



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103596956 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 19

(21) 申请号 201280027766. 8

(22) 申请日 2012. 05. 24

(30) 优先权数据

61/494, 070 2011. 06. 07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 12. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/052627 2012. 05. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/168817 EN 2012. 12. 13

(71) 申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

(72) 发明人 C · J · 赫拉尔 T · A · 查比

J · M · 汉姆弗利

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 王贵杰

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006. 01)

A61K 31/519 (2006. 01)

A61P 25/28 (2006. 01)

A61P 25/24 (2006. 01)

A61P 25/18 (2006. 01)

权利要求书9页 说明书64页

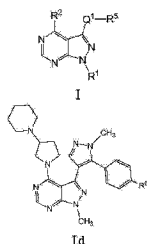
(54) 发明名称

吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶化合物及其作为 PDE2 抑制剂和 / 或 CYP3A4 抑制剂的用途

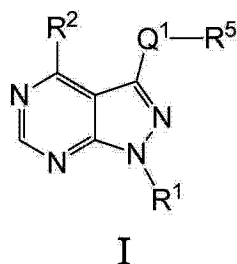
(57) 摘要

本发明特别提供了式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、这种化合物的制备方法、用于制备它们的中间体和包含这种化合物的组合物以及这种化合物在治疗哺乳动物疾病或病症的方法中的应用,所述的疾病或病症选自中枢神经系统疾病、认知障碍、精神分裂症、痴呆和其他障碍。本发明还提供了式 Id 的化合物及其药学上可接受的盐,作

为 CYP3A4 选择性抑制剂。

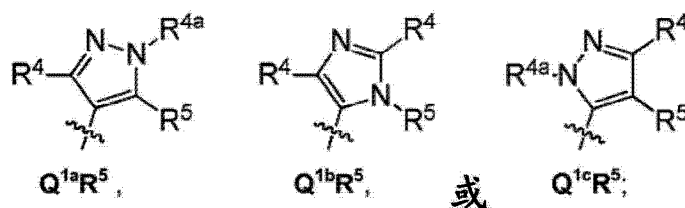


1. 式 I 的化合物：



或其药学上可接受的盐, 其中：

“-Q¹-R⁵”是 Q¹ᵃR⁵、Q¹ᵇR⁵ 或 Q¹ᶜR⁵：



R¹ 是氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₄) 烯基、(C₃-C₄) 炔基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F 或 (C₃-C₁₅) 环烷基；

R² 是 -NHR³ 或 -N(R³)₂；

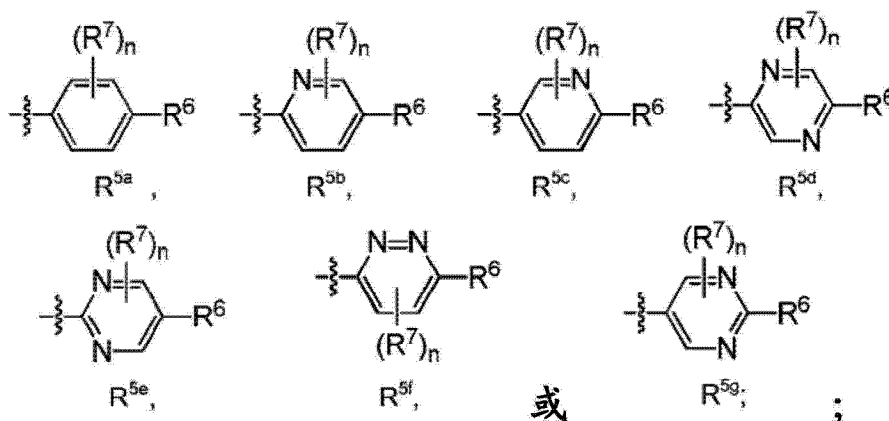
R³ 各自独立地选自 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基和 (C₃-C₁₅) 环烷基, 其各自任选地被 1、2、3、4 或 5 个独立选择的 R⁹ 取代；

或当 R² 是 -N(R³)₂ 时, 两个所述的 R³ 可以与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 6- 元杂环, 其任选地包含 1 个或 2 个氧代基团 (O=) 且任选地被 1 — 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OH、-O-(C₁-C₆) 烷基、NH₂、-NH-(C₁-C₆) 烷基、-N[(C₁-C₆) 烷基]₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、-(C=O)-R⁸、-(C=O)-OR⁸、-(C=O)-N(R⁸)₂、-O-(C=O)-R⁸、-OR⁸、-O-(C=O)-OR⁸、-SR⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂N(R⁸)₂、-NH-(C=O)-R⁸、-NH-(C=O)-OR⁸、-O-(C=O)-N(R⁸)₂、-NH-(C=O)-N(R⁸)₂、-N[(C₁-C₆) 烷基](C=O)-R⁸、-N[(C₁-C₆) 烷基](C=O)-OR⁸、-N[(C₁-C₆) 烷基](C=O)-N(R⁸)₂、(C₃-C₁₅) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₁₄) 杂环基和 (C₁-C₁₃) 杂芳基；其中所述 (C₃-C₁₅) 环烷基和 (C₁-C₁₄) 杂环基各自可以任选地包含一个双键或三键且可以任选地包含 1 — 2 个氧代 (O=) 基团, 并且其中所述 (C₃-C₁₅) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₁₄) 杂环基和 (C₁-C₁₃) 杂芳基各自任选地被 1 — 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OH、-O-(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₁-C₆) 卤代烷基、NH₂、-NH-(C₁-C₆) 烷基、-N[(C₁-C₆) 烷基]₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 烯基和 (C₂-C₆) 炔基；

R⁴ 各自独立地选自氢、卤素、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F 和 (C₃-C₁₅) 环烷基；

R⁴ᵃ 是氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₄) 烯基、(C₃-C₄) 炔基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F 或 (C₃-C₁₅) 环烷基；

R⁵ 是 R⁵ᵃ、R⁵ᵇ、R⁵ᶜ、R⁵ᵈ、R⁵ᵉ、R⁵ᶠ 或 R⁵ᵍ；



其中 n 是 0、1、2、3 或 4；

R^6 选自氢、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)-R^8$ 、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}](C=O)-R^8$ 、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}](C=O)-OR^8$ 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_1-C_{14}) 杂环基、 (C_6-C_{10}) 芳基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基；其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基和 (C_1-C_{14}) 杂环基各自任选地包含一个双键或三键且任选地包含 1—2 个氧代 ($O=$) 基团；

R^7 各自独立地选自卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基和 (C_3-C_{15}) 环烷基；

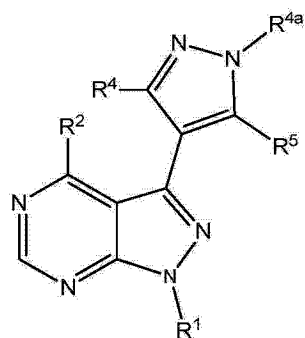
或 R^6 和相邻的 R^7 与它们所连接的 2 个碳原子一起形成 5- 或 6- 元杂芳基或 5- 或 6- 元杂环，其各自任选地被 1—3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基；

或 2 个相邻的 R^7 与它们所连接的 2 个碳原子一起形成 5- 或 6- 元杂芳基或 5- 或 6- 元杂环，其各自任选地被 1—3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基；

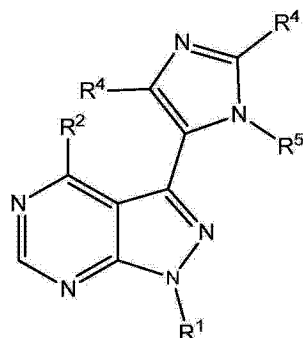
R^8 无论何处出现都各自独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{15}) 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_{15})$ 环烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 和 $-CHF_2$ ；且

R^9 各自独立地选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)-R^8$ 、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}](C=O)-R^8$ 、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}](C=O)-OR^8$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_1-C_{14}) 杂环基、 (C_6-C_{10}) 芳基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基；其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基和 (C_1-C_{14}) 杂环基各自可以任选地包含一个双键或三键和 1—2 个氧代 ($O=$) 基团；且其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_1-C_{14}) 杂环基、 (C_6-C_{10}) 芳基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基部分各自可以任选地被 1—3 个取代基取代，所述取代基独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素和 $-CF_3$ 。

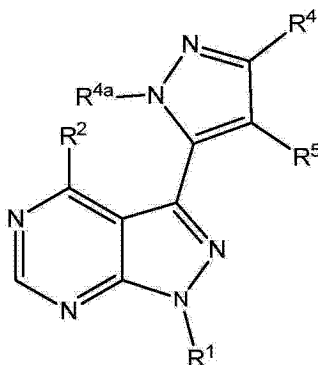
2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中该化合物是式 Ia 的化合物：

**Ia .**

3. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物是式 Ib 的化合物:

**Ib .**

4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物是式 Ic 的化合物:

**Ic .**

5. 权利要求 1-4 任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R¹ 是 (C₁-C₆) 烷基。

6. 权利要求 1-4 任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R¹ 是甲基。

7. 权利要求 1-6 任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R² 是 -N(R³)₂;

R³ 各自独立地选自 (C₁-C₆) 烷基;

或两个所述的 R³ 可以与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 6- 元杂环,其任选地包含 1 个或 2 个氧代基团 (O=) 且任选地被 1 - 3 个取代基取代,所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OH、-O-(C₁-C₆) 烷基、NH₂、-NH-(C₁-C₆) 烷基、-N[(C₁-C₆) 烷基]₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、-(C=O)-R⁸、-(C=O)-OR⁸、-(C=O)-N(R⁸)₂、-O-(C=O)-R⁸、-OR⁸、-O-(C=O)-OR⁸、-SR⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂N(R⁸)₂、-NH-(C=O)-R⁸、-NH-(C=O)-OR⁸、-O-(C=O)-N(R⁸)₂、-NH-(C=O)-N(R⁸)₂、-N[(C₁-C₆) 烷基](C=O)-R⁸、-N[(C₁-C₆) 烷基]

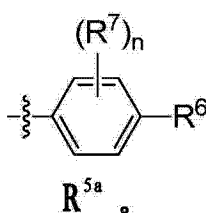
(C=O)-OR⁸、-N[(C₁-C₆) 烷基] (C=O)-N(R⁸)₂、(C₃-C₁₅) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₁₄) 杂环基和 (C₁-C₁₃) 杂芳基；其中所述 (C₃-C₁₅) 环烷基和 (C₁-C₁₄) 杂环基各自可以任选地包含一个双键或三键且可以任选地包含 1 - 2 个氧代 (O=) 基团，并且其中所述 (C₃-C₁₅) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₁₄) 杂环基和 (C₁-C₁₃) 杂芳基各自任选地被 1 - 3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OH、-O-(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₁-C₆) 卤代烷基、NH₂、-NH-(C₁-C₆) 烷基、-N[(C₁-C₆) 烷基]₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 烯基和 (C₂-C₆) 炔基。

8. 权利要求 1-6 任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R² 是 -NHR³；且 R³ 是 (C₁-C₆) 烷基。

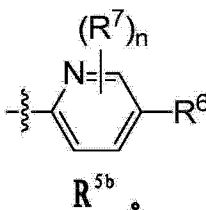
9. 权利要求 1-8 任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁴ 各自是氢。

10. 权利要求 1-9 任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{4a} 是 (C₁-C₆) 烷基。

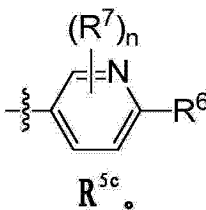
11. 权利要求 1-10 任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁵ 是 R^{5a}：



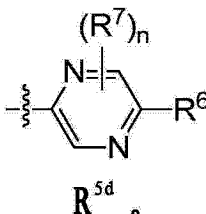
12. 权利要求 1-10 任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁵ 是 R^{5b}：



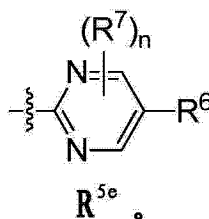
13. 权利要求 1-10 任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁵ 是 R^{5c}：



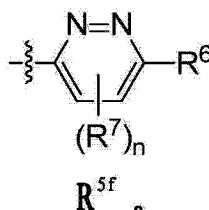
14. 权利要求 1-10 任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁵ 是 R^{5d}：



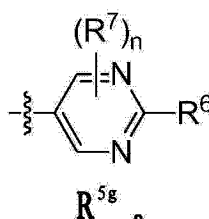
15. 权利要求 1-10 任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁵ 是 R^{5e}：



16. 权利要求 1-10 任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是 R^{5f} :



17. 权利要求 1-10 任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是 R^{5g} :



18. 权利要求 1-17 任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 :

R^6 选自氢、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)-R^8$ 、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-R^8$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-OR^8$ 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_1-C_{14}) 杂环基、 (C_6-C_{10}) 芳基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基;其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基和 (C_1-C_{14}) 杂环基各自任选地包含一个双键或三键且任选地包含 1—2 个氧代 $(O=)$ 基团;且

R^7 各自独立地选自卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基和 (C_3-C_{15}) 环烷基。

19. 权利要求 1-18 任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^6 是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

20. 权利要求 1-18 任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^6 是 $-(C=O)-R^8$ 、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $-(C=O)-R^8$ 或 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $-(C=O)-OR^8$ 。

21. 权利要求 1-18 任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^6 是 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_{15}) 环烷基。

22. 权利要求 1-18 任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^6 是 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_{14}) 杂环基、 (C_6-C_{10}) 芳基或 (C_1-C_{13}) 杂芳基。

23. 权利要求 1-18 任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^6 是卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OR^8$ 、 (C_3-C_{15}) 环烷基。

24. 权利要求 1-23 任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^7 各自独立地选自卤

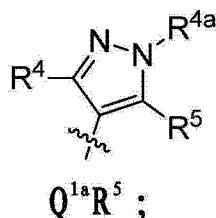
素和 (C_1-C_6) 烷基。

25. 权利要求 1-24 任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^8 无论何处出现都各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基和 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_{15})$ 环烷基。

26. 权利要求 1-25 任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 n 是 0、1 或 2。

27. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

“ $-Q^1-R^5$ ” 是 $Q^{1a}R^5$:



R^1 是 (C_1-C_6) 烷基;

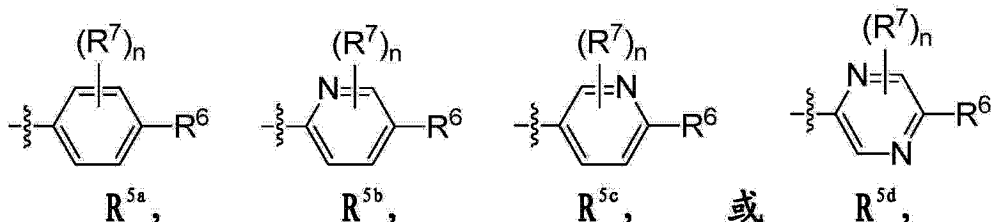
R^3 各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基和 (C_3-C_{15}) 环烷基, 其各自任选地被 1、2 或 3 个独立选择的 R^9 取代;

或当 R^2 是 $-N(R^3)_2$ 时, 两个所述的 R^3 可以与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 6- 元杂环, 其任选地包含 1 个或 2 个氧代基团 ($O=$) 且任选地可以被 1 — 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自氟、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-(C=O)-R^8$ 、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-O-(C=O)-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^8)_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-NH-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-R^8$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-OR^8$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-N(R^8)_2$ 、 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_{14}) 杂环基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基; 其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基和 (C_1-C_{14}) 杂环基各自任选地包含一个双键或三键且任选地包含 1 — 2 个氧代 ($O=$) 基团, 并且其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_{14}) 杂环基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基各自任选地被 1 — 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基;

R^4 是氢;

R^{4a} 是 (C_1-C_6) 烷基; 且

R^5 是 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 或 R^{5d} :

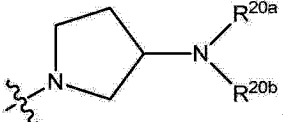


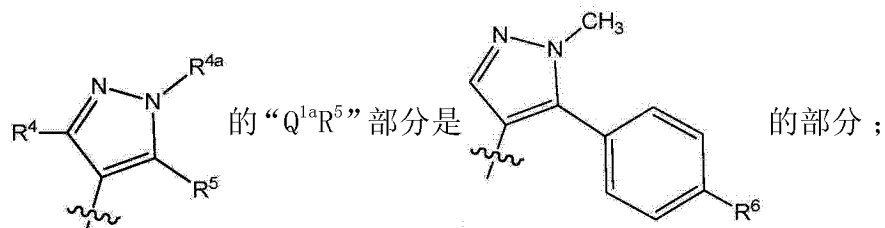
其中 n 是 0、1、2、3 或 4。

28. 权利要求 2 的式 Ia 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 是甲基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$;

R^2 是 $-N(R^3)_2$, 其中两个所述的 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的 4- 至

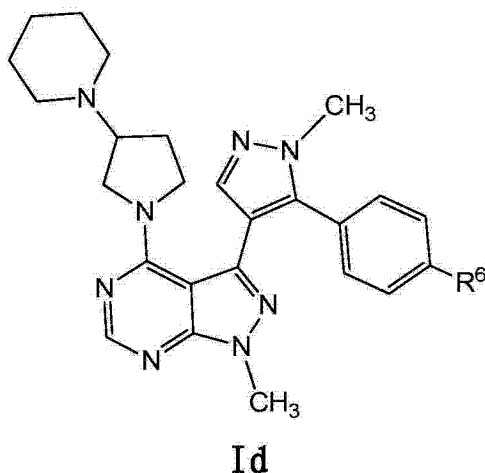
6-元杂环, 其为  的部分;



R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地是 (C₁-C₃) 烷基;

或 R^{20a} 和 R^{20b} 与它们所连接的氮原子一起形成 5- 或 6- 元杂环; 且 R⁶ 是甲基、乙基或 Cl。

29. 权利要求 2 的式 Ia 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式 Ia 的化合物或其药学上可接受的盐是式 Id 的化合物:

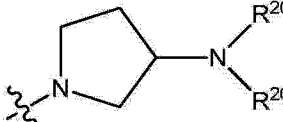


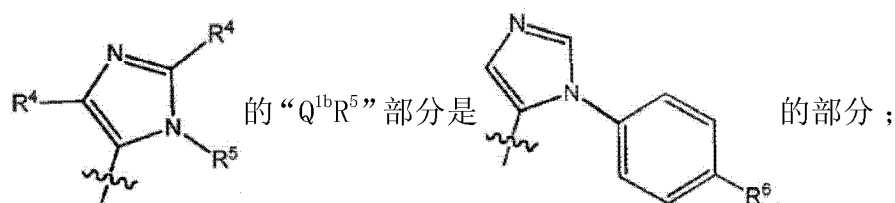
或其药学上可接受的盐, 其中 R⁶ 是甲基或乙基。

30. 权利要求 3 的式 Ib 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R¹ 是甲基、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F;

R² 是 -N(R³)₂, 其中两个所述的 R³ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的 4- 至

6-元杂环, 其为  的部分;



R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地是 (C₁-C₃) 烷基;

或 R^{20a} 和 R^{20b} 与它们所连接的氮原子一起形成 5- 或 6- 元杂环; 且 R⁶ 是甲基、乙基或 Cl。

31. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物是:

4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-[4-(二氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

(1-{3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸甲酯;

4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-{1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-{1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-{1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;或

3-{5-[4-(二氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基}-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

或其药学上可接受的盐。

32. 权利要求 29 的式 Id 的化合物,其中所述化合物是 1-甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]-4-[(3S)-3-(哌啶-1-基)吡咯烷-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶或其药学上可接受的盐。

33. 药物组合物,包含权利要求 1-32 任一项的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。

34. 治疗人的与精神分裂症相关的认知缺损的方法,包括对所述人给予治疗有效量的

权利要求 1-32 任一项的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。

35. 抑制 CYP3A4 活性的方法, 包括使 CYP3A4 接触权利要求 29 的式 Id 的化合物或权利要求 32 的化合物或其药学上可接受的盐。

36. 选择性抑制 CYP3A4 活性的方法, 包括使 CYP3A4 在 CYP3A5 的存在下接触权利要求 29 的式 Id 的化合物或权利要求 32 的化合物或其药学上可接受的盐。

37. 测定 CYP3A4 与 CYP3A5 对化合物代谢的相对贡献的方法, 包括使用权利要求 29 的式 Id 的化合物或权利要求 32 的化合物。

吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶化合物及其作为 PDE2 抑制剂和 / 或 CYP3A4 抑制剂的用途

发明领域

[0001] 本发明一般涉及吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶类, 其为 PDE2 的选择性抑制剂。本发明还涉及一些吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶类, 其为 CYP3A4 的选择性抑制剂 (相对于 CYP3A5)。本发明还涉及制备这种化合物的中间体; 包含这种化合物的药物组合物; 和这种化合物在治疗本文所述的中枢神经系统 (CNS) 或其他疾病的方法中的应用。本发明还涉及治疗哺乳动物中的神经变性或精神疾病包括精神病、认知受损、精神分裂症、抑郁症、痴呆和其他疾病的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 磷酸二酯酶类 (PDEs) 是一类胞内酶, 其涉及核苷酸环腺苷酸 (cAMP) 和环鸟苷酸 (cGMP) 水解成其相应的核苷酸一磷酸。这些环核苷酸用作几种细胞途径内的第二信使, 从而调节中枢神经系统内的大量胞内过程, 包括 cAMP- 和 cGMP- 依赖性蛋白激酶的活化, 所述蛋白激酶产生随后的蛋白质磷酸化, 其涉及突触传递、突触可塑性、神经元分化和存活。

[0004] 迄今为止, 仅鉴定了 PDE2 的单一基因 PDE2A; 然而, 报道了 PDE2A 的多种选择性剪接的同种型包括 PDE2A1、PDE2A2 和 PDE2A3。将 PDE2A 基于主要氨基酸序列和不同的酶活性鉴定为唯一的家族。在 1997 年分离了人 PDE2A3 序列 (Rosman 等人, Isolation and characterization of human cDNAs encoding a cGMP-stimulated 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase, Gene, 191 (1) :89-95, 1997)。

[0005] 抑制 PDE2A 通过认知性能的多种临床前期模型显示了认知功能增强, 其反映出再记忆、人际关系和工作记忆的改善, 而它们在精神分裂症中都是缺陷 (Boess 等人, Inhibition of phosphodiesterase 2 increases neuronal cGMP, synaptic plasticity and memory performance, Neuropharmacology, 47 (7) :1081-92, 2004)。PDE2A 抑制还改善了在衰老和阿尔茨海默病中的认知缺损 (Domek-Lopacinska 和 Strosznajder, The effect of selective inhibition of cyclic GMP hydrolyzing phosphodiesterases 2 and 5 on learning and memory processes and nitric oxide synthetase activity in brain during aging, Brain Research, 1216 :68-77, 2008)。Bayer 已经公布了 BAY60-7550 的生化和行为特性, 报道了 PDE2 抑制在认知障碍中的作用 (Brandon 等人, Potential CNS Applications for Phosphodiesterase Enzyme Inhibitors, Annual Reports in Medicinal Chemistry 42 :4-5, 2007)。该化合物显示对其他 PDE 同种型的显著效力并且具有高清除率和有限的脑穿透力。

[0006] 还报道了 PDE2 抑制剂在焦虑症和抑郁症临床模型中显示效力 (Masood 等人, Anxiolytic effects of phosphodiesterase-2 inhibitors associated with increased cGMP signaling, JPET 331 (2) :690-699, 2009; Masood 等人, Reversal of Oxidative Stress-Induced Anxiety by Inhibition of Phosphodiesterase-2 in Mice, JPET 326 (2) :369-379, 2008; Reiersen 等人, Repeated antidepressant therapy increases cyclic GMP signaling in rat hippocampus, Neurosci. Lett., 466 (3) :149-53, 2009)。

[0007] 在脊髓背侧角和背根神经节中表达的 PDE2A 蛋白质能够使得 PDE2A 在神经性和

炎症性疼痛处理过程中调节这些区域中的环核苷酸水平 (Schmidtke 等人, cGMP Produced by NO-Sensitive Guanylyl Cyclase Essentially Contributes to Inflammatory and Neuropathic Pain by Using Targets Different from cGMP-Dependent Protein Kinase I, The Journal of Neuroscience, 28(34) :8568-8576, 2008)。

[0008] 在外周中, 已经报道 PDE2A 在内皮细胞中表达在调节内皮屏障功能中起关键作用。PDE2A 在内皮细胞中的表达水平在脓毒症和急性呼吸窘迫综合征条件下增加作为对炎性细胞因子例如 TNF- α 的应答并且促成内皮屏障功能破坏。已经证实抑制 PDE2A 逆转脓毒症中的渗透性缺陷并且提高脓毒症和内毒素中毒动物模型中的存活率 (Seybold 等人, Tumor necrosis factor- α -dependent expression of phosphodiesterase2 : role in endothelial hyperpermeability, Blood, 105 :3569-3576, 2005 ;Kayhan 等人, The adenosine deaminase inhibitor erythro-9-[2-hydroxyl-3-nonyl]-adenine decreases intestinal permeability and protects against experimental sepsis :a prospective, randomized laboratory investigation, Critical Care, 12(5) :R125, 2008)。

[0009] 至少由于上文讨论的原因, 所以持续调节 (例如抑制 / 拮抗) PDE2 的新的或改进的活性剂以便研发治疗 PDE2- 相关病症或疾病或障碍的新的和更有效的药物, 例如与精神分裂症相关的人认知缺损、焦虑症、抑郁症、神经性疼痛、炎症性疼痛、脓毒症和内毒素中毒等。在发现新的或改进的调节 (例如抑制 / 拮抗) PDE2 的活性剂的过程中, 还期望、但不一定需要研发具有改善的化学或生物学特性的活性剂, 例如溶解度、生物利用度、药代动力学、药效学和 / 或毒性。还期望、但不一定需要研发具有较少副作用例如较少心血管副作用的活性剂。在一些实施方案中, 本文所述的化合物、组合物和方法部分涉及这些未得到满足的需求。

[0010] 在药物和其他异生物质中细胞色素 P450 酶属于最重要的酶。它们包含大家族酶, 其中最重要的是 1A、2A、2B、2C、2D、2E 和 3A 族。由这些酶催化的药物代谢反应大部分是氧化, 包括羟基化、杂原子脱烷基化和脱氢反应等。这些反应用于使得药物更具有亲水性 (且由此更易于排泄) 并且将官能团添加到分子中, 这些分子随后与亲水性内源性本体偶合 (例如葡萄糖醛酸或硫酸基团) 并且排泄。P450 酶是药物的药代动力学病人间变异性的来源, 这归因于药物 - 药物相互作用或这些酶结构和 / 或表达中天然存在的遗传变体。

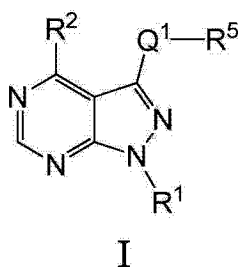
[0011] 在许多人 P450 酶家族中, CYP3A 家族是最重要的, 因为它涉及数以百计的化合物的代谢。CYP3A 在人体中具有 4 个成员 :CYP3A4、CYP3A5, CYP3A7 和 CYP3A43。CYP3A4 和 CYP3A5 在药物代谢中是重要的。这两种酶在氨基酸序列方面类似, 但在底物特性方面存在一些差异。CYP3A5 是遗传多态性的主体, 其中存在一些不表达功能性蛋白质的主体。这可以导致疗法和毒性中的个体间差异。

