



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105102461 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201380048224. 3

(22) 申请日 2013. 09. 16

(30) 优先权数据

61/702005 2012. 09. 17 US

61/702371 2012. 09. 18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 03. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/069173 2013. 09. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/041175 EN 2014. 03. 20

(71) 申请人 艾伯维德国有限两合公司

地址 德国威斯巴登

申请人 艾伯维公司

(72) 发明人 H. 格内斯特 M. 奥克泽

K. 德雷舍尔 C. 雅各布 M. 托伦特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 周齐宏 吕彩霞

(51) Int. Cl.

C07D 491/04(2006. 01)

C07D 495/04(2006. 01)

C07D 498/04(2006. 01)

A61K 31/502(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

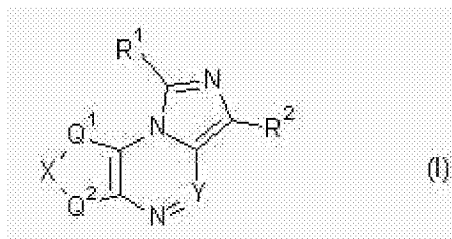
权利要求书5页 说明书41页

(54) 发明名称

新的磷酸二酯酶 10A 型的抑制剂化合物

(57) 摘要

本发明涉及式 I 化合物、其 N-氧化物、互变异构体、前药和药学上可接受的盐，

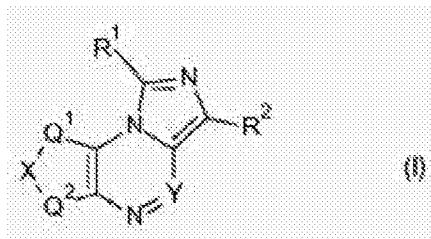


其中，在式

(I)

I 中变量 X、Y、Q¹、Q²具有以下含义：X 为 C-R³或 N；Q¹为 S 或 O 及 Q²为 C-R⁴或 N 及 Q²经双键与 X 连接而 Q¹经单键与 X 连接；或 Q²为 S 或 O 及 Q¹为 C-R⁴或 N 及 Q¹经双键与 X 连接而 Q²经单键与 X 连接；Y 为 C-R⁵或 N；其中，在式 I 中变量 R¹、R²、R³、R⁴及 R⁵如权利要求中所定义。式 I 化合物、其 N-氧化物、互变异构体、前药和药学上可接受的盐是磷酸二酯酶 10A 型抑制剂，和涉及其用于制造药物的用途，且因此其适用于治疗或控制选自神经病症和精神病症的医学病症，适用于改善与这些病症有关的症状和适用于降低这些病症的风险。

1. 式 I 化合物,



其中,在式 I 中变量 X、Y、Q¹、Q²、R¹及 R²具有以下含义:

X 为 C-R³或 N;

Q¹为 S 或 O 和 Q²为 C-R⁴或 N 和 Q²经双键与 X 连接而 Q¹经单键与 X 连接;或

Q²为 S 或 O 和 Q¹为 C-R⁴或 N 和 Q¹经双键与 X 连接而 Q²经单键与 X 连接;

Y 为 C-R⁵或 N;

R¹选自氢、卤素、氰基、硝基、R¹¹、OH、OR¹²、S(O)_qR¹³、C(O)H、C(O)R¹⁴、C(O)OH、C(O)OR¹⁵、OC(O)R¹⁶、Y¹-NR¹⁷R¹⁸、Y¹-N(R¹⁹)-Y³-NR¹⁷R¹⁸、Y¹-N(R¹⁹)-Y²-R^{15a}和基团 Z¹-Ar¹;

R²选自氢、卤素、氰基、硝基、R²¹、OH、OR²²、S(O)_qR²³、C(O)H、C(O)R²⁴、C(O)OH、C(O)OR²⁵、OC(O)R²⁶、Y¹-NR²⁷R²⁸、Y¹-N(R²⁹)-Y³-NR²⁷R²⁸、Y¹-N(R²⁹)-Y²-R^{25a}和基团 Z²-Ar²;

条件是 R¹和 R²中至少一个不为氢;

R³选自氢、卤素、氰基、硝基、R³¹、OR³²、S(O)_qR³³、C(O)H、C(O)R³⁴、C(O)OH、C(O)OR³⁵、OC(O)R³⁶、Y¹-NR³⁷R³⁸、Y¹-N(R³⁹)-Y³-NR³⁷R³⁸、Y¹-N(R³⁹)-Y²-R^{35a}和基团 Z³-Ar³;

R⁴选自氢、卤素、氰基、硝基、R⁴¹、OR⁴²、S(O)_qR⁴³、C(O)H、C(O)R⁴⁴、C(O)OH、C(O)OR⁴⁵、OC(O)R⁴⁶、Y¹-NR⁴⁷R⁴⁸、Y¹-N(R⁴⁹)-Y³-NR⁴⁷R⁴⁸、Y¹-N(R⁴⁹)-Y²-R^{45a}和基团 Z⁴-Ar⁴;

R⁵选自氢、卤素、氰基、硝基、R⁵¹、OR⁵²、S(O)_qR⁵³、C(O)H、C(O)R⁵⁴、C(O)OH、C(O)OR⁵⁵、OC(O)R⁵⁶、Y¹-NR⁵⁷R⁵⁸、Y¹-N(R⁵⁹)-Y³-NR⁵⁷R⁵⁸、Y¹-N(R⁵⁹)-Y²-R^{55a}和基团 Z⁵-Ar⁵;

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵和 R⁵⁶彼此独立地选自 C₁-C₈-烷基、C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基、C₃-C₈-环烷基、C₅-C₈-环烯基、C₃-C₈-环烷基-C₁-C₄-烷基,其中前述 6 种取代基可未被取代,部分或完全卤代或带有 1、2 或 3 个基团 R^y,和 C 连接 5-至 8-元杂环基,其为饱和或部分不饱和的且具有作为环成员的 1 或 2 个杂原子基团,该杂原子基团选自 O、N、S、S(O)、S(O)₂或 N-R^x,其中杂环基为未取代的或带有 1、2、3 或 4 个基团 R^{yy};

R¹⁷与 R¹⁸彼此独立地选自氢、三-C₁-C₄-烷基甲硅烷基、C₁-C₈-烷基、C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基、C₃-C₈-环烷基、C₅-C₈-环烯基、C₃-C₈-环烷基-C₁-C₄-烷基,其中前述 6 种取代基可未被取代,部分或完全卤代或带有 1、2 或 3 个基团 R^y,C₁-C₈-烷基羰基、C₁-C₄-卤代烷基羰基、C₁-C₈-烷基磺酰基、C₁-C₄-卤代烷基磺酰基、和 C 连接 5-至 8-元杂环基,其为饱和或部分不饱和的且具有作为环成员的 1 或 2 个杂原子基团,该杂原子基团选自 O、N、S、S(O)、S(O)₂或 N-R^x,其中杂环基为未取代的或带有 1、2、3 或 4 个基团 R^{yy},或 R¹⁷和 R¹⁸与和它们连接的氮原子一起形成 N 连接 5-至 8-元杂环基,其为饱和、部分不饱和或芳族的且除氮原子外还可具有作为环成员的 1 或 2 个其它杂原子基团,该杂原子基团选自 O、N、S、S(O)、S(O)₂或 N-R^x,其中杂环基为未取代的或带有 1、2、3 或 4 个基团 R^{yy};

R¹⁹、R²⁹、R³⁹、R⁴⁹和 R⁵⁹彼此独立地为氢或具有针对 R¹¹所给出的含义之一;

R^{27} 和 R^{28} 如针对 R^{17} 和 R^{18} 所定义的；

R^{37} 和 R^{38} 如针对 R^{17} 和 R^{18} 所定义的；

R^{47} 和 R^{48} 如针对 R^{17} 和 R^{18} 所定义的；

R^{57} 和 R^{58} 如针对 R^{17} 和 R^{18} 所定义的；

R^{15a} 、 R^{25a} 、 R^{35a} 、 R^{45a} 和 R^{55a} 彼此独立具有针对 R^{11} 所给出的含义之一；

q 为0、1或2，

Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 Ar^4 和 Ar^5 彼此独立地选自芳基、单环5-或6-元杂芳基和双环9或10元杂芳基，其中杂芳基具有作为环成员的选自O、S和N的1、2或3个杂原子，其中芳基和杂芳基为未取代的或可带有1、2、3或4个相同或不同的取代基 R^{Ar} ；

Y^1 为单键、 C_1-C_4 -亚烷基、 Y^5-O-Y^6 、 $Y^5-S(O)_q-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)-Y^6$ 、 $Y^5-C(S)-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)O-Y^6$ 、 $Y^5-OC(O)-Y^6$ 、或 $Y^5-N(R^Z)-Y^4$ ；

Y^2 为单键、 C_1-C_4 -亚烷基、 Y^5-O-Y^6 、 $Y^5-S(O)_q-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)-Y^6$ 、 $Y^5-C(S)-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)O-Y^6$ 、 $Y^5-OC(O)-Y^6$ 、或 $Y^5-N(R^Z)-Y^4$ ；

Y^3 为单键、 C_1-C_4 -亚烷基、 $Y^5-S(O)_q-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)-Y^6$ 、 $Y^5-C(S)-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)O-Y^6$ 、或 $Y^5-OC(O)-Y^6$ ；

Y^4 为 C_1-C_4 -亚烷基、 $Y^5-S(O)_q-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)-Y^6$ 、 $Y^5-C(S)-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)O-Y^6$ 、或 $Y^5-OC(O)-Y^6$ ；

Y^5 为单键或 C_1-C_4 -亚烷基；

Y^6 为单键或 C_1-C_4 -亚烷基；

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 彼此独立地选自单键、 C_1-C_4 -亚烷基、 Y^5-O-Y^6 、 $Y^5-S(O)_q-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)-Y^6$ 、 $Y^5-C(S)-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)O-Y^6$ 、 $Y^5-OC(O)-Y^6$ 和 $Y^5-N(R^Z)-Y^4$ ；

R^x 选自氢、 C_1-C_8 -烷基、 C_2-C_8 -烯基、 C_2-C_8 -炔基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_5-C_8 -环烯基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_4 -烷基，其中前述6种取代基可未被取代，部分或完全卤代或带有1、2或3个基团 R^y ，苯基和苯基- C_1-C_4 -烷基，其中苯基和苯基- C_1-C_4 -烷基为未取代的或可带有1、2、3或4个基团 R^{yy} ；

R^y 选自氰基、OH、 OR^{y2} 、 $S(O)_qR^{y3}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{y4}$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{y5}$ 、 $OC(O)R^{y6}$ 、 $Y^1-NR^{y7}R^{y8}$ 、 $Y^1-N(R^{y9})-Y^3-NR^{y7}R^{y8}$ 和 $Y^1-N(R^{y9})-Y^2-R^{y0}$ ；

R^{yy} 选自氰基、卤素、 R^{y1} 、OH、 OR^{y2} 、 $S(O)_qR^{y3}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{y4}$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{y5}$ 、 $OC(O)R^{y6}$ 、 $Y^1-NR^{y7}R^{y8}$ 、 $Y^1-N(R^{y9})-Y^3-NR^{y7}R^{y8}$ 和 $Y^1-N(R^{y9})-Y^2-R^{y0}$ ；

R^{y0} 、 R^{y2} 、 R^{y3} 、 R^{y4} 、 R^{y5} 和 R^{y6} 彼此独立地选自 C_1-C_8 -烷基、 C_2-C_8 -烯基、 C_2-C_8 -炔基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_5-C_8 -环烯基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_4 -烷基、和C连接5-至8-元杂环基，其为饱和或部分不饱和且具有作为环成员的1或2个杂原子基团，该杂原子基团选自O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH或N- $(C_1-C_4$ -烷基)；

R^{y7} 和 R^{y8} 如针对 R^{y0} 所定义的，或与和它们连接的氮原子一起形成N连接5-至8-元杂环基，其为饱和或部分不饱和且除氮原子外还可具有作为环成员的1或2个其它杂原子基团，该杂原子基团选自O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH或N- $(C_1-C_4$ -烷基)，其中杂环基为未取代的或带有1、2、3或4个选自 C_1-C_4 -烷基的基团；

R^{y9} 为氢或具有针对 R^{y0} 所给出的含义之一；

R^{Ar} 选自卤素、氰基、硝基、OH、 $C(O)NH_2$ 、 R^{Ar1} 、 OR^{Ar2} 、 $S(O)_qR^{Ar3}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{Ar4}$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{Ar5}$ 、 $OC(O)R^{Ar6}$ 、 $Y^1-NR^{Ar7}R^{Ar8}$ 、 $Y^1-N(R^{Ar9})-Y^3-NR^{Ar7}R^{Ar8}$ 、 $Y^1-N(R^{Ar9})-Y^2-R^{Ar0}$ ，其中 R^{Ar0} 、 R^{Ar1} 、

R^{Ar2} 、 R^{Ar3} 、 R^{Ar4} 、 R^{Ar5} 和 R^{Ar6} 具有针对 R^{11} 所给出的含义之一， R^{Ar7} 和 R^{Ar8} 如针对 R^{17} 和 R^{18} 所定义的，和 R^{Ar9} 具有针对 R^{19} 所给出的含义之一；

R^z 具有针对 R^* 所给出的含义之一；

其N-氧化物、互变异构体、前药和药学上可接受的盐。

2. 权利要求1的化合物，其中 R^1 为基团 R^{11} 或基团 Z^1-Ar^1 。

3. 权利要求1的化合物，其中 R^1 为基团 Z^1-Ar^1 ，其中 Z^1 为单键。

4. 权利要求1的化合物，其中 R^1 为基团 Z^1-Ar^1 ，其中 Ar^1 选自苯基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、噻唑基、1,2,4-噁二唑基和吡啶基，其中苯基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、1,2,4-噁二唑基、噻唑基和吡啶基为未取代的或带有1、2、3或4个相同或不同的取代基 R^{Ar} 。

5. 前述权利要求中任一项的化合物，其中 R^2 为基团 R^{21} ，特别是选自以下的基团：三甲基甲硅烷基、 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基和 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_4 -烷基，其中所述后三种基团可未被取代，部分或完全卤代，或其中 C_3-C_8 -环烷基可带有1、2或3个基团甲基，和其中 R^2 特别地为甲基。

6. 前述权利要求中任一项的化合物，其中 Q^1 为N和X为 $C-R^3$ 。

7. 权利要求6的化合物，其中 R^3 选自氢、卤素、 R^{31} 和 OR^{32} 和其中 R^3 特别地是氢、 C_1-C_4 -烷基或 C_1-C_4 -烷氧基。

8. 权利要求6的化合物，其中 R^3 为基团 Z^3-Ar^3 。

9. 权利要求1至5中任一项的化合物，其中 Q^1 为 $C-R^4$ 和X为N。

10. 权利要求9的化合物，其中 R^4 为氢或卤素、甲氧基、甲基或乙基，特别是氢。

11. 权利要求6至10中任一项的化合物，其中 Q^2 为S。

12. 权利要求6至10中任一项的化合物，其中 Q^2 为O。

13. 权利要求1至5中任一项的化合物，其中 Q^2 为N和X为 $C-R^3$ 。

14. 权利要求13的化合物，其中 R^3 选自氢、卤素、 R^{31} 和 OR^{32} 和其中 R^3 特别地为氢、 C_1-C_4 -烷基或 C_1-C_4 -烷氧基。

15. 权利要求13的化合物，其中 R^3 为基团 Z^3-Ar^3 。

16. 权利要求1至5中任一项的化合物，其中 Q^2 为 $C-R^4$ 和X为N。

17. 权利要求16的化合物，其中 R^4 为氢或卤素、甲氧基、甲基或乙基，特别地为氢。

18. 权利要求16的化合物，其中 R^4 为基团 Z^4-Ar^4 。

19. 权利要求13至18中任一项的化合物，其中 Q^1 为S。

20. 权利要求13至18中任一项的化合物，其中 Q^1 为O。

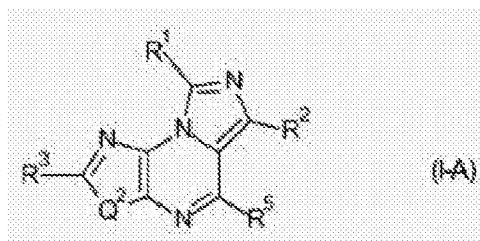
21. 前述权利要求中任一项的化合物，其中Y为 $C-R^5$ 。

22. 权利要求9的化合物，其中 R^5 为氢、卤素或基团 R^{51} ，特别地为甲基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 或 CH_2OH 。

23. 权利要求9的化合物，其中 R^5 为基团 $Y^1-NR^{57}R^{58}$ 、 $Y^1-N(R^{59})-Y^3-NR^{57}R^{58}$ 或 $Y^1-N(R^{59})-Y^2-R^{55a}$ 。

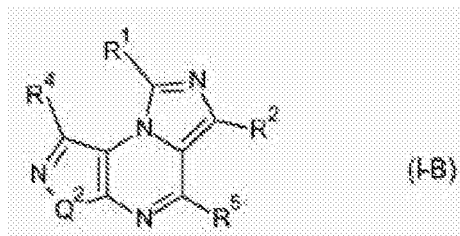
24. 权利要求1至8中任一项的化合物，其中Y为N。

25. 权利要求1的化合物，其为式I-A的化合物



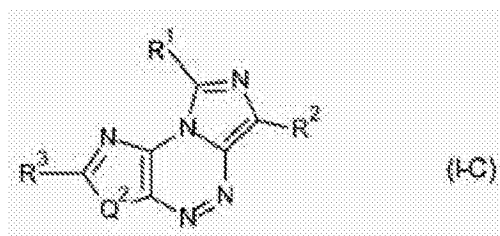
其中 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 如前述权利要求中任一项所定义。

26. 权利要求 1 的化合物, 其为式 I-B 的化合物



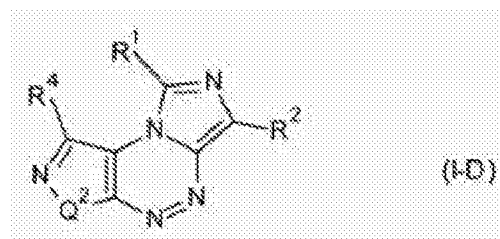
其中 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 如前述权利要求中任一项所定义。

27. 权利要求 1 的化合物, 其为式 I-C 的化合物



其中 Q^2 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如前述权利要求中任一项所定义。

28. 权利要求 1 的化合物, 其为式 I-D 的化合物



其中 Q^2 、 R^1 、 R^2 和 R^4 如前述权利要求中任一项所定义。

29. 权利要求 1 的化合物, 其选自

5,6-二甲基-8-(3-硝基苯基)-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

5,6-二甲基-8-(2-甲基吡啶-3-基)-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

5,6-二甲基-8-丙基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

5,6-二甲基-8-(3-甲基吡啶-4-基)-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

5,6-二甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基)-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

5,6-二甲基-8-溴-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

5,6-二甲基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

2, 5, 6- 三甲基 -8- 丙基 -3- 硫杂 -1, 4, 7, 8a- 四氮杂 - 二环戊二烯并 [a, c] 苯
2- 甲氧基 -5, 6- 二甲基 -8- 丙基 -3- 硫杂 -1, 4, 7, 8a- 四氮杂 - 二环戊二烯并 [a, c]
苯

5, 6- 二甲基 -8- 丙基 -1- 硫杂 -3, 4, 7, 8a- 四氮杂 - 二环戊二烯并 [a, c] 苯
3-(5, 6- 二甲基 -3- 硫杂 -1, 4, 7, 8a- 四氮杂 - 二环戊二烯并 [a, c] 苯 -8- 基)- 苯甲
酰胺

5, 6- 二甲基 -8-(2- 甲基 -吡啶 -4- 基)-3- 硫杂 -1, 4, 7, 8a- 四氮杂 - 二环戊二烯并
[a, c] 苯

和其 N- 氧化物、互变异构体、水合物、前药和药学上可接受的盐。

30. 权利要求 1 至 29 中任一项的化合物,其用于治疗可通过调节哺乳动物中磷酸二酯酶 10 型来治疗的选自神经和精神病症的医学病症。

31. 权利要求 1 至 29 中任一项的化合物,其用于治疗哺乳动物的药物滥用。

32. 药物组合物,其包含药学上可接受的载体和权利要求 1 至 29 中任一项的化合物。

33. 用于治疗可通过调节磷酸二酯酶 10 型来治疗的选自神经和精神病症的医学病症的方法,所述方法包括给予有此需要的个体有效量的至少一种权利要求 1 至 29 中任一项的化合物。

34. 权利要求 33 的方法,其用于治疗、控制、改善哺乳动物的 CNS 病症或降低其风险。

35. 权利要求 33 的方法,其用于治疗、控制、改善哺乳动物的精神分裂症或降低其风险。

36. 权利要求 33 的方法,其用于治疗、控制、改善或降低哺乳动物的与精神分裂症有关的认知功能障碍。

37. 权利要求 33 的方法,其用于治疗、控制、改善哺乳动物的双相型障碍或降低其风险。

38. 权利要求 1 至 29 中任一项的化合物,其用于治疗、控制、改善哺乳动物的抑郁症或降低其风险。

39. 权利要求 33 的方法,其用于治疗、控制、改善或降低哺乳动物中的与阿尔兹海默氏病有关的认知功能障碍。

40. 权利要求 33 的方法,其用于治疗、控制、改善哺乳动物的膳食诱发性肥胖症或降低其风险。

新的磷酸二酯酶 10A 型的抑制剂化合物

[0001] 本发明涉及作为磷酸二酯酶 10A 型的抑制剂的化合物和其用于制造药物的用途，且因此其适用于治疗或控制选自神经病症和精神病症的医学病症，适用于改善与这些病症有关的症状和适用于降低这些病症的风险。

