(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201033193 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：099105041 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 02 月 22 日

(51)Int. Cl.： ***C07D401/14 (2006.01)*** ***A61K31/501 (2006.01)***
A61P25/18 (2006.01) *A61P25/28 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/23 歐洲專利局 09153391.9

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：亞柏瑞堤 丹尼拉 ALBERATI, DANIELA (CH)；柯納 瑪西雅斯 KOERNER, MATTHIAS (DE)；庫恩 柏那 KUHN, BERND (DE)；彼得斯 詹士 烏伊 PETERS, JENS-UWE (DE)；沙米恩托 羅沙 瑪莉亞 羅瑞格 SARMIENTO, ROSA MARIA RODRIGUEZ (ES)；羅傑 艾凡斯 馬克 ROGERS-EVANS, MARK (GB)；路朵夫 馬庫斯 RUDOLPH, MARKUS (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 123 頁

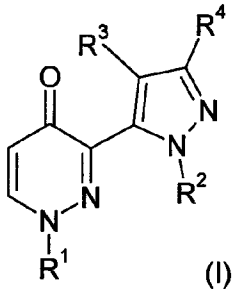
(54)名稱

雜芳基取代之嗒呋酮衍生物

HETEROARYL SUBSTITUTED PYRIDAZINONE DERIVATIVES

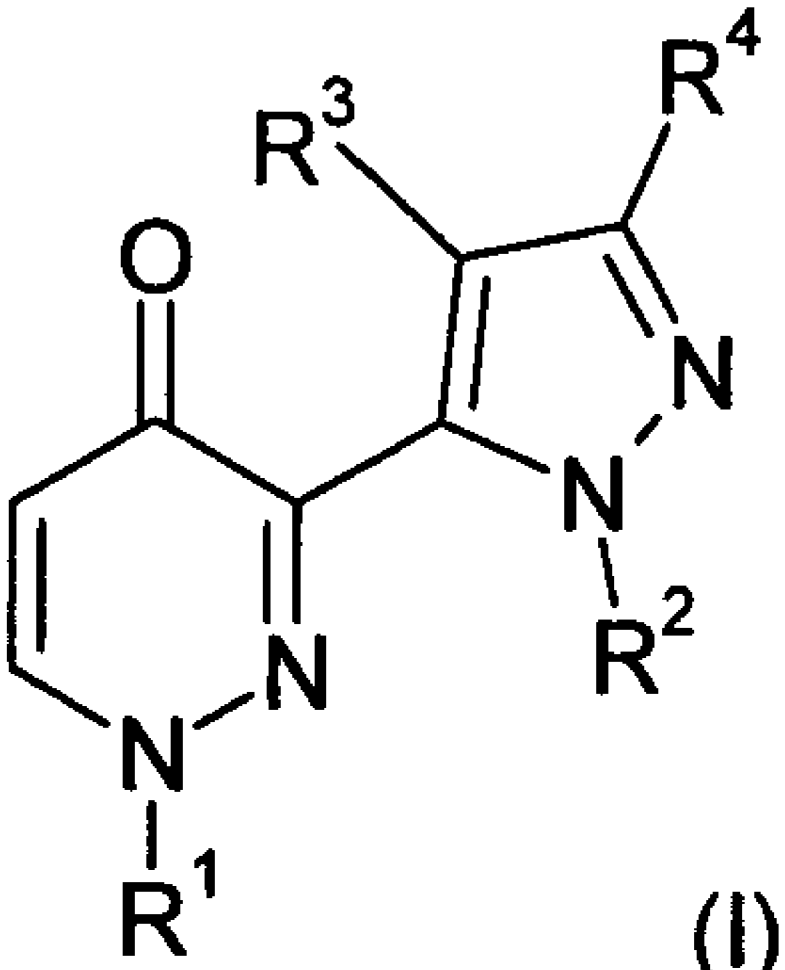
(57)摘要

本發明係關於一種新穎之式(I)嗒呋酮衍生物



(I)

其中 R^1、R^2、R^3 及 R^4 係如本說明書及申請專利範圍中所定義，以及其生理學上可接受之鹽及酯。該等化合物抑制 PDE10A 且可用作藥物。



(I)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201033193 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：099105041 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 02 月 22 日

(51)Int. Cl.： ***C07D401/14 (2006.01)*** ***A61K31/501 (2006.01)***
A61P25/18 (2006.01) *A61P25/28 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/23 歐洲專利局 09153391.9

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：亞柏瑞堤 丹尼拉 ALBERATI, DANIELA (CH)；柯納 瑪西雅斯 KOERNER, MATTHIAS (DE)；庫恩 柏那 KUHN, BERND (DE)；彼得斯 詹士 烏伊 PETERS, JENS-UWE (DE)；沙米恩托 羅沙 瑪莉亞 羅瑞格 SARMIENTO, ROSA MARIA RODRIGUEZ (ES)；羅傑 艾凡斯 馬克 ROGERS-EVANS, MARK (GB)；路朵夫 馬庫斯 RUDOLPH, MARKUS (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 123 頁

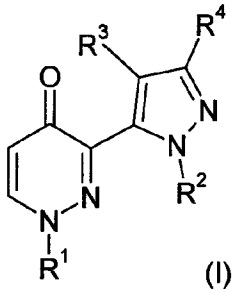
(54)名稱

雜芳基取代之嗒呋酮衍生物

HETEROARYL SUBSTITUTED PYRIDAZINONE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於一種新穎之式(I)嗒呋酮衍生物



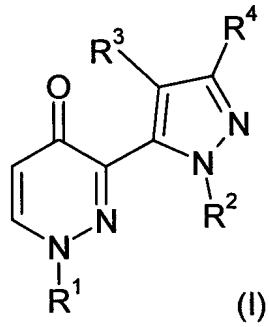
(I)

其中 R^1、R^2、R^3 及 R^4 係如本說明書及申請專利範圍中所定義，以及其生理學上可接受之鹽及酯。該等化合物抑制 PDE10A 且可用作藥物。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式(I)之新穎嗒呯酮衍生物



(I)

其中

R^1 為雜芳基，其視情況可經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷基、氟-低碳烷氧基、低碳烷基-SO_2、氟-低碳烷基-SO_2、鹵素、低碳烷氧基-低碳烷基、氰基、NO_2、嗎啉基、NH_2-SO_2、N(H,低碳烷基)-SO_2、N(低碳烷基)$_2$-SO_2、吡咯啶基-SO_2、哌啶基-SO_2、嗎啉基-SO_2、羥基、COOH、COO-低碳烷基、低碳烷基-C(O)O、CO-低碳烷基、$CONH_2$、CON(H,低碳烷基)、CON(低碳烷基)$_2$、低碳烷基-CO-NH、低碳烷基-CO-N(低碳烷基)、NH_2-CO-低碳烷基、NH(低碳烷基)-CO-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-CO-低碳烷基、NH_2、N(H,低碳烷基)、N(低碳烷基)$_2$、NH_2-低碳烷基、N(H,低碳烷基)-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-低碳烷基、環烷基、哌啶基、哌呯基及(N-低碳烷基)-哌呯基；

R^2 為芳基或雜芳基，該芳基或雜芳基視情況可經1至4個

獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷基、低碳炔基、低碳烷基-SO_2、COOH、$CONH_2$、NH_2-SO_2、COO-低碳烷基、低碳烷氧基-低碳烷基、CON(H,低碳烷基)、CON(低碳烷基)$_2$、N(H,低碳烷基)-SO_2、N(低碳烷基)$_2$-SO_2、低碳烯基、羥基、NO_2、嗎啉基、哌啶基、哌啡基、(N-低碳烷基)-哌啡基、吡咯啶基、低碳烷基-C(O)O、低碳烷基-CO-NH、低碳烷基-CO-N(低碳烷基)、NH_2-CO-低碳烷基、NH(低碳烷基)-CO-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-CO-低碳烷基、CO-低碳烷基、NH_2、N(H,低碳烷基)、N(低碳烷基)$_2$、NH_2-低碳烷基、N(H,低碳烷基)-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-低碳烷基、三(低碳烷基)矽烷基-低碳炔基及環烷基，

或其中該芳基或雜芳基中位於相鄰位置的兩個取代基結合在一起形成環，且該兩個所結合的取代基為低碳伸烷基、二側氧基-低碳伸烷基、二側氧基-氟-低碳伸烷基、NH-低碳伸烷基、N(低碳烷基)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-NH-低碳伸烷基、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基、NH-C(O)-低碳伸烷基、N(低碳烷基)-C(O)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-NH-C(O)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-C(O)-低碳伸烷基、C(O)-NH-低碳伸烷基或C(O)-N(低碳烷基)-低碳伸烷基；

R^3 為氫、低碳烷基、氟-低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低

碳烷氧基、鹵素、羥基或苯基；

R^4 為氫、低碳烷基、氟-低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷氧基、鹵素、羥基或苯基；

及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

此外，本發明係關於一種上述化合物的製備方法、含有該等化合物的醫藥製劑以及該等化合物用於製備醫藥製劑的用途。

【先前技術】

精神分裂症為一種漸進性及破壞性神經疾病，其特徵為間歇性正性症狀(諸如錯覺、幻覺、思維障礙及精神病)及持久性負性症狀(諸如情感單調、注意力障礙及社交退縮)及認知障礙(Lewis DA及Lieberman JA, *Neuron, , 28:325-33, 2000*)。數十年來，研究集中於「多巴胺激導性機能亢進」假設，從而引起涉及阻斷多巴胺激導性系統之治療性介入(Vandenberg RJ及Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets, 5(4): 507-518, 2001*；Nakazato A及Okuyama S等人，*Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1): 75-98, 2000*)。此藥理學方法除改善精神分裂症患者之正性症狀外，鮮能處理負性症狀及認知症狀，該等症狀為功能結果之最佳預測因子(Sharma T., *Br.J. Psychiatry, 174(suppl. 28): 44-51, 1999*)。此外，當前抗精神病治療與如體重增加、錐體外症狀或影響葡萄糖及脂質代謝等不良作用有關，此與其無特異性的藥理學有關。

總之，仍需要開發具有改良之功效及安全概況的新穎抗

精神病藥。在二十世紀六十年代中期基於採用作為非競爭性NMDA受體拮抗劑之化合物(如苯環己哌啶(phencyclidine；PCP)及相關藥劑(氯胺酮(ketamine)))來阻斷麩胺酸系統所產生的擬精神病作用，提出了精神分裂症之互補模型。有趣的是，在健康自願者中，PCP誘發的擬精神病作用合併有正性症狀與負性症狀以及認知功能障礙，因此近似於患者之精神分裂症(Javitt DC等人，*Biol. Psychiatry, 45: 668-679,* 1999)。

環核苷酸環腺苷單磷酸(cAMP)及環鳥苷單磷酸(cGMP)為普遍存在的第二信使，其負責介導多種細胞外信號(包含神經傳遞素、光及激素)之生物反應。cAPM及cGMP藉由活化cAMP依賴性激酶及cGMP依賴性激酶，該等激酶接著磷酸化參與調節突觸傳導、神經元分化及存活的蛋白質來調節多種細胞內過程，尤其在中樞神經系統之神經元中。

控制細胞內環核苷酸含量並因此控制環核苷酸信號傳導的關鍵機制係經由磷酸二酯酶對3',5'-磷酸二酯鍵的水解作用。磷酸二酯酶(PDE)在人類中為一類廣泛表現的由21個不同基因編碼的酶，其中每個基因編碼多個剪接變異體(Beavo, J., *Physiol. Rev.* **1995**, 75, 725-748；Conti, M., Jin, S.L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **1999**, 63, 1-38；Soderling, S.H., Beavo, J.A., *Curr. Opin. Cell Biol.* **2000**, 12, 174-179, Manallack, D.T.等人，*J. Med.Chem.* **2005**, *48* (10), 3449-3462)。

PDE家族在其受質對環核苷酸的特異性、其調節機制及其對抑制劑的敏感性方面不同。此外，其在有機體中之定位不同，在器官之細胞之間及甚至細胞內之定位都有不同。此等差異引起PDE家族有區別地參與各項生理功能。

PDE10A為由單一基因編碼的雙受質PDE，如1999年由三個獨立研究組所報導(Fujishige K.等人，*Eur J Biochem* (1999) **266**(3):1118-1127, Soderling S.H.等人，*ProcNatl Acad Sci USA* (1999) **96**(12):7071-7076, Loughney K.等人，*Gene* (1999) **234**(1):109-117)。就胺基酸序列(779 aa)、表現之組織特異性模式、對cAMP及cGMP的親和力以及特異性抑制劑及一般抑制劑對PDE活性的影響而言，PDE10A不同於多基因家族之其他成員。

PDE10A為任何PDE家族中分布最侷限之一，其主要表現於腦中，尤其表現於伏隔核(nucleus accumbens)及尾殼核(caudate putamen)中。另外，丘腦、嗅球、海馬區及額葉皮質顯示中等的PDE10A表現量。已提出所有此等腦區域牽涉於精神分裂症及精神病之病理生理學中，表明PDE10A在此破壞性精神疾病中具有重要作用。在中樞神經系統以外，在周邊組織(如甲狀腺、垂體腺、分泌胰島素之胰細胞及睾丸)中亦觀測到PDE10A轉錄物表現(Fujishige, K.等人，*J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 18438-18445, Sweet, L. (2005) WO 2005/012485)。另一方面，僅在腸神經節、睾丸及附睪精子中觀測到PDE10A蛋白表現(Coskran T.M.等人，*J. Histochem. Cytochem.* **2006**, 54

(11), 1205-1213)。

在紋狀體中，mRNA與蛋白質僅表現於含有GABA(γ-胺基丁酸)之中型多棘投射神經元中，使得其成為治療中樞神經系統疾病的誘人目標(Fujishige, K.等人，*Eur. J. Biochem.* **1999**, *266*, 1118-1127；Seeger, T.F.等人，*Brain Res.* **2003**, *985*, 113-126)。紋狀體中型多棘神經元為哺乳動物腦之基底神經節迴路中之主要輸入位點及第一資訊整合位點。基底神經節為一系列互連皮質下核，其利用多巴胺激導性信號傳導整合廣泛的皮質輸入以規劃及執行相關運動及認知模式，同時抑制不需要或無關的模式(Graybiel, A.M. *Curr. Biol.* **2000**, *10*, R509-R511 (2000))。

已使用罌粟鹼(Papaverine)(一種相對特異性PDE10A抑制劑)及PDE10A基因剔除小鼠研究此酶之生理學及PDE10A抑制的可能治療效用。以藥理學方式或經由基因破壞抑制此酶可引起活性降低及對精神運動刺激物的反應降低。抑制亦會降低條件回避反應(一種可預測臨床抗精神病藥活性的行為反應)(Siuciak, J.A.等人，*Neuropharmacology* **2006**, *51* (2), 386-396；Siuciak, J.A.等人，*Neuropharmacology* **2006**, *51* (2), 374-385)。

此外，PDE10A抑制有可能改善與精神分裂症相關的負性症狀及認知症狀。實際上，罌粟鹼已顯示可藉由用PCP進行亞慢性治療來減弱在大鼠中誘發之外維度轉移學習障礙(一種NMDA受體功能低下的動物範例)(Rodefer, J,S.等人，*Eur. J. Neuroscience* **2005**, *2*,: 1070-1076)。此外，已

在PDE10A2缺乏的小鼠中觀測到增強的社會互動(Sano, H. *J. Neurochem.* **2008**, *105*, 546-556)。

可用PDE10A抑制劑治療的疾病包括(但不限於)認為部分程度上係由基底神經節、中樞神經系統之其他部分及其他PDE10A表現組織之功能異常所介導的疾病。特定而言，可治療抑制PDE10A可具有治療效果的疾病。

此等疾病包括(但不限於)某些精神病，諸如精神分裂症、與精神分裂症相關的正性、負性及/或認知症狀、妄想症或物質誘發的精神病；焦慮症，諸如恐慌症、強迫症、急性壓力症或廣泛性焦慮症、強迫症；藥物成癮；運動障礙，諸如帕金森氏病(Parkinson's disease)或腿不寧症候群；認知缺陷病症，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)或多發性梗塞性癡呆；情緒障礙，諸如抑鬱症或躁鬱症；或神經精神病狀，諸如精神病、注意力不足/過動症(ADHD)或相關注意力障礙。

本發明之化合物亦適合藉由調節cAMP信號傳導系統來治療糖尿病及相關病症，諸如肥胖症。

PDE10A抑制劑亦可能適用於藉由提高cAMP及cGMP含量來防止神經元發生細胞凋亡，且從而可能具有消炎特性。可用PDE10A抑制劑治療的神經退化性病症包括(但不限於)阿茲海默氏病、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏病、多發性硬化症、中風或脊髓損傷。

cAMP及cGMP可抑制癌細胞生長。因此PDE10A抑制劑亦可藉由提高cAMP及cGMP來用於治療不同實體腫瘤及血

液科惡性疾病，諸如腎細胞癌或乳癌。

【發明內容】

除非另有說明，否則以下定義在本文中旨在說明並定義用於描述本發明之各種術語之含義及範疇。

在本說明書中，術語「低碳」用於意謂由1至7個、較佳1至4個碳原子組成的基團。

術語「鹵素」係指氟、氯、溴及碘，其中氟、氯及溴較佳。

單獨或與其他基團組合的術語「烷基」係指具有1至20個碳原子、較佳1至16個碳原子、更佳1至10個碳原子的分支鏈或直鏈單價飽和脂族烴基。如下所述之低碳烷基亦為較佳烷基。

單獨或與其他基團組合的術語「低碳烷基」係指具有1至7個碳原子、較佳1至4個碳原子的分支鏈或直鏈單價烷基。此術語可由以下基團進一步舉例說明：諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基及其類似基團。