[0012] 由于 CYP3A4 和 CYP3A5 的重要性, 所以期望研发可以用于区分这些酶各自在药物代谢中的贡献的工具和方法。由于其高度的结构相似性, 所以用于测定 3A4 与 3A5 对新化学物质代谢的相对贡献的工具和方法尚未出现 [参见, 例如 Obach 等 "Mechanism-Based Inactivation of Human Cytochrome P450 Enzymes and the Prediction of Drug-Drug Interactions," Drug Metabolism And Disposition, Vol. 35, No 2, pp246-255, 2007]。在一些实施方案中, 本文所述的化合物、组合物和方法部分涉及这些未得到满足的需求。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明特别提供了式 I 的化合物：

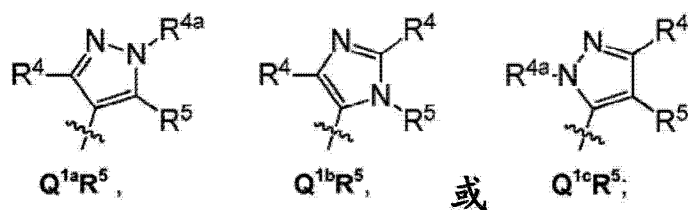
[0015]



[0016] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0017] “-Q¹-R⁵”是 Q¹ᵃR⁵、Q¹ᵇR⁵ 或 Q¹ᶜR⁵:

[0018]



[0019] R¹ 是氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₄) 烯基、(C₃-C₄) 炔基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F 或 (C₃-C₁₅) 环烷基；

[0020] R² 是 -NHR³ 或 -N(R³)₂；

[0021] R³ 各自独立地选自 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基和 (C₃-C₁₅) 环烷基,其各自任选地被 1、2、3、4 或 5 个独立选择的 R⁹ 取代；

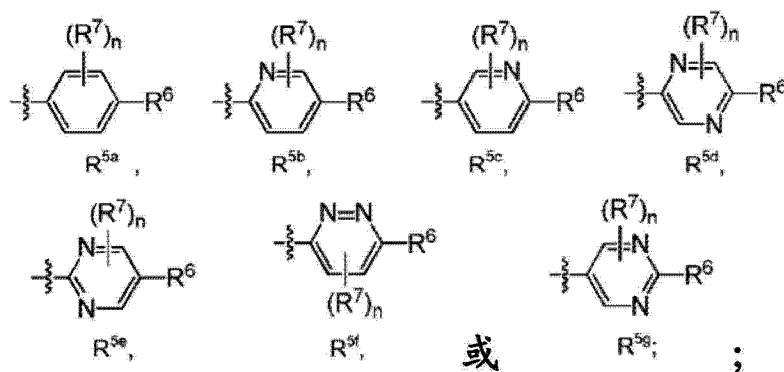
[0022] 或当 R² 是 -N(R³)₂ 时,两个所述的 R³ 可以与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 6- 元杂环,其任选地包含 1 个或 2 个氧代基团 (O=) 且任选地被 1 - 3 个取代基取代,所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OH、-O-(C₁-C₆) 烷基、NH₂、-NH-(C₁-C₆) 烷基、-N[(C₁-C₆) 烷基]₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、-(C=O)-R⁸、-(C=O)-OR⁸、-(C=O)-N(R⁸)₂、-O-(C=O)-R⁸、-OR⁸、-O-(C=O)-OR⁸、-SR⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂N(R⁸)₂、-NH-(C=O)-R⁸、-NH-(C=O)-OR⁸、-O-(C=O)-N(R⁸)₂、-NH-(C=O)-N(R⁸)₂、-N[(C₁-C₆) 烷基](C=O)-R⁸、-N[(C₁-C₆) 烷基](C=O)-OR⁸、-N[(C₁-C₆) 烷基](C=O)-N(R⁸)₂、(C₃-C₁₅) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₁₄) 杂环基和 (C₁-C₁₃) 杂芳基；其中所述 (C₃-C₁₅) 环烷基和 (C₁-C₁₄) 杂环基各自可以任选地包含一个双键或三键且可以任选地包含 1 - 2 个氧代 (O=) 基团,并且其中所述 (C₃-C₁₅) 环烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₁-C₁₄) 杂环基和 (C₁-C₁₃) 杂芳基各自任选地被 1 - 3 个取代基取代,所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OH、-O-(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₁-C₆) 卤代烷基、NH₂、-NH-(C₁-C₆) 烷基、-N[(C₁-C₆) 烷基]₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 烯基和 (C₂-C₆) 炔基；

[0023] R⁴ 各自独立地选自氢、卤素、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F 和 (C₃-C₁₅) 环烷基；

[0024] R⁴ᵃ 是氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₄) 烯基、(C₃-C₄) 炔基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F 或 (C₃-C₁₅) 环烷基；

[0025] R⁵ 是 R⁵ᵃ、R⁵ᵇ、R⁵ᶜ、R⁵ᵈ、R⁵ᵉ、R⁵ᶜ 或 R⁵ᵍ；

[0026]



[0027] 其中 n 是 0、1、2、3 或 4；

[0028] R^6 选自氢、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)-R^8$ 、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-R^8$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-OR^8$ 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_1-C_{14}) 杂环基、 (C_6-C_{10}) 芳基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基；其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基和 (C_1-C_{14}) 杂环基各自任选地包含一个双键或三键且任选地包含 1—2 个氧代 ($O=$) 基团；

[0029] R^7 各自独立地选自卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基和 (C_3-C_{15}) 环烷基；

[0030] 或 R^6 和相邻的 R^7 与它们所连接的 2 个碳原子一起形成 5- 或 6- 元杂芳基或 5- 或 6- 元杂环，其各自任选地被 1—3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基；

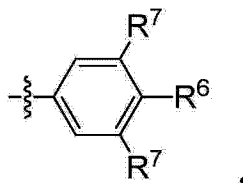
[0031] 或 2 个相邻的 R^7 与它们所连接的 2 个碳原子一起形成 5- 或 6- 元杂芳基或 5- 或 6- 元杂环，其各自任选地被 1—3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基；

[0032] R^8 无论何处出现都各自独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{15}) 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_{15})$ 环烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 和 $-CHF_2$ ；且

[0033] R^9 各自独立地选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)-R^8$ 、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-R^8$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-OR^8$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_1-C_{14}) 杂环基、 (C_6-C_{10}) 芳基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基；其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基和 (C_1-C_{14}) 杂环基各自可以任选地包含一个双键或三键和 1—2 个氧代 ($O=$) 基团；且其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_1-C_{14}) 杂环基、 (C_6-C_{10}) 芳基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基部分各自可以任选地被 1—3 个取代基取代，所述取代基独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素和 $-CF_3$ 。

[0034] 本文在描述同一环结构上 2 个取代基的相对位置中所用的术语“相邻”是指分别连接同一环的 2 个成环原子的 2 个取代基，其中 2 个成环原子直接通过化学键连接。例如，在如下结构中，任意两个 R^7 基团是 R^6 的相邻基团：

[0035]



[0036] 本文所用的术语“ n -元”，其中 n 是整数，典型地描述在其中成环原子数是 n 的部分中的成环原子数。例如，吡啶是 6-元杂芳基环的实例，噻吩是 5-元杂芳基的实例。

[0037] 本文所用的术语“烷基”定义为包括饱和脂族烃类，包括直链和支链。优选地，烷基具有 1—6 个碳原子。例如，本文所用的术语“(C₁-C₆) 烷基”和本文涉及的其他基团 [例如 (C₁-C₆) 烷氧基] 的烷基部分是指 1—6 个碳原子的直链或支链基团 (例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基)，其任选地被 1—5 个适合的取代基取代。

[0038] 每当与碳原子相关的数值范围在本申请中使用时，例如当 1—6 用于术语“(C₁-C₆) 烷基”时，它是指烷基可以包含 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等且至多包括 6 个碳原子；就另一个实例而言，术语“(C₁-C₁₄) 杂环基”是指包含 1—14 个成环碳原子的“杂环”基团；而术语“(C₁-C₁₃) 杂芳基”是指包含 1—13 个成环碳原子的“杂芳基”。

[0039] 本文所用的术语“烯基”定义为包括具有至少一个碳-碳双键的脂族烃类，包括具有至少一个碳-碳双键的直链和支链。优选地，烯基具有 2—6 个碳原子。更优选地，烯基具有 2—4 个碳原子。例如，本文所用的术语“(C₂-C₆) 烯基”是指 2—6 个碳原子的直链或支链不饱和基团，包括、但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基 (烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等，其任选地被 1—5 个适合的取代基取代。当式 I 的化合物包含烯基时，烯基可以作为纯 E (entgegen) 形式、纯 Z (zusammen) 形式或其任意的混合物存在。

[0040] 本文所用的术语“炔基”定义为包括具有至少一个碳-碳三键的脂族烃类，包括具有至少一个碳-碳三键的直链和支链。优选地，炔基具有 2—6 个碳原子。例如，本文所用的术语“(C₂-C₆) 炔基”是指如上述所定义的具有 2—6 个碳原子和 1 个三键的直链或支链烃链炔基，其任选地被 1—5 个适合的取代基取代。

[0041] 本文所用的术语“环烷基”定义为包括饱和或不饱和 (非芳族的) 单环或多环 (例如二环) 烃环 (例如单环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或环壬基；或二环，包括桥连或稠合系统，例如二环 [2.2.1] 庚基、二环 [3.2.1] 辛基或二环 [5.2.0] 壬基等)，其任选地被 1—5 个适合的取代基取代。所述的环烷基具有 3—15 个碳原子。在一个实施方案中，所述的环烷基可以任选地包含 1、2 或多个非累积的非芳族双键或三键和 1—3 个氧代基团。优选地，二环烷基具有 6—15 个碳原子。所述二环烷基任选地被 1—5 个适合的取代基取代。在一个实施方案中，所述二环烷基可以任选地包含 1、2 或多个非累积的非芳族双键或三键。

[0042] 本文所用的术语“芳基”定义为包括全-碳单环或稠合环多环芳族基团，其具有共轭 π -电子系统。所述芳基在环上具有 6、8 或 10 个碳原子。更常见地，所述芳基在环上具有 6 或 10 个碳原子。最常见地，所述芳基在环上具有 6 个碳原子。例如，本文所用的术语“(C₆-C₁₀) 芳基”是指包含 6—10 个碳原子的芳族基团，例如苯基、萘基、四氢萘基、茚满基等。所述芳基任选地被 1—5 个适合的取代基取代。

[0043] 本文所用的术语“杂芳基”定义为包括单环或稠合环多环芳族杂环基团,其在至少一个环中具有一个或多个选自 O、S 和 N 的杂原子环成员(成环原子)。所述杂芳基具有 5—14 个成环原子,包括 1—13 个碳原子和 1—8 个选自 O、S 或 N 的杂原子。优选地,所述杂芳基具有 5—10 个成环原子,包括 1—4 个杂原子。所述杂芳基还可以包含 1—3 个氧代基团。更优选地,所述杂芳基具有 5—8 个成环原子,包括 1、2 或 3 个杂原子。特别关注的单环杂芳基包括具有 5 个成环原子(包括 1—3 个杂原子)的那些或具有 6 个成环原子(包括 1 或 2 个氮杂原子)的那些。特别关注的稠合二环杂芳基包括 2 个稠合 5- 和/或 6- 元单环,包括 1—4 个杂原子。

[0044] 适合的杂芳基包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、噁唑基(例如 1,3-噁唑基、1,2-噁唑基)、噻唑基(例如 1,2-噻唑基、1,3-噻唑基)、吡唑基、四唑基、三唑基(例如 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、噁二唑基(例如 1,2,3-噁二唑基)、噻二唑基(例如 1,3,4-噻二唑基)、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、吡啶酮、嘧啶酮、吡嗪酮、嘧啶酮、1H-咪唑-2(3H)-酮、1H-吡咯-2,5-二酮等。所述杂芳基任选地被 1—5 个适合的取代基取代。

[0045] 本文所用的术语“杂环基”定义为包括单环、桥连多环或稠合多环、饱和或不饱和、非芳族 3- 至 15- 元环系(例如 4- 至 14- 元环系或 4- 至 10- 元环系),包括 1—14 个成环碳原子和 1—10 个选自 O、S 和 N 的成环杂原子。所述杂环基还可以包括 1—3 个氧代基团。这种杂环烷基环的实例包括氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、咪唑烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、硫吗啉基、四氢噻嗪基、四氢噻二嗪基、吗啉基、氧杂环丁烷基、四氢二嗪基、噁嗪基、噁噻嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、奎宁环基、色满基、异色满基、苯丙噁嗪基、2-氮杂二环[2.2.1]庚酮、3-氮杂二环[3.1.0]己烷、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷等。所述杂环的其他实例包括四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、咪唑烷-1-基、咪唑烷-2-基、咪唑烷-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、1,3-噁唑烷-3-基、异噻唑烷、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,2-四氢噻嗪-2-基、1,3-四氢噻嗪-3-基、1,2-四氢二嗪-2-基、1,3-四氢二嗪-1-基、1,4-噁嗪-2-基、噁唑烷酮等。所述杂环任选地被 1—5 个适合的取代基取代。优选的杂环包括 5- 或 6- 元单环和 9- 或 10- 元稠合二环。

[0046] 本文所用的术语“卤代”或“卤素”基团定义为包括氟、氯、溴或碘。

[0047] 本文所用的“卤代烷基”是指具有一个或多个卤素取代基的烷基。卤代烷基的实例包括、但不限于 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 等。

[0048] 本文所用的术语“任选取代的”是指取代是任选的且由此包括未取代和取代的原子和部分。“取代的”原子或部分表示指定原子或部分上的任意氢可以被选自所示的取代基替代,条件是不超过指定原子或部分的正常化合价且该取代产生稳定的化合物。例如,如果甲基(即 CH_3)任选地被取代,则碳原子上的 3 个氢原子可以被取代基替代。

[0049] 如上所述,式 I 的化合物可以以药学上可接受的盐的形式存在,例如式 I 的化合物的酸加成盐和碱加成的盐。除非另有指示,否则本文所用的术语“药学上可接受的盐”包括可以存在于式 I 的化合物中的酸加成或碱盐。

[0050] 式 I 的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成和碱盐。

[0051] 适合的酸加成盐由形成无毒性盐的酸形成,实例包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐 / 碳酸盐、硫酸氢盐 / 硫酸盐、硼酸盐、右旋樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环氨酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐 / 氯化物、氢溴酸盐 / 溴化物、氢碘酸盐 / 碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐 / 磷酸氢盐 / 二氢磷酸盐、焦谷氨酸盐、糖二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三乙氟乙酸盐和昔萘酸盐(xinofate)。

[0052] 适合的碱盐由形成无毒性盐的碱形成。实例包括铝、精氨酸、苋星青霉素、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、环匹罗司乙醇胺、钾、钠、氨丁三醇和锌盐。

[0053] 还可以形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。

[0054] 就有关适合的盐的综述而言,参见 Stahl 和 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use”(Wiley-VCH, 2002)。式 I 的化合物的药学上可接受的盐的制备方法是本领域技术人员公知的。

[0055] 本文所用的术语“式 I”和“式 I 或其药学上可接受的盐”定义为包括式 I 的化合物的所有形式,包括其水合物、溶剂合物、异构体、结晶和非晶型、同晶型体、多晶型物、代谢物和前体药物。

[0056] 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐可以以未溶剂化和溶剂化形式存在。当紧密结合溶剂或水时,复合物将具有不依赖于湿度的定义明确的化学计算量。然而,当弱结合溶剂或水时,作为在通道中的溶剂合物和吸湿化合物,水 / 溶剂含量取决于湿度和干燥条件。在这种情况下,非化学计算量是正常的。

[0057] 式 I 的化合物可以作为笼形包合物或其他复合物形式存在。在本发明范围内包括复合物,例如笼形包合物、药物-客体包合复合物,其中与上述溶剂合物相反,药物和客体以化学计算量或非化学计算量存在。还包括式 I 的复合物,其包含两种或多种有机和 / 或无机成分,其可以是化学计算量的,也可以是非化学计算量的。得到的复合物可以离子化、部分离子化或非离子化。就这种复合物的综述而言,参见 J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci. 1975, 64, 1269-1288。

[0058] 本发明范围内还包括式 I 的化合物的代谢物,即在给药时在体内形成的化合物。

[0059] 式 I 的化合物可以具有不对称碳原子。在本文中可以使用实线(——)、实楔形线(——)或虚楔形线(-----)描绘式 I 的化合物的碳-碳键。实线在描绘与不对称碳原子的键中的应用是指表示包括在该碳原子上所有可能的立体异构体(例如具体的对映异构体、外消旋混合物等)。实楔形线或虚楔形线在描绘与不对称碳原子的键中的应用是指表示仅包括所示的立体异构体。可能的情况是式 I 的化合物可以包含一个以上不对称碳原子。在那些化合物中,实线在描绘与不对称碳原子的键中的应用是指表示包括所有可能的立体异构体。例如,除非另有所述,否则预以指式 I 的化合物可以作为对映异构体和非对映异构体或作为外消旋体及其混合物存在。实线在描绘与式 I 的化合物上一个或多个不对称碳原子的键中的应用和实楔形线或虚楔形线在描绘与同一化合物上其他不对称碳原子的键中的应用是指表示存在立体异构体混合物。

[0060] 式 I 的立体异构体包括式 I 的化合物的顺式和反式异构体、旋光异构体例如 R 和 S 对映异构体、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体和互变异构体, 包括显示一种类型同分异构现象的化合物; 及其混合物 (例如外消旋体和非对映异构体对)。还包括酸加成盐或碱加成的盐, 其中抗衡离子是旋光的, 例如, D- 乳酸盐或 L- 赖氨酸或外消旋体, 例如, DL- 酒石酸盐或 DL- 精氨酸。

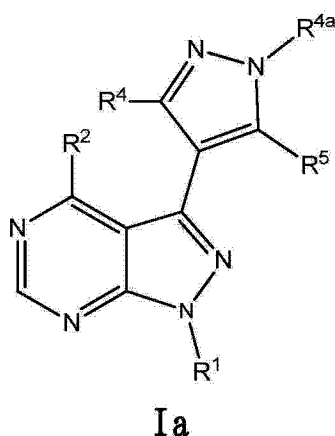
[0061] 当任意外消旋体结晶时, 可能存在两种不同类型的晶体。第一种类型是上述涉及的外消旋化合物 (真外消旋体), 其中产生一种均匀的结晶形式, 其包含等摩尔量的对映异构体。第二种类型是外消旋混合物或聚集物, 其中产生两种形式的等摩尔量的结晶, 其各自包含单一对映异构体。

[0062] 式 I 的化合物可以显示互变异构现象和结构异构现象。例如, 式 I 的化合物可以以几种互变异构体形式存在, 包括烯醇和亚胺形式和酮基和烯胺形式和几何异构体及其混合物。所有这种互变异构体形式都包括在式 I 的化合物范围内。互变异构体可以作为溶液形式的互变异构体组的混合物存在。在固体形式中, 通常是一种互变异构体占优势。尽管可以描述一种互变异构体, 但是本发明包括式 I 的化合物的所有互变异构体。

[0063] 本发明还包括同位素标记的化合物, 其与上述式 I 中所述的那些化合物相同, 但实际上一个或多个原子被具有不同于自然界通常发现的原子量或质量数的原子量或质量数的原子替代。可以掺入式 I 的化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素, 例如、但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。一些同位素标记的式 I 的化合物例如掺入放射性同位素例如 ^3H 和 ^{14}C 的那些用于药物和 / 或底物组织分布测定。氚代即 ^3H 和碳 -14 即 ^{14}C 同位素因其用于制备和可检测性而特别优选。此外, 用重同位素例如氘即 ^2H 取代因较大的代谢稳定性而可以提供一些治疗优势, 例如体内半衰期增加或剂量需求降低, 且由此可以在一些情况中优选。一般可以通过进行如下方案和 / 或实施例和制备中所公开的方法、通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂制备同位素标记的式 I 的化合物。

[0064] 本发明的一个具体的实施方案是式 Ia 的化合物:

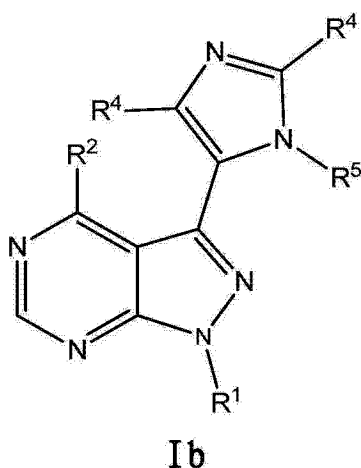
[0065]



[0066] 或其药学上可接受的盐 (即式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 “ $-\text{Q}^1-\text{R}^5$ ” 是 Q^1aR^5)。

[0067] 本发明的另一个具体的实施方案是式 Ib 的化合物:

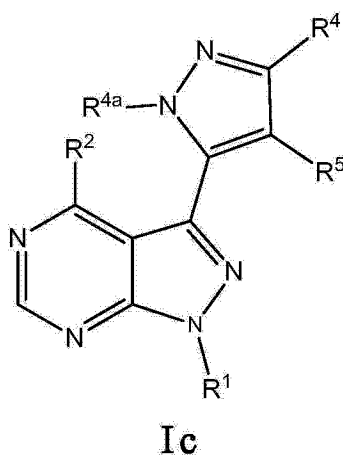
[0068]



[0069] 或其药学上可接受的盐（即式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，其中“-Q¹-R⁵”是 Q^{1b}R⁵）。

[0070] 本发明的另一个具体的实施方案是式 Ic 的化合物：

[0071]



[0072] 或其药学上可接受的盐（即式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，其中“-Q¹-R⁵”是 Q^{1c}R⁵）。

[0073] 特别关注的实施方案是式 I（也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic）的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R¹ 是 (C₁-C₆) 烷基；更具体地其中 R¹ 是 (C₁-C₃) 烷基；甚至更具体地其中 R¹ 是甲基或乙基；仍更具体地其中 R¹ 是甲基。

[0074] 本发明的一个具体的实施方案是式 I（也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic）的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R¹ 是氢。

[0075] 本发明的一个具体的实施方案是式 I（也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic）的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R¹ 是 (C₃-C₄) 烯基或 (C₃-C₄) 炔基。

[0076] 本发明的一个具体的实施方案是式 I（也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic）的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R¹ 是甲基、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

[0077] 本发明的一个具体的实施方案是式 I（也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic）的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R¹ 是 -CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F。

[0078] 本发明的一个具体的实施方案是式 I（也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic）的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R¹ 是 (C₃-C₁₅) 环烷基、更具体地 (C₃-C₆) 环烷基。

[0079] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 是 $-NHR^3$ 或 $-N(R^3)_2$; 且 R^3 各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 炔基和 (C_3-C_{15}) 环烷基, 其各自任选地被 1、2、3、4 或 5 个独立选择的 R^9 取代。

[0080] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0081] R^2 是 $-N(R^3)_2$;

[0082] R^3 各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基;

[0083] 或两个所述的 R^3 可以与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 6- 元杂环, 其任选地包含 1 个或 2 个氧代基团 ($O=$) 且任选地被 1 — 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-(C=O)-R^8$ 、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-O-(C=O)-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^8)_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-NH-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}](C=O)-R^8$ 、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}](C=O)-OR^8$ 、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}](C=O)-N(R^8)_2$ 、 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_{14}) 杂环基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基; 其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基和 (C_1-C_{14}) 杂环基各自可以任选地包含一个双键或三键且可以任选地包含 1 — 2 个氧代 ($O=$) 基团, 并且其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_{14}) 杂环基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基各自任选地被 1 — 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基。

[0084] 特别关注的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 是 $-N(R^3)_2$, 且 R^3 各自独立地是 (C_1-C_6) 烷基; 更具体地其中 R^3 各自独立地是 (C_1-C_3) 烷基; 甚至更具体地其中 R^3 各自独立地是甲基或乙基; 仍更具体地其中 R^3 各自是甲基。

[0085] 特别关注的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 是 $-NHR^3$; 且 R^3 是 (C_1-C_6) 烷基; 更具体地其中 R^2 是 $-NH(C_1-C_3)$ 烷基; 甚至更具体地其中 R^2 是 $-NH(CH_3)$ 或 $-NH(CH_2CH_3)$ 。

[0086] 特别关注的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 是 $-N(R^3)_2$; 且两个所述的 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 6- 元杂环, 其任选地被 1 — 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自氟、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^8)_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}](C=O)-R^8$ 、 (C_1-C_{14}) 杂环基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基; 且其中所述 (C_1-C_{14}) 杂环基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基各自任选地被 1 — 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中, 两个所述的 R^3 可以与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基环, 其各自任选地被 1 — 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自氟、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^8)_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}](C=O)-R^8$ 、 (C_1-C_{14}) 杂环基 (例如, 5-、6- 或 7- 元杂环, 例如吡咯烷基或哌啶基) 和 (C_1-C_{13}) 杂芳基 (例如, 5- 元杂芳基, 例如吡唑基或

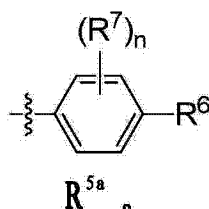
异噁唑基) ;且其中所述 (C₁-C₁₄) 杂环基和 (C₁-C₁₃) 杂芳基各自任选地被 1 — 3 个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 (C₁-C₆) 烷基 ;且 R⁸ 无论何处出现都各自独立地选自 (C₁-C₆) 烷基和 -(C₁-C₆) 烷基 -(C₃-C₁₅) 环烷基 [例如 -(C₁-C₂) 烷基 -(C₃-C₆) 环烷基,例如环丙基甲基]。

[0087] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁴ 各自独立地是氢、(C₁-C₆) 烷基、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F ;更具体地其中 R⁴ 各自独立地是氢、(C₁-C₃) 烷基、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F ;甚至更具体地其中 R⁴ 各自独立地是氢、甲基、-CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F ;仍更具体地其中 R⁴ 各自是氢。

[0088] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 各自是氢、(C₁-C₆) 烷基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F 或 (C₃-C₆) 环烷基 ;更具体地其中 R^{4a} 是 (C₁-C₆) 烷基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F 或 (C₃-C₆) 环烷基 ;甚至更具体地其中 R^{4a} 是 (C₁-C₆) 烷基 ;仍更具体地其中 R^{4a} 是 (C₁-C₃) 烷基 (特别是甲基)。

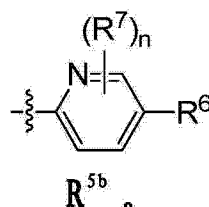
[0089] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁵ 是 R^{5a} :

[0090]



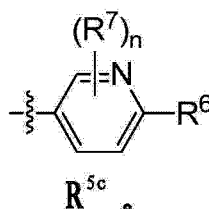
[0091] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁵ 是 R^{5b} :

[0092]



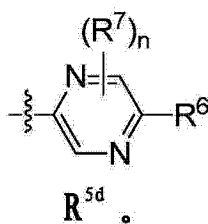
[0093] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁵ 是 R^{5c} :

[0094]



