$
I-8	$R^{1.2} R^{2.1} R^{3+4.1}$
I-9	$R^{1.2} R^{2.2} R^{3.1} R^{4.1}$
I-10	$R^{1.2} R^{2.2} R^{3+4.1}$
I-11	$R^{1.2} R^{2.3} R^{3.1} R^{4.1}$
I-12	$R^{1.2} R^{2.3} R^{3+4.1}$
I-13	$R^{1.3} R^{2.1} R^{3.1} R^{4.1}$
I-14	$R^{1.3} R^{2.1} R^{3+4.1}$
I-15	$R^{1.3} R^{2.2} R^{3.1} R^{4.1}$
I-16	$R^{1.3} R^{2.2} R^{3+4.1}$
I-17	$R^{1.3} R^{2.3}$

矩陣II：	
編號	實施例
II-1	$R^{1.1.a} R^{2.1} R^{3.1} R^{4.1}$
II-2	$R^{1.1.a} R^{2.1} R^{3+4.1}$
II-3	$R^{1.1.a} R^{2.2} R^{3.1} R^{4.1}$
II-4	$R^{1.1.a} R^{2.2} R^{3+4.1}$
II-5	$R^{1.1.a} R^{2.3} R^{3.1} R^{4.1}$
II-6	$R^{1.1.a} R^{2.3} R^{3+4.1}$
II-7	$R^{1.2.a} R^{2.1} R^{3.1} R^{4.1}$
II-8	$R^{1.2.a} R^{2.1} R^{3+4.1}$
II-9	$R^{1.2.a} R^{2.2} R^{3.1} R^{4.1}$
II-10	$R^{1.2.a} R^{2.2} R^{3+4.1}$
II-11	$R^{1.2.a} R^{2.3} R^{3.1} R^{4.1}$
II-12	$R^{1.2.a} R^{2.3} R^{3+4.1}$
II-13	$R^{1.3.a} R^{2.1} R^{3.1} R^{4.1}$
II-14	$R^{1.3.a} R^{2.1} R^{3+4.1}$
II-15	$R^{1.3.a} R^{2.2} R^{3.1} R^{4.1}$
II-16	$R^{1.3.a} R^{2.2} R^{3+4.1}$
II-17	$R^{1.3.a} R^{2.3}$

矩陣III	
編號	實施例
III-1	$R^{1.1.b} R^{2.1} R^{3.1} R^{4.1}$
III-2	$R^{1.1.b} R^{2.1} R^{3+4.1}$
III-3	$R^{1.1.b} R^{2.2} R^{3.1} R^{4.1}$
III-4	$R^{1.1.b} R^{2.2} R^{3+4.1}$
III-5	$R^{1.1.b} R^{2.3} R^{3.1} R^{4.1}$
III-6	$R^{1.1.b} R^{2.3} R^{3+4.1}$
III-7	$R^{1.2.b} R^{2.1} R^{3.1} R^{4.1}$
III-8	$R^{1.2.b} R^{2.1} R^{3+4.1}$
III-9	$R^{1.2.b} R^{2.2} R^{3.1} R^{4.1}$
III-10	$R^{1.2.b} R^{2.2} R^{3+4.1}$
III-11	$R^{1.2.b} R^{2.3} R^{3.1} R^{4.1}$
III-12	$R^{1.2.b} R^{2.3} R^{3+4.1}$
III-13	$R^{1.3.b} R^{2.1} R^{3.1} R^{4.1}$
III-14	$R^{1.3.b} R^{2.1} R^{3+4.1}$
III-15	$R^{1.3.b} R^{2.2} R^{3.1} R^{4.1}$
III-16	$R^{1.3.b} R^{2.2} R^{3+4.1}$
III-17	$R^{1.3.b} R^{2.3}$
III-18	$R^{1.4.b} R^{2.1} R^{3.1} R^{4.1}$
III-19	$R^{1.4.b} R^{2.1} R^{3+4.1}$
III-20	$R^{1.4.b} R^{2.2} R^{3.1} R^{4.1}$
III-21	$R^{1.4.b} R^{2.2} R^{3+4.1}$
III-22	$R^{1.4.b} R^{2.3}$
III-23	$R^{1.5.b} R^{2.1} R^{3.1} R^{4.1}$
III-24	$R^{1.5.b} R^{2.1} R^{3+4.1}$
III-25	$R^{1.5.b} R^{2.2} R^{3.1} R^{4.1}$
III-26	$R^{1.5.b} R^{2.2} R^{3+4.1}$
III-27	$R^{1.5.b} R^{2.3}$

在此等實施例之任一者中， $R^{2.2}$ 可由 $R^{2.2.a}$ 置換。

對於矩陣 I、II 或 III 之任一者的各實施例而言(亦即，I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13、I-14、I-15、I-16、I-17、II-1、II-2、II-3、II-4、II-5、II-6、II-7、II-8、II-9、II-10、II-11、II-12、II-13、II-14、II-15、II-16、II-17、III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11、III-12、III-13、III-14、III-15、III-16、III-17、III-18、III-19、III-20、III-21、III-22、III-23、III-24、III-25、III-26、III-27)，如上文所述之各取代基之定義及優先級將適用，其係由以下非限制性特徵例示：

- 對於 R^1 之各取代模式而言，1 至 3 個基準取代基 X (若適當，則分別 = C_2-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基) 處之鹵素取代基的較佳數目較佳為 2 至 6。更佳地，數目為至少 2 個，更佳 3 個氟取代基。此等鹵素取代基之較佳位置為 C_2-C_6 烷基之 α 或更佳 β 位置，或 C_1-C_6 烷氧基之 β 位置 (詳言之，係指 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.1.a}$ 、 $R^{1.2.a}$ 、 $R^{1.3.a}$ 、 $R^{1.1.b}$ 、 $R^{1.2.b}$ 、 $R^{1.3.b}$ 、 $R^{1.4.b}$)。當 X 為 C_1-C_6 烷氧基，則較佳為三氟甲氧基。當 X 為 C_2-C_6 烷基，則較佳為 2,2,2-三氟乙-1-基或 1,2,2,2-四氟乙-1-基或 1,1,2,2,2-五氟乙-1-基，更佳為 2,2,2-三氟乙-1-基。對於 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.1.b}$ 、 $R^{1.2.b}$ 、 $R^{1.3.b}$ 、 $R^{1.4.b}$ 之實施例而言，最佳 X 為 1 個取代基 (三氟甲氧基)。對於 $R^{1.1.a}$ 、 $R^{1.2.a}$ 、 $R^{1.3.a}$ 之實施例而言，最佳 X 為 1 個取代

基 (2,2,2-三氟乙-1-基或1,2,2,2-四氟乙-1-基或1,1,2,2,2-五氟乙-1-基2,2,2-三氟乙-1-基)。

- 最佳 X 為 1 個 諸如 針對 $R^{1.5.b}$ 所述之 三氟甲氧基 取代基。
- 在 R^1 之 各 選項 中 (亦 即, $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.1.a}$ 、 $R^{1.2.a}$ 、 $R^{1.3.a}$ 、 $R^{1.1.b}$ 、 $R^{1.2.b}$ 、 $R^{1.3.b}$ 、 $R^{1.4.b}$)，至少一個 X 較佳 分別 在 苯基環、吡啶基環之 C 原子之 鄰位， R^1 藉此 與 亞甲基 連接 (該 亞甲基 使 R^1 與 式 I 之 吡啶并嘧啶基 鍵聯)，例如 $R^{1.5.b}$ 。
- 在 R^1 之 各 選項 中 (亦 即, $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.1.a}$ 、 $R^{1.2.a}$ 、 $R^{1.3.a}$ 、 $R^{1.1.b}$ 、 $R^{1.2.b}$ 、 $R^{1.3.b}$ 、 $R^{1.4.b}$)，就如上文所述之 取代模式 而言，苯基 優於 吡啶基，例如 $R^{1.5.b}$ 。
- 對於 $R^{2.1}$ 、 $R^{2.2}$ 、 $R^{2.3}$ 之 每一者 而言，苯基 及 雜芳基 處之 較佳 取代模式 為 1 或 2 個 基團。雜芳基 較佳 為 吡啶基。

出於本發明之目的，除非另外說明，否則取代基具有以下含義：

C_1 - C_6 烷氧基 為 具有 1 至 6 個，較佳 1 至 4 個，尤其較佳 具有 1 至 3 個 碳原子 之 直鏈 或 支鏈 烷氧基。較佳 實例 包括 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第三丁氧基、正戊氧基及正己氧基。

C_1 - C_6 烷氧羰基： C_{1-6} 烷氧基 係 如 對於 C_{1-6} 烷氧基 所 定義。

C₁-C₆烷基為具有1至6個，較佳1至4個，尤其較佳1至3個碳原子之直鏈或支鏈烷基。較佳實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、正戊基及正己基。

C₁-C₆烷基胺基為直鏈或支鏈單或二烷基胺基，其中烷基具有1至6個，較佳1至4個，且尤其較佳1至3個碳原子。較佳實例包括甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、第三丁基胺基、正戊基胺基及正己基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、二正丙基胺基、二異丙基胺基、二第三丁基胺基、二正戊基胺基、二正己基胺基、乙基甲基胺基、異丙基甲基胺基、正丁基乙基胺基及正己基-異戊基胺基。在本發明之內容中，應理解每次使用此術語時，應理解此取代基可為單烷基胺基(=C₁₋₆烷基-NH-)及/或二烷基胺基(=N-C₁₋₆烷基-N(C₁₋₆烷基)-胺基-)。在其二烷基變體中，兩個烷基可為相同或不同之烷基。

C₁-C₆烷基胺基羰基為經由羰基鍵聯之單或二烷基胺基，其中在其二烷基變體中，烷基可相同或不同。烷基可為直鏈或支鏈且各自包含1至6個，較佳1至4個，且尤其較佳1至3個碳原子。在本發明內容中，應理解每次使用此術語時，應理解此取代基可為單烷基胺基羰基(=C₁₋₆烷基-NH-CO-)及/或二烷基胺基(=N-C₁₋₆烷基-N-(C₁₋₆烷基)-N-CO-)。在其二烷基變體中，兩個烷基可為相同或不同之烷基。較佳實例包括甲基胺基羰基、乙基胺基羰基、正丙基胺基羰基、異丙基胺基羰基、第三丁基胺基羰基、正戊基胺基羰基、正己基胺基羰基、二甲基胺基羰基、二

乙基胺基羰基、二正丙基胺基羰基、二異丙基胺基羰基、二第三丁基胺基羰基、二正戊基胺基羰基、二正己基胺基羰基、乙基甲基胺基羰基、異丙基甲基胺基羰基、正丁基乙基胺基羰基及正己基異戊基胺基羰基。在二烷基胺基羰基之狀況下，另一可能性為兩個烷基與其所鍵結之氮原子一起形成5至8員雜環基。關於雜環基，參見該術語之定義。本文中之較佳雜環基為嗎啉基及哌啶基，更佳為嗎啉基。

C_1 - C_6 烷基羰基胺基為經由胺基鍵聯之烷基羰基，其中烷基可為直鏈或支鏈且包含1至6個，較佳1至4個且尤其較佳1至3個碳原子。較佳實例包括甲基羰基胺基、乙基羰基胺基、正丙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、第三丁基羰基胺基、正戊基羰基胺基及正己基羰基胺基。

C_1 - C_6 烷基磺醯基：術語 C_1 - C_6 烷基表示經由磺醯基(SO_2)與苯基或吡啶基鍵聯之直鏈或支鏈烷基。 C_1 - C_6 烷基具有1至6個，較佳1至4個且尤其較佳1至3個碳原子。較佳實例包括甲基磺醯基、乙基磺醯基、正丙基磺醯基、異丙基磺醯基、第三丁基磺醯基、正戊基磺醯基及正己基磺醯基。

C_1 - C_6 烷基磺醯基胺基為經由胺基與苯基或吡啶基鍵聯之 C_1 - C_6 烷基磺醯基。對於 C_1 - C_6 烷基磺醯基而言，參見相應定義。較佳實例包括甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基、正丙基磺醯基胺基、異丙基磺醯基胺基、第三丁基磺醯基胺基、正戊基磺醯基胺基及正己基磺醯基胺基。

C_1 - C_6 烷基硫基：術語 C_1 - C_6 烷基表示經由硫基(-S-)與苯基

或吡啶基鍵聯之直鏈或支鏈烷基。C₁-C₆烷基具有1至6個，較佳1至4個且尤其較佳1至3個碳原子。較佳實例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、第三丁硫基、正戊硫基及正己硫基。

C₆-C₁₀芳基胺基羰基為經由羰基鍵聯之芳基胺基。較佳實例包括苯基胺基羰基及萘基胺基羰基。

C₆-C₁₀芳基羰基胺基為經由胺基鍵聯之芳基羰基。較佳實例包括苯基羰基胺基及萘基羰基胺基。

鹵素為氟、氯、溴及碘。較佳為氟、氯、溴，且尤其較佳為氟及氯。

雜芳基為具有5至10個環原子及至多5個來自S、O及/或N系列之雜原子的芳族單環或雙環基團。較佳為具有至多4個雜原子之5至6員雜芳基。雜芳基可經由碳或氮原子鍵結。較佳實例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基及異喹啉基。

6員雜芳基為具有6個環原子及至多2個氮原子之芳族基團。雜芳基係經由碳原子鍵結。較佳實例包括吡啶基、嘧啶基、噻嗪基及吡嗪基。

雜芳基胺基羰基為經由羰基鍵聯之雜芳基胺基。對於雜芳基而言，參見相應定義。較佳實例包括噻吩基胺基羰基、呋喃基胺基羰基、吡咯基胺基羰基、噻唑基胺基羰基、噁唑基胺基羰基、咪唑基胺基羰基、四唑基胺基羰基。

熟習此項技術者將顯而易見，本發明化合物之一些實施例可呈互變異構形式或立體異構形式(對映異構體、非對映異構體、外消旋體、其混合物等)，其(例如)視取代模式而存在。可以已知方式自對映異構體及/或非對映異構體之該等混合物分離立體化學純組份。

本發明化合物之一些實施例亦可轉化為生理學上可接受之鹽。

本文採用之片語"醫藥學上可接受"係指在合理醫療判斷範疇內適於與人類及動物組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型，其與合理效益/風險比相稱。

本發明化合物之該等生理學上可接受之鹽包括與無機酸、羧酸及磺酸形成之鹽，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸及苯甲酸之鹽，例如為酸加成鹽形式。

本發明之該等實施例之生理學上可接受之鹽亦可包括與習知鹼形成之鹽，諸如(藉由實例之方式且較佳為)鹼金屬鹽(例如，鈉及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如，鈣及鎂鹽)及氨、具有1至16個C原子之有機胺，諸如(藉由實例之方式且較佳為)乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲基胺基乙醇、普魯卡因(procaine)、二苯甲胺、N-甲基-嗎啉、脫氫

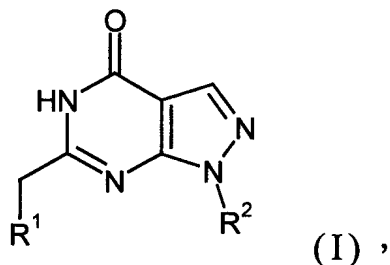
松香胺、精胺酸、離胺酸、乙二胺及甲基哌啶。

本發明化合物之一些實施例可形成溶劑合物。出於本發明之目的，術語"溶劑合物"係指以固態或液態與溶劑分子形成複合物之彼等化合物形式。水合物為溶劑合物之特定形式，其中與水發生配位。通常，溶劑合物為主體分子(化合物分子)與溶劑分子的結晶複合物。溶劑分子併入主體晶格中。溶劑分子可(但非必需)藉由配位與主體分子連接。溶劑合物亦可由本發明化合物之鹽形式形成。最引人關注之醫藥學上可接受之溶劑合物包括與乙醇形成之水合物或溶劑合物。

具有相同藥效基團且因此提供生物等效藥理學作用之本發明化合物的衍生物可認為係本發明之該化合物之亞屬形式。

本發明化合物可根據WO 04099210(尤其第9頁，最後一段至第14頁，第8列，其以引用的方式併入)所述製備。可自其實驗部分取得特定程序。

本發明之特定及獨立實施例EA係指特徵為通式I之化合物：



其中：

R¹

為苯基或吡啶基，其中任一者經1至4個，較佳1至3個取代基X取代；

且其中選項在於苯基或吡啶基每一者另外可經至多3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羥基羰基、氰基、三氟甲基、胺基、硝基、羥基、C₁-C₆烷基胺基、鹵素、C₆-C₁₀芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基羰基胺基、C₁-C₆烷基胺基羰基、C₁-C₆烷氧羰基、C₆-C₁₀芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆烷硫基，

其中C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基胺基、C₆-C₁₀芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基羰基胺基、C₁-C₆烷基胺基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₆-C₁₀芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基及C₁-C₆烷硫基中之每一者視情況經1至3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：羥基、氰基、鹵素、羥基羰基及式-NR³R⁴之基團，

X

彼此獨立地選自C₂-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，其中C₂-C₆烷基及C₁-C₆烷氧基經至少二次鹵化至高達全鹵化且鹵素原子係選自氟、氯及溴之群，較佳為氟，藉此至少構成關於苯基或吡啶基之鍵聯的β位置之C原子經至少1次或更佳至少兩次鹵化；

R^2

為苯基或雜芳基，其中苯基經1至3個基團取代且雜芳基視情況經1至3個基團取代，在各狀況下該等基團彼此獨立地選自以下基團之群：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羥基羰基、氰基、三氟甲基、胺基、硝基、羥基、C₁-C₆烷基胺基、鹵素、C₆-C₁₀芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基羰基胺基、C₁-C₆烷基胺基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₆-C₁₀芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基及C₁-C₆烷硫基，

其中C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基胺基、C₆-C₁₀芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基羰基胺基、C₁-C₆烷基胺基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₆-C₁₀芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基及C₁-C₆烷硫基中之每一者視情況經1至3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：羥基、氰基、鹵素、羥基羰基及式-NR³R⁴之基團，

 R^3

為氫或C₁-C₆烷基，

且R⁴

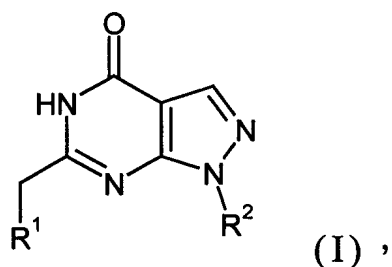
為氫或C₁-C₆烷基，

或R³及R⁴與其所鍵結之氮原子一起為5至8員雜環基，

及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或其溶劑合物。

本發明之另一特定及獨立實施例EB係指特徵為通式I之

化合物：



其中：

R^1

為苯基或吡啶基，其中任一者經1至3個取代基X取代；且其中選項在於苯基或吡啶基每一者另外可經至多3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、氟基、三氟甲基、硝基、鹵素、C₆-C₁₀芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基羰基胺基、C₁-C₆烷基胺基羰基、C₆-C₁₀芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆烷基硫基，

其中C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基羰基胺基、C₁-C₆烷基胺基羰基、C₆-C₁₀芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基及C₁-C₆烷基硫基中之每一者視情況經1至3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：羥基、氟基、鹵素及式-NR³R⁴之基團，

X

彼此獨立地選自C₂-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，其中C₂-C₆烷

基及 C₁-C₆ 烷氧基經至少二次鹵化至高達全鹵化且鹵素原子係選自氟、氯及溴之群，較佳為氟，藉此至少構成關於苯基或吡啶基之鍵聯的β位置之C原子經至少1次或更佳至少兩次鹵化；

R²

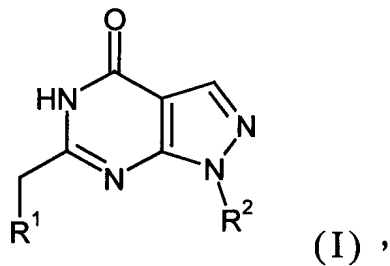
為苯基或雜芳基，其中苯基經1至3個基團取代且雜芳基視情況經1至3個基團取代，在各狀況下該等基團彼此獨立地選自以下基團之群：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、羥基羰基、氰基、三氟甲基、胺基、硝基、羥基、C₁-C₆ 烷基胺基、鹵素、C₁-C₆ 烷基羰基胺基、C₁-C₆ 烷基胺基羰基、C₁-C₆ 烷基磺醯基胺基、C₁-C₆ 烷基磺醯基及C₁-C₆ 烷硫基，