單獨或與其他基團組合的術語「烯基」表示包含烯鍵及至多20個、較佳至多16個碳原子的直鏈或分支鏈烴基。術語「低碳烯基」係指包含烯鍵及至多7個、較佳至多4個碳原子的直鏈或分支鏈烴基，諸如乙烯基或2-丙烯基。

單獨或與其他基團組合的術語「炔基」表示包含參鍵及至多20個、較佳至多16個碳原子的直鏈或分支鏈烴基。術語「低碳炔基」係指包含參鍵及至多7個、較佳至多4個碳

原子的直鏈或分支鏈烴基，諸如乙炔基或2-丙炔基。

單獨或與其他基團組合的術語「低碳伸烷基」係指分支鏈或直鏈二價低碳烷基。此術語可由以下基團進一步舉例說明：諸如亞甲基、伸乙基、伸丙基及其類似基團。術語「二側氧基-低碳伸烷基」係指基團-O-低碳伸烷基-O-。

單獨或與其他基團組合的術語「氟-低碳伸烷基」係指分支鏈或直鏈二價氟-低碳烷基。此術語可由以下基團進一步舉例說明：諸如-CF_2-及其類似基團。術語「二側氧基-氟-低碳伸烷基」係指基團-O-氟-低碳伸烷基-O-。

術語「環烷基」係指具有3至10個碳原子、較佳3至6個碳原子的單價碳環基團，諸如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

術語「氟-低碳烷基」係指經氟單取代或多取代的低碳烷基。氟-低碳烷基之實例為例如CFH_2、CF_2H、CF_3、CF_3CH_2、$CF_3(CH_2)_2$、$(CF_3)_2CH$及CF_2H-CF_2。

術語「烷氧基」係指基團R'-O-，其中R'為烷基。術語「低碳烷氧基」係指基團R'-O-，其中R'為低碳烷基。

術語「氟-低碳烷氧基」係指基團R"-O-，其中R"為氟-低碳烷基。氟-低碳烷氧基之實例為例如CFH_2-O、CF_2H-O、CF_3-O、CF_3CH_2-O、$CF_3(CH_2)_2$-O、$(CF_3)_2CH$-O及CF_2H-CF_2-O。

單獨或組合的術語「芳基」係指苯基或萘基，較佳為苯基，除非另外特定說明，否則其視情況可經1至5個，較佳1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、

羥基、胺基、NO_2、低碳烷基、羥基-低碳烷基、低碳烷氧基、羧基、羧基-低碳烷基、$H_2NC(O)$、(H,低碳烷基)$NC(O)$、(低碳烷基)$_2NC(O)$、氟-低碳烷基、低碳烷基-SO_2、低碳烷基-SO_2O、低碳烷基-SO_2-NH、低碳烷基-SO_2-N(低碳烷基)、H_2NSO_2、(H,低碳烷基)NSO_2、(低碳烷基)$_2NSO_2$、氰基、雜芳基、環烷基、苯基及苯氧基。較佳取代基可為鹵素、低碳烷基及低碳烷氧基。此外，芳基較佳可如本說明書及下文申請專利範圍中所述經取代。芳基(其中芳基中位於相鄰位置之兩個取代基可結合在一起形成環且該兩個所結合的取代基為低碳伸烷基、二側氧基-低碳伸烷基、二側氧基-氟-低碳伸烷基、NH-低碳伸烷基、N(低碳烷基)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-NH-低碳伸烷基、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基、NH-C(O)-低碳伸烷基、N(低碳烷基)-C(O)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-NH-C(O)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-C(O)-低碳伸烷基、C(O)-NH-低碳伸烷基或C(O)-N(低碳烷基)-低碳伸烷基)之實例為例如四氫萘、茚滿、苯并環庚烯、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯、3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二氧雜環庚烯、2,2-二氟-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯、2,3-二氫-1H-吲哚、2,3-二氫-1H-異吲哚、1,3-二氫-吲哚-2-酮、1,3-二氫-異吲哚-2-酮、1,2,3,4-四氫喹啉或1,2,3,4-四氫異喹啉，較佳為苯并[1,3]間二氧雜環戊烯、2,2-二氟-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯或2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯。

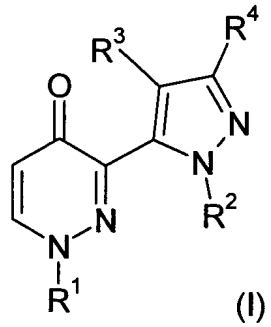
術語「雜芳基」係指可包含1、2或3個選自氮、氧及/或硫之原子的芳族5員至6員單環或9員至10員雙環，諸如呋喃基、吡啶基、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基、噻吩基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、喹啉基及異喹啉基。較佳雜芳基為吡啶基、喹啉基及異喹啉基。除非另外特定說明，否則雜芳基視情況可具有如上文與術語「芳基」所述相關的取代型式。此外，雜芳基較佳可如本說明書及下文申請專利範圍中所述經取代。雜芳基(其中雜芳基之兩個位於相鄰位置的取代基可結合在一起形成環)之較佳實例為其中該兩個所結合取代基為低碳伸烷基、二側氧基-低碳伸烷基或二側氧基-氟-低碳伸烷基的雜芳基，例如6,7-二氫-5H-[2]氮茚(pyrindine)、5,6,7,8-四氫異喹啉、5,6,7,8-四氫喹啉、[1,3]間二氧雜環戊烯幷[4,5-c]吡啶、2,2-二氟-[1,3]間二氧雜環戊烯幷[4,5-c]吡啶、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯幷[2,3-c]吡啶，較佳為5,6,7,8-四氫異喹啉。

式(I)化合物可形成醫藥學上可接受之酸加成鹽。此等醫藥學上可接受之鹽之實例為式(I)化合物與生理學上相容之無機酸(諸如鹽酸、硫酸、亞硫酸或磷酸)或與有機酸(諸如甲烷磺酸、對甲苯磺酸、乙酸、乳酸、三氟乙酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、酒石酸、丁二酸或水楊酸)所形成之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指該等

鹽。包含酸性基團(諸如COOH基團)的式(I)化合物可進一步與鹼形成鹽。此等鹽之實例為鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽及銨鹽，諸如Na鹽、K鹽、Ca鹽及三甲基銨鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」亦指該等鹽。藉由酸加成所得的鹽較佳。

術語「醫藥學上可接受之酯」涵蓋羧基已轉化為酯的式(I)化合物之衍生物。低碳烷基酯、羥基-低碳烷基酯、低碳烷氧基-低碳烷基酯、胺基-低碳烷基酯、單-低碳烷基-胺基-低碳烷基酯或二-低碳烷基-胺基-低碳烷基酯、N-嗎啉基-低碳烷基酯、N-吡咯啶基-低碳烷基酯、N-哌啶基-低碳烷基酯、N-哌𠯿基-低碳烷基酯、低碳烷基-N-哌𠯿基-低碳烷基酯及芳烷基酯為適當酯之實例。甲酯、乙酯、丙酯、丁酯及苯甲酯為較佳酯。術語「醫藥學上可接受之酯」另外涵蓋羥基已在無機酸或有機酸(諸如硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、順丁烯二酸、乙酸、丁二酸、酒石酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸及其類似酸)存在下轉化為相應酯且對活有機體無毒的式(I)化合物。

詳言之，本發明係關於式(I)化合物



(I)

其中

R^1 為雜芳基，其視情況可經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷基、氟-低碳烷氧基、低碳烷基-SO_2、氟-低碳烷基-SO_2、鹵素、低碳烷氧基-低碳烷基、氰基、NO_2、嗎啉基、NH_2-SO_2、N(H,低碳烷基)-SO_2、N(低碳烷基)$_2$-SO_2、吡咯啶基-SO_2、哌啶基-SO_2、嗎啉基-SO_2、羥基、COOH、COO-低碳烷基、低碳烷基-C(O)O、CO-低碳烷基、$CONH_2$、CON(H,低碳烷基)、CON(低碳烷基)$_2$、低碳烷基-CO-NH、低碳烷基-CO-N(低碳烷基)、NH_2-CO-低碳烷基、NH(低碳烷基)-CO-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-CO-低碳烷基、NH_2、N(H,低碳烷基)、N(低碳烷基)$_2$、NH_2-低碳烷基、N(H,低碳烷基)-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-低碳烷基、環烷基、哌啶基、哌吩基及(N-低碳烷基)-哌吩基；

R^2 為芳基或雜芳基，該芳基或雜芳基視情況可經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷基、低碳炔基、低碳烷基-SO_2、COOH、$CONH_2$、NH_2-SO_2、COO-低碳烷基、低碳烷氧基-低碳烷基、CON(H,低碳烷基)、CON(低碳烷基)$_2$、N(H,低碳烷基)-SO_2、N(低碳烷基)$_2$-SO_2、低碳烯基、羥基、NO_2、嗎啉基、哌啶基、哌吩基、(N-低碳烷基)-哌吩基、吡咯啶基、低碳烷基-C(O)O、低碳烷基-CO-NH、低碳烷基-CO-N(低碳烷基)、NH_2-CO-低碳烷基、NH(低碳烷基)-CO-低碳烷

基、N(低碳烷基)$_2$-CO-低碳烷基、CO-低碳烷基、NH_2、N(H,低碳烷基)、N(低碳烷基)$_2$、NH_2-低碳烷基、N(H,低碳烷基)-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-低碳烷基、三(低碳烷基)矽烷基-低碳炔基及環烷基，

或其中該芳基或雜芳基中位於相鄰位置的兩個取代基結合在一起形成環，且該兩個所結合的取代基為低碳伸烷基、二側氧基-低碳伸烷基、二側氧基-氟-低碳伸烷基、NH-低碳伸烷基、N(低碳烷基)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-NH-低碳伸烷基、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基、NH-C(O)-低碳伸烷基、N(低碳烷基)-C(O)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-NH-C(O)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-C(O)-低碳伸烷基、C(O)-NH-低碳伸烷基或C(O)-N(低碳烷基)-低碳伸烷基；

R^3 為氫、低碳烷基、氟-低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷氧基、鹵素、羥基或苯基；

R^4 為氫、低碳烷基、氟-低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷氧基、鹵素、羥基或苯基；

及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

式(I)化合物個別較佳，且其生理學上可接受之鹽個別較佳，且其醫藥學上可接受之酯個別較佳，其中式(I)化合物尤其較佳。

式(I)化合物可具有一或多個不對稱C原子且因此可以對映異構體混合物、立體異構體混合物之形式或光學純化合物之形式存在。

本發明之一實施例係關於如上所定義之式(I)化合物，其中R^2為芳基或雜芳基，該芳基或雜芳基視情況可經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷基、低碳炔基、低碳烷基-SO_2、COOH、$CONH_2$、NH_2-SO_2、COO-低碳烷基、低碳烷氧基-低碳烷基、CON(H,低碳烷基)、CON(低碳烷基)$_2$、N(H,低碳烷基)-SO_2、N(低碳烷基)$_2$-SO_2、低碳烯基、羥基、NO_2、嗎啉基、哌啶基、哌吩基、(N-低碳烷基)-哌吩基、吡咯啶基、低碳烷基-C(O)O、低碳烷基-CO-NH、低碳烷基-CO-N(低碳烷基)、NH_2-CO-低碳烷基、NH(低碳烷基)-CO-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-CO-低碳烷基、CO-低碳烷基、NH_2、N(H,低碳烷基)、N(低碳烷基)$_2$、NH_2-低碳烷基、N(H,低碳烷基)-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-低碳烷基及環烷基，

或其中該芳基或雜芳基中位於相鄰位置的兩個取代基結合在一起形成環，且該兩個所結合的取代基為低碳伸烷基、二側氧基-低碳伸烷基、二側氧基-氟-低碳伸烷基、NH-低碳伸烷基、N(低碳烷基)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-NH-低碳伸烷基、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基、NH-C(O)-低碳伸烷基、N(低碳烷基)-C(O)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-NH-C(O)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-C(O)-低碳伸烷基、C(O)-NH-低碳伸烷基或C(O)-N(低碳烷基)-低碳伸烷基。

本發明之一較佳實施例係關於如上所述的式(I)化合物，

其中R^1為選自由吡啶基、異喹啉基及喹啉基組成之群的雜芳基，該雜芳基視情況可經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷基、氟-低碳烷氧基、低碳烷基-SO_2、鹵素、氰基、嗎啉基及羥基。較佳地，R^1為選自由吡啶基及喹啉基組成之群的雜芳基，該雜芳基視情況可經1至2個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：低碳烷基、氟-低碳烷基、氟-低碳烷氧基、低碳烷基-SO_2、鹵素、嗎啉基及羥基。R^1更佳為吡啶-4-基、2-氯-吡啶-4-基、2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基、吡啶-3-基、5-甲基-吡啶-3-基、2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基、2-羥基-吡啶-4-基、5-氯-吡啶-3-基、5-三氟甲基-吡啶-3-基、5-二氟甲氧基-吡啶-3-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、喹啉-3-基或2-甲基-吡啶-4-基。

本發明之其他較佳化合物為如下化合物，其中R^2為選自由苯基及萘基組成之群的芳基或選自由吡啶基、喹啉基及異喹啉基組成之群的雜芳基，該芳基或雜芳基視情況可經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、低碳烷基、氟-低碳烷基、COOH、NH_2-SO_2、COO-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-SO_2、哌呾基、(N-低碳烷基)-哌呾基、低碳炔基及三(低碳烷基)矽烷基-低碳炔基，或其中該芳基或雜芳基中位於相鄰位置的兩個取代基結合在一起形成環且該兩個所結合的取代基為二側氧基-低碳伸烷基。本發明之其他較佳化合物為如下化合物，其中R^2為選自由苯基及萘基組成之群的芳基或選自由吡啶基、喹啉基

及異喹啉基組成之群的雜芳基，該芳基或雜芳基視情況可經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、低碳烷基、氟-低碳烷基、COOH、NH_2-SO_2、COO-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-SO_2、哌啡基、(N-低碳烷基)-哌啡基，或其中該芳基或雜芳基中位於相鄰位置的兩個取代基結合在一起形成環且該兩個所結合的取代基為二側氧基-低碳伸烷基。

較佳地，R^2為選自由苯基及萘基組成之群的芳基或選自由喹啉基及異喹啉基組成之群的雜芳基，該芳基或雜芳基視情況可經1至2個獨立地選自由鹵素及低碳炔基組成之群的取代基取代，或其中該芳基或雜芳基中位於相鄰位置的兩個取代基結合在一起形成環且該兩個所結合的取代基為二側氧基-低碳伸烷基。此外較佳地，R^2為選自由苯基及萘基組成之群的芳基或選自由喹啉基及異喹啉基組成之群的雜芳基，該芳基或雜芳基視情況可經1至2個獨立地選自由鹵素組成之群的取代基取代，或其中該芳基或雜芳基中位於相鄰位置的兩個取代基結合在一起形成環且該兩個所結合的取代基為二側氧基-低碳伸烷基。

其他較佳化合物為如下化合物，其中R^2為萘-1-基、喹啉-4-基、苯基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基、3-氟-苯基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基、3-氯-苯基、2-氟-苯基、3-溴-苯基、3-乙炔基-苯基或異喹啉-5-基，尤其如下化合物，其中R^2為萘-1-基、喹啉-4-基、苯基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基、3-氟-苯基、2,3-二氫-苯并

[1,4]二氧雜環己烯-6-基、3-氯-苯基、2-氟-苯基或異喹啉-5-基。

本發明之另一較佳實施例係指如上所定義的化合物，其中R^3為氫。本發明之其他較佳化合物為R^4為氫的彼等化合物。

特定而言，較佳化合物為實例中以個別化合物以及其醫藥學上可接受之鹽以及其醫藥學上可接受之酯形式描述的式(I)化合物。此外，如下述特定實例中所見之取代基個別地構成本發明之各別較佳實施例。

較佳式(I)化合物為選自由以下組成之群的彼等化合物：

3-[2-(6-氯-吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-(2-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯甲腈，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯甲酸，

3-[2-(4-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

4-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯磺醯胺，

3-[2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯甲酸甲酯，

1-吡啶-4-基-3-(2-對甲苯基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,8-雙-三氟甲基-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-3-(2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-{2-[2-(4-甲基-哌吩-1-基)-吡啶-4-基]-2H-吡唑-3-基}-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-哌吩-1-基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-8-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-異喹啉-8-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

N,N-二甲基-3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯磺醯胺，

3-[2-(2,3-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-苯基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-(2-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡

啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-吡啶-3-基-3-(2-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

4-{3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈，

4-{3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-

1-基}-吡啶-2-甲腈，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-羥基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,5-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

1-(5-氟-吡啶-3-基)-3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-氯-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-氯-吡啶-4-基)-1H-

嗒吡-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(6-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(6-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-4-基-1H-嗒吡-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-4-基-1H-嗒吡-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-

基)-1H-嗒吩-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(6-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-異喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-(5-二氟甲氧基-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

5-{3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈，

1-(6-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-3-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-

基)-1H-嗒吡-4-酮，

3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-吡啶-3-基-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吡-4-酮，

3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-3-基-1H-嗒吡-4-酮，

5-{3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吡-1-基}-菸鹼腈，及

1-(6-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

尤其較佳式(I)化合物為選自由以下組成之群的彼等化合物：

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-3-(2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-苯基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-羥基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-氯-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

1-(5-二氟甲氧基-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-3-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-

嗒吽-4-酮，及

3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吽-4-酮，

及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

其他較佳式(I)化合物為選自由以下組成之群的彼等化合物：

1-(5-二氟甲氧基-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吽-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吽-4-酮，

3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吽-4-酮，

3-[2-(3-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吽-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吽-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吽-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吽-4-酮，

4-{3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吽-1-基}-吡啶-2-甲腈，

3-[2-(3-溴-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吽-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-[2-(3-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-乙炔基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮，及