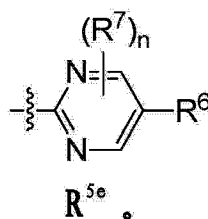
[0095] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁵ 是 R^{5d} :

[0096]



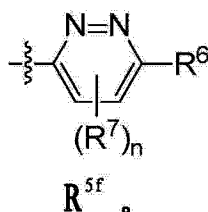
[0097] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是 R^{5e} :

[0098]



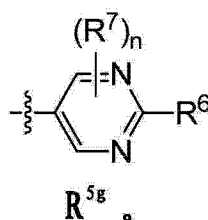
[0099] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是 R^{5f} :

[0100]



[0101] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是 R^{5g} :

[0102]



[0103] 本发明的一个实施方案是式 I 的化合物 (包括式 Ia, Ib 和 / 或 Ic 且还包括其中 R^5 是 R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} 或 R^{5g}) 或其药学上可接受的盐,其中 :

[0104] R^6 各自独立地选自氢、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)-R^8$ 、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}](C=O)-R^8$ 、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}](C=O)-OR^8$ 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_1-C_{14}) 杂环基、 (C_6-C_{10}) 芳基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基 ;其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基和 (C_1-C_{14}) 杂环基各自任选地包含一个双键或三键且任选地包含 1 — 2 个氧代 ($O=$) 基团 ;且

[0105] R^7 各自独立地选自卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基和 (C_3-C_{15}) 环烷基。

[0106] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic 且还包括其中 R^5 是 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 或 R^{5g}) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 是氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

[0107] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic 且还包括其中 R^5 是 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 或 R^{5g}) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 是 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 NH_2 、 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基] $_2$ 、 $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基] $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$ 或 $-\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基] $-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^8$ 。

[0108] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic 且还包括其中 R^5 是 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 或 R^{5g}) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 是 (C_1-C_6) 烷基或 $(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ 环烷基。

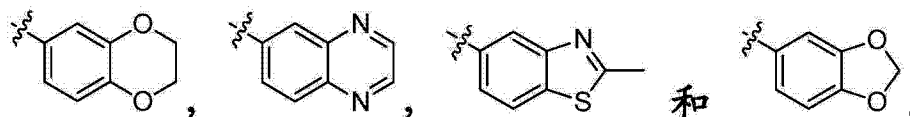
[0109] 在任一式 I、Ia、Ib 或 Ic (包括其中 R^5 是 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 或 R^{5g}) 的化合物或其药学上可接受的盐的实施方案中, R^6 是 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{14})$ 杂环基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基或 $(\text{C}_1-\text{C}_{13})$ 杂芳基。

[0110] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic 且还包括其中 R^5 是 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 或 R^{5g}) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 选自卤素 (F、Br 或 Cl)、 (C_1-C_6) 烷基 [例如, (C_1-C_4) 烷基, 例如甲基、乙基或 2-丙基]、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OR}^8$ [例如, (C_1-C_6) 烷氧基, 例如甲氧基]、 $(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ 环烷基 [例如, (C_3-C_6) 环烷基, 例如环丙基]。

[0111] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic 且还包括其中 R^5 是 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 或 R^{5g}) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^7 各自独立地选自卤素和 (C_1-C_6) 烷基 [例如, (C_1-C_4) 烷基, 例如甲基或乙基]。

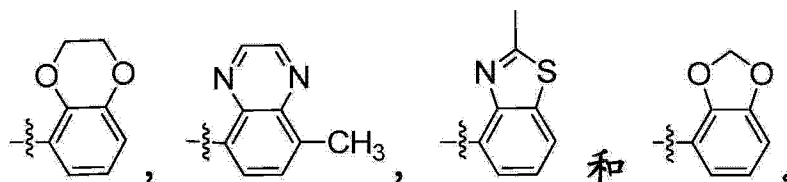
[0112] 本发明的一个实施方案是式 I 的化合物 (且还包括其中 R^5 是 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 或 R^{5g}) 或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 和相邻的 R^7 与它们所连接的 2 个碳原子一起形成 5- 或 6- 元杂芳基或 5- 或 6- 元杂环, 其各自任选地被 1 — 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。在 R^5 的另一个实施方案中, R^6 和相邻的 R^7 可以与它们所连接的 2 个碳原子一起形成任一如下的 R^5 部分:

[0113]



[0114] 本发明的一个实施方案是式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 2 个相邻的 R^7 与它们所连接的 2 个碳原子一起形成 5- 或 6- 元杂芳基或 5- 或 6- 元杂环, 其各自任选地被 1 — 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。在 R^5 的另一个实施方案, 2 个相邻的 R^7 与它们所连接的 2 个碳原子一起形成任一如下的 R^5 部分:

[0115]



[0116] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^8 无论何处出现都各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基 [例如, (C_1-C_4) 烷基, 例如甲基、乙基、2-丙基或叔丁基] 和 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_{15})$ 环烷基 [例如, $-(C_1-C_2)$ 烷基 $-(C_3-C_6)$ 环烷基, 例如环丙基甲基]。

[0117] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^9 各自独立地选自氢、卤素 (例如 F、Cl 或 Br)、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CN$ 或 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基; 更具体地其中 R^9 各自独立地是氢或卤素; 甚至更具体地 R^9 各自是氢。

[0118] 本发明的一个具体的实施方案是式 I (也包括式 Ia、Ib 和 / 或 Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 n 是 0、1 或 2。

[0119] 本发明的一个具体的实施方案是式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 “ $-Q^1-R^5$ ” 是 $Q^{1a}R^5$ 或 $Q^{1b}R^5$ 。在另一个实施方案中, R^4 各自是氢; R^{4a} 是 (C_1-C_6) 烷基 (例如, 甲基或乙基); 且 R^5 是 R^{5a} 或 R^{5b} 。

[0120] 本发明的一个具体的实施方案是式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0121] “ $-Q^1-R^5$ ” 是 $Q^{1a}R^5$ 或 $Q^{1b}R^5$;

[0122] R^1 是 (C_1-C_6) 烷基;

[0123] R^2 是 $-NHR^3$ 或 $-N(R^3)_2$;

[0124] R^3 各自独立地是 (C_1-C_6) 烷基;

[0125] 或两个所述的 R^3 可以与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 6- 元杂环, 其任选地被 1 - 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自氟、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^8)_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-R^8$ 、 (C_1-C_{14}) 杂环基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基; 且其中所述 (C_1-C_{14}) 杂环基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基各自任选地被 1 - 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基;

[0126] R^4 各自是氢;

[0127] R^{4a} 是 (C_1-C_6) 烷基;

[0128] R^5 是 R^{5a} 或 R^{5b} ;

[0129] R^6 选自卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OR^8$ 和 (C_3-C_{15}) 环烷基;

[0130] R^7 各自独立地选自卤素和 (C_1-C_6) 烷基;

[0131] R^8 无论何处出现都各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基和 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_{15})$ 环烷基;

[0132] R^9 各自是氢; 且

[0133] n 是 0、1 或 2。

[0134] 本发明的一个具体的实施方案是式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0135] R^6 选自氢、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)-R^8$ 、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-SR^8$

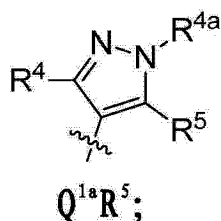
、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-R^8$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-OR^8$ 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_1-C_{14}) 杂环基、 (C_6-C_{10}) 芳基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基；其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基和 (C_1-C_{14}) 杂环基各自任选地包含一个双键或三键且任选地包含 1—2 个氧代 ($O=$) 基团；且

[0136] R^7 各自独立地选自卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基和 (C_3-C_{15}) 环烷基。

[0137] 本发明的一个具体的实施方案是式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0138] “ $-Q^1-R^5$ ”是 $Q^{1a}R^5$ ：

[0139]



[0140] R^1 是 (C_1-C_6) 烷基；

[0141] R^3 各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基和 (C_3-C_{15}) 环烷基，其各自任选地被 1、2 或 3 个独立选择的 R^9 取代；

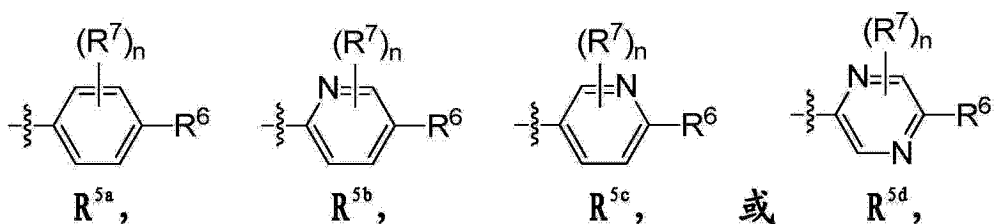
[0142] 或当 R^2 是 $-N(R^3)_2$ 时，两个所述的 R^3 可以与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 6- 元杂环，其任选地包含 1 个或 2 个基团 ($O=$) 且可以任选地被 1—3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氟、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-(C=O)-R^8$ 、 $-(C=O)-OR^8$ 、 $-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-O-(C=O)-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^8)_2$ 、 $-NH-(C=O)-R^8$ 、 $-NH-(C=O)-OR^8$ 、 $-O-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-NH-(C=O)-N(R^8)_2$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-R^8$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-OR^8$ 、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $(C=O)-N(R^8)_2$ 、 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_{14}) 杂环基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基；其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基和 (C_1-C_{14}) 杂环基各自任选地包含一个双键或三键且任选地包含 1—2 个氧代 ($O=$) 基团，并且其中所述 (C_3-C_{15}) 环烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_1-C_{14}) 杂环基和 (C_1-C_{13}) 杂芳基各自任选地被 1—3 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氟、氯、溴、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 NH_2 、 $-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基；

[0143] R^4 是氢；

[0144] R^{4a} 是 (C_1-C_6) 烷基；且

[0145] R^5 是 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 或 R^{5d} ：

[0146]

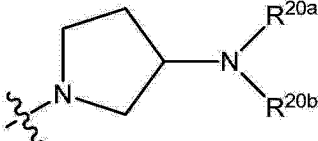


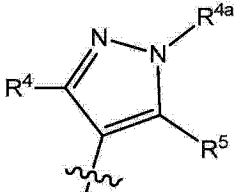
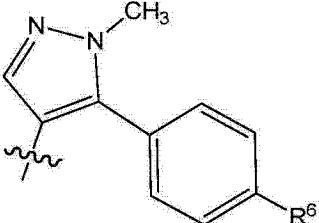
[0147] 其中 n 是 0、1、2、3 或 4。

[0148] 本发明的一个具体的实施方案是式 Ia 的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0149] R^1 是甲基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

[0150] R^2 是 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ ，其中两个所述的 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的

4- 至 6- 元杂环，其为  的部分；

[0151]  的“ Q^{1a}R^5 ”部分是  的部分；

[0152] R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地是 (C_1-C_3) 烷基（例如甲基或乙基）；

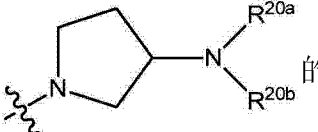
[0153] 或 R^{20a} 和 R^{20b} 与它们所连接的氮原子一起形成 5- 或 6- 元杂环（例如吡咯烷基或哌啶基）；且

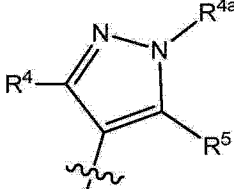
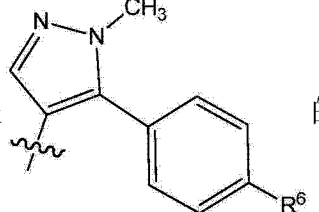
[0154] R^6 是甲基、乙基或 Cl。

[0155] 本发明的一个具体的实施方案是式 Ia 的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0156] R^1 是甲基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$ ；

[0157] R^2 是 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ ，其中两个所述的 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的

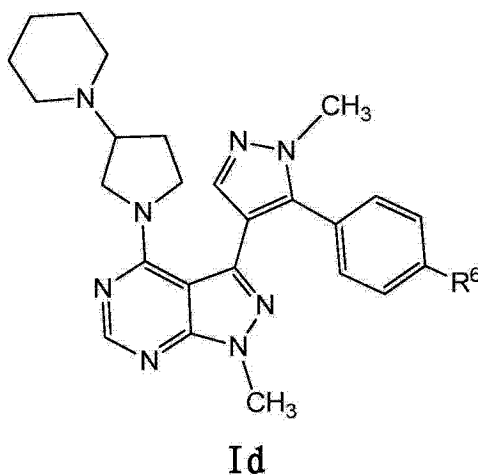
4- 至 6- 元杂环，其为  的部分；

[0158]  的“ Q^{1a}R^5 ”部分是  的部分；

[0159] R^{20a} 和 R^{20b} 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷基或哌啶基；且 R^6 是甲基、乙基或 Cl。

[0160] 本发明的一个具体的实施方案是式 Id 的化合物：

[0161]



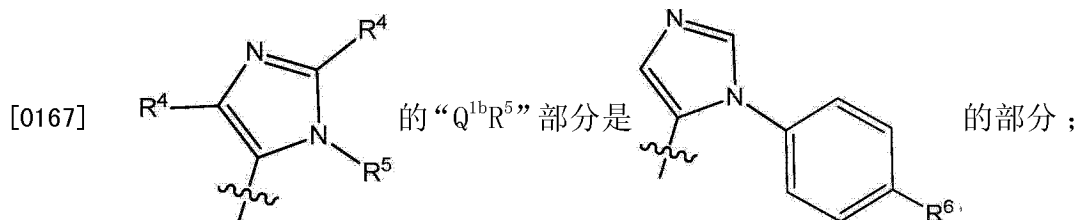
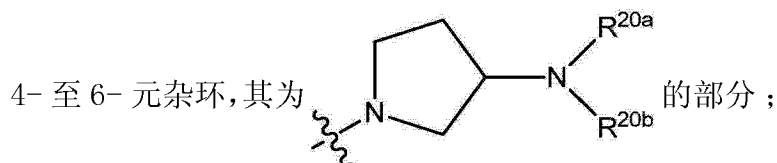
[0162] 或其药学上可接受的盐,其中 R^6 是甲基、乙基或 Cl。

[0163] 本发明的一个具体的实施方案是式 Id 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^6 是甲基或乙基。在另一个实施方案中, R^6 是甲基。

[0164] 本发明的一个具体的实施方案是式 Ib 的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0165] R^1 是甲基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{F}$;

[0166] R^2 是 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, 其中两个所述的 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的



[0168] R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地是 (C_1-C_3) 烷基 (例如甲基或乙基);

[0169] 或 R^{20a} 和 R^{20b} 与它们所连接的氮原子一起形成 5-或 6-元杂环 [例如吡咯烷基或哌啶基];且

[0170] R^6 是甲基、乙基或 Cl。

[0171] 在另一个实施方案中,本发明还为如本申请实施例部分中的实施例 1-60 中所述的化合物及其药学上可接受的盐。

[0172] 在另一个实施方案中,本发明是化合物,其为:

[0173] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

[0174] 3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

[0175] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶;

[0176] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-{5-[4-(二氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-吡

唑-4-基}-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

[0177] 3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

[0178] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

[0179] 甲基(1-{3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸甲酯；

[0180] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

[0181] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

[0182] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-{1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

[0183] 4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-{1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

[0184] 4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-{1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

[0185] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

[0186] 4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

[0187] 3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；或

[0188] 3-{5-[4-(二氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基}-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶；

[0189] 或其药学上可接受的盐。

[0190] 在另一个实施方案中，本发明是式 Id 的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物为 1-甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]-4-[(3S)-3-(哌啶-1-基)吡咯烷-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶。

[0191] 本发明还提供了包含式 I 的化合物或其可接受的盐的组合物（例如药物组合物）。因此，在一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，其包含式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，任选地包含药学上可接受的载体和任选地包含至少一种另外的医疗或药物活性剂。在一个实施方案中，所述另外的医疗或药物活性剂是如下所述的抗精神分裂症药。

[0192] 药学上可接受的载体可以包含任意常规的药用载体或赋形剂。适合的药用载体包括惰性稀释剂或填充剂、水和各种有机溶剂（例如水合物和溶剂合物）。如果需要，则所述的药物组合物包含另外的成分，例如矫味剂、粘合剂、赋形剂等。因此，就口服给药而言，包含各种赋形剂例如柠檬酸的片剂可以与如下成分一起使用：各种崩解剂，例如淀粉、藻酸和一些复合硅酸盐；和粘合剂，例如蔗糖、明胶和阿拉伯胶。另外，润滑剂例如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石粉通常用于压片目的。相似类型的固体组合物还可以用于软胶囊和硬胶

囊中。因此,材料的非限制性实例包括乳糖和高分子量聚乙二醇。当期望水性混悬液或酞剂用于口服给药时,可以将其中的活性化合物与各种甜味剂或矫味剂、着色物质或染料合并,并且如果期望,则与乳化剂或助悬剂与稀释剂例如水、乙醇、丙二醇、甘油或其组合合并。

[0193] 例如,药物组合物可以是适合于口服给药的形式,如片剂、胶囊、丸剂、粉末。缓释制剂、溶液或混悬液;适合于胃肠外注射的形式,如无菌溶液、混悬液或乳剂;适合于局部给药的形式,如软膏剂或霜剂;或适合于直肠给药的形式,如栓剂。

[0194] 典型的胃肠外给药形式包括活性化合物在无菌水溶液中的溶液或混悬液,例如水性丙二醇或葡萄糖溶液。如果期望,则将这种剂型适当地缓冲。

[0195] 药物组合物可以是适合于精确剂量单一给药的单位剂型形式。本领域技术人员可以理解可以将该组合物配制成亚治疗剂量,从而关注多剂量。

[0196] 在一个实施方案中,所述组合物包含治疗有效量的式 I 的化合物且任选地包含药学上可接受的载体。

[0197] 本发明的另一个实施方案包括治疗哺乳动物(优选人)的精神分裂症或精神病的方法,所述方法包括对所述哺乳动物(优选人)给予治疗有效量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0198] 本发明的另一个实施方案包括治疗 PDE2- 介导(或 PDE2- 相关)的疾病的方法,所述方法包括对有此需要的哺乳动物(优选人)给予有效抑制 PDE2 的用量的式 I 的化合物;更优选地,给予有效选择性地抑制 PDE2 的用量的式 I 的化合物。

[0199] 本发明的另一个实施方案提供了治疗哺乳动物优选人的神经性疾病的方法(例如偏头痛;癫痫症;阿尔茨海默病;帕金森病;脑损伤;中风;脑血管疾病(包括脑动脉硬化症、脑淀粉样蛋白血管病、遗传性脑出血和脑缺氧缺血);认知障碍(包括健忘症、老年性痴呆、HIV 相关性痴呆、阿尔茨海默相关性痴呆、亨廷顿相关性痴呆、Lewy 体痴呆、血管性痴呆、药物相关性痴呆、谵妄和轻度认知缺损);智力缺陷(包括唐氏综合征和脆性 X 综合征);睡眠障碍(包括睡眠过度、昼夜节律睡眠障碍、失眠症、深眠状态和睡眠剥夺)和精神异常(例如焦虑症(包括急性应激障碍、广泛性焦虑症、社交焦虑障碍、惊恐障碍、创伤后应激障碍和强迫性障碍);造作性障碍(包括急性幻觉性躁狂);冲动控制障碍(包括强迫性赌博和间歇性暴躁障碍);情绪障碍(包括 I 型双相情感障碍、II 型双相情感障碍、躁狂症、混合情感状态、严重抑郁症、慢性抑郁症、季节性抑郁症、精神性抑郁症和产后抑郁症);精神运动性障碍;精神病(包括精神分裂症、情感性分裂症、精神分裂症样精神障碍和妄想症);药物依赖(包括麻醉品依赖、酒精中毒、安非他明依赖、可卡因成瘾、尼古丁依赖和药物戒断综合征);进食障碍(包括食欲减退、食欲亢进、暴食症、摄食过度和食冰癖);和儿科精神病(包括注意缺陷障碍、注意缺陷/活动过度症、行为障碍和孤独症),所述方法包括对所述哺乳动物给予治疗有效量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0200] 本发明的另一个实施方案包括治疗精神分裂症的方法。

[0201] 本发明的另一个实施方案包括治疗与精神分裂症相关的认知缺损的方法。

[0202] 本文所用的术语“治疗有效量”是指为将所治疗的疾病的一种或多种症状缓解至一定程度所给予的化合物用量。就治疗精神分裂症而言,治疗有效量是指具有将与精神分裂症相关的一种或多种症状缓解至一定程度(或优选消除)的作用的用量。

[0203] 除非另有指示,否则本文所用的术语“治疗”是指逆转、缓解、抑制这种术语所适用

的疾病或病症进程或一种或多种这种疾病或病症的症状或预防其发生。除非另有指示，否则本文所用的术语“治疗”是指当“治疗”如本文所定义时的治疗作用。术语“治疗”还包括受试者的辅助和肿瘤辅助疗法。

[0204] 给予式 I 的化合物可以通过能够将所述化合物递送至作用部位的任意的方法进行。这些方法包括口服途径、鼻内途径、吸入途径、十二指肠内路径、胃肠外注射（包括静脉内、皮下、肌内、血管内或输注）、局部和直肠给药。

[0205] 在本发明的一个实施方案中，可以优选通过口服途径给予式 I 的化合物 / 起作用。

[0206] 可以调整剂量方案以提供最佳的期望响应。例如，可以给予快速灌注剂，可以随着时间的变化给予几个分次剂量或根据治疗情况的紧急程度所显示的按比例减少增加剂量。尤其有利的是配制易于给药和剂量均匀的剂型形式的胃肠外组合物。本文所用的单位剂型是指适合于作为用于所治疗的哺乳动物受试者的单元剂量的物理分散单元；每个单元包含经计算的预定量的活性化合物以产生与所需药用载体相关的期望的治疗效果。根据如下情况规定本发明的单位剂型的说明书并且直接依赖于该说明书：(a) 化疗剂的独特特征和所达到的特定治疗或预防效果；和 (b) 本领域中为治疗个体敏感性混合这种活性化合物的固有局限。在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物可以优选用于治疗人。

[0207] 应注意，剂量值根据所缓解的病症的类型和严重程度的不同而改变，且可以包括单剂量或多剂量。还应理解就任意特定受试者而言，应随时间变化根据个体需求和施药或监督组合物给药的人的职业判断调整具体剂量方案，且本文举出的剂量范围仅为典型的且不予以限制请求保护的组合物的范围或实施。例如，可以基于药代动力学或药效学参数调整剂量，所述的参数可以包括临床效果，例如毒性作用和 / 或实验室值。因此，本发明包括如本领域技术人员确定的患者体内剂量按比例增加。确定给予化疗剂的适合的剂量和方案是相关领域众所周知的且可以理解为一旦提供了本文公开的教导，则由本领域技术人员所掌握。

[0208] 式 I 的化合物的量将取决于所治疗的受试者、疾病或病症的严重性、给药速率、化合物处置和开据处方的临床医师的判断。然而，有效剂量在约 0.01—约 50mg/kg 体重 / 天、优选约 0.01—约 5mg/kg/ 天的范围，分单次剂量或分次剂量。就 70kg 的人而言，总计约 0.7mg—约 3500mg/ 天，优选约 5mg—约 2000mg/ 天。在一些情况中，低于上述范围下限的剂量水平可能就超过了适当的水平，而在其他情况中，仍然可以使用较大的剂量而不会导致任何有害的副作用，条件是首先将这种较大剂量分成几个小剂量用于在全天给予。

[0209] 本文所用的术语“联合疗法”是指依次或同时给予式 I 的化合物与至少一种另外的药物或医疗活性剂（例如抗精神分裂症药）。

[0210] 如上所述，式 I 的化合物可与如下所述的一种或多种另外的抗精神分裂症药联用。当使用联合疗法时，可以将一种或多种另外的抗精神分裂症药与本发明的化合物依次或同时给予。在一个实施方案中，在给予本发明的化合物前将另外的抗精神分裂症药给予哺乳动物（例如人）。在另一个实施方案中，在给予本发明的化合物后给予另外的抗精神分裂症药。在另一个实施方案中，在给予本发明的化合物的同时将另外的抗精神分裂症药给予哺乳动物（例如人）。

[0211] 本发明还提供了用于治疗哺乳动物包括人的精神分裂症的药物组合物，其包含如上述所定义的用量的式 I 的化合物（包括所述化合物或其药学上可接受的盐的水合物、溶

剂合物和多晶型物)与一种或多种(优选1—3种)抗精神分裂症药,例如齐拉西酮、利培酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、阿塞那平、布南色林或伊潘立酮,其中活性剂和组合的用量在作为整体考虑时是用于治疗精神分裂症的治疗有效量。

[0212] 式 Id 的化合物是 CYP3A4 抑制剂。在一个实施方案中,式 Id 的化合物相应于 CYP3A4 的 IC_{50} 低于约 10 μ M、5 μ M、2 μ M、1 μ M、500nM、200nM、100nM 或 50nM。式 Id 的化合物还是选择性超过 CYP3A5 的 CYP3A4 抑制剂。本文所用的选择性 CYP3A4 抑制剂(超过 CYP3A5)是指其相应于 CYP3A5 的 IC_{50} 与其相应于 CYP3A4 的 IC_{50} 之比大于约 60、70、80、90、100、120、140 或 150 的化合物。例如,实施例 2 相应于 CYP3A4(睾酮)的 IC_{50} 约为 122nM,实施例 2 相应于 CYP3A5(睾酮)的 IC_{50} 约为 20.93 μ M。因此,其相应于 CYP3A5 的 IC_{50} 与其相应于 CYP3A4 的 IC_{50} 之比(选择性倍数)约为 172。因此,式 Id 的化合物(例如实施例 2 或 56)可以用于研发可用于区分 CYP3A4 和 CYP3A5 在药物代谢中的相对贡献的方法。

[0213] 本发明还提供了抑制 CYP3A4 活性(体外或体内)的方法,所述方法包括使 CYP3A4 接触(包括温育)式 Id 的化合物(例如实施例 2)或其药学上可接受的盐。

[0214] 本发明还提供了选择性抑制 CYP3A4 活性(体外或体内)活性的方法,所述方法包括使 CYP3A4 接触(包括温育)式 Id 的化合物(例如实施例 2)或其药学上可接受的盐。本发明还提供了选择性抑制 CYP3A4 活性(体外或体内)活性的方法,所述方法包括在 CYP3A5 的存在下使 CYP3A4 接触(包括温育)式 Id 的化合物(例如实施例 2)或其药学上可接受的盐。

[0215] 在另一个方面中,本发明提供了用于测定 CYP3A4 与 CYP3A5 对化合物代谢的相对贡献的方法(体外或体内),所述方法包括使用式 Id 的化合物(例如实施例 2)或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,式 Id 的化合物(例如实施例 2)或其药学上可接受的盐用作这种方法中的参比标准品/化合物。

[0216] 发明详述

[0217] 本发明的化合物包括其盐可以使用公知的有机合成技术制备并且可以根据任意大量可能的合成途径合成。

[0218] 制备本发明的化合物的反应可以在有机合成领域普通技术人员易于选择的适合的溶剂中进行。适合的溶剂基本上不与原料(反应剂)、中间体或产物在进行该反应的温度下反应,例如可以在溶剂冻结温度到溶剂沸腾温度之间的范围的温度。指定的反应可以在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。根据具体反应步骤的不同。用于特定反应步骤的适合的溶剂可以由本领域技术人员选择。