其中C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基胺基、C₆-C₁₀ 芳基羰基胺基、C₁-C₆ 烷基羰基胺基、C₁-C₆ 烷基胺基羰基、C₁-C₆ 烷基磺醯基胺基、C₁-C₆ 烷基磺醯基及C₁-C₆ 烷硫基中之每一者視情況經1至3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：羥基、氰基、鹵素及式-NR³R⁴之基團，

且其餘特徵係如針對實施例EA所定義

及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或其溶劑合物。

本發明之另一特定及獨立實施例EC係指特徵為通式I之化合物：



其中：

R^1

為苯基或吡啶基，其中任一者經1至3個取代基X取代；
且其中選項在於苯基或吡啶基每一者另外可經至多3個彼此獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、三氟甲基、鹵素之群的基團取代，

X

彼此獨立地選自 C_2 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基，其中 C_2 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 烷氧基經至少二次鹵化至高達全鹵化且鹵素原子係選自氟、氯及溴之群，較佳為氟，藉此至少構成關於苯基或吡啶基之鍵聯的 β 位置之C原子經至少1次或更佳至少兩次鹵化；

R^2

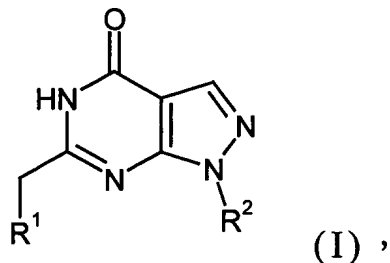
為苯基或吡啶基，其中苯基經1至3個基團取代且雜芳基視情況經1至3個基團取代，在各狀況下該等基團彼此獨立地選自以下基團之群： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、三氟甲基、鹵素及 C_1 - C_6 烷硫基，

其中 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及 C_1 - C_6 烷硫基各自視情況經1至3個鹵素基團取代，

且其餘特徵係如針對實施例EA所定義

及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或其溶劑合物。

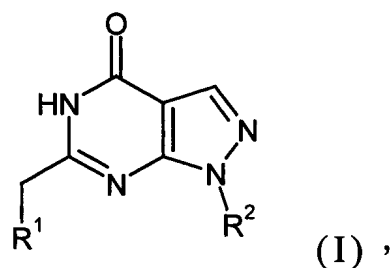
本發明之另一特定及獨立實施例ED係指特徵為通式I之化合物：



其中：

R^1 為苯基或吡啶基，其中任一者經1至3個X取代，而X為 C_2-C_6 烷基，較佳為 C_2 烷基，其中 C_2-C_6 烷基及/或苯基或 C_2-C_6 烷基及/或吡啶基之其他可選取代模式且其餘特徵係如實施例EA、EB或EC之任一者中所定義；及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或其溶劑合物。

本發明之另一特定及獨立實施例EE係指特徵為通式I之化合物：

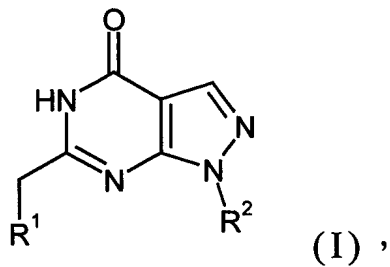


其中：

R^1 為苯基或吡啶基，其中任一者經1至3個X取代，而X為 C_1-C_6 烷氧基，較佳為 C_1 烷氧基，其中 C_1-C_6 烷氧基及/或苯基或 C_1-C_6 烷氧基及/或吡啶基之其他可選取代模式

且其餘特徵係如針對實施例EA或EB之任一者所定義；
及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或其溶劑合物。

本發明之另一特定及獨立實施例EF係指特徵為通式I之
化合物：



其中：

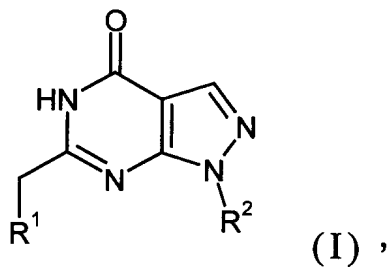
R¹

為苯基或吡啶基，其中任一者必需經1至3個X取代，而
X為經至少2個，較佳2至6個選自氟、氯及溴之群的鹵素
原子(較佳為氟取代基)取代之C₁-C₆烷氧基，藉此較佳至
少構成關於苯基或吡啶基之鍵聯的β位置之C原子經至少
1次或更佳至少2次鹵化；

且其中選項在於苯基或吡啶基每一者另外可經至多3個
彼此獨立地選自C₁-C₆烷基、三氟甲基、鹵素之群的基
團取代，

且其餘特徵係如請求項EA、EB、EC或EE中所定義；及/
或其醫藥學上可接受之鹽及/或其溶劑合物。

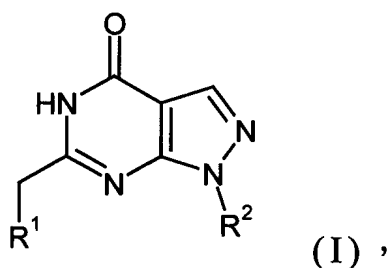
本發明之另一特定及獨立實施例EG係指特徵為通式I之
化合物：



其中：

R^1 及 R^2 如針對前述實施例EA、EB、EC、ED、EE或EF中之任一者所定義且對於 R^1 而言，1至3個基準取代基X處之取代模式為至少2個，更佳3個氟取代基，藉此較佳至少構成關於苯基或吡啶基之鍵聯之 β 位置的C原子經至少1次或更佳至少2次鹵化；及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或其溶劑合物。

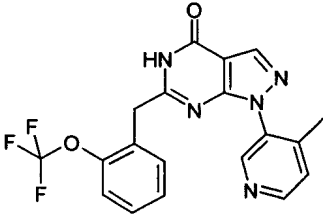
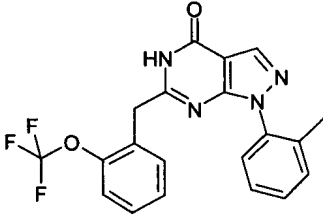
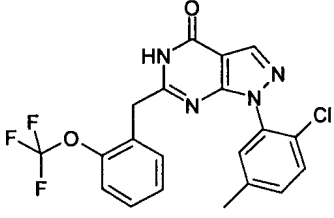
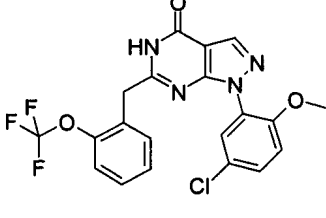
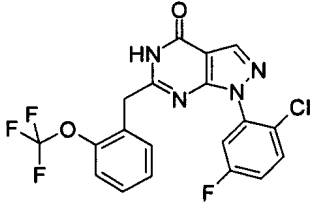
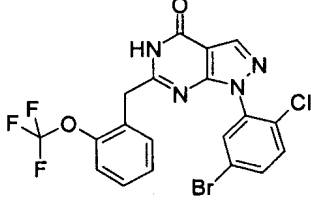
本發明之另一特定及獨立實施例EH係指特徵為通式I之化合物：

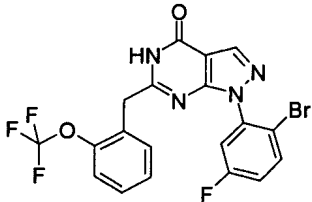
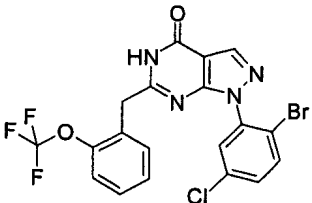
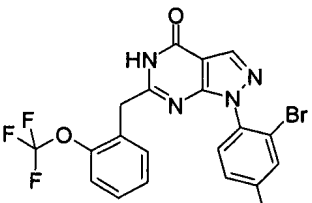
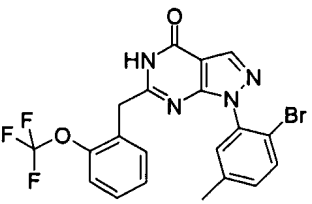
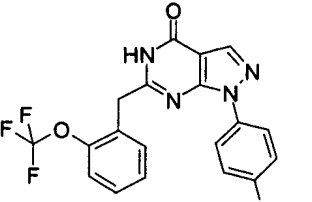
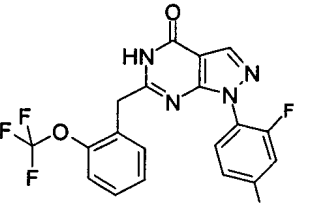
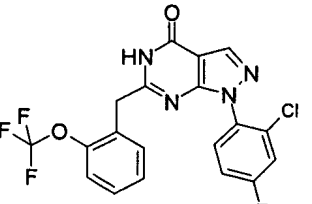


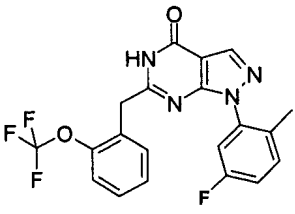
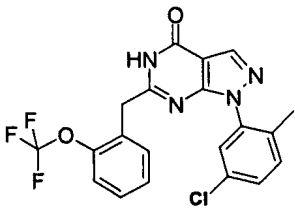
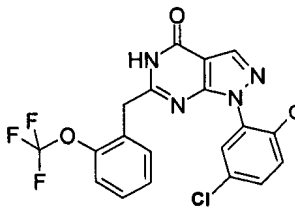
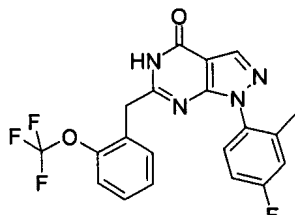
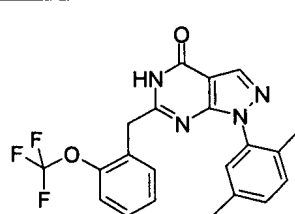
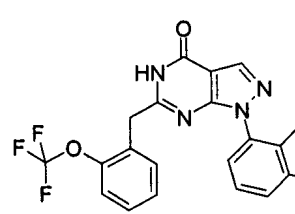
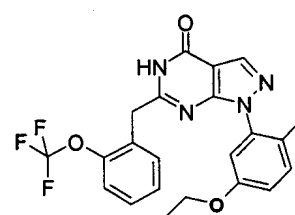
其中：

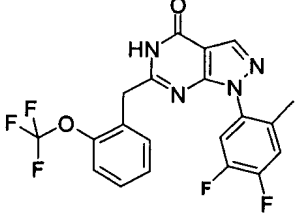
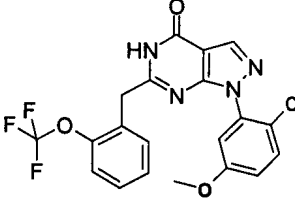
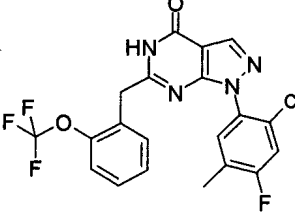
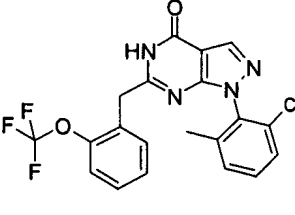
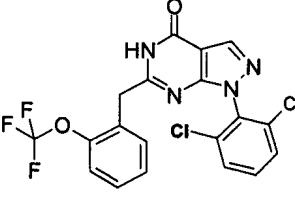
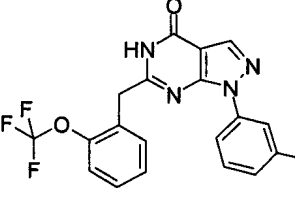
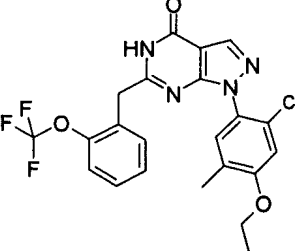
R^1 及 R^2 係如針對前述實施例EA、EB、EC、ED、EE、EF或EG中之任一者所定義，其中 R^1 如實施例1至5中任一者所定義經苯基取代，較佳為2-三氟甲氧基苯基；及/或其醫藥學上可接受之鹽及/或其溶劑合物。

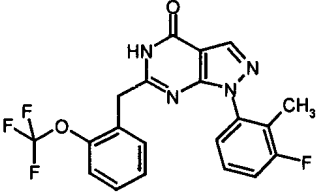
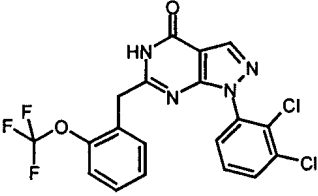
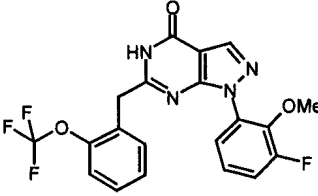
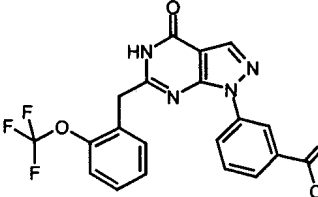
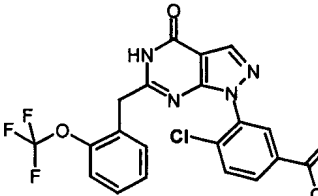
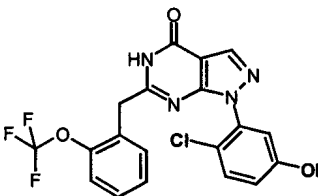
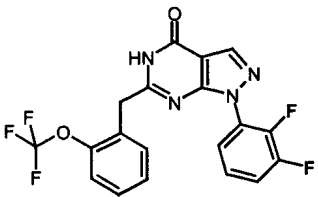
本發明之較佳實施例為以下化合物，藉此認為各單一化合物係本發明之特定及獨立態樣。

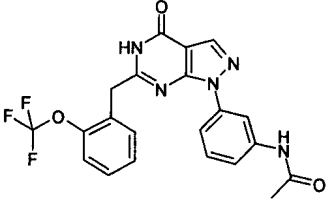
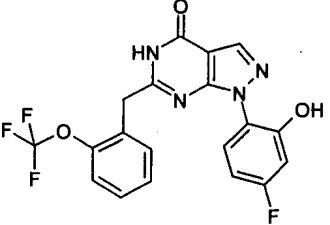
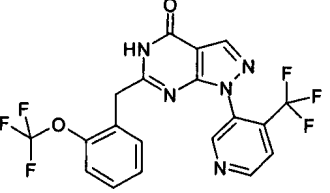
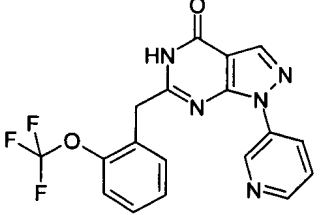
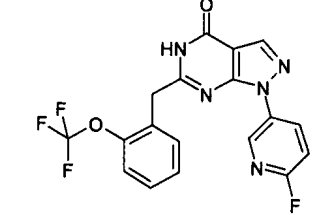
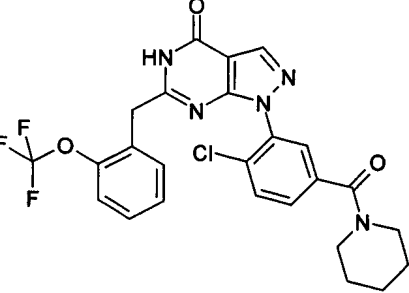
化合物	結構	名稱
1		1-(4-甲基-吡啶-3-基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮
2		1-鄰甲苯基-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮
3		1-(2-氯-5-甲基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮
4		1-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮
5		1-(2-氯-5-氟-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮
6		1-(5-溴-2-氯-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮

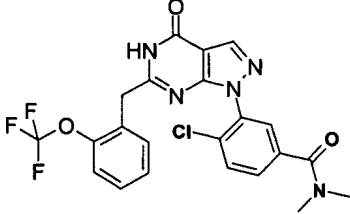
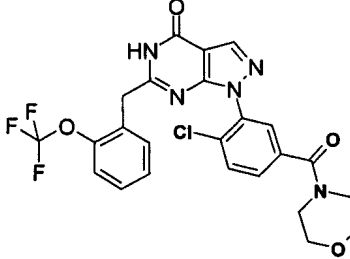
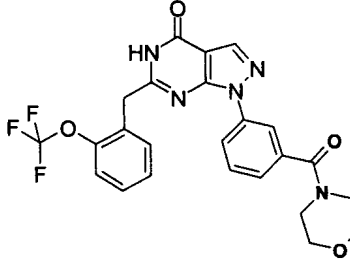
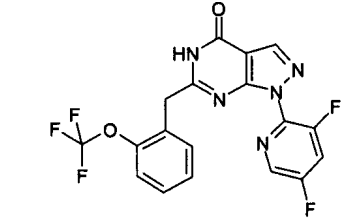
7		1-(2-溴-5-氟-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮
8		1-(2-溴-5-氯-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮
9		1-(2-溴-4-氟-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮
10		1-(2-溴-5-甲基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮
11		1-(4-氟-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮
12		1-(2,4-二氟-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮
13		1-(2-氯-4-氟-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮

14		1-(5-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
15		1-(5-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
16		1-(2,5-二氯-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
17		1-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
18		1-(2,5-二甲基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
19		1-(2,3-二甲基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
20		1-(2-氯-5-乙氧基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

21		1-(4,5-二氟-2-甲基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
22		1-(2-氯-5-甲氧基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
23		1-(2-氯-4-氟-5-甲基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
24		1-(2-氯-6-甲基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
25		1-(2,6-二氯-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
26		1-(3-氟-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
27		1-(2-氯-4-乙氧基-5-甲基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

28		1-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
29		1-(2,3-二氯-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
30		1-(2-甲氧基,3-氟-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
30-1		1-(3-羧基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
30-2		1-(2-氯-5-羧基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
30-3		1-(2-氯-5-羥基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
30-4		1-(2,3-二氟-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

30-5		1-(3-乙醯胺基-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
31		1-(2-羥基,4-氟-苯基)-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
32		6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1-(4-三氟甲氧基-吡啶-3-基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
33		6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1-(吡啶-3-基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
34		6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1-(4-氟-吡啶-3-基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
35		1-[2-氯-5-(哌啶-1-羰基)-苯基]-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

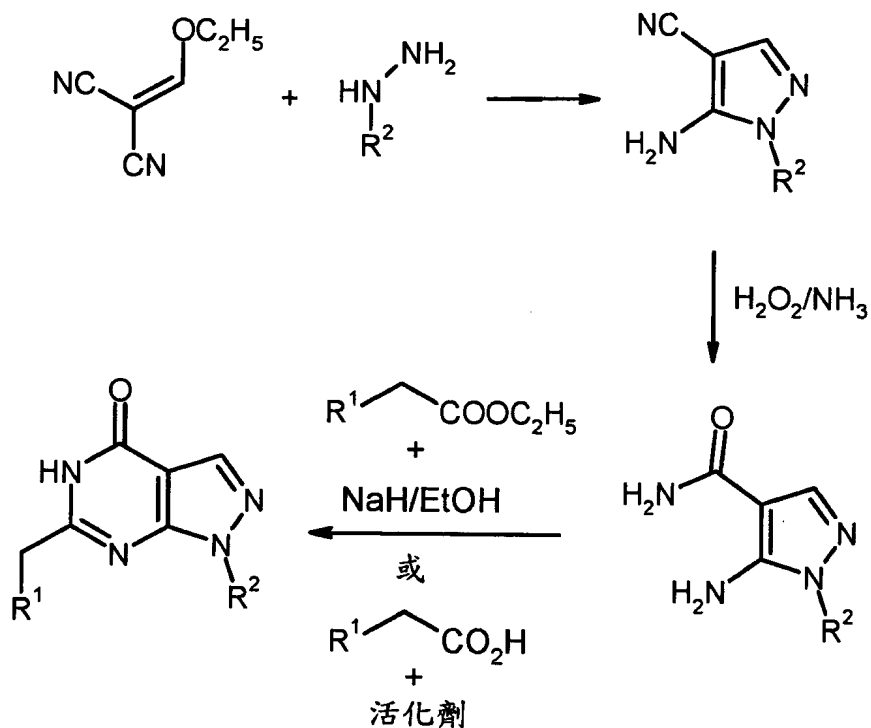
36		1-[2-氯-5-(二甲基胺基-羰基)-苯基]-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
37		1-[2-氯-5-(N-嗎啉基-羰基)-苯基]-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
38		1-[3-(N-嗎啉基-羰基)-苯基]-6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮
39		6-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-1-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-1,5-二氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