[0002] 发明背景

磷酸二酯酶 10A 型（下文称为 PDE10A）为一种双 - 受质磷酸二酯酶，该酶可以将 cAMP 转化为 AMP 和将 cGMP 转化为 GMP。PDE10A 在哺乳动物脑中高度显著。在大鼠以及其它哺乳动物物种中，PDE10A 和 PDE10A 的 mRNA 在纹状体复合体（尾核、伏隔核（nucleus accumbens）和嗅结节）的 GABA 激导性中型多刺投影神经元（MSNs）中高度富集，在该纹状体复合体中是通过 PDE10A 对 cAMP 和 cGMP 信号传导级联的作用来调节输出（参见例如 C. J. Schmidt 等人，The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 325(2008)681-690, A. Nishi, The Journal of Neuroscience 2008, 28, 10450-10471）。

[0003] MSNs 表达两种功能性类别的神经元：表达 D₁多巴胺受体的 D₁类和表达 D₂多巴胺受体的 D₂类。D₁类神经元为“直接”纹状体输出路径的一部分，其广泛地用以促进行为反应。D₂类神经元为“间接”纹状体输出路径的一部分，其用以抑制与由“直接”路径所促进的行为反应竞争的行为反应。PDE10A 对这些神经元的树突状区室中的 cAMP 和 / 或 cGMP 信号传导的调节可能涉及到将皮质 / 丘脑输入至 MSN 进行过滤。此外，PDE10A 可能涉及到调节黑质和苍白球中的 GABA 释放（Seeger, T.F. 等人，Brain Research, 2003, 985, 113-126）。PDE10A 的抑制会引起纹状体活化和行为抑制，例如受抑制的运动力、条件性回避反应（CAR）的抑制和大鼠听觉门控模型中的活性，这表明磷酸二酯酶 10A 型的抑制剂代表了一类新型的抗精神病药剂。

[0004] 围绕 PDE10A 的生理学作用和 PDE10A 抑制剂的治疗效用所作的假设部分是起源于使用罂粟碱（papaverine）的研究（J. A. Siuciak 等人，Psychopharmacology 2008, 197(1)115-126），罂粟碱为第一个用于此目标的经广泛分析的药理学工具化合物。PDE10A 抑制剂罂粟碱显示在若干抗精神病模型中具有活性。罂粟碱会增强 D₂受体拮抗剂卤代哌啶醇（haloperidol）在大鼠中的僵直效应（cataleptic effect），但其本身不会引起僵直症（WO 03/093499）。罂粟碱能减轻在大鼠中由 PCP 诱发的多动性，而对安非他命（amphetamine）- 诱发的多动性的减轻作用则不显著（WO 03/093499）。从理论上考虑，这些模型暗示了 PDE10A 抑制作用具有所预期的典型抗精神病潜能。然而，罂粟碱在全身性给予后，因相对效能较差和选择性较差和暴露半衰期极短而在这方面具有显著局限性。已发现 PDE10A 的抑制可逆转大鼠中的亚慢性 PCP- 诱发的注意力定势 - 转移（attentional set-shifting）方面的缺陷，表明 PDE10A 抑制剂可能缓解与精神分裂症有关的认知缺陷（Rodefer 等人，Eur. J. Neurosci., 4(2005)1070-1076）。

[0005] 具有改良的效能、选择性和药物动力学性质的新的一类 PDE10A 抑制剂的发现提供了进一步探索 PDE10A 的生理学 and 抑制此酶的潜在治疗效用的机会。该类新型抑制剂以 MP-10 (PF-2545920 :2-[4-[1- 甲基吡啶 -4- 基 -1-H- 吡唑 -3-3- 基] 苯氧基甲基)- 喹

啉)和TP-10(即2-{4-[吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基]苯氧基甲基}-喹啉)为例。这些化合物提供一种治疗精神分裂症的治疗方法(参见C. J. Schmidt等人,同前文献;S. M. Grauer等人, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, fast forward DOI 10.1124/JPET.109.155994)。精神分裂症的啮齿动物模型中的阳性信号包括:减弱条件性回避反应(CAR)、抑制因安非他命-诱发的多巴胺释放或苯环利定(phencyclidine(PCP))介导的NMDA受体阻断所引起的多动性、减弱因药理学引起的社会或物体识别力受损、和拮抗阿朴吗啡(apomorphine)-诱发的攀爬症状。综合而言,这些数据推测与精神分裂症有关的所有3个症状集组(阳性症状、阴性症状和认知功能障碍)的广泛性抑制(参见C. J. Schmidt等人,同前文献;S. M. Grauer等人,同前文献)。

[0006] 除精神分裂症以外,选择性PDE10抑制剂也可具有治疗亨廷顿氏症(Huntington's disease)的潜能(S. H. Francis等人, *Physiol. Rev.*, 91(2011)651-690),且其可作为物质滥用病症的一种治疗性选择(F. Sotty等人, *J. Neurochem.*, 109(2009)766-775)。此外,已表明PDE10A抑制剂可适用于治疗肥胖症和非-胰岛素依赖性糖尿病(参见例如WO 2005/120514、WO 2005/012485、Cantin等人, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17(2007),2869-2873)。

[0007] 总之,PDE10A的抑制剂提供有前景的治疗方法,用来治疗或预防神经和精神病症,具体地说为精神分裂症和相关病症,包括与精神分裂症有关的症状,例如认知功能障碍。

[0008] 在该领域中已描述了若干类型的可作为PDE10A的抑制剂的化合物,最新的化合物组为:

咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]哒嗪类化合物和结构相关的三环咪唑并[1,5-a]哒嗪类化合物,参见WO 2007/137819、WO 2007/137820、WO 2009/068246、WO 2009/068320、WO 2009/070583、WO 2009/070584、WO 2010/054260和WO 2011/008597;

4-取代的酞嗪类化合物和喹啉类化合物,WO 2007/085954、WO 2007/022280、WO 2007/096743、WO 2007/103370、WO 2008/020302、WO 2008/006372和WO 2009/036766;

4-取代的噌啉类化合物(cinnazolines),参见WO 2006/028957、WO 2007/098169、WO 2007/098214、WO 2007/103554、WO 2009/025823和WO 2009/025839;

异喹啉类化合物和异喹啉酮类化合物,参见WO 2007/100880和WO 2009/029214;

MP10和MP10类化合物,US 2007/0155779、WO 2008/001182和WO 2008/004117;和

苯并二氮杂~~𫟇~~类化合物,参见WO 2007/082546。

[0009] 为进一步回顾,还可参见T. Chappie等人, *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 12(4), (2009)458-467和其中所引用的文献。

[0010] 虽然已知现有技术中的一些化合物以具有低于50 nM的IC₅₀值有效抑制PDE10A,但仍持续需要可抑制PDE10A的化合物。具体地说,持续需要具有以下特征之一的化合物:

i. 选择性抑制PDE10A,具体地说,相对于对其他磷酸二酯酶(例如PDE2、PDE3或PDE4)的抑制;

ii. 代谢稳定性,具体地说,是来自各种物种(例如大鼠或人类)的肝脏微粒体、人类细胞(例如肝细胞)中例如于活体外所测量的微粒体稳定性;

iii. 不抑制或仅低度抑制细胞色素P450(CYP)酶:细胞色素P450(CYP)为一个具有酶活性的血红素蛋白(氧化酶)的超级家族的名称。这些对于降解(代谢)哺乳动物生物体中

的外来物质（例如药物或外源性物质）也特别重要。人体中 CYP 的类型和亚型的主要代表为：CYP 1A2、CYP 2C9、CYP 2D6 和 CYP 3A4。如果 CYP 3A4 抑制剂（例如葡萄柚汁、西咪替丁（cimetidine）、红霉素）作为可以被此酶系统降解的医药物质同时使用，且因此竞争该酶上的相同结合位点，则其降解作用可能减慢，且所给予的医药物质的效果和副作用因此可能会令人不满意地增强；

iv. 适当的在水中的溶解性（以 mg/ml 计）；

v. 适当的药物动力学（本发明化合物在血浆或组织（例如脑）中的浓度的时间过程）。药物动力学可用以下参数描述：半衰期、分布体积（ $l \cdot kg^{-1}$ ）、血浆清除率（ $l \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$ ）、AUC（曲线下面积）、浓度-时间曲线下面积（ $ng \cdot h \cdot l^{-1}$ ）、口服生物利用度（在口服给药后的 AUC 与在静脉内给药后的 AUC 的经剂量校正的比率）、所谓的脑-血浆比率（脑组织中的 AUC 与血浆中的 AUC 的比率）；

vi. 不会阻断或仅低度阻断 hERG 通道：阻断 hERG 通道的化合物可能会导致 QT 间隔延长，且因此引起严重的心律紊乱（例如所谓的“多形性心室心动过速（torsade de pointes）”）。化合物阻断 hERG 通道的潜能可借助文献中所述使用放射性标记的多非利特（dofetilide）的置换分析加以测定（G. J. Diaz 等人，Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50(2004), 187-199）。此多非利特分析中较小的 IC_{50} 意味着有效 hERG 阻断的可能性较大。另外，hERG 通道的阻断可通过利用所谓的全细胞膜片钳技术（whole-cell patch clamping）对用 hERG 通道转染的细胞进行电生理学实验加以测量（G. J. Diaz 等人，Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50(2004), 187-199）。

vii. 脑中游离分数较高，即与蛋白质结合的化合物的分数应该较低。

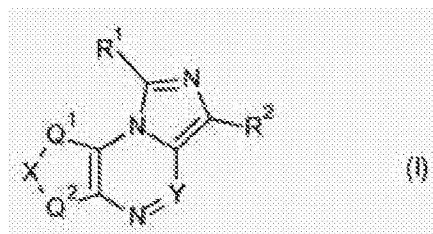
[0011] viii. 亲脂性较低。

[0012] 发明的简要描述

因此，本发明是以提供在低浓度下可抑制 PDE10A 的化合物的目标为基础。

[0013] 这些化合物进一步意欲显示上文所提及的性质 i. 至 viii 中的至少一个性质，尤其关于可抑制 PDE10A 的高选择性，例如相对于其它磷酸二酯酶的高选择性；增强的代谢稳定性，尤其微粒体稳定性、细胞溶质稳定性或肝细胞稳定性；对 hERG 受体的低亲和力；对细胞色素 P450 (CYP) 酶的低抑制；适当的在水中的溶解性和适当的药物动力学。

[0014] 此目的和进一步的目的是通过以下所述的通式 I 化合物、其 N-氧化物、前药、水合物和互变异构体，和它们的药学上适当的盐来实现的：



其中，在式 I 中变量 X、Y、Q¹、Q²、R¹及 R²具有以下含义：

X 为 C-R³或 N；

Q¹为 S 或 O 和 Q²为 C-R⁴或 N 和 Q²经双键与 X 连接而 Q¹经单键与 X 连接；或

Q²为 S 或 O 和 Q¹为 C-R⁴或 N 和 Q¹经双键与 X 连接而 Q²经单键与 X 连接；

Y 为 C-R⁵或 N；

R¹选自氢、卤素、氰基、硝基、R¹¹、OH、OR¹²、S(O)_qR¹³、C(O)H、C(O)R¹⁴、C(O)OH、C(O)OR¹⁵、OC(O)R¹⁶、Y¹-NR¹⁷R¹⁸、Y¹-N(R¹⁹)-Y³-NR¹⁷R¹⁸、Y¹-N(R¹⁹)-Y²-R^{15a}和基团 Z¹-Ar¹；

R²选自氢、卤素、氰基、硝基、R²¹、OH、OR²²、S(O)_qR²³、C(O)H、C(O)R²⁴、C(O)OH、C(O)OR²⁵、OC(O)R²⁶、Y¹-NR²⁷R²⁸、Y¹-N(R²⁹)-Y³-NR²⁷R²⁸、Y¹-N(R¹⁹)-Y²-R^{25a}和基团 Z²-Ar²；

条件是 R¹和 R²中至少一个不为氢；

R³选自氢、卤素、氰基、硝基、R³¹、OR³²、S(O)_qR³³、C(O)H、C(O)R³⁴、C(O)OH、C(O)OR³⁵、OC(O)R³⁶、Y¹-NR³⁷R³⁸、Y¹-N(R³⁹)-Y³-NR³⁷R³⁸、Y¹-N(R³⁹)-Y²-R^{35a}和基团 Z³-Ar³；

R⁴选自氢、卤素、氰基、硝基、R⁴¹、OR⁴²、S(O)_qR⁴³、C(O)H、C(O)R⁴⁴、C(O)OH、C(O)OR⁴⁵、OC(O)R⁴⁶、Y¹-NR⁴⁷R⁴⁸、Y¹-N(R⁴⁹)-Y³-NR⁴⁷R⁴⁸、Y¹-N(R⁴⁹)-Y²-R^{45a}和基团 Z⁴-Ar⁴；

R⁵选自氢、卤素、氰基、硝基、R⁵¹、OR⁵²、S(O)_qR⁵³、C(O)H、C(O)R⁵⁴、C(O)OH、C(O)OR⁵⁵、OC(O)R⁵⁶、Y¹-NR⁵⁷R⁵⁸、Y¹-N(R⁵⁹)-Y³-NR⁵⁷R⁵⁸、Y¹-N(R⁵⁹)-Y²-R^{55a}和基团 Z⁵-Ar⁵；

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵和 R⁵⁶彼此独立地选自 C₁-C₈-烷基、C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基、C₃-C₈-环烷基、C₅-C₈-环烯基、C₃-C₈-环烷基-C₁-C₄-烷基，其中前述 6 种取代基可未被取代，部分或完全卤代或带有 1、2 或 3 个基团 R^y，和 C 连接 5- 至 8- 元杂环基，其为饱和或部分不饱和的且具有作为环成员的 1 或 2 个杂原子基团，该杂原子基团选自 O、N、S、S(O)、S(O)₂或 N-R^x，其中杂环基为未取代的或带有 1、2、3 或 4 个基团 R^{yy}；

R¹⁷与 R¹⁸彼此独立地选自氢、三-C₁-C₄-烷基甲硅烷基、C₁-C₈-烷基、C₂-C₈-烯基、C₂-C₈-炔基、C₃-C₈-环烷基、C₅-C₈-环烯基、C₃-C₈-环烷基-C₁-C₄-烷基，其中前述 6 种取代基可未被取代，部分或完全卤代或带有 1、2 或 3 个基团 R^y，C₁-C₈-烷基羰基、C₁-C₄-卤代烷基羰基、C₁-C₈-烷基磺酰基、C₁-C₄-卤代烷基磺酰基、和 C 连接 5- 至 8- 元杂环基，其为饱和或部分不饱和的且具有作为环成员的 1 或 2 个杂原子基团，该杂原子基团选自 O、N、S、S(O)、S(O)₂或 N-R^x，其中杂环基为未取代的或带有 1、2、3 或 4 个基团 R^{yy}，或 R¹⁷和 R¹⁸与和它们连接的氮原子一起形成 N 连接 5- 至 8- 元杂环基，其为饱和、部分不饱和或芳族的且除氮原子外还可具有作为环成员的 1 或 2 个其它杂原子基团，该杂原子基团选自 O、N、S、S(O)、S(O)₂或 N-R^x，其中杂环基为未取代的或带有 1、2、3 或 4 个基团 R^{yy}；

R¹⁹、R²⁹、R³⁹、R⁴⁹和 R⁵⁹彼此独立地为氢或具有针对 R¹¹所给出的含义之一；

R²⁷和 R²⁸如针对 R¹⁷和 R¹⁸所定义的；

R³⁷和 R³⁸如针对 R¹⁷和 R¹⁸所定义的；

R⁴⁷和 R⁴⁸如针对 R¹⁷和 R¹⁸所定义的；

R⁵⁷和 R⁵⁸如针对 R¹⁷和 R¹⁸所定义的；

R^{15a}、R^{25a}、R^{35a}、R^{45a}和 R^{55a}彼此独立具有针对 R¹¹所给出的含义之一；

q 为 0、1 或 2，

Ar¹、Ar²、Ar³、Ar⁴和 Ar⁵彼此独立地选自芳基、单环 5- 或 6- 元杂芳基和双环 9 或 10 元杂芳基，其中杂芳基具有作为环成员的选自 O、S 和 N 的 1、2 或 3 个杂原子，其中芳基和杂芳基为未取代的或可带有 1、2、3 或 4 个相同或不同的取代基 R^{Ar}；

Y¹为单键、C₁-C₄-亚烷基、Y⁵-O-Y⁶、Y⁵-S(O)_q-Y⁶、Y⁵-C(O)-Y⁶、Y⁵-C(S)-Y⁶、Y⁵-C(O)O-Y⁶、Y⁵-OC(O)-Y⁶、或 Y⁵-N(R^z)-Y⁴；

Y^2 为单键、 C_1-C_4 -亚烷基、 Y^5-O-Y^6 、 $Y^5-S(O)_q-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)-Y^6$ 、 $Y^5-C(S)-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)O-Y^6$ 、 $Y^5-OC(O)-Y^6$ 、或 $Y^5-N(R^z)-Y^4$;

Y^3 为单键、 C_1-C_4 -亚烷基、 $Y^5-S(O)_q-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)-Y^6$ 、 $Y^5-C(S)-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)O-Y^6$ 、或 $Y^5-OC(O)-Y^6$;

Y^4 为 C_1-C_4 -亚烷基、 $Y^5-S(O)_q-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)-Y^6$ 、 $Y^5-C(S)-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)O-Y^6$ 、或 $Y^5-OC(O)-Y^6$;

Y^5 为单键或 C_1-C_4 -亚烷基;

Y^6 为单键或 C_1-C_4 -亚烷基;

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 彼此独立地选自单键、 C_1-C_4 -亚烷基、 Y^5-O-Y^6 、 $Y^5-S(O)_q-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)-Y^6$ 、 $Y^5-C(S)-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)O-Y^6$ 、 $Y^5-OC(O)-Y^6$ 和 $Y^5-N(R^z)-Y^4$;

R^x 选自氢、 C_1-C_8 -烷基、 C_2-C_8 -烯基、 C_2-C_8 -炔基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_5-C_8 -环烯基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_4 -烷基,其中前述6种取代基可未被取代,部分或完全卤代或带有1、2或3个基团 R^y ,苯基和苯基- C_1-C_4 -烷基,其中苯基和苯基- C_1-C_4 -烷基为未取代的或可带有1、2、3或4个基团 R^{yy} ;

R^y 选自氰基、OH、 OR^{y2} 、 $S(O)_qR^{y3}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{y4}$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{y5}$ 、 $OC(O)R^{y6}$ 、 $Y^1-NR^{y7}R^{y8}$ 、 $Y^1-N(R^{y9})-Y^3-NR^{y7}R^{y8}$ 和 $Y^1-N(R^{y9})-Y^2-R^{y0}$;

R^{yy} 选自氰基、卤素、 R^{y1} 、OH、 OR^{y2} 、 $S(O)_qR^{y3}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{y4}$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{y5}$ 、 $OC(O)R^{y6}$ 、 $Y^1-NR^{y7}R^{y8}$ 、 $Y^1-N(R^{y9})-Y^3-NR^{y7}R^{y8}$ 和 $Y^1-N(R^{y9})-Y^2-R^{y0}$;

R^{y0} 、 R^{y2} 、 R^{y3} 、 R^{y4} 、 R^{y5} 和 R^{y6} 彼此独立地选自 C_1-C_8 -烷基、 C_2-C_8 -烯基、 C_2-C_8 -炔基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_5-C_8 -环烯基、 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_4 -烷基、和C连接5-至8-元杂环基,其为饱和或部分不饱和且具有作为环成员的1或2个杂原子基团,该杂原子基团选自O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH或N- (C_1-C_4) -烷基);

R^{y7} 和 R^{y8} 如针对 R^{y0} 所定义的,或与和它们连接的氮原子一起形成N连接5-至8-元杂环基,其为饱和或部分不饱和且除氮原子外还可具有作为环成员的1或2个其它杂原子基团,该杂原子基团选自O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH或N- (C_1-C_4) -烷基),其中杂环基为未取代的或带有1、2、3或4个选自 C_1-C_4 -烷基的基团;

R^{y9} 为氢或具有针对 R^{y0} 所给出的含义之一;

R^{Ar} 选自卤素、氰基、硝基、OH、 $C(O)NH_2$ 、 R^{Ar1} 、 OR^{Ar2} 、 $S(O)_qR^{Ar3}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{Ar4}$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{Ar5}$ 、 $OC(O)R^{Ar6}$ 、 $Y^1-NR^{Ar7}R^{Ar8}$ 、 $Y^1-N(R^{Ar9})-Y^3-NR^{Ar7}R^{Ar8}$ 、 $Y^1-N(R^{Ar9})-Y^2-R^{Ar0}$,其中 R^{Ar0} 、 R^{Ar1} 、 R^{Ar2} 、 R^{Ar3} 、 R^{Ar4} 、 R^{Ar5} 和 R^{Ar6} 具有针对 R^{11} 所给出的含义之一, R^{Ar7} 和 R^{Ar8} 如针对 R^{17} 和 R^{18} 所定义的,和 R^{Ar9} 具有针对 R^{19} 所给出的含义之一;

R^z 具有针对 R^x 所给出的含义之一;

其N-氧化物、互变异构体和前药以及药学上可接受的盐。

[0015] 因此,本发明涉及通式I化合物,其N-氧化物、互变异构体和水合物,式I化合物的药学上可接受的盐,式I化合物的前药,以及所述式I化合物的N-氧化物、前药、互变异构体或水合物的药学上可接受的盐。本发明特别涉及通式I化合物和它们的药学上可接受的盐。

[0016] 本发明还涉及通式I化合物,其N-氧化物、互变异构体和水合物,式I化合物的药学上可接受的盐,式I化合物的前药,以及所述式I化合物的N-氧化物、前药、互变异构体或水合物的药学上可接受的盐,其用于治疗医学病症,所述医学病症选自可以通过调节磷