[0219] 本发明的化合物的制备可以包括保护和脱保护不同的化学基团。保护和脱保护的需要和适合的保护基的选择易于由本领域技术人员确定。保护基化学可以在例如 T.W.Greene 和 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley&Sons, Inc., New York(1999) 中找到,将该文献完整地引入本文参考。

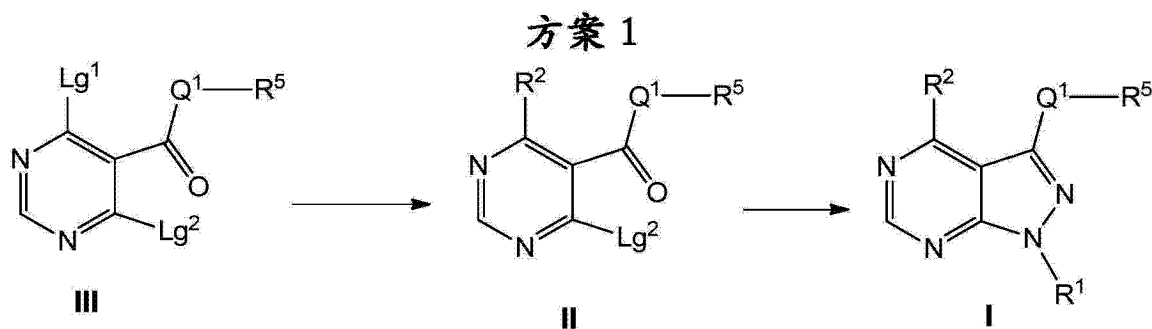
[0220] 可以根据本领域公知的任意适合的方法监测反应。例如,可以通过分光镜方式监测产物形成,例如核磁共振波谱法(例如 1H 或 ^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如 UV- 可见)、质谱法或通过色谱方法,例如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法(TLC)。

[0221] 式 I 的化合物及其中间体可以根据如下反应方案和附带讨论制备,除非另有指示,否则 $R^1 - R^9$ 、 Q^1 、 n 和结构式 I 如上述反应方案和如下讨论中所定义。一般而言,本发明

的化合物可以通过一些方法制备,包括与化学领域中公知的那些类似的方法,特别是根据本文包含的描述。本发明的化合物及其中间体的一些制备方法作为本发明的另外的特征提供且由如下反应方案示例。在实验部分中描述了其他方法。本文提供的方案和实施例(包括相应描述)仅用于示例,而不预以限定本发明的范围。

[0222] 方案 1 是指式 I 的化合物的制备。就方案 1 而言,可以通过与式 NH_2NHR^1 的胍在过量 NH_2NHR^1 或碱(例如吡啶)的存在下反应由式 II 的化合物[其中 Lg^2 是适合的离去基,例如三唑基或卤素(例如 Cl 或 Br)]制备式 I 的化合物。用于上述反应的适合的温度典型地在 $0^\circ\text{C}-120^\circ\text{C}$ 。适合的反应时间典型地为 20 分钟—48 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自吡啶、乙腈、二噁烷和其他有机溶剂。式 II 的化合物可以通过使式 III 的化合物[其中 Lg^1 和 Lg^2 各自独立地是适合的离去基,例如三唑基或卤素(例如 Cl 或 Br)或三氟甲磺酸酯]与约 1 摩尔当量的式 HR^2 的伯胺或仲胺化合物[其中 R^2 是 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 或 HNR^3]任选地在碱例如碳酸铯或 N,N-二异丙基胺或三乙胺的存在下在适合的有机溶剂例如乙腈或 N,N-二甲基甲酰胺中反应来制备。用于上述反应的适合的温度典型地在 $0^\circ\text{C}-100^\circ\text{C}$ 。适合的反应时间典型地为 20 分钟—48 小时。式 III 的化合物是商购的或可以通过本文所述的方法或本领域技术人员众所周知的其他方法制备。

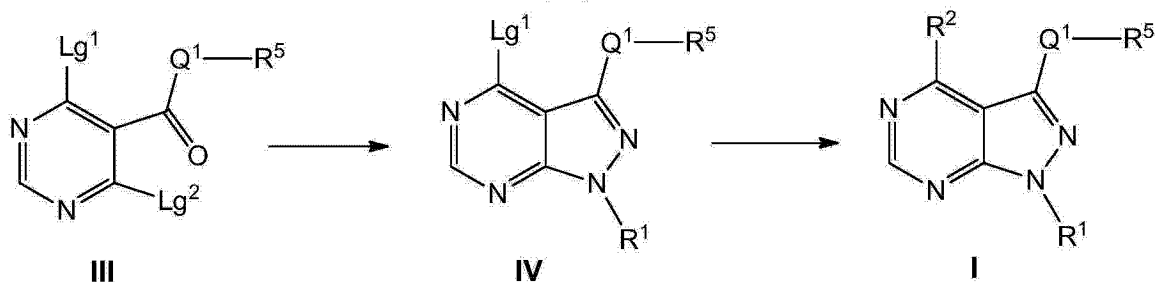
[0223]



[0224] 方案 2 是指式 I 的化合物的制备的可选方法。就方案 2 而言,式 I 的化合物可以通过使式 IV 的化合物 [其中 Lg^1 是适合的离去基,例如三唑基或卤素 (例如 Cl 或 Br)] 与式 HR^2 的伯胺或仲胺化合物 [其中 R^2 是 $N(R^3)_2$ 或 HNR^3] 任选地在碱 (例如碳酸铯、二异丙基乙胺或三乙胺) 的存在下在适合的有机溶剂例如二氯甲烷、乙腈或 N,N-二甲基甲酰胺中反应来制备。用于上述反应的适合的温度典型地在 0°C — 120°C 。适合的反应时间典型地为 20 分钟—48 小时。式 IV 的化合物可以通过使式 III 的化合物 [其中 Lg^1 和 Lg^2 各自独立地是适合的离去基,例如三唑基、卤素 (例如 Cl 或 Br) 或三氟甲磺酸酯] 与约 1 摩尔当量的式 NH_2NHR^1 的肼在过量 NH_2NHR^1 或碱 (例如吡啶) 的存在下反应来制备。用于上述反应的适合的温度典型地在 0°C — 120°C 。适合的反应时间典型地为 20 分钟—48 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自一种或多种极性非质子有机溶剂 (例如乙腈或二噁烷)。

[0225]

方案 2

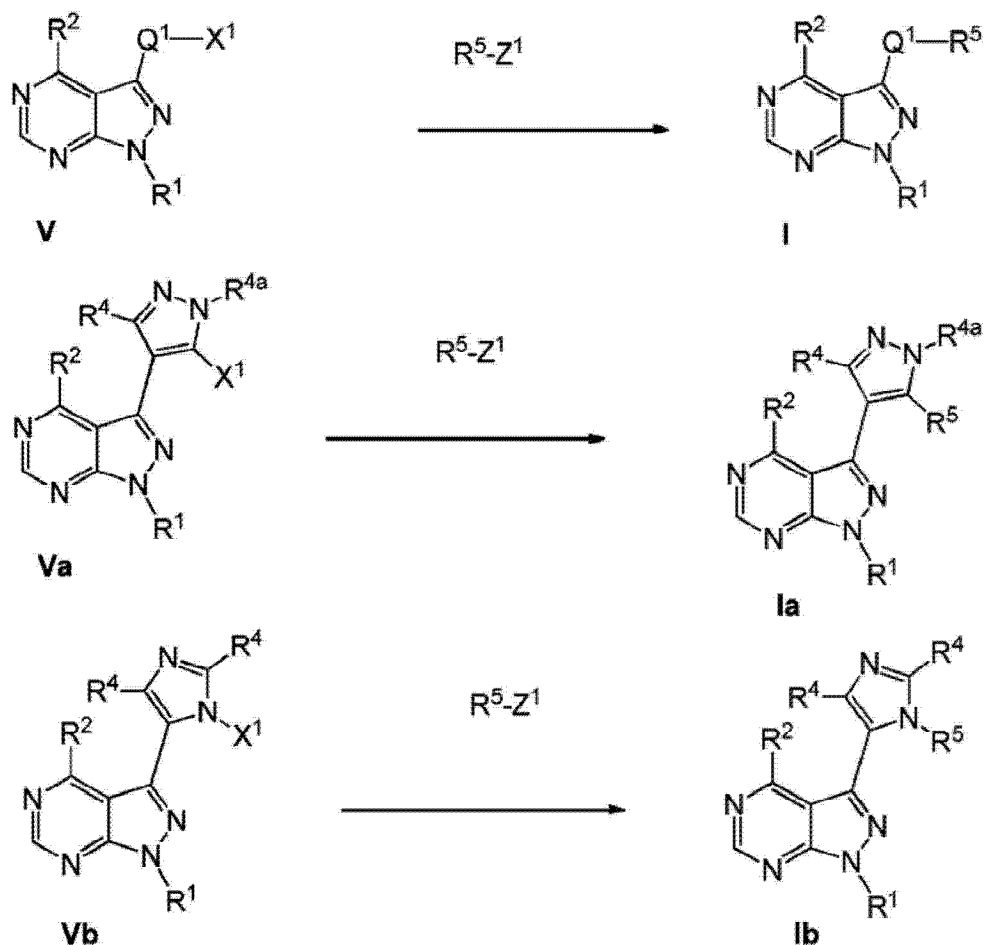


[0226] 方案 3 是指式 I 的化合物（包括式 Ia 或 Ib）的制备的另一种可选方法。就方案 3 而言，式 I 的化合物可以通过使式 V 的化合物 [其中 X^1 是 H、卤素 (Cl、Br 或 I)、三氟甲磺酸酯等] 与式 R^5-Z^1 的化合物 [其中 Z^1 可以是 Br ; $B(OH)_2$; 或 $B(OR)_2$, 其中 R 各自是 H 或 C_{1-6} 烷基或其中 2 个 (OR) 基团与它们所连接的 B 原子一起形成 5- 至 10- 元杂环, 其任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代 ; 三烷基锡部分等] 反应、通过钯 - 催化的偶合反应来制备。所用的反应类型取决于 X^1 和 Z^1 的选择。例如, 当 X^1 是卤素或三氟甲磺酸酯且 R^5-Z^1 试剂是硼酸或硼酸酯时, 可以使用 Suzuki 反应 [A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168 ; N. Miyaura 和 A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483 ; A. F. Littke 等 人, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028]。在一些具体的实施方案中, 将式 V 的杂芳族碘化物、溴化物或三氟甲磺酸酯与 1 - 3 当量的式 R^5-Z^1 的芳基或杂芳基硼酸或硼酸酯和适合的碱例如 2 - 5 当量的碳酸钠在适合的有机溶剂中例如乙醇中合并。加入钯催化剂, 例如 0.01 当量的四 (三苯膦) 钯 (0), 将该反应混合物加热至 60 - 100°C 温度 1 - 24 小时。在一些情况中, 有利的是在 Suzuki 反应中在作为溶剂的 1, 2- 二甲氧基乙烷中使用 1 - 2 当量的氯化亚铜 (I) 和 1 - 2 当量的溴化钾。或者, 偶合反应可以通过使式 V 的化合物 (其中 X^1 是 H) 与 1 - 3 当量的式 R^5-Z^1 的化合物 (其中 Z^1 是 Br) 在 0.01 - 0.5 当量的氯化烯丙基钯二聚体和适合的碱例如 2 - 4 当量的碳酸钾的存在下在适合的溶剂例如 1, 4- 二噁烷或甲苯中反应来进行。该反应典型地在 0 - 180°C 温度进行 24 - 72 小时。当 X^1 是卤素或三氟甲磺酸酯且 Z^1 是三烷基锡时, 可以使用 Stille 偶合 [V. Farina 等人, Organic Reactions 1997, 50, 1-652]。更具体地, 可以将式 V 的化合物 (其中 X^1 是溴化物、碘化物或三氟甲磺酸酯) 与 1.5 - 3 当量的式 R^5-Z^1 的化合物 (其中 R^5-Z^1 化合物是 R^5 锡烷化合物) 在钯催化剂例如 0.05 当量的二氯双 (三苯膦) 钯 (II) 的存在下在适合的有机溶剂例如甲苯中合并, 可以将该反应体系加热至 100 - 130°C 温度 12 - 36 小时, 其中 X^1 是 Br、I 或三氟甲磺酸酯, Z^1 是 Br 或 I, 可以使用 Negishi 偶合 [E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648]。更具体地, 可以通过用 1 - 1.1 当量的烷基锂试剂处理、然后用 1.2 - 1.4 当量的氯化锌在适合的溶剂例如四氢呋喃中在 -80 至 -65°C 温度下处理使式 V 的化合物 (其中 X^1 是溴化物、碘化物或三氟甲磺酸酯) 发生金属转移作用。在温热至 10 - 30°C 温度后, 可以用式 R^5-Z^1 的化合物 (其中 Z^1 是 Br 或 I) 处理该反应体系, 在 50 - 70°C 加热, 添加催化剂例如四 (三苯膦) 钯 (0)。该反应可以进行 1 - 24 小时。这些反应无限于上述所用的溶剂、碱或催化剂, 因为可以使用许多其他条件。

[0227] 正如方案 3 中所示, 可以通过本文用于制备式 I 的化合物所述的一种或多种方法分别以式 Va 或 Vb 的化合物为原料制备式 Ia 或 Ib 的化合物。

[0228]

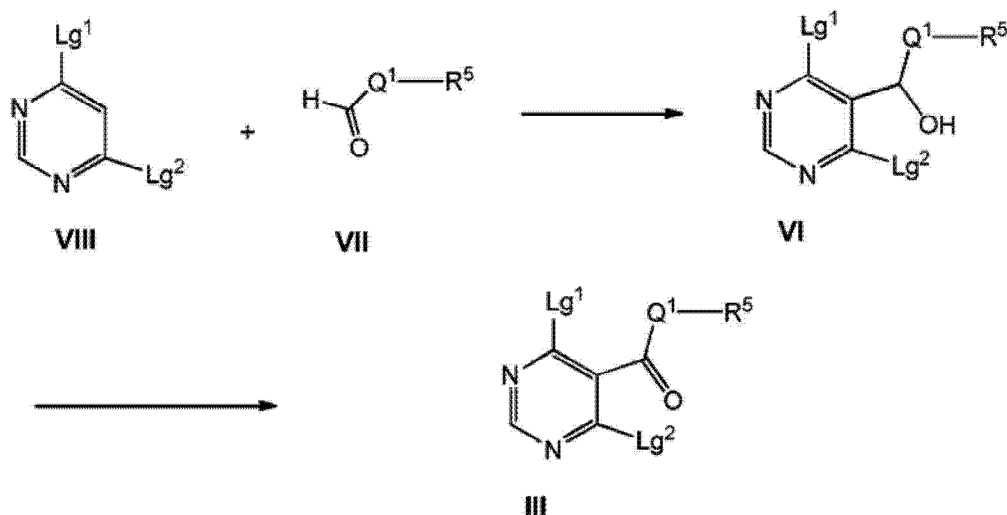
方案 3



[0229] 方案 4 是指式 III 的化合物的制备,其可以用于方案 1 和 / 或 2。就方案 4 而言,可以通过经使用适合的氧化剂 (例如戴斯 - 马丁试剂) 氧化式 VI 的醇制备式 III 的化合物。用于上述反应的适合的温度典型地在 0°C — 100°C 。适合的反应时间典型地是 20 分钟 — 48 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自氯仿、二氯甲烷或乙腈。可以通过使式 VIII 的嘧啶 [其中 Lg^1 和 Lg^2 各自独立地是适合的离去基,例如三唑基、卤素 (例如 Cl 或 Br) 或三氟甲磺酸酯] 与式 VII 的杂芳基 - 醛在强碱的例如二烷基氨基碱金属 (例如二异丙基氨基锂) 的存在下和在适合的有机溶剂 (例如四氢呋喃) 中反应制备式 VI 的醇化合物。用于上述反应的适合的温度典型地在 -100°C 至 0°C 。适合的反应时间典型地是 20 分钟 — 48 小时。

[0230]

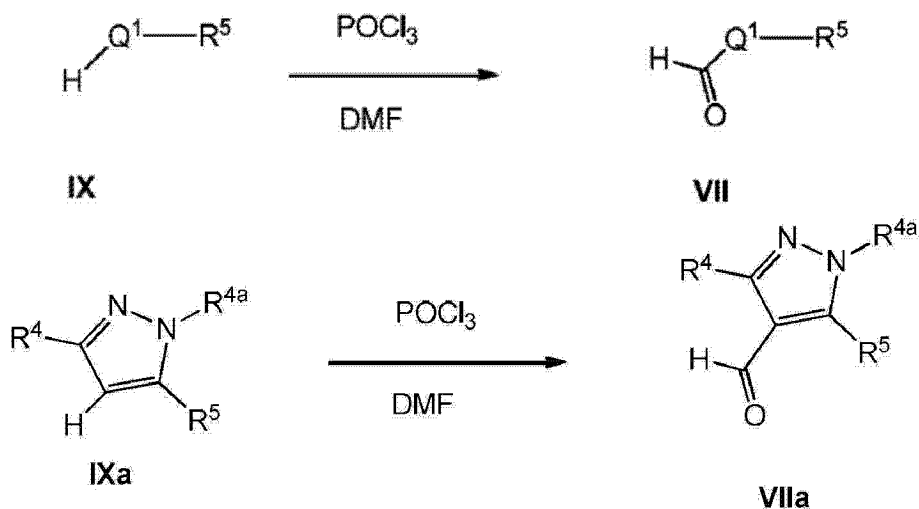
方案 4



[0231] 方案 5 是指式 VII 的化合物 (包括 VIIa) 的制备,其可以用于方案 4。就方案 5 而言,可以通过使式 IX 的杂芳基化合物接触 Vilsmeier-Haack 反应条件 [例如在 POCl₃ 和 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 的存在下] 制备式 VII 的杂芳基-醛。例如,参见 A. Vilsmeier 和 A. Haack, Ber. 1927, 60, 119-122; 和 W. G. Jackson 等人, J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 533-540。用于上述反应的适合的温度典型地在 0°C - 160°C。适合的反应时间典型地是 20 分钟 - 48 小时。类似地,式 VIIa 的吡唑-醛可以由式 IXa 的吡唑制备。

[0232]

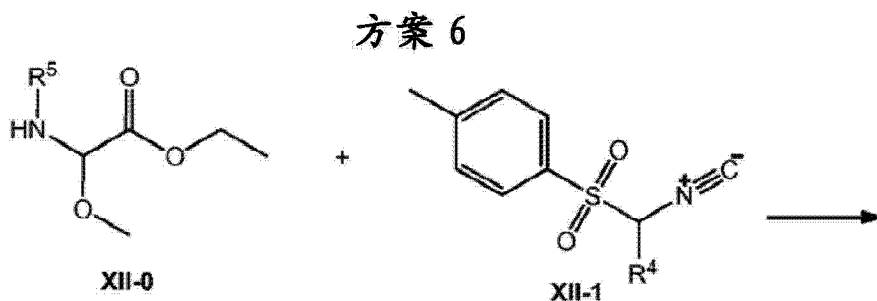
方案 5



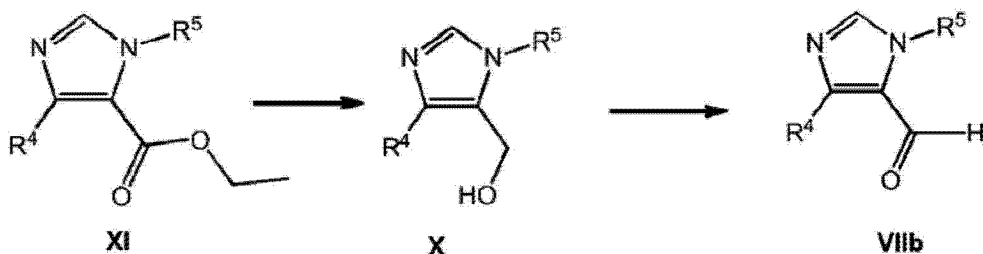
[0233] 方案 6 是指式 VIIb 的化合物的制备,其可以用作方案 4 中的式 VII 的化合物。就方案 6 而言,可以通过在适合的氧化剂 [例如戴斯-马丁试剂、二氧化锰或 PCC (氯铬酸吡啶鎓)] 的存在下氧化式 X 的醇或通过使式 X 的醇接触 Swern 氧化条件 [草酰氯、二甲亚砜 (DMSO) 和有机碱例如三乙胺] 制备式 VIIb 的化合物 (醛)。用于上述反应的适合的温度典型地在 0°C - 100°C。适合的反应时间典型地是 20 分钟 - 48 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自二氯甲烷、氯仿或四氢呋喃 (或另一种极性非质子有机溶剂)。可以通过在适合的还原剂例如氢化二异丁基铝 (DIBAL) 或氢化铝锂的存在下还原式 XI 的咪唑-酯制备式 X 的醇。用于上述反应的适合的温度典型地在 -100°C 至 40°C。适合的反应时间为 20 分

钟—48 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自极性非质子溶剂,例如四氢呋喃。可以通过使式 XII-0 的酯与任选取代的式 XII-1 的甲苯磺酰基甲基异氰化物例如异氰甲基 4- 甲基苯基磺反应制备式 XI 的咪唑 - 酯。用于上述反应的适合的温度典型地在 0℃—120℃。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自醇溶剂,例如乙醇或异丙醇。参见,例如 A. M. van Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenziel, J. Org. Chem. 1977, 42, 1153 ;B. -C Chen 等人, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 5453-5456 ;J. Sisko 等人, J. Org. Chem. 2000, 65, 1516-1524]。式 XII-0 的酯可以通过使式 R⁵-NH₂ 的芳基 - 胺或杂芳基 - 胺 (例如, 任选地被 1-3 个取代基取代的苯胺, 所述取代基各自独立地选自 F、Cl、Br 和 C₁₋₄ 烷基) 与 2- 氧代乙酸乙酯在溶剂例如甲醇中反应制备 (或者, 式 XII-0 的酯可以在原位生成并且与式 II-1 的化合物反应)。用于上述反应的适合的温度典型地在 0℃—100℃。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自甲醇、乙醇和异丙醇。

[0234]



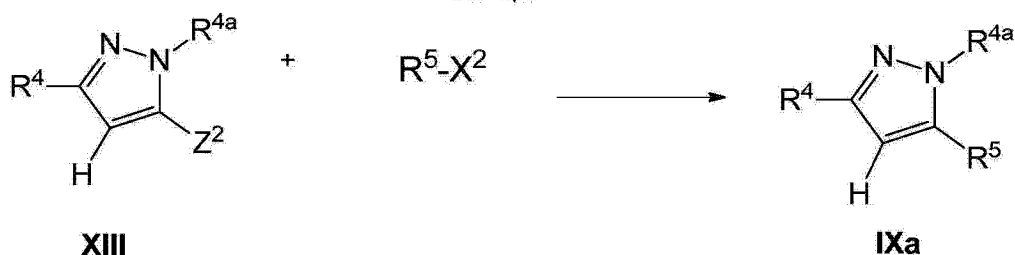
[0235]



[0236] 方案 7 是指式 IXa 的化合物的制备,其可以用于方案 5。就方案 7 而言,通过经钯-催化的偶合反应使式 XIII 的化合物 [其中 Z^2 可以是 Br ;B(OH)₂ ;或 B(OR)₂,其中 R 各自是 H 或 C₁₋₆ 烷基或 2 个 (OR) 基团,其与它们所连接的 B 原子一起形成 4- 至 10- 元杂环,其任选地被一个或多个 C₁₋₆ 烷基取代 ;三烷基锡部分等] 与式 R⁵-X² 的化合物 [其中 X² 是 H ;卤素 (Cl、Br 或 I)、三氟甲磺酸酯等] 反应制备式 IXa 的化合物。所用的反应类型取决于 X² 和 Z² 的选择。可以用于方案 7 的偶合反应机制和类型与方案 3 中所述的那些类似。例如,当 X² 是卤素 (例如 Br 或 I) 且式 XIII 的化合物是硼酸或硼酸酯 [即,其中 Z² 是 B(OH)₂ 或 B(OR)₂,其中 R 各自是 H 或 C₁₋₆ 烷基或 2 个 (OR) 基团,其与它们所连接的 B 原子一起形成 4- 至 10- 元杂环,其任选地被一个或多个 C₁₋₆ 烷基取代] 时,可以使用 Suzuki 反应。

[0237]

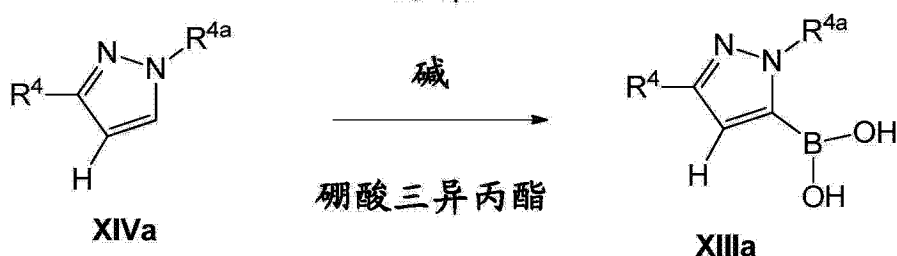
方案 7



[0238] 方案 8 是指式 XIIIa 的化合物的制备 (方案 7 中式 XIII 的化合物的实例)。就方案 8 而言,可以通过使式 XIVa 的吡唑与硼酸三烷基酯 (例如硼酸三异丙酯) 在强碱例如 RLi (其中 R 可以是烷基,例如,正丁基) 的存在下反应制备式 XIIIa 的吡唑-硼酸。用于上述反应的适合的温度典型地在 -100°C 至 40°C 。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自极性非质子溶剂,例如四氢呋喃。

[0239]

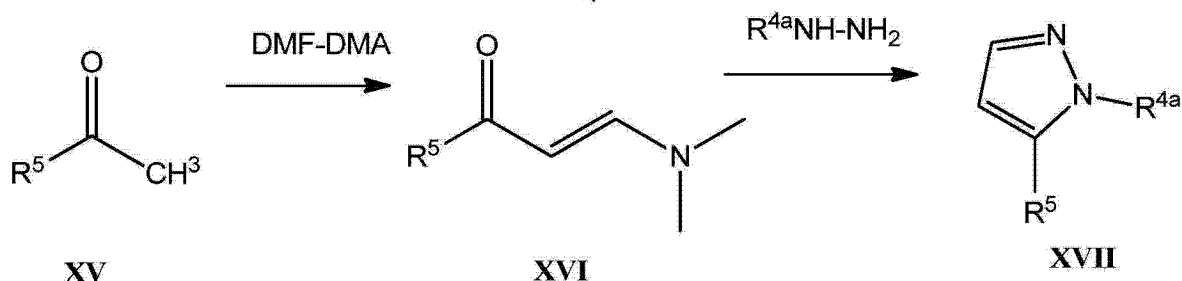
方案 8



[0240] 方案 9 是指式 XVII 的吡唑的制备 (方案 5 中式 IXa 的化合物的实例)。就方案 9 而言,可以通过使式 XVI 的化合物与式 $\text{R}^{4a}\text{NH-NH}_2$ 的肼 (例如甲基肼) 反应制备式 XVII 的吡唑。用于上述反应的适合的温度典型地在 0°C — 160°C 。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自极性非质子溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺或 1,4-二噁烷。可以通过使式 XV 的芳基-甲基酮或杂芳基-甲基酮 (例如,其中 R^5 是 4-甲基苯基或 4-乙基苯基) 与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA) 反应制备式 XVI 的化合物。用于上述反应的适合的温度典型地在 0°C — 160°C 。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。适合的反应溶剂可以选自 N,N-二甲基甲酰胺 (也是试剂)。