及/或各化合物之其醫藥學上可接受之鹽及/或其溶劑合物(若適當)。

製造

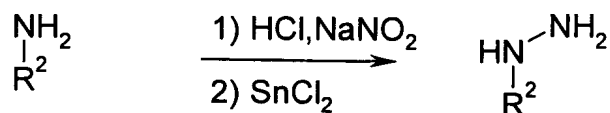
以下流程將說明藉助於實例製造本發明化合物之方法：

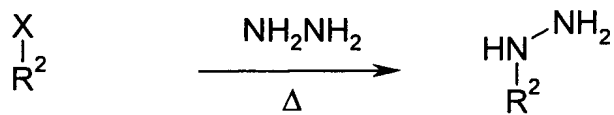
流程



使2-乙氧基亞甲基-丙二腈與單取代之胼縮合形成5-氨基-1H-吡唑-4-腈。將雜環轉化為相應醯胺。最終，與羧酸酯或羧酸反應得到作為最終產物之吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 [參見(例如)A. Miyashita等人, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1309ff]。

可藉由形成重氮鹽且隨後還原或另外藉由在相應鹵化物衍生物上親核置換來製備單取代之胼衍生物 [參見(例如)I. Hunsberger等人, *Journal of Organic Chemistry* **1956**, *21*, 394-399; T. J. Fleck等人, *Organic Process Research & Development* **2006**, *10*(2), 334-338]。





X = F, Cl, Br, I

製備吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-酮之其他方法為已知的且同樣可用於合成本發明之化合物(參見(例如): P. Schmidt等人, *Helvetica Chimica Acta* 1962, 189, 1620ff.)。

治療方法

本發明化合物展示不可預測之有價值範圍內的藥理學作用。其特徵尤其為抑制PDE9A。

詳言之, 本發明化合物鑒於抑制或調控PDE9家族或其他PDE家族內之特定成員來展示良好選擇性概況, 優選(選擇性)為PDE9A抑制。

舉例而言(但不欲為限制), 現將提及本發明之PDE 9A抑制化合物針對PDE1C之選擇性。Bingham等人(*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006, 350, 25-32)描述PDE1C在人類組織中之表現模式。PDE1C在心臟組織中, 隨後在睪丸及腔靜脈中具有最高表現。

綜合考慮PDE1C之生理學作用及本發明之態樣(亦即發現可用於治療認為抑制PDE9為有利之病況的化合物或可用於治療認知障礙(尤其阿茲海默氏症)之化合物), 應瞭解針對安全性衡量之功效看似為表徵本發明化合物之特徵。

亦將認可對於本發明化合物具有良好安全性概況之推測。

如前文所提及，本發明係關於認為係磷酸二酯酶9A之有效及選擇性抑制劑且可用於研發藥物之化合物。該等藥物較佳將用於治療PDE9A之抑制可發展對患者有利之治療、預防或疾病改善作用之疾病。

與化合物之作用模式無關，以本發明化合物作為活性成份之較佳藥物將用於治療、預防或改善感知、注意力、認知、學習或記憶，如彼等尤其出現於諸如輕度認知障礙、年齡相關性學習及記憶障礙、年齡相關性記憶缺失、血管型癡呆、顱腦創傷、中風、中風後發生之癡呆(中風後癡呆)、創傷後癡呆、一般注意力障礙、具有學習及記憶問題之兒童的注意力障礙、阿茲海默氏症、路易體癡呆(Lewy body dementia)、前葉退化之癡呆(包括皮克氏症候群(Pick's syndrome)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、進行性核麻痺)、皮質基底核退化之癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、亨廷頓氏症(Huntington's disease)、多發性硬化症、丘腦退化、克羅伊茨費爾特-雅各布癡呆(Creutzfeldt-Jacob dementia)、HIV癡呆、癡呆或柯薩可夫氏精神病(Korsakoff's psychosis)之精神分裂症的情況/疾病/症候群。

本發明之另一態樣係關於治療睡眠障礙(如失眠症或發作性睡病)、雙極症、代謝症候群、肥胖、糖尿病(包括1型或2型糖尿病)、高血糖症、血脂異常、葡萄糖耐受異常，或睪丸、大腦、小腸、骨骼肌、心臟、肺、胸腺或脾臟之疾病或藉由PDE9A調節影響之另一疾病。

較佳病況為阿茲海默氏症，其過程藉由使用本發明化合物受到對患者有利之影響。

本發明化合物之用途較佳係用於治療、改善及/或預防本文所述之病況，較佳用於其治療，更佳用於症狀治療。

醫藥組合物

供投與之藥物包含治療有效量之式(I)化合物。"治療有效量"意謂若藥物經由適於患者病況之適當方案施用，則該式(I)化合物之量將足以有效治療、預防或減緩相應疾病之進展，或改善罹患該疾病之患者的狀況。事實是單一療法中之"治療有效量"將不同於具有另一藥物之組合療法中的"治療有效量"。

可每天施用之通式(I)化合物之劑量範圍一般為0.1至5000 mg，較佳0.1至1000 mg，較佳2至500 mg，更佳5至250 mg，最佳10至100 mg。劑量單位(例如，錠劑)較佳含有介於2與250 mg之間，尤其較佳介於10與100 mg之間的本發明化合物。

實際醫藥有效之量或治療劑量當然將視彼等熟習此項技術者已知之因素而定，該等因素係諸如患者之年齡、體重、性別或其他狀況、投藥途徑、疾病嚴重程度及其類似因素。

本發明化合物可藉由經口、非經腸(靜脈內、肌肉內等)、鼻內、舌下、吸入、鞘內、局部或直腸途徑投與。投與式(I)化合物之合適製劑包括(例如)貼片、錠劑、膠囊、藥丸、丸粒、糖衣藥丸、散劑、片劑、栓劑、液體製

劑(諸如溶液、懸浮液、乳液、滴劑、糖漿、醃劑)或氣態製劑(諸如氣溶膠、噴霧)及其類似物。醫藥活性化合物之含量總體上應在0.05至90重量%，較佳0.1至50重量%組合物之範圍內。合適錠劑可(例如)藉由使活性物質與已知賦形劑(例如，惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、磷酸鈣或乳糖)、崩解劑(諸如，玉米澱粉或褐藻酸)、黏合劑(諸如，澱粉或明膠)、潤滑劑(諸如，硬脂酸鎂或滑石粉)及/或用於延遲釋放之試劑(諸如，羧甲基纖維素、酞酸醋酸纖維素或聚乙酸乙烯酯)混合來獲得。錠劑亦可包含若干層。

因此可藉由以通常用於錠劑塗層之物質(例如，可力酮(collidone)或蟲膠、阿拉伯膠、滑石粉、二氧化鈦或糖)塗覆類似於錠劑製備之核心來製備包衣錠劑。為實現延遲釋放或防止不相容，核心亦可由多個層組成。類似地，錠劑塗層可由多個層組成以實現延遲釋放(可能使用上文提及用於錠劑之賦形劑)。

含有本發明之活性物質或其組合的糖漿或醃劑可另外含有甜味劑(諸如，糖精、賽克拉美(cyclamate)、甘油或糖)及風味增強劑(例如，芳香劑，諸如香蘭素或橙提取物)。其亦可含有懸浮液佐劑或增稠劑，諸如羧基甲基纖維素鈉、濕潤劑(諸如，脂肪醇與氧化乙烯之縮合產物)或防腐劑(諸如，對羥基苯甲酸鹽)。

溶液係以一般方式製備，例如添加等張劑、防腐劑(諸如，對羥基苯甲酸鹽)或穩定劑(諸如乙二胺四乙酸之鈣金屬鹽)，視情況使用乳化劑及/或分散劑，而若將水用作稀

釋劑，則(例如)可視情況將有機溶劑用作增溶劑或溶解助劑，且可將溶液轉移至注射小瓶或安瓿或輸注瓶中。

含有一或多種活性物質或其組合之膠囊可(例如)藉由使活性物質與惰性載劑(諸如，乳糖或山梨糖醇)混合且將其封裝入明膠膠囊中來製備。

合適栓劑可(例如)藉由與為此目的提供之載劑(諸如，中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物)混合來製備。

可使用之賦形劑包括(例如)水、醫藥學上可接受之有機溶劑(諸如，石蠟(例如，石油餾份)、植物油(例如，花生或芝麻油)、單或多官能醇(例如，乙醇或甘油))、載劑(諸如天然礦粉(例如，高嶺土、黏土、滑石粉、白堊)、合成礦粉(例如，高度分散之矽酸及矽酸鹽)、糖(例如，蔗糖、乳糖及葡萄糖))、乳化劑(例如，木質素、亞硫酸鹽廢液、甲基纖維素、澱粉及聚乙烯吡咯啉酮)及潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石粉、硬脂酸及月桂基硫酸鈉)。

對於經口使用而言，錠劑除指定之載劑外可明顯含有添加劑(諸如，檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸二鈣)以及各種添加物質(諸如，澱粉(較佳馬鈴薯澱粉)、明膠及其類似物)。亦可使用諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉之潤滑劑來製造錠劑。在水性懸浮液之狀況下，活性物質可與除上文所述賦形劑之外的各種風味增強劑或染色劑組合。

本發明化合物之劑量無疑高度取決於投藥方法及所治療之疾病。當藉由吸入投與時，式(I)化合物特徵為即使在微克範圍內之劑量下亦具有高效能。式(I)化合物亦可在高於

微克範圍內有效使用。舉例而言，劑量又可在公克範圍內。

與其他活性物質之組合

在另一態樣中，本發明係關於上文所述之原樣醫藥調配物，特徵在於其含有式I化合物。

本發明之另一態樣係關於至少一種式(I)化合物與選自以下各物之群的另一化合物之組合：(例如) β 分泌酶抑制劑； γ 分泌酶抑制劑；澱粉樣蛋白凝集抑制劑，諸如阿折蒙德(alzhemed)；直接或間接作用之腦保護及/或疾病改善物質；抗氧化劑，諸如維生素E或銀杏內酯；消炎物質，諸如Cox抑制劑、另外或排他性地具有降 AB 特性之NSAID；HMG-CoA還原酶抑制劑(士他汀)；乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如多奈哌齊(donepezil)、雷斯替明(rivastigmine)、他克林(tacrine)、加蘭他敏(galantamine)；NMDA受體拮抗劑，諸如美金胺(memantine)；AMPA受體促效劑；AMPA受體正調節劑、AMPkine、單胺受體再吸收抑制劑、調節神經傳遞素濃度或釋放之物質；誘發生長激素分泌之物質，諸如甲磺酸依達比星(ibutamoren mesylate)及卡莫瑞林(capromorelin)；CB-1受體拮抗劑或反向促效劑；抗生素，諸如米諾環素(minocyclin)或利福平(rifampicin)；PDE2、PDE4、PDE5、PDE10抑制劑、GABAA受體反向促效劑、GABAA受體拮抗劑、煙鹼酸受體促效劑或部分促效劑或正調節劑、 $\alpha 4\beta 2$ 煙鹼酸受體促效劑或部分促效劑或正調節劑、 $\alpha 7$ 煙鹼酸受體促效劑或部分促效劑或正調節劑。

劑；組織胺H3拮抗劑、5-HT₄促效劑或部分促效劑、5HT₆拮抗劑、 α ₂-腎上腺素受體拮抗劑、鈣拮抗劑、蕁毒鹼受體M₁促效劑或部分促效劑或正調節劑、蕁毒鹼受體M₂拮抗劑、蕁毒鹼受體M₄拮抗劑、代謝型麩胺酸受體5正調節劑及以本發明化合物之功效及/或安全性增加及/或非所要副作用減少之方式調節受體或酶之其他物質。

本發明進一步係關於醫藥組合物，其含有一或多種，較佳一種活性物質(其係選自本發明化合物及/或相應鹽)以及一或多種，較佳一種活性物質(選自阿折蒙德、維生素E、銀杏內酯、多奈哌齊、雷斯替明、他克林、加蘭他敏、美金胺、甲磺酸依達比星、卡莫瑞林、米諾環素及/或利福平)，以及視情況一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

本發明化合物亦可與免疫療法(諸如，以Abeta或其部分主動免疫或以人源化抗-Abeta抗體或奈米抗體被動免疫)組合用於治療上述疾病及病況。

本發明之組合可以同一劑型同時提供(亦即，為組合製劑形式)，例如可將兩種組份併入一個錠劑(例如，併入該錠劑之不同層中)。組合亦可以自由組合形式單獨提供，亦即本發明化合物提供於一劑型中且一或多種上述組合搭配物提供於另一劑型中。此等兩種劑型可為均等劑型，例如兩個錠劑之共同投與形式，一者含有治療有效量之本發明化合物且一者含有治療有效量之上述組合搭配物。若需要，則亦可組合不同投藥形式。可提供任何類型之合適投藥形式。

本發明化合物或其生理學上可接受之鹽以及另一活性物質可同時使用或以交叉時間(但時間上尤其接近)使用。若同時投與，則兩種活性物質係一起向患者投與；若以交叉時間投與，則兩種活性物質係在小於或等於12 h，尤其小於或等於6 h之時期內相繼向患者投與。

劑量或投藥形式不限，在本發明內容中可使用任何合適劑型。具體而言，劑型可選自固體製劑，諸如貼片、錠劑、膠囊、藥丸、丸粒、糖衣藥丸、散劑、片劑、栓劑、液體製劑(諸如溶液、懸浮液、乳液、滴劑、糖漿、醃劑)或氣態製劑(諸如氣溶膠、噴霧)及其類似物。

劑型經有利地調配為劑量單位，各劑量單位適於提供所存在之各活性組份的單獨劑量。視投藥途徑及劑型來選擇成份。

上述組合搭配物之劑量適當地最低為通常推薦劑量之1/5至高達通常推薦劑量之1/1。

劑型係每天1、2、3或4次向患者投與。較佳地，本發明化合物每天投與3次或較少次數，更佳每天投與1次或2次。

根據本段內容，本發明之一特定態樣為由本發明化合物(尤其鑒於矩陣I、II或III之前述實施例中之任一者、或實施例EA、EB、EC、ED、EF、EG、EH中之任一者或個別指定化合物)以及另一治療有效化合物(其較佳選自以下各物之群： β 分泌酶抑制劑； γ 分泌酶抑制劑；澱粉樣蛋白凝集抑制劑；直接或間接作用之腦保護及/或疾病改善物

質；抗氧化劑；消炎物質；HMG-CoA還原酶抑制劑，士他汀；乙醯膽鹼酯酶抑制劑、NMDA受體拮抗劑；AMPA受體促效劑；AMPA受體正調節劑、AMPkine、單胺受體再吸收抑制劑、調節神經傳遞素濃度或釋放之物質；調節生長激素分泌之物質；CB-1受體拮抗劑或反向促效劑；抗生素；PDE2、PDE4、PDE5、PDE10抑制劑、GABAA受體反向促效劑、GABAA受體拮抗劑、煙鹼酸受體促效劑或部分促效劑或正調節劑、 $\alpha 4\beta 2$ 煙鹼酸受體促效劑或部分促效劑或正調節劑、 $\alpha 7$ 煙鹼酸受體促效劑或部分促效劑或正調節劑；組織胺H3拮抗劑、5-HT₄促效劑或部分促效劑、5HT-6拮抗劑、 $\alpha 2$ -腎上腺素受體拮抗劑、鈣拮抗劑、蕁毒鹼受體M1促效劑或部分促效劑或正調節劑、蕁毒鹼受體M2拮抗劑、蕁毒鹼受體M4拮抗、代謝型麩胺酸受體5正調節劑及/或以本發明化合物之功效及/或安全性增加及/或非所要副作用減少之方式調節受體或酶之其他物質)組成之藥劑或使用其之藥劑，該藥劑係用於製備用以治療尤其本文所述之疾病的藥物。

實例

醫藥組合物

醫藥調配物之以下實例說明本發明而不限制其範疇：

現將描述調配物之一些實例，其中術語"活性物質"表示一或多種本發明化合物，包括其鹽。在具有一或多種其他活性物質之前述組合中之一者的狀況下，術語"活性物質"亦包括其他活性物質。

實例 A

含有 100 mg 活性物質之錠劑

組合物：

1 個錠劑含有：

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

實例 B

含有 150 mg 活性物質之錠劑

組合物：

1 個錠劑含有：

活性物質	150.0 mg
粉狀乳糖	89.0 mg
玉米澱粉	40.0 mg
矽膠	10.0 mg
聚乙烯吡咯啶酮	10.0 mg
硬脂酸鎂	<u>1.0 mg</u>
	300.0 mg

實例 C

含有 150 mg 活性物質之硬明膠膠囊

1 個膠囊含有：

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

膠囊外殼：尺寸為1之硬明膠膠囊。

實例 D

含有 150 mg 活性物質之栓劑

1個栓劑含有：

活性物質	150.0 mg
聚乙二醇1500	550.0 mg
聚乙二醇6000	460.0 mg
聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單硬脂酸酯	<u>840.0 mg</u>
	2,000.0 mg

實例 E

含有 10 mg 活性物質之安瓿

組合物：

活性物質	10.0 mg
0.01 N 鹽酸(適量)	
二次蒸餾水	補足 2.0 ml

實例 F

含有 50 mg 活性物質之安瓿

組合物：

活性物質	50.0 mg
------	---------

0.01 N鹽酸(適量)

二次蒸餾水 補足 10.0 ml

任何上述調配物之製備可根據以下標準程序進行。

生物學檢定

本發明化合物之活體外作用可由以下生物學檢定展示。

PDE檢定方案：

PDE酶促活性檢定一般根據製造商方案作為SPA進行(Amersham Biosciences, 產品號: TRKQ 7100)。使用所關注之表現人類PDE之SF 9細胞的溶胞物(具有補充有蛋白酶抑制劑之1% Triton X-100之PBS, 藉由在13,000 rpm下離心30 min來移除細胞碎片)作為酶來源。檢定中所包括之總蛋白質量視SF9細胞之傳染性及產生功效而變化且在0.1-100 ng範圍內。

一般而言, 檢定條件係如下:

- 總檢定體積: 40 μ l
- 蛋白質量: 0.1-50 ng
- 受質濃度(cGMP或cAMP): 20 nM; \sim 1 mCi/l
- 培育時間: 在室溫下60 min
- 最終DMSO濃度: 1%

檢定係以384孔形式來進行。將測試試劑以及酶及受質於檢定緩衝液中稀釋。檢定緩衝液含有50 mM Tris、8.3 mM MgCl₂、1.7 mM EGTA、0.1 % BSA、0.05 % Tween 20; 將檢定緩衝液之pH值調控至7.5。在分析PDE1C活性之狀況下, 檢定緩衝液中包括50 nM鈣調蛋白及3 mM

CaCl₂。在分析PDE9活性之狀況下，藉由施用PDE9特定抑制劑(例如，WO 2004/099210之化合物)使反應停止。以cAMP作為受質分析PDE1C，且以cGMP作為受質分析PDE9。

抑制百分比之計算：

正對照(減去負對照=背景)之活性係設定為100%且在測試化合物存在下之活性係相對於此等100%來表示。

在此設定內，高於100%之抑制可能係由於檢定內正對照之變化性質，然而在此狀況下所報導之抑制百分比已調整為100%。

IC₅₀之計算：

可以習知方式計算IC₅₀，最終藉助於GraphPadPrism或其他合適軟體設定正對照為100且負對照為0。對於IC₅₀計算而言，一般選擇測試化合物(受質)之8次稀釋物且根據前述方案來測試。

為了說明本發明化合物之藥理學特性，以下給出其一些說明性及代表性實例，不認為該等實例為限制性的。

實例編號	PDE9A在 10 μm下之 抑制%*	IC ₅₀ PDE9A (nm)*	選擇性*=IC ₅₀ PDE 1C/IC ₅₀ PDE9A (皆為nm)
1	99	介於10與500之間	39
2	98	介於10與500之間	14
3	95	介於10與500之間	4
4	102	介於10與500之間	88
5	96	介於10與500之間	7