酸二酯酶 10 型进行治疗的神经病症和精神病症。

[0017] 本发明还涉及通式 I 化合物、其 N-氧化物、互变异构体和水合物、式 I 化合物的药学上可接受的盐、式 I 化合物的前药和所述式 I 化合物的 N-氧化物、前药、互变异构体或水合物的药学上可接受的盐,其用于治疗哺乳动物的药物滥用。

[0018] 式 I 化合物,它们的药学上可接受的盐,它们的 N-氧化物,它们的前药,它们的水合物和它们的互变异构体和所述 N-氧化物、前药、互变异构体或水合物的药学上可接受的盐甚至在低浓度下也有效地抑制 PDE10A。另外,它们的特征在于,相对于抑制其它磷酸二酯酶(例如 PDE2、PDE3 或 PDE4),在抑制 PDE10A 方面具有高选择性。本发明化合物另外可具有上文所提及的性质 ii 至 viii 中的一种或多种。

[0019] 因此,式 I 化合物,它们的药学上可接受的盐,它们的 N-氧化物,它们的前药,它们的水合物和它们的互变异构体和所述 N-氧化物、前药、互变异构体或水合物的药学上可接受的盐尤其适用于治疗可通过抑制磷酸二酯酶 10A 型来治疗或控制的生物(尤其是人类生物)的病症和疾病条件。

[0020] 因此,本发明还涉及式 I 化合物、它们的 N-氧化物、它们的互变异构体、它们的水合物和它们的药学上可接受的盐和所述 N-氧化物、前药、互变异构体或水合物的药学上可接受的盐用于制备药物的用途,具体地说,用于制备适用于治疗可通过抑制磷酸二酯酶 10A 型来治疗的病症或疾病条件的药物的用途。

[0021] 本发明进一步涉及一种药物,具体地说为适用于治疗可通过抑制磷酸二酯酶 10A 型来治疗的病症或疾病条件的药物。该药物包含至少一种如本文中所描述的式 I 化合物、或所述化合物 I 的 N-氧化物、互变异构体、或水合物或前药、或该式 I 化合物的药学上可接受的盐、或该式 I 化合物的 N-氧化物、互变异构体、水合物或前药的药学上可接受的盐。

[0022] 发明的详细描述

术语“式 I 化合物”和“化合物 I”是以同义语使用的。

[0023] 术语“前药”意味着可在活体内代谢为本发明的化合物 I 的化合物。前药的典型实例描述在 C.G. Wermuth(编者):The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, 第 671-715 页中。这些包括例如磷酸盐、氨基甲酸盐、氨基酸、酯、酰胺、肽、脲类等。在本发明的情况下,适当的前药可为例如那些携带 OH 或 NH₂-基团的化合物 I 的衍生物,其中 OH 或 NH₂-基团形成酯/酰胺/肽键联,即其中 OH 或 NH₂-基团的一个氢原子被 C₁-C₄-烷基羰基(例如被乙酰基、丙酰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基或叔丁基羰基(新戊酰基))替代,被苯甲酰基替代,或被衍生自氨基酸(例如甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苯丙氨酸和其类似物)的酰基替代,其通过氨基酸的羰基连接至 OH 或 NH₂-基团的氧或氮上。其它适当的前药为携带 OH- 或 NH₂-基团的化合物 I 的烷基羰基氧基烷基碳酸酯或氨基甲酸酯,其中 OH- 或 NH₂-基团的一个氢原子已被式 -C(=O)-O-CHR^p-O-C(=O)-R^q 的基团置换,其中 R^p和 R^q彼此独立地为 C₁-C₄烷基。这些碳酸酯和氨基甲酸酯描述在例如 J. Alexander, R. Cargill, S.R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322 中。这些基团可然后在代谢条件下除去并产生化合物 I。因此,所述前药和它们的药学上可接受的盐也是本发明的一部分。

[0024] 术语“药学上可接受的盐”是指阳离子或阴离子盐化合物,其中抗衡离子衍生于药学上可接受的无毒碱或酸,包括无机或有机碱和无机或有机酸。

[0025] 当式 I 化合物或其前药、互变异构体、水合物或 N-氧化物为酸性时,盐可自药学上可接受的无毒碱(包括无机和有机碱)制备。衍生于无机碱的盐包括这样的盐,其中抗衡离子为铝离子、铵离子、钙离子、铜离子、铁离子、亚铁离子、锂离子、镁离子、锰离子、亚锰离子、钾离子、钠离子、锌离子等。特别优选的是铵离子、钙离子、镁离子、钾离子和钠离子。衍生于药学上可接受的有机无毒碱的盐包括以下的盐:伯胺、仲胺和叔胺、被取代的胺(包括天然存在的被取代的胺)、环状胺和碱性离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡碱、胆碱、二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基-吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺(glucamine)、葡萄糖胺(glucosamine)、组氨酸、海卓胺(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基还原葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤类、可可豆碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、缓血酸胺等。

[0026] 当式 I 化合物或其前药、互变异构体、水合物或 N-氧化物为碱性时,盐可自药学上可接受的无毒酸(包括无机和有机酸)制备。这些酸包括乙酸、三氟乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、氢氯酸、羟乙基磺酸、乳酸、顺丁烯二酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。特别优选的是柠檬酸、氢溴酸、氢氯酸、顺丁烯二酸、磷酸、硫酸、反丁烯二酸和酒石酸类。应理解的是,如本文中所使用的那样,提及式 I 化合物意指还包括药学上可接受的盐。

[0027] 本发明化合物可呈非对映体的混合物形式、或其中两种非对映体中的一个被富集的非对映体的混合物形式、或基本上非对映异构纯的化合物(非对映异构体过量 de>90%)的形式。化合物优选呈基本上非对映异构纯的化合物(非对映异构体过量 de>90%)的形式。此外,本发明的化合物 I 可呈对映体的混合物形式(例如作为外消旋体形式)、其中两种对映体中的一个被富集的对映体的混合物形式、或基本上呈对映异构纯的化合物(对映异构体过量 ee>90%)的形式。然而,对于携带基团 R¹的碳原子的立体化学而言,本发明的化合物经常倾向于外消旋化,这样经常相对于此碳原子而言获得混合物,或者化合物,所述化合物相对于这种 C 原子表现出均一的立体化学,其在生理条件下形成混合物。然而,相对于其它立构中心和,与此有关的对映体和非对映体的出现,优选使用对映异构体纯的或非对映异构体纯的化合物。

[0028] 此外,本发明涉及如本文所定义的化合物,其中式 I 中所示的原子中的一个或多个已被其稳定的同位素置换(例如氢由氘置换,¹²C 被 ¹³C 置换,¹⁴N 被 ¹⁵N 置换,¹⁶O 被 ¹⁸O 置换)或被不稳定的同位素置换(例如 ¹²C 被 ¹¹C 置换,¹⁶O 被 ¹⁵O 置换,¹⁹F 被 ¹⁸F 置换),优选被稳定同位素置换,或关于所述同位素而言被富集得超过天然水平。当然,本发明的化合物所含的各个同位素大于天然存在且因此无论以任何方式存在于化合物 I 中的同位素。

[0029] 呈固体形式的式 I 化合物和其盐可以多于一种的晶体结构存在(多晶型现象),且也可呈水合物或其它溶剂化物的形式。本发明包括化合物 I 或其盐以及任何水合物或其它溶剂化物的任何多晶型物。

[0030] 在本发明说明书的上下文中,除非另有说明,术语“烷基”、“烯基”、“炔基”、“烷氧基”、“烯基氧基”、“卤代烷基”、“卤代烷氧基”、“环烷基”、“卤代环烷基”、“环烯基”、“卤代环烯基”、“亚烷基”、“烷二基”、“杂环基”、“杂芳基”、“芳基”和由其衍生的基团,例如“羟基烷基”、“烷氧基烷基”、“烷氧基烷氧基”、“环烷基烷基”、“卤代环烷基烷

基”和“杂芳基烷基”表示各个基团的组。非环状基团“烷基”、“烯基”、“炔基”、“烷氧基”、“卤代烷基”、“卤代烷氧基”、“亚烷基”、“烷二基”的组和由其衍生的基团的组总是分别包括非支链和支链两者的“烷基”、“烯基”、“炔基”、“烷氧基”、“卤代(haloro)烷基”、“卤代烷氧基”、“亚烷基”和“烷二基”。

[0031] 前缀 C_n-C_m 表示烃单元中的碳的各自的数目。除非另外指明, 否则氟代取代基优选具有一个至五个相同或不同的氟原子。

[0032] 术语“卤素”在各情况下表示氟、溴、氯或碘, 尤其为氟、氯或溴。

[0033] 术语“部分或完全卤代”表示, 至少在各个基团的例如 1、2、3、4、5 或 6 个氢原子或所有的氢原子被卤素原子替代, 特别是被氟原子替代。

[0034] 其它含义的实例是:

烷基, 和例如在烷基羰基、烷基硫烷基、烷基磺酰基、烷基硫烷基烷基和烷基硫烷基烷氧基中的烷基基团: 具有一或多个 C 原子 (例如 1 至 10 个碳原子, 1-8 个, 1-6 个, 或 1-4 个碳原子) 的饱和、直链或支链的烃基。 C_1-C_4 -烷基的实例是甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、正丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基和 1, 1-二甲基乙基。 C_1-C_6 -烷基, 除对于 C_1-C_4 -烷基提及的那些外, 是正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2, 2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1, 1-二甲基丙基、1, 2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、2, 3-二甲基丁基、3, 3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1, 1, 2-三甲基丙基、1, 2, 2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基和 1-乙基-2-甲基丙基。 C_1-C_8 -烷基或 C_2-C_{10} -烷基的实例, 除对于 C_1-C_6 -烷基提及的那些外, 是正庚基、1-甲基己基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、1-乙基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、1-甲基辛基、2-甲基庚基、1-乙基己基、2-乙基己基、1, 2-二甲基己基和 1-丙基戊基、2-丙基戊基。

[0035] 卤代烷基和例如在卤代烷基磺酰基中的所述卤代烷基基团: 通常具有 1-4 个 C 原子的烷基, 特别是如上所提及的 1 或 2 个 C-原子 (C_1-C_2 -氟烷基), 那些氢原子部分或完全被卤素原子代替, 特别是被氟原子代替, 例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2, 2-二氟乙基、2, 2, 2-三氟乙基、五氟乙基、2-氟-1-甲基乙基、2, 2-二氟-1-甲基乙基、2, 2-三氟-1-甲基乙基、2-氟丙基、3-氟丙基、2, 2-二氟丙基、2, 3-二氟丙基、3, 3, 3-三氟丙基、2, 3, 3, 3-五氟丙基、七氟丙基、1-(氟甲基)-2-氟乙基、4-氟丁基和九氟丁基。

[0036] 环烷基, 和例如在环烷氧基、环烷基- C_1-C_4 -烷基或环烷基- C_1-C_4 -烷氧基中的环烷基基团: 具有三个或更多个 C 原子的单环饱和烃基, 例如具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳环成员的单环饱和烃基, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0037] 卤代环烷基, 和例如在卤代环烷氧基或卤代环烷基- C_1-C_4 -烷基中的卤代环烷基基团: 具有三个或更多个 C 原子的单环饱和烃基, 例如具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳环成员的单环饱和烃基, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基, 其中至少一个, 例如 1、2、3、4、5 或 6 或所有的氢原子被卤素原子替代, 特别是被氟原子替代, 实例包括 1-氟环丙基、2-氟环丙基、2, 2-二氟环丙基、1, 2-二氟环丙基、2, 3-二氟环丙基等。

[0038] 环烯基: 具有 5-或更多个 C 原子的单-不饱和的单环烃基, 例如具有 5、6、7 或 8 个碳环成员的单-不饱和的单环烃基, 例如 1-环戊烯-1-基、3-环戊烯-1-基、4-环戊烯-1-基、1-环己烯-1-基、3-环己烯-1-基、4-环己烯-1-基、1-环庚烯-1-基、3-环庚

烯-1-基、4-环庚烯-1-基、5-环庚烯-1-基、1-环辛烯-1-基、2-环辛烯-1-基、3-环辛烯-1-基、4-环辛烯-1-基和5-环辛烯-1-基。

[0039] 环烷基烷基：如上所定义的环烷基，其通过亚烷基连接，特别是通过亚甲基、1,1-亚乙基或1,2-亚乙基连接，例如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基乙基、1-环戊基乙基、1-环己基乙基、2-环丙基乙基、2-环丁基乙基、2-环戊基乙基或2-环己基乙基。

[0040] 卤代环烷基烷基：如上所定义的卤代的，特别是氟代的环烷基，其通过亚烷基连接，特别是通过亚甲基、1,1-亚乙基或1,2-亚乙基连接，例如1-氟环丙基甲基、2-氟环丙基甲基、2,2-二氟环丙基甲基、1,2-二氟环丙基甲基、2,3-二氟环丙基甲基、1-(1-氟环丙基)乙基、1-(2-氟环丙基)乙基、1-(2,2-二氟环丙基)乙基、1-(1,2-二氟环丙基)乙基、1-(2,3-二氟环丙基)乙基、2-(1-氟环丙基)乙基、2-(2-氟环丙基)乙基、2-(2,2-二氟环丙基)乙基、2-(1,2-二氟环丙基)乙基或2-(2,3-二氟环丙基)乙基。

[0041] 烯基，和例如在烯基氧基中的烯基基团：具有两个或多个C原子，例如具有2至8个，尤其是2-4个碳原子和在任何位置的一个C=C-双键的单不饱和的、直链或支链烃基，例如C₂-C₄-烯基如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基和2-甲基-2-丙烯基。

[0042] 炔基，和例如在炔基氧基中的烯基基团：具有两个或多个C原子，例如2至8，尤其是2至6个碳原子和一个在任何位置的C≡C-三键的单不饱和的、直链或支链烃基，例如C₂-C₄-烯基如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-甲基-2-丁炔基和2-甲基-3-丁炔基。

[0043] 烷氧基或例如在烷氧基烷基和烷氧基烷氧基中的烷氧基基团：

如上文所定义的烷基，其优选具有1至4个C原子，其经过O原子连接至分子的其余部分：例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基或1,1-二甲基乙氧基。

[0044] 卤代烷氧基：如上文所描述的烷氧基，其中这些基团的氢原子部分或完全被卤素原子置换，特别是被氟原子置换，即例如C₁-C₄-氟代烷氧基，特别是C₁-C₂-氟代烷氧基，例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、2-氟丙氧基、3-氟丙氧基、2,2-二氟丙氧基、2,3-二氟丙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、2,2,3,3,3-五氟丙氧基、七氟丙氧基、1-(氟甲基)-2-氟乙氧基，具体地说为氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基或2,2,2-三氟乙氧基。

[0045] 羟基烷基：通常具有1至4个C原子的烷基，其中一个氢原子被OH基团置换。其实例为CH₂-OH、1-羟基乙基、2-羟基乙基、1-羟基丙基、2-羟基丙基、1-甲基-1-羟基乙基、1-甲基-2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、1-甲基-2-羟基丙基、1,1-二甲基-2-羟基乙基、1-甲基-1-羟基丙基等。

[0046] 烷氧基烷基：通常具有1至4个C原子的烷基，其中一个氢原子被通常具有1至4个C原子的烷氧基置换。其实例为CH₂-OCH₃、CH₂-OC₂H₅、正丙氧基甲基、CH₂-OCH(CH₃)₂、正丁氧基甲基、(1-甲基丙氧基)甲基、(2-甲基丙氧基)甲基、CH₂-OC(CH₃)₃、2-(甲氧基)乙基、2-(乙氧基)乙基、2-(正丙氧基)乙基、2-(1-甲基乙氧基)乙基、2-(正丁氧基)乙基、2-(1-甲基丙氧基)乙基、2-(2-甲基丙氧基)乙基、2-(1,1-二甲基乙氧基)乙基、2-(甲

氧基)丙基、2-(乙氧基)丙基、2-(正丙氧基)丙基、2-(1-甲基乙氧基)丙基、2-(正丁氧基)丙基、2-(1-甲基丙氧基)丙基、2-(2-甲基丙氧基)丙基、2-(1,1-二甲基乙氧基)丙基、3-(甲氧基)丙基、3-(乙氧基)丙基、3-(正丙氧基)丙基、3-(1-甲基乙氧基)丙基、3-(正丁氧基)丙基、3-(1-甲基丙氧基)丙基、3-(2-甲基丙氧基)丙基、3-(1,1-二甲基乙氧基)丙基、2-(甲氧基)丁基、2-(乙氧基)丁基、2-(正丙氧基)丁基、2-(1-甲基乙氧基)丁基、2-(正丁氧基)丁基、2-(1-甲基丙氧基)丁基、2-(2-甲基丙氧基)丁基、2-(1,1-二甲基乙氧基)丁基、3-(甲氧基)丁基、3-(乙氧基)丁基、3-(正丙氧基)丁基、3-(1-甲基乙氧基)丁基、3-(正丁氧基)丁基、3-(1-甲基丙氧基)丁基、3-(2-甲基丙氧基)丁基、3-(1,1-二甲基乙氧基)丁基、4-(甲氧基)丁基、4-(乙氧基)丁基、4-(正丙氧基)丁基、4-(1-甲基乙氧基)丁基、4-(正丁氧基)丁基、4-(1-甲基丙氧基)丁基、4-(2-甲基丙氧基)丁基、4-(1,1-二甲基乙氧基)丁基等。

[0047] 烷氧基烷氧基:如上文所定义的烷氧基烷基,其在烷氧基和烷基基团中均通常具有1至4个C原子且经过O原子连接至分子的其余部分:其实例为 $\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$ 、正丙氧基甲氧基、 $\text{OCH}_2\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、正丁氧基甲氧基、(1-甲基丙氧基)甲氧基、(2-甲基丙氧基)甲氧基、 $\text{OCH}_2\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$ 、2-(甲氧基)乙氧基、2-(乙氧基)乙氧基、2-(正丙氧基)乙氧基、2-(1-甲基乙氧基)乙氧基、2-(正丁氧基)乙氧基、2-(1-甲基丙氧基)乙氧基、2-(2-甲基丙氧基)乙氧基、2-(1,1-二甲基乙氧基)乙氧基等。

[0048] “亚烷基”或“烷二基”,分别地:通常具有1-4个碳原子的饱和烃链,例如亚甲基($-\text{CH}_2-$)、1,2-亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,1-乙烷二基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,2-丙烷二基、1,3-丙烷二基、1,4-丁烷二基、1,2-丁烷二基、1,3-丁烷二基、1-甲基-1,2-丙烷二基、2-甲基-1,3-丙烷二基、1-甲基-1,1-乙烷二基、1-甲基-1,2-丙烷二基等。

[0049] 芳基:单环或稠合的二-或三环碳环基团,其具有至少一个,例如1,2或3个稠合的苯环,或一个或两个稠合的苯环以及1或2个稠合的饱和碳环,实例是苯基、萘基、茚基、茚满基和茚基。

[0050] 杂环基:杂环基,其可以是饱和的或部分不饱和的并且其可以是通常具有3,4,5,6,7或8个环原子的单环杂环基,或通常具有7,8,9或10个环原子的杂二环基团,除了作为环成员的碳原子外,其中通常1,2,3或4,特别是1,2或3个环原子是杂原子,例如N、S或O,或杂原子基团例如 $\text{S}(=\text{O})$ 或 $\text{S}(=\text{O})_2$ 。

[0051] 饱和杂单环的实例特别是:

- 通常具有3,4,5,6或7个环原子的饱和杂单环基,其中除作为环成员的碳原子之外,通常1,2或3个环原子为杂原子例如N、S或O。这些饱和杂单环基包括例如:

C连接的3-或4-元饱和环,例如

2-环氧乙烷基、2-氧杂环丁烷基、3-氧杂环丁烷基、2-氮杂环丙烷基、3-硫杂环丁烷基、1-氮杂环丁烷基、2-氮杂环丁烷基。

[0052] C-连接的,5-元饱和环,例如

四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、四氢吡咯-2-基、四氢吡咯-3-基、四氢吡唑-3-基、四氢吡唑-4-基、四氢异噻唑-3-基、四氢异噻唑-4-基、四氢异噻唑-5-基、1,2-氧硫杂环戊-3-基、1,2-氧硫杂环戊-4-基、1,2-氧硫杂环戊-5-基、四氢异噻唑-3-基、四氢异噻唑-4-基、四氢异噻唑-5-基、1,2-二硫杂环

戊-3-基、1,2-二硫杂环戊-4-基、四氢咪唑-2-基、四氢咪唑-4-基、四氢噁唑-2-基、四氢噁唑-4-基、四氢噁唑-5-基、四氢噻唑-2-基、四氢噻唑-4-基、四氢噻唑-5-基、1,3-二氧杂环戊-2-基、1,3-二氧杂环戊-4-基、1,3-氧硫杂环戊-2-基、1,3-氧硫杂环戊-4-基、1,3-氧硫杂环戊-5-基、1,3-二硫杂环戊-2-基、1,3-二硫杂环戊-4-基、1,3,2-二氧硫杂环戊-4-基。

[0053] C-连接的,6-元饱和环,例如:

四氢吡喃-2-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、四氢噻喃-2-基、四氢噻喃-3-基、四氢噻喃-4-基、1,3-二噁烷-2-基、1,3-二噁烷-4-基、1,3-二噁烷-5-基、1,4-二噁烷-2-基、1,3-二噻烷-2-基、1,3-二噻烷-4-基、1,3-二噻烷-5-基、1,4-二噻烷-2-基、1,3-噁噻烷-2-基、1,3-噁噻烷-4-基、1,3-噁噻烷-5-基、1,3-噁噻烷-6-基、1,4-噁噻烷-2-基、1,4-噁噻烷-3-基、1,2-二噻烷-3-基、1,2-二噻烷-4-基、六氢嘧啶-2-基、六氢嘧啶-4-基、六氢嘧啶-5-基、六氢吡嗪-2-基、六氢吡嗪-3-基、六氢吡嗪-4-基、四氢-1,3-噁嗪-2-基、四氢-1,3-噁嗪-4-基、四氢-1,3-噁嗪-5-基、四氢-1,3-噁嗪-6-基、四氢-1,3-噻嗪-2-基、四氢-1,3-噻嗪-4-基、四氢-1,3-噻嗪-5-基、四氢-1,3-噻嗪-6-基、四氢-1,4-噻嗪-2-基、四氢-1,4-噻嗪-3-基、四氢-1,4-噁嗪-2-基、四氢-1,4-噁嗪-3-基、四氢-1,2-噁嗪-3-基、四氢-1,2-噁嗪-4-基、四氢-1,2-噁嗪-5-基、四氢-1,2-噁嗪-6-基。

[0054] N-连接的,5-元饱和环,例如:

四氢吡咯-1-基、四氢吡唑-1-基、四氢异噁唑-2-基、四氢异噻唑-2-基、四氢咪唑-1-基、四氢噁唑-3-基、四氢噻唑-3-基。

[0055] N-连接的,6-元饱和环,例如:

哌啶-1-基、六氢嘧啶-1-基、六氢吡嗪-1-基、六氢-吡嗪-1-基、四氢-1,3-噁嗪-3-基、四氢-1,3-噻嗪-3-基、四氢-1,4-噻嗪-4-基、四氢-1,4-噁嗪-4-基、四氢-1,2-噁嗪-2-基。

[0056] - 通常具有4、5、6或7个环原子的不饱和杂单环基,其中除作为环成员的碳原子之外,通常1、2或3个环原子为杂原子例如N、S或O。这些不饱和杂单环基包括例如:

C-连接的,5-元部分不饱和环,例如:

2,3-二氢呋喃-2-基、2,3-二氢呋喃-3-基、2,5-二氢呋喃-2-基、2,5-二氢呋喃-3-基、4,5-二氢呋喃-2-基、4,5-二氢呋喃-3-基、2,3-二氢噻吩-2-基、2,3-二氢噻吩-3-基、2,5-二氢噻吩-2-基、2,5-二氢噻吩-3-基、4,5-二氢噻吩-2-基、4,5-二氢噻吩-3-基、2,3-二氢-1H-吡咯-2-基、2,3-二氢-1H-吡咯-3-基、2,5-二氢-1H-吡咯-2-基、2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、4,5-二氢-1H-吡咯-2-基、4,5-二氢-1H-吡咯-3-基、3,4-二氢-2H-吡咯-2-基、3,4-二氢-2H-吡咯-3-基、3,4-二氢-5H-吡咯-2-基、3,4-二氢-5H-吡咯-3-基、4,5-二氢-1H-吡唑-3-基、4,5-二氢-1H-吡唑-4-基、4,5-二氢-1H-吡唑-5-基、2,5-二氢-1H-吡唑-3-基、2,5-二氢-1H-吡唑-4-基、2,5-二氢-1H-吡唑-5-基、4,5-二氢异噁唑-3-基、4,5-二氢异噁唑-4-基、4,5-二氢异噁唑-5-基、2,5-二氢异噁唑-3-基、2,5-二氢异噁唑-4-基、2,5-二氢异噁唑-5-基、2,3-二氢异噁唑-3-基、2,3-二氢异噁唑-4-基、2,3-二氢异噁唑-5-基、4,5-二氢异噻唑-3-基、4,5-二氢异噻唑-4-基、4,5-二氢异噻唑-5-基、2,5-二氢异噻唑-3-基、

2, 5- 二氢异噻唑 -4- 基、2, 5- 二氢异噻唑 -5- 基、2, 3- 二氢异噻唑 -3- 基、2, 3- 二氢异噻唑 -4- 基、2, 3- 二氢异噻唑 -5- 基、4, 5- 二氢 -1H- 咪唑 -2- 基、4, 5- 二氢 -1H- 咪唑 -4- 基、4, 5- 二氢 -1H- 咪唑 -5- 基、2, 5- 二氢 -1H- 咪唑 -2- 基、2, 5- 二氢 -1H- 咪唑 -4- 基、2, 5- 二氢 -1H- 咪唑 -5- 基、2, 3- 二氢 -1H- 咪唑 -2- 基、2, 3- 二氢 -1H- 咪唑 -4- 基、4, 5- 二氢噁唑 -2- 基、4, 5- 二氢噁唑 -4- 基、4, 5- 二氢噁唑 -5- 基、2, 5- 二氢噁唑 -2- 基、2, 5- 二氢噁唑 -4- 基、2, 5- 二氢噁唑 -5- 基、2, 3- 二氢噁唑 -2- 基、2, 3- 二氢噁唑 -4- 基、2, 3- 二氢噁唑 -5- 基、4, 5- 二氢噻唑 -2- 基、4, 5- 二氢噻唑 -4- 基、4, 5- 二氢噻唑 -5- 基、2, 5- 二氢噻唑 -2- 基、2, 5- 二氢噻唑 -4- 基、2, 5- 二氢噻唑 -5- 基、2, 3- 二氢噻唑 -2- 基、2, 3- 二氢噻唑 -4- 基、2, 3- 二氢噻唑 -5- 基、1, 3- 二氧杂环戊烯 -2- 基、1, 3- 二氧杂环戊烯 -4- 基、1, 3- 二硫杂环戊烯 -2- 基、1, 3- 二硫杂环戊烯 -4- 基、1, 3- 氧硫杂环戊烯 -2- 基、1, 3- 氧硫杂环戊烯 -4- 基、1, 3- 氧硫杂环戊烯 -5- 基。

[0057] C- 连接的, 6- 元部分不饱和和环, 例如:

2H-3, 4- 二氢吡喃 -6- 基、2H-3, 4- 二氢吡喃 -5- 基、2H-3, 4- 二氢吡喃 -4- 基、2H-3, 4- 二氢吡喃 -3- 基、2H-3, 4- 二氢吡喃 -2- 基、2H-3, 4- 二氢噻喃 -6- 基、2H-3, 4- 二氢噻喃 -5- 基、2H-3, 4- 二氢噻喃 -4- 基、2H-3, 4- 二氢噻喃 -3- 基、2H-3, 4- 二氢噻喃 -2- 基、1, 2, 3, 4- 四氢吡啶 -6- 基、1, 2, 3, 4- 四氢吡啶 -5- 基、1, 2, 3, 4- 四氢吡啶 -4- 基、1, 2, 3, 4- 四氢吡啶 -3- 基、1, 2, 3, 4- 四氢吡啶 -2- 基、2H-5, 6- 二氢吡喃 -2- 基、2H-5, 6- 二氢吡喃 -3- 基、2H-5, 6- 二氢吡喃 -4- 基、2H-5, 6- 二氢吡喃 -5- 基、2H-5, 6- 二氢吡喃 -6- 基、2H-5, 6- 二氢噻喃 -2- 基、2H-5, 6- 二氢噻喃 -3- 基、2H-5, 6- 二氢噻喃 -4- 基、2H-5, 6- 二氢噻喃 -5- 基、2H-5, 6- 二氢噻喃 -6- 基、1, 2, 5, 6- 四氢吡啶 -2- 基、1, 2, 5, 6- 四氢吡啶 -3- 基、1, 2, 5, 6- 四氢吡啶 -4- 基、1, 2, 5, 6- 四氢吡啶 -5- 基、1, 2, 5, 6- 四氢吡啶 -6- 基、2, 3, 4, 5- 四氢吡啶 -2- 基、2, 3, 4, 5- 四氢吡啶 -3- 基、2, 3, 4, 5- 四氢吡啶 -4- 基、2, 3, 4, 5- 四氢吡啶 -5- 基、2, 3, 4, 5- 四氢吡啶 -6- 基、4H- 吡喃 -2- 基、4H- 吡喃 -3- 基、4H- 吡喃 -4- 基、4H- 噻喃 -2- 基、4H- 噻喃 -3- 基、4H- 噻喃 -4- 基、1, 4- 二氢吡啶 -2- 基、1, 4- 二氢吡啶 -3- 基、1, 4- 二氢吡啶 -4- 基、2H- 吡喃 -2- 基、2H- 吡喃 -3- 基、2H- 吡喃 -4- 基、2H- 吡喃 -5- 基、2H- 吡喃 -6- 基、2H- 噻喃 -2- 基、2H- 噻喃 -3- 基、2H- 噻喃 -4- 基、2H- 噻喃 -5- 基、2H- 噻喃 -6- 基、1, 2- 二氢吡啶 -2- 基、1, 2- 二氢吡啶 -3- 基、1, 2- 二氢吡啶 -4- 基、1, 2- 二氢吡啶 -5- 基、1, 2- 二氢吡啶 -6- 基、3, 4- 二氢吡啶 -2- 基、3, 4- 二氢吡啶 -3- 基、3, 4- 二氢吡啶 -4- 基、3, 4- 二氢吡啶 -5- 基、3, 4- 二氢吡啶 -6- 基、2, 5- 二氢吡啶 -2- 基、2, 5- 二氢吡啶 -3- 基、2, 5- 二氢吡啶 -4- 基、2, 5- 二氢吡啶 -5- 基、2, 5- 二氢吡啶 -6- 基、2, 3- 二氢吡啶 -2- 基、2, 3- 二氢吡啶 -3- 基、2, 3- 二氢吡啶 -4- 基、2, 3- 二氢吡啶 -5- 基、2, 3- 二氢吡啶 -6- 基、2H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噁嗪 -3- 基、2H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噁嗪 -4- 基、2H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噁嗪 -5- 基、2H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噁嗪 -6- 基、2H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噻嗪 -3- 基、2H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噻嗪 -4- 基、2H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噻嗪 -5- 基、2H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噻嗪 -6- 基、4H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噁嗪 -3- 基、4H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噁嗪 -4- 基、4H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噁嗪 -5- 基、4H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噁嗪 -6- 基、4H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噻嗪 -3- 基、4H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噻嗪 -4- 基、4H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噻嗪 -5- 基、4H-5, 6- 二氢 -1, 2- 噻嗪 -6- 基、2H-3, 6- 二氢 -1, 2- 噁嗪 -3- 基、2H-3, 6- 二氢 -1, 2- 噁嗪 -4- 基、2H-3, 6- 二氢 -1, 2- 噁嗪 -5- 基、2H-3, 6- 二氢 -1, 2- 噁嗪 -6- 基、

2H-3,6-二氢-1,2-噻嗪-3-基、2H-3,6-二氢-1,2-噻嗪-4-基、2H-3,6-二氢-1,2-噻嗪-5-基、2H-3,6-二氢-1,2-噻嗪-6-基、2H-3,4-二氢-1,2-噁嗪-3-基、2H-3,4-二氢-1,2-噁嗪-4-基、2H-3,4-二氢-1,2-噁嗪-5-基、2H-3,4-二氢-1,2-噁嗪-6-基、2H-3,4-二氢-1,2-噻嗪-3-基、2H-3,4-二氢-1,2-噻嗪-4-基、2H-3,4-二氢-1,2-噻嗪-5-基、2H-3,4-二氢-1,2-噻嗪-6-基、2,3,4,5-四氢吡嗪-3-基、2,3,4,5-四氢吡嗪-4-基、2,3,4,5-四氢吡嗪-5-基、2,3,4,5-四氢吡嗪-6-基、3,4,5,6-四氢吡嗪-3-基、3,4,5,6-四氢吡嗪-4-基、1,2,5,6-四氢吡嗪-3-基、1,2,5,6-四氢吡嗪-4-基、1,2,5,6-四氢吡嗪-5-基、1,2,5,6-四氢吡嗪-6-基、1,2,3,6-四氢吡嗪-3-基、1,2,3,6-四氢吡嗪-4-基、4H-5,6-二氢-1,3-噁嗪-2-基、4H-5,6-二氢-1,3-噁嗪-4-基、4H-5,6-二氢-1,3-噁嗪-5-基、4H-5,6-二氢-1,3-噁嗪-6-基、4H-5,6-二氢-1,3-噻嗪-2-基、4H-5,6-二氢-1,3-噻嗪-4-基、4H-5,6-二氢-1,3-噻嗪-5-基、4H-5,6-二氢-1,3-噻嗪-6-基、3,4,5,6-四氢嘧啶-2-基、3,4,5,6-四氢嘧啶-4-基、3,4,5,6-四氢嘧啶-5-基、3,4,5,6-四氢嘧啶-6-基、1,2,3,4-四氢吡嗪-2-基、1,2,3,4-四氢吡嗪-5-基、1,2,3,4-四氢嘧啶-2-基、1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基、1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基、1,2,3,4-四氢嘧啶-6-基、2,3-二氢-1,4-噻嗪-2-基、2,3-二氢-1,4-噻嗪-3-基、2,3-二氢-1,4-噻嗪-5-基、2,3-二氢-1,4-噻嗪-6-基、2H-1,3-噁嗪-2-基、2H-1,3-噁嗪-4-基、2H-1,3-噁嗪-5-基、2H-1,3-噁嗪-6-基、2H-1,3-噻嗪-2-基、2H-1,3-噻嗪-4-基、2H-1,3-噻嗪-5-基、2H-1,3-噻嗪-6-基、4H-1,3-噁嗪-2-基、4H-1,3-噁嗪-4-基、4H-1,3-噁嗪-5-基、4H-1,3-噁嗪-6-基、4H-1,3-噻嗪-2-基、4H-1,3-噻嗪-4-基、4H-1,3-噻嗪-5-基、4H-1,3-噻嗪-6-基、6H-1,3-噁嗪-2-基、6H-1,3-噁嗪-4-基、6H-1,3-噁嗪-5-基、6H-1,3-噁嗪-6-基、6H-1,3-噻嗪-2-基、6H-1,3-噻嗪-4-基、6H-1,3-噻嗪-5-基、6H-1,3-噻嗪-6-基、2H-1,4-噁嗪-2-基、2H-1,4-噁嗪-3-基、2H-1,4-噁嗪-5-基、2H-1,4-噁嗪-6-基、2H-1,4-噻嗪-2-基、2H-1,4-噻嗪-3-基、2H-1,4-噻嗪-5-基、2H-1,4-噻嗪-6-基、4H-1,4-噁嗪-2-基、4H-1,4-噁嗪-3-基、4H-1,4-噻嗪-2-基、4H-1,4-噻嗪-3-基、1,4-二氢吡嗪-3-基、1,4-二氢吡嗪-4-基、1,4-二氢吡嗪-5-基、1,4-二氢吡嗪-6-基、1,4-二氢吡嗪-2-基、1,2-二氢吡嗪-2-基、1,2-二氢吡嗪-3-基、1,2-二氢吡嗪-5-基、1,2-二氢吡嗪-6-基、1,4-二氢嘧啶-2-基、1,4-二氢嘧啶-4-基、1,4-二氢嘧啶-5-基、1,4-二氢嘧啶-6-基、3,4-二氢嘧啶-2-基、3,4-二氢嘧啶-4-基、3,4-二氢嘧啶-5-基或3,4-二氢嘧啶-6-基。

[0058] N-连接的,5-元部分不饱和环,例如:

2,3-二氢-1H-吡咯-1-基、2,5-二氢-1H-吡咯-1-基、4,5-二氢-1H-吡唑-1-基、2,5-二氢-1H-吡唑-1-基、2,3-二氢-1H-吡唑-1-基、2,5-二氢异噁唑-2-基、2,3-二氢异噁唑-2-基、2,5-二氢异噻唑-2-基、2,3-二氢异噻唑-2-基、4,5-二氢-1H-咪唑-1-基、2,5-二氢-1H-咪唑-1-基、2,3-二氢-1H-咪唑-1-基、2,3-二氢噁唑-3-基、2,3-二氢噻唑-3-基。

[0059] N-连接的,6-元部分不饱和环,例如:

1,2,3,4-四氢吡啶-1-基、1,2,5,6-四氢吡啶-1-基、1,4-二氢吡啶-1-基、1,2-二氢吡啶-1-基、2H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-2-基、2H-5,6-二氢-1,2-噻嗪-2-基、2H-3,6-二氢-1,2-噁嗪-2-基、2H-3,6-二氢-1,2-噻嗪-2-基、2H-3,4-二氢-1,2-噁嗪-2-基、

2H-3, 4-二氢-1, 2-噻嗪-2-基、2, 3, 4, 5-四氢哒嗪-2-基、1, 2, 5, 6-四氢哒嗪-1-基、1, 2, 5, 6-四氢哒嗪-2-基、1, 2, 3, 6-四氢哒嗪-1-基、3, 4, 5, 6-四氢嘧啶-3-基、1, 2, 3, 4-四氢吡嗪-1-基、1, 2, 3, 4-四氢嘧啶-1-基、1, 2, 3, 4-四氢嘧啶-3-基、2, 3-二氢-1, 4-噻嗪-4-基、2H-1, 2-噻嗪-2-基、2H-1, 2-噻嗪-2-基、4H-1, 4-噻嗪-4-基、4H-1, 4-噻嗪-4-基、1, 4-二氢哒嗪-1-基、1, 4-二氢吡嗪-1-基、1, 2-二氢吡嗪-1-基、1, 4-二氢嘧啶-1-基或 3, 4-二氢嘧啶-3-基。

[0060] 杂芳基：5-元或6-元芳族杂单环基（也称为5-元或6-元单环杂芳基），除作为环成员的碳原子之外，其通常具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子作为环成员，且其具体地说具有1、2、3或4个氮原子或选自氧和硫的杂原子和，如果合适的话，1或2个氮原子作为环成员；和8-、9-或10-元芳族杂双环基（也称为8-、9-或10-元双环杂芳基），除作为环成员的碳原子之外，其通常具有1、2、3或4个选自O、S和N的杂原子作为环成员，且其具体地说具有1、2、3或4个氮原子或选自氧和硫的杂原子和，如果合适的话，1或2个氮原子作为环成员：例如

C连接的5-元单环杂芳基，其具有1、2或3或4个氮原子或选自氧和硫的杂原子和，如果合适的话，具有1、2或3个氮原子作为环成员，例如：

2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、1, 2, 3-噁二唑-4-基、1, 2, 3-噁二唑-5-基、1, 2, 4-噁二唑-3-基、1, 2, 4-噁二唑-5-基、1, 3, 4-噁二唑-2-基、1, 2, 3-噻二唑-4-基、1, 2, 3-噻二唑-5-基、1, 2, 4-噻二唑-3-基、1, 2, 4-噻二唑-5-基、1, 3, 4-噻二唑基-2-基、1, 2, 3-三唑-4-基、1, 2, 4-三唑-3-基、四唑-5-基。

[0061] C连接的6-元单环杂芳基，其具有1、2或3个氮原子作为环成员，例如：

吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基、1, 3, 5-三嗪-2-基、1, 2, 4-三嗪-3-基、1, 2, 4-三嗪-5-基、1, 2, 4-三嗪-6-基、1, 2, 4, 5-四嗪-3-基。

[0062] N连接的5-元杂芳族基，其具有1、2、3或4个氮原子作为环成员，例如：

吡咯-1-基、吡唑-1-基、咪唑-1-基、1, 2, 3-三唑-1-基、1, 2, 4-三唑-1-基、四唑-1-基。

[0063] 双环8-、9-或10-元杂芳基，具有上述5-元或6-元杂芳族环中的一个和稠合在其上的另一芳族碳环或5-元或6-元杂环的杂芳基，例如稠合苯、噻吩、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、吡啶或嘧啶环。这些双环杂芳基包括例如喹啉基、异喹啉基、噌啉基、吲哚基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并[b]噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-基、噻吩并[3, 2-b]吡啶-5-基、咪唑并-[2, 1-b]-噻唑-6-基和1, 2, 4-三唑并[1, 5-a]吡啶-2-基。

[0064] 杂芳基烷基：如上文所定义的杂芳基，其经过亚烷基（具体地说经过亚甲基、1, 1-亚乙基或1, 2-亚乙基）连接至分子的其余部分。

[0065] 在本发明的上下文中，表述“任选取代的”意谓各自的基团是未被取代的或具有1、2或3个（具体地说为1个）选自以下的取代基：卤素、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、

OH、SH、CN、CF₃、O-CF₃、COOH、O-CH₂-COOH、C₁-C₆- 烷氧基、C₁-C₄- 卤代烷氧基、C₁-C₆- 烷硫基、C₃-C₇- 环烷基、COO-C₁-C₆- 烷基、CONH₂、CONH-C₁-C₆- 烷基、SO₂NH-C₁-C₆- 烷基、CON-(C₁-C₆- 烷基)₂、SO₂N-(C₁-C₆- 烷基)₂、NH-SO₂-C₁-C₆- 烷基、NH-CO-C₁-C₆- 烷基、SO₂-C₁-C₆- 烷基、O- 苯基、O-CH₂- 苯基、CONH- 苯基、SO₂NH- 苯基、SO₂- 苯基、NH-SO₂- 苯基、NH-CO- 苯基、CONH- 杂芳基、SO₂NH- 杂芳基、NH-SO₂- 杂芳基和 NH-CO- 杂芳基,其中在后面提及的基团中的杂芳基是 5- 或 6- 元杂芳基,其具有一个选自 O、S 和 N 的杂原子作为环成员和任选地一个进一步的氮原子作为环成员,其中在所提及的最后 11 种基团中的苯基和杂芳基是未被取代的或可以具有 1、2 或 3 个选自以下的取代基:卤素、C₁-C₄- 烷基、C₁-C₄- 卤代烷基、C₁-C₄- 烷氧基和 C₁-C₄- 卤代烷氧基。

[0066] 相对于其作为 PDE10A 抑制剂的用途,式 I 中变量 X、Y、Q¹、Q²、R¹和 R²优选具有以下含义,其中在考虑其自身和与至少一个其它或所有组合下,这些表示式 I 化合物的具体实施方案:

在特定实施方案组中,X、Q¹和 Q²中之一为 N,即,基团 -Q¹-X-Q²- 形成下式的链:-N=C(R³)-O-、-N=C(R³)-S-、-C(R⁴)=N-O-、-C(R⁴)=N-S-、-O-C(R³)=N-、-S-C(R³)=N-、-O-N=C(R³)-和 -S-N=C(R³)-,其中左侧原子或原子组对应于 Q¹。

[0067] 特别地,X 为 C-R³或 N,Q²为 S 或 O 和 Q¹为 C-R⁴或 N 和 Q¹经双键与 X 连接而 Q¹经单键与 X 连接。

[0068] 一个特定实施方案组涉及式 I 化合物,其中 X 为 C-R³或 N,Q²为 S 或 O 和 Q¹为 C-R⁴或 N 和 Q¹经双键与 X 连接而 Q²经单键与 X 连接和 X 和 Q¹中之一为 N,即,基团 -Q¹-X-Q²- 形成下式的链:-N=C(R³)-O-、-N=C(R³)-S-、-C(R⁴)=N-O- 或 -C(R⁴)=N-S-,其中左侧原子或原子组对应于 Q¹。

[0069] 一个特定实施方案组 1 涉及式 I 化合物,其中 Q¹为 N 和 X 为 C-R³。

[0070] 另一个特定实施方案组 2 涉及式 I 化合物,其中 Q²为 N 和 X 为 C-R³。

[0071] 另一个特定实施方案组 3 涉及式 I 化合物,其中 Q¹为 C-R⁴和 X 为 N。

[0072] 另一个特定实施方案组 4 涉及式 I 化合物,其中 Q²为 C-R⁴和 X 为 N。

[0073] 一具体实施方案组 1a 涉及式 I 化合物,其中 Q¹为 N,Q²为 O 和 X 为 C-R³。

[0074] 另一具体实施方案组 2a 涉及式 I 化合物,其中 Q²为 N,Q¹为 O 和 X 为 C-R³。

[0075] 另一具体实施方案组 3a 涉及式 I 化合物,其中 Q¹为 C-R⁴,Q²为 S 和 X 为 N。

[0076] 另一具体实施方案组 4a 涉及式 I 化合物,其中 Q²为 C-R⁴,Q²为 S 和 X 为 N。

[0077] 另一具体实施方案组 1b 涉及式 I 化合物,其中 Q¹为 N,Q²为 O 和 X 为 C-R³。

[0078] 另一具体实施方案组 2b 涉及式 I 化合物,其中 Q²为 N,Q¹为 O 和 X 为 C-R³。

[0079] 另一具体实施方案组 3b 涉及式 I 化合物,其中 Q¹为 N,Q²为 S 和 X 为 C-R³。

[0080] 另一具体实施方案组 4b 涉及式 I 化合物,其中 Q²为 N,Q¹为 S 和 X 为 C-R³。

[0081] 特定实施方案组涉及式 I 化合物,其中 Y 为 C-R⁵。

[0082] 其它特定实施方案组涉及式 I 化合物,其中 Y 为 N。

[0083] 一个特定实施方案组 1.1 涉及式 I 化合物,其中 Q¹为 N,X 为 C-R³和 Y 为 C-R⁵。

[0084] 另一个特定实施方案组 1.2 涉及式 I 化合物,其中 Q¹为 N,X 为 C-R³和 Y 为 N。

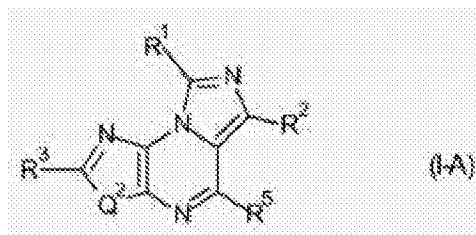
[0085] 一个特定实施方案组 2.1 涉及式 I 化合物,其中 Q²为 N,X 为 C-R³和 Y 为 C-R⁵。

[0086] 一个特定实施方案组 2.2 涉及式 I 化合物,其中 Q²为 N,X 为 C-R³和 Y 为 N。

- [0087] 另一个特定实施方案组 3.1 涉及式 I 化合物, 其中 Q^1 为 $C-R^4$, X 为 N 和 Y 为 $C-R^5$ 。
- [0088] 另一个特定实施方案组 3.2 涉及式 I 化合物, 其中 Q^1 为 $C-R^4$, X 为 N 和 Y 为 N 。
- [0089] 另一个特定实施方案组 4.1 涉及式 I 化合物, 其中 Q^2 为 $C-R^4$, X 为 N 和 Y 为 $C-R^5$ 。
- [0090] 另一个特定实施方案组 4.2 涉及式 I 化合物, 其中 Q^2 为 $C-R^4$, X 为 N 和 Y 为 N 。
- [0091] 一具体实施方案组 1a.1 涉及式 I 化合物, 其中 Q^1 为 N , Q^2 为 O , X 为 $C-R^3$ 和 Y 为 $C-R^5$ 。
- [0092] 另一具体实施方案组 1a.2 涉及式 I 化合物, 其中 Q^1 为 N , Q^2 为 O , X 为 $C-R^3$ 和 Y 为 N 。
- [0093] 另一具体实施方案组 2a.1 涉及式 I 化合物, 其中 Q^2 为 N , Q^1 为 O , X 为 $C-R^3$ 和 Y 为 $C-R^5$ 。
- [0094] 另一具体实施方案组 2a.2 涉及式 I 化合物, 其中 Q^2 为 N , Q^1 为 O , X 为 $C-R^3$ 和 Y 为 N 。
- [0095] 另一具体实施方案组 3a.1 涉及式 I 化合物, 其中 Q^1 为 $C-R^4$, Q^2 为 S , X 为 N 和 Y 为 $C-R^5$ 。
- [0096] 另一具体实施方案组 3a.2 涉及式 I 化合物, 其中 Q^1 为 $C-R^4$, Q^2 为 S , X 为 N 和 Y 为 N 。
- [0097] 另一具体实施方案组 4a.1 涉及式 I 化合物, 其中 Q^2 为 $C-R^4$, Q^2 为 S , X 为 N 和 Y 为 $C-R^5$ 。
- [0098] 另一具体实施方案组 4a.2 涉及式 I 化合物, 其中 Q^2 为 $C-R^4$, Q^2 为 S , X 为 N 和 Y 为 N 。
- [0099] 另一具体实施方案组 1b.1 涉及式 I 化合物, 其中 Q^1 为 N , Q^2 为 O , X 为 $C-R^3$ 和 Y 为 $C-R^5$ 。
- [0100] 另一具体实施方案组 1b.2 涉及式 I 化合物, 其中 Q^1 为 N , Q^2 为 O , X 为 $C-R^3$ 和 Y 为 N 。
- [0101] 另一具体实施方案组 2b.1 涉及式 I 化合物, 其中 Q^2 为 N , Q^1 为 O , X 为 $C-R^3$ 和 Y 为 $C-R^5$ 。
- [0102] 另一具体实施方案组 2b.2 涉及式 I 化合物, 其中 Q^2 为 N , Q^1 为 O , X 为 $C-R^3$ 和 Y 为 N 。
- [0103] 另一具体实施方案组 3b.1 涉及式 I 化合物, 其中 Q^1 为 N , Q^2 为 S , X 为 $C-R^3$ 和 Y 为 $C-R^5$ 。
- [0104] 另一具体实施方案组 3b.2 涉及式 I 化合物, 其中 Q^1 为 N , Q^2 为 S , X 为 $C-R^3$ 和 Y 为 N 。
- [0105] 另一具体实施方案组 4b.1 涉及式 I 化合物, 其中 Q^2 为 N , Q^1 为 S , X 为 $C-R^3$ 和 Y 为 $C-R^5$ 。
- [0106] 另一具体实施方案组 4b.2 涉及式 I 化合物, 其中 Q^2 为 N , Q^1 为 S , X 为 $C-R^3$ 和 Y 为 N 。
- [0107] 在该特定和具体实施方案组中, 特别优选的为其中 Q^1 为 N 和 X 为 $C-R^3$ 的方案。
- [0108] 在该特定和具体实施方案组中, 特别优选的为其中 Q^1 为 $C-R^4$ 和 X 为 N 的实施方案。

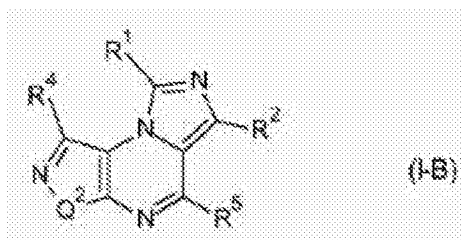
案。

[0109] 本发明化合物的一个非常具体的实施方案为那些下式 I-A、其 N-氧化物、互变异构体、前药和药学上可接受的盐，



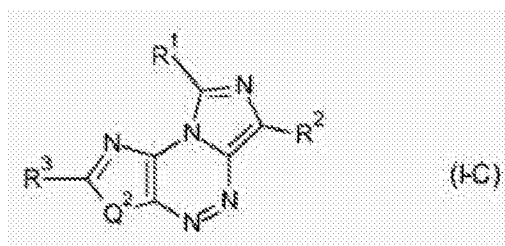
其中 Q²、R¹、R²、R³和 R⁵如本文所定义。

[0110] 本发明化合物的另一个非常具体的实施方案为那些下式 I-B、其 N-氧化物、互变异构体、前药和药学上可接受的盐，



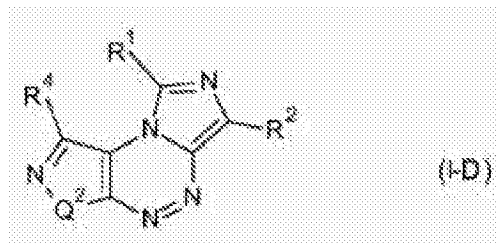
其中 Q²、R¹、R²、R⁴和 R⁶如本文所定义。

[0111] 本发明化合物的另一个非常具体的实施方案为那些下式 I-C、其 N-氧化物、互变异构体、前药和药学上可接受的盐，



其中 Q²、R¹、R²和 R³如本文所定义。

[0112] 本发明化合物的另一个非常具体的实施方案为那些下式 I-D、其 N-氧化物、互变异构体、前药和药学上可接受的盐，



其中 Q²、R¹、R²和 R⁴如本文所定义。

[0113] 优选地，在式 I、I-A、I-B、I-C 和 I-D 中的 R¹不是氢。在一个特定的实施方案组中，式 I、I-A、I-B、I-C 和 I-D 中的变量 R¹是基团 R¹¹或基团 Z¹-Ar¹，其中 R¹¹、Z¹和 Ar¹如上所定义。

[0114] 在此特定实施方案组中，所述变量 R¹¹特别选自三 -C₁-C₄- 烷基甲硅烷基、C₁-C₈- 烷基、C₃-C₈- 环烷基和 C₃-C₈- 环烷基 -C₁-C₄- 烷基，其中 3 种上述取代基可以是未取代的、部

分或完全氟代的或带有 1、2 或 3 个基团 R^y ，以及 C- 连接的 5- 至 8- 元杂环基，其是饱和的并且具有 1 或 2 个选自 O、S、 SO_2 和 N- R^x 的杂原子基团作为环成员，其中所述杂环基是未取代的或带有 1、2、3 或 4 个基团 R^{yy} 。

[0115] 在该上下文中， R^y 特别选自 OH、CN、 C_1-C_4 - 烷氧基，尤其是甲氧基，和 C_1-C_4 - 羟基烷氧基，尤其是 2- 羟基乙氧基。在该上下文中， R^x 特别选自氢和 C_1-C_4 - 烷基，尤其是甲基。

[0116] 在该上下文中， R^{yy} 特别选自卤素，尤其是氟， C_1-C_4 - 烷基，尤其是甲基， C_1-C_4 - 烷氧基，尤其是甲氧基， C_1-C_2 - 氟烷基例如二氟甲基或三氟甲基，和 C_1-C_2 - 氟代烷氧基例如二氟甲氧基或三氟甲氧基。

[0117] 在这种特定的实施方案组中，所述变量 R^{11} 尤其选自 C_1-C_8 - 烷基， C_3-C_8 - 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基，以及 C_3-C_8 - 环烷基 - C_1-C_4 - 烷基，例如环丙基甲基、环丁基甲基和环戊基甲基和环己基，其中在上述基团中的环烷基基团是未取代的或带有 1、2 或 3 个选自氟和甲基的基团。

[0118] 在此特定的实施方案组中，所述变量 Z^1 特别选自单键、O、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2O 和 OCH_2 ，尤其是 Z^1 是单键。

[0119] 在此特定的实施方案组中，所述变量 Ar^1 特别选自苯基和具有一个选自 O、S 和 N 的杂原子作为环成员并且任选具有一个其它的氮原子作为环成员的 5- 或 6- 元杂芳基，其中所述苯基和 5- 或 6- 元杂芳基是未取代的或带有 1、2、3 或 4 个相同的或不同的取代基 R^{Ar} 。在此特定的实施方案组中，所述变量 Ar^1 尤其选自苯基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、噻唑基和吡啶基，其中所述苯基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、噻唑基和吡啶基是未取代的或带有 1、2、3 或 4 个相同的或不同的取代基 R^{Ar} 。

[0120] 在一个具体实施方案组中，式 I、I-A、I-B、I-C 和 I-D 中的所述变量 R^1 是基团 Ar^1 ，即 Z^1 是单键。在此具体实施方案组中， Ar^1 特别选自苯基和具有一个选自 O、S 和 N 的杂原子作为环成员并且任选具有一个另外的氮原子作为环成员的 5- 或 6- 元杂芳基，其中所述苯基和 5- 或 6- 元杂芳基是未取代的或带有 1、2、3 或 4 个相同的或不同的取代基 R^{Ar} 。在此具体的实施方案组中，所述变量 Ar^1 尤其选自苯基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、噻唑基、1, 2, 4- 噻二唑基和吡啶基，其中所述苯基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、噻唑基、1, 2, 4- 噻二唑基和吡啶基是未取代的或带有 1、2、3 或 4 个相同的或不同的取代基 R^{Ar} 。

[0121] 在该上下文中， R^{Ar} 优选选自卤素、 C_1-C_4 - 烷基、 C_1-C_4 - 卤代烷基、OH、SH、CN、 CF_3 、 $O-CF_3$ 、 $COOH$ 、 $O-CH_2-COOH$ 、 C_1-C_6 - 烷氧基、 C_1-C_4 - 卤代烷氧基、 C_1-C_6 - 烷硫基、 C_3-C_7 - 环烷基、 $COO-C_1-C_6$ - 烷基、 $CONH_2$ 、 $CONH-C_1-C_6$ - 烷基、 $SO_2NH-C_1-C_6$ - 烷基、 $CON-(C_1-C_6-烷基)_2$ 、 $SO_2N-(C_1-C_6-烷基)_2$ 、 $NH-SO_2-C_1-C_4$ - 烷基、 $NH-SO_2-C_1-C_4$ - 卤代烷基、 $NH-CO-C_1-C_4$ - 烷基、 $NH-CO-C_1-C_4$ - 卤代烷基、 $SO_2-C_1-C_4$ - 烷基、 $SO_2-C_1-C_6$ - 卤代烷基、苯基、O- 苯基、 $O-CH_2$ - 苯基、 $CONH$ - 苯基、 SO_2NH - 苯基、 SO_2 - 苯基、 $NH-SO_2$ - 苯基、 $NH-CO$ - 苯基、 $CONH$ - 杂芳基、 SO_2NH - 杂芳基、 $NH-SO_2$ - 杂芳基和 $NH-CO$ - 杂芳基，其中在最后提及的基团中的杂芳基是，具有一个选自 O、S 和 N 的杂原子作为环成员并且任选具有一个另外的氮原子作为环成员的 5- 或 6- 元杂芳基，其中在所提及的最后 11 种基团中的苯基和杂芳基是未取代的或可以具有 1、2 或 3 个取代基，其选自卤素、 C_1-C_4 - 烷基、 C_1-C_4 - 卤代烷基、 C_1-C_4 - 烷氧基和 C_1-C_4 - 卤代烷氧基。在该上下文中， R^{Ar} 优选选自卤素，尤其是氟或氯， C_1-C_4 - 烷基，尤其是甲基， C_1-C_4 - 烷氧基，尤其是甲氧基， C_1-C_2 - 氟烷基例如二氟甲基或三氟甲基，和 C_1-C_2 - 氟代烷氧基例如二氟甲氧基

或三氟甲氧基。

[0122] 在另一特定实施方案组中,在式 I、I-A、I-B、I-C 和 I-D 中的变量 R^1 是 CN 或基团 $Y^1-NR^{17}R^{18}$, 其中 R^{17} 、 R^{18} 和 Y^1 如本文所定义的。特别地, Y^1 是 C=O。

[0123] 优选地,在式 I、I-A、I-B、I-C 和 I-D 中的 R^2 不是氢。在一个特定的实施方案组中,式 I、I-A、I-B、I-C 和 I-D 中的变量 R^2 是基团 R^{21} , 其中 R^{21} 如上所定义。特别地, R^2 (和同样 R^{21}) 选自三甲基甲硅烷基、 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基和 C_3-C_8 -环烷基- C_1-C_4 -烷基, 其中最后提及的三种基团可以是未取代的、部分或完全卤代的或其中所述 C_3-C_8 -环烷基可以带有 1、2 或 3 个基团 $R^{y'}$, 其中 $R^{y'}$ 具有对于 R^y 所给出的含义之一, 以及其中 $R^{y'}$ 特别选自卤素, 尤其是氟, C_1-C_4 -烷基, 尤其是甲基, C_1-C_4 -烷氧基, 尤其是甲氧基, C_1-C_2 -氟烷基, 尤其是二氟甲基或三氟甲基, C_1-C_2 -氟代烷氧基, 尤其是二氟甲氧基或三氟甲氧基, 以及其中 $R^{y'}$ 尤其是甲基。在此特定实施方案组中, R^2 更特别地是 C_1-C_4 -烷基, 例如甲基或乙基, C_1-C_2 -烷氧基- C_1-C_2 -烷基例如甲氧基甲基, C_1-C_2 -烷基氨基- C_1-C_2 -烷基, 例如甲基氨基甲基, 或 C_1-C_2 -氟烷基, 尤其是二氟甲基或三氟甲基。 R^2 尤其是甲基。

[0124] 在一个实施方案中,式 I、I-A、I-B、I-C 和 I-D 中的 R^2 不是基团 Z^2-Ar^2 。

[0125] 在另一实施方案中,式 I、I-A、I-B、I-C 和 I-D 中的 R^2 是基团 Z^2-Ar^2 。在此实施方案中, Z^2 特别是单键。在此具体实施方案组中, Ar^2 特别选自苯基和具有一个选自 O、S 和 N 的杂原子作为环成员并且任选具有一个另外的氮原子作为环成员的 5- 或 6- 元杂芳基, 其中所述苯基和 5- 或 6- 元杂芳基是未取代的或带有 1、2、3 或 4 个相同的或不同的取代基 R^{Ar} 。在此具体实施方案组中, 所述变量 Ar^2 , 尤其选自苯基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、噻唑基和吡啶基, 其中所述苯基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、噻唑基和吡啶基是未取代的或携带 1、2、3 或 4 个相同的或不同的取代基 R^{Ar} 。关于 R^{Ar} 的优选含义方面, 参考在本文中关于 Ar^1 中上面所给出的 R^{Ar} 的优选的和特定的含义。

[0126] 在式 I 化合物, 其中 X 为 $C-R^3$, 以及式 I-A 和 I-C 化合物中, 变量 R^3 特别为氢、卤素 (尤其是氟)、或基团 OR^{32} , 其中 R^{32} 如以上所定义, 和其中 R^{32} 特别为 C_1-C_4 -烷基 (诸如甲基)、或 C_1-C_4 -卤代烷基 (尤其是 C_1-C_2 -氟烷基, 诸如二氟甲基、三氟甲基、2, 2- 二氟乙基或 2, 2, 2- 三氟乙基)。

[0127] 特别地, R^3 选自氢、卤素 (尤其是氟) 和 OR^{32} , 其中 R^{32} 如以上所定义。 R^3 特别地为氢、 C_1-C_4 -烷氧基或 C_1-C_4 -卤代烷氧基。 R^3 尤其为氢、 C_1-C_4 -烷氧基或 C_1-C_2 -氟烷氧基和 R^3 更具体为氢、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2, 2- 二氟乙氧基或 2, 2, 2- 三氟乙氧基和 R^3 最尤其为氢。

[0128] 在式 I 化合物, 其中 X 为 $C-R^3$, 以及式 I-A 和 I-C 化合物中, 变量 R^3 也可基团 Z^3-Ar^3 。

[0129] 若 R^4 为基团 OR^{42} , 则 R^{42} 特别地为 C_1-C_4 -烷基 (诸如甲基)、或 C_1-C_4 -卤代烷基 (尤其 C_1-C_2 -氟烷基, 诸如二氟甲基、三氟甲基、2, 2- 二氟乙基或 2, 2, 2- 三氟乙基)。若 R^3 为基团 Z^3-Ar^3 , 则 Z^3 优选为 CH_2 、1, 2- 乙二基、1, 3- 丙二基、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2CH_2O 或 OCH_2CH_2 , 其中 1、2、3 或 4 个氢原子可被氟原子置换。在这些实施方案中, Ar^3 特别地选自具有 1 或 2 个氮原子作为环成员的 C- 连接 6 元单环杂芳基、和具有 1 或 2 个氮原子作为环成员和任选另一个选自 O、S 和 N 的杂原子作为环成员的 C- 连接 9- 或 10- 元稠合双环杂芳基, 其中单环杂芳基和双环杂芳基可未被取代或可带有 1、2 或 3 个取代基 R^{Ar} (特别地 0、1 或 2 个取代基