[0241]

方案 9



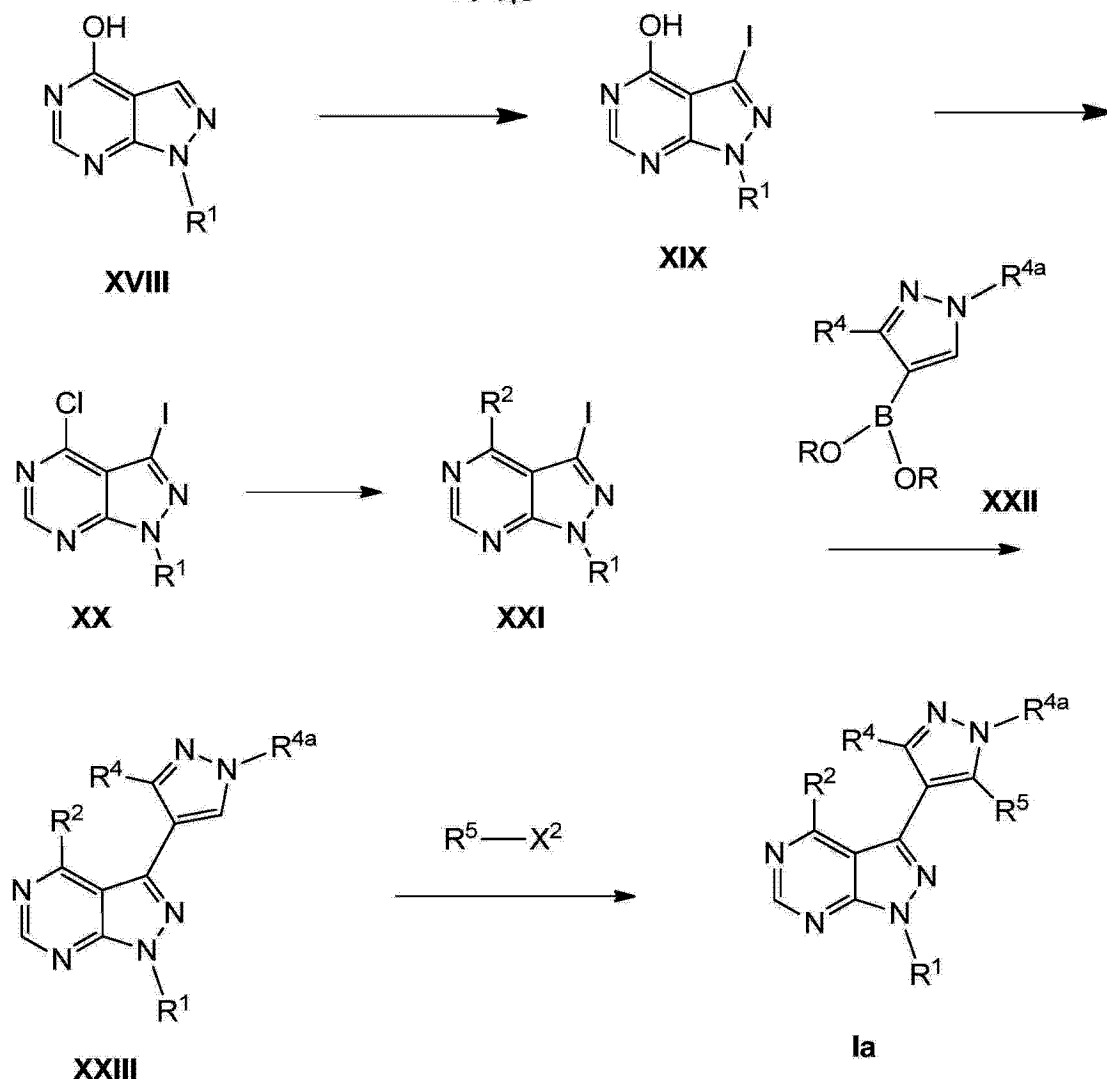
[0242] 方案 10 是指式 Ia 的化合物的制备的可选方法。就方案 10 而言,可以通过使式 XXIII 的化合物与式 $\text{R}^5\text{-X}^2$ 的芳基或杂芳基化合物 [其中 X^2 可以是离去基,例如卤素 (例如 Br 或 I) 或三氟甲磺酸酯] 在钯催化剂 [例如乙酸钯 (II)] 和适合的碱 (例如碱金属碳酸盐,例如碳酸钾或乙酸四正丁基铵) 的存在下反应制备式 II 的化合物。可以使用的钯-催

化的反应取决于 X^2 的选择；可以使用的偶合反应机制和类型与方案 3 中所述的那些类似。用于上述反应的适合的温度典型地在 $0^{\circ}\text{C} - 180^{\circ}\text{C}$ 。适合的反应时间典型地是 20 分钟—120 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自有机溶剂，例如 1,4-二噁烷或甲苯。可以通过使式 XXI 的碘化物化合物与式 XXII 的硼酸或硼酸酯化合物 [其中 R 各自是 H 或 C_{1-6} 烷基或其中 2 个 (OR) 基团，其与它们所连接的 B 原子一起形成 4- 至 10- 元杂环，其任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代] 在钯催化剂 [例如三(二亚苄基丙酮)二钯(0)] 和适合的碱 (例如磷酸钾) 的存在下反应制备式 XXIII 的化合物。用于上述反应的适合的温度典型地在 $0^{\circ}\text{C} - 200^{\circ}\text{C}$ 。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自 1,4-二噁烷 / 磷酸钾水溶液混合物。

[0243] 仍然就方案 10 而言，可以通过使式 XX 的氯化物化合物与式 HR^2 的伯胺或仲胺化合物 [其中 R^2 是 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 或 HNR^3] 任选地在碱例如碳酸氢钠水溶液或三乙胺的存在下在适合的有机溶剂例如极性有机溶剂 [例如四氢呋喃 (THF)] 中反应制备式 XXI 的化合物。用于上述反应的适合的温度典型地在 $0^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$ 。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。可以通过使式 XIX 的羟基化合物与氯化试剂 (例如磷酰氯) 在适合的有机溶剂例如极性非质子有机溶剂 (例如乙腈或 1,2-二氯乙烷) 中反应制备式 XX 的化合物。用于上述反应的适合的温度典型地在 $0^{\circ}\text{C} - 150^{\circ}\text{C}$ 。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。可以通过使式 XVIII 的吡唑并嘧啶与碘化试剂 (例如 N-碘琥珀酰亚胺) 在适合的有机溶剂例如极性非质子有机溶剂 (例如乙腈或 1,2-二氯乙烷) 中与任选使用的酸例如四氟硼酸反应制式 XIX 的化合物。用于上述反应的适合的温度典型地在 $0^{\circ}\text{C} - 130^{\circ}\text{C}$ 。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。

[0244]

方案 10



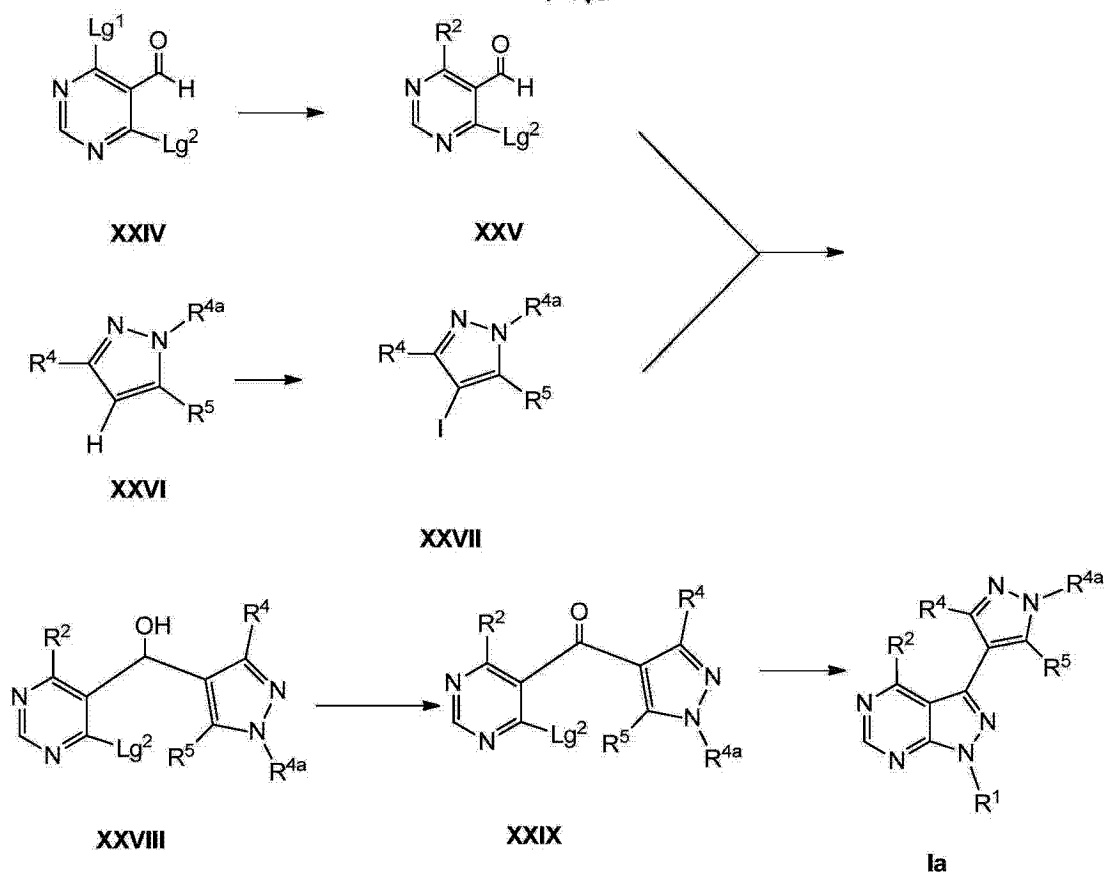
[0245] 方案 11 是指式 Ia 的化合物的制备的可选方法。就方案 11 而言,可以通过使式 XXIX 的酮 [其中 Lg² 是适合的离去基,例如三唑基、卤素 (例如 Cl 或 Br) 或三氟甲磺酸酯] 与约 1 摩尔当量的式 NH₂NHR¹ 的肼在过量 NH₂NHR¹ 或碱 (例如吡啶) 的存在下制备式 Ia 的化合物。用于上述反应的适合的温度典型地在 0°C—100°C。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自极性非质子溶剂,例如 1,4-二噁烷。可以通过经使用适合的氧化剂 (例如戴斯-马丁试剂) 氧化式 XXVIII 的醇制备式 XXIX 的酮。用于上述反应的适合的温度典型地在 -20°C 至 100°C。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自极性溶剂,例如二氯甲烷。可以通过使式 XXV 的醛和式 XXVII 的卤化化合物例如碘化化合物在适合于金属-卤素交换的试剂 (例如有机锂化合物,例如正丁基锂;或有机镁化合物,例如溴化异丙基镁或氯化异丙基镁) 的存在下反应制备式 XXVIII 的醇。用于上述反应的适合的温度典型地在 -100°C 至 50°C。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。适合的反应溶剂典型地可以选自极性非质子溶剂,例如四氢呋喃。

[0246] 仍然就方案 11 而言,可以通过使式 XXIV 的化合物 [其中 Lg¹ 是适合的离去基,例如三唑基或卤素 (例如 Cl 或 Br)] 与式 HR² 的伯胺或仲胺化合物 [其中 R² 是 N(R³)₂ 或 HNR³] 反应制备式 Ia 的化合物。

任选地在碱例如碳酸铯、二异丙基乙胺或三乙胺的存在下在适合的有机溶剂例如二氯甲烷、氯仿或 N,N-二甲基甲酰胺中反应制备式 XXV 的化合物。用于上述反应的适合的温度典型地在 0℃—100℃。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。可以通过使式 XXVI 的吡唑与碘化试剂（例如 N-碘琥珀酰亚胺）在适合的有机溶剂例如极性有机溶剂（例如乙酸）中反应制备式 XXVII 的卤化吡唑，例如碘化吡唑。用于上述反应的适合的温度典型地在 0℃—120℃。适合的反应时间典型地是 20 分钟—48 小时。

[0247]

方案 11



[0248] 用于制备本发明化合物的另外的原料和中间体与获自化学销售商，例如 Sigma-Aldrich；或可以根据化学领域中所述的方法制备。

[0249] 本领域技术人员认为在本文所述的所有方案中，如果取代基例如 R³、R⁵ 等上存在官能（反应）基，则如果适合和 / 或期望，使用本领域技术人员众所周知的方法进行进一步修饰。例如，CN 基团可以被水解成酰胺基团；羧酸可以被转化成酰胺；羧酸可以被转化成酯，由此被还原成醇，由此进一步被修饰。就另一个实例而言，OH 基团可以被转化成更好的离去基，例如甲磺酸酯，由此其适合于亲核取代，例如通过氰离子 (CN⁻)。就另一个实例而言，-S- 可以被氧化成 -S(=O)- 和 / 或 -S(=O)₂-。就另一个实例而言，不饱和键例如 C=C 或 C≡C 可以通过氢化被还原成饱和键。在一些实施方案中，伯胺或仲胺部分（存在于取代基上，例如 R³、R⁵ 等）可以被转化成酰胺、磺酰胺、脲或硫脲部分，通过使其于适合的试剂例如酰氯、磺酰氯、异氰酸酯或硫代异氰酸酯化合物反应来进行。本领域技术人员认可另外这样的修饰。因此，具有包含官能团的取代基的式 I 的化合物可以被转化成具有不同取代基的另一种式 I 的化合物。

[0250] 类似地,本领域技术人员还认为在本文所述的所有方案中,如果取代基例如 R^3 、 R^5 等上存在官能(反应)基,则如果适合和/或期望,这些官能团可以在本文所述的合成方案中被保护/脱保护。例如,OH 基团可以被苄氧羰基保护,可以使其脱保护,在随后合成工艺步骤过程中被转化回 OH 基团。就另一个实例而言, NH_2 基团可以被 Boc 基团保护,可以使其脱保护,在随后的合成工艺步骤过程中被转化回 NH_2 基团。

[0251] 本文所用的术语“反应”(或“反应的”)是指彼此混合指定的化学试剂,从而进行化学转化,生成不同于任意最初导入系统的化合物。反应在溶剂的存在下或无溶剂的存在下进行。

[0252] 具有手性中心的式 I 的化合物可以作为立体异构体存在,例如外消旋体、对映异构体或非对映异构体。用于制备/分离各对映异构体的常规技术包括从适合的光学纯前体的手性合成或使用例如手性高效液相色谱法(HPLC)拆分外消旋体。或者,可以使外消旋体(或外消旋前体)于适合的旋光化合物例如醇反应,或在化合物包含酸性或碱性部分的情况下,与酸或碱例如酒石酸或 1-苯基乙基胺反应。可以通过色谱法和/或分级结晶分离得到的非对映异构体混合物,并且通过本领域技术人员众所周知的方式将一种或两种非对映异构体转化成相应的纯对映异构体。可以使用色谱法、典型地为 HPLC 得到富含对映异构体形式的手性式 I 的化合物(及其手性前体),其中使用不对称树脂与流动相,所述流动相由烃、典型地为庚烷或己烷组成,其包含 0—50% 异丙醇,典型地为 2—20% 和 0—5% 的烷基胺,典型地为 0.1% 二乙胺。浓缩洗脱液得到富集的混合物。可以通过本领域技术人员公知的常规技术分离立体异构体聚集物。例如,参见 E. L. Eliel 的“Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley, New York, 1994),将该文献的公开内容完整地引入本文参考。适合的立体选择性技术对本领域技术人员而言是众所周知的。

[0253] 如果式 I 的化合物包含烯基或亚烯基(亚烷基),则几何顺式/反式(或 Z/E)异构体是可能的。顺式/反式异构体可以通过本领域技术人员众所周知的常规技术分离,例如色谱法和分级结晶。可以根据本领域技术人员公知的方法制备本发明的盐。

[0254] 实际上为碱性的式 I 的化合物能够与不同的无机酸和有机酸形成各种盐。尽管这种盐对动物给药而言必须是药学上可接受的,但是实际上通常期望从反应混合物中将本发明的化合物分离为药学上可接受的盐,然后简单地通过用碱性试剂处理转化回游离碱化合物,随后将后面的游离碱转化成药学上可接受的酸加成盐。本发明碱性化合物的酸加成盐可以通过用基本上等量的选择的无机酸或有机酸在水性溶剂介质或适合的有机溶剂例如甲醇或乙醇中处理来制备。在蒸发溶剂时,得到期望的固体盐。还可以通过将适合的无机酸或有机酸添加到溶液中使期望的酸式盐从游离碱在有机溶剂中的溶液中沉淀。

[0255] 如果本发明的化合物是碱,则可以通过本领域可得到的任意适合的方法制备期望的药学上可接受的盐,例如用无机酸或有机酸处理游离碱,所述的无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等,所述的有机酸例如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、异烟酸、乙酸、乳酸、泛酸、巴比妥酸(bitartric acid)、抗坏血酸、2,5-二羟基苯甲酸、富马酸、葡萄糖酸、糖二酸、甲酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸和双羟萘酸[即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸)],吡喃糖苷酸(pyranosidyl acid)例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羟酸例如柠檬酸或酒石酸、氨基酸例如天冬氨酸或谷氨酸、芳族酸例如苯甲酸或肉桂酸、磺酸例如对-甲苯磺酸或乙磺酸等。

[0256] 实际上为酸性的那些式 I 的化合物能够与不同的药学上可接受的阳离子形成碱盐。这种盐的实例包括碱金属或碱土金属盐且特别是钠和钾盐。这些盐均通过常规技术制备。用作制备本发明药学上可接受的碱盐的试剂的化学碱是与酸性式 I 的化合物形成无毒性盐的那些。这些盐可以通过任意适合的方法制备,例如,用无机碱或有机碱例如胺(伯、仲或叔)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等处理游离酸。还可以通过用包含期望的药学上可接受的阳离子的水溶液处理相应的酸性化合物且然后优选将得到的溶液减压蒸发至干制备这些盐。或者,还可以通过将酸性化合物的低级烷醇溶液和期望的碱金属醇盐彼此混合且然后按照与上述相同的方式将得到的溶液蒸发至干制备它们。在任一情况中,优选使用化学计算量的试剂,以确保反应完成且期望的终产物的收率最大。

[0257] 本发明还包括同位素标记的式 I 的化合物,其中一个或多个原子被具有相同原子数、氮原子量或质量数不同于通常在自然界发现的原子量或质量数的原子替代。一般可以通过本领域技术人员公知的常规技术或通过本文所述的那些类似的方法,使用适合的同位素标记的试剂替代另外使用的未标记的试剂制备同位素标记的式 I 的化合物。

[0258] 通过具体实施例更详细地描述本发明。提供下列实施例是为了示例目的,但不预以以任何方式限制本发明。本领域技术人员用于认可可以改变或变型各种非关键参数以得到基本上相同的结果。在如下实施例和制备中,“DMSO”指二甲亚砜,“N”在涉及浓度时指当量浓度,“M”指摩尔浓度,“mL”指毫升,“mmol”指毫摩尔,“ μmol ”指微摩尔,“eq.”指当量,“ $^{\circ}\text{C}$ ”指摄氏度,“MHz”指兆赫,“HPLC”指高效液相色谱法。

实施例

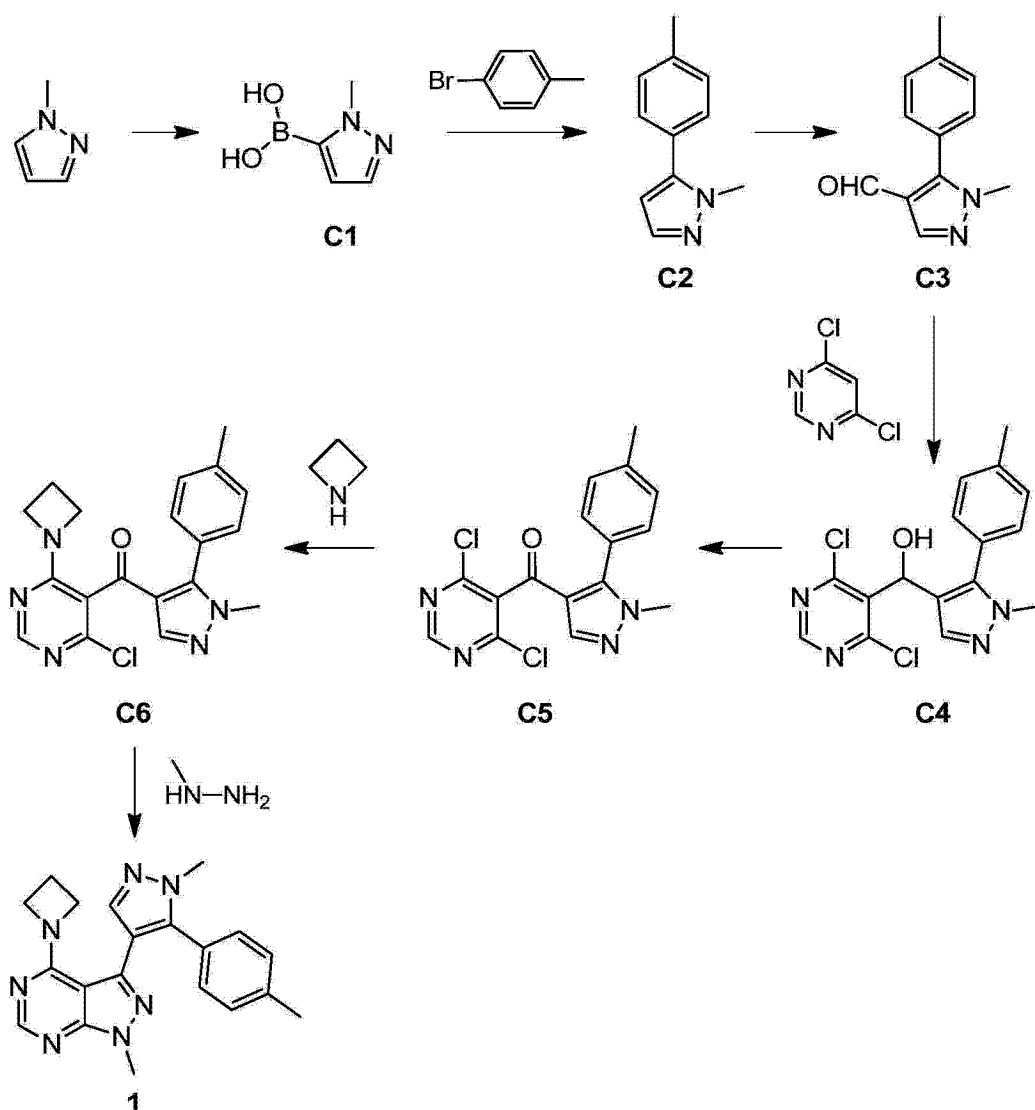
[0259] 实验一般在惰性气体(氮气或氩气)气氛中进行,特别是在其中使用氧-或湿度-敏感性试剂或中间体的情况中。如果适合,一般使用商购溶剂和试剂,但不必进一步纯化,包括无水溶剂(例如,一般为来自 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, USA 的 Sure-Seal™ 产品;就另外的实例而言,商购溶剂和试剂可以获自 Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA 或获自 Fisher Scientific, Pittsburgh, PA, USA)。一般真空干燥产物,然后进行进一步反应或进行生物学测试。根据液相色谱法-质谱法(LCMS)、大气压化学电离(APCI)或气相色谱法-质谱法(GCMS)报道质谱数据。以参比来自所用的氘代溶剂的残留峰的每百万中的份数(ppm, δ)表示核磁共振(NMR)化学位移数据。

[0260] 就涉及合成其他实施例或方法中的操作的合成而言,反应条件(反应期限和温度)可以改变。一般而言,反应后进行薄层色谱法或质谱法,并且在适合时进行后处理。纯化可以在实验之间改变:一般而言,选择用于洗脱液/梯度的溶剂比以得到适合的 R_f 或保留时间。

[0261] 实施例 1

[0262] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0263]



[0264] 步骤1:(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(C1)的合成

[0265] 在-78℃在搅拌下向1-甲基-1H-吡唑(110g, 1.34mol)在无水四氢呋喃(2L)中的溶液中滴加正丁基锂(2.5M, 590mL, 1.47mol)。添加完成后,将该混合物在-78℃搅拌1.5小时。然后加入硼酸三异丙酯(277g, 1.47mol),将该混合物逐步温热至室温,搅拌过夜。滴加饱和氯化铵水溶液(1L),同时保持反应混合物温度低于10℃。用1N盐酸水溶液将得到的混合物酸化至pH约为6。分离有机相,用乙酸乙酯(3×1L)萃取水相。用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤;减压蒸发溶剂。用石油醚(3×300mL)洗涤残余物,真空干燥得到的固体,得到产物,为白色固体。收率:157g, 1.25mol, 93%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 3.97(s, 3H), 6.72-6.74(m, 1H), 7.34-7.36(m, 1H), 8.35(br s, 2H)。

[0266] 步骤2:5-(4-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(C2)的合成

[0267] 给(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(C1)(60.0g, 0.476mol)和1-溴-4-甲基苯(75.0g, 0.438mol)在1,2-二甲氧基乙烷(1.2L)和2M碳酸钠水溶液(550mL)的混合物中的混合物脱气,用N₂净化;然后将该操作重复2次。加入二氯双(三苯膦)钯(II)(3.1g, 4.4mmol),用N₂将该混合物净化2次。将该反应混合物加热至回流,在N₂气氛中搅拌3小时。冷却该混合物,减压除去1,2-二甲氧基乙烷;将水(500mL)加入到残余物中,用二氯甲烷(3×500mL)萃取得到的混合物。用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机层,用硫酸钠

干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化(洗脱液:100:1 石油醚/乙酸乙酯),得到产物,为黄色液体。收率:55.0g,319mmol,73%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 2.42(s,3H),3.89(s,3H),6.29(d,J=1.8Hz,1H),7.29(br AB 四重峰,J_{AB}=8Hz,Δ ν_{AB}=18Hz,4H),7.52(d,J=2.0Hz,1H)。