6	88	介於10與500之間	112
7	91	介於10與500之間	9
8	93	介於10與500之間	21
9	90	介於10與500之間	6
10	88	超過500	7
11	47	超過500	21
12	102	介於10與500之間	8
13	96	介於10與500之間	10
14	95	介於10與500之間	14
15	94	介於10與500之間	271
16	93	介於10與500之間	71
17	98	介於10與500之間	9
18	86	介於10與500之間	28
19	74	介於10與500之間	5
20	87	介於10與500之間	4
21	91	介於10與500之間	93
22	98	介於10與500之間	14
23	85	超過500	46
24	87	超過500	49
25	58	超過500	24
26	51	超過500	24
27	67	超過500	14
28	96	介於10與500之間	8
29	89	介於10與500之間	9
30	95	介於10與500之間	8
30-1	100	介於10與500之間	55

30-2	100	介於10與500之間	55
30-3	100	介於10與500之間	14
30-4	99	介於10與500之間	3
30-5	97	介於10與500之間	26
31	82	超過500	8
32	91	介於10與500之間	11
33	89	介於10與500之間	4
34	60	超過500	19
35	93	介於10與500之間	10
36	98	介於10與500之間	53
37	99	介於10與500之間	27
38	92	介於10與500之間	9
39	97	介於10與500之間	4

*出於說明性目的

本發明化合物之活體內作用可根據Prickaerts等人之程序 (*Neuroscience*, 2002, 113, 351-361) 在新穎目標識別測試中測試。

化學製造

縮寫：

DIPEA 二異丙基乙胺

DMSO 二甲亞砜

ESI 電噴霧電離(在MS中)

h 小時

HPLC 高效液相層析法

HPLC-MS 耦聯之高效液相層析法-質譜法

<i>MPLC</i>	中壓液相層析法
<i>min</i>	分鐘
<i>MS</i>	質譜法
<i>Psi</i>	磅/平方吋
<i>R_f</i>	滯留因子
<i>RT</i>	滯留時間(在HPLC中)
<i>TBTU</i>	四氫硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎳
<i>TFA</i>	三氟乙酸
<i>TLC</i>	薄層層析法

LC-MS法：**方法1**

MS設備型號：Waters Micromass ZQ；HPLC設備型號：Waters Alliance 2695、Waters 2996二極體陣列偵測器；管柱：Varian Microsorb 100 C18, 30×4.6 mm, 3.0 μm；溶離劑A：水+0.13% TFA，溶離劑B：乙腈；梯度：0.0 min 5% B→0.18 min 5% B→2.0 min 98% B→2.2 min 98% B→2.3 min 5% B→2.5 min 5% B；流動速率：3.5 ml/min；UV偵測：210-380 nm。

方法2

MS設備型號：Waters Micromass ZQ；HPLC設備型號：Waters Alliance 2695、Waters 2996二極體陣列偵測器；管柱：Merck Chromolith Performance RP18e, 100×1 mm；溶離劑A：水+0.13% TFA，溶離劑B：乙腈；梯度：0.0 min

5% B→0.2 min 5% B→1.6 min 98% B→1.9 min 98% B→2.0 min 5% B→2.2 min 5% B；流動速率：3.5 ml/min；UV偵測：210-380 nm。

方法3

儀器：LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, LCQduo離子阱；管柱：Sunryse MS-C18, 5 μm, 4.6×100 mm；溶離劑A：95%水+5%乙腈+20 mM甲酸銨；溶離劑B：95%乙腈+5%水+20 mM甲酸銨；梯度：A/B(95:5)歷時1 min，接著在7 min內至A/B(5:95)歷時1.5 min；流動速率：0.85 ml/min；UV偵測：254 nm；離子源：ESI。

方法Grad_C8_酸性

儀器：LC/MS Waters. Hplc Alliance 2695 DAD, ZQ四極聚焦器；管柱：Xterra MS-C8, 3.5 μm, 4.6×50 mm；溶離劑A：水+0.1% TFA+10%乙腈；溶離劑B：乙腈；梯度：A/B(80:20)，接著在3.25 min內至A/B(10:90)歷時0.75 min；流動速率：1.3 ml/min；UV偵測：254 nm；離子源：ESI。

方法Grad_C8_NH4COOH

儀器：LC/MS Waters. Hplc Alliance 2695 DAD, ZQ四極聚焦器。管柱：Xterra MS-C8, 3.5 μm, 4.6×50 mm；溶離劑A：水+甲酸銨5mM+10%乙腈；溶離劑B：乙腈；梯度：A 100，接著在3.25 min內至A/B(10:90)歷時0.75 min；流動速率：1.3 ml/min；UV偵測：254 nm；離子源：ESI。

方法Grad_C18_酸性

儀器：LC/MS Waters. Hplc Alliance 2695 DAD, ZQ四極
聚焦器；管柱：Sunfire MS-C18, 3.5 μm , 4.6 \times 50 mm；溶
離劑 A：水+0.1% TFA+10%乙腈；溶離劑 B：乙腈；梯
度：A/B(80:20)，接著在3.25 min內至A/B(10:90)歷時0.75
min；流動速率：1.3 ml/min；UV偵測：254 nm；離子
源：ESI。

方法1D

儀器：LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD,
MSQ四極聚焦器；管柱：Sunfire MS-C18, 5 μm , 4.6 \times 100
mm；溶離劑 A：90%水+10%乙腈+甲酸銨 10 mM；溶離劑
B：乙腈90%+10%水+甲酸銨 10mM；梯度：A(100)歷時1
min，接著在7 min內至B(100)歷時1 min；流動速率：1.2
ml/min；UV偵測：254 nm；離子源：APCI。

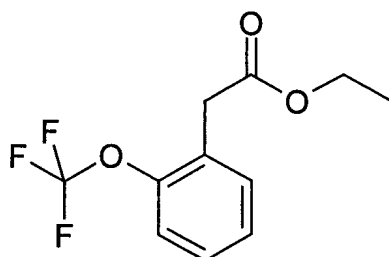
方法1E

儀器：LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD,
MSQ四極聚焦器；管柱：Symmetry C8, 5 μm , 3 \times 150 mm；
溶離劑 A：90%水+10%乙腈+甲酸銨 10 mM；溶離劑 B=乙
腈90%+10% H₂O+NH₄COOH 10mM；梯度：A(100)歷時1.5
min，接著在10 min內至B(100)歷時1.5 min；流動速率：
1.2 ml/min；UV偵測：254 nm；離子源：APCI。

微波加熱：

- 微波設備型號：Biotage Initiator Sixty。
- Discover® CEM儀器，裝備有10及35 mL容器。

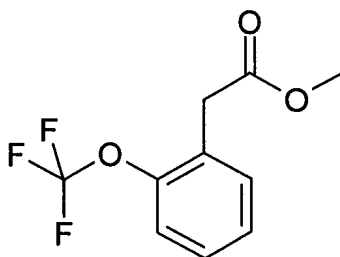
起始化合物：

實例 1A

將 20.0 g (90.9 mmol) (2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸溶解於 150 ml 無水乙醇中。在 0°C 下，緩慢添加 10.0 ml (138 mmol) 亞硫醯氯。將溶液加熱至 50°C 歷時 12 h。冷卻至室溫，隨後在減壓下蒸發溶劑。將剩餘殘餘物溶解於 10 ml 乙酸乙酯中且經由活化鹼性氧化鋁墊過濾。獲得無色油狀之酯 (18.4 g，理論值的 81%)。

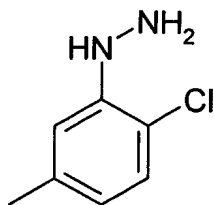
HPLC-MS (方法 1) : RT: 1.64 min

MS (ESI pos): $m/z=249$ (M+H)⁺。

實例 1B

類似於實例 1A 之製備，使用無水甲醇代替乙醇獲得甲基酯。

實例 2A



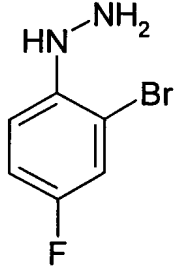
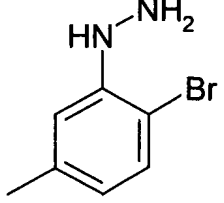
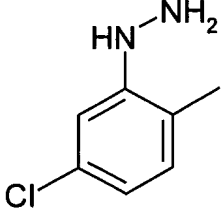
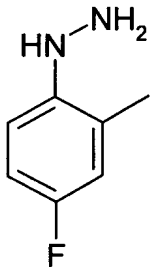
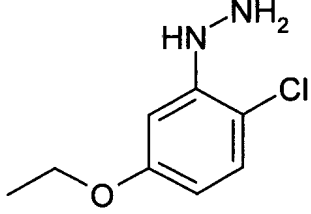
將 10.0 g (70.6 mmol) 2-氯-5-甲基-苯胺溶解於 38 ml 鹽酸 (水中 20%) 中。在 -5°C 下，在 40 min 內逐滴添加 5.36 g (77.7 mmol) 亞硝酸鈉於 70 ml 水中之溶液且在此溫度下再保持 30 min。將冷溶液逐滴添加至 40.2 g (178 mmol) 二水合氯化錫 (II) 於 48 ml 鹽酸 (水中 32%) 中之溶液中，將溫度保持於 -10°C 下。將所得懸浮液加熱至 25°C 且攪拌 12 h。將懸浮液冷卻至 0°C 且添加 350 ml 氫氧化鈉 (於水中 40%)。將溶液以乙酸乙酯萃取 3 次。收集有機層，將其以水萃取且經硫酸鎂乾燥。過濾且在減壓下蒸發溶劑產生呈固體之胍。(9.6 g, 理論值的 87%)。

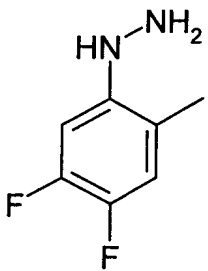
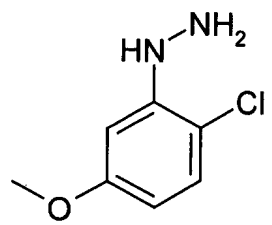
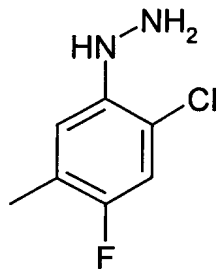
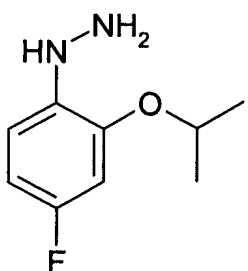
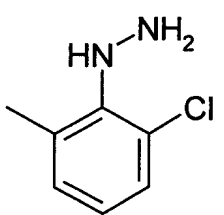
HPLC-MS (方法 1): RT: 0.90 min

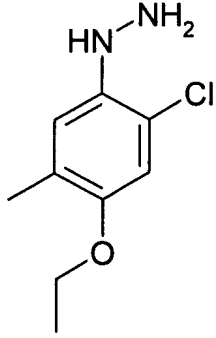
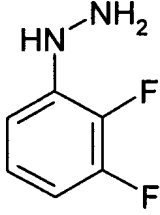
MS (ESI pos): $m/z=157/159$ (Cl) $(M+H)^+$ 及 $140/142$ (Cl) $(M-NH_3+H)^+$ 。

類似於實例 2A 之製備使用相應苯胺作為起始物質合成以下實例：

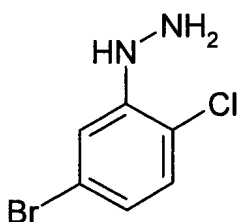
	結構	起始物質	RT [min]	MS (ESI pos, m/z)
實例 2B		2-溴-5-氟-苯胺	0.83 (方法 1)	205/207 (Br) $(M+H)^+$ 及 188/190 (Br) $(M-NH_3+H)^+$

	結構	起始物質	RT [min]	MS (ESI pos, m/z)
實例2C		2-溴-4-氟-苯胺	0.81 (方法1)	205/207 (Br) (M+H) ⁺ 及 188/190 (Br) (M-NH ₃ +H) ⁺
實例2D		2-溴-5-甲基-苯胺(由 Anichem, North Brunswick, USA 市售)	0.96 (方法1)	201/203 (Br) (M+H) ⁺ 及 184/186 (Br) (M-NH ₃ +H) ⁺
實例2D		5-氯-2-甲基-苯胺	0.86 (方法1)	
實例2E		4-氟-2-甲基-苯胺	0.81 (方法1)	141 (M+H) ⁺
實例2F		2-氯-5-乙氧基-苯胺	0.99 (方法1)	187 (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS (ESI pos, m/z)
實例2G		4,5-二氟-2- 甲基-苯胺	0.88 (方法1)	159 (M+H) ⁺
實例2H		2-氯-5-甲氧 基-苯胺	0.86 (方法1)	173/175 (Cl) (M+H) ⁺
實例2I		2-氯-4-氟-5- 甲基-苯胺	0.97 (方法1)	
實例2J		4-氟-2-異丙 氧基-苯胺	1.03 (方法1)	
實例2K		2-氯-6-甲基- 苯胺	0.76 (方法1)	158/160 (Cl) (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS (ESI pos, m/z)
實例2L		2-氯-4-乙氧基-5-甲基-苯胺	0.97 (方法1)	
實例2M		2,3-二氟-苯胺		

實例 3A



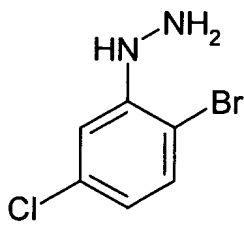
將 5.0 g (23.9 mmol) 4-溴-1-氯-2-氟-苯及 4.64 ml (95.5 mmol) 水合肼溶解於 8 ml DMSO 中。將溶液在 70°C 下攪拌 48 小時。將混合物冷卻至 25°C 且添加水。將所形成之沈澱物藉由過濾收集且以水洗滌。在減壓下乾燥後，獲得呈固體之肼。(2.6 g, 理論值的 49%)。

HPLC-MS(方法 1): RT: 0.93 min

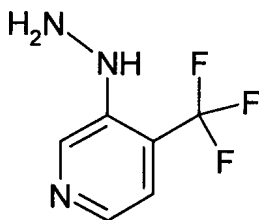
MS (ESI pos): m/z=221/223/225 (Br,Cl) (M+H)⁺ 及 204/206/208 (Br,Cl) (M-NH₃+H)⁺。

類似於實例 3A 之製備使用相應芳基氟化物作為起始物質

合成以下實例：

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例3B		1-溴-4-氯-2-氟-苯	0.92 (方法1)	221/223/225 (Br,Cl) (M+H) ⁺

實例 4A

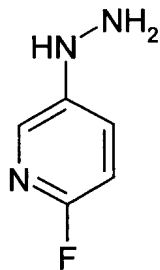
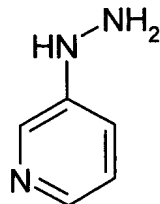


將 3.0 g (18.5 mmol) 3-胺基-4-(三氟甲基)-吡啶溶解於 15 ml 鹽酸 (12N) 中。將反應混合物在 -20°C 下冷卻；且接著逐滴添加亞硝酸鈉 (1.4 g；20.35 mmol) 於 15 ml 水中之溶液，將溫度保持於 -15°C。1 h 後，將反應混合物逐滴添加至二水合氯化錫 (II) (12.53 g；55.53 mmol) 於 7.5 ml 鹽酸 (12N) 中之溶液中，將溫度保持於 -15°C。1 h 後，反應完成；藉由在 -20°C 下添加 40% KOH 將反應混合物之 pH 值調節至 10-11；藉由乙酸乙酯萃取產物。在減壓下乾燥後，獲得呈紅色固體之肼。(2.5 g；14.11 mmol；產率 76%)。

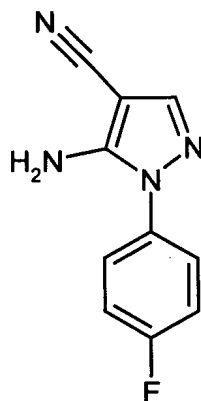
HPLC-MS(方法 1E)：RT: 4.48 min

MS (APCI): m/z=178 (M+H)⁺。

類似於實例 4A 之製備使用相應胺基嘧啶作為起始物質合成以下實例：

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例4B		6-氟-吡啶-3-基胺	0.45 (方法：Grad_C8_酸性)	128 (M+H)
實例4C		吡啶-3-基胺	2.6 (方法3)	110 (M+H) ⁺

實例 5A

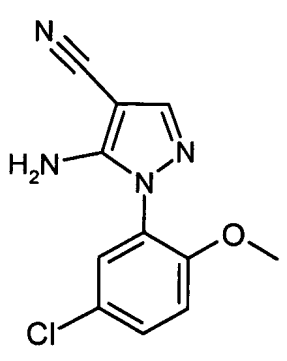
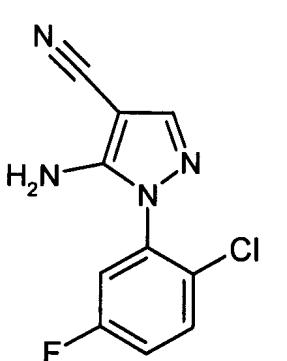
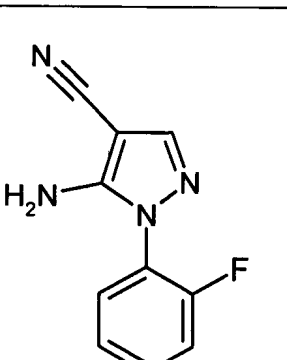


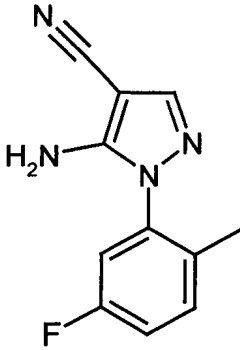
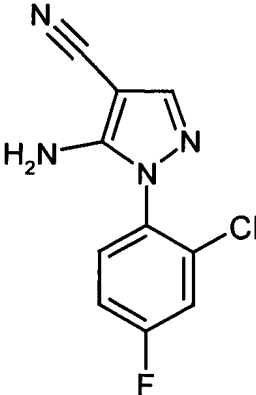
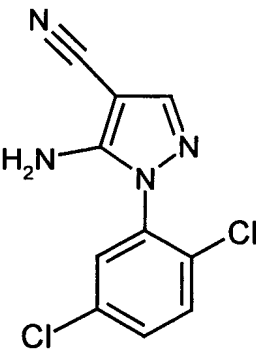
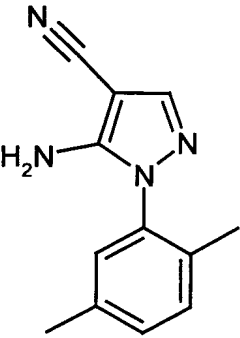
將 8.7 g (53.5 mmol) 4-氟苯基胍鹽酸鹽與 6.5 g (53.5 mmol) 乙氧基亞甲基丙二腈一起懸浮於 13 ml 乙醇中，且添加 22.2 ml (160 mmol) 三乙胺。將反應混合物加熱至 50°C 歷時 2 h。冷卻至室溫後，將溶劑在減壓下移除。將剩餘殘餘物以水 (25 ml) 處理且以乙酸乙酯萃取 3 次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 MPLC (SiO₂，溶離劑 CH₂Cl₂) 純化剩餘殘餘物。獲得 5.0 g (理論值的 46%) 油狀產物，使其固化隔夜。

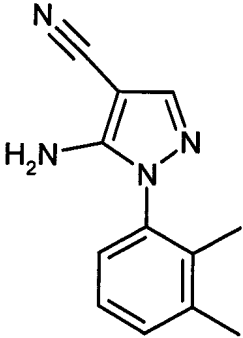
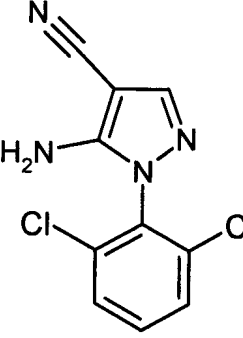
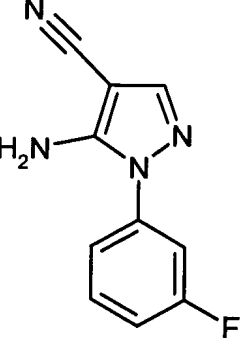
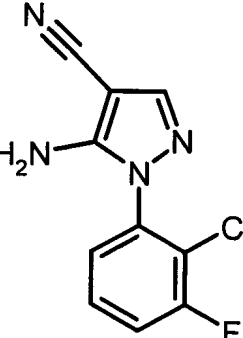
LC-MS(方法1): RT=1.06 min。