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮

及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

其他尤其較佳式(I)化合物為選自由以下組成之群的彼等化合物：

3-[2-(3-溴-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，及

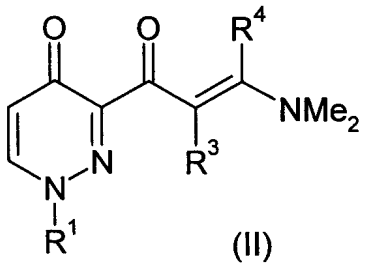
3-[2-(3-乙炔基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮

及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

應瞭解，本發明之通式(I)化合物可在官能基處衍生化以提供能夠在活體內轉化回為母體化合物的衍生物。

本發明進一步係關於一種製備如上所定義之式(I)化合物的方法，該方法包括使式(II)化合物與R^2-NH-NH_2化合物

反應



(II)

其中R^1、R^2、R^3及R^4如上所定義。

式(II)化合物與式R^2-NH-NH_2化合物之反應可在如實例中所述的條件下或在熟習此項技術者熟知的條件下進行。舉例而言，該反應可在高溫(例如100-200℃)下、在大氣壓或高壓下、於溶劑(如DMF、乙酸、乙醇、水、乙醇與鹽酸之混合物，及其類似物)中進行。該反應可在各別溶劑之回流溫度下進行，或該反應可藉由應用密封管及使用微波照射條件、在高於沸點的溫度下進行。

本發明亦係關於藉由如上所述之方法製備的如上所定義之式(I)化合物。

式(II)及R^2-NH-NH_2之化合物可藉由此項技術中已知或如下所述或與其類似的方法製備。除非另有說明，否則R^1、R^2、R^3及R^4如上所述。

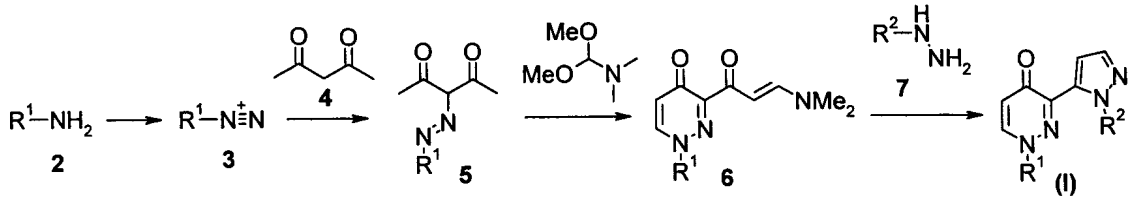
通式(I)之嗒呯酮可以式2之苯胺為起始物質加以製備(參見下文流程1)。苯胺2可在市面上購得或可藉由還原方法自市購前驅物(例如其對應硝基化合物)製備。另一選擇為藉由此項技術中已知的標準方法將市購苯胺轉化為所要苯胺2。可使用熟習此項技術者已知的標準方法(例如，在例如鹽酸、硫酸或磷酸之無機酸中用亞硝酸鈉處理苯胺)將

苯胺2轉化為其對應的通式3之重氮鹽。所形成之重氮鹽3可在未經任何進一步純化之情況下用於與適當1,3-二酮進行縮合，產生通式5之重氮化合物。此反應較佳在低溫(0-5℃)下、在幾乎中性的pH值(pH 5-6)下、於醇/水混合物中進行，該幾乎中性的pH值可藉由添加適當鹼鹽(如例如乙酸銨)來達成。式5之重氮化合物可與對應腙發生互變異構。

嗒吡-4-酮環可藉由使中間物式5之重氮化合物與C_1等效物(如例如甲醛、N,N-二甲基甲醯胺或N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛)反應來形成。與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應可得到具有1,3-二酮等效物作為側鏈的通式6之嗒吡酮中間物。

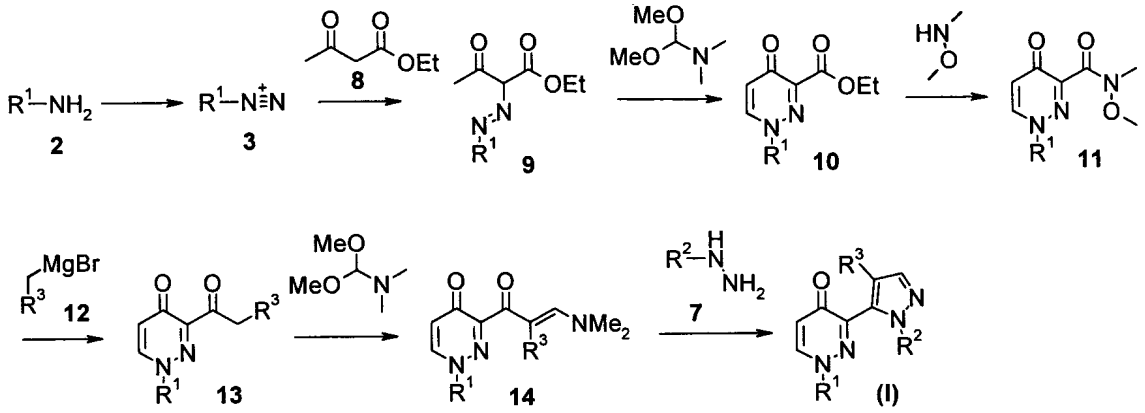
藉由使嗒吡酮6與通式7之適當肼縮合，可利用嗒吡酮6之側鏈1,3-二酮等效物形成通式(I)之最終產物。此反應通常在高溫下、在溶劑(如DMF、乙酸、乙醇、水、乙醇與鹽酸之混合物，及其類似物)中進行。此反應可在各別溶劑之回流溫度下進行，或此反應可藉由應用密封管及使用微波照射條件、在高於沸點的溫度下進行。

通式7之肼可在市面上購得或可藉由熟習此項技術者已知的方法製備。以市購前驅物為起始物質的直接合成方法包括用亞硝酸鈉及氯化錫(II)轉化對應苯胺及用芳族/雜芳族鹵化物處理水合肼。



流程1

通式(I)之嗒吡酮亦可以式2之苯胺為起始物質、根據流程2製備(參見下文)。



流程2

苯胺2可如上所述轉化為其對應的通式3之重氮鹽。所形成之重氮鹽3可在未經任何進一步純化之情況下用於與適當酮酯8縮合，產生通式9之重氮化合物。此反應較佳在低溫(0-5℃)下、在幾乎中性的pH值(pH 5-6)下、於醇/水混合物中進行，該幾乎中性的pH值可藉由添加適當鹼鹽(如例如乙酸銨)來達成。式9之重氮化合物可與對應腙發生互變異構。

嗒吡-4-酮環可藉由使中間物式9之重氮化合物與C_1等效物(如例如甲醛、N,N-二甲基甲醯胺或N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛)反應來形成。與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應可得到具有酯等效物作為側鏈的通式10之嗒吡酮中

間物。

嗒咔酮10之酯側鏈等效物可最適宜如下轉化為酮：經官能化成適當活化物質，諸如Weinreb醯胺11，因此在例如非質子性溶劑(諸如THF或己烷)中易於與有機金屬物質(最通常為通式12之格林納試劑(Grignard reagent))發生置換，得到對應酮13。其可與C_1等效物(如例如甲醛、N,N-二甲基甲醯胺或N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛)再次反應。與N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應可得到通式14之二酮等效物，其用於藉由與通式7之適當肼縮合形成通式(I)之最終產物。此反應通常在高溫下、在溶劑(如DMF、乙酸、乙醇、水、乙醇與鹽酸之混合物，及其類似物)中進行。此反應可在各別溶劑之回流溫度下進行，或此反應可藉由應用密封管及使用微波照射條件、在高於沸點的溫度下進行。

通式7之肼可在市面上購得或可藉由熟習此項技術者已知的方法製備。以市購前驅物為起始物質的直接合成方法包括用亞硝酸鈉及氯化錫(II)轉化對應苯胺及用芳族/雜芳族鹵化物處理水合肼。基團R^1、R^2、R^3及R^4上之某些取代基對於上述合成程序之條件可能不呈惰性，且可能需要藉由此項技術中已知的標準保護基加以保護。舉例而言，胺基或羥基可保護為乙醯基或第三丁氧羰基衍生物。或者，一些取代基可在反應程序結束時由其他取代基獲得。舉例而言，可合成在基團R^1、R^2、R^3及R^4上具有硝基、乙氧羰基、醚、磺酸取代基的式I化合物，該等取代基可最後轉

化為胺基取代基(例如藉由還原硝基或使適當胺基保護基裂解(例如用TFA移除Boc基團))、烷基胺基取代基(例如藉由使胺基發生還原性胺化)、二烷基胺基取代基(例如藉由使胺基發生烷基化、用氫化鋁鋰還原適當醯胺基，或與適當胺基或烷基胺基進行埃謝韋勒-克萊克反應(Eschweiler-Clarke reaction))、醯胺基取代基(藉由例如在適當醯基鹵化物或適當羧酸存在下、由胺基(在經CDI、EDC等活化之後)形成醯胺)、烷基磺醯胺基取代基(例如藉由使胺基與磺醯氯反應)、芳基磺醯胺基取代基(例如藉由使胺基與磺醯氯反應)、羥基取代基(藉由使適當羥基保護基裂解(例如氫解移除苯甲基醚或氧化性裂解對甲氧基苯甲基醚))、醚取代基(例如藉由自羥基進行威廉遜氏醚合成(Williamson's ether synthesis))或羧醯胺取代基(例如藉由在適當胺存在下，由羧酸基團(在羧酸基團經CDI、EDC等活化或轉化為醯基氯化物之後)形成醯胺)，或藉由標準程序轉化為磺醯胺取代基。

與酸所形成的相應鹽可藉由熟習此項技術者已知的標準方法(例如藉由將式(I)化合物溶於諸如二噁烷或THF之適當溶劑中且添加適量的相應酸)獲得。產物通常可藉由過濾或藉由層析法分離。式(I)化合物轉化為與鹼所形成的醫藥學上可接受之鹽可藉由用該鹼處理該化合物來進行。形成該鹽的一種可行方法為例如將1/n當量之鹼鹽(諸如$M(OH)_n$，其中M=金屬或銨陽離子且n=氫氧根陰離子之數目)添加至化合物於適當溶劑(例如乙醇、乙醇-水混合物、

四氫呋喃-水混合物)中之溶液中且藉由蒸發或冷凍乾燥法移除溶劑。

式(I)化合物可如下轉化為醫藥學上可接受之酯：例如，在使用例如縮合試劑(諸如六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(BOP)、N,N-二環己基碳化二亞胺(DCC)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)或四氟硼酸O-(1,2-二氫-2-側氧基-1-吡啶基)-N,N,N,N-四-甲基鎓(TPTU))下用適當醇處理分子中存在的適當羧基，或在酸性條件下，如例如在強無機酸(如鹽酸、硫酸及其類似酸)存在下與適當醇直接反應。具有羥基的化合物可在適當酸存在下藉由類似方法轉化為酯。

若實例中未描述式(I)化合物以及所有中間產物之製備，則其可根據類似方法或根據上述方法製備。起始物質可在市面上購得，在此項技術中已為人所知或可藉由此項技術中已知的方法製備或以其類似方法製備。

如上所述，已發現本發明之新穎化合物可抑制PDE10A活性。因此本發明之化合物可單獨或與其他藥物組合使用，以供治療及/或預防可由PDE10A抑制劑調節的疾病。此等疾病包括(但不限於)某些精神病，諸如精神分裂症、與精神分裂症相關的正性、負性及/或認知症狀、妄想症或物質誘發的精神病；焦慮症，諸如恐慌症、強迫症、急性壓力症或廣泛性焦慮症；藥物成癮；運動障礙，諸如帕金森氏病或腿不寧症候群；認知缺陷病症，諸如阿茲海默氏病或多發性梗塞性癡呆；情緒障礙，諸如抑鬱症或躁鬱

症；或神經精神病狀，諸如精神病、注意力不足/過動症(ADHD)或相關注意力障礙。其他病症為糖尿病及相關病症，諸如2型糖尿病；神經退化性病症，諸如阿茲海默氏病、亨廷頓氏病、帕金森氏病、多發性硬化症、中風或脊髓損傷；實體腫瘤及血液惡性疾病，諸如腎細胞癌或乳癌。

因此本發明亦係關於包含如上所定義之化合物及醫藥學上可接受之載劑及/或佐劑的醫藥組合物。

本發明亦涵蓋如上所述之化合物用作治療活性物質、尤其用作供治療及/或預防可由PDE10A抑制劑調節之疾病之治療活性物質、尤其用作供治療及/或預防以下病症之治療活性物質：精神病、精神分裂症、與精神分裂症相關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發之精神病、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥物成癮、運動障礙、帕金森氏病、腿不寧症候群、認知缺陷病症、阿茲海默氏病、多發性梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力不足/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病症、亨廷頓氏病、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、血液科惡性疾病、腎細胞癌及乳癌。

在另一較佳實施例中，本發明係關於一種治療性及/或預防性處理可由PDE10A抑制劑調節之疾病的方法，尤其治療性及/或預防性處理以下病症的方法：精神病、精神

分裂症、與精神分裂症相關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發之精神病、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥物成癮、運動障礙、帕金森氏病、腿不寧症候群、認知缺陷病症、阿茲海默氏病、多發性梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力不足/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病症、亨廷頓氏病、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、血液科惡性疾病、腎細胞癌及乳癌，該方法包括向人類或動物投與如上所定義之化合物。

本發明亦涵蓋如上所定義之化合物用於治療性及/或預防性處理可由PDE10A抑制劑調節之疾病、尤其用於治療性及/或預防性處理以下病症的用途：精神病、精神分裂症、與精神分裂症相關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發之精神病、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥物成癮、運動障礙、帕金森氏病、腿不寧症候群、認知缺陷病症、阿茲海默氏病、多發性梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力不足/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病症、亨廷頓氏病、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、血液科惡性疾病、腎細胞癌及乳癌。

本發明亦係關於如上所述之化合物的用途，其係用於製備供治療性及/或預防性處理可由PDE10A抑制劑調節之疾

病、尤其供治療性及/或預防性處理以下病症的藥物：精神病、精神分裂症、與精神分裂症相關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發之精神病、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥物成癮、運動障礙、帕金森氏病、腿不寧症候群、認知缺陷病症、阿茲海默氏病、多發性梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力不足/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病症、亨廷頓氏病、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、血液科惡性疾病、腎細胞癌及乳癌。該等藥物包含如上所述的化合物。

精神分裂症之預防及/或治療為較佳適應症。此外，預防及/或治療與精神分裂症相關的正性、負性及/或認知症狀較佳。

進行以下測試，測定本發明化合物之活性。本發明化合物之PDE10活性係使用類似於先前描述之基於閃爍近似分析法(SPA)的方法測定(Fawcett, L.等人, ProcNatl Acad Sci USA (2000) 97(7):3702-3707)。

PDE10A1及PDE10A2為PDE10A之兩種接合變異體。已知此2種接合變異體在蛋白質之N端部分有差異。PDE10A1與PDE10A2之催化域相同。因此下述PDE10A2之分析法亦可代表PDE10A1，且亦一般代表PDE10A。

PDE10A2分析法係以兩步程序於96孔微量滴定板中進行。80 μl反應混合物含有20 mM HEPES/10 mM $MgCl_2$/

0.05 mg/ml緩衝液(pH 7.5)、50 nM cGMP(Sigma)及50 nM [^{3}H]-cGMP(GE Healthcare)、0.25 nM PDE10A2，含或不含特定測試化合物。利用一系列濃度的可能抑制劑產生數據，以便計算產生50%抑制效果之抑制濃度(例如IC_{50}，競爭劑抑制50%之PDE10A2活性的濃度)。在酶不存在下測試非特異性活性。藉由添加受質溶液(cGMP及[^{3}H]-cGMP)啟始反應並在室溫下進行30分鐘。藉由將50 μl反應混合物轉移至含有25 μl之於18 mM硫酸鋅溶液(終止試劑)中含YSi-SPA閃爍珠粒(GE Healthcare)的OptiPlate(Perkin Elmer)中來終止反應。振盪1小時後，分析板在1000 rpm下離心1分鐘，讓珠粒沈降。隨後，用Perkin Elmer TopCount閃爍板讀取器量測放射活性計數。

使用cDNA(Origene)及寡核苷酸5'-GGGG**ACAAGTTTGT ACAAAAAAGCAGGC***TTAGTACCTAGAGGATCA*AGCATTT GTACTTCAGAAG-3'(*Att*B1重組位點以粗體表示且凝血酶蛋白酶裂解位點以斜體表示)及5'-GGGG**ACCACTTTGTAC AAGAAAGCTGGGT**CAATCTTCAGATGCAGCTG-3'(*Att*B2重組位點以粗體表示)(其賦予Gateway重組位點)，藉由PCR擴增人類PDE10A2之催化域(殘基絲胺酸449至天冬胺酸789)。使用PCR產物與pDONR221進行BP重組反應，產生pENTR Thm-PDE10A2(S449-D789)，對其DNA序列加以驗證，且接著用於與pET11a之Gateway修飾型進行LR重組反應。對所得表現載體placT7.2 H6-(gwl)-Thm-PDE10A2(S449-D789)進行DNA序列驗證，並轉化至大腸桿菌菌株

BL21(DE3) p*Lys*S中，且在20℃下，在TB培養基中，在600 nm下，在光密度1.0下誘導20小時，直至最終IPTG濃度為0.5 mM，來產生重組蛋白質。約30%蛋白質含於細胞勻漿之可溶性部分中。使用依序層析法以Ni-NTA及HiTrapQ/HiTrapS純化蛋白質。在室溫下經凝血酶消化後，用HiTrapChelating/HiTrap Benzamindin層析移除雜質、未裂解之蛋白質及凝血酶。用經25 mM HEPES pH 8.4、0.15 M NaCl平衡的Superdex 75尺寸排阻層析對PDE10A2(S449-D789)進行最後純化。純蛋白質之產率為每公升培養物體積2毫克，相對較低。蛋白質之純度大於95%，具單體及單分散性，如由SDS-PAGE、HPLC及分析型超離心所顯示。