R^{Ar})。就此而言, R^{Ar}优选选自卤素、C₁-C₄-烷基、C₁-C₂-氟烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₂-氟烷氧基、C₃-C₆-环烷基、和氟代 C₃-C₆-环烷基。就此而言, R^{Ar}尤其选自氟、氯、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基和氟代环丙基。

[0130] Ar³更特别地选自 C- 连接 9- 或 10 元稠合双环杂芳基, 其具有 1 或 2 个氮原子作为环成员和任选另一个选自 O、S 和 N 的杂原子作为环成员和其可未被取代或可带有如上定义的 1、2 或 3 个取代基 R^{Ar} (特别地 0、1 或 2 个取代基 R^{Ar})。其中特别优选那些化合物, Ar³基团具有位于与基团 Z³连接的碳原子相邻的位置的至少一个亚胺基-氮作为环成员。其中特别优选那些, Ar³选自具有 1 或 2 个氮原子作为环成员和任选另一个选自 O、S 和 N 的杂原子作为环成员的 C- 连接 9- 或 10 元稠合双环杂芳基, 其中双环杂芳基可未被取代或可带有 1、2 或 3 个取代基 R^{Ar} (特别地 0、1 或 2 个取代基 R^{Ar})。

[0131] Ar³的特定实例选自 2- 苯并呋喃基、2- 吡啶基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、2- 吡嗪基、3- 哒嗪基、2- 喹啉基、3- 异喹啉基、2- 喹啉唑基、2- 喹喔啉基、1, 5- 萘啶 -2- 基、1, 8- 萘啶 -2- 基、苯并噻唑 -1- 基、苯并噁唑 -1- 基、苯并咪唑 -2- 基、1- 甲基苯并咪唑 -2- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -2- 基、噻吩并 [3, 2-b] 吡啶 -5- 基、咪唑并 [2, 1-b] 噻唑 -6- 基和 1, 2, 4- 三唑并 [1, 5-a] 吡啶 -2- 基, 其中前述基团为未取代的或可带有 1、2 或 3 个如上所定义的基团 R^{Ar}, 其特别地选自氟、氯、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、和氟代环丙基。

[0132] 在式 I 化合物, 其中 Q¹或 Q²为 C-R⁴, 以及式 I-B 和 I-D 化合物中, 变量 R⁴特别地选自卤素 (尤其是氟)、基团 OR⁴² (其中 R⁴²如以上所定义)、和基团 Z⁴-Ar⁴ (其中 Z⁴和 Ar⁴如以上所定义)。

[0133] R⁴特别选自氢, 卤素, 尤其是氟, 和基团 OR⁴², 其中 R⁴²如上所定义。R⁴还可以是基团 Z⁴-Ar⁴, 其中 Z⁴和 Ar⁴如上所定义。

[0134] 如果 R⁴是基团 OR⁴², 那么 R⁴²特别是 C₁-C₄-烷基, 例如甲基, 或 C₁-C₄- 卤代烷基, 尤其是 C₁-C₂- 氟烷基, 例如二氟甲基、三氟甲基、2, 2- 二氟乙基或 2, 2, 2- 三氟乙基。

[0135] 如果 R⁴是基团 Z⁴-Ar⁴, 那么 Z⁴优选是 CH₂、1, 2- 乙烷二基、1, 3- 丙烷二基、CH₂O、OCH₂、CH₂CH₂O 或 OCH₂CH₂, 其中 1、2、3 或 4 个氢原子可以被氟原子代替。在这些实施方案中, Ar⁴特别选自 C- 连接的 6- 元单环杂芳基, 其具有 1 或 2 个氮原子作为环成员, 和 C- 连接的、9- 或 10- 元稠合双环杂芳基, 其具有 1 或 2 个氮原子作为环成员并且任选具有选自 O、S 和 N 的其它杂原子作为环成员, 其中所述单环杂芳基和双环杂芳基可以是未取代的或可以带有 1、2 或 3 个取代基 R^{Ar}, 特别是 0、1 或 2 个取代基 R^{Ar}。在这方面, R^{Ar}优选选自卤素、C₁-C₄-烷基、C₁-C₂-氟烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₂-氟烷氧基、C₃-C₆-环烷基和氟代 C₃-C₆-环烷基。在这方面, R^{Ar}尤其选自氟、氯、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基和氟代环丙基。

[0136] Ar⁴更特别选自 C- 连接的、9- 或 10- 元的, 稠合双环杂芳基, 其具有 1 或 2 个氮原子作为环成员, 并且任选具有选自 O、S 和 N 的其它杂原子作为环成员, 并且其可以是未取代的或可以带有 1、2 或 3 个取代基 R^{Ar}, 特别是 0、1 或 2 个如上所定义的取代基 R^{Ar}。在这些中间, 特别优选那些化合物, 其中所述 Ar⁴基团具有至少一个亚氨基-氮作为环成员, 其位于与基团 Z⁴连接的碳原子的相邻的位置。在这些中间, 特别优选那些, 其中 Ar⁴选自 C- 连接的、9- 或 10- 元的, 稠合双环杂芳基, 其具有 1 或 2 个氮原子作为环成员并且任选具有其它

的选自 O、S 和 N 的杂原子作为环成员,其中所述双环杂芳基可以是未取代的或可以带有 1、2 或 3 个取代基 R^{Ar} ,特别是 0、1 或 2 个取代基 R^{Ar} 。

[0137] Ar^4 的具体实例选自 2- 苯并呋喃基、2- 吡啶基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、2- 吡嗪基、3- 哒嗪基、2- 喹啉基、3- 异喹啉基、2- 喹唑啉基、2- 喹喔啉基、1, 5- 萘啶 -2- 基、1, 8- 萘啶 -2- 基、苯并噻唑 -1- 基、苯并噁唑 -1- 基、苯并咪唑 -2- 基、1- 甲基苯并咪唑 -2- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -2- 基、噻吩并 [3, 2-b] 吡啶 -5- 基、咪唑并 -[2, 1-b]- 噻唑 -6- 基和 1, 2, 4- 三唑并 [1, 5-a] 吡啶 -2- 基,其中上述基团是未取代的或可以带有 1、2 或 3 个如上所定义的基团 R^{Ar} ,其特别选自氟、氯、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和氟代环丙基。

[0138] 若 Q^1 为 $C-R^4$,则 R^4 特别地为氢、氟、氯、 C_1-C_4 - 烷氧基或 C_1-C_4 - 卤代烷氧基和尤其为氢、氟、氯、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2, 2- 二氟乙氧基或 2, 2, 2- 三氟乙氧基和更具体地为氢。

[0139] 若 Q^2 为 $C-R^4$,则 R^4 特别地为氢、氟、氯、 C_1-C_4 - 烷氧基或 C_1-C_4 - 卤代烷氧基和尤其为氢、氟、氯、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2, 2- 二氟乙氧基或 2, 2, 2- 三氟乙氧基或基团 Z^4-Ar^4 ,其中 Z^4 和 Ar^4 如以上所定义和其中 Z^4 和 Ar^4 特别地具有以上所给出的特定或具体含义。

[0140] 在式 I 化合物,其中 Y 为 $C-R^5$,以及式 I-A 和 I-B 化合物中,一特定实施方案组涉及式 I、I-A 和 I-B 化合物,其中变量 R^5 选自氢、卤素和基团 R^{51} ,其中 R^{51} 如以上所定义,和其中 R^{51} 特别地选自未被取代或带有羟基的 C_1-C_4 - 烷基、和 C_1-C_4 卤代烷基。

[0141] 尤其地, R^5 为甲基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 或 CH_2OH 。

[0142] 在式 I 化合物,其中 Y 为 $C-R^5$,以及式 I-A 和 I-B 化合物中,另一特定实施方案组涉及式 I、I-A 和 I-B 化合物,其中变量 R^5 为基团 $Y^1-NR^{57}R^{58}$ 、 $Y^1-N(R^{59})-Y^3-NR^{57}R^{58}$ 或 $Y^1-N(R^{59})-Y^2-R^{55a}$ 。

[0143] 若 R^5 为基团 $Y^1-NR^{57}R^{58}$ 、 $Y^1-N(R^{59})-Y^3-NR^{57}R^{58}$ 或 $Y^1-N(R^{59})-Y^2-R^{55a}$,则 Y^1 特别地为单键或 CH_2 。 Y^3 优选为键或 $C(=O)$ 。 Y^2 优选为 $C(=O)$ 。 R^{57} 和 R^{58} 特别地彼此独立为 C_1-C_4 烷基或羟基 - C_2-C_4 - 烷基,或 $NR^{57}R^{58}$ 形成除了氮原子外还可具有 1 或 2 个其它杂原子基团作为环成员的饱和或芳族 N- 连接 5-、6- 或 7 元杂环基,该杂原子基团选自 O、N、S、S(O)、S(O)₂ 或 $N-R^x$,其中杂环基为未取代的或带有 1、2、3 或 4 个 C_1-C_4 - 烷基和其中 R^x 为氢或甲基。这种环状基团 $NR^{57}R^{58}$ 的实例为吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、N- 甲基哌嗪基、1H- 咪唑 -1- 基、4- 甲基 -2- 乙基 -1H- 咪唑 -1- 基或 4- 甲基 -2- 异丙基 -1H- 咪唑 -1- 基。 R^{55a} 特别地为氢、 C_1-C_4 - 烷基或 C_1-C_4 - 卤代烷基。

[0144] R^5 也可为基团 Z^5-Ar^5 ,其中 Z^5 与 Ar^5 如以上所定义。

[0145] 如果 R^5 是基团 Z^5-Ar^5 ,那么 Z^5 优选是 CH_2 、1, 2- 乙烷二基、1, 3- 丙烷二基、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2CH_2O 或 OCH_2CH_2 ,其中 1、2、3 或 4 个氢原子可以被氟原子代替。在这些实施方案中, Ar^5 特别选自 C- 连接的 6- 元单环杂芳基,其具有 1 或 2 个氮原子作为环成员,和 C- 连接的、9- 或 10- 元的稠合双环杂芳基,其具有 1 或 2 个氮原子作为环成员并且任选具有选自 O、S 和 N 的其它杂原子作为环成员,其中所述单环杂芳基和双环杂芳基可以是未取代的或可以具有 1、2 或 3 个取代基 R^{Ar} ,特别是 0、1 或 2 个取代基 R^{Ar} 。在这方面, R^{Ar} 优选选自卤素、 C_1-C_4 - 烷基、 C_1-C_2 - 氟烷基、 C_1-C_4 - 烷氧基、 C_1-C_2 - 氟烷氧基、 C_3-C_6 - 环烷基和氟代 C_3-C_6 - 环

烷基。在这方面, R^{Ar} 尤其选自氟、氯、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基和氟代环丙基。

[0146] Ar^5 更特别选自 C- 连接的、9- 或 10- 元稠合双环杂芳基, 其具有 1 或 2 个氮原子作为环成员, 并且任选具有选自 O、S 和 N 的其它杂原子作为环成员, 并且其可以是未取代的或可以带有 1、2 或 3 个如上所定义的取代基 R^{Ar} , 特别是 0、1 或 2 个取代基 R^{Ar} 。在这些中间, 特别优选那些化合物, 其中所述 Ar^5 基团具有至少一个亚氨基-氮作为环成员, 其位于与基团 Z^5 连接的碳原子的相邻的位置。在这些中间, 特别优选那些, 其中 Ar^5 选自 C- 连接的、9- 或 10- 元稠合双环杂芳基, 其具有 1 或 2 个氮原子作为环成员, 并且任选具有选自 O、S 和 N 的其它杂原子作为环成员, 其中所述双环杂芳基可以是未取代的或可以带有 1、2 或 3 个取代基 R^{Ar} , 特别是 0、1 或 2 个取代基 R^{Ar} 。

[0147] Ar^5 的特定实例选自 2- 苯并呋喃基、2- 吡啶基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、2- 吡嗪基、3- 哒嗪基、2- 喹啉基、3- 异喹啉基、2- 喹唑啉基、2- 喹喔啉基、1, 5- 萘啶-2- 基、1, 8- 萘啶-2- 基、苯并噻唑-1- 基、苯并噁唑-1- 基、苯并咪唑-2- 基、1- 甲基苯并咪唑-2- 基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶-2- 基、噻吩并 [3, 2-b] 吡啶-5- 基、咪唑并-[2, 1-b]-噻唑-6- 基和 1, 2, 4- 三唑并 [1, 5-a] 吡啶-2- 基, 其中上述基团是未取代的或可以带有 1、2 或 3 个如上所定义的基团 R^{Ar} , 其特别选自氟、氯、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和氟代环丙基。

[0148] 在本发明的特定实施方案中, R^4 和 R^5 , 与它们所连接的碳原子一起, 还可以形成稠合的 5-、6- 或 7- 元饱和杂环, 其中所述稠合的杂环具有 1 或 2 个氧原子作为环成员, 并且其中所述稠合的杂环是未取代的或可以带有 1 或 2 个选自甲基、甲氧基和氟的基团。特别地, 所述基团 R^4 和 R^5 可以一起形成基团 OCH_2O 或 OCF_2O 。在这些特定实施方案中, R^3 优选是氢。

[0149] R^5 特别是氢、氟、 C_1-C_4 - 烷氧基或 C_1-C_4 - 卤代烷氧基, 以及尤其是氟、氯、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2, 2- 二氟乙氧基或 2, 2, 2- 三氟乙氧基。

[0150] 在前述特别优选实施方案中, Y 优选为 CH 或 $C-CH_3$ 。

[0151] 除此之外, 不考虑其出现和就式 I、I-A、I-B、I-C 和 I-D 而言和就每个上述实施方案、实施方案组和特别优选实施方案而言, 变量 R^{Ar} 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 R^x 、 R^y 、 R^{y^y} 、 R^{y^1} 、 R^{y^1} 、 R^{y^2} 、 R^{y^3} 、 R^{y^4} 、 R^{y^5} 、 R^{y^6} 、 R^{y^7} 、 R^{y^8} 、 R^{y^9} 、 R^{y^0} 、 R^z 、 R^{Ar1} 、 R^{Ar2} 、 R^{Ar3} 、 R^{Ar4} 、 R^{Ar5} 、 R^{Ar6} 、 R^{Ar7} 、 R^{Ar8} 、 R^{Ar9} 、 R^{Ar0} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{35a} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{41} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{45a} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{55a} 和 R^{56} 尤其具有以下含之一:

Y^1 特别地为单键、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 OCH_2 、 OCH_2CH_2 、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $CH_2C(=O)$ 。

[0152] Y^2 特别地为单键、O、 CH_2O 、 CH_2CH_2O 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $CH_2C(=O)$ 、 $CH_2C(=O)O$ 或 SO_2 。

[0153] Y^3 特别地为单键、 CH_2 、 CH_2CH_2 或 $C(=O)$ 。

[0154] Y^5 、 Y^6 特别地彼此独立地为单键、 CH_2 或 CH_2CH_2 。

[0155] R^{31} 、 R^{41} 、 R^{51} 、 R^{y1} 、 R^{Ar1} 特别地彼此独立地为三甲基甲硅烷基、 C_1-C_4 - 烷基、 C_1-C_4 - 卤代烷基、 C_3-C_6 - 环烷基、 C_3-C_6 环烷基甲基或 C_3-C_4 烯基, 尤其是甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基或环丙基甲基, 更尤其是甲基、二氟甲基或三氟甲基。

[0156] R^{12} 、 R^{22} 、 R^{y2} 、 R^{Ar2} 特别地彼此独立地为三甲基甲硅烷基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 环烷基甲基或 C_3-C_4 烯基, 尤其是甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙

基、环丁基或环丙基甲基。

[0157] R^{13} 、 R^{33} 、 R^{43} 、 R^{53} 、 R^{y3} 、 R^{Ar3} 特别地彼此独立地为 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基,尤其是甲基、乙基、二氟甲基或三氟甲基。

[0158] R^{14} 、 R^{23} 、 R^{34} 、 R^{44} 、 R^{54} 、 R^{y4} 、 R^{Ar4} 特别地彼此独立地为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_3 - C_6 环烷基甲基,尤其是甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基或环丙基甲基;

R^{15} 、 R^{24} 、 R^{35} 、 R^{45} 、 R^{55} 、 R^{y5} 、 R^{Ar5} 特别地彼此独立地为 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_3 - C_6 环烷基甲基,尤其是甲基、乙基、环丙基、环丁基或环丙基甲基。

[0159] R^{16} 、 R^{36} 、 R^{46} 、 R^{56} 、 R^{y6} 、 R^{Ar6} 特别地彼此独立地为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_3 - C_6 环烷基甲基,尤其是甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基或环丙基甲基。

[0160] R^{17} 、 R^{25} 、 R^{37} 、 R^{47} 、 R^{57} 、 R^{y7} 、 R^{Ar7} 特别地彼此独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_4 烯基,尤其是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基或 2-丙烯基。

[0161] R^{18} 、 R^{26} 、 R^{48} 、 R^{58} 、 R^{y8} 、 R^{Ar8} 特别地彼此独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_4 烯基,尤其是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基或 2-丙烯基。

[0162] R^{17} 和 R^{18} 、 R^{25} 和 R^{26} 、 R^{37} 和 R^{38} 、 R^{47} 和 R^{48} 、 R^{57} 和 R^{58} 、 R^{y7} 和 R^{y8} 、或 R^{Ar7} 和 R^{Ar8} 也分别可与其所连接氮原子共同形成选自吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基、哌嗪-1-基和 4-甲基哌嗪-1-基的饱和 N-连接杂环基,其中前述 6 种杂环基可带有 1、2、3 或 4 个选自甲基和氟的取代基。

[0163] R^{19} 、 R^{27} 、 R^{39} 、 R^{49} 、 R^{59} 、 R^{y9} 、 R^{Ar9} 、 R^z 特别地彼此独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_4 烯基,尤其是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基或 2-丙烯基;

R^{15a} 、 R^{25a} 、 R^{35a} 、 R^{45a} 、 R^{55a} 、 R^{y0} 、 R^{Ar0} 特别地彼此独立地为三甲基甲硅烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基甲基或 C_3 - C_4 烯基,尤其是甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基或环丙基甲基,更尤其是甲基、二氟甲基或三氟甲基。

[0164] R^y 特别地选自 OH、CN、 C_1 - C_4 烷氧基(尤其是甲氧基)、和 C_1 - C_4 羟基烷氧基(尤其是 2-羟基乙氧基)。

[0165] R^x 特别地选自氢和 C_1 - C_4 烷基(尤其是甲基)。

[0166] R^{y^y} 特别地选自卤素(尤其是氟)、 C_1 - C_4 烷基(尤其是甲基)、 C_1 - C_4 烷氧基(尤其是甲氧基)、 C_1 - C_2 氟烷基(诸如二氟甲基或三氟甲基)、和 C_1 - C_2 氟烷氧基(诸如二氟甲氧基或三氟甲氧基)。

[0167] 本发明的特定实施方案涉及式 I 化合物、其 N-氧化物、前药、水合物和互变异构体和其药学上适宜的盐,其中式 I 化合物选自:

5,6-二甲基-8-(3-硝基苯基)-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯(as-indacene),

5,6-二甲基-8-(2-甲基吡啶-3-基)-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯,

5,6-二甲基-8-丙基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯,

5,6-二甲基-8-(3-甲基吡啶-4-基)-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯,

5,6-二甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基)-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯,

5,6-二甲基-8-溴-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯,

5,6-二甲基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯,

2,5,6-三甲基-8-丙基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯,

2-甲氧基-5,6-二甲基-8-丙基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯,

5,6-二甲基-8-丙基-1-硫杂-3,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯,

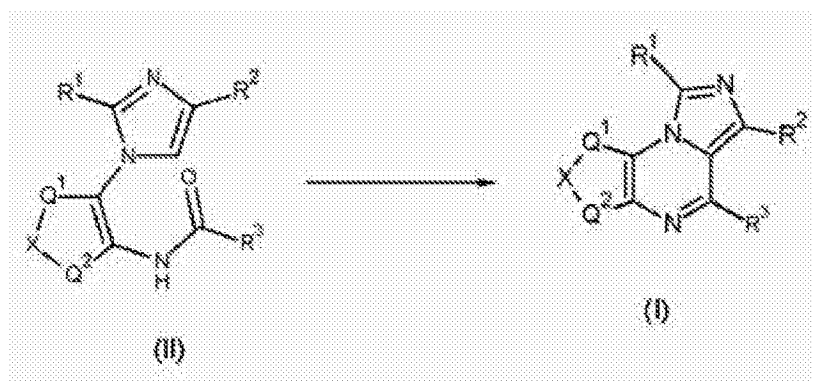
3-(5,6-二甲基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯-8-基)-苯甲酰胺,和

5,6-二甲基-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯。

[0168] 通式 I、I-A、I-B、I-C 和 I-D 的本发明化合物和用于制备它们的起始物质可用类似于例如以下有机化学标准著作中所描述的已知有机化学方法来制备: Houben-Weyl, “Methoden der Organischen Chemie”, Thieme-Verlag, Stuttgart; Jerry March “Advanced Organic Chemistry”, 第 5 版, Wiley & Sons 和其中所引用的文献; 和 R. Larock, “Comprehensive Organic Transformations”, 第 2 版, Weinheim, 1999 和其中所引用的文献。通式 I 的本发明化合物可以有利地通过以下和 / 或在实验部分中所描述的方法来制备。