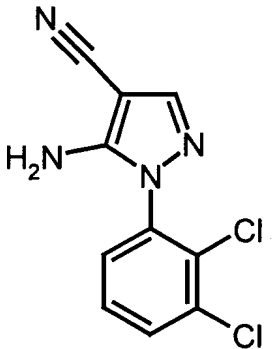
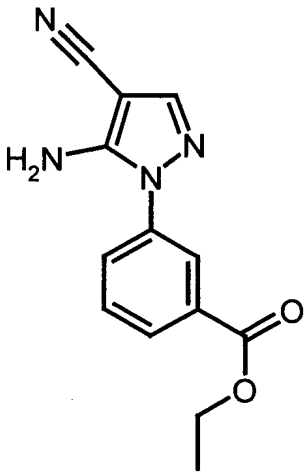
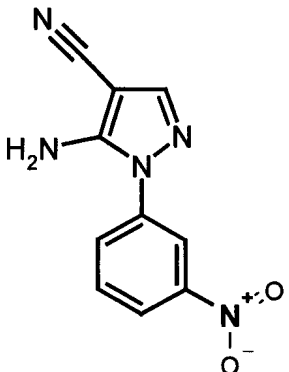
MS (ESI pos): m/z=203 (M+H)⁺。

類似於實例5A之製備使用相應胍作為起始物質合成以下實例：

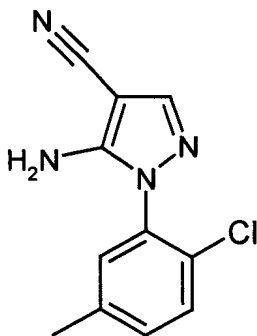
	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例5B		(5-氯-2-甲氧基-苯基)-胍鹽酸鹽 (由ACB Blocks Ltd., Moscow, Russia市售)	1.27 (方法1)	249/251 (Cl) (M+H) ⁺
實例5C		(2-氯-5-氟-苯基)-胍鹽酸鹽 (由Apollo Scientific, Cheshire, UK市售)	1.13 (方法1)	237/239 (Cl) (M+H) ⁺
實例5D		(2,4-二氟-苯基)-胍鹽酸鹽	1.05 (方法1)	221 (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例5E		(5-氟-2-甲基-苯基)-胼鹽酸鹽	1.18 (方法1)	217 (M+H) ⁺
實例5F		(2-氯-5-氟-苯基)-胼鹽酸鹽	1.15 (方法1)	237/239 (Cl) (M+H) ⁺
實例5G		(2,5-二氯-苯基)-胼鹽酸鹽	1.28 (方法1)	254/256/258 (2Cl) (M+H) ⁺
實例5H		(2,5-二甲基-苯基)-胼鹽酸鹽	1.02 (方法1)	231 (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例5I		(2,3-二甲 基-苯基)-胼 鹽酸鹽	1.23 (方法1)	213 (M+H) ⁺
實例5J		(2,6-二氯- 苯基)-胼鹽 酸鹽	1.23 (方法1)	254/256/258 (2Cl) (M+H) ⁺
實例5K		(3-氟-苯基)- 胼鹽酸鹽	1.16 (方法1)	203 (M+H) ⁺
實例5L		(3-氟-2-甲 基-苯基)-胼 鹽酸鹽(由 Matrix Scientific, Columbia, USA市 售), US2002/ 169163	1.08 (方法1)	215 (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例5M		(2,3-二氯-苯基)-胼鹽酸鹽	1.24 (方法1)	251/253 (2Cl) (M+H) ⁺
實例5N		3-胼基-苯甲酸乙基酯鹽酸鹽	1.25 (方法1)	257 (M+H) ⁺
實例5O		3-硝基苯基胼鹽酸鹽	1.16 (方法1)	

實例 6A



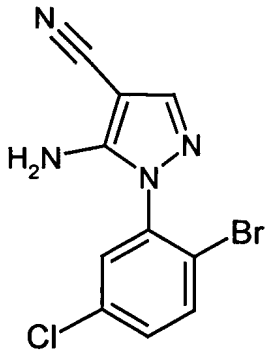
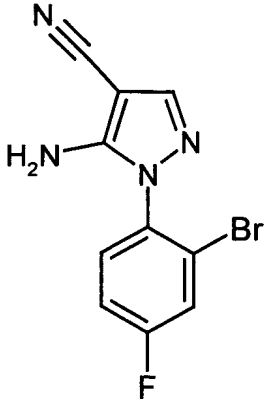
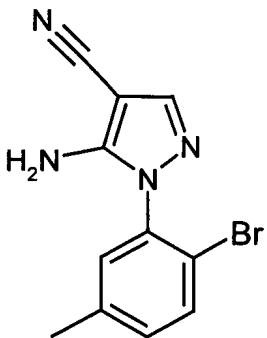
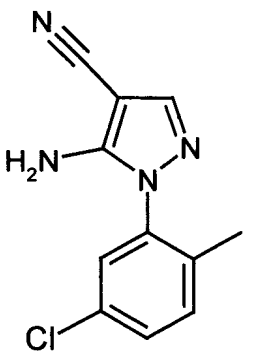
添加於 15 ml 乙醇中之 9.6 g (61.3 mmol) 實例 2A 及 7.49 g (61.3 mmol) 乙氧基亞甲基丙二腈，及 17.0 ml (123 mmol) 三乙胺。將反應混合物加熱至 50°C 歷時 3 h。冷卻至室溫後，將溶劑在減壓下移除。將剩餘殘餘物溶解於乙酸乙酯中且以碳酸氫鈉飽和水溶液萃取 2 次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮。藉由製備型 MPLC (SiO₂，溶離劑 CH₂Cl₂) 純化剩餘殘餘物。獲得 7.2 g (理論值的 51%) 油狀產物，使其固化隔夜。

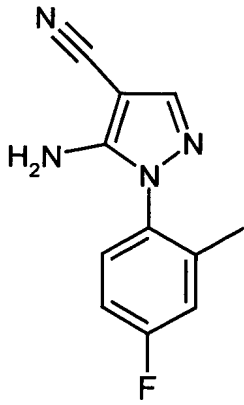
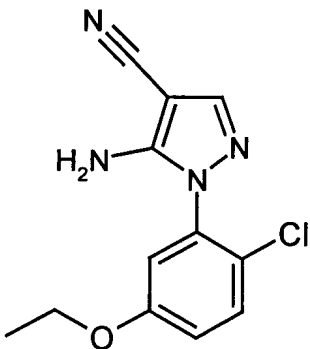
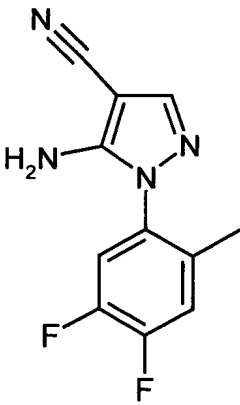
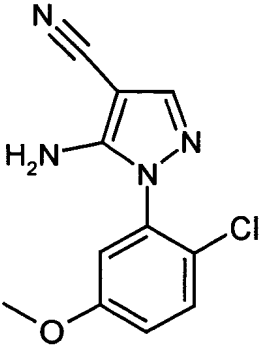
LC-MS (方法 1): RT=1.26 min。

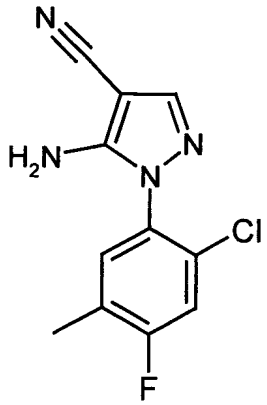
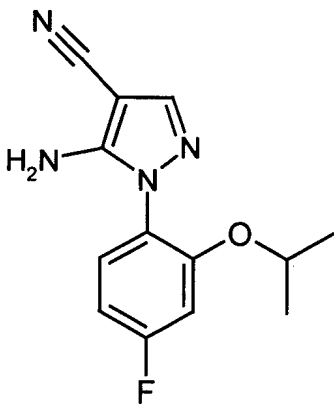
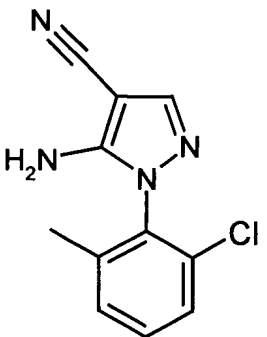
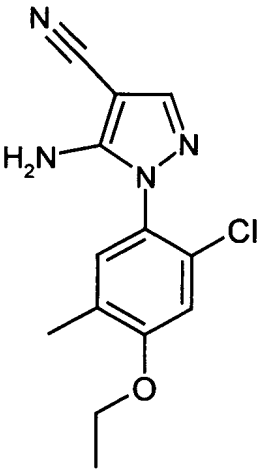
MS (ESI pos): m/z=233/235 (Cl) (M+H)⁺。

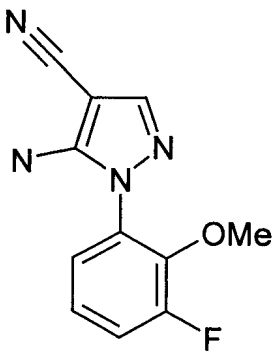
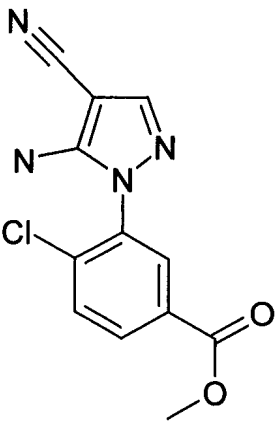
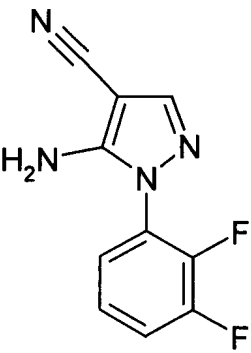
類似於實例 6A 之製備，使用相應肼作為起始物質合成以下實例：

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例 6B		實例 3A	1.32 (方法 1)	297/299/301 (Br, Cl) (M+H) ⁺
實例 6C		實例 2B	1.31 (方法 1)	281/283 (Br) (M+H) ⁺

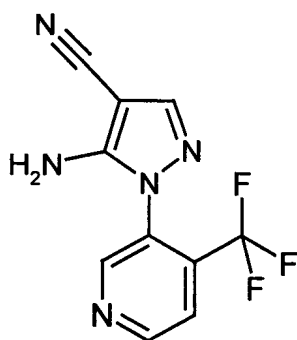
	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例6D	 <chem>N#CC1=CN(C2=CC=C(C=C2)Br)N=C1Cl</chem>	實例3B	1.34 (方法1)	297/299/301 (Br,Cl) (M+H) ⁺
實例6E	 <chem>N#CC1=CN(C2=CC=C(C=C2)Br)N=C1F</chem>	實例2C	1.18 (方法1)	281/283 (Br) (M+H) ⁺
實例6F	 <chem>N#CC1=CN(C2=CC=C(C=C2)Br)N=C1C</chem>	實例2D	1.25 (方法1)	277/279 (Br) (M+H) ⁺
實例6G	 <chem>N#CC1=CN(C2=CC=C(C=C2)Br)N=C1C(Cl)C</chem>	實例2D	1.32 (方法1)	234/236 (Cl) (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例6H		實例2E	1.17 (方法1)	217 (M+H) ⁺
實例6I		實例2F	1.33 (方法1)	263/265 (Cl) (M+H) ⁺
實例6J		實例2G	1.23 (方法1)	235 (M+H) ⁺
實例6K		實例2H	1.19 (方法1)	249/251 (Cl) (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例6L		實例2I	1.31 (方法1)	251/253 (Cl) (M+H) ⁺
實例6M		實例2J	1.36 (方法1)	261 (M+H) ⁺
實例6N		實例2K	1.23 (方法1)	233/235 (Cl) (M+H) ⁺
實例6O		實例2L	1.31 (方法1)	251/253 (Cl) (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例6P		(3-氟-2-甲氧基-苯基)-胼(由Beta Pharma, Inc., New Haven, CT, USA 市售)	1.06 (方法1)	233 (M+H) ⁺
實例6Q		4-氯-3-胼基-苯甲酸乙基酯鹽酸鹽	1.22 (方法1)	277/279 (Cl) (M+H) ⁺
實例6R		實例2M		

實例 7A

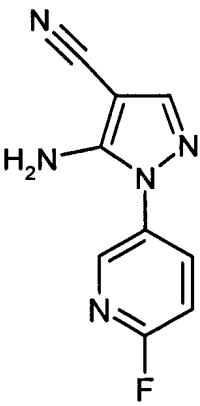
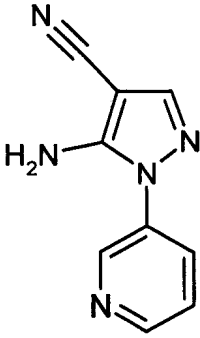


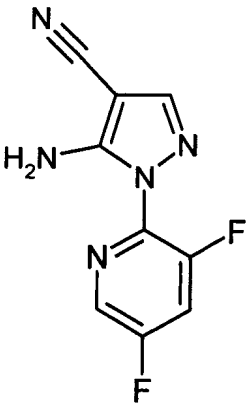
向實例4A(2.5 g; 14.11 mmol)於乙醇(170 ml)中之溶液中逐份添加乙氧基亞甲基丙二腈(1.72 g; 14.11 mmol)且接著將反應混合物在1 h期間回流。接著使反應混合物達到室溫，觀測固體之形成，將其濾除且藉由急驟層析法純化。獲得2.2 g所要化合物(8.68 mmol; 產率=61.6%)。

LC-MS(方法 Grad-C8-NH₄COOH) : RT=1.88 min

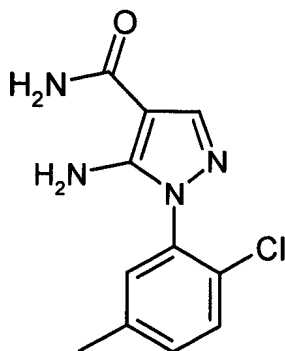
MS (ESI pos): m/z=254 (M+H)⁺。

類似於實例7A之製備，使用相應胍作為起始物質合成以下實例：

	結構	起始物質	RT [min]	MS (m/z)
實例7B		實例4B	1.12 (方法 Grad_C18_酸 性)	204 (M+H) ⁺ ESI
實例7C		實例4C	3.50 (方法1E)	186 (M+H) ⁺ APCI

	結構	起始物質	RT [min]	MS (m/z)
實例7D		3,5-二氟-2-胍基吡啶(Apollo Scientific Fluorine Chemicals)	2.22 (方法Grad_C8_NH ₄ COOH)	221 (M+H) ⁺ ESI

實例 8A



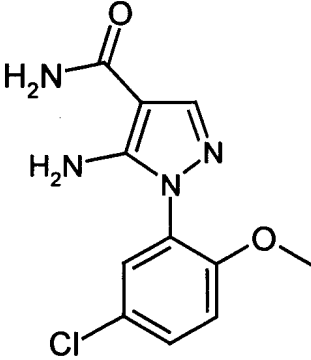
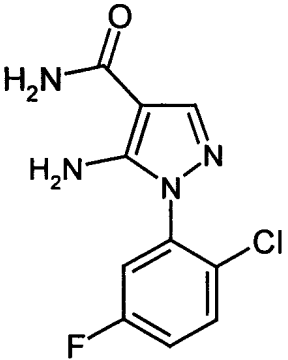
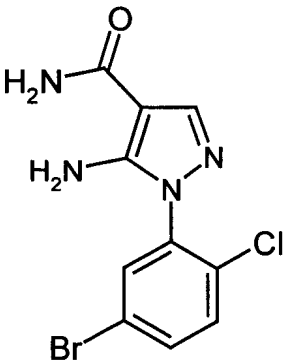
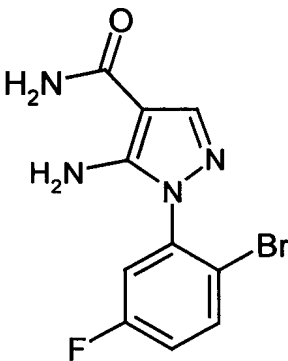
將 7.2 g (31.0 mmol) 實例 6A 溶解於 250 ml 乙醇中。在 25°C 下，經 10 min 之時期緩慢添加 66.5 ml (0.77 mol) 過氧化氫 (水中 35%) 於 300 ml 氫 (水中之 25%) 中之溶液。在減壓下將溶液小心地濃縮至 30 ml 之體積。將所形成之沈澱物藉由過濾收集且藉由製備型 HPLC (溶離劑 A：水 + 0.13% TFA，溶離劑 B：乙腈) 純化。獲得 5.8 g (理論值的 75%) 呈無色固體之產物。

LC-MS (方法 1)：RT = 0.66 min。

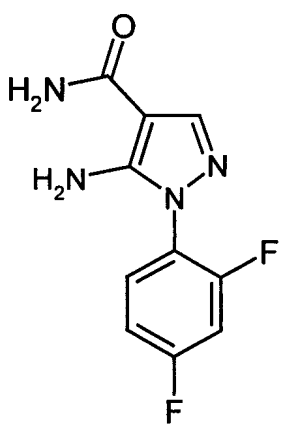
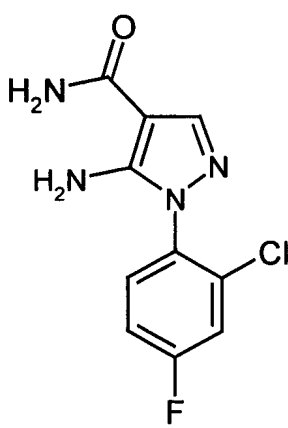
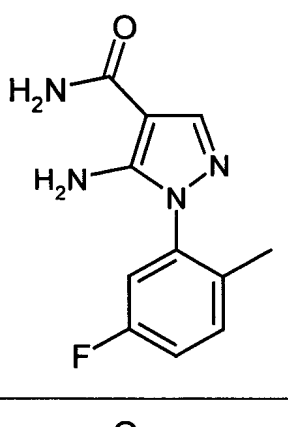
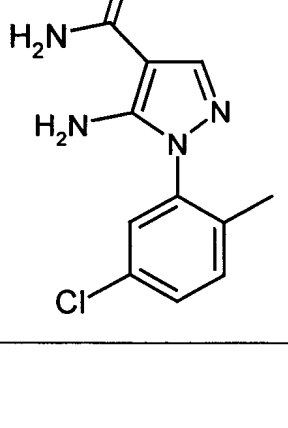
MS (ESI pos)：m/z = 251/253 (Cl) (M+H)⁺。

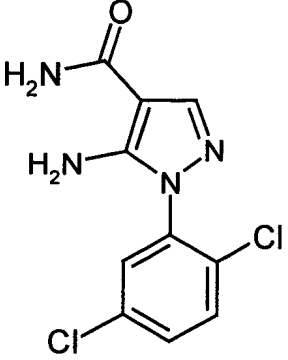
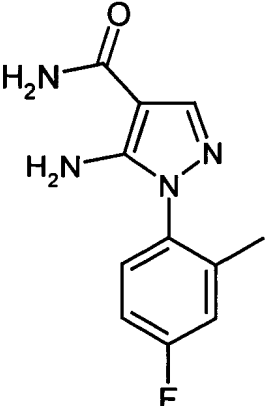
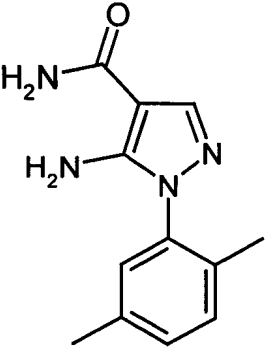
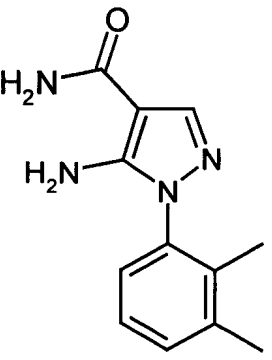
類似於實例 8A 之製備，使用相應 5-胺基-1H-吡唑-4-腈作