式(I)化合物較佳具有低於10 μM、較佳低於5 μM、更佳低於1 μM的IC_{50}值。IC_{50}值較佳高於0.01 nM，更佳高於0.1 nM，更佳高於1 nM。下表顯示一些實例之數據。

實例	PDE10A2抑制 IC_{50} [μmol/l]	實例	PDE10A2抑制 IC_{50} [μmol/l]
1	8.098	52	0.177
2	10.000	53	0.065
3	0.319	54	0.066
4	0.115	55	0.122
5	0.899	56	0.050
6	0.188	57	1.544
7	0.183	58	0.089
8	6.333	59	0.220

9	10.000	60	0.078
10	0.048	61	0.220
11	0.103	62	0.154
12	0.228	63	0.078
13	0.011	64	0.148
14	10.000	65	0.144
15	0.080	66	0.100
16	0.015	67	0.056
17	0.096	68	0.178
18	0.140	69	0.057
19	0.417	70	0.253
20	0.009	71	0.056
21	0.028	72	0.078
22	0.035	73	0.188
23	1.211	74	0.027
24	10.000	75	0.120
25	10.000	76	0.619
26	0.806	77	0.183
27	0.126	78	0.038
28	3.225	79	0.012
29	0.219	80	0.072
30	0.069	81	0.107
31	0.811	82	0.102
32	0.150	83	0.134
33	2.939	84	0.169
34	0.081	85	0.046
35	0.285	86	0.050
36	0.071	87	0.477
37	0.149	88	1.128

38	0.437	89	0.046
39	2.556	90	0.090
40	0.414	91	0.032
41	0.082	93	0.206
42	1.423	94	0.281
43	0.663	95	0.073
44	2.290	96	0.308
45	0.259	97	0.017
46	0.057	99	0.018
47	0.352	100	0.031
48	0.025	101	0.041
49	0.163	102	0.020
50	0.087	103	0.007
51	0.020		

式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可用作藥物，例如呈可經腸、非經腸或局部投與之藥物製劑之形式。其例如可以例如錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬明膠膠囊及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液之形式經口投與，以例如栓劑之形式經直腸投與，以例如注射溶液或懸浮液或輸注溶液之形式非經腸投與，或以例如軟膏、乳膏或油劑之形式局部投與。經口投與較佳。

該等醫藥製劑可以熟習此項技術者熟知之方式如下製備：使所述式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽(視情況與其他具有治療價值之物質組合)連同適當的治療上相容之無毒惰性固體或液體載劑物質及常用醫藥佐劑(若需要)一起形成蓋倫(galenical)投藥形式。

適當載劑物質不僅可為無機載劑物質，而且亦可為有機載劑物質。因此，可使用例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽作為錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊之載劑物質。軟明膠膠囊之適當載劑物質為例如植物油、蠟、脂肪及半固體及液體多元醇(視活性成份之性質而定，然而在軟明膠膠囊之情況下可能不需要載劑)。用於製備溶液及糖漿的適當載劑物質為例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖及其類似物。適用於注射溶液的載劑物質為例如水、醇、多元醇、甘油及植物油。適用於栓劑之載劑物質為例如天然或硬化油、蠟、脂肪及半液體或液體多元醇。適用於局部製劑之載劑物質為甘油酯、半合成及合成甘油酯、氫化油、液體蠟、液體石蠟、液體脂肪醇、固醇、聚乙二醇及纖維素衍生物。

可考慮使用常用穩定劑、防腐劑、濕潤劑及乳化劑、稠度改良劑、風味改良劑、改變滲透壓之鹽、緩衝物質、增溶劑、著色劑及遮蔽劑及抗氧化劑作為醫藥佐劑。

視欲控制之疾病、患者之年齡及個別狀況及投藥模式而定，式(I)化合物之劑量可在寬限度內變化，且當然應適於個體在各種特定情況下之需要。對於成年患者，可考慮使用約0.1至2000 mg、尤其約1至500 mg之每日劑量。視疾病之嚴重程度及確切藥物代謝動力學概況而定，化合物可以一或多個每日劑量單位(例如1至3個劑量單位)投與。

該等醫藥製劑宜含有約0.1-500 mg、較佳1-200 mg之式(I)化合物。

【實施方式】

以下實例用於更詳細地說明本發明。然而不希望該等實例以任何方式限制本發明之範疇。

實例

A. 起始物質及中間物：

A-1. 製備3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮

a) 3-(吡啶-4-基偶氮基)-戊-2,4-二酮

使吡啶-4-基胺(4.5 g，47.81 mmol)於85%磷酸(30 ml)與65%硝酸(20 ml)中之溶液冷卻至-10℃且用固體亞硝酸鈉(3.3 g，47.8 mmol)處理20分鐘。添加冰(50 g)且混合物在0℃下添加至2,4-戊二酮(4.79 g；47.8 mmol)與乙酸鉀(40 g)於EtOH(280 ml)中之懸浮液中。完成後，在0℃下添加20% Na_2CO_3水溶液(300 ml)直至pH值達到7，且溶液用二氯甲烷(3×400 ml)萃取，乾燥，濃縮且用二氯甲烷/甲醇進行矽膠層析，得到呈黃色固體狀之產物(5.3 g，54%)。

MS: M=206.1 $(M+H)^+$。

b) 3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮

將3-(吡啶-4-基偶氮基)-戊-2,4-二酮(2.3 g；11.2 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(16 ml)中且在100℃下加熱60分鐘。濃縮後，藉由矽膠急驟層析法(溶離劑：二氯甲烷/甲醇)純化油狀粗產物，得到1.68 g(55%)呈橙色固體狀之A-1。

MS: M=271.2 $(M+H)^+$。

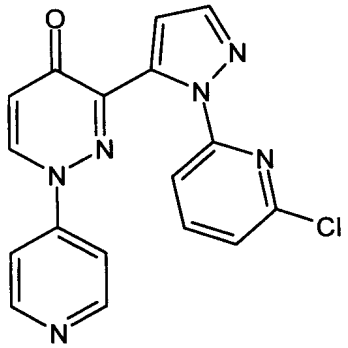
類似於以上針對合成A-1所述的方法製備以下中間物：

中間物	中間物名稱	胺	MS $(M+H)^+$
A-2	1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1H-嗒吩-4-酮	2-氯-吡啶-4-基胺	305.1
A-3	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮	2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基胺	349.1
A-4	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮	吡啶-3-基胺	271.4
A-5	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮	5-甲基-吡啶-3-基胺	285.3
A-6	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮	2-甲基-吡啶-4-基胺	285.3
A-7	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮	2-甲氧基-吡啶-4-基胺	301.3
A-8	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮	2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基胺	356.2
A-9	4-[3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基]-吡啶-2-甲腈	4-胺基-吡啶-2-甲腈	296.3
A-10	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮	5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基胺	349.2
A-11	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-(5-氟-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮	5-氟-吡啶-3-基胺	289.2
A-12	1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1H-嗒吩-4-酮	5-氯-吡啶-3-基胺	305.1
A-13	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-異喹啉-4-基-1H-嗒吩-4-酮	異喹啉-4-基胺	321.2
A-14	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮	5-三氟甲基-吡啶-3-基胺	339.3
A-15	1-(5-二氟甲氧基-吡啶-3-基)-3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1H-嗒吩-4-酮	5-二氟甲氧基-吡啶-3-基胺	337.3
A-16	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮	6-三氟甲基-吡啶-3-基胺	339.1

A-17	5-[3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基]-吡啶-2-甲腈	5-胺基-吡啶-2-甲腈	296.2
A-18	1-(6-氯-吡啶-3-基)-3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1H-嗒吩-4-酮	6-氯-吡啶-3-基胺	305.1
A-19	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-喹啉-3-基-1H-嗒吩-4-酮	喹啉-3-基胺	321.2
A-20	5-[3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基]-菸鹼腈	5-胺基-菸鹼腈	296.2
A-21	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮	2-三氟甲基-吡啶-4-基胺	339.3
A-22	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-異喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮	6-胺基異喹啉	321.2
A-23	3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮	6-胺基喹啉	321.2

B. 最終產物：

實例1：3-[2-(6-氯-吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮

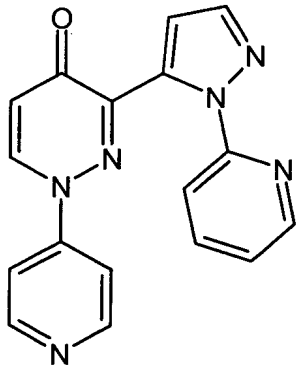


在密封管中用(6-氯吡啶-2-基)-肼(0.048 g；0.3 mmol)處理3-((E)-3-二甲基胺基-丙烯醯基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮(A-1；0.075 g；0.3 mmol)之EtOH(2 ml)溶液且在100℃下照射30分鐘。添加乙酸(0.5 ml)且在100℃下再次照射混合物15分鐘。移除反應混合物中之溶劑且藉由製備型

HPLC純化粗產物，得到0.0122 g(12%)最終產物。

MS: M=351.1 $(M+H)^+$。

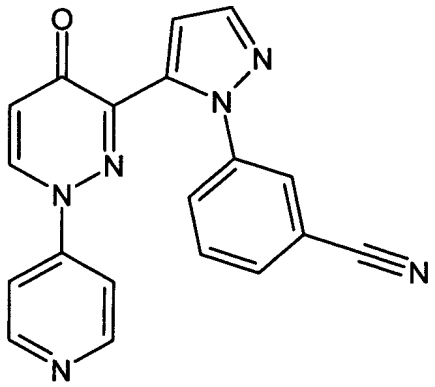
實例2：1-吡啶-4-基-3-(2-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及吡啶-2-基-肼獲得1-吡啶-4-基-3-(2-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=371.1 $(M+H)^+$。

實例3：3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒呯-3-基)-吡唑-1-基]-苯甲腈

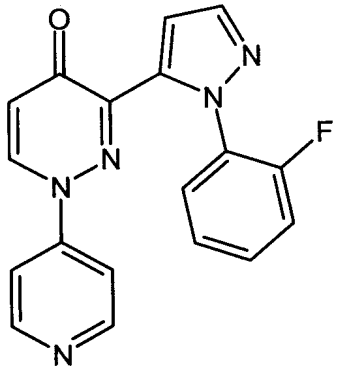


類似於實例1之方法自中間物A-1及3-肼基-苯甲腈獲得3-

[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒呯-3-基)-吡唑-1-基]-苯甲腈。

MS: M=341.1 $(M+H)^+$。

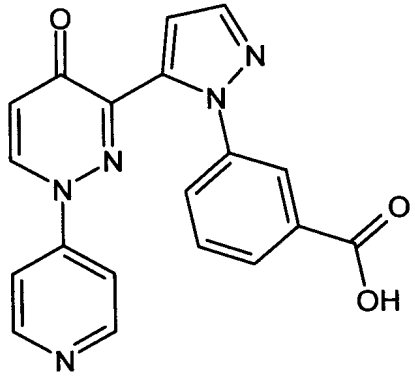
實例4：3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及2-氟-苯基肼獲得3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=334.0 $(M+H)^+$。

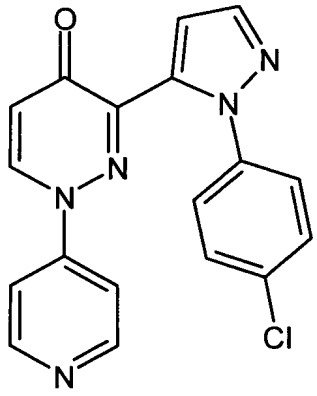
實例5：3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒呯-3-基)-吡唑-1-基]-苯甲酸



類似於實例1之方法自中間物A-1及3-肼基-苯甲酸獲得3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯甲酸。

MS: M=359.8 $(M+H)^+$。

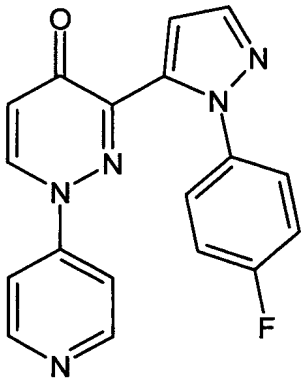
實例6：3-[2-(4-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及4-氯-苯基肼獲得3-[2-(4-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=349.9 $(M+H)^+$。

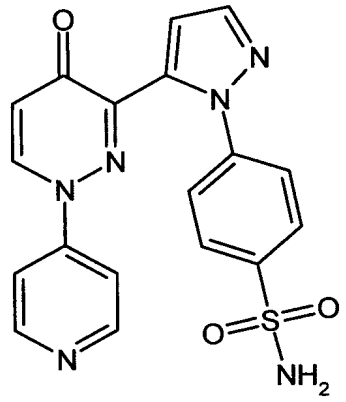
實例7：3-[2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及4-氟-苯基肼獲得3-[2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=334.0 $(M+H)^+$。

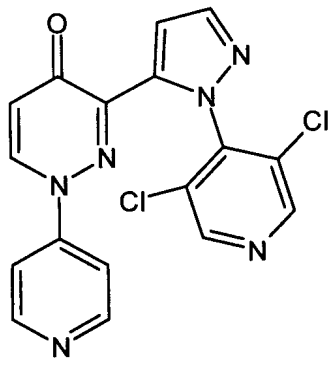
實例8：4-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯磺醯胺



類似於實例1之方法自中間物A-1及4-肼基-苯磺醯胺獲得4-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯磺醯胺。

MS: M=395.0 $(M+H)^+$。

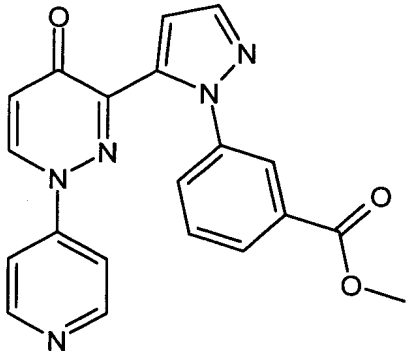
實例9：3-[2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及(3,5-二氯吡啶-4-基)-肼獲得3-[2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=386.7 $(M+H)^+$。

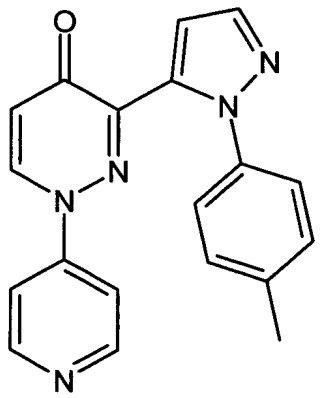
實例10：3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒呯-3-基)-吡唑-1-基]-苯甲酸甲酯



類似於實例1之方法自中間物A-1及3-肼基-苯甲酸甲酯獲得3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒呯-3-基)-吡唑-1-基]-苯甲酸甲酯。

MS: M=374.0 $(M+H)^+$。

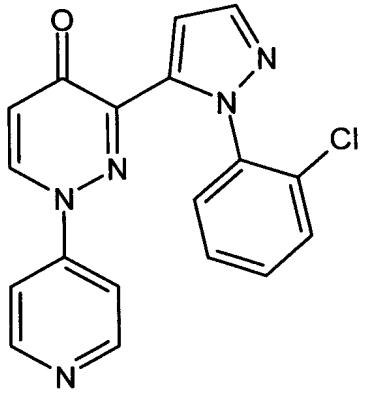
實例11：1-吡啶-4-基-3-(2-對甲苯基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及4-甲基-苯基肼獲得1-吡啶-4-基-3-(2-對-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=330.1 $(M+H)^+$

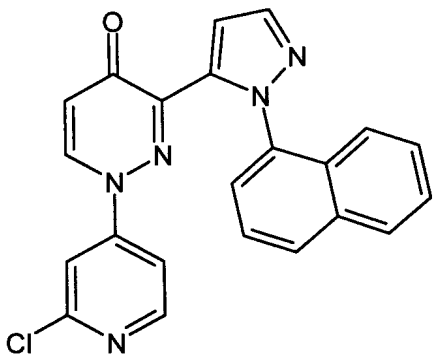
實例12：3-[2-(2-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及2-氯-苯基肼獲得3-[2-(2-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=349.9 $(M+H)^+$。

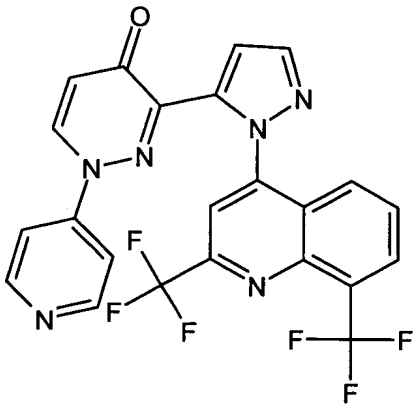
實例13：1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-2及萘-1-基-肼獲得1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=400.1 $(M+H)^+$

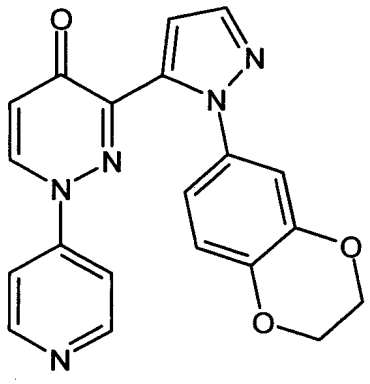
實例14：3-[2-(2,8-雙-三氟甲基-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及(2,8-雙-三氟甲基-喹啉-4-基)-肼獲得3-[2-(2,8-雙-三氟甲基-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=502.8 $(M+H)^+$。