[0169] 式 I 化合物 (其中 Y 为 C-R³) 可例如如方案 1 中所示, 通过使式 II 化合物与环化剂反应制得。

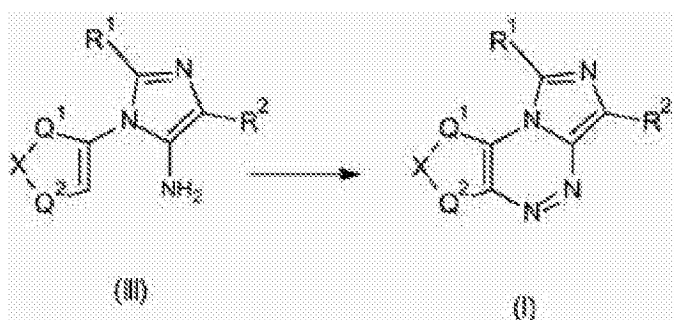
[0170] 方案 1:



在方案 1 中, R¹、R²、R³、X、Q¹和 Q²如以上所定义。可以类似已知环化反应 (参见 (例如) US 2009143361) 进行环化。适宜环化剂为例如磷酰氯 (POCl₃)、五氯化磷、五氧化物、五氧化磷或亚硫酰氯。宜使用两种环化剂组合, 诸如 P₂O₅/POCl₃。

[0171] 如方案 2 中所示, 式 I 化合物 (其中 Y 为 N) 可通过自相应的式 III 的 5-氨基-4-杂芳基咪唑化合物制得的重氮化合物的分子内环化制得:

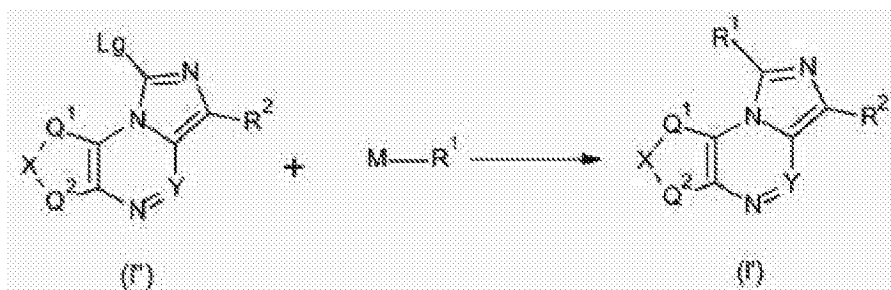
方案 2:



在方案 2 中, R^1 、 R^2 、 X 、 Q^1 和 Q^2 如以上所定义。可以类似已知分子内环化反应进行式 III 化合物经其重氮化合物分子内环化为化合物 I。典型反应条件为由 C. L. Bogza 等人在 *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 第 40 卷, (2004), 1506 中描述的那些。

[0172] 式 I 化合物 (其中 R^1 选自 C-连接基团, 诸如 Z^1-Ar^1 , Z^1 为单键或 C_1-C_4 -亚烷基或 R^{11}) 可例如如方案 3 所示通过使式 I' 化合物 (其中 R^1 为适宜离去基团 Lg, 诸如氯、溴或碘、三氟甲磺酸酯或九氟丁磺酸酯) 与化合物 $M-R^1$ 反应制得。

[0173] 方案 3:



式 I' 化合物对应于式 I 化合物, 其中 R^1 是离去基团 Lg。式 I' 中的适宜的离去基团 Lg 包括, 但不局限于, 卤素例如氯、溴或碘, 烷基磺酸酯例如甲基磺酸酯, 苯基磺酸酯, 烷基苯基磺酸酯例如甲苯磺酸酯, 和全氟代烷基磺酸酯, 例如三氟甲磺酸酯, 五氟乙磺酸酯 (pentaflate), 七氟丙磺酸酯 (heptaflate) 或九氟丁磺酸酯。在式 $M-R^1$ 中, M 涉及金属或金属连接的有机金属基团, 例如 Li 、 $MgHal$ 、 $ZnHal$, 其中 Hal 是 Cl 、 Br 或 I , 基团 $Sn(R^{Sn})_3$, 其中 R^{Sn} 是 C_1-C_6 -烷基或 C_3-C_6 -环烷基或苯基。 M 还可以是 $B(OR^{B1})(OR^{B2})$ 基团, 其中 R^{B1} 和 R^{B2} , 彼此独立地, 是氢或 C_1-C_4 -烷基或 R^{B1} 和 R^{B2} 一起形成 C_2-C_6 -烷二基基团, 例如乙烷-1, 2-二基, 丙烷-1, 3-二基或 1, 1, 2, 2-四甲基乙烷-1, 2-二基。

[0174] 化合物 $M-R^1$ 与化合物 I' 的反应可以通过类似于已知的偶合反应在适宜的过渡金属催化剂, 特别是钯催化剂的存在下进行。典型的反应条件是 Stille 偶合和有关反应的那些 (参见例如 Stille et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508; J. Eluguero et al.; *Synthesis* 1997, 5, 563-566) 或 Suzuki 偶合的那些 (参见例如, A. Suzuki et al, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483, N. Zhe et al.; *J. Med. Chem.* 2005, 48(5), 1569-1609; Young et al.; *J. Med. Chem.* 2004, 47(6), 1547-1552; C. Slee et al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 9, 3243-3253, T. Zhang et al. *Tetrahedron Lett.*, 52(2011), 311-313, S. Bourrain et al., *Synlett.* 5(2004), 795-798)。

[0175] 还可以将式 I 化合物, 其中 R^1 是卤素, 转化为相应的有机金属化合物, 其中 R^1 是如上所定义的基团 M 。

[0176] 式 I 化合物, 其中 R^1 是 N-连接的基团, 可以通过在化合物 I' 与相应的胺之间的偶合反应在钯催化剂存在下根据 Buchwald-Hartwig 反应来获得。适宜的钯催化剂例如是三-(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) ($Pd_2(dba)_3$), [1, 1-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II) ($PdCl_2(dppf)$) 或乙酸钯 ($Pd(OAc)_2$)。反应通常在三(取代的)膦存在下进行, 该三(取代的)膦例如为三芳基膦, 例如三苯基膦、三甲苯基膦或 2, 2'-双(二苯基膦基)-1, 1'-联萘 (BINAP); 三(环)烷基膦, 例如三-正丁基膦、三(叔丁基)膦或三(环己基膦), 或双环己基-(2', 4', 6'-三-异丙基-联苯-2-基)-膦烷 (phosphane) (X-Phos)。通常, 反应在碱存在下进行, 该碱例如为碱金属醇盐 (alkaline alkoxide)、碱土金属醇盐 (earth alkine alkoxide)、碱金属碳酸盐 (alkaline carbonate) 或碱土金属碳酸盐 (earth alkaline carbonate), 例如叔丁醇钠或碳酸铯。

[0177] 式 I 化合物, 其中 R^1 是 O-连接的基团或 S-连接的基团, 可以通过在化合物 I' 与相应的醇或硫醇之间的偶合反应在强碱存在下获得。

[0178] 式 I 化合物, 其中 R^1 是 $C(O)OR^{14}$ 基团, 可以通过相应的酸, 其中 R^1 是 $C(O)OH$, 的酯化制备。

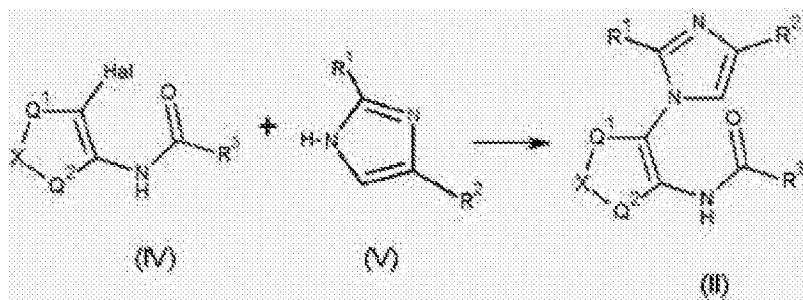
[0179] 式 I 化合物, 其中 R^1 是 $OC(O)R^{16}$ 基团, 可以从相应的 OH 化合物, 其中 R^1 是 OH, 通过酯化制备。

[0180] 式 I 化合物, 其中 R^1 是卤素, 特别是氯、溴或碘, 可以由相应的 OH 化合物制得, 其中 R^1 是 OH。

[0181] 式 I 化合物, 其中 R^1 是卤素, 特别是氯或溴, 还可以通过选择性卤化相应的未取代的化合物制得, 其中 R^1 是氢。

[0182] 如方案 4 所示, 按照改良乌尔曼反应 (Ullmann reaction), 可在催化剂的存在下通过使式 IV 的卤代杂芳基化合物与适宜的咪唑化合物 V 反应制得式 II 化合物。

[0183] 方案 4:



在方案 3 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、X、 Q^1 和 Q^2 如以上所定义, Hal 为卤素, 优选溴或氯。适宜的催化剂为铜 (I) 化合物, 例如, 碘化亚铜 (I)。有利地, 该反应也在二胺配体的存在下进行。适宜的二胺配体为 1, 10-啡啉、反式-N, N'-二甲基环己烷-1, 2-二胺或反式 1, 2-环己二胺。通常, 该反应在碱 (诸如碱金属碳酸盐, 如碳酸铯或碳酸钾) 的存在下进行。

[0184] 式 I 化合物 (其中 R^1 为卤素) 可通过使式 I 化合物 (其中 R^1 为氢) 与卤化剂反应制得。适宜的溴化剂为溴、N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 和三溴吡啶鎓。适宜的氯化剂为 N-氯代琥珀酰亚胺。

[0185] 式 I 化合物 (其中 R^3 为卤素) 可通过使式 I 化合物 (其中 R^3 为氢) 与卤化剂反应制得。适宜的溴化剂为溴、N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 和三溴吡啶鎓。适宜的氯化剂为 N-氯代琥珀酰亚胺。

[0186] 式 I 化合物（其中 R^3 为 OR^{32} ）可通过自对应卤素化合物（其中 R^3 为卤素）的取代反应制得。

[0187] 化合物 I 的 N-氧化物可根据常规氧化方法由式 I 化合物制备，例如通过用以下物质处理所述化合物来进行：用有机过酸，例如间氯过苯甲酸或 3-氯过苯甲酸 [Journal of Medicinal Chemistry 38(11), 1892-1903(1995); WO 03/64572]；或用无机氧化剂，例如过氧化氢 [参见 Journal of Heterocyclic Chemistry 18(7), 1305-1308(1981)] 或过硫酸氢钾制剂 [参见 Journal of the American Chemical Society 123(25), 5962-5973(2001)]。氧化反应可产生纯的单-N-氧化物或不同的 N-氧化物的混合物，该混合物可通过常规方法（例如色谱法）分离。

[0188] 反应通常在有机溶剂中进行，该有机溶剂包括非质子有机溶剂，例如被取代的酰胺类，内酰胺类和脲类，例如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，N-甲基吡咯烷酮，四甲基脲，环状醚类，例如二噁烷，四氢呋喃，卤代烃类，例如二氯甲烷，和其混合物以及其与 C_1-C_6 -烷醇类和 / 或水的混合物。

[0189] 上述反应将通常视所用化合物的反应性而定，在 -10°C 至 100°C 范围内的温度下进行。

[0190] 以常规方式处理反应混合物，例如通过与水混合，分离相，且在适当时通过色谱法纯化粗产物。在一些情况下，产生呈无色或淡棕色粘性油状物形式的中间体和最终产物，其不含挥发物或在减压下和在中等高温下进行纯化。若获得作为固体的中间体和最终产物，则也可通过中重结晶或浸煮 (digestion) 来进行纯化。

[0191] 由于其能够在低浓度下抑制 PDE10A，所以式 I 化合物、其 N-氧化物、其水合物、其互变异构体和其前药，和它们的药学上可接受的盐尤其适用于治疗可通过抑制磷酸二酯酶 10A 型来治疗的病症或疾病状态。应理解的是，按照本发明的术语“治疗”(treating) 和“治疗”(treatment) 包括对疾病或病症的病因的治愈性治疗，对与疾病或病症有关的症状的治疗，即控制疾病或病症或改善与疾病或病症有关的疾病状态或症状，和预防性治疗，即用于降低疾病或病症的风险的治疗。

[0192] 可以通过抑制 PDE10A 而治疗（包括治愈性治疗、控制或改善和预防）的神经和精神病症或疾病状态包括 CNS 病症，具体地说为精神分裂症、抑郁症、双相型障碍 (bipolar disorders)、与精神分裂症有关的认知功能障碍、与阿尔兹海默氏病 (Alzheimer's disease) 有关的认知功能障碍、亨廷顿氏病 (Huntington's disease) (亨廷顿氏舞蹈症)、焦虑症和物质-相关的病症，尤其物质使用障碍、与物质戒断有关的物质耐受性疾病状态。可通过抑制 PDE10A 而治疗（包括治愈性治疗、控制或改善和预防）的病症或疾病状态还包括治疗膳食诱发性肥胖症。

[0193] 因此，本发明涉及式 I 化合物、其 N-氧化物、其水合物、其互变异构体和其前药，和它们的药学上可接受的盐用于治疗可通过抑制磷酸二酯酶 10A 型而治疗的病症或疾病状态的用途，也就是说本发明涉及这些化合物用于治愈性治疗该种疾病或病症、控制该种疾病或病症、改善与该种疾病或病症有关的症状和降低该种疾病或病症的风险的用途。

[0194] 本发明还涉及一种用于治疗选自可通过抑制磷酸二酯酶 10A 型而治疗的神经和精神病症的医学病症的方法，所述方法包含向有此需要的哺乳动物给予有效量的至少一种化合物，该化合物选自：式 I 化合物、其 N-氧化物、其水合物、其互变异构体、其前药，和它们

的药学上可接受的盐。

[0195] 本发明特别涉及：

- 用于治疗、控制、改善哺乳动物中的精神分裂症或降低其风险的方法；
- 用于治疗、控制、改善哺乳动物中与精神分裂症有关的认知障碍或降低其风险的方法；
- 用于治疗、控制、改善哺乳动物中的抑郁症或降低其风险的方法；
- 用于治疗、控制、改善哺乳动物中的双相型障碍或降低其风险的方法；
- 用于治疗、控制或改善物质（药物）滥用的方法；
- 用于治疗或改善哺乳动物中的与物质使用障碍有关的症状的方法；
- 用于治疗或改善哺乳动物中的与膳食诱发性肥胖症有关的症状的方法；
- 用于治疗、控制、改善哺乳动物中的与阿尔兹海默氏病有关的认知障碍或降低其风险的方法；
- 用于治疗、控制、改善阿尔兹海默氏病中的行为症状或降低其风险的方法；
- 用于治疗、控制、改善哺乳动物中的焦虑症或降低其风险的方法；
- 用于治疗、控制、改善哺乳动物中的亨廷顿氏病或降低其风险的方法；

所述方法包含向有此需要的哺乳动物给予有效量的至少一种化合物，该化合物选自：式 I 化合物、其 N- 氧化物、其水合物、其互变异构体、其前药，和它们的药学上可接受的盐。

[0196] 本发明方法中所治疗的受体一般为需要在其体内抑制 PDE10A 的雄性或雌性哺乳动物，优选为人类。术语“有效量”和“治疗有效量”意味着将引起研究人员、兽医、医学医生或其它临床医师所寻求的组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的目标化合物的量。应认识到，本领域技术人员可通过以有效量的本发明化合物治疗目前患有神经和精神病症的患者或以预防方式治疗患有所述病症的患者来影响神经和精神病症。如本文中所使用的，术语“治疗”和“治疗”是指可能存在减缓、中断、阻止、控制或停止本文所述病症的进展的所有过程，但未必指示所有病症症状全部消除，以及对所提及疾病状态的预防性治疗，特别是在倾向于患上这些疾病或病症的患者中。如本文中所使用的术语“组合物”意欲涵盖包含规定量的规定成分的产物，以及直接或间接由规定量的规定成分的组合而产生的任何产物。关于药物组合物的该术语意欲涵盖包含一种或多种活性成分和构成载体的一种或多种惰性成分的产物，以及直接或间接由任何两种或多种成分的组合、复合或聚集，或由一或多种成分的解离，或由一或多种成分的其它类型的反应或相互作用而产生的任何产物。因此，本发明的药物组合物涵盖通过将本发明化合物与药学上可接受的载体混合而制得的任何组合物。“药学上可接受的”意味着载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分兼容且对其接受者无害。

[0197] 术语“给药”和 / 或“给予”化合物应理解为意味着向需要治疗的个体提供本发明化合物或本发明化合物的前药。

[0198] 本发明一个优选实施方案提供一种用于治疗精神分裂症的方法，包括：向有此需要的患者给予有效量的至少一种化合物，该化合物选自：式 I 化合物、其 N- 氧化物、其水合物、其互变异构体、其前药，和它们的药学上可接受的盐。

[0199] 在另一个优选实施方案中，本发明提供一种用于治疗与精神分裂症有关的认知障碍的方法，包括：向有此需要的患者给予有效量的至少一种化合物，该化合物选自：式 I 化

合物、其 N- 氧化物、其水合物、其互变异构体、其前药, 和它们的药学上可接受的盐。

[0200] 目前, 精神病症的诊断与统计手册 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D. C.) 的第四版提供包括精神分裂症和其它精神病性病症的诊断工具。这些包括: 具有精神病性症状作为定义特征的病症。术语精神病性是指妄想、显著幻觉、言语错乱、错乱型或紧张型行为。病症包括: 偏执型、错乱型、紧张型、未分型和残余型精神分裂症、类精神分裂症精神障碍、分裂情感性精神障碍、妄想症、短时精神病性病症、共有型精神病性病症、归因于一般医学病症的精神病性病症、物质诱发的精神病性病症, 和未另列出的精神病性病症。本领域技术人员将会认识到对于神经和精神病症和特定精神分裂症存在替代性命名、病症分类和分类系统, 且这些系统随着医学科学发展而演变。因此, 术语“精神分裂症”意欲包括在其它诊断来源中所描述的类似病症。

[0201] 在另一个优选实施方案中, 本发明提供一种用于治疗物质相关病症的方法, 包括: 向有此需要的患者给予有效量的至少一种化合物, 该化合物选自: 式 I 化合物、其 N- 氧化物、其水合物、其互变异构体、其前药, 和它们的药学上可接受的盐。

[0202] 在另一个优选实施方案中, 本发明提供一种用于治疗焦虑症的方法, 包括: 向有此需要的患者给予有效量的至少一种化合物, 该化合物选自: 式 I 化合物、其 N- 氧化物、其水合物、其互变异构体、其前药, 和它们的药学上可接受的盐。目前, 精神病症的诊断与统计手册 (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D. C.) 的第四版提供包括焦虑症和相关病症的诊断工具。这些包括: 具有或不具有畏旷症的恐慌症、无恐慌症病史的畏旷症、特定恐惧症、社交恐惧症、强迫症、创伤后压力症、急性压力症、一般性焦虑症、归因于一般医学病症的焦虑症、物质诱发的焦虑症和未另列出的焦虑症。如本文中所使用的术语“焦虑症”包括治疗如在 DSM-IV 中所描述的那些焦虑症和相关病症。本领域技术人员将会认识到对于神经和精神病症和特定焦虑症存在替代性命名、病症分类和分类系统, 且这些系统随着医学科学发展而演变。因此, 术语“焦虑症”意欲包括在其它诊断来源中所描述的类似病症。

[0203] 在另一个优选实施方案中, 本发明提供一种用于治疗抑郁症的方法, 包括: 向有此需要的患者给予有效量的至少一种化合物, 该化合物选自: 式 I 化合物、其 N- 氧化物、其水合物、其互变异构体、其前药, 和它们的药学上可接受的盐。目前, 精神病症的诊断与统计手册 (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D. C.) 的第四版提供包括抑郁症和相关病症的诊断工具。抑郁症包括例如单发间歇性或复发性严重抑郁症和情绪低落性病症、抑郁性神经病和神经性抑郁症; 忧郁型抑郁症包括食欲不振、体重减轻、失眠和清晨早醒和精神运动性阻滞; 非典型性抑郁症 (或反应性抑郁症) 包括食欲增加、睡眠过度、精神运动性激越或烦躁、焦虑症和恐惧症; 季节性情感病症; 或双相型障碍或躁狂抑郁症, 例如 I 型双相型障碍、II 型双相型障碍和循环情感性精神障碍。如本文中所使用的术语“抑郁症”包括治疗如在 DSM-IV 中所描述的那些抑郁症和相关病症。

[0204] 在另一个优选实施方案中, 本发明提供一种用于治疗物质相关病症 (尤其物质依赖、物质滥用、物质耐受和物质戒断) 的方法, 包括: 向有此需要的患者给予有效量的至少一种化合物, 该化合物选自: 式 I 化合物、其 N- 氧化物、其水合物、其互变异构体、其前药, 和它们的药学上可接受的盐。目前, 精神病症的诊断与统计手册 (DSM-IV) (1994, American

Psychiatric Association, Washington, D.C.) 的第四版提供包括与服用滥用药物(包括酒精)、药物副作用和毒素暴露有关的病症的诊断工具。物质包括酒精、安非他命和类似起作用的拟交感神经药、咖啡碱、大麻、可卡因、迷幻药、吸入剂、烟碱、类鸦片、苯环利定(PCP)或类似起作用的芳基环己胺类和镇静剂、安眠药或抗焦虑剂。还包括多物质依赖和其它未知物质相关病症。本领域技术人员将会认识到对于神经和精神病症和特定物质相关病症存在替代性命名、病症分类和分类系统,且这些系统随着医学科学发展而演变。因此,术语“物质相关病症”意欲包括在其它诊断来源中所描述的类型病症。