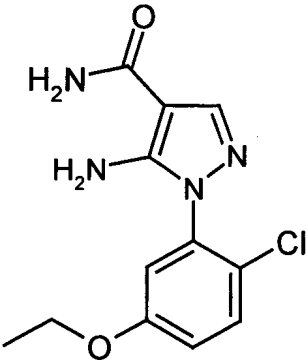
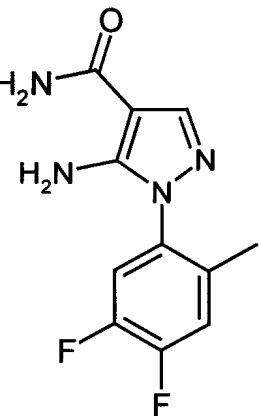
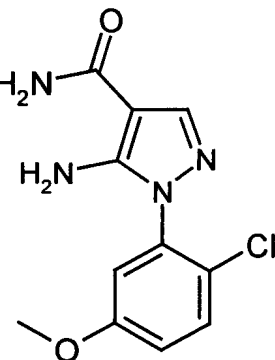
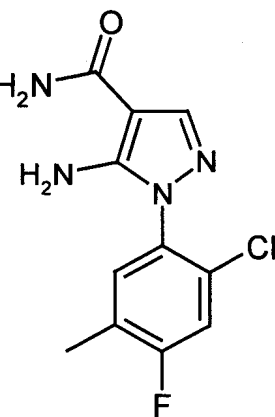
為起始物質合成以下實例：

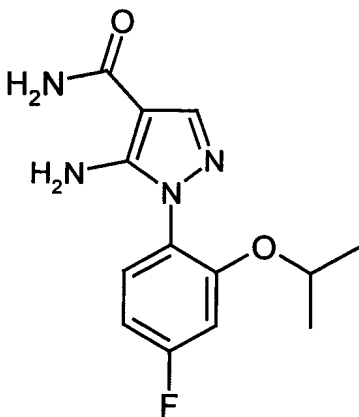
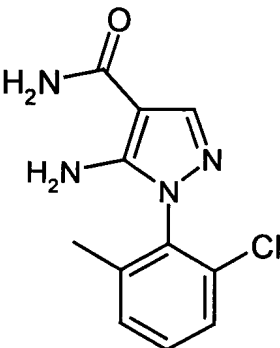
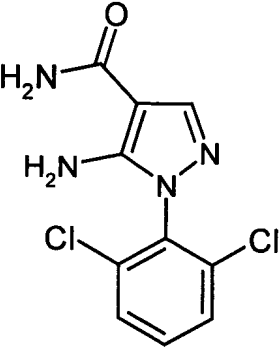
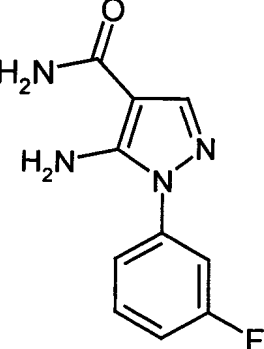
	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例8B		實例5B	1.05 (方法1)	267/269 (Cl) (M+H) ⁺
實例8C		實例5C	0.94 (方法1)	255/257 (Cl) (M+H) ⁺
實例8D		實例6B	1.09 (方法1)	315/317/319 (Br,Cl) (M+H) ⁺
實例8E		實例6C	0.88 (方法1)	299/301 (Br) (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例8F		實例6D	1.08 (方法1)	315/317/319 (Br,Cl) (M+H) ⁺
實例8G		實例6E	0.94 (方法1)	299/301 (Br) (M+H) ⁺
實例8H		實例6F	1.06 (方法1)	295/297 (Br) (M+H) ⁺
實例8I		實例5A	0.89 (方法1)	221 (M+H) ⁺

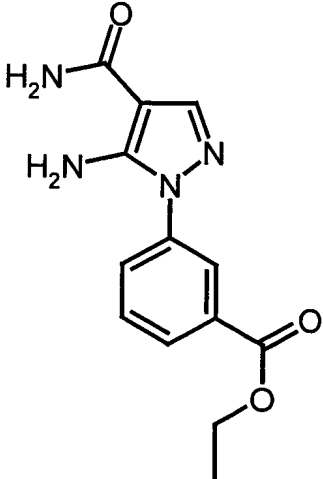
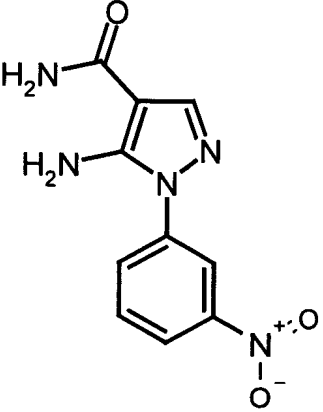
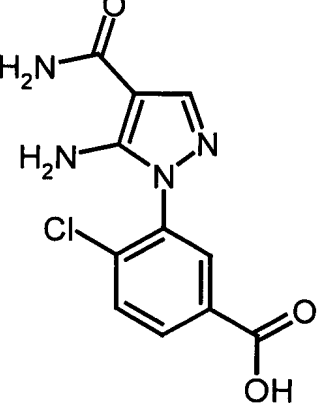
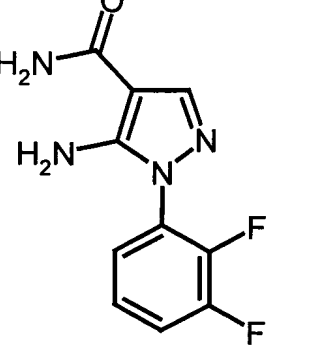
	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例8J		實例5D	0.86 (方法1)	239 (M+H) ⁺
實例8K		實例5F	0.94 (方法1)	255/257 (Cl) (M+H) ⁺
實例8L		實例5E	0.93 (方法1)	235 (M+H) ⁺
實例8M		實例6G	1.08 (方法1)	251/253 (Cl) (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例8N		實例5G	1.06 (方法1)	272/274/276 (2Cl) (M+H) ⁺
實例8O		實例6H	0.96 (方法1)	235 (M+H) ⁺
實例8P		實例5H	1.02 (方法1)	231 (M+H) ⁺
實例8Q		實例5I	0.99 (方法1)	231 (M+H) ⁺

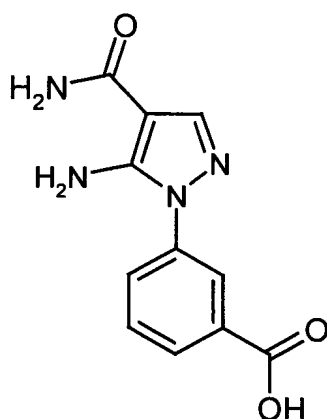
	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例8R		實例6I	1.10 (方法1)	281/283 (Cl) (M+H) ⁺
實例8S		實例6J	1.00 (方法1)	253 (M+H) ⁺
實例8T		實例6K	0.99 (方法1)	267/269 (Cl) (M+H) ⁺
實例8U		實例6L	1.08 (方法1)	269/271 (Cl) (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例8V		實例6M	1.13 (方法1)	279 (M+H) ⁺
實例8W		實例6N	0.96 (方法1)	251/253 (Cl) (M+H) ⁺
實例8X		實例5J	0.94 (方法1)	271/273/275 (2Cl) (M+H) ⁺
實例8Y		實例5K	0.95 (方法1)	221 (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例8Z		使60	1.08 (方法1)	269/271 (Cl) (M+H) ⁺
實例8AA		實例5L	0.92 (方法1)	235 (M+H) ⁺
實例8AB		實例5M	1.02 (方法1)	271/273 (2Cl) (M+H) ⁺
實例8AC		實例6P	0.86 (方法1)	251 (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例8AD		實例5N	1.08 (方法1)	275 (M+H) ⁺
實例8AE		實例5O	0.95 (方法1)	
實例8AF		實例6Q	0.86 (方法1)	281/283 (Cl) (M) ⁺
實例8AJ		實例6R		

實例 8AG

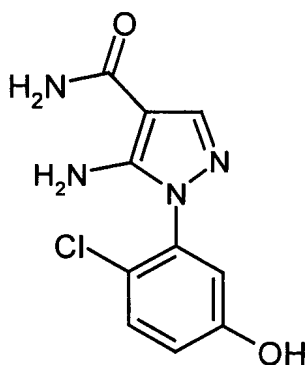


將 0.90 g 實例 8 AD(3.50 mmol)溶解於 20 mL 乙醇中且添加 12 mL 2N NaOH 溶液。將混合物在室溫下攪拌 2 h。將形成之沈澱物濾除且乾燥以得到 0.60 g(70%)實例 8AG。

LC-MS(方法 1)：RT=0.80 min。

MS (ESI pos): m/z=245 (M-H)-。

實例 8AH

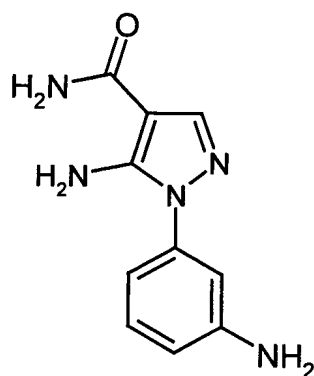


將 0.25 g 實例 8R(0.89 mmol)溶解於 2 mL 二氯甲烷中且添加 2.5 mL BBr₃ 溶液 (THF 中之 1M)。將混合物在室溫下攪拌 48 h。標準水性處理產生 0.10 g(44%)實例 8 AH。

LC-MS(方法 1)：RT=0.82 min

MS (ESI pos): m/z=252/254 (Cl) (M)+。

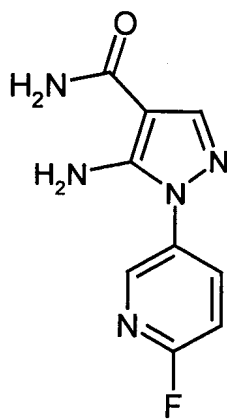
實例 8AI



將 4.79 g 實例 8AE (19.0 mmol) 溶解於 500 mL 甲醇中且添加 1.0 g PD/C (10%)。將混合物在室溫下在 60 psi 氫氣壓力下氫化 4 h。過濾且濃縮產生 4.06 g (98%) 實例 8 AI。

LC-MS (方法 1) : RT=0.36 min

實例 9A

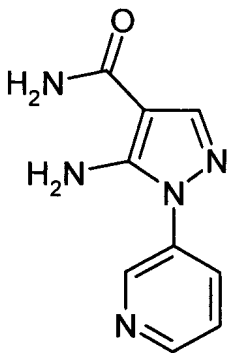
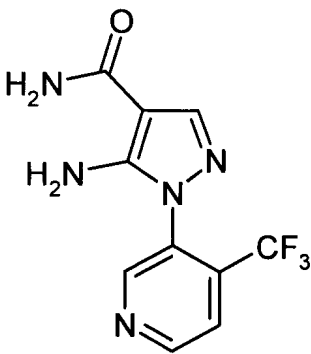
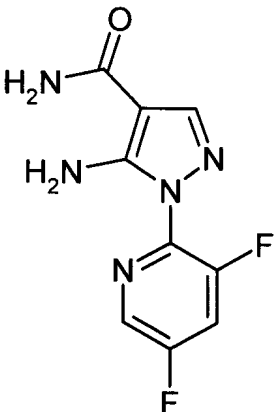


將 4.7 g (23.13 mmol) 實例 7B 溶解於乙醇中且接著在 0°C - 5°C 下將溫度降低。接著逐滴添加 30% 氫氧化銨 (110 ml ; 832 mmol) 及 35% 過氧化氫 (46 ml ; 535 mmol) 之溶液。將反應物加熱至 20°C 且將反應混合物再攪拌 2 h。將形成之沈澱物過濾且在真空下乾燥。獲得 4.4 g 所要化合物 (19.89 mmol ; 產率 = 86%)。

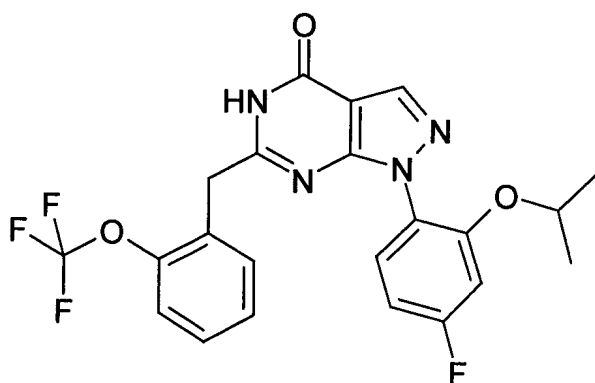
LC-MS(方法 Grad-C18-酸性) : RT=0.6 min

MS (ESI pos): m/z=222 (M+H)⁺

類似於實例9A之製備，使用相應5-胺基-1H-吡唑-4-腈作為起始物質合成以下實例：

	結構	起始物質	RT [min]	MS (m/z)
實例9B		實例7C	0.61 (方法 Grad_C8_NH ₄ COOH)	204 (M+H) ⁺ ESI pos
實例9C		實例7A	3.72 (方法1E)	272 (M+H) ⁺ APCI
實例9D		實例7D	1.69 (方法 Grad_C8_NH ₄ COOH)	240 (M+H) ⁺ ESI

實例 10A



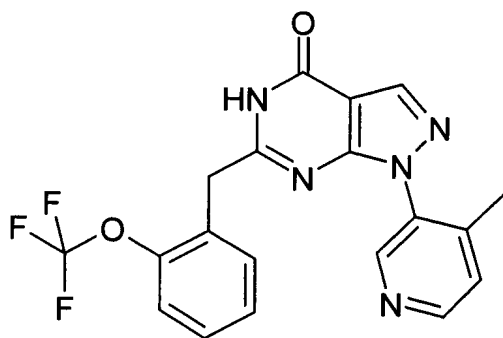
類似於實例 3，使用實例 8V 作為起始物質合成實例 10A。

LC-MS(方法 1)：RT=1.68 min

MS (ESI pos): $m/z=463$ (M+H)⁺

例示性實施例：

實例 1

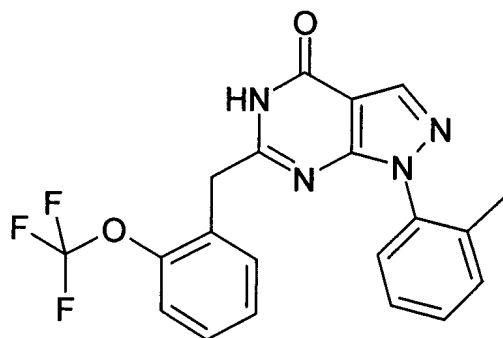


將 0.080 g (0.37 mmol) 5-胺基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲酸醯胺 (比較 WO 04-099211) 溶解於 1.5 ml 無水乙醇中且添加 0.31 g (1.3 mmol) 實例 1B 及 0.059 g (1.5 mmol) 氫化鈉 (60% 於礦物油中之懸浮液)。將反應混合物加熱至回流隔夜。冷卻至室溫，隨後在減壓下蒸發溶劑。將剩餘殘

餘物以水(25 ml)處理且以乙酸乙酯萃取3次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮。將剩餘殘餘物藉由製備型HPLC(溶離劑A：水，溶離劑B：乙腈)純化。獲得106 mg(理論值的72%)產物。

TLC (CH₂Cl₂/MeOH; 10:1): R_f=0.44。

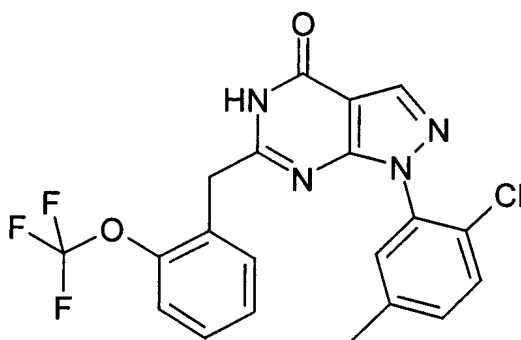
實例2



類似於實例1之製備，自4.0 ml無水乙醇中之0.20 g(0.92 mmol)5-胺基-1-鄰甲苯基-1H-吡唑-4-甲酸醯胺(比較WO 04-099211)、0.77 g(3.2 mmol)實例1B及0.015 g(3.7 mmol)氫化鈉(礦物油中之60%懸浮液)獲得0.21 g(理論值的56%)所要產物。

TLC (CH₂Cl₂/MeOH; 10:1): R_f=0.6。

實例3

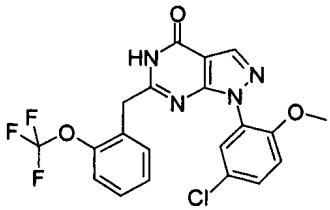
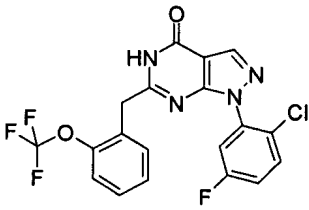


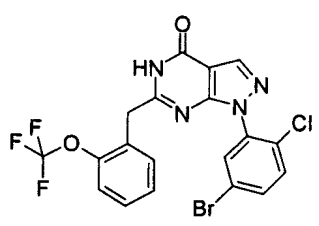
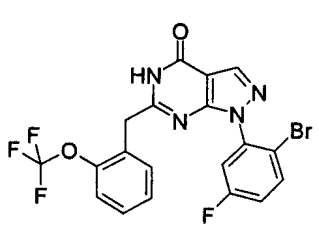
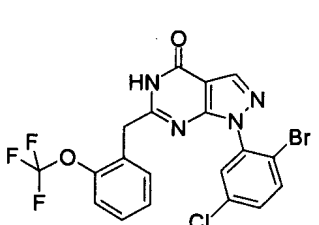
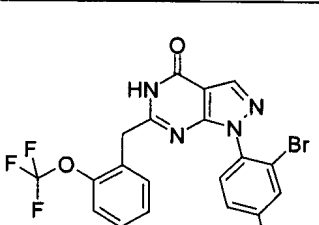
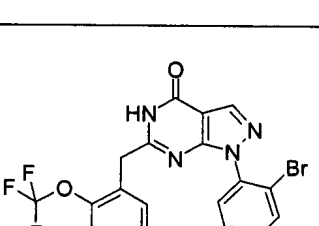
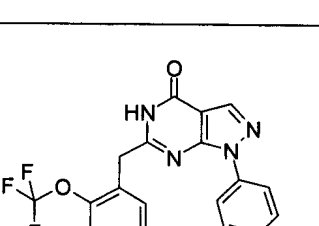
將 0.150 g (0.60 mmol) 實例 8A 溶解於 4.0 ml 無水乙醇中，添加 297 mg (1.20 mmol) 實例 1A 及 71.8 mg (1.80 mmol) 氫化鈉 (礦物油中之 60% 懸浮液)。將反應混合物在微波烘箱中加熱至 150°C 歷時 30 min。冷卻至室溫，隨後在減壓下蒸發溶劑。將剩餘殘餘物以水 (10 ml) 處理且以乙酸乙酯萃取 3 次。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且將濾液在減壓下濃縮。將剩餘殘餘物藉由製備型 HPLC (溶離劑 A：水 + 0.13% TFA，溶離劑 B：乙腈) 純化。獲得 131 mg (理論值的 50%) 呈無色固體之產物。

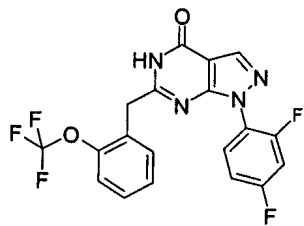
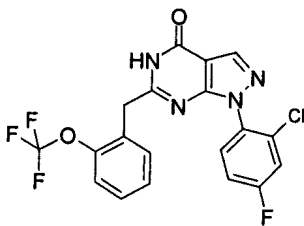
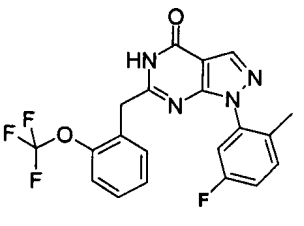
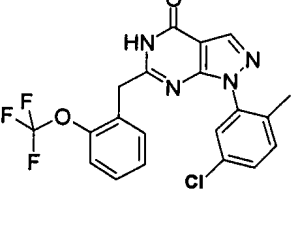
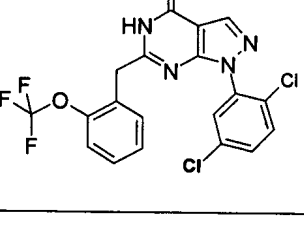
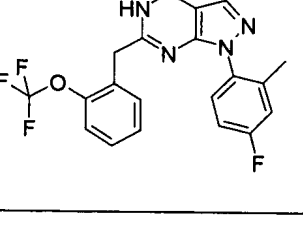
LC-MS (方法 1)：RT = 1.64 min。