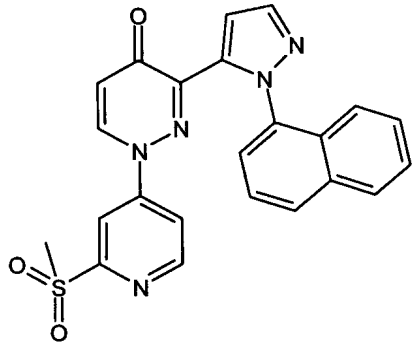
實例15：3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-肼獲得3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=374.0 $(M+H)^+$。

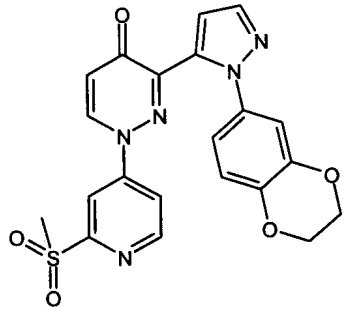
實例16：1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-3-(2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-3及萘-1-基-肼獲得1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-3-(2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=443.9 $(M+H)^+$。

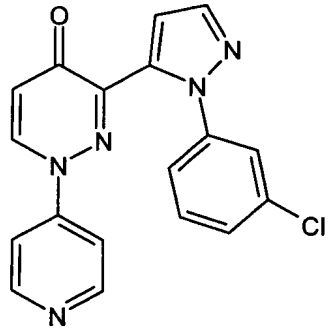
實例17：3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-3及(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-肼獲得3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=451.8 $(M+H)^+$。

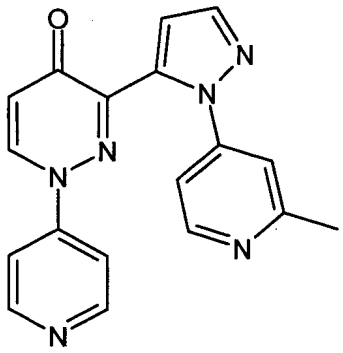
實例18：3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及3-氯-苯基肼獲得3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=350.1 $(M+H)^+$

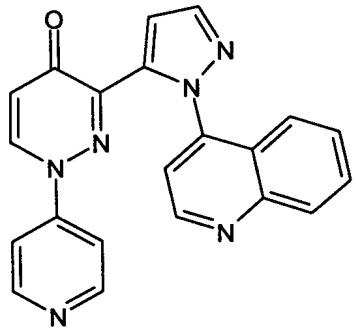
實例19：3-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及(2-甲基吡啶-4-基)-肼獲得3-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=331.1 $(M+H)^+$

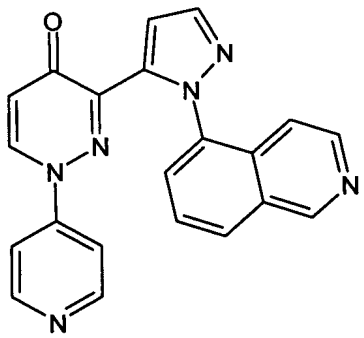
實例20：1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及喹啉-4-基-肼獲得1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=367.1 $(M+H)^+$

實例21：3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮

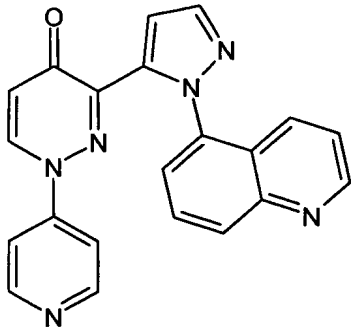


類似於實例1之方法自中間物A-1及異喹啉-5-基-肼獲得

3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=367.1 $(M+H)^+$

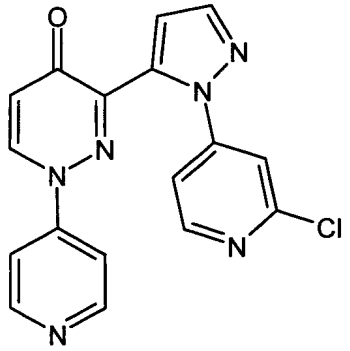
實例22：1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及喹啉-5-基-肼獲得1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=367.1 $(M+H)^+$。

實例23：3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮

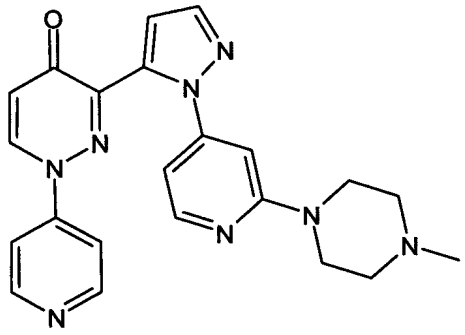


類似於實例1之方法自中間物A-1及(2-氯-吡啶-4-基)-肼獲得3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-

嗒 呻 -4-酮 。

MS: M=351.1 $(M+H)^+$。

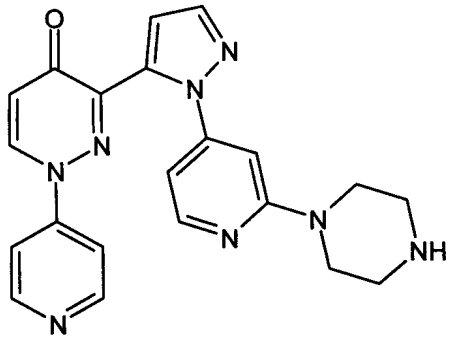
實 例 24 ： 3-{2-[2-(4- 甲 基 - 哌 呻 -1- 基)- 吡 啶 -4- 基]-2H- 吡 唑 - 3- 基 }-1- 吡 啶 -4- 基 -1H- 嗒 呻 -4- 酮



類 似 於 實 例 1 之 方 法 自 中 間 物 A-1 及 2-(4- 甲 基 - 哌 呻 -1- 基)- 吡 啶 -4- 基 - 胼 獲 得 3-{2-[2-(4- 甲 基 - 哌 呻 -1- 基)- 吡 啶 -4- 基]-2H- 吡 唑 -3- 基 }-1- 吡 啶 -4- 基 -1H- 嗒 呻 -4- 酮 。

MS: M=415.2 $(M+H)^+$。

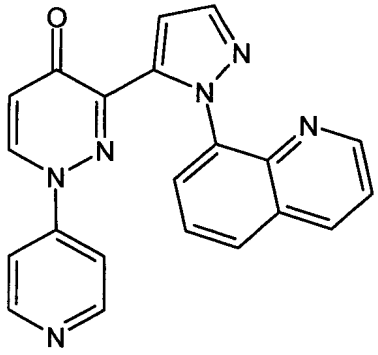
實 例 25 ： 3-[2-(2- 哌 呻 -1- 基 - 吡 啶 -4- 基)-2H- 吡 唑 -3- 基]-1- 吡 啶 -4- 基 -1H- 嗒 呻 -4- 酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及2-哌啡-1-基-吡啶-4-基-肼獲得3-[2-(2-哌啡-1-基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒啡-4-酮。

MS: M=401.2 $(M+H)^+$

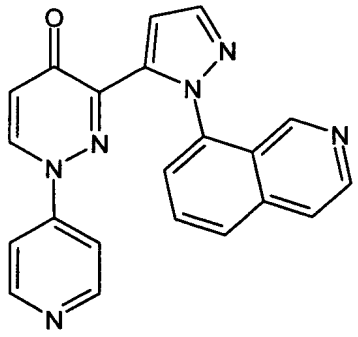
實例26：1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-8-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒啡-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及喹啉-8-基-肼獲得1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-8-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒啡-4-酮。

MS: M=367.1 $(M+H)^+$。

實例27：3-(2-異喹啉-8-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒啡-4-酮

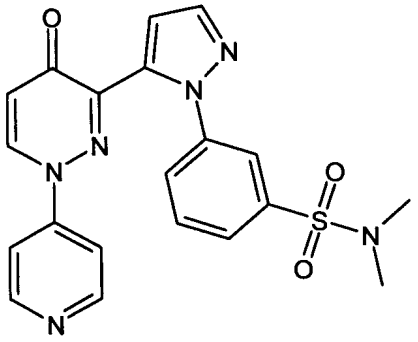


類似於實例1之方法自中間物A-1及異喹啉-8-基-肼獲得

3-(2-異喹啉-8-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=367.1 $(M+H)^+$。

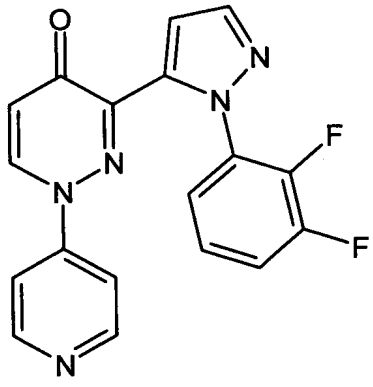
實例28：N,N-二甲基-3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯磺醯胺



類似於實例1之方法自中間物A-1及3-肼基-N,N-二甲基-苯磺醯胺獲得N,N-二甲基-3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯磺醯胺。

MS: M=423.1 $(M+H)^+$。

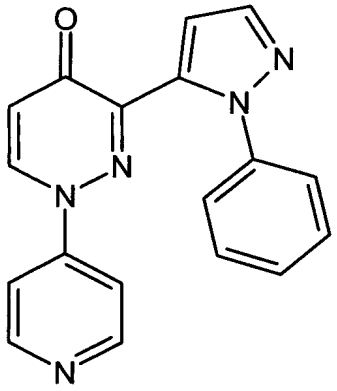
實例29：3-[2-(2,3-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及2,3-二氟-苯基肼獲得3-[2-(2,3-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=352.1 $(M+H)^+$。

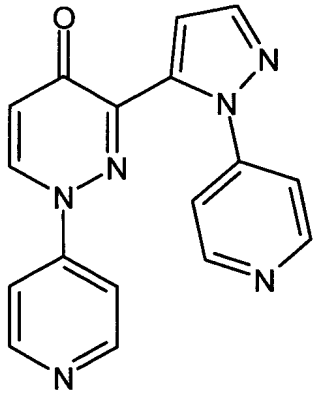
實例30：3-(2-苯基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及苯基肼獲得3-(2-苯基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=316.1 $(M+H)^+$。

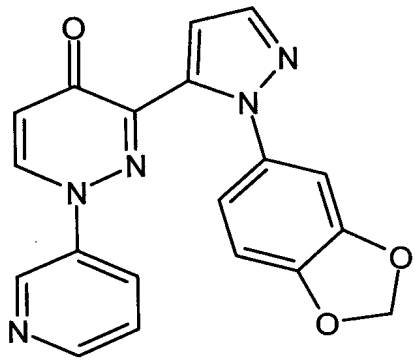
實例31：1-吡啶-4-基-3-(2-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及吡啶-4-基-肼獲得1-吡啶-4-基-3-(2-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=317.1 $(M+H)^+$

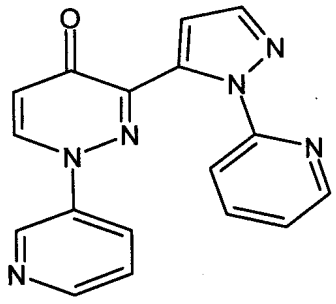
實例32：3-(2-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-4及苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-肼獲得3-(2-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=360.2 $(M+H)^+$。

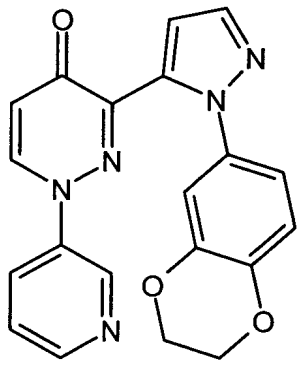
實例33：1-吡啶-3-基-3-(2-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-4及吡啶-2-基-肼獲得1-吡啶-3-基-3-(2-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=317.2 $(M+H)^+$。

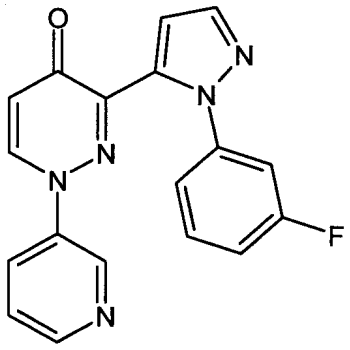
實例34：3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-4及(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-肼獲得3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=374.1 $(M+H)^+$。

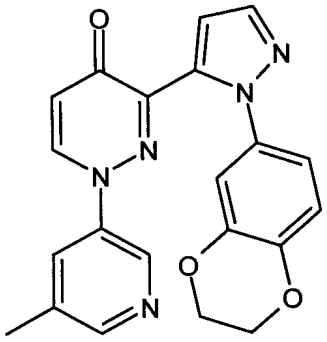
實例35：3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-4及3-氟-苯基肼獲得3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=334.3 $(M+H)^+$。

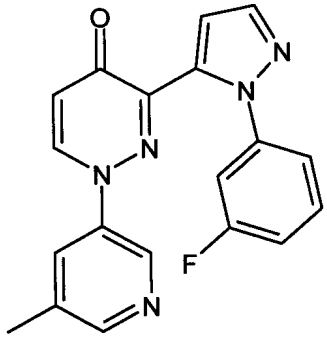
實例36：3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-5及(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-肼獲得3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=388.2 $(M+H)^+$。

實例37：3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮

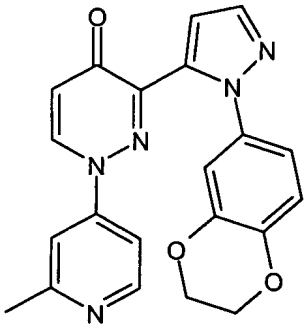


類似於實例1之方法自中間物A-5及3-氟-苯基肼獲得3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒

哄-4-酮。

MS: M=348.2 $(M+H)^+$。

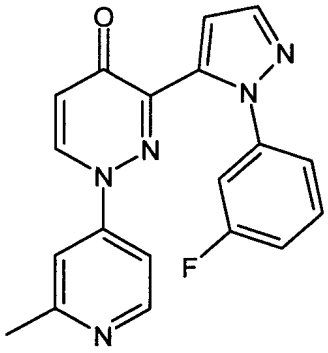
實例38：3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒哄-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-6及(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-肼獲得3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒哄-4-酮。

MS: M=388.1 $(M+H)^+$。

實例39：3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒哄-4-酮

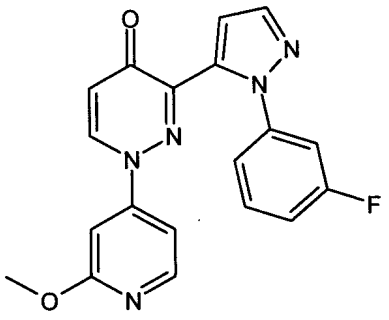


類似於實例1之方法自中間物A-6及3-氟-苯基肼獲得3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒

哄-4-酮。

MS: M=348.2 $(M+H)^+$。

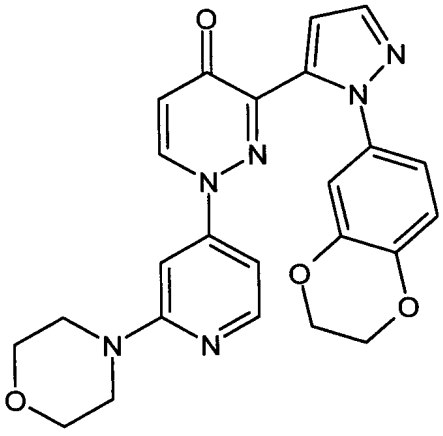
實例40：3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-1H-嗒哄-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-7及3-氟-苯基肼獲得3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-1H-嗒哄-4-酮。

MS: M=364.0 $(M+H)^+$

實例41：3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基)-1H-嗒哄-4-酮

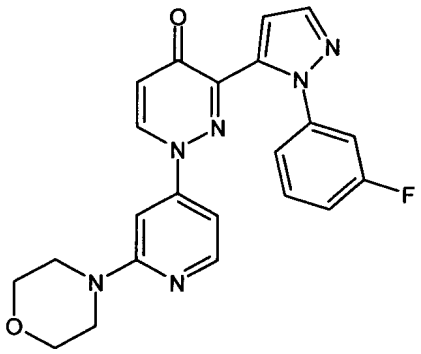


類似於實例1之方法自中間物A-8及(2,3-二氫-苯并[1,4]

二氧雜環己烯-6-基)-肼獲得3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=459.3 $(M+H)^+$。

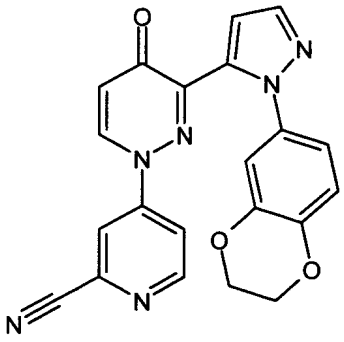
實例42：3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-8及3-氟-苯基肼獲得3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=419.1 $(M+H)^+$。

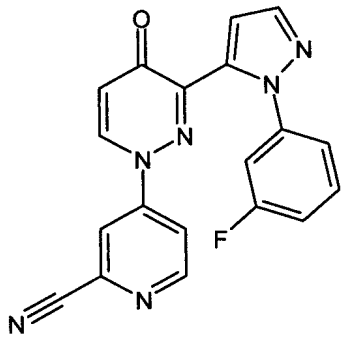
實例43：4-{3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈



類似於實例1之方法自中間物A-9及(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-肼獲得4-{3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈。

MS: M=399.2 $(M+H)^+$。

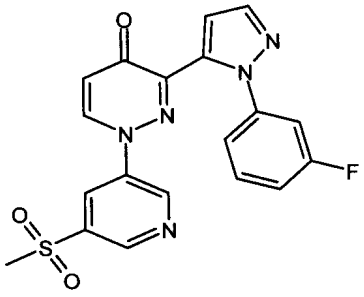
實例44：4-{3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈



類似於實例1之方法自中間物A-9及3-氟-苯基肼獲得4-{3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈。

MS: M=359.0 $(M+H)^+$。

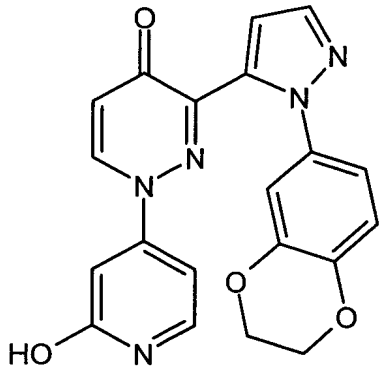
實例45：3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-10及3-氟-苯基肼獲得3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=412.3 $(M+H)^+$。

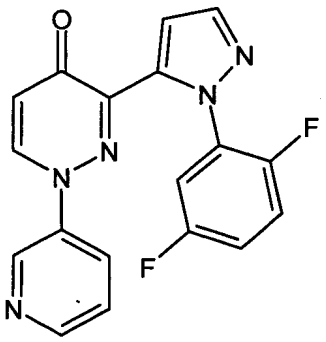
實例46：3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-羥基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-7及(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-肼獲得3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-羥基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=390.0 $(M+H)^+$。

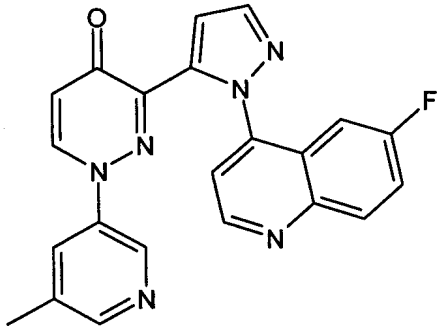
實例47：3-[2-(2,5-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-4及2,5-二氟-苯基肼獲得3-[2-(2,5-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=352.3 $(M+H)^+$。

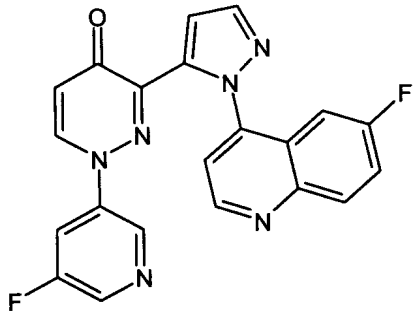
實例48：3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-5及6-氟-喹啉-4-基-肼獲得3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=399.1 $(M+H)^+$。

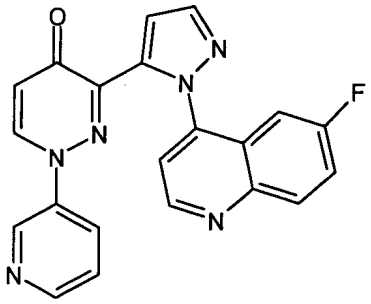
實例49：1-(5-氟-吡啶-3-基)-3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-11及6-氟-喹啉-4-基-肼獲得1-(5-氟-吡啶-3-基)-3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=403.2 $(M+H)^+$。

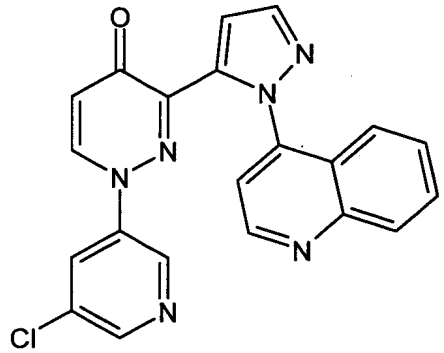
實例50：3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-4及6-氟-喹啉-4-基-肼獲得3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=385.1 $(M+H)^+$。

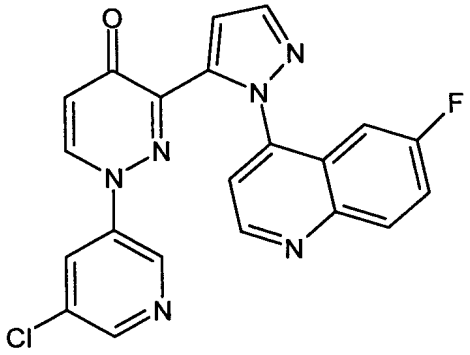
實例51：1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-12及喹啉-4-基-肼獲得1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=401.1 $(M+H)^+$。

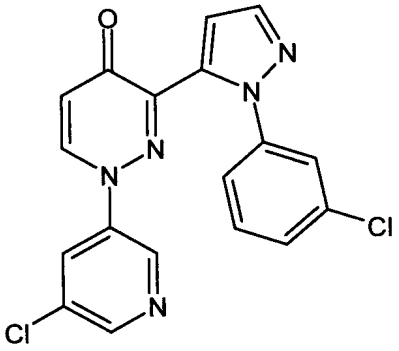
實例52：1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-12及6-氟-喹啉-4-基-肼獲得1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=419.2 $(M+H)^+$

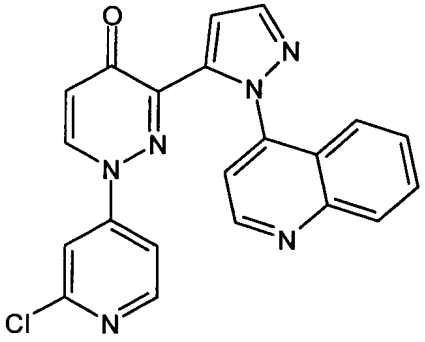
實例53：3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-氯-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-12及3-氯-苯基肼獲得3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-氯-吡啶-3-基)-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=384.1 $(M+H)^+$。

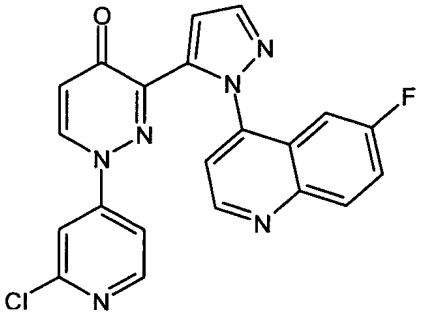
實例54：1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-2及喹啉-4-基-肼獲得1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=401.1 $(M+H)^+$。

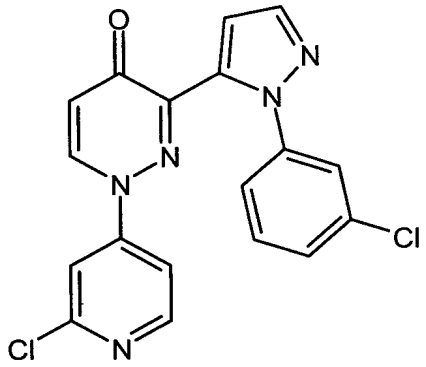
實例55：1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-2及6-氟-喹啉-4-基-肼獲得1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=419.2 $(M+H)^+$。

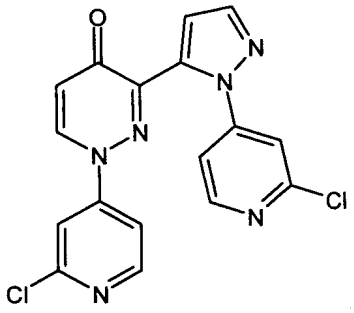
實例56：3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-氯-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-2及3-氯-苯基肼獲得3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-氯-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=384.8 $(M+H)^+$。

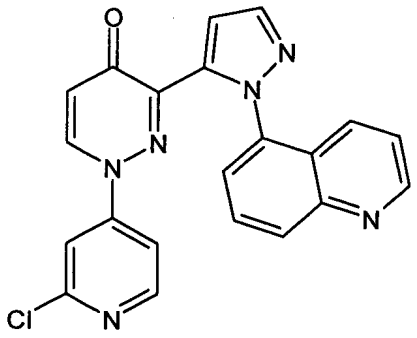
實例57：1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-2及2-氯-吡啶-4-基-肼獲得1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=385.0 $(M+H)^+$。

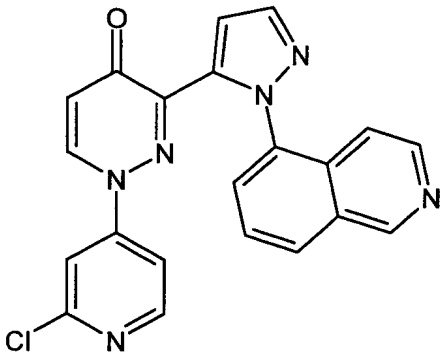
實例58：1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-2及喹啉-5-基-肼獲得1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-5-酮。

MS: M=401.1 $(M+H)^+$。

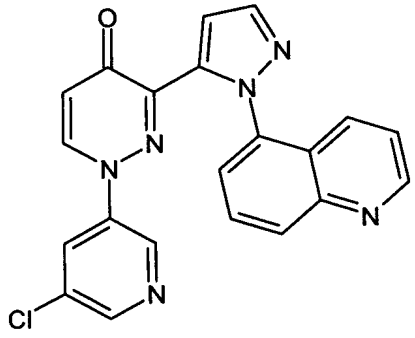
實例59：1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-2及異喹啉-5-基-肼獲得1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呻-4-酮。

MS: M=401.1 $(M+H)^+$。

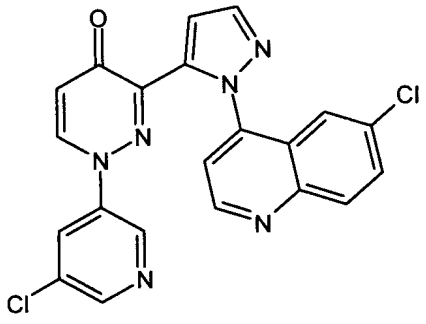
實例60：1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呻-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-12及喹啉-5-基-肼獲得1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呻-4-酮。

MS: M=401.1 $(M+H)^+$。

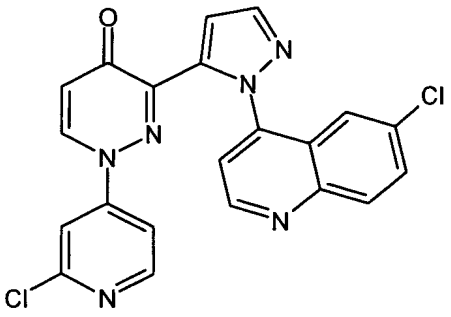
實例61：1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(6-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒呻-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-12及6-氯-喹啉-4-基-肼獲得1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(6-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=435.2 $(M+H)^+$。

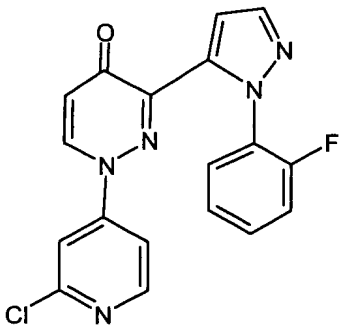
實例62：1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(6-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-2及6-氯-喹啉-4-基-肼獲得1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(6-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=435.2 $(M+H)^+$。

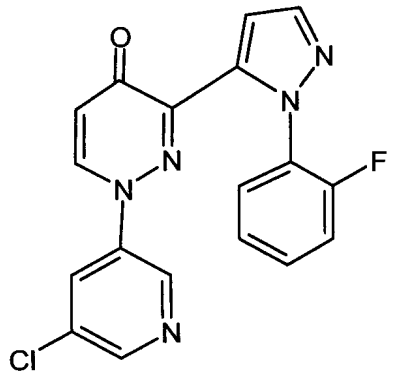
實例63：1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-2及2-氟-苯基肼獲得1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=368.0 $(M+H)^+$。

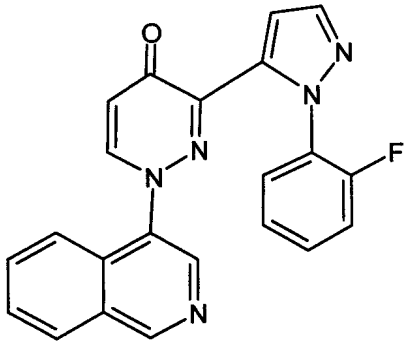
實例64：1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-12及2-氟-苯基肼獲得1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=368.0 $(M+H)^+$。

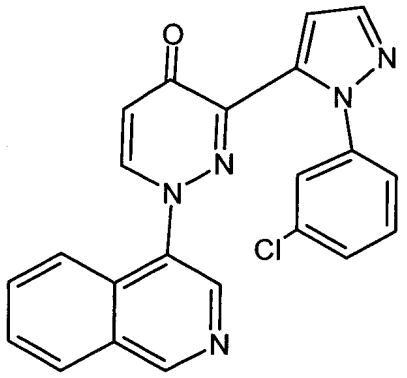
實例65：3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-4-基-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-13及2-氟-苯基肼獲得3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-4-基-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=384.1 $(M+H)^+$。

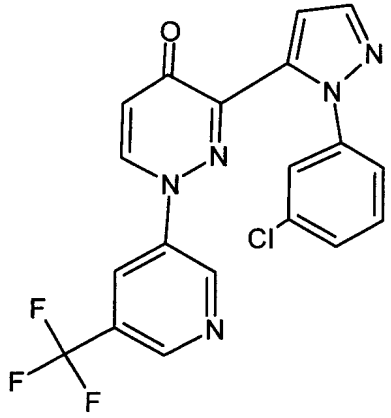
實例66：3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-4-基-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-13及3-氯-苯基肼獲得3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-4-基-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=400.2 $(M+H)^+$。

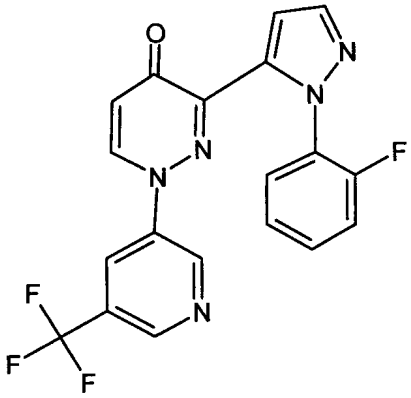
實例67：3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-14及3-氯-苯基肼獲得3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=418.1 $(M+H)^+$。

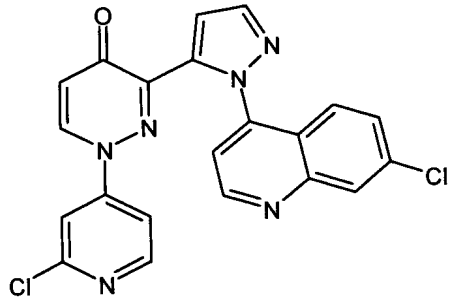
實例68：3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-14及2-氟-苯基肼獲得3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=402.2 $(M+H)^+$。

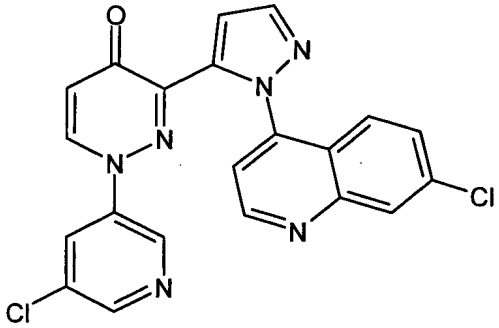
實例69：1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-2及7-氯-喹啉-4-基-肼獲得1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=435.2 $(M+H)^+$。

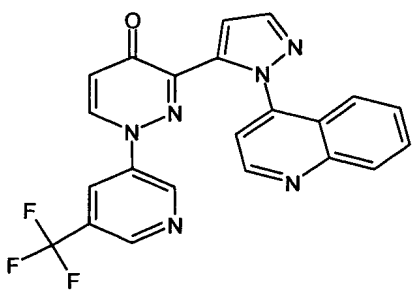
實例70：1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-12及7-氯-喹啉-4-基-肼獲得1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=435.2 $(M+H)^+$。

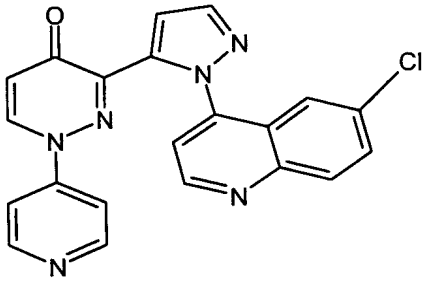
實例71：3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-14及喹啉-4-基-肼獲得3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=435.3 $(M+H)^+$。

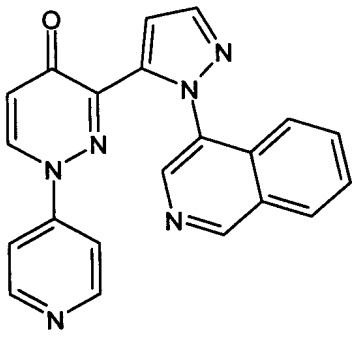
實例72：3-[2-(6-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及6-氯-喹啉-4-基-肼獲得3-[2-(6-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=401.1 $(M+H)^+$。

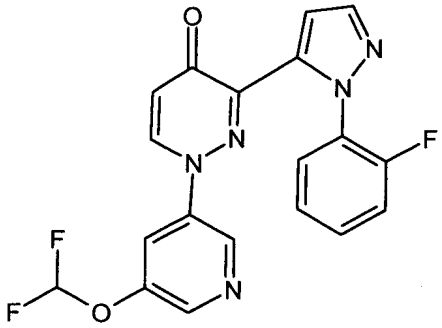
實例73：3-(2-異喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及異喹啉-4-基-肼獲得3-(2-異喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=367.0 $(M+H)^+$。