[0268] 步骤3:5-(4-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(C3)的合成

[0269] 将N,N-二甲基甲酰胺(300mL)冷却至0℃,用磷酰氯(80g,0.52mol)处理。添加完成后,将得到的混合物温热至室温,搅拌1小时。加入5-(4-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(C2)(30.0g,174mmol),将该反应混合物加热至120℃,搅拌过夜。将该混合物冷却至室温,真空浓缩。将残余物倾入冰-水(700mL),然后用碳酸钠水溶液调整至pH约为8。用二氯甲烷(4×300mL)萃取得到的混合物;用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。通过硅胶色谱法纯化(梯度:1:100—1:30 乙酸乙酯的石油醚溶液),得到产物,为黄色固体。收率:28.2g,141mmol,81%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 2.46(s,3H),3.81(s,3H),7.33(br AB 四重峰,J_{AB}=8Hz,Δ ν_{AB}=17Hz,4H),8.04(s,1H),9.60(s,1H)。

[0270] 步骤4:(4,6-二氯嘧啶-5-基)[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]甲醇(C4)的合成

[0271] 在-78℃将正丁基锂(2.5M的己烷溶液,240mL,0.60mol)滴加到二异丙基胺(85.2mL,0.60mol)在四氢呋喃(600mL)中的溶液中。在将该反应体系在-78℃搅拌30分钟后,在约-90℃滴加4,6-二氯嘧啶(89.4g,0.600mol)在四氢呋喃(600mL)中的溶液,持续搅拌1小时。在约-90℃向该混合物中滴加5-(4-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(C3)(60.0g,300mmol)在四氢呋喃(600mL)中的溶液。添加完成后,将该反应混合物在该温度下搅拌2小时。用乙酸(60g)使该反应混合物猝灭;将该混合物温热至室温,然后减压浓缩,以除去四氢呋喃。将残余物溶于乙酸乙酯(2L),用饱和碳酸氢钠水溶液(1L)洗涤。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用硫酸钠干燥,真空浓缩。从乙酸乙酯中重结晶,得到产物,为白色固体。收率:82.0g,235mmol,78%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 2.39(s,3H),3.72(s,3H),6.26(s,1H),7.17(br AB 四重峰,J_{AB}=8Hz,Δ ν_{AB}=32Hz,4H),7.66(s,1H),8.55(s,1H)。

[0272] 步骤5:(4,6-二氯嘧啶-5-基)[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]甲酮(C5)的合成

[0273] 在室温向(4,6-二氯嘧啶-5-基)[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]甲醇(C4)(60g,170mmol)和氯仿(1.8L)的混合物中分部分加入戴斯-马丁高碘烷(110g,258mmol)。添加完成后,将该反应混合物在室温搅拌2小时,然后真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯,用氢氧化钠水溶液(0.5N,2×800mL)洗涤,然后用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,减压浓缩。从甲醇中重结晶,得到产物,为淡黄色固体。收率:31.3g,90.1mmol,53%。LCMS m/z 346.9(M+1)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 2.33(s,3H),3.69(s,3H),7.07-7.15(br AB 四重峰,J_{AB}=8Hz,Δ ν_{AB}=8Hz,4H),8.15(s,1H),8.49(s,1H)。

[0274] 步骤6:[4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯嘧啶-5-基][1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]甲酮(C6)的合成

[0275] 向(4,6-二氯嘧啶-5-基)[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]甲酮(C5)(200mg,0.576mmol)在乙腈(6.0mL)中的溶液中加入氮杂环丁烷(39.0μL,0.576mmol)和N,N-二异丙基乙胺(151μL,0.867mmol)。将该反应混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓

缩。使产物不经进一步纯化进行步骤 7。LCMS m/z 368.4 (M+1)。

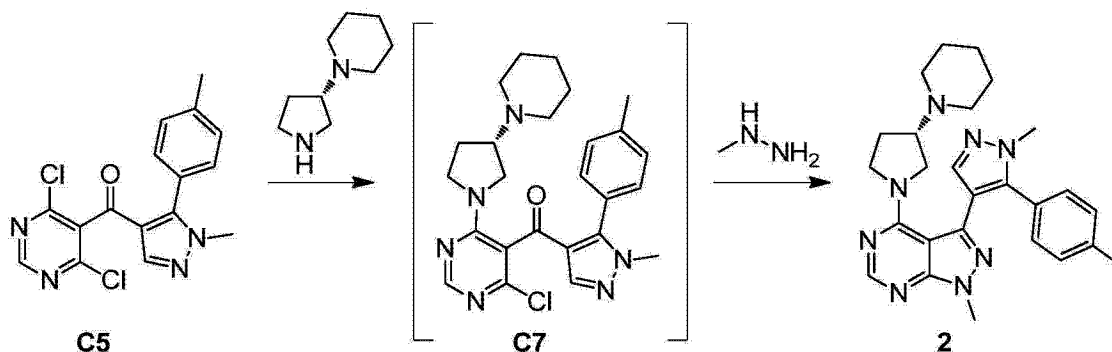
[0276] 步骤 7: 4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(1)的合成

[0277] 向[4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯嘧啶-5-基][1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]甲酮(C6)(来自步骤6, $\leq 0.576\text{mmol}$)在吡啶(5.0mL)中的溶液中加入甲基胍(0.302mL, 5.74mmol), 将该反应体系在85℃搅拌4小时。减压浓缩该反应混合物, 通过硅胶色谱法纯化残余物(梯度: 0—30% 甲醇的二氯甲烷溶液), 得到标题产物, 为无色油状物。收率: 200mg, 0.556mmol, 2步内 97%。LCMS m/z 360.5 (M+1)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 2.21-2.30(m, 2H), 2.34(br s, 3H), 3.75-4.04(brm, 4H), 3.91(s, 3H), 3.99(s, 3H), 7.20(br AB 四重峰, $J_{AB}=8.1\text{Hz}$, $\Delta v_{AB}=33\text{Hz}$, 4H), 7.67(s, 1H), 8.32(s, 1H)。

[0278] 实施例 2

[0279] 1-甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]-4-[(3S)-3-(哌啶-1-基)吡咯烷-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0280]

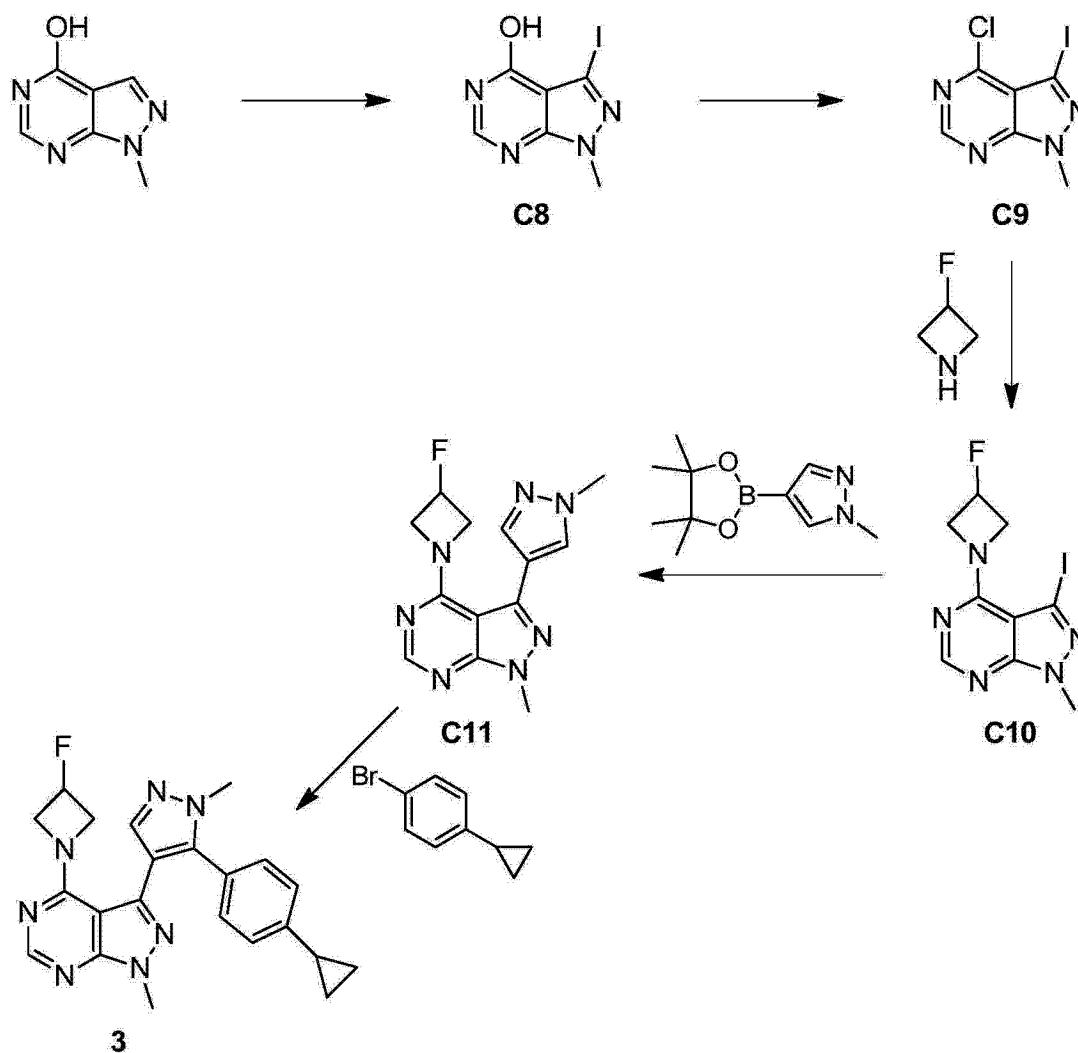


[0281] 向(4,6-二氯嘧啶-5-基)[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]甲酮(C5)(7.3g, 21mmol)和N,N-二异丙基乙胺(13.56g, 104.9mmol)在乙腈(100mL)中的混合物中加入1-[(3S)-吡咯烷-3-基]哌啶(4.8g, 31mmol), 将得到的反应混合物在室温搅拌3小时。向这种{4-氯-6-[(3S)-3-(哌啶-1-基)吡咯烷-1-基]嘧啶-5-基}[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]甲酮(C7)的溶液中滴加甲基胍(12.1g, 262mmol)在乙腈(20mL)中的溶液。在室温搅拌过夜后, 真空浓缩该反应混合物, 分配在二氯甲烷(100mL)与水(100mL)之间。用二氯甲烷(2×100mL)萃取水层。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩; 通过硅胶色谱法纯化(梯度: 10%—50% 乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到产物, 为白色固体。收率: 8.64g, 18.9mmol, 90%收率。LCMS m/z 457.3 (M+1)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.39-1.49(br m, 2H), 1.53-1.73和2.00-2.25 (br 多重峰, 推定 8H), 2.31(s, 3H), 2.32-2.45(br m, 2H), 2.56-2.68(br m, 1H), 2.90-3.16(v br m, 1H), 3.26-3.78(br m, 3H), 3.87(s, 3H), 4.00(s, 3H), 7.16(br AB 四重峰, $J_{AB}=8\text{Hz}$, $\Delta v_{AB}=26\text{Hz}$, 4H), 7.66(s, 1H), 8.29(s, 1H)。

[0282] 实施例 3

[0283] 3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0284]



[0285] 步骤1:3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-醇(C8)的合成

[0286] 将1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-醇(5.50g,36.6mmol)与N-碘琥珀酰亚胺(97%,12.7g,54.8mmol)和四氟硼酸(50%的水溶液,23.0mL,183mmol)在乙腈(50mL)中合并,将该反应混合物加热至回流5小时。冷却至室温后,将该反应混合物逐步倾入到包含碳酸氢钠(18.6g,220mmol)的水(50mL)中。当气体析出停止时,过滤该混合物,依次用饱和硫代硫酸钠水溶液(25mL)和水(2×25mL)洗涤深色固体。在50℃真空干燥得到的固体过夜,得到产物,为乳色固体。收率:9.35g,33.9mmol,93%。LCMS m/z 277.0(M+1)。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 3.87(s,3H),8.07(s,1H),12.08(v br s,1H)。

[0287] 步骤2:4-氯-3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(C9)的合成

[0288] 将3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-醇(C8)(9.35g,33.9mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(10.5mL,135mmol)和磷酸氯(9.57mL,102mmol)在1,2-二氯乙烷(90mL)中合并,将该混合物加热至80℃2小时。冷却至室温后,在剧烈搅拌下将其逐步加入到包含冷却的(0-5℃)碳酸氢钠(28.7g,339mmol)在2-丙醇(90mL)和水(90mL)中的混合物的烧杯中。将得到的混合物在0-5℃搅拌6小时,然后真空浓缩。通过过滤收集得到的固体,用水洗涤,得到产物,为黄色固体。收率:8.45g,28.7mmol,85%。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 4.04(s,3H),8.82(s,1H)。

[0289] 步骤3:4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

(C10) 的合成

[0290] 合并 4-氯-3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(C9)(2.00g,6.79mmol)、3-氟氮杂环丁烷(833mg,7.46mmol)、饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)和四氢呋喃(40mL),在室温搅拌 18 小时。真空除去挥发性物质后,用水稀释残余物。过滤,得到产物,为黄褐色固体。收率:1.91g,5.73mmol,84%。LCMS m/z 334.0(M+1)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 3.91(s,3H),4.47-4.63(m,2H),4.75-4.90(m,2H),5.44-5.64(m,1H, J_{HF} =58.0Hz),8.31(s,1H)。

[0291] 步骤 4:4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(C11)的合成

[0292] 将 4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(C10)(500mg,1.50mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(910mg,2.63mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(98%,56mg,0.060mmol)和三环己膦(96%,35.1mg,0.120mmol)在 1,4-二噁烷(10mL)中合并。加入磷酸钾(97%,657mg,3.00mmol)在水(5mL)中的溶液,将该反应混合物在 150℃和 200W 进行微波照射 90 分钟。使该反应混合物分配在乙酸乙酯(20mL)与磷酸盐缓冲溶液(20mL)之间,用乙酸乙酯(2×20mL)和二氯甲烷(2×20mL)萃取水层。用硫酸钠干燥合并的有机层,过滤,真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化[梯度:35%—100%(10%在乙酸乙酯中的甲醇)的庚烷溶液],得到产物,为玻璃状物。收率:302.3mg,1.05mmol,70%。LCMS m/z 288.1(M+1)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 3.83-3.92(m,2H),3.93(s,6H),4.14-4.26(m,2H),5.23-5.43(m,1H, J_{HF} =58.0Hz),7.63(d, J =0.6Hz,1H),7.99(br s,1H),8.35(s,1H)。

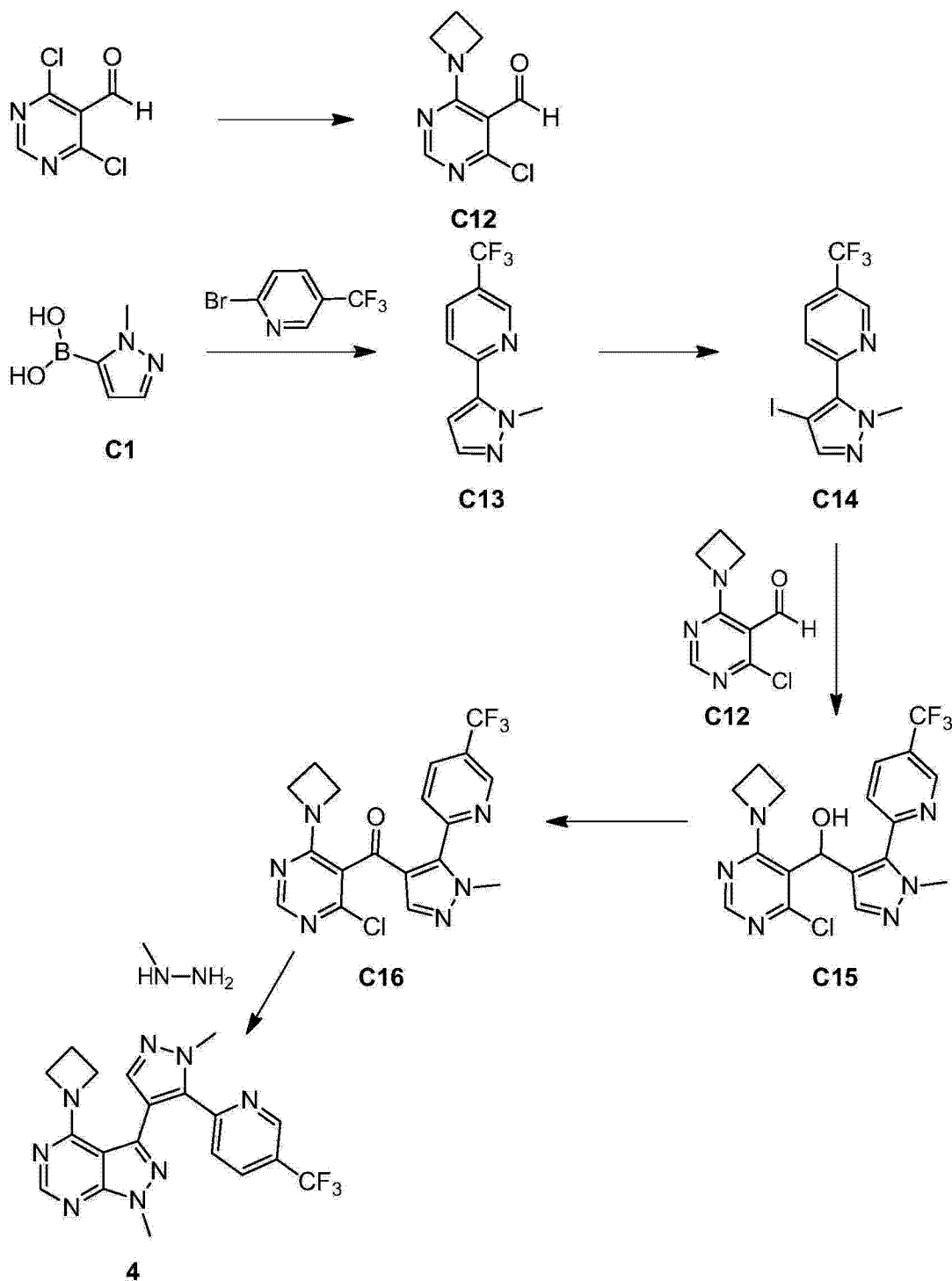
[0293] 步骤 5:3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶)的合成

[0294] 将 4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(C11)(300mg,1.04mmol)、1-溴-4-环丙基苯(617mg,3.13mmol)和碳酸钾(289mg,2.09mmol)在 1,4-二噁烷(7mL)中合并。加入乙酸钯(II)(98%,50.2mg,0.219mmol)。将该反应混合物在 100℃加热 48 小时。通过过滤除去固体,真空浓缩滤液。使用硅胶色谱法纯化[梯度:25%—50%(10%在乙酸乙酯中的甲醇)的庚烷溶液],得到产物,为玻璃状物。收率:205.3mg,0.509mmol,49%。LCMS m/z 404.2(M+1)。 ^1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 0.61-0.66(m,2H),0.91-0.97(m,2H),1.81-1.89(m,1H),3.77-3.95(br m,2H),3.91(s,3H),3.95(s,3H),4.07-4.26(br m,2H),5.15-5.36(m,1H, J_{HF} =57.5Hz),7.05(br d, J =8.2Hz,2H),7.23(br d, J =8.4Hz,2H),7.71(s,1H),8.20(s,1H)。

[0295] 实施例 4

[0296] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0297]



[0298] 步骤1:4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯嘧啶-5-甲醛 (**C12**) 的合成

[0299] 在 0℃向 4,6-二氯嘧啶-5-甲醛 (1.00g, 5.65mmol) 在氯仿中的溶液中加入氮杂环丁烷 (99%, 0.392mL, 5.71mmol) 和三乙胺 (5 滴)。将该反应混合物温热至室温, 然后搅拌 18 小时。过滤该反应混合物, 通过硅胶色谱法纯化滤液 (梯度: 0% — 100% 乙酸乙酯的庚烷溶液), 得到产物。收率: 880mg, 4.45mmol, 79%。

[0300] LCMS m/z 198.1, 200.1 ($M+1$)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.34–2.43 (m, 2H), 4.12–4.33 (br m, 4H), 8.30 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

[0301] 步骤2:2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶 (**C13**) 的合成

[0302] 将(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(C1)(1.00g, 7.94mmol)、2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(1.79g, 7.92mmol)、二氯双(三苯膦)钯(II)(279mg, 0.397mmol)和碳酸钠(3.37g, 31.8mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(30mL)和水(3mL)中合并,将该反应混合物回流加热18小时。将该反应体系冷却至室温,真空浓缩,再用水稀释,用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。通过硅胶色谱法纯化(梯度:0%—100%乙酸乙酯的庚烷溶液),得到产物。收率:630mg, 2.77mmol, 35%。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 3.95(s, 3H), 6.60(d, J=2.2Hz, 1H), 7.58(d, J=2.0Hz, 1H), 7.94(br d, J=8.2Hz, 1H), 8.19–8.23(m, 1H), 8.89(br d, J=2Hz, 1H)。

[0303] 步骤3:2-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶(C14)的合成

[0304] 将N-碘琥珀酰亚胺(95%, 427mg, 1.80mmol)加入到2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶(C13)(390mg, 1.72mmol)和乙酸(4mL)的混合物中,将该反应混合物在70℃加热1小时。真空浓缩该混合物,进行硅胶色谱(梯度:0%—100%乙酸乙酯的庚烷溶液),得到产物,为白色固体。收率:524mg, 1.48mmol, 86%。APCI m/z 353.8(M+1)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 3.89(s, 3H), 7.66(s, 1H), 8.00(br d, J=8Hz, 1H), 8.17(br dd, J=8, 2Hz, 1H), 8.83(br d, J=2Hz, 1H)。

[0305] 步骤4:[4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯嘧啶-5-基]{1-甲基-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡唑-4-基}甲醇(C15)的合成

[0306] 将正丁基锂(2.5M的己烷溶液, 74μL, 0.185mmol)缓慢地滴加到-78℃的2-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶(C14)(50mg, 0.14mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中。将该反应混合物在-78℃搅拌1小时,然后加入4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯嘧啶-5-甲醛(C12)(28.1mg, 0.142mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液。在-78℃持续搅拌1.5小时,然后加入水,从冷却浴中取出该反应混合物。用乙酸乙酯萃取水层,用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机层,干燥,过滤,真空浓缩。使用硅胶色谱法纯化(洗脱液:94:5:1二氯甲烷/甲醇/三乙胺),得到产物。收率:40mg, 0.094mmol, 67%。LCMS m/z 425.2, 427.2(M+1)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 2.17–2.26(m, 2H), 3.72(s, 3H), 3.89–3.97(m, 2H), 4.23–4.31(m, 2H), 6.32(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.79(br d, J=8Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.92(br dd, J=8, 2Hz, 1H), 8.58(br d, J=2Hz, 1H)。

[0307] 步骤5:[4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯嘧啶-5-基]{1-甲基-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡唑-4-基}甲酮(C16)的合成

[0308] 将[4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯嘧啶-5-基]{1-甲基-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡唑-4-基}甲醇(C15)(30mg, 0.071mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液冷却至0℃,逐步加入戴斯-马丁高碘烷(33.1mg, 0.078mmol)。添加完成后,将该反应混合物在0℃搅拌1小时,然后温热至室温,再搅拌18小时。用二氯甲烷稀释该反应混合物,然后用碳酸氢钠水溶液(1mL)和硫代硫酸钠水溶液(1mL)猝灭。用硫酸钠干燥有机层,过滤,减压浓缩。使用硅胶进行色谱纯化[梯度:0%—100%(95:2.5:2.5乙酸乙酯/甲醇/三乙胺)的庚烷溶液],得到产物。收率:29mg, 0.069mmol, 97%。LCMS m/z 423.1, 425.2(M+1)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 2.30–2.39(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.99–4.07(m, 4H), 7.89(d, J=8.2Hz, 1H), 8.00–8.13(m, 3H), 8.72(br s, 1H)。

[0309] 步骤6:4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(三氟甲基)吡

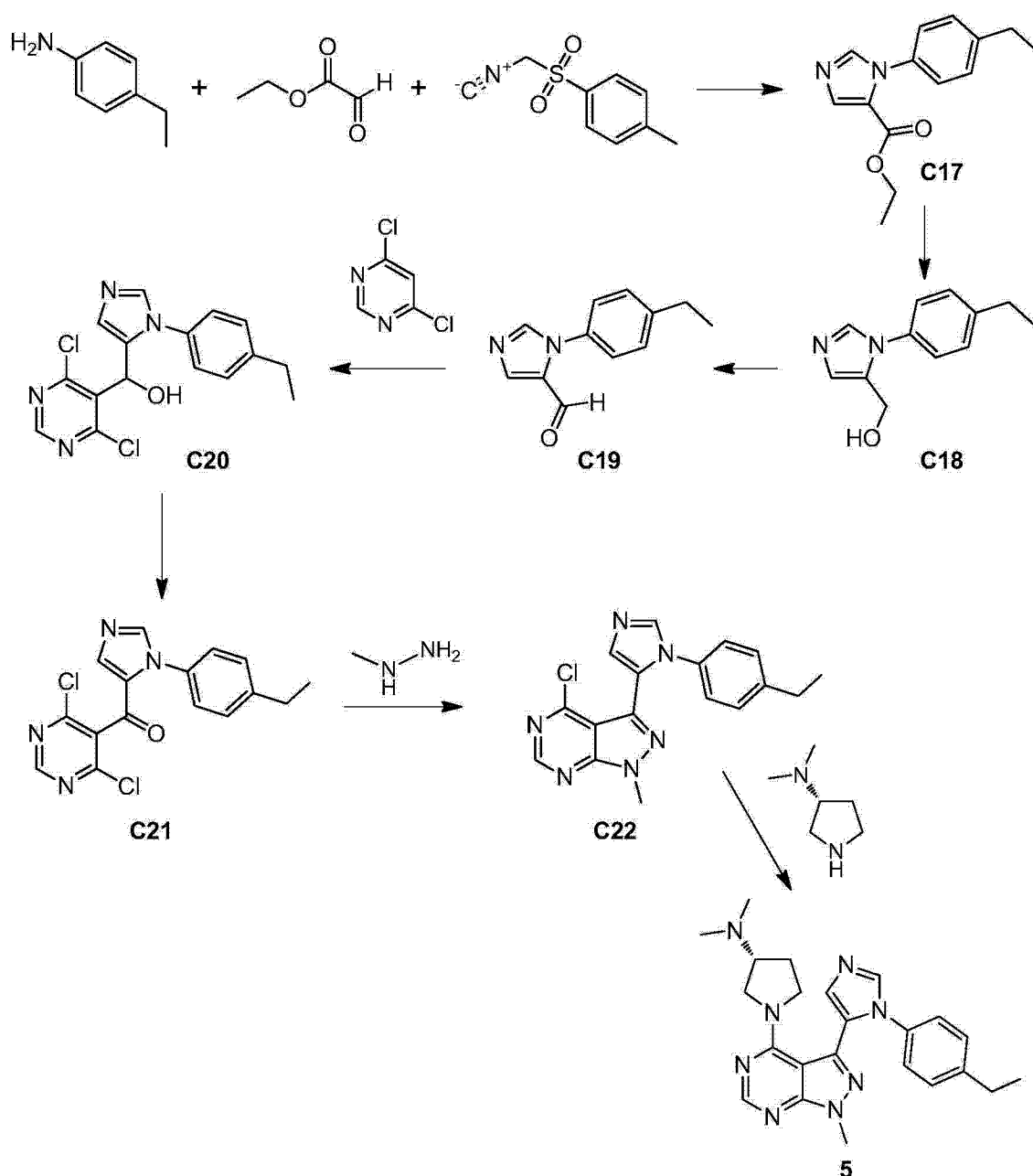
啉-2-基]-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶的合成