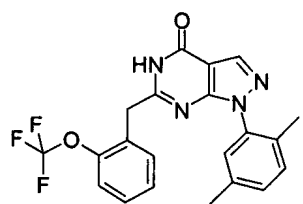
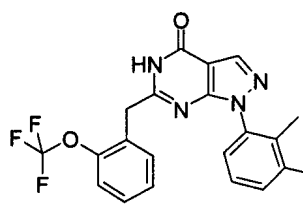
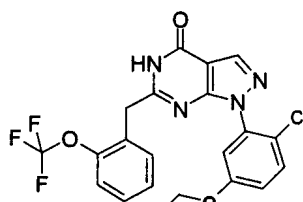
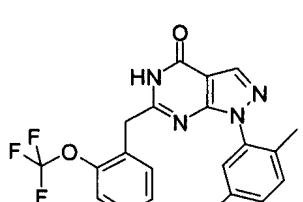
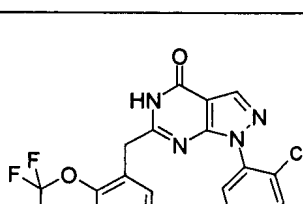
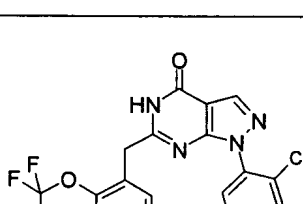
MS (ESI pos): $m/z = 435/437$ (Cl) (M+H)⁺。

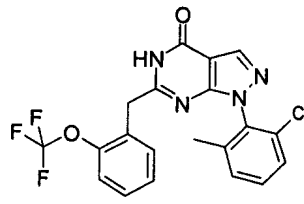
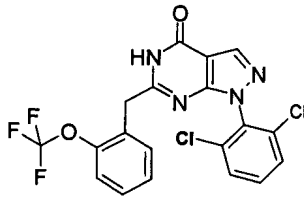
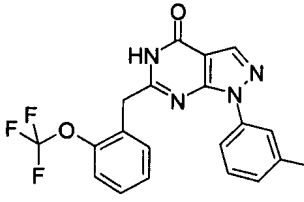
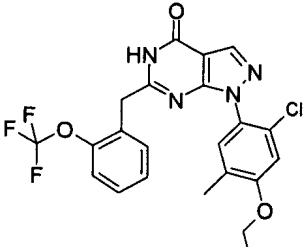
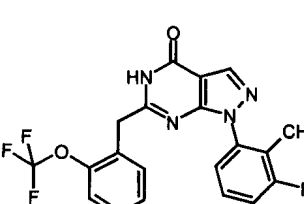
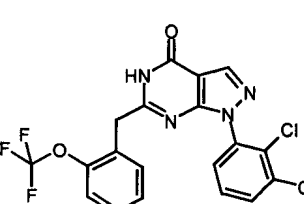
類似於實例 3 之製備，使用相應 5-胺基-1H-吡唑-4-羧酸醯胺作為起始物質合成以下實例：

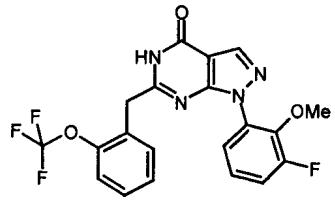
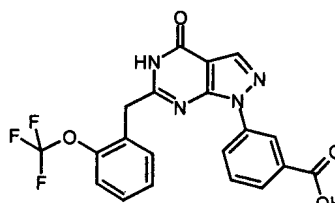
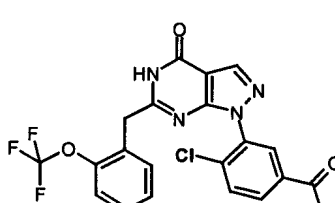
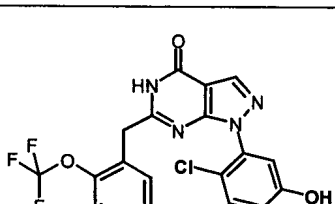
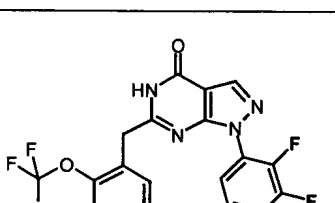
	結構	起始物質	RT [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
實例 4		實例 8B	1.62 (方法 1)	451/453 (Cl) (M+H) ⁺
實例 5		實例 8C	1.60 (方法 1)	439/441 (Cl) (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos/neg, m/z)
實例6		實例8D	1.72 (方法1)	499/501/503 (Br,Cl) (M+H) ⁺
實例7		實例8E	1.61 (方法1)	483/485 (Br) (M+H) ⁺
實例8		實例8F	1.68 (方法1)	499/501/503 (Br,Cl) (M+H) ⁺
實例9		實例8G	1.68 (方法1)	483/485 (Br) (M+H) ⁺
實例10		實例8H	1.65 (方法1)	479/481 (Br) (M+H) ⁺
實例11		實例8I	1.66 (方法1)	405 (M+H) ⁺

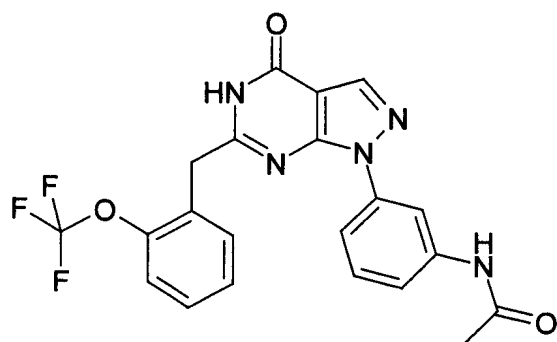
	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos/neg, m/z)
實例12		實例8J	1.48 (方法2)	423 (M+H) ⁺
實例13		實例8K	1.62 (方法1)	439/441 (Cl) (M+H) ⁺
實例14		實例8L	1.64 (方法1)	419 (M+H) ⁺
實例15		實例8M	1.72 (方法1)	435/437 (Cl) (M+H) ⁺
實例16		實例8N	1.49 (方法1)	455/457/459 (2Cl) (M+H) ⁺
實例17		實例8O	1.61 (方法1)	419 (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos/neg, m/z)
實例18		實例8P	1.68 (方法1)	415 (M+H) ⁺
實例19		實例8Q	1.65 (方法1)	415 (M+H) ⁺
實例20		實例8R	1.68 (方法1)	465/467 (Cl) (M+H) ⁺
實例21		實例8S	1.67 (方法1)	437 (M+H) ⁺
實例22		實例8T	1.59 (方法1)	451/453 (Cl) (M+H) ⁺
實例23		實例8U	1.70 (方法1)	453/455 (Cl) (M+H) ⁺

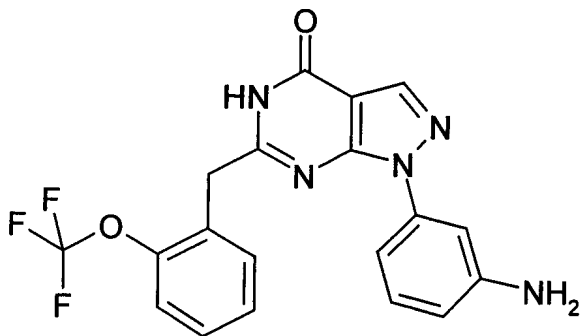
	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos/neg, m/z)
實例24		實例8W	1.63 (方法1)	435/437 (Cl) (M+H) ⁺
實例25		實例8X	1.61 (方法1)	455/457/459 (2Cl) (M+H) ⁺
實例26		實例8Y	1.70 (方法1)	405 (M+H) ⁺
實例27		實例8Z	1.77 (方法1)	479/481 (Cl) (M+H) ⁺
實例28		實例8AA	1.70 (方法1)	419 (Cl) (M+H) ⁺
實例29		實例8AB	1.60 (方法1)	453/456 (2Cl) (M-H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos/neg, m/z)
實例30		實例8AC	1.57 (方法1)	435 (M+H) ⁺
實例30-1		實例8 AG	1.39 (方法1)	431 (M) ⁺
實例30-2		實例8 AF	1.39 (方法1)	463/465 (Cl) (M-H) ⁻
實例30-3		實例8 AH	1.41 (方法1)	435/437 (Cl) (M-H) ⁻
實例30-4			1.53 (方法1)	423 (M+H) ⁺

實例 30-5



a)

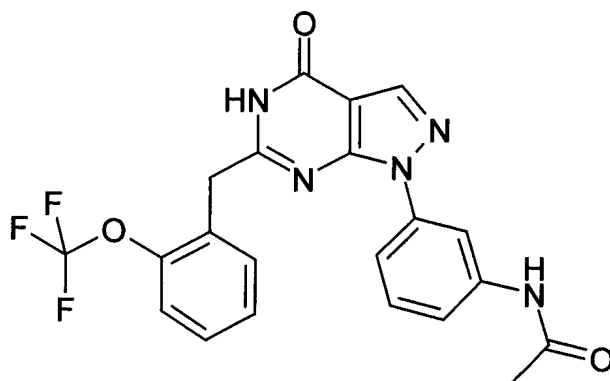


類似於實例3之製備，使用實例8AI作為起始物質合成實例30-5之前驅物。

LC-MS(方法1)：RT=1.23 min。

MS (ESI pos): m/z=402 (M+H)⁺。

b)

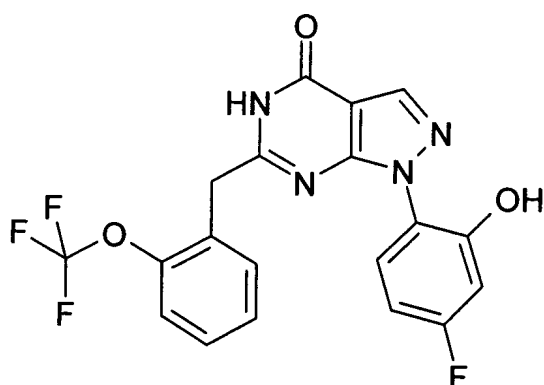


將 0.10 g (0.20 mmol) a) 溶解於 5.0 ml 二氯甲烷中且添加 55.5 μL (0.40 mmol) 三乙胺。將混合物在室溫下攪拌 5 min，隨後添加 29.9 μL (0.40 mmol) 乙醯氯且在室溫下進一步攪拌 12 h。將反應混合物蒸發至乾燥。添加水且將所得沈澱物濾除且乾燥產生 76.1 mg (86%) 實例 30-4。

LC-MS(方法1)：RT=1.36 min

MS (ESI pos): m/z=444 (M+H)⁺。

實例 31

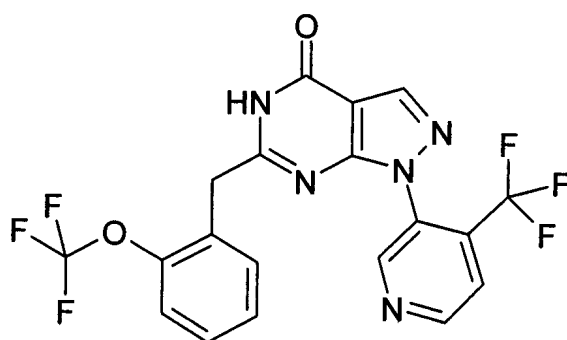


將 0.02 g (0.043 mmol) 實例 10A 溶解於 1.0 ml BBr_3 中且在室溫下攪拌 2 h。添加水且將所得漿料以二氯甲烷萃取。將有機相分離，乾燥且蒸發至乾燥產生 18.2 mg (理論值的 54%) 呈無色固體之產物。

LC-MS (方法 1): RT=1.55 min

MS (ESI pos): $m/z=421$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

實例 32



將實例 9C (0.15 g; 0.65 mmol) 與多磷酸 (1 g) 及 2-(三氟甲氧基) 苯基乙酸 (428 mg; 1.94 mmol) 一起懸浮於 50 ml 燒瓶中。在機械攪拌下，將混合物在 120°C 下加熱 24 h 且接著在室溫下使溫度降低，添加水 (10 ml) 且藉由添加

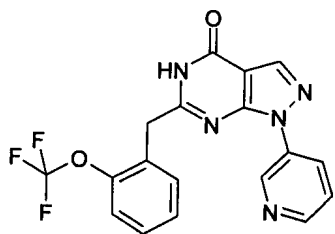
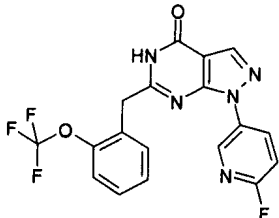
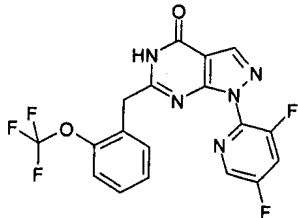
NH_4OH (30% 溶液) 將 pH 值調整至 7。將水相以 CH_2Cl_2 (2×20 ml) 萃取且將有機相經硫酸鈉乾燥。將粗產物藉由急驟層析法純化。溶離劑：己烷/乙酸乙酯 30/70。

獲得 40 mg (0.09 mmol; 產率=34%) 所要化合物。

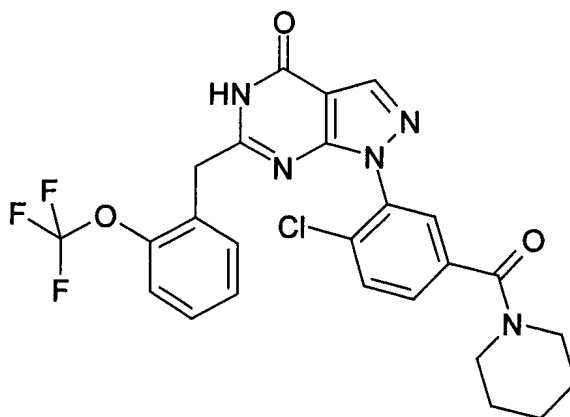
LC-MS(方法 1E): RT=8.35 min

MS (APCI): m/z=456 (M+H)

類似於實例 32 之製備，使用相應 5-胺基-1H-吡唑-4-羧酸醯胺作為起始物質合成以下實例：

	結構	起始物質	RT [min]	MS(APCI, m/z)
實例 33		實例 9B	7.35 (方法 1E)	388 (M+H) ⁺
實例 34		實例 9A	6.93 (方法 1D)	406 (M+H) ⁺
實例 39		實例 9D	11.59 (方法 2F)	424 (M+H) ⁺

實例 35



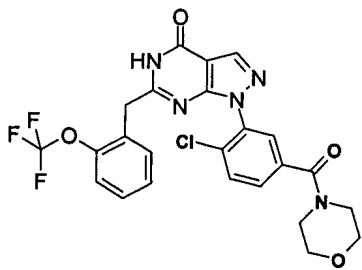
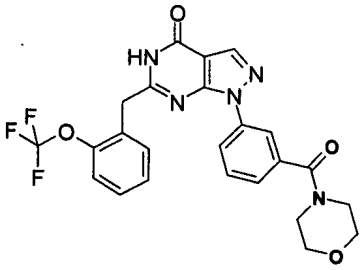
將 0.05 g (0.11 mmol) 實例 30-2、11.0 μL 哌啶 (0.11 mmol)、40.0 mg TBTU (0.13 mmol) 及 40.0 μL DIPEA (0.23 mmol) 溶解於 5 mL 二氯甲烷中且在室溫下攪拌隔夜。標準水性處理及 HPLC 分離 (溶離劑 A: 水 + 0.13% TFA, 溶離劑 B: 乙腈) 產生 35 mg (61%) 實例 35。

LC-MS (方法 1): RT = 1.54 min

MS (ESI pos): $m/z = 532/534$ (Cl) (M+H)⁺

類似於實例 35 之製備，使用相應胺作為起始物質合成以下實例：

	結構	起始物質	RT [min]	MS (ESI pos, m/z)
實例 36		實例 30-2	1.38 (方法 1)	492/494 (Cl) (M+H) ⁺

	結構	起始物質	RT [min]	MS(ESI pos, m/z)
實例37		實例30-2	1.37 (方法1)	534/536 (Cl) (M+H) ⁺
實例38		實例30-1	1.37 (方法1)	500 (M+H) ⁺

五、中文發明摘要：

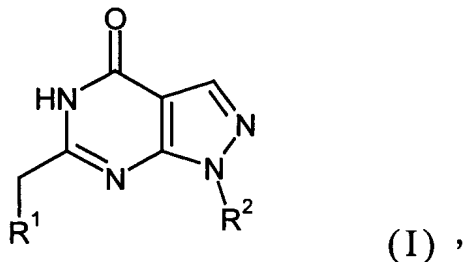
本發明係關於新穎的經取代之吡唑并嘧啶。新化合物將用於製造藥物，尤其製造用於改善有此需要之患者的感知、注意力、學習及/或記憶之藥物。

六、英文發明摘要：

The invention relates to novel substituted pyrazolopyrimidines. The new compounds shall be used for the manufacture of medicaments, in particular medicaments for improving perception, concentration, learning and/or memory in patients in need thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種通式I化合物，



其中：

R^1

為苯基或吡啶基，其中任一者經1至4個，較佳1至3個取代基X取代；

且其中選項在於苯基或吡啶基每一者另外可經至多3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羥基羰基、氰基、三氟甲基、胺基、硝基、羥基、 C_1 - C_6 烷基胺基、鹵素、 C_6 - C_{10} 芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基胺基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_6 - C_{10} 芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基胺基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 烷硫基，

其中 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_6 - C_{10} 芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基胺基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_6 - C_{10} 芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基胺基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基及 C_1 - C_6 烷硫基中之每一者視情況經1至3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：羥基、氰基、鹵素、羥基羰基及式 $-NR^3R^4$ 之基團，

X

彼此獨立地選自 C_2-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基，其中 C_2-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基較佳經 2 至 6 個鹵素取代基至少二次鹵化至高達全鹵化且鹵素原子係選自氟、氯及溴之群，較佳為氟，藉此至少構成關於苯基或吡啶基之鍵聯的 β 位置之 C 原子經至少 1 次或更佳至少兩次鹵化；

 R^2

為苯基或雜芳基，其中苯基經 1 至 3 個基團取代且雜芳基視情況經 1 至 3 個基團取代，在各狀況下該等基團彼此獨立地選自以下基團之群： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羥基羰基、氰基、三氟甲基、胺基、硝基、羥基、 C_1-C_6 烷基胺基、鹵素、 C_6-C_{10} 芳基羰基胺基、 C_1-C_6 烷基羰基胺基、 C_1-C_6 烷基胺基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_6-C_{10} 芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、 C_1-C_6 烷基磺醯基胺基、 C_1-C_6 烷基磺醯基及 C_1-C_6 烷基硫基，

其中 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基胺基、 C_6-C_{10} 芳基羰基胺基、 C_1-C_6 烷基羰基胺基、 C_1-C_6 烷基胺基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_6-C_{10} 芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、 C_1-C_6 烷基磺醯基胺基、 C_1-C_6 烷基磺醯基及 C_1-C_6 烷基硫基中之每一者視情況經 1 至 3 個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：羥基、氰基、鹵素、羥基羰基及式 $-NR^3R^4$ 之基團，

 R^3

為氫或 C_1-C_6 烷基，

且 R^4

為氫或 C_1-C_6 烷基，

或 R^3 及 R^4 與其所鍵結之氮原子一起為 5 至 8 員雜環基。

2. 如請求項 1 之化合物，其特徵在於：

R^1

為苯基或吡啶基，其中任一者經 1 至 3 個取代基 X 取代；

且其中選項在於苯基或吡啶基每一者另外可經至多 3 個

彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代： C_1-C_6 烷基、

C_1-C_6 烷氧基、氰基、三氟甲基、硝基、鹵素、 C_6-C_{10} 芳

基羰基胺基、 C_1-C_6 烷基羰基胺基、 C_1-C_6 烷基胺基羰

基、 C_6-C_{10} 芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰

基胺基、 C_1-C_6 烷基磺醯基胺基、 C_1-C_6 烷基磺醯基、

C_1-C_6 烷基硫基，

其中 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基羰基胺基、

C_1-C_6 烷基羰基胺基、 C_1-C_6 烷基胺基羰基、 C_6-C_{10} 芳基胺

基羰基、雜芳基胺基羰基、雜芳基羰基胺基、 C_1-C_6 烷基

磺醯基胺基、 C_1-C_6 烷基磺醯基及 C_1-C_6 烷基硫基中之每一

者視情況經 1 至 3 個彼此獨立地選自以下基團之群的基團

取代：羥基、氰基、鹵素及式 $-NR^3R^4$ 之基團，

X

彼此獨立地選自 C_2-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基，其中 C_2-C_6 烷

基及 C_1-C_6 烷氧基較佳經 2 至 6 個鹵素取代基至少二次鹵化

至高達全鹵化且鹵素原子係選自氟、氯及溴之群，較佳

為氟，藉此至少構成關於苯基或吡啶基之鍵聯的 β 位置

之C原子經至少1次或更佳至少兩次鹵化；

R^2

為苯基或雜芳基，其中苯基經1至3個基團取代且雜芳基視情況經1至3個基團取代，在各狀況下該等基團彼此獨立地選自以下基團之群：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羥基羰基、氰基、三氟甲基、胺基、硝基、羥基、C₁-C₆烷基胺基、鹵素、C₁-C₆烷基羰基胺基、C₁-C₆烷基胺基羰基、C₁-C₆烷基磺醯基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基及C₁-C₆烷硫基，