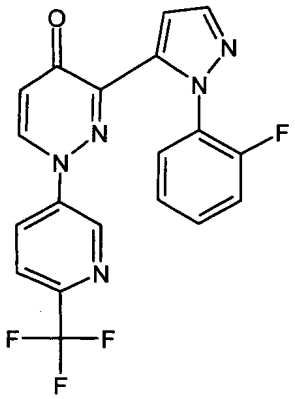
實例74：1-(5-二氟甲氧基-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-15及2-氟-苯基肼獲得1-(5-二氟甲氧基-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=400.1 $(M+H)^+$。

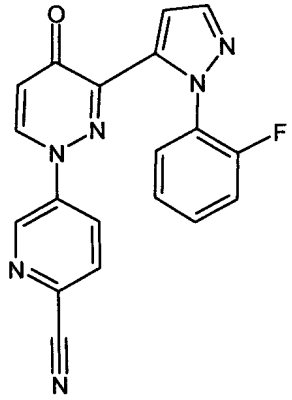
實例75：3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-16及2-氟-苯基肼獲得3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=402.2 $(M+H)^+$。

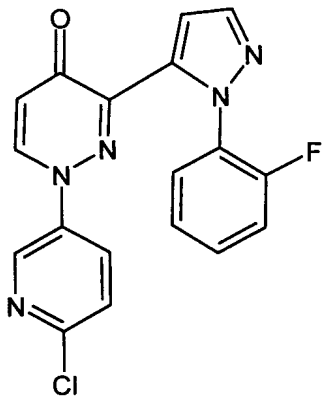
實例76：5-{3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈



類似於實例1之方法自中間物A-17及2-氟-苯基肼獲得5-{3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈。

MS: M=359.1 $(M+H)^+$。

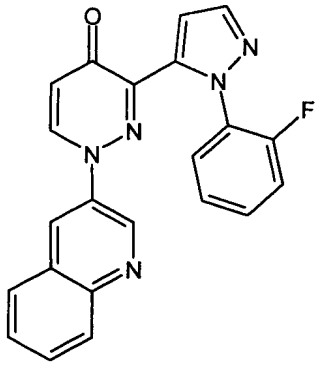
實例77：1-(6-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-18及2-氟-苯基肼獲得1-(6-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=368.0 $(M+H)^+$。

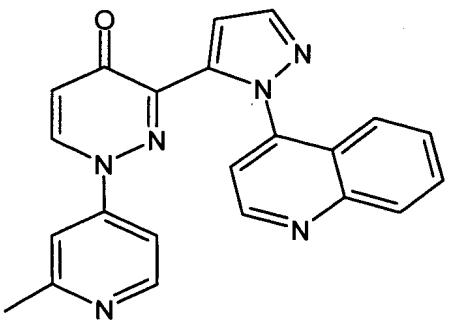
實例78：3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-3-基-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-19及2-氟-苯基肼獲得3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-3-基-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=384.1 $(M+H)^+$。

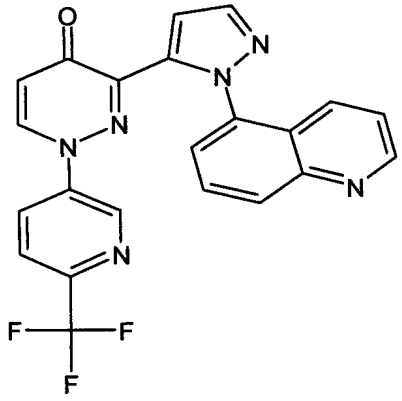
實例79：1-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-6及喹啉-4-基-肼獲得1-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=381.3 $(M+H)^+$。

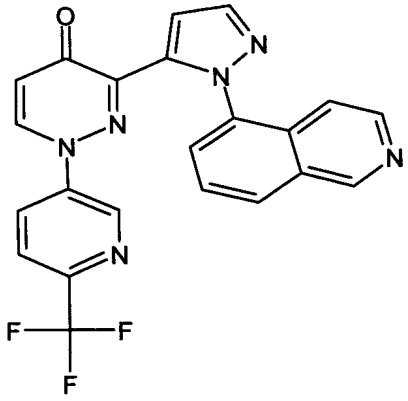
實例80：3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-16及喹啉-5-基-肼獲得3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=435.3 $(M+H)^+$。

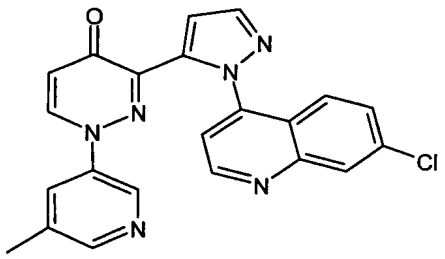
實例81：3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-16及異喹啉-5-基-肼獲得3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=435.3 $(M+H)^+$。

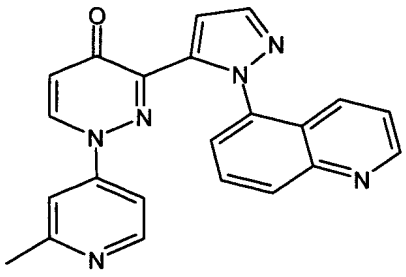
實例82：3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-5及7-氯-喹啉-4-基-肼獲得3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=415.2 $(M+H)^+$。

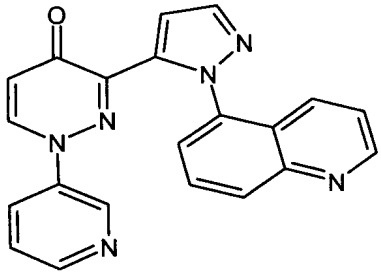
實例83：1-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-6及喹啉-5-基-肼獲得1-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=381.3 $(M+H)^+$。

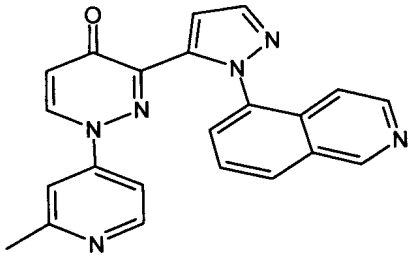
實例84：1-吡啶-3-基-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-4及喹啉-5-基-肼獲得1-吡啶-3-基-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=367.1 $(M+H)^+$。

實例85：3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒呯-4-酮

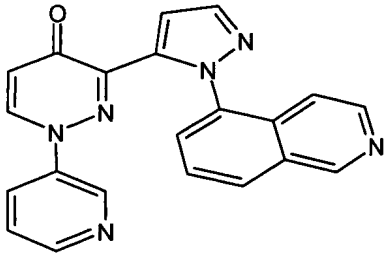


類似於實例1之方法自中間物A-6及異喹啉-5-基-肼獲得

3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=381.3 $(M+H)^+$。

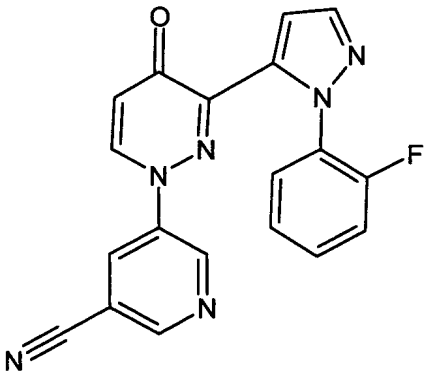
實例86：3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-4及異喹啉-5-基-肼獲得3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=367.0 $(M+H)^+$。

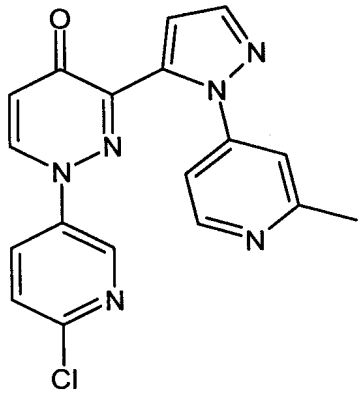
實例87：5-{3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-菸鹼腈



類似於實例1之方法自中間物A-20及2-氟-苯基肼獲得5-{3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-菸鹼腈。

MS: M=359.1 $(M+H)^+$。

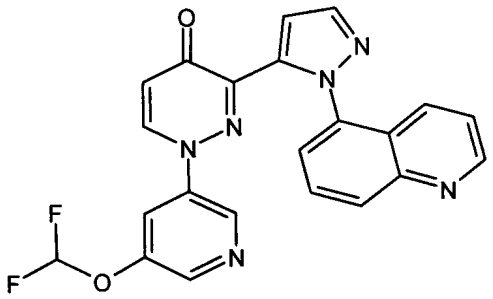
實例88：1-(6-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-18及2-甲基-吡啶-4-基-肼獲得1-(6-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=365.1 $(M+H)^+$。

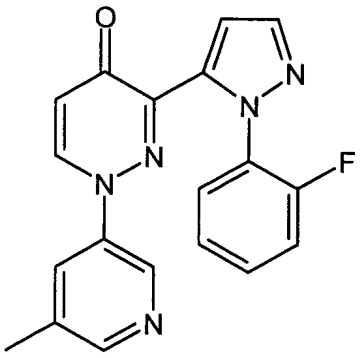
實例89：1-(5-二氟甲氧基-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-15及喹啉-5-基-肼獲得1-(5-二氟甲氧基-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=433.2 $(M+H)^+$。

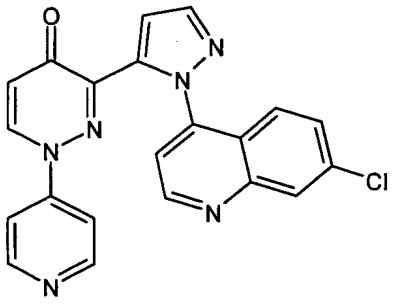
實例90：3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-5及2-氟-苯基肼HCl獲得3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=348.2 $(M+H)^+$。

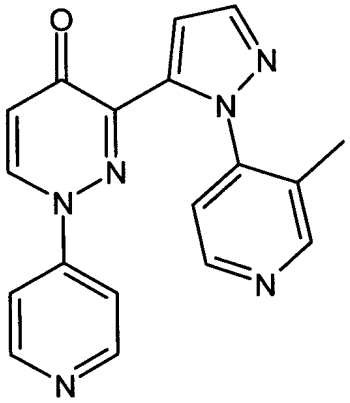
實例91：3-[2-(7-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及7-氯-喹啉-4-基-肼獲得3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=401.1 $(M+H)^+$。

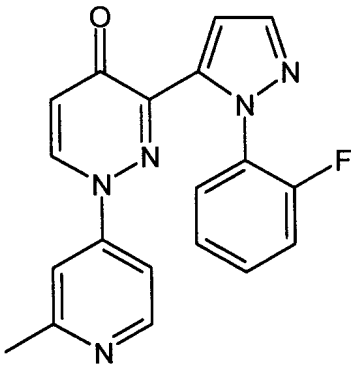
實例92：3-[2-(3-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及(3-甲基-吡啶-4-基)-肼獲得3-[2-(3-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=331.1 $(M+H)^+$。

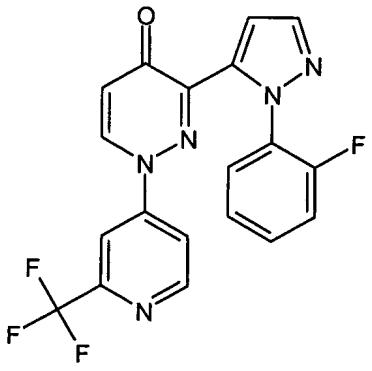
實例93：3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-6及2-氟-苯基肼HCl獲得3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=348.2 $(M+H)^+$。

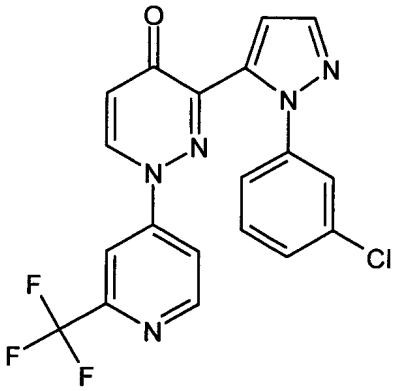
實例94：3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-21及2-氟-苯基肼HCl獲得3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=402.1 $(M+H)^+$。

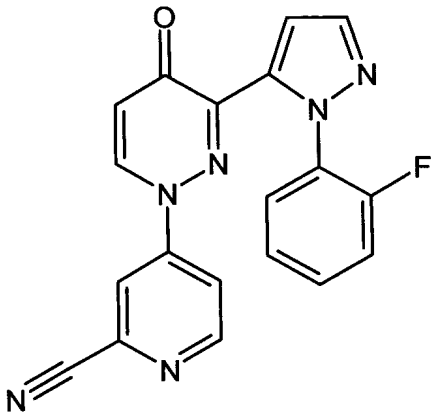
實例95：3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-21及3-氯-苯基肼HCl獲得3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=418.1 $(M+H)^+$。

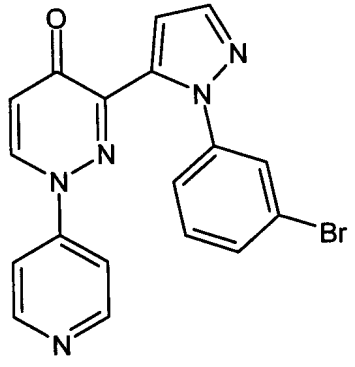
實例96：4-{3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈



類似於實例1之方法自中間物A-9及2-氟-苯基肼HCl獲得4-{3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈。

MS: M=359.1 $(M+H)^+$。

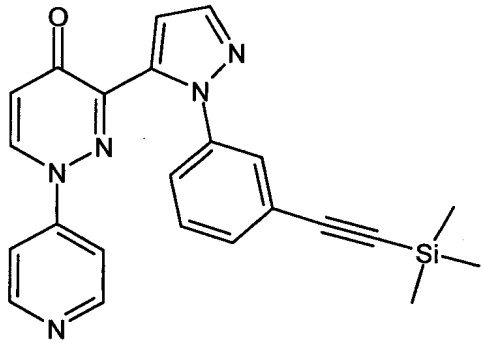
實例97：3-[2-(3-溴-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-1及3-溴-苯基肼HCl獲得3-[2-(3-溴-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=394.3 $(M+H)^+$。

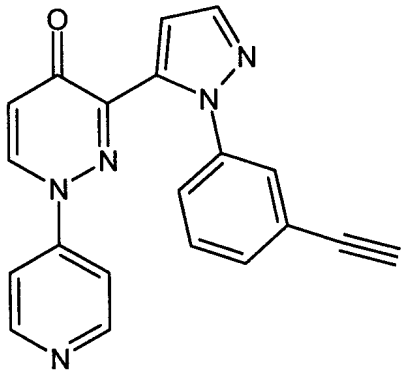
實例98：1-吡啶-4-基-3-[2-(3-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮



將3-[2-(3-溴-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮(實例97，81 mg，0.21 mmol)、乙炔基三甲基矽烷(44 μl，0.31 mmol)、CuI(2 mg，0.01 mmol)、$(PPh_3)_2PdCl_2$(9 mg，0.01 mmol)、PPh_3(113 mg，0.41 mmol)及二甲胺(421 μl，3.1 mmol乙醇溶液)於DMF(1.0 ml)中之混合物在微波照射下、在120℃下加熱20分鐘。藉由製備型HPLC純化粗產物之後，獲得33 mg(39%產率)呈固體物質形式之產物。

MS: M=412.3 $(M+H)^+$。

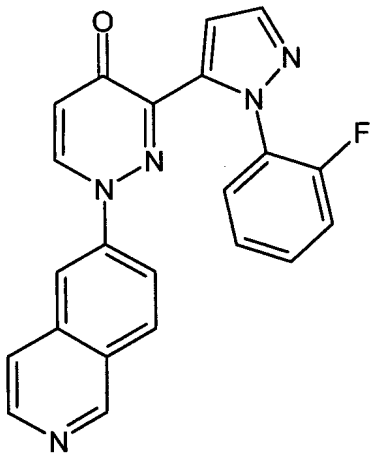
實例99：3-[2-(3-乙炔基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮



將1-吡啶-4-基-3-[2-(3-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮(實例98，33 mg，0.08 mmol)溶於THF(1 ml)中。在0℃下添加氟化四丁銨三水合物(51 mg，0.16 mmol)且使反應混合物在15分鐘內溫熱至環境溫度。再持續攪拌1小時。反應混合物用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。移除溶劑且所得粗產物藉由矽膠層析法使用EtOAC/MeOH梯度純化，獲得22 mg(81%產率)產物。

MS: M=340.1 $(M+H)^+$。

實例100：3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮

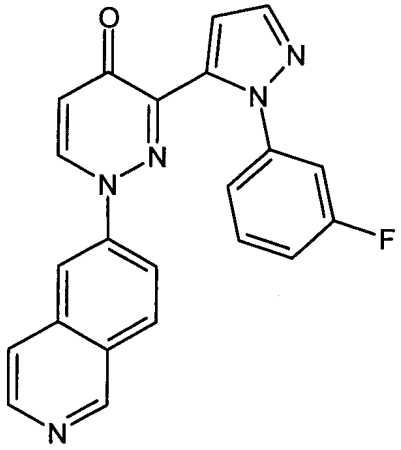


類似於實例1之方法自中間物A-22及2-氟苯基肼HCl獲得

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-6-基-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=384.2 $(M+H)^+$。

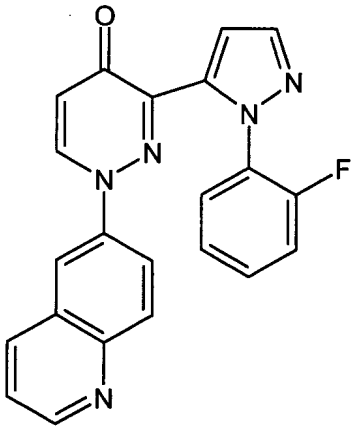
實例101：3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-6-基-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-22及3-氟苯基肼獲得3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-6-基-1H-嗒呯-4-酮。