[0310] 将甲基肼 (98%, 0.254mL, 4.73mmol) 加入到 [4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯嘧啉-5-基]{1-甲基-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡唑-4-基}甲酮 (C16) (200mg, 0.473mmol) 在 1,4-二噁烷 (4mL) 中的溶液中, 将该反应混合物在室温搅拌 18 小时。真空除去溶剂后, 对残余物进行硅胶色谱, 得到产物, 为固体。收率: 120mg, 0.290mmol, 61%。LCMSm/z 415.0 (M+1)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 2.25-2.34 (m, 2H), 3.79-4.04 (br m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.12-8.16 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.77-8.79 (m, 1H)。

[0311] 实施例 5

[0312] (3R)-1-{3-[1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啉-4-基}-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[0313]



[0314] 步骤 1 : 1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (C17) 的合成

[0315] 将 4-乙基苯胺 (2.08mL, 16.6mmol) 和氧代乙酸乙酯 (50% 的甲苯溶液, 3.30mL, 16.6mmol) 在乙醇 (40mL) 中合并, 在室温搅拌 3 小时。加入碳酸钾 (5.75g, 41.6mmol) 和异氰基甲基 4-甲基苯基砒 (98%, 3.98g, 20.0mmol), 将该反应混合物回流加热 3 小时。冷却至室温后, 通过 C 盐过滤该反应混合物。真空浓缩滤液, 溶于乙酸乙酯, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。通过硅胶色谱法纯化 (梯度: 0% - 33% 乙酸乙酯的庚烷溶液), 得到产物, 为澄清棕色油状物, 静置时固化。收率: 3.03g, 12.4mmol, 75%。LCMS m/z 245.0 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.24 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.29 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 2.73 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.21 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.27 (br AB 四重峰, $J_{AB}=8.6\text{Hz}$, $\Delta v_{AB}=24\text{Hz}$, 4H), 7.66 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H)。

[0316] 步骤 2 : [1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-基] 甲醇 (C18) 的合成

[0317] 向 -78°C 的 1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (C17) (6.5g, 27mmol) 在四氢呋喃 (45mL) 中的溶液中加入氢化铝锂 (1M 的四氢呋喃溶液, 27mL, 27mmol), 将该反应混合物在 -78°C 搅拌 0.5 小时, 然后温热至室温, 再搅拌另外的 2 小时。加入饱和酒石酸钾水溶液, 以使反应停止。用乙酸乙酯 (10mL) 萃取水层, 用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤, 真空浓缩。使用硅胶色谱法纯化得到的淡黄色油状物 (梯度: 0% - 5% 在乙酸乙酯中的甲醇), 得到产物。收率: 3.8g, 18.8mmol, 70%。LCMS m/z 203.0 (M+1)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 2.73 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.35-2.53 (br s, 1H), 7.13-7.14 (br s, 1H), 7.35 (br AB 四重峰, $J_{AB}=8.5\text{Hz}$, $\Delta v_{AB}=27\text{Hz}$, 4H), 7.62 (br s, 1H)。

[0318] 步骤 3 : 1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-甲醛 (C19) 的合成

[0319] 用活化的氧化锰 (IV) (96%, 11.1g, 123mmol) 处理 [1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-基] 甲醇 (C18) (2.50g, 12.4mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 中的溶液, 将该混合物在室温搅拌 24 小时。然后通过 C 盐过滤该反应混合物, 用二氯甲烷洗涤滤垫。用硫酸镁干燥合并的滤液, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶色谱法进行纯化 (梯度: 30% - 80% 乙酸乙酯的庚烷溶液), 得到产物。收率: 1.8g, 9.0mmol, 73%。LCMS m/z 201.0 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.31 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 2.75 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H, 推定; 部分被溶剂峰掩盖), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.77 (dd, $J=0.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 9.76 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H)。

[0320] 步骤 4 : (4,6-二氯嘧啶-5-基) [1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-基] 甲醇 (C20) 的合成

[0321] 使用与对实施例 1 步骤 4 中合成 (4,6-二氯嘧啶-5-基) [1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基] 甲醇 (C4) 所述类似的方法将 1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-甲醛 (C19) 转化成产物, 黄色固体, 用 1:1 庚烷和乙酸乙酯的混合物洗涤, 得到产物。收率: 473mg, 1.35mmol, 74%。LCMS m/z 348.9 (M+1)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 2.73 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.27 (br s, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 4H), 7.69 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.68 (s, 1H)。

[0322] 步骤 5 : (4,6-二氯嘧啶-5-基) [1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-基] 甲酮 (C21) 的合成

[0323] 使用与对实施例 1 步骤 5 中合成 (4,6-二氯嘧啶-5-基) [1-甲基-5-(4-甲基苯

基)-1H-吡唑-4-基]甲酮(C5)所述类似的方法将(4,6-二氯嘧啶-5-基)[1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-基]甲醇(C20)转化成产物,除了用碳酸氢钠水溶液而不是氢氧化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层之外。在这种情况下不进行重结晶;得到产物,为固体。收率:701mg, 2.02mmol, 94%。

[0324] LCMS m/z 346.9 (M+1)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.31 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 2.75 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.30-7.36 (m, 4H), 7.61 (br s, 1H), 7.85 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.85 (s, 1H)。

[0325] 步骤6: 4-氯-3-[1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(C22)的合成

[0326] 将(4,6-二氯嘧啶-5-基)[1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-基]甲酮(C21) (136mg, 0.392mmol) 在乙腈(3mL)中的溶液加入到甲基胍(18.1mg, 0.393mmol)在乙腈(3mL)中的溶液中。添加吡啶(41mg, 0.52mmol)后,将该反应混合物在室温搅拌1小时,然后真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化(梯度:0%—20%乙酸乙酯的庚烷溶液),得到产物与回收的原料(35mg, 0.10mmol)。收率:81mg, 0.24mmol, 61%(82%, 基于回收的原料)。LCMS m/z 339.0 (M+1)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.21 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 2.62 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.11 (s, 3H), 7.11-7.15 (m, 4H), 7.52 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.73 (s, 1H)。

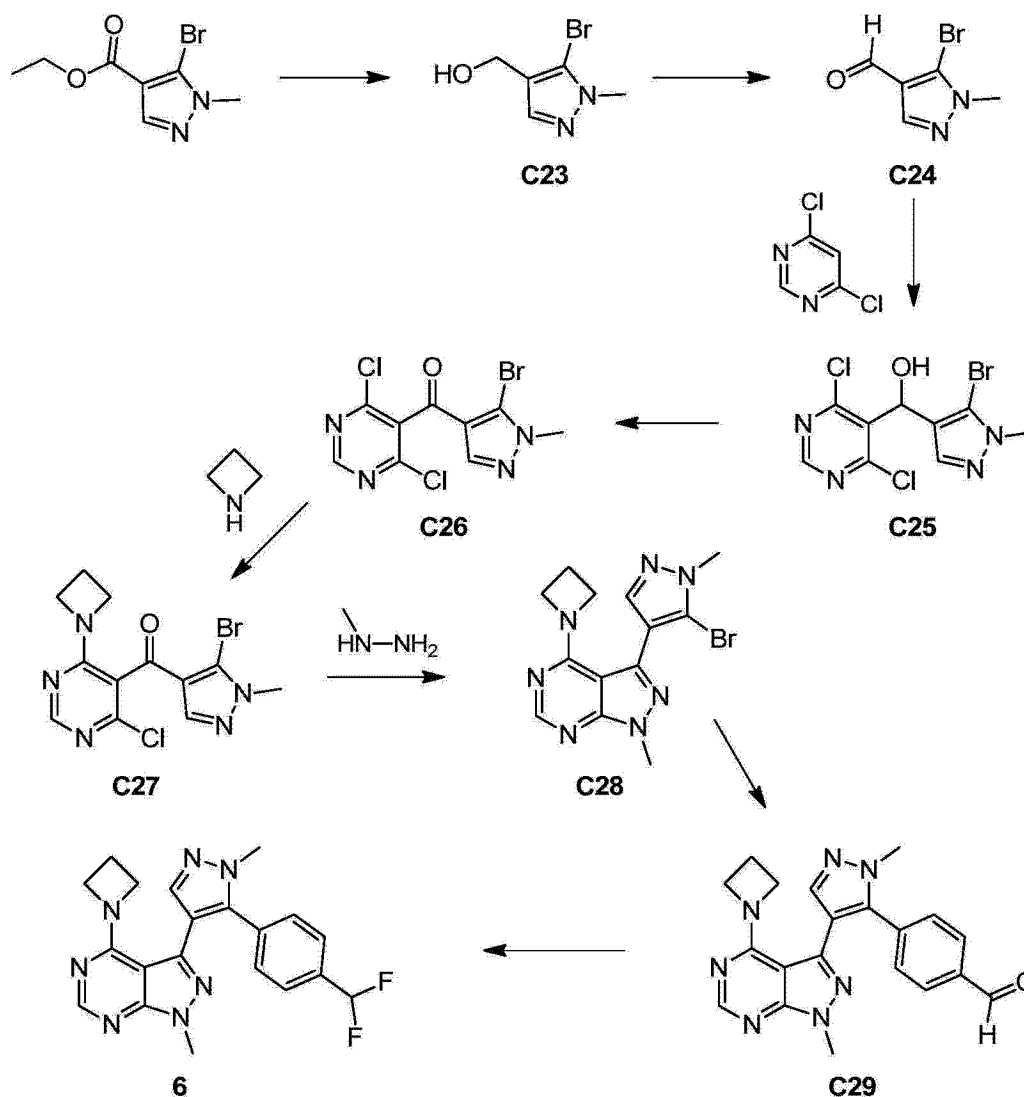
[0327] 步骤7: (3R)-1-{3-[1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(5)的合成

[0328] 将(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(12.4mg, 0.109mmol)和N,N-二异丙基乙胺(14.5mg, 0.109mmol)加入到4-氯-3-[1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(C22) (37mg, 0.11mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中,将该反应混合物在室温搅拌2小时。真空除去挥发性物质后,对残余物进行硅胶色谱(梯度:0%—15%乙酸乙酯的甲醇溶液),得到产物,为玻璃状物。收率:13mg, 0.031mmol, 28%。LCMS m/z 417.1 (M+1)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), 特征峰: δ 1.17 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 2.49-2.65 (m, 8H), 3.51-3.61 (br m, 1H), 3.72-3.81 (br m, 1H), 4.08 (s, 3H), 7.10 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H, 推定的;部分被溶剂峰掩盖), 7.40 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H)。

[0329] 实施例6

[0330] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-{5-[4-(二氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基}-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0331]



[0332] 步骤1:(5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇(C23)的合成

[0333] 在0℃用氢化二异丁基铝(1M的四氢呋喃溶液,18.9mL,18.9mmol)处理5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯2.00g,8.58mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液,将该混合物温热至室温,搅拌18小时。加入饱和酒石酸钾钠水溶液,持续搅拌4小时。用乙酸乙酯萃取水层,用硫酸镁干燥合并的有机层,过滤,减压浓缩。通过硅胶色谱法纯化(洗脱液:100:1乙酸乙酯/甲醇),得到产物。收率:1.63g,8.53mmol,99%。LCMS m/z 192.9(M+1)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 2.44(s, 1H), 3.84(s, 3H), 4.48(s, 2H), 7.51(s, 1H)。

[0334] 步骤2:5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(C24)的合成

[0335] 使用与对实施例5步骤3中合成1-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-5-甲醛(C19)所述类似的方法将(5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇(C23)转化成产物。在这种情况下不进行色谱。收率:1.46g,7.72mmol,92%。LCMS m/z 191.2(M+1)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.93(s, 3H), 7.96(s, 1H), 9.76(s, 1H)。

[0336] 步骤3:(5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(4,6-二氯嘧啶-5-基)甲醇(C25)的合成

[0337] 使用与对实施例1步骤4中合成(4,6-二氯嘧啶-5-基)[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]甲醇(C4)所述类似的方法将5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

(C24) 转化成产物。在这种情况下中不通过重结晶纯化产物,但使用根据色谱法纯化(洗脱液:10:1 庚烷/乙酸乙酯,然后 2:1 庚烷/乙酸乙酯)。收率:1.26g,3.73mmol,70%。LCMS m/z 339.1(M+1)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 2.4-3.0(v br s, 1H), 3.88(s, 3H), 6.36(s, 1H), 7.56(s, 1H), 8.74(s, 1H)。

[0338] 步骤4:(5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(4,6-二氯嘧啶-5-基)甲酮(C26)的合成

[0339] 将戴斯-马丁高碘烷(2.26g,5.33mmol)分部分加入到(5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(4,6-二氯嘧啶-5-基)甲醇(C25)(1.20g,3.55mmol)在氯仿(30mL)中的溶液中,将该混合物搅拌2小时。过滤后,真空浓缩滤液,用乙酸乙酯(300mL)稀释,用饱和亚硫酸氢钠水溶液(3×150mL)洗涤,用碳酸钠水溶液洗涤。用硫酸镁干燥有机层,减压浓缩。使用硅胶色谱法纯化(洗脱液:5:1 庚烷/乙酸乙酯)得到产物。收率:1.16g,3.45mmol,97%。LCMS m/z 337.1(M+1)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.97(s, 3H), 7.92(s, 1H), 8.90(s, 1H)。

[0340] 步骤5:[4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯嘧啶-5-基](5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(C27)的合成

[0341] 在 0℃ 将(5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)(4,6-二氯嘧啶-5-基)甲酮(C26)(1.14g,3.39mmol)与氮杂环丁烷(98%,0.212mL,3.08mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.645mL,3.70mmol)在乙腈(30mL)中合并。然后将该混合物温热至室温,搅拌18小时。真空除去挥发性物质后,通过硅胶色谱法纯化残余物(洗脱液:100:1 乙酸乙酯/甲醇),得到产物。收率:1.07g,3.00mmol,97%。LCMS m/z 356.2,358.2,360.2(M+1)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 2.25-2.36(m, 2H), 3.94(s, 3H), 3.96-4.09(br m, 4H), 7.85(br s, 1H), 8.37(s, 1H)。

[0342] 步骤6:的合成4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-(5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(C28)

[0343] 将甲基肼(98%,1.57mL,29.2mmol)和[4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯嘧啶-5-基](5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(C27)(1.04g,2.92mmol)在吡啶(15mL)中的混合物加热至 85℃ 16 小时。真空除去挥发性物质,使用硅胶色谱法纯化残余物(梯度:0.5%—5%在乙酸乙酯中的甲醇),得到产物,为固体。收率:960mg,2.76mmol,94%。LCMS m/z 348.3,350.2(M+1)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 2.25-2.34(m, 2H), 3.84-4.04(br m, 4H), 3.97(s, 3H), 4.05(s, 3H), 7.67(s, 1H), 8.39(s, 1H)。

[0344] 步骤7:4-{4-[4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基}苯甲醛(C29)的合成

[0345] 将4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-(5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(C28)(345mg,0.991mmol)、(4-甲酰基苯基)硼酸(163mg,1.09mmol)、四(三苯膦)钯(0)(11.6mg,0.0100mmol)和碳酸钠(210mg,1.98mmol)在乙醇(10mL)中合并。加入水(2mL),将该反应混合物在 100℃ 搅拌18小时。真空浓缩该反应混合物,用水稀释。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水层,用硫酸镁干燥合并的有机层,干燥,过滤,减压浓缩,进行硅胶色谱[梯度:0%—100%(90:5:5 乙酸乙酯/甲醇/三乙胺)的庚烷溶液]。得到产物,为具有一些杂质的混合物,不再进行纯化用于下一步。收率:270mg,0.723mmol,73%。APCI m/z 374.0(M+1)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD),仅产物峰: δ 2.25-2.34(m, 2H), 3.8-4.0(br m, 4H),

3.95(s, 3H), 3.96(s, 3H), 7.61(br d, J=8.2Hz, 2H), 7.76(s, 1H), 7.92(br d, J=8.4Hz, 2H), 8.16(s, 1H), 9.97(s, 1H)。

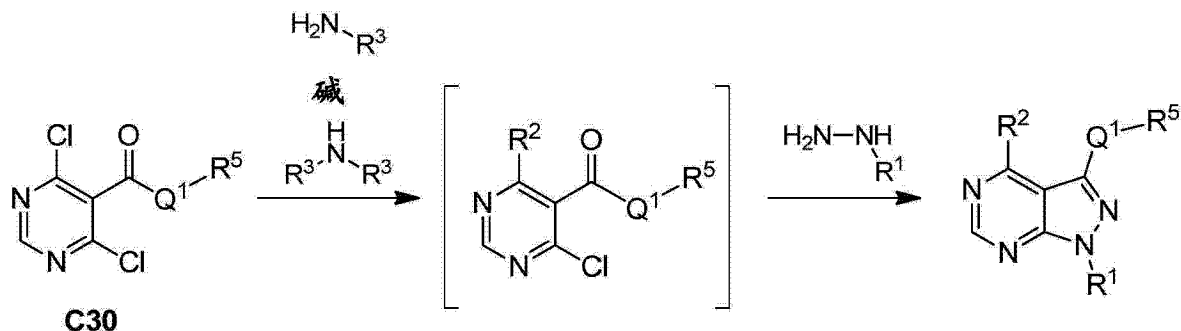
[0346] 步骤8:4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-{5-[4-(二氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基}-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶的合成

[0347] 将三氟化(二乙基氨基)硫(0.116mL, 0.885mmol)加入到4-{4-[4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基}苯甲醛(C29)(220mg, 0.589mmol)在二氯甲烷中的溶液中,将该反应混合物在室温搅拌18小时。再将另外的三氟化(二乙基氨基)硫(0.05mL, 0.4mmol)导入反应体系,持续搅拌1小时。将固体碳酸钠加入到该反应体系中,将得到的反应混合物直接上硅胶柱,进行色谱纯化[梯度:0%—100%(90:5:5 乙酸乙酯/甲醇/三乙胺)的庚烷溶液],得到产物,为白色固体。收率:130mg, 0.329mmol, 56%。LCMS m/z 396.5(M+1)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 2.24-2.34(m, 2H), 3.80-4.02(m, 4H), 3.93(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.75(t, J_{HF}=56.0Hz, 1H), 7.54(br AB四重峰, J_{AB}=8.3Hz, Δν_{AB}=15Hz, 4H), 7.74(s, 1H), 8.16(s, 1H)

[0348] 方法A

[0349] 通过胺加成、然后通过胍环化由(4,6-二氯嘧啶-5-基)酮类制备3-取代的1-R¹-取代的1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺类

[0350]

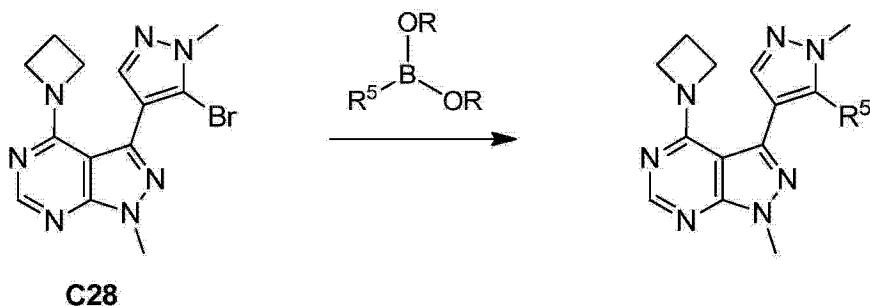


[0351] 将N,N-二异丙基乙胺(35.2 μL, 200 μmol)加入到包含4,6-二氯嘧啶C30在乙腈中的溶液(0.333M, 300 μL, 100 μmol)的小瓶中。然后加入必需的胺[H₂NR³或HN(R³)₂](0.333M, 300 μL, 100 μmol),封盖该反应混合物,在30℃振摇1.5小时。当认为反应完成时,正如通过LCMS确定的,加入适合的胍(NH₂NHR¹)(50 μL),然后再加入N,N-二异丙基乙胺(50 μL, 290 μmol),封盖该混合物,在70℃振摇16小时。当环化完成时,正如通过LCMS确定的,过滤该反应混合物,通过制备型HPLC、使用如下系统之一的适合的梯度纯化:a) Phenomenex Luna C18柱;流动相A:包含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:包含0.1%三氟乙酸的乙腈;b) Phenomenex Luna C18 AXIA柱;流动相A:20mM碳酸氢铵水溶液;流动相B:10%水的乙腈溶液。

[0352] 方法B

[0353] 通过Suzuki反应制备4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-(1-甲基-5-取代的-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶类

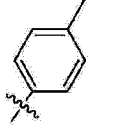
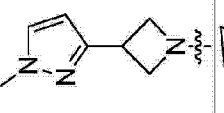
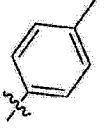
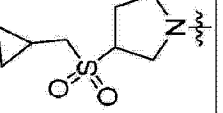
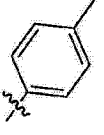
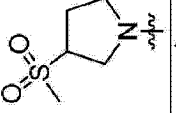
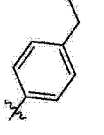
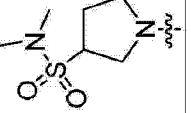
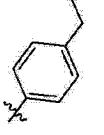
[0354]



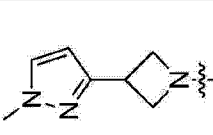
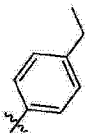
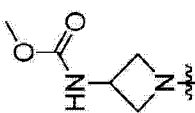
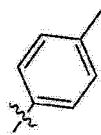
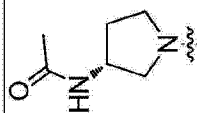
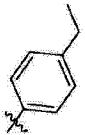
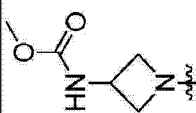
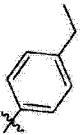
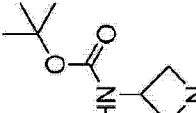
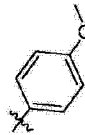
[0355] 向小瓶中加入适合的硼酸或硼酸酯 (150 μmol , 其中 R 各自是 H 或 C_{1-6} 烷基或 2 个 (OR) 基团, 其与它们所连接的 B 原子一起形成 5- 至 10- 元杂环, 其任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代) 在 1, 4- 二噁烷 (450 μL) 中的溶液。加入在脱气的 1, 4- 二噁烷 (0.167M, 450 μL , 75 μmol) 中的 4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-(5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 (C28), 然后加入碳酸钠 (15.9mg, 150 μmol)。然后加入水 (150 μL), 然后加入 [1, 1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II) (2.5mg, 3.8 μmol), 使氮气通过该溶液起泡约 1 分钟。封盖小瓶, 在 100 $^{\circ}\text{C}$ 振摇 16 小时。除去溶剂后, 通过制备型 HPLC、使用 Phenomenex Gemini C18 柱和由氢氧化铵水溶液 (pH 10) 和乙腈组成的适合的梯度进行纯化。

[0356] 使用与方法 A 或 B 或任一实施例 1-6 的合成所述的那些基本上类似的方法制备实施例 7-60。

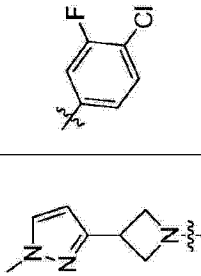
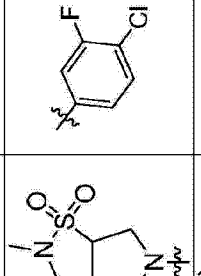
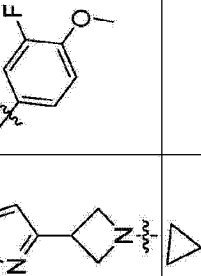
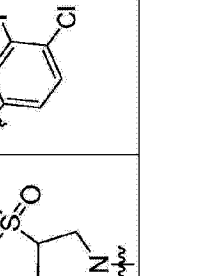
[0358]

9	Ex 1 ¹			4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啉	1.23(t, <i>J</i> =7.6Hz, 3H), 2.21-2.30(m, 2H), 2.64(q, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 3.78-4.01(br m, 4H), 3.92(s, 3H), 4.00(s, 3H), 7.23(br AB 四重峰, <i>J</i> _{AB} =8.4Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =36Hz, 4H), 7.67(s, 1H), 8.32(s, 1H); 374.2
10	方法 A ³			1-甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-4-[3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)氮杂环丁烷-1-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啉	1.05min ² ; 440.5
11	方法 A			4-{3-[(环丙基甲基)磺酰基]吡咯烷-1-基}-1-甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啉	1.31min ² ; 492.4
12	方法 A			3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-4-[3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啉	1.24min ² ; 466.4
13	方法 A			1-{3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啉-4-基}-N,N-二甲基吡咯烷-3-磺酰基	1.37min ² ; 495.4

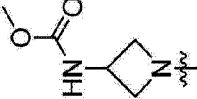
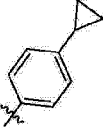
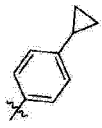
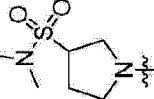
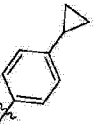
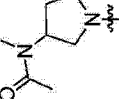
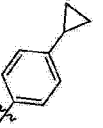
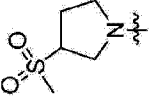
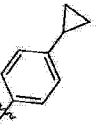
[0359]

14	方法 A ³			3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-4-[3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)氮杂环丁烷-1-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	1.17min ² ; 454.3
15	Ex 1 ⁴			甲基(1-[1-甲基-3-[1-甲基-5-(4-甲基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-基]氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸甲酯	2.35(s, 3H), 3.64-3.75(br m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.08-4.21(br m, 2H), 4.43-4.55(br m, 1H), 4.96-5.06(br m, 1H), 7.15-7.19(m, 2H), 7.23-7.27(m, 2H), 7.66(s, 1H), 8.34(s, 1H); 433.6
16	方法 A			<i>N</i> [(3 <i>R</i>)-1-[3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基]乙酰胺	1.01min ² ; 445.3
17	方法 A ⁴			甲基(1-[3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-基]氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸甲酯	1.17min ² ; 447.2
18	方法 A			(1-[3-[5-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-基]氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯	1.23min ² ; 491.3