其中C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基胺基、C₆-C₁₀芳基羰基胺基、C₁-C₆烷基羰基胺基、C₁-C₆烷基胺基羰基、C₁-C₆烷基磺醯基胺基、C₁-C₆烷基磺醯基及C₁-C₆烷硫基中之每一者視情況經1至3個彼此獨立地選自以下基團之群的基團取代：羥基、氰基、鹵素及式-NR³R⁴之基團，

且其餘特徵係如請求項1中所定義。

3. 如請求項1之化合物，其特徵在於：

R^1

為苯基或吡啶基，其中任一者經1至3個取代基X取代；

且其中選項在於苯基或吡啶基每一者另外可經至多3個彼此獨立地選自C₁-C₆烷基、三氟甲基、鹵素之群的基團取代，

X

彼此獨立地選自C₂-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，其中C₂-C₆烷

基及 C₁-C₆ 烷氧基較佳經 2 至 6 個鹵素取代基至少二次鹵化至高達全鹵化且鹵素原子係選自氟、氯及溴之群，較佳為氯，藉此至少構成關於苯基或吡啶基之鍵聯的 β 位置之 C 原子經至少 1 次或更佳至少兩次鹵化；

R²

為苯基或吡啶基，其中苯基經 1 至 3 個基團取代且雜芳基視情況經 1 至 3 個基團取代，在各狀況下該等基團彼此獨立地選自以下基團之群：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、三氟甲基、鹵素及 C₁-C₆ 烷硫基，

其中 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基及 C₁-C₆ 烷硫基每一者視情況經 1 至 3 個鹵素基團取代，

且其餘特徵係如請求項 1 中所定義。

4. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其特徵在於 R¹ 為苯基或吡啶基，其中任一者經 1 至 3 個 X 取代，而 X 為 C₂-C₆ 烷基，較佳為 C₂ 烷基，其中 C₂-C₆ 烷基及 / 或苯基或 C₂-C₆ 烷基及 / 或吡啶基之其他可選取代模式且其餘特徵如此等請求項 1 至 3 之任一項中所定義。
5. 如請求項 1 至 2 中任一項之化合物，其特徵在於 R¹ 為苯基或吡啶基，其中任一者經 1 至 3 個 X 取代，而 X 為 C₁-C₆ 烷氧基，較佳為 C₁ 烷氧基，其中 C₁-C₆ 烷氧基及 / 或苯基或 C₁-C₆ 烷氧基及 / 或吡啶基之其他可選取代模式且其餘特徵如此等請求項 1 至 2 之任一項中所定義。
6. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其特徵在於：

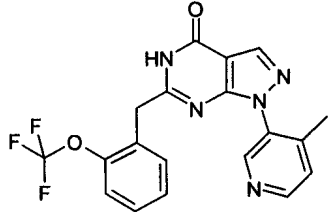
R¹

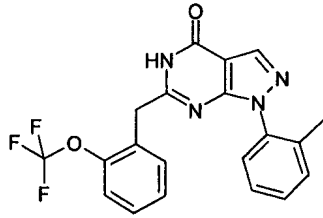
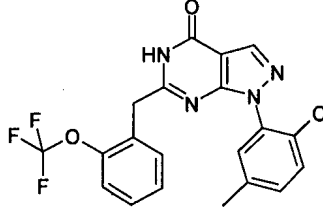
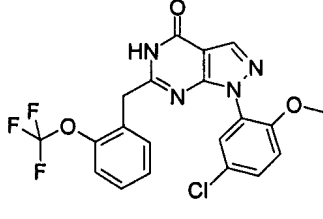
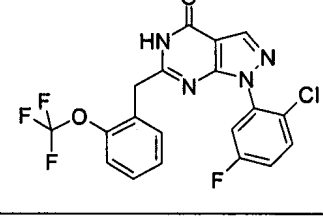
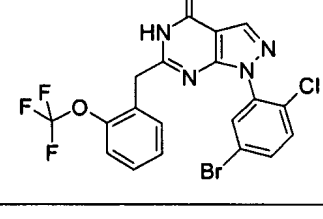
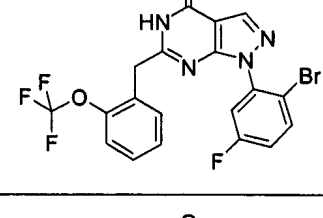
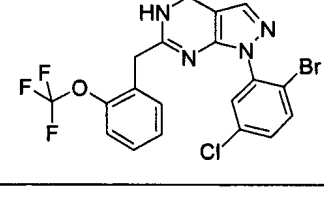
為苯基或吡啶基，其中任一者經1至3個X取代，而X為經至少2個，較佳2至6個選自氟、氯及溴之群的鹵素原子(較佳為氟取代基)取代之C₁-C₆烷氧基，藉此較佳至少構成關於苯基或吡啶基之鍵聯的β位置之C原子經至少1次或更佳至少2次鹵化；

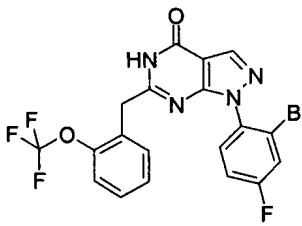
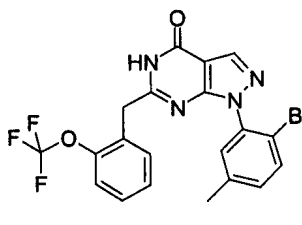
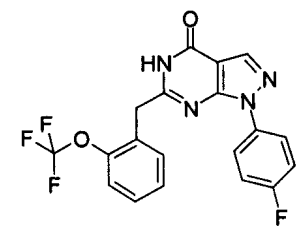
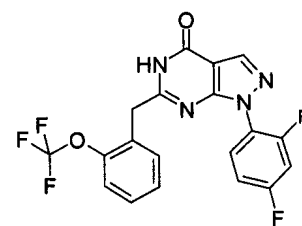
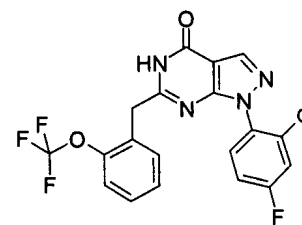
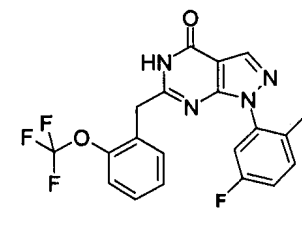
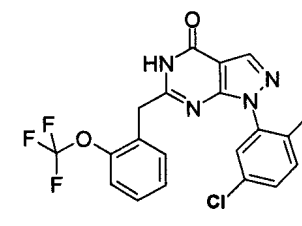
且其中選項在於苯基或吡啶基每一者另外可經至多3個彼此獨立地選自C₁-C₆烷基、三氟甲基、鹵素之群的基團取代，

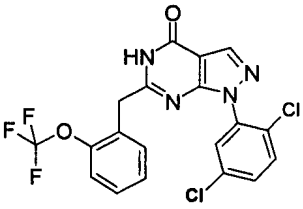
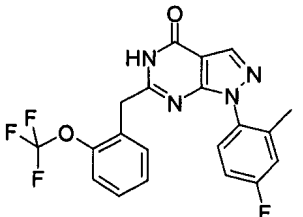
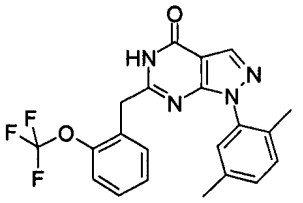
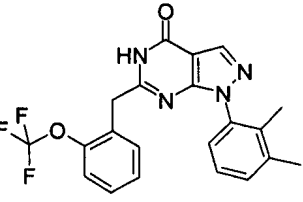
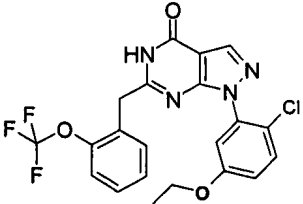
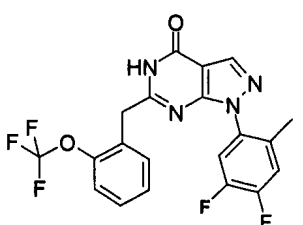
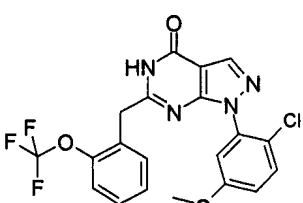
且其餘特徵係如請求項1中所定義。

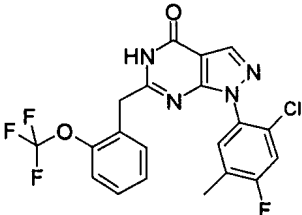
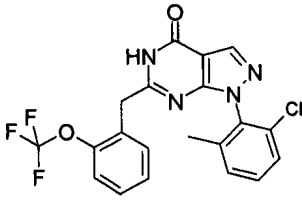
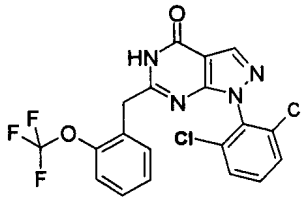
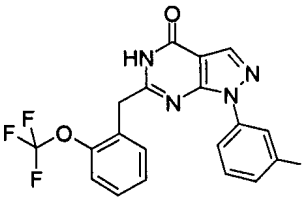
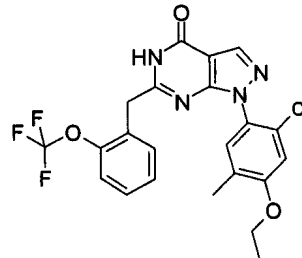
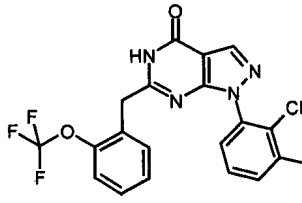
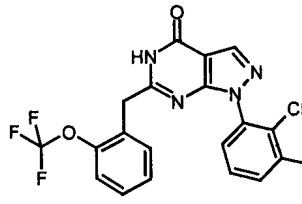
7. 如請求項1至3中任一項之化合物，其特徵在於對於R¹而言，1至3個基準取代基X處的取代模式為至少2個，更佳3個氟取代基，藉此較佳至少構成關於苯基或吡啶基之鍵聯之β位置的C原子經至少1次或更佳至少2次鹵化。
8. 如請求項1至3中任一項之化合物，其特徵在於R¹為如請求項1至5中任一項所定義經取代之苯基，較佳為2-三氟甲氧基苯基。
9. 如請求項1之化合物，其為各個以下化合物：

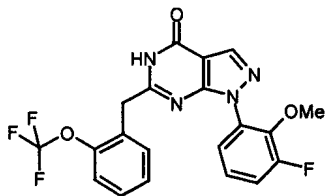
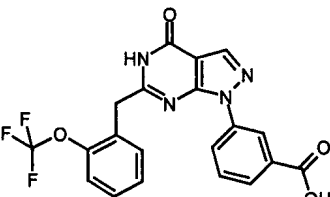
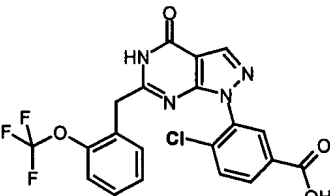
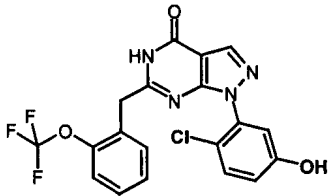
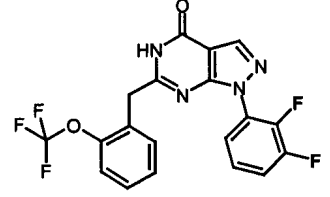
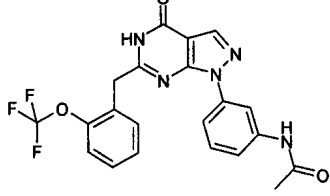
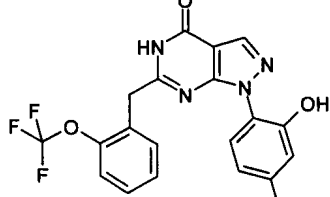
化合物編號	結構
1	

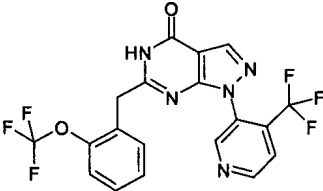
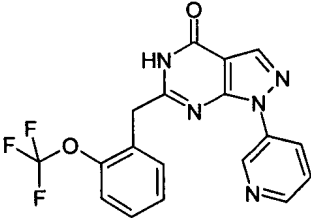
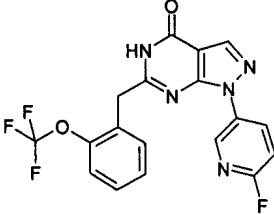
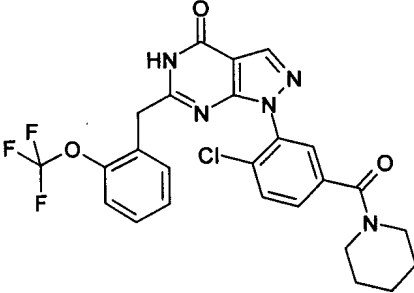
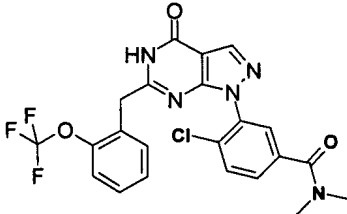
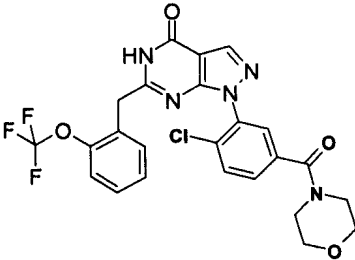
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

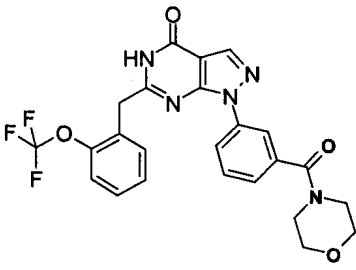
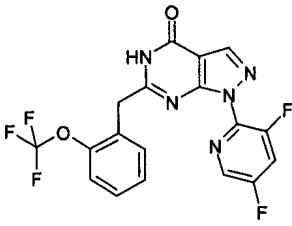
9	 <chem>O=C1NC2=CN(C1)N(C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>
10	 <chem>O=C1NC2=CN(C1)N(C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>
11	 <chem>O=C1NC2=CN(C1)N(C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>
12	 <chem>O=C1NC2=CN(C1)N(C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>
13	 <chem>O=C1NC2=CN(C1)N(C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>
14	 <chem>O=C1NC2=CN(C1)N(C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>
15	 <chem>O=C1NC2=CN(C1)N(C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>

16	 <chem>COc1ccc(Cl)c(Cl)c1N2C=NC(=O)N2Cc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem>
17	 <chem>COc1ccc(Cl)c(Cl)c1N2C=NC(=O)N2Cc3cc(F)ccc3</chem>
18	 <chem>COc1ccc(Cl)c(Cl)c1N2C=NC(=O)N2Cc3cc(C)ccc3</chem>
19	 <chem>COc1ccc(Cl)c(Cl)c1N2C=NC(=O)N2Cc3cc(C)ccc3</chem>
20	 <chem>COc1ccc(Cl)c(Cl)c1N2C=NC(=O)N2Cc3ccc(OC)c(Cl)c3</chem>
21	 <chem>COc1ccc(Cl)c(Cl)c1N2C=NC(=O)N2Cc3cc(F)c(F)cc3</chem>
22	 <chem>COc1ccc(Cl)c(Cl)c1N2C=NC(=O)N2Cc3ccc(OC)c(Cl)c3</chem>

23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

30	
30-1	
30-2	
30-3	
30-4	
30-5	
31	

32	
33	
34	
35	
36	
37	

38	
39	

10. 一種如請求項1至9中任一項之化合物的醫藥學上可接受之鹽。
11. 一種如請求項1至9中任一項之化合物的用途，其係用於製造用以治療、改善及/或預防與感知、注意力、認知、學習或記憶有關之認知障礙，較佳用於治療、改善及/或預防以下疾病之藥物：與年齡相關之學習及記憶障礙有關的認知障礙、年齡相關性記憶缺失、血管型癡呆、顱腦創傷、中風、中風後發生之癡呆(中風後癡呆)、創傷後癡呆、一般注意力障礙、具有學習及記憶問題之兒童的注意力障礙、阿茲海默氏症(Alzheimer Disease)、路易體癡呆(Lewy body dementia)、前葉退化之癡呆(包括皮克氏症候群(Pick's syndrome)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、進行性核麻痺)、皮質基底核退化之癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、亨廷頓氏症(Huntington's disease)、多發性硬化症、丘腦退化、克羅

伊茨費爾特-雅各布癡呆 (Creutzfeld-Jacob dementia)、HIV 癡呆、癡呆或柯薩可夫氏精神病 (Korsakoff's psychosis) 之精神分裂症。

12. 一種如請求項 1 至 9 中任一項之化合物的用途，其係用於製造用以治療以下疾病之藥物：睡眠障礙、雙極症、代謝症候群、肥胖症、糖尿病、高血糖症、血脂異常、葡萄糖耐受異常、或睪丸、大腦、小腸、骨骼肌、心臟、肺、胸腺或脾臟之疾病。
13. 一種如請求項 1 至 9 中任一項之化合物的用途，其係用於製造用以治療、改善及 / 或預防，較佳治療過程可受 PDE9 之抑制影響的疾病之藥物。
14. 一種如請求項 1 至 9 中任一項之化合物的用途，其係與另一治療有效化合物組合用於製備用以治療如請求項 11 至 13 之任一項中所定義之疾病的藥劑，該另一治療有效化合物較佳選自以下各物之群： β 分泌酶抑制劑； γ 分泌酶抑制劑；澱粉樣蛋白凝集抑制劑；直接或間接作用之腦保護及 / 或疾病改善物質；抗氧化劑；消炎物質；HMG-CoA 還原酶抑制劑，士他汀 (statin)；乙醯膽鹼酯酶抑制劑、NMDA 受體拮抗劑；AMPA 受體促效劑；AMPA 受體正調節劑、AMPkine、單胺受體再吸收抑制劑、調節神經傳遞素濃度或釋放之物質；調節生長激素分泌之物質；CB-1 受體拮抗劑或反向促效劑；抗生素；PDE2、PDE4、PDE5、PDE10 抑制劑、GABAA 受體反向促效劑、GABAA 受體拮抗劑、煙鹼酸受體促效劑或部分促效

劑或正調節劑、 $\alpha 4\beta 2$ 煙鹼酸受體促效劑或部分促效劑或正調節劑、 $\alpha 7$ 煙鹼酸受體促效劑或部分促效劑或正調節劑；組織胺 H3 拮抗劑、5-HT-4 促效劑或部分促效劑、5HT-6 拮抗劑、 $\alpha 2$ -腎上腺素受體拮抗劑、鈣拮抗劑、蕁毒鹼受體 M1 促效劑或部分促效劑或正調節劑、蕁毒鹼受體 M2 拮抗劑、蕁毒鹼受體 M4 拮抗劑、代謝型麩胺酸受體 5 正調節劑及/或以本發明化合物之功效及/或安全性增加及/或非所要副作用減少之方式調節受體或酶之其他物質。

15. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 9 中任一項之化合物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