MS: M=384.1 $(M+H)^+$。

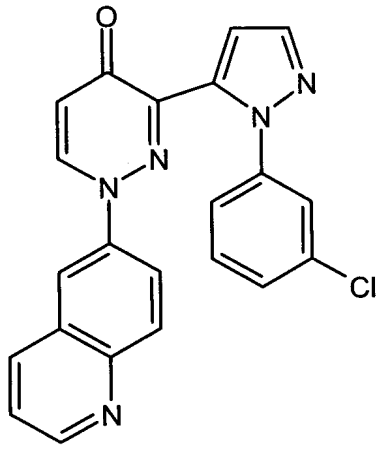
實例102：3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-6-基-1H-嗒呯-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-23及2-氟苯基肼HCl獲得3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=384.1 $(M+H)^+$。

實例103：3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮



類似於實例1之方法自中間物A-23及3-氯-苯基肼HCl獲得3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮。

MS: M=400.1 $(M+H)^+$。

實例A

含有以下成份的膜衣錠劑可以習知方式製備：

成份	**每個錠劑**	
核心：		
式(I)化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶纖維素	23.5 mg	43.5 mg
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg

聚維酮K30(Povidone K30)	12.5 mg	15.0 mg
乙醇酸澱粉鈉	12.5 mg	17.0 mg
硬脂酸鎂	1.5 mg	4.5 mg
(核心重量)	120.0 mg	350.0 mg
膜衣：		
羥丙基甲基纖維素	3.5 mg	7.0 mg
聚乙二醇6000	0.8 mg	1.6 mg
滑石	1.3 mg	2.6 mg
氧化鐵(黃色)	0.8 mg	1.6 mg
二氧化鈦	0.8 mg	1.6 mg

篩分活性成份且與微晶纖維素混合，且混合物用聚乙烯吡咯啶酮之水溶液造粒。將顆粒與乙醇酸澱粉鈉及硬脂酸鎂混合且壓縮以分別得到120 mg或350 mg之核心。核心用上述膜衣之水性溶液/懸浮液塗覆。

實例B

含有以下成份的膠囊可以習知方式製備：

成份	**每個膠囊**
式(I)化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg
滑石	5.0 mg

篩分該等組分且混合，且填入2號膠囊中。

實例C

注射溶液可具有以下組成：

式(I)化合物	3.0 mg
聚乙二醇400	150.0 mg
乙酸	足以達成pH 5.0之用量
注射溶液用水	補足至1.0 mL

將活性成份溶於聚乙二醇400與注射用水(部分)之混合物中。用乙酸調整pH值至5.0。藉由添加剩餘量之水調整體積至1.0 ml。過濾溶液，使用適當過量填入小瓶中且滅菌。

實例D

含有以下成份的軟明膠膠囊可以習知方式製備：

膠囊內含物	
式(I)化合物	5.0 mg
黃蠟	8.0 mg
氫化大豆油	8.0 mg
部分氫化的植物油	34.0 mg
大豆油	110.0 mg
膠囊內含物重量	165.0 mg
明膠膠囊	
明膠	75.0 mg
甘油85%	32.0 mg
Karion 83	8.0 mg(乾物重)
二氧化鈦	0.4 mg
氧化鐵黃	1.1 mg

將活性成份溶於其他成份之熱熔融物中且將混合物填入具有適當尺寸之軟明膠膠囊中。根據一般程序處理經填充之軟明膠膠囊。

實例E

含有以下成份的藥囊可以習知方式製備：

式(I)化合物	50.0 mg
乳糖(細粉)	1015.0 mg
微晶纖維素(AVICEL PH 102)	1400.0 mg
羧甲基纖維素鈉	14.0 mg
聚乙烯吡咯啶酮K 30	10.0 mg
硬脂酸鎂	10.0 mg
調味添加劑	1.0 mg

將活性成份與乳糖、微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉混合，且用聚乙烯吡咯啶酮於水中之混合物造粒。將顆粒與硬脂酸鎂及調味添加劑混合且填入藥囊中。

201033193

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：99105041

※ 申請日：99.2.22

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/501 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

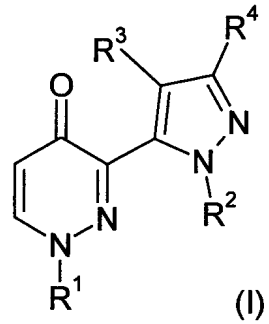
一、發明名稱：（中文/英文）

雜芳基取代之嗒吡酮衍生物

HETEROARYL SUBSTITUTED PYRIDAZINONE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種新穎之式(I)嗒吡酮衍生物

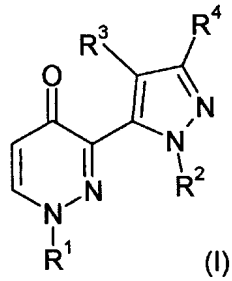


(I)

其中R^1、R^2、R^3及R^4係如本說明書及申請專利範圍中所定義，以及其生理學上可接受之鹽及酯。該等化合物抑制PDE10A且可用作藥物。

三、英文發明摘要：

The present invention is concerned with novel pyridazinone derivatives of formula (I)

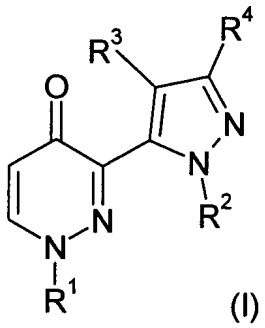


(I)

wherein R^1, R^2, R^3 and R^4 are as defined in the description and in the claims, as well as physiologically acceptable salts and esters thereof. These compounds inhibit PDE10A and can be used as medicaments.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



(I)

其中

R^1 為雜芳基，其視情況可經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷基、氟-低碳烷氧基、低碳烷基-SO_2、氟-低碳烷基-SO_2、鹵素、低碳烷氧基-低碳烷基、氰基、NO_2、嗎啉基、NH_2-SO_2、N(H,低碳烷基)-SO_2、N(低碳烷基)$_2$-SO_2、吡咯啶基-SO_2、哌啶基-SO_2、嗎啉基-SO_2、羥基、COOH、COO-低碳烷基、低碳烷基-C(O)O、CO-低碳烷基、$CONH_2$、CON(H,低碳烷基)、CON(低碳烷基)$_2$、低碳烷基-CO-NH、低碳烷基-CO-N(低碳烷基)、NH_2-CO-低碳烷基、NH(低碳烷基)-CO-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-CO-低碳烷基、NH_2、N(H,低碳烷基)、N(低碳烷基)$_2$、NH_2-低碳烷基、N(H,低碳烷基)-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-低碳烷基、環烷基、哌啶基、哌吩基及(N-低碳烷基)-哌吩基；

R^2 為芳基或雜芳基，該芳基或雜芳基視情況可經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵

素、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷基、低碳炔基、低碳烷基-SO_2、COOH、$CONH_2$、NH_2-SO_2、COO-低碳烷基、低碳烷氧基-低碳烷基、CON(H,低碳烷基)、CON(低碳烷基)$_2$、N(H,低碳烷基)-SO_2、N(低碳烷基)$_2$-SO_2、低碳烯基、羥基、NO_2、嗎啉基、哌啶基、哌吡基、(N-低碳烷基)-哌吡基、吡咯啶基、低碳烷基-C(O)O、低碳烷基-CO-NH、低碳烷基-CO-N(低碳烷基)、NH_2-CO-低碳烷基、NH(低碳烷基)-CO-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-CO-低碳烷基、CO-低碳烷基、NH_2、N(H,低碳烷基)、N(低碳烷基)$_2$、NH_2-低碳烷基、N(H,低碳烷基)-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-低碳烷基、三(低碳烷基)矽烷基-低碳炔基及環烷基，

或其中該芳基或雜芳基中位於相鄰位置的兩個取代基結合在一起形成環，且該兩個所結合的取代基為低碳伸烷基、二側氧基-低碳伸烷基、二側氧基-氟-低碳伸烷基、NH-低碳伸烷基、N(低碳烷基)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-NH-低碳伸烷基、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基、NH-C(O)-低碳伸烷基、N(低碳烷基)-C(O)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-NH-C(O)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-C(O)-低碳伸烷基、C(O)-NH-低碳伸烷基或C(O)-N(低碳烷基)-低碳伸烷基；

R^3 為氫、低碳烷基、氟-低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低

碳烷氧基、鹵素、羥基或苯基；

R^4 為氫、低碳烷基、氟-低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷氧基、鹵素、羥基或苯基；

及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

2. 如請求項1之化合物，其中R^2為芳基或雜芳基，該芳基或雜芳基視情況可經1至4個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷基、低碳炔基，低碳烷基-SO_2、COOH、$CONH_2$、NH_2-SO_2、COO-低碳烷基、低碳烷氧基-低碳烷基、CON(H,低碳烷基)、CON(低碳烷基)$_2$、N(H,低碳烷基)-SO_2、N(低碳烷基)$_2$-SO_2、低碳烯基、羥基、NO_2、嗎啉基、哌啶基、哌啡基、(N-低碳烷基)-哌啡基、吡咯啶基、低碳烷基-C(O)O、低碳烷基-CO-NH、低碳烷基-CO-N(低碳烷基)、NH_2-CO-低碳烷基、NH(低碳烷基)-CO-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-CO-低碳烷基、CO-低碳烷基、NH_2、N(H,低碳烷基)、N(低碳烷基)$_2$、NH_2-低碳烷基、N(H,低碳烷基)-低碳烷基、N(低碳烷基)$_2$-低碳烷基及環烷基，

或其中該芳基或雜芳基中位於相鄰位置的兩個取代基結合在一起形成環，且該兩個所結合的取代基為低碳伸烷基、二側氧基-低碳伸烷基、二側氧基-氟-低碳伸烷基、NH-低碳伸烷基、N(低碳烷基)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-NH-低碳伸烷基、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-低碳伸烷基、NH-C(O)-低碳伸烷基、N(低碳烷基)-C(O)-低碳

伸烷基、低碳伸烷基-NH-C(O)-低碳伸烷基、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-C(O)-低碳伸烷基、C(O)-NH-低碳伸烷基或C(O)-N(低碳烷基)-低碳伸烷基。

3. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中R^1為選自由吡啶基、異喹啉基及喹啉基組成之群的雜芳基，該雜芳基視情況可經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：低碳烷基、低碳烷氧基、氟-低碳烷基、氟-低碳烷氧基、低碳烷基-SO_2、鹵素、氰基、嗎啉基及羥基。

4. 如請求項1或2之化合物，其中R^1為選自由吡啶基及喹啉基組成之群的雜芳基，該雜芳基視情況可經1至2個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：低碳烷基、氟-低碳烷基、氟-低碳烷氧基、低碳烷基-SO_2、鹵素、嗎啉基及羥基。

5. 如請求項1或2之化合物，其中R^1為吡啶-4-基、2-氯-吡啶-4-基、2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基、吡啶-3-基、5-甲基-吡啶-3-基、2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基、2-羥基-吡啶-4-基、5-氯-吡啶-3-基、5-三氟甲基-吡啶-3-基、5-二氟甲氧基-吡啶-3-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、喹啉-3-基或2-甲基-吡啶-4-基。

6. 如請求項1或2之化合物，其中R^2為選自由苯基及萘基組成之群的芳基或選自由吡啶基、喹啉基及異喹啉基組成之群的雜芳基，該芳基或雜芳基視情況可經1至3個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、氰基、低碳烷基、氟-低碳烷基、COOH、NH_2-SO_2、COO-低碳烷

基、N(低碳烷基)$_2$-SO_2、哌啡基、(N-低碳烷基)-哌啡基、低碳炔基及三(低碳烷基)矽烷基-低碳炔基，

或其中該芳基或雜芳基中位於相鄰位置的兩個取代基結合在一起形成環且該兩個所結合之取代基為二側氧基-低碳伸烷基。

7. 如請求項1或2之化合物，其中R^2為選自由苯基及萘基組成之群的芳基或選自由喹啉基及異喹啉基組成之群的雜芳基，該芳基或雜芳基視情況可經1至2個獨立地選自由鹵素及低碳炔基組成之群的取代基取代，

或其中該芳基或雜芳基中位於相鄰位置的兩個取代基結合在一起形成環且該兩個所結合的取代基為二側氧基-低碳伸烷基。

8. 如請求項1或2之化合物，其中R^2為萘-1-基、喹啉-4-基、苯基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基、3-氟-苯基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基、3-氯-苯基、2-氟-苯基、3-溴-苯基、3-乙炔基-苯基或異喹啉-5-基。

9. 如請求項1或2之化合物，其中R^3為氫。

10. 如請求項1或2之化合物，其中R^4為氫。

11. 如請求項1或2之化合物，其係選自由以下組成之群：

3-[2-(6-氯-吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒啡-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-(2-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒啡-4-酮，

3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯甲腈，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯甲酸，

3-[2-(4-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

4-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯磺醯胺，

3-[2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒吩-3-基)-吡唑-1-基]-苯甲酸甲酯，

1-吡啶-4-基-3-(2-對甲苯基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,8-雙-三氟甲基-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-3-(2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-{2-[2-(4-甲基-哌吩-1-基)-吡啶-4-基]-2H-吡唑-3-基}-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-哌吩-1-基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-8-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-異喹啉-8-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒呯-4-酮，

N,N-二甲基-3-[5-(4-側氧基-1-吡啶-4-基-1,4-二氫-嗒呯-3-基)-吡唑-1-基]-苯磺醯胺，

3-[2-(2,3-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒呯-4-酮，

3-(2-苯基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒呯-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-(2-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮，

3-(2-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-3-基-1H-嗒呯-4-酮，

1-吡啶-3-基-3-(2-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒呯-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒呯-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒呯-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒呯-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒呯-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒呯-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-

1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

4-{3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈，

4-{3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-羥基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2,5-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

1-(5-氟-吡啶-3-基)-3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-

嗒吡-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-氯-吡啶-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(6-氟-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-氯-吡啶-4-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(6-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(6-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-

1H-嗒吡-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-4-基-1H-嗒吡-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-4-基-1H-嗒吡-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吡-4-酮，

3-[2-(6-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吡-4-酮，

3-(2-異喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒吡-4-酮，

1-(5-二氟甲氧基-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吡-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(6-三氟甲基-吡啶-

3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

5-{3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈，

1-(6-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-3-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

1-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

1-吡啶-3-基-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-3-基-1H-嗒吩-4-酮，

5-{3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒

咔-1-基}-菸鹼腈，及

1-(6-氯-吡啶-3-基)-3-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒咔-4-酮，

及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

12. 如請求項1或2之化合物，其係選自由以下組成之群：

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒咔-4-酮，

1-(2-甲烷磺醯基-吡啶-4-基)-3-(2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒咔-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒咔-4-酮，

3-(2-苯基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-4-基-1H-嗒咔-4-酮，

3-(2-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-吡啶-3-基-1H-嗒咔-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒咔-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-嗎啉-4-基-吡啶-4-基)-1H-嗒咔-4-酮，

3-[2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-羥基-吡啶-4-基)-1H-嗒咔-4-酮，

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒咔-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-氯-吡啶-4-基)-1H-嗒咔-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

1-(5-二氟甲氧基-吡啶-3-基)-3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-3-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-(2-喹啉-4-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，及

3-(2-異喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

13. 如請求項1或2之化合物，其係選自由以下組成之群：

1-(5-二氟甲氧基-吡啶-3-基)-3-(2-喹啉-5-基-2H-吡唑-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(7-氯-喹啉-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-1H-嗒吩-4-酮，

4-{3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-4-側氧基-4H-嗒吩-1-基}-吡啶-2-甲腈，

3-[2-(3-溴-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

1-吡啶-4-基-3-[2-(3-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-乙炔基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-異喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮，

3-[2-(2-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮，及

3-[2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-喹啉-6-基-1H-嗒吩-4-酮

及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

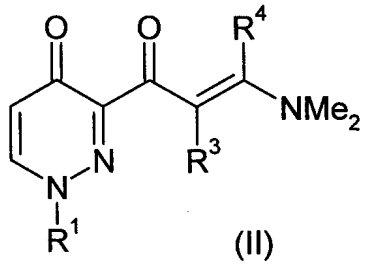
14. 如請求項1或2之化合物，其係選自由以下組成之群：

3-[2-(3-溴-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮，及

3-[2-(3-乙炔基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-1-吡啶-4-基-1H-嗒吩-4-酮

及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

15. 一種製備如請求項1至14中任一項之式(I)化合物的方法，該方法包含使式(II)化合物與式R^2-NH-NH_2化合物反應，



(II)

其中R^1、R^2、R^3及R^4係如請求項1至14之任一項中所定義。

16. 如請求項1或2之化合物，其可藉由如請求項15之方法製備。

17. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至14中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑及/或佐劑。

18. 如請求項1或2之化合物，其係用作治療活性物質。

19. 如請求項1或2之化合物，其係用作治療及/或預防可由PDE10A抑制劑調節之疾病的治療活性物質。

20. 一種如請求項1至14中任一項之化合物的用途，其係用於製備供治療性及/或預防性處理可由PDE10A抑制劑調節之疾病的藥物。

21. 一種如請求項1至14中任一項之化合物的用途，其係用於製備供治療性及/或預防性處理以下病症的藥物：精神

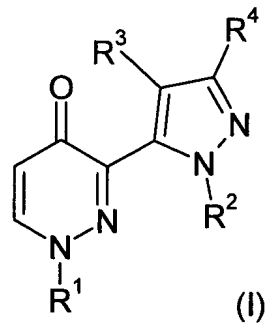
病、精神分裂症、與精神分裂症相關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發之精神病、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥物成癮、運動障礙、帕金森氏病(Parkinson's disease)、腿不寧症候群、認知缺陷病症、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、多發性梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力不足/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病症、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、血液惡性疾病、腎細胞癌及乳癌。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)