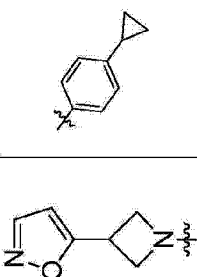
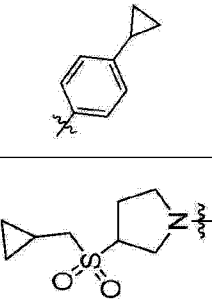
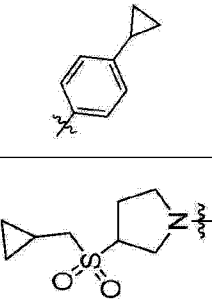
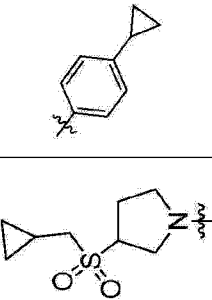
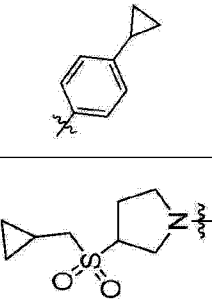
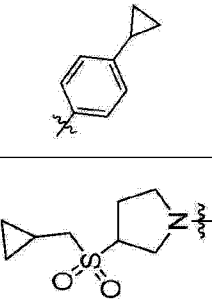
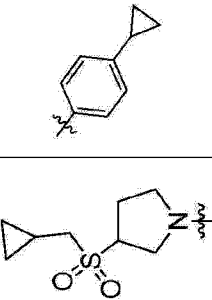
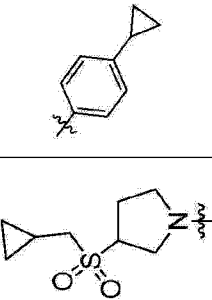
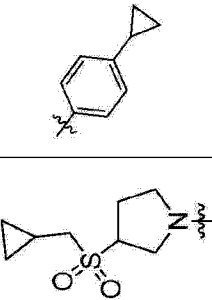
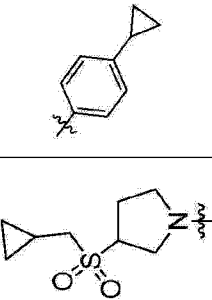
[0360]

19	Ex 1 ³		3-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-4-[3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)氮杂环丁烷-1-基]-1- <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	(特征峰) 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.09 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.10 (ddd, <i>J</i> =8.2, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.24–7.28 (m, 1H, 推定的; 部分被溶剂峰掩盖), 7.31 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> =8.2, 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H); 478.6, 480.6
20	方法 A		1-[3-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-基]- <i>N,N</i> -二甲基吡咯烷-3-磺酰胺	2.90 min ² ; 519
21	方法 A ³		3-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-4-[3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)氮杂环丁烷-1-基]-1- <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	2.514 min ² ; 474
22	方法 A		3-[5-(4-氯-3-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-4-[3-[(环丙基甲基)磺酰基]吡咯烷-1-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	2.966 min ² ; 530

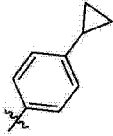
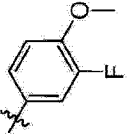
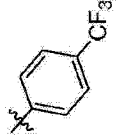
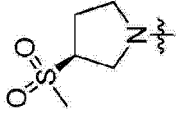
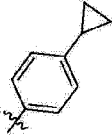
[0361]

23	Ex 1 ⁴			(1-[3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-基]氮杂环丁烷-3-基)氧基甲酸甲酯	0.67-0.72 (m, 2H), 0.97-1.02 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 1H), 3.62-3.76 (br m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.07-4.21 (br m, 2H), 4.43-4.55 (br m, 1H), 4.97-5.07 (br m, 1H), 7.04 (br d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.25 (br d, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); 459.7
24	方法 A			(3 <i>R</i>)-1-[3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-基]- <i>N</i> , <i>N</i> -二甲基吡咯烷-3-胺, 三氟乙酸盐	2.425min ⁺ ; 443
25	方法 A			1-[3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-基]- <i>N</i> , <i>N</i> -二甲基吡咯烷-3-磺酰胺	2.905min ⁺ ; 507
26	方法 A			<i>N</i> -(1-[3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基)- <i>N</i> -甲基乙酰胺	2.649min ⁺ ; 471
27	Ex 1			3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-4-[3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	0.65-0.70 (m, 2H), 0.95-1.00 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.45-3.74 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.01 (br d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.25 (br d, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); 478.6

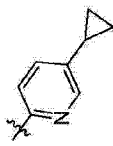
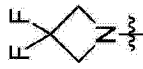
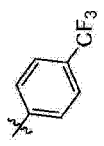
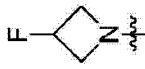
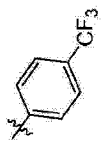
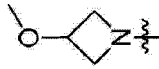
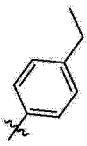
[0362]

28	方法 A ⁶			3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-4-[3-(1,2-噁唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻唑	2.845min ⁵ ; 453
29	方法 A			4-[3-[(环丙基甲基)磺酰基]吡咯烷-1-基]-3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻唑	2.973min ⁵ ; 518
30	方法 A			3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-4-(吡咯烷-1-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻唑	2.453min ⁵ ; 400
31	方法 A			<i>N</i> -[(3 <i>R</i>)-1-{3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-基}-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻唑-4-基]吡咯烷-3-基]乙酰胺	2.305min ⁵ ; 457
32	Ex 1 ³			3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-4-[3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)氮杂环丁烷-1-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻唑	(特征峰) 0.67-0.72 (m, 2H), 0.96-1.02 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.10 (d, <i>J</i> =2.2Hz, 1H), 7.02 (br d, <i>J</i> =8.1Hz, 2H), 7.23 (br d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> =2.2Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); 466.7

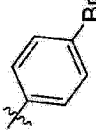
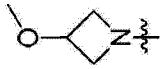
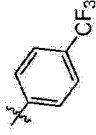
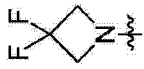
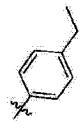
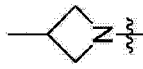
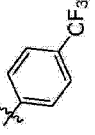
[0363]

33	Ex 1			4-(氯杂环丁烷-1-基)-3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	(特征峰) 0.66-0.71 (m, 2H), 0.94-1.00 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.03 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.23 (br d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); 386.1
34	Ex 1 ¹			4-(氯杂环丁烷-1-基)-3-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	2.23-2.32 (m, 2H), 3.76-4.04 (br m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.93 (dd, <i>J</i> =8.6, 8.6 Hz, 1H), 7.08 (ddd, <i>J</i> =8.4, 2.2, 1.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> =1.8, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H); 394.1
35	Ex 1			4-(氯杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-[1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	2.22-2.31 (m, 2H), 3.78-4.03 (br m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.57 (br AB 四重峰, <i>J</i> _{AB} =8.1 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =44 Hz, 4H), 7.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H); 414.4
36	Ex 1 ⁸			3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-4-[(3 <i>S</i>)-3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	0.65-0.70 (m, 2H), 0.95-1.01 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.45-3.74 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.01 (br d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.25 (br d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); 478.6

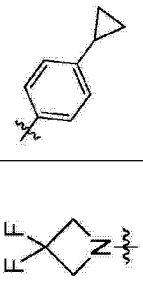
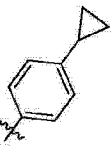
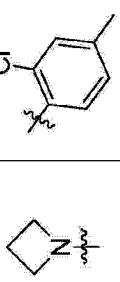
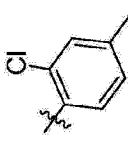
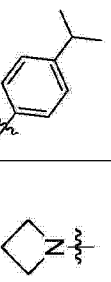
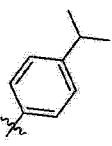
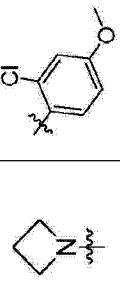
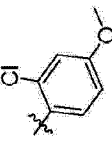
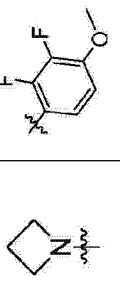
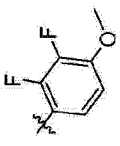
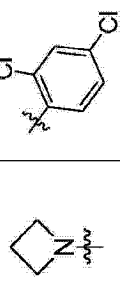
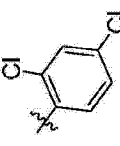
[0364]

37	Ex 4			4-(氯杂环丁烷-1-基)-3-[5-(5-环丙基吡啶-2-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啶	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 0.70-0.75 (m, 2H), 1.01-1.07 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 2H), 3.74-3.96 (br m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> =8.2Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> =8.2, 2.3Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> =2.2Hz, 1H), 387.2
38	Ex 1			4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-[1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啶	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.20 (br dd, <i>J</i> =12.3, 12.1, 4H), 7.66 (br AB 四重峰, <i>J</i> _{AB} =8.2Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =35Hz, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.32 (s, 1H); 450.5
39	Ex 1			4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-[1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啶	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 3.81-3.96 (br m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.11-4.27 (br m, 2H), 5.17-5.37 (m, 1H), 7.66 (br AB 四重峰, <i>J</i> _{AB} =8.4Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =34Hz, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.24 (s, 1H); 432.4
40	Ex 1 ¹			3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啶	1.19 (t, <i>J</i> =7.6Hz, 3H), 2.61 (q, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.64-3.83 (br m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.91-4.08 (br m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.08-4.14 (m, 1H), 7.19 (br AB 四重峰, <i>J</i> _{AB} =8.2Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =34Hz, 4H), 7.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H); 404.2

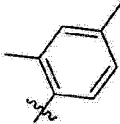
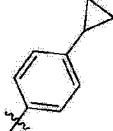
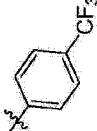
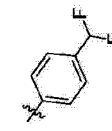
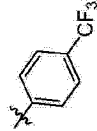
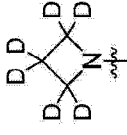
[0365]

41	Ex 1			4-(氯杂环丁烷-1-基)-3-[5-(4-溴苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	2.21-2.31(m, 2H), 3.76-4.00(br m, 4H), 3.90(s, 3H), 3.99(s, 3H), 7.24(br d, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.50(br d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.68(s, 1H), 8.33(s, 1H); 424.5
42	Ex 1			4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-[1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 3.25(s, 3H), 3.58-3.77(br m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.97-4.13(br m, 2H), 4.14-4.20(m, 1H), 7.64(br AB 四重峰, <i>J</i> _{AB} =8.2Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =37Hz, 4H), 7.77(s, 1H), 8.18(br s, 1H); 444.3
43	Ex 1 ¹			4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	1.22(t, <i>J</i> =7.6Hz, 3H), 2.63(q, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 4.04(s, 3H), 4.13(br dd, <i>J</i> =12.1, 12.1Hz, 4H), 7.21(br AB 四重峰, <i>J</i> _{AB} =8.3Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =25Hz, 4H), 7.70(s, 1H), 8.38(s, 1H); 410.2
44	Ex 2			1-甲基-4-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-3-[1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 1.17(d, <i>J</i> =6.9Hz, 3H), 2.65-2.78(m, 1H), 3.34-3.54(br m, 2H), 3.94(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.86-4.11(br m, 2H), 7.65(br AB 四重峰, <i>J</i> _{AB} =8.2Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =39Hz, 4H), 7.76(s, 1H), 8.16(s, 1H); 428.5

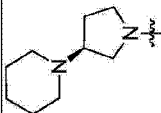
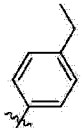
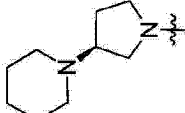
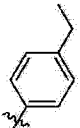
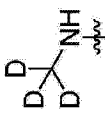
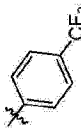
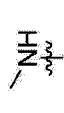
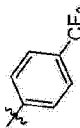
[0366]

45	Ex 1			3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啶	0.66-0.71(m, 2H), 0.95-1.01(m, 2H), 1.82-1.90(m, 1H), 3.93(s, 3H), 4.04(s, 3H), 4.09-4.18(m, 4H), 7.03(br d, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.21(br d, <i>J</i> =8.3Hz, 2H), 7.69(s, 1H), 8.38(s, 1H); 422.6
46	方法 B			4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(2-氯-4-甲基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啶	2.729min [±] ; 394
47	方法 B			4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-[1-甲基-5-[4-(丙-2-基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啶	2.635min [±] ; 388
48	方法 B			4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啶	2.492min [±] ; 410
49	方法 B			4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啶	2.444min [±] ; 412
50	方法 B			4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(2,4-二氯苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]噻啶	2.65min [±] ; 414

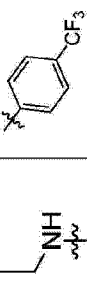
[0367]

51	方法 B			4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[5-(2,4-二甲基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	2.551min ⁺ ; 374
52	Ex 1 ¹			3-[5-(4-环丙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]- <i>N,N</i> ,1-三甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺	0.62-0.68(m, 2H), 0.92-0.99(m, 2H), 1.80-1.88(m, 1H), 2.81(s, 6H), 3.88(s, 3H), 4.00(s, 3H), 7.04(br AB 四重峰, J_{AB} =8.2Hz, $\Delta \nu_{AB}$ =53Hz, 4H), 7.71(s, 1H), 8.26(s, 1H); 374.6
53	Ex 5			<i>N,N</i> ,1-三甲基-3-[1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 2.81(s, 6H), 3.95(s, 3H), 3.98(s, 3H), 7.50(br d, J =8.1Hz, 2H), 7.66(br d, J =8.1Hz, 2H), 7.79(s, 1H), 8.15(s, 1H); 402.5
54	Ex 6			3-[5-[4-(二氟甲基)苯基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 3.81-3.98(br m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.11-4.26(m, 2H), 5.17-5.37(br m, 1H, J_{HF} =57Hz), 6.75(t, J_{HF} =56.0Hz, 1H), 7.54(br AB 四重峰, J_{AB} =8Hz, $\Delta \nu_{AB}$ =14Hz, 4H), 7.76(s, 1H), 8.23(s, 1H); 414.5
55	Ex 5 ⁹			4-([² H] ₄ 氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-3-[1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 3.94(br s, 6H), 7.65(br AB 四重峰, J_{AB} =8.1Hz, $\Delta \nu_{AB}$ =35Hz, 4H), 7.75(s, 1H), 8.16(s, 1H); 420.6

[0368]

56	方法 A			3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-4-[(3 <i>S</i>)-3-(哌啶-1-基)吡咯烷-1-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶	0.66min ² ; 471.45
57	Ex 5 ¹⁰			3-[5-(4-乙基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1-甲基-4-[(3 <i>S</i>)-3-(哌啶-1-基)吡咯烷-1-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶, 甲酸盐	1.20(t, <i>J</i> =7.5Hz, 3H), 1.51-1.63(br m, 2H), 1.77-1.91(br m, 4H), 2.15-2.32(br m, 2H), 2.56-2.73(br m, 4H), 2.78-2.96(br m, 2H), 3.15-3.26(br m, 1H), 3.31-3.47(br m, 2H), 3.53-3.72(br m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.04(s, 3H), 7.14(br d, <i>J</i> =8Hz, 2H), 7.23-7.28(m, 2H, 推定的; 部分被溶剂峰掩盖), 7.69(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.32(s, 1H); 471.3
58	Ex 5			1-甲基- <i>N</i> -[¹⁸ F] 甲基-3-[1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1- <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 3.94(s, 3H), 3.95(s, 3H), 7.56(br d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.70(br d, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.79(s, 1H), 8.20(s, 1H); 391.2
59	Ex 1 ¹			<i>N</i> ,1-二甲基-3-[1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1- <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺	3.00(d, <i>J</i> =4.9Hz, 3H), 3.96(s, 3H), 3.97(s, 3H), 5.14-5.22(br q, <i>J</i> =5Hz, 1H), 7.51-7.56(m, 2H), 7.65-7.69(m, 2H), 7.80(s, 1H), 8.41(br s, 1H); 388.1

[0369]

60	Ex 1 ¹		N-乙基-1-甲基-3-([1-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡唑-4-基]-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺	1. 17 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.97 (s, 6H), 5.16-5.24 (m, 1H), 7.54 (br d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.67 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H); 402.1
----	-------------------	---	---	---

1. 在这种情况下, 最终步骤在微波条件下进行。

2. HPLC 条件: 柱: Agilent Prep-C18 scalar, 4.6 × 50 mm, 5 μm; 流动相 A: 10 mM 碳酸氢铵, pH 8.2; 流动相 B: 乙腈; 梯度: 0% - 100% B, 2.4 min (线性梯度); 流速: 3.75 mL/min。

3. 使用与 A. B. Dounay 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 1159-1163 所述类似的化学方法将 1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-甲酸转化成 3-[(2*E*)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。与甲基胍反应得到必需的吡唑取代基, 用三氟乙酸脱保护, 得到 3-(氮杂环丁烷-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑。

4. 通过三-步法将 1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷-3-醇转化成 1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷-3-胺: 甲磺酰化, 然后用叠氮化钠置换, 用三苯腈还原得到的叠氮化物。使用氯甲酸甲酯的氯基甲酸酯形成后, 通过用氯化钙氢化脱保护得到必需的氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸甲酯。

5. HPLC 条件: 柱: Welch XB-C18 2.1 × 50 mm, 5 μm; 流动相 A: 0.0375% 三氟乙酸水溶液; 流动相 B: 0.01875% 三氟乙酸的乙腈溶液; 梯度: 1% - 5% B, 0.60 分钟, 然后 5% - 100% B, 3.40 分钟; 流速: 0.8 mL/min。

6. 使 3-[(2*E*)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (参见脚注 3) 与羧基胺反应, 得到 3-(1,2-噁唑-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。用三氟乙酸脱保护, 得到必需的 5-(氮杂环丁烷-3-基)-1,2-噁唑。

7. HPLC 条件: 柱: Welch XB-C18 2.1 × 50 mm, 5 μm; 流动相 A: 0.0375% 三氟乙酸水溶液; 流动相 B: 0.01875% 三氟乙酸的乙腈溶液; 梯度: 10% B, 0.50 分钟, 然后 10% - 100% B, 3.50 分钟; 流速: 0.8 mL/min。

8. 临时指定绝对立体化学。

9. 甲磺酸 1-(二苯基甲基) (H₂) 氮杂环丁烷-3-基酯由 2-[氯 (H₂) 甲基] (H₂) 环氧乙烷使用 M. E. Jung 和 Y. M. Choi, J. Org. Chem. 1991, 56, 6729-6730 的化学方法制备。通过用硼烷化钠在 N,N-二甲基甲酰胺中在升温下处理置换甲磺酸酯部分, 得到 1-(二苯基甲基) (H₂) 氮杂环丁烷, 脱保护, 得到必需的 (2,2,3,3,4,4-²H₆) 氮杂环丁烷。

10. 该化合物作为甲酸盐得到, 因为最终纯化使用由水和包含 0.225% 甲酸的乙腈组成的 HPLC 梯度系统进行。

[0370] 实施例 AA : PDE2 测定和数据

[0371] 式 I 的化合物 (包括任一式 Ia、Ib 或 Ic 的化合物) 用于调节或抑制 PDE2 活性。

在一些实施方案中,与其他 PDE 受体亚型相比,本发明的化合物是 PDE2 的选择性调节剂或抑制剂。因此,本发明的这些化合物用于预防和 / 或治疗哺乳动物优选人的中枢神经系统疾病或病症,例如认知障碍、精神分裂症和痴呆。

[0372] 本文所用的术语“抑制 PDE2”是指 PDE2 活性的预防、阻止或治疗性显著降低。本领域技术人员能够确定化合物是否抑制 PDE2 活性。例如,可以便利地用于评价抑制的测定法可以在 2006 年 7 月 13 日公布的美国专利申请公开号 US2006/0154931 (USSN11/326, 221) 找到。一般而言,将物质视为有效地抑制 PDE2 活性,条件是它具有低于或约为 $10\ \mu\text{M}$ 、优选低于或约为 $0.1\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 。

[0373] 例如,可以通过比较物质抑制 PDE2 活性的能力与其抑制来自其他 PDE 家族的 PDE 酶的能力鉴定“选择性 PDE2 抑制剂”。例如,可以测定物质抑制 PDE2 活性和 PDE1A、PDE1B、PDE1C、PDE3A、PDE3B、PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D、PDE5、PDE6、PDE7、PDE8、PDE9、PDE10 和 PDE11 活性的能力。在一个实施方案中,选择性 PDE2 抑制剂是本发明的化合物,其具有抑制 PDE2 的 K_i , 低于该物质具有抑制任一其他 PDE 酶的 K_i 或约为其十分之一,即该化合物以约十分之一的浓度将 PDE2 活性抑制到与抑制任意其他 PDE 酶所需浓度的相同程度或低于该浓度。

[0374] 通过 SPA 技术测定重组人 PDE2A3 抑制

[0375] 在本测定中,使用改良自 Amersham TRK7100 说明 (GE Healthcare, Arlington Heights, IL, USA) 的 $[^3\text{H}]$ -cGMP 闪烁逼近分析法 (SPA) 测定测试物质对人全长 PDE2A3 酶的活性。使用用于这种标记 (抗 -FLAG M2, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) 的标准亲和纯化方法从 sf21 昆虫细胞的 FLAG 纯化中得到 PDE2A3 蛋白质。简言之,使用 PDE SPA 硅酸钪珠 (Perkin Elmer RPNQ0024 ;PerkinElmer, Inc., Waltham, MA, USA) 进行 SPA 测定,所述 PDE SPA 硅酸钪珠与环核苷酸 cGMP 相比优先结合线性核苷酸 GMP。使用 Wallac MicroBeta 闪烁计数器检测 ^3H -GMP 产物。根据总时间选择反应时间,其中 10-20% 的底物被酶水解。

[0376] 使用 PDE2- 选择性文献化合物赤型 -9-(2- 羟基 -3- 壬基) 腺嘌呤 (EHNA) 和 BAY60-7550 作为对照品验证测定,然后测试本发明有代表性的化合物 (Podzuweit 等人, Isozyme selective inhibition of cGMP-stimulated cyclic nucleotide phosphodiesterases by erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine, Cell Signal, 7(7) : 733-8, 1995, Boess 等人, Inhibition of phosphodiesterase 2 increases neuronal cGMP, synaptic plasticity and memory performance, Neuropharmacology, 47(7) : 1081-92, 2004)。得到的 IC_{50} 值在文献值的 3X 范围内, EHNA, $1.7\ \mu\text{M}$, BAY60-7550, $4.66\ \mu\text{M}$ 。根据浓度 - 效应曲线、通过非线性回归确定化合物抑制 PDE 活性的相应的 IC_{50} 值。

[0377] 表 2

[0378]

实施例 编号	PDE2A3 IC ₅₀ (nM) 或%抑制; 除非另有指示, 否则是 2-5 次测定的几何平均值
实施例 1	<6.79
实施例 2	在 316nM ^a 31%抑制
实施例 3	<1.31
实施例 4	9.54
实施例 5	131 ^a
实施例 6	5.25
实施例 7	<5.84
实施例 8	3.16
实施例 9	1.64 ^b
实施例 10	6.33
实施例 11	4.29
实施例 12	7.08
实施例 13	3.10
实施例 14	4.47
实施例 15	9.89
实施例 16	9.87

[0379]

实施例 17	5.48
实施例 18	9.34
实施例 19	<2.87
实施例 20	3.59
实施例 21	9.47
实施例 22	9.89
实施例 23	<2.11
实施例 24	5.37
实施例 25	2.70
实施例 26	5.14
实施例 27	2.98
实施例 28	4.25
实施例 29	2.47
实施例 30	5.63
实施例 31	1.52
实施例 32	2.58
实施例 33	3.41
实施例 34	<8.44
实施例 35	1.67 ^b
实施例 36	1.43 ^b
实施例 37	8.93
实施例 38	5.55
实施例 39	6.44
实施例 40	3.50
实施例 41	4.20
实施例 42	8.60
实施例 43	7.43
实施例 44	6.83
实施例 45	5.89
实施例 46	6.27
实施例 47	2.16

[0380]

实施例 48	5.39
实施例 49	9.01 ^a
实施例 50	9.72
实施例 51	7.23
实施例 52	4.36
实施例 53	1.06 ^a
实施例 54	7.95 ^a
实施例 55	1.48
实施例 56	在 316nM ^a 41%抑制
实施例 57	N. D. ^c
实施例 58	27.0
实施例 59	13.7
实施例 60	126

[0381] a. 单一测定

[0382] b. 7-8 次测定的几何平均值

[0383] c. 未测定

[0384] 实施例 BB :CYP3A 测定和数据

[0385] 验证的 CYP3A 测定例如描述在 Walsky 和 Obach, "Validated Assays For Human Cytochrome P450 Activities," Drug Metabolism And Disposition, Vol. 32, No6, pp647-660, 2004 中的那些可以用于测定式 Id 的化合物的 CYP3A4IC₅₀ 和 CYP3A5IC₅₀。进行使用式 Id 的化合物进行化学抑制表型化的实际方法, 即两 - 步时间 - 依赖性失活动力学评价。由于式 Id 的化合物使 CYP3A4 在短时间期限内失活至 IC₈₅ 的能力, 所以对具有低清除率的化合物还可以利用另外的非 - 未稀释方法 (参见下文), 但需要评价 CYP3A5 对其代谢的贡献。时间依赖性实验由 3 个步骤组成, 1 个使用式 Id 的化合物和媒介物对照品以建立活性基准点, 且最终 1 个使用酮康唑 [CAS 编号 :65277-42-1 ; 化学名 : 1-[4-(4-[(2R, 4S)-2-(2, 4-二氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基甲基)-1, 3-二氧戊环-4-基]甲氧基}苯基)哌嗪-1-基]乙-1-酮] 作为竞争性全 - CYP3A 抑制剂。就式 Id 的化合物和媒介物步骤而言, 评价的第一步由失活反应组成, 其中将来自 CYP3A5 基因型化的 (即 CYP3A5*1/*1、*1/*3、*3/*3) 单一供体的人肝微粒体或采集自多个个体供体的肝微粒体加入到式 Id 的化合物或媒介物中。在 37°C 预温育 5 分钟以达到平衡后, 用 0.01mL 10mM NADPH 再生系统 (终浓度 :5mM 葡萄糖 -6- 磷酸、1mM NADP⁺ 和 1U/mL 葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶, 在 100mM 磷酸钾缓冲液中, 在 1mM MgCl₂ ; 或 1mM NADPH 的存在下) 启动失活反应, 递送至式 Id 的化合物和媒介物对照品。温育 5 分钟后, 取来自失活或媒介物对照的等分部分, 加入到 CYP3A 底物中用于活性测定。为了建立测试化合物的基线 CYP3A 贡献, 将酮康唑用作竞争性全 - 抑制剂。然后将其与 CYP3A4 特异性抑制剂结果比较, 其中将差异推定为剩余的未受影

响的 CYP3A5 活性。类似的方法还用于测试在未稀释的失活反应中式 Id 的化合物具有低测试化合物清除率的能力。在酮康唑研究中,将 100 μ M 酮康唑导入 CYP3A5 基因型化单一供体 HLMs 的肝微粒体和 CYP3A 底物,5 分钟预温育后,将 NADPH 再生系统或 NADPH 加入以启动反应。通过监测 CYP3A 底物消耗和 / 或其代谢物生成测定活性。

[0386] 表 3

[0387]

实施例 编号	CYP3A4 IC ₅₀ (μ M); 咪达唑仑	CYP3A5 IC ₅₀ (μ M); 咪达唑仑	选择性 倍数
2	0.06532	9.692	148
56	0.03972	3.468	87

[0388] 表 4

[0389]

实施例 编号	CYP3A4 IC ₅₀ (μ M); 睾丸激素	CYP3A5 IC ₅₀ (μ M); 睾丸激素	选择性 倍数
2	0.122	20.93	172
56	0.07106	6.965	98

[0390] 除本文所述的那些外,本发明的不同的变型对本领域技术人员而言从上述描述中显而易见。这种变型也预以属于本发明的范围。将本申请中引述的参考文献(包括全部专利、专利申请、期刊论文、教科书和任意其他公开文献)各自完整地引入本文参考。