[0205] 在治疗、预防、控制、改善需要抑制 PDE10A 的疾病状态或降低其风险时,适当的剂量水平一般将为每天每千克患者体重约 0.01 至 500 mg,其可以以单次剂量或多次剂量来给予。剂量水平优选将为每天约 0.1 至约 250 mg/kg;更优选每天约 0.5 至约 100 mg/kg。适当的剂量水平可为每天约 0.01 至 250 mg/kg、每天约 0.05 至 100 mg/kg,或每天约 0.1 至 50 mg/kg。在此范围内,剂量可为每天 0.05 至 0.5、0.5 至 5 或 5 至 50 mg/kg。对于口服给药而言,所述组合物优选以片剂形式提供,这些片剂含有 1.0 至 1000 毫克活性成分,具体地说 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0 和 1000.0 毫克活性成分以用于对于待治疗患者的剂量的症状调节。该化合物可以以每天 1 至 4 次、优选每天一次或两次的方案给予。当治疗、预防、控制、改善本发明化合物主治的神经和精神病症或其它疾病或降低其风险时,当本发明化合物以每千克动物体重约 0.1 毫克至约 100 毫克的日剂量、优选以单次日剂量或一天两次至六次的分次剂量或以持续释放形式给予时,通常获得令人满意的结果。对于大多数大型哺乳动物而言,总日剂量为约 1.0 毫克至约 1000 毫克,优选约 1 毫克至约 50 毫克,在 70 kg 成人的情况下,总日剂量一般将为约 7 毫克至约 350 毫克。可调整该剂量方案以提供最佳治疗性反应。然而,将会理解的是,对于任何特定患者而言,特定剂量水平和给药频率可变化且将取决于各种因素,包括所使用的特定化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长度、年龄、体重、一般健康、性别、膳食、给药模式和时间、排泄速率、药物组合、特定疾病状态的严重性和经受治疗的宿主。

[0206] 本发明化合物可通过常规给药途径来给予,包括肠胃外(例如肌肉内、腹腔内、静脉内、ICV、脑池内注射或灌注、皮下注射或植入)、经口、通过吸入喷雾、经鼻、经阴道、经直肠、舌下或局部给药途径。

[0207] 按照本发明的化合物可以进一步与其它药剂组合用于预防、治疗、控制、改善上述疾病、病症和疾病状态或降低其风险的方法中。

[0208] 本发明化合物可与一或多种其它药物组合使用,用于治疗、预防、控制、改善式 I 化合物或其它药物可具有效用的疾病或疾病状态或降低其风险,其中这些药物组合在一起与任一单独药物相比更安全或更有效。因此一种或多种其它药物可通过其常用途径且以其常用量与式 I 化合物同时或依序给予。当式 I 化合物与一或多种其它药物同时使用时,呈含有这些其它药物和式 I 化合物的单位剂型的药物组合物为优选的。然而,组合疗法也可包括其中式 I 化合物和一或多种其它药物以不同重叠方案给予的疗法。还预期当与一或多种其它活性成分组合使用时,本发明化合物和其它活性成分与各自单独使用时相比可以以较低剂量使用。因此,本发明的药物组合物包括除式 I 化合物之外还含有一或多种其它活性成分的那些药物组合物。以上组合不仅包括本发明化合物与一种其它活性化合物的组

合,而且还包括其与两种或多种其它活性化合物的组合。

[0209] 同样地,本发明化合物可与用于预防、治疗、控制、改善本发明化合物对其有用的疾病或疾病状态或降低其风险的其它药物组合使用。这些其它药物可通过其常用途径且以其常用量与本发明化合物同时或依次给予。当本发明化合物与一或多种其它药物同时使用时,除含本发明化合物之外还含有这些其它药物的药物组合物为优选的。因此,本发明的药物组合物包括除含本发明化合物之外还含有一或多种其它活性成分的那些药物组合物。

[0210] 本发明化合物与第二活性成分的重量比可变化且将取决于各成分的有效剂量。一般地,将使用各自的有效剂量。因此,举例而言,当本发明化合物与另一药剂组合时,本发明化合物与另一药剂的重量比一般将在约 1000:1 至约 1:1000、优选约 200:1 至约 1:200 范围内。本发明化合物与其它活性成分的组合一般也将上述范围内,但在各情况下,应使用各活性成分的有效剂量。在这些组合中,本发明化合物和其它活性剂可分别或结合给予。另外,一种成分可在给予一种或多种其它药剂之前、同时或之后给予。

[0211] 本发明还涉及包含至少一种本发明化合物和适当时一或多种适当的赋形剂的药物组合物(即药物)。

[0212] 根据药物形式和所需要的给药模式选择这些赋形剂/药物载体。

[0213] 本发明化合物可用于制造药物组合物,用于肠胃外(例如肌肉内、腹腔内、静脉内、ICV、脑池内注射或灌注、皮下注射或植入)、经口、舌下、气管内、鼻内、局部、经皮、经阴道或经直肠给药,且与常规医药载体混合以单位剂型向动物或人类给药,以便预防或治疗以上损伤或疾病。

[0214] 在药物组合物中,至少一种本发明化合物可单独或其它活性化合物一起调配成含有常规赋形剂的适当的剂量单位制剂,其通常为无毒和/或药理学上可接受的。载体或赋形剂可为固体、半固体或液体材料,其充当活性化合物的媒介物、载体或介质。适当的赋形剂列举在专业医药专论中。另外,制剂可包含药理学上可接受的载体或常规助剂物质,例如助流剂;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂;抗氧化剂;抗刺激剂;螯合剂;涂布助剂;乳液稳定剂;成膜剂;成凝胶剂;气味掩蔽剂;矫味剂;树脂;水胶体;溶剂;增溶剂;中和剂;扩散促进剂;颜料;季铵化合物;加脂剂和过脂剂(overfatting agents);用于软膏、乳膏或油的原料;硅酮衍生物;展布助剂;稳定剂;灭菌剂;栓剂基质;片剂助剂,例如粘合剂、填充剂、滑动剂、崩解剂或涂料;推进剂;干燥剂;遮光剂;增稠剂;蜡;塑化剂和白色矿物油。就此而言,制剂是基于例如 Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 第 4 版, Aulendorf:ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996 中所描述的专业知识。

[0215] 适当的单位剂型包括用于经口给药的形式,例如用于经口摄入的片剂、明胶胶囊、粉剂、颗粒和溶液或悬浮液;用于舌下、经颊、气管内或鼻内给药的形式;气雾剂;植入物;皮下、肌肉内或静脉内给药的形式和经直肠给药的形式。

[0216] 本发明化合物可以乳膏、软膏或洗剂的形式使用,用于局部给药。

[0217] 若固体组合物是以片剂形式制备的,则主要成分是与例如明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石、二氧化硅或其类似物的药物载体混合。

[0218] 片剂可用蔗糖、纤维素衍生物或另一适当的物质涂布或以其它方式处理以便显示

延长或延迟的活性且以便连续释放预定量的活性基础成分。

[0219] 呈明胶胶囊形式的制剂是通过使活性成分与填充剂混合且将所得混合物装入软或硬明胶胶囊中来获得的。

[0220] 呈糖浆或酏剂形式或用于以滴剂形式给药的制剂可包含活性成分以及甜味剂（其优选无卡路里）、作为防腐剂的 *对*羟基苯甲酸甲酯或 *对*羟基苯甲酸丙酯、调味剂和适当的着色剂。

[0221] 水分散性粉剂或颗粒可包含与分散剂、润湿剂或悬浮剂（例如聚乙烯吡咯烷酮类）和甜味剂或味道改良剂混合的活性成分。

[0222] 经直肠给药是通过使用在直肠温度下熔融的粘合剂（例如可可脂或聚乙二醇类）制备的栓剂来实现。肠胃外给药是通过使用包含药理学上适当的分散剂和 / 或润湿剂（例如丙二醇或聚乙二醇）的含水悬浮液、等渗盐溶液或无菌和可注射溶液来实现。

[0223] 活性基础成分，若适当的话，也可与一或多种载体或添加剂一起调配为微囊或脂质体 / 中心体。

[0224] 除了通式 I 化合物、其前药、其 N-氧化物、其互变异构体、其水合物或其药学上适当的盐之外，本发明的组合物也可包含可有益于治疗上文所指出的损伤或疾病的其它活性基础成分。

[0225] 因此，本发明进一步涉及其中多种活性基础成分一起存在的药物组合物，其中至少一种活性基础成分为本发明的化合物。

[0226] 当制造所述药物组合物时，本发明化合物任选地与一或多种载体混合或用一或多种载体稀释。

[0227] 以下实施例意欲用于进一步举例说明本发明。

实施例

[0228] 缩写：

Ac ₂ O	乙酸酐
AcOH	乙酸
DCM	二氯甲烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
DPPA	叠氮磷酸二苯酯
EA	乙酸乙酯
Et	乙基
hr	小时
Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II)
PE	石油醚
pre-HPLC	制备型 HPLC
RT	保留时间
tert-BuOH	叔丁醇
THF	四氢呋喃

核磁共振光谱性能 (NMR) 是指以百万分之几 (ppm) 表示的化学位移 (δ)。 ^1H -NMR 光谱中移位的相对面积对应于分子中特定官能类型的氢原子数。移位的本质,在多重性方面,表示为单峰 (s)、宽单峰 (s. br.)、双重峰 (d)、宽双重峰 (d br.)、三重峰 (t)、宽三重峰 (t br.)、四重峰 (q)、五重峰 (quint.) 和多重峰 (m)。偶合常数的单位为赫兹 (Hz)。

[0229] 一般而言,于 Agilent 1200 HPLC/6110 SQ 系统上记录 LC-MS。依据电喷雾离子化 (ESI) 方法获得所有质谱。

[0230] I. 制备实施例

实施例 1:

5,6-二甲基-8-丙基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

1.1 噻唑-5-基氨基甲酸叔丁酯

在 500 mL 圆底烧瓶中,将在叔丁醇 (190 mL) 中的 DPPA (31.1 g, 113 mmol)、 Et_3N (23.70 mL, 170 mmol) 和噻唑-5-甲酸 (8.0 g, 61.9 mmol) 的混合物加热至 90°C 达 12 h。在冷却后,于真空中蒸发溶剂。利用水稀释残余物。用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取水层。利用盐水洗涤合并的有机相,干燥,在减压下浓缩以提供粗产物。通过柱色谱于硅胶 (EA/庚烷 = 1/10) 上纯化该粗产物以提供呈白色固体的标题化合物 (5.0 g, 24.97 mmol, 40.3%)。

LC-MS: m/z 201 (M+H), RT=1.74 min.

[0231] 1.2 噻唑-5-胺盐酸盐

将 HCl/二噁烷 (50 mL) 添加至来自实施例 1.1 的噻唑-5-基氨基甲酸叔丁酯 (20 g, 100 mmol) 的甲醇 (100 mL) 溶液。于室温下搅拌该溶液 2 h。浓缩该溶液以提供呈淡黄色固体的标题化合物 (10.9 g, 0.80 mmol, 80%)。其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。

LC-MS: m/z 137 (M+H), RT=0.05 min

[0232] 1.3 N-(噻唑-5-基)乙酰胺

将 Ac_2O (0.21 mL, 2.20 mmol) 添加至 Et_3N (0.31 mL, 2.20 mmol) 和来自实施例 1.2 的噻唑-5-胺盐酸盐 (0.2 g, 1.46 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液。于室温下搅拌该混合物 3 h 且接着浓缩。将所得混合物沉积于硅胶上和加载至硅胶柱上且通过 EA 洗脱以提供标题化合物 (0.14 g, 0.98 mmol, 70%)。

LC-MS: m/z 143 (M+H), RT=0.83 min

[0233] 1.4 N-(2,4-二溴噻唑-5-基)乙酰胺

将溴 (0.36 mL, 7.03 mmol) 添加至来自实施例 1.3 的 N-(噻唑-5-基)乙酰胺 (0.5 g, 3.52 mmol) 的 CHCl_3 (30 mL) 溶液。于室温下搅拌该溶液 12 h 以提供棕色溶液。利用饱和 NaHSO_3 稀释该反应混合物。用 DCM (3×15 mL) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤和浓缩以提供黄色固体。将所得混合物沉积于硅胶上和加载至硅胶柱上且通过 PE/EA (1:1) 洗脱以提供呈黄色固体的标题化合物 (0.70 g, 2.33 mmol, 产率 66.4%)。

LC-MS: m/z 300 (M+H), RT=1.80 min

[0234] 1.5 N-(4-溴噻唑-5-基)乙酰胺

在 100 mL 圆底烧瓶中,于室温下搅拌在乙醇 (50 mL) 中的来自实施例 1.4 (0.35 g, 1.17 mmol) 的 N-(2,4-二溴噻唑-5-基)乙酰胺、二乙胺 (0.085 g, 1.17 mmol) 和 Raney

Ni (0.14 g, 2.33 mmol) 的混合物 12 h 以提供黑色溶液。过滤该反应混合物和浓缩以提供无需纯化直接用于下一步骤的呈黄色固体的标题化合物 (0.20 g, 0.91 mmol, 78%)。

LC-MS: m/z 222 (M+H), RT=1.30 min

[0235] 1.6 4-甲基-2-丙基-1H-咪唑

在 50 mL 圆底烧瓶中,于 60°C 下搅拌在乙醇 (15 mL) 中的丁醛 (5.0 g, 69.3 mmol) 和氢氧化铵 (15 mL, 385 mmol) 的混合物。添加 2-氧代丙醛 (25.0 g, 104 mmol) 溶液。搅拌该混合物 12 h。利用水稀释该反应混合物。以乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取水层。利用盐水洗涤合并的有机层,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤和浓缩以提供黄色溶液。将所得混合物沉积于硅胶上和加载至硅胶柱上且通过 PE/EA (1:1) 洗脱以提供呈棕色液体的标题化合物 (5.6 g, 45.1 mmol, 65%)。

LC-MS: m/z 125 (M+H), RT=1.39 min;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.46 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 2.67 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.74-1.69 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0236] 1.7 N-(4-(4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)乙酰胺

将来自实施例 1.6 的 4-甲基-2-丙基-1H-咪唑 (140 mg, 1.13 mmol)、Cs₂CO₃ (1.10 g, 3.39 mmol) 和碘化亚铜 (I) (108 mg, 0.56 mmol) 装入烧瓶。于 N₂ 下添加 (1R, 2R)-N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺 (80 mg, 0.56 mmol) 和来自实施例 1.5 的 N-(4-溴噻唑-5-基)乙酰胺 (250 mg, 1.13 mmol) 的 DMF (30 mL) 溶液。于 90°C 下加热该混合物过夜。将其浓缩并无需进一步纯化而直接用于下一步骤。

LC-MS: m/z 265 (M+H), RT=1.58 min.

[0237] 1.8 5,6-二甲基-8-丙基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并 [a,c] 苯

将磷 P₂O₅ (10.74 mg, 0.076 mmol) 快速添加至来自实施例 1.7 的 N-(4-(4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)乙酰胺 (10 mg, 0.038 mmol) 的 POCl₃ (3 mL) 溶液。于 110°C 下使该反应混合物回流 4 h。蒸发 POCl₃ 和小心地通过冰水淬灭残余物。利用饱和 Na₂CO₃ 溶液中和该混合物和以乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。利用盐水洗涤合并的有机层和浓缩以提供棕色液体且接着通过 pre-HPLC 纯化以提供呈白色固体的标题化合物 (5 mg, 0.02 mmol, 53.7%)。

LC-MS: m/z 246 (M+H), RT=2.41 min;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.88 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.70-1.75 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0238] 实施例 2:

5,6-二甲基-8-丙基-1-硫杂-3,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并 [a,c] 苯

2.1 噻唑-4-基氨基甲酸叔丁酯

于 0°C 至 5°C 下,将 DPPA (1.19 g, 4.34 mmol) 逐滴添加至在叔丁醇 (50 mL) 中的噻唑-4-甲酸 (0.5 g, 3.87 mmol) 和三乙胺 (0.44 g, 4.30 mmol) 的混合物。将该混合物加热至 90°C 过夜。于真空中蒸发溶剂,利用水稀释残余物和以 EA (3×20 mL) 萃取。利用盐水

洗涤合并的有机相,用 Na_2SO_4 干燥,于减压下浓缩以提供粗产物。通过柱色谱于硅胶 (EA/庚烷=1/10) 上纯化该粗产物以提供呈白色固体的标题化合物 (0.47 g, 2.35 mmol, 60.6%)。

LC-MS: m/z 201 (M+H), RT=1.28 min;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.59 (d, J =2.4 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 1.54 (s, 9H).

[0239] 2.2 噻唑-4-胺盐酸盐

将 HCl/二噁烷 (5 mL) 添加至 5-碘噻唑-4-基氨基甲酸叔丁酯 (0.80 g, 3.99 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液。于室温下搅拌该溶液 2 h。将该溶液浓缩以提供淡黄色固体 (0.40 g, 4.0 mmol, 73%)。将其直接用于下一步骤而无需纯化。

LC-MS: m/z 101 (M+H), RT=0.4 min

[0240] 2.3 N-(噻唑-4-基)乙酰胺

将乙酸酐 (153 mg, 1.50 mmol) 添加至来自实施例 2.2 的噻唑-4-胺盐酸盐 (100 mg, 1.0 mmol) 和三乙胺 (152 mg, 1.50 mmol) 的 DCM (5 mL) 溶液。于室温下搅拌该溶液过夜。利用水稀释该反应混合物,利用 0.1 M HCl (10 mL)、 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤和浓缩。将所得混合物沉积于硅胶上和加载至硅胶柱上且通过 EA/PE (1:2) 洗脱以提供目标产物 (55 mg, 0.39 mmol, 38.7%)。

LC-MS: m/z 143 (M+H), RT=0.94 min;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.63 (s, 1H), 8.59 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J =2.4 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).

[0241] 2.4 N-(5-溴噻唑-4-基)乙酰胺

将 1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (0.48 g, 2.67 mmol) 添加至 N-(噻唑-4-基)乙酰胺 (0.38 g, 2.67 mmol) 的 AcOH/THF (10 mL/10 mL) 溶液。将该混合物加热至 25°C 达 2 h。移除溶剂和通过 2 N NaOH 溶液调整该溶液至 pH~9。以 EA (3×50 mL) 萃取该溶液,利用盐水洗涤合并的有机相,经 Na_2SO_4 干燥和浓缩以提供呈浅黄色固体的标题化合物 (1.32 g, 1.45 mmol, 54.2%)。

LC-MS: m/z 222 (M+H), RT=0.97 min;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.73 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 2.24 (s, 3H).

[0242] 2.5 N-(5-(4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-1-基)噻唑-4-基)乙酰胺

依序地将来自实施例 2.4 的 N-(5-溴噻唑-4-基)乙酰胺 (0.27 g, 1.22 mmol)、碳酸钾 (0.17 g, 1.221 mmol) 和来自实施例 1.6 的 4-甲基-2-丙基-1H-咪唑 (0.15 g, 1.22 mmol) 添加至二噁烷 (30 mL)。将该混合物加热至 100°C 达 18 h。通过 pre-HPLC 纯化该混合物以提供呈白色固体的标题化合物 (3 mg, 0.01 mmol, 10%)。

LC-MS: m/z 265 (M+H), RT=1.20 min;

[0243] 2.6 5,6-二甲基-8-丙基-1-硫杂-3,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并 [a,c] 苯

依序快速地将来自实施例 2.5 的 N-(5-(4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-1-基)噻

唑-4-基)乙酰胺(8 mg, 0.030 mmol)和五氧化二磷(21.48 mg, 0.15 mmol)添加至POCl₃(5 mL)。将该混合物加热至110℃达4 h,蒸发POCl₃和通过冰水淬灭残余物。利用饱和Na₂CO₃溶液中和该混合物和以EA(3×20 mL)萃取。利用盐水洗涤合并的有机层和浓缩以提供棕色液体。通过pre-HPLC纯化该棕色液体以提供呈白色固体的标题化合物(5.0 mg, 0.02 mmol, 67.1%)。

LC-MS: m/z 247 (M+H), RT=1.32 min;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.76 (s, 1H), 3.10 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.87-1.93 (m, 2 H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0244] 实施例3:

2, 5, 6-三甲基-8-丙基-3-硫杂-1, 4, 7, 8a-四氮杂-二环戊二烯并[a, c]苯

3.1 2-甲基噻唑-5-基氨基甲酸叔丁酯

将Et₃N(3.92 g, 38.8 mmol)和DPPA(10.7 g, 39.1 mmol)添加至1, 3-噻唑-5-甲酸(5 g, 34.9 mmol)的叔丁醇(100 mL)溶液和将所得溶液加热至回流达8小时。冷却后,移除溶剂和添加水(50 mL)至残余物且以EA(3×100 mL)萃取。利用盐水洗涤合并的有机相,干燥(Na₂SO₄),浓缩和通过硅胶柱(PE:EA=1:1)纯化以提供呈白色固体的标题化合物(3.9 g, 产率 54%)。

LC-MS: m/z 215 (M+H), RT= 0.94 min.

[0245] 3.2 2-甲基噻唑-5-胺盐酸盐

将HCl/二噁烷(20 mL, 4 mol/L)添加至来自实施例3.1的2-甲基噻唑-5-基氨基甲酸叔丁酯(3 g, 14 mmol)的甲醇(10 mL)溶液。于室温下搅拌该溶液2 hr。该溶液经浓缩以提供呈黄色固体的标题化合物(2.3 g, 产率 :95%)。该标题化合物无需进一步纯化地直接用于下一步骤。

LC-MS: m/z 115 (M+H), RT= 0.52 min.

[0246] 3.3 N-(2-甲基噻唑-5-基)乙酰胺

将Ac₂O(0.94 mL, 10 mmol)添加至Et₃N(1.4 mL, 10 mmol)和2-甲基噻唑-5-胺盐酸盐(1 g, 6.6 mmol)的DCM(30 mL)溶液。于室温下搅拌该混合物3 h。将该反应溶液浓缩,沉积于硅胶上和加载至硅胶柱上且通过EA洗脱以提供标题化合物(0.8 g, 产率 :77%)。

LC-MS: m/z 157 (M+H), RT=1.07 min

[0247] 3.4 N-(4-溴-2-甲基噻唑-5-基)乙酰胺

将Br₂(0.15 mL, 2.8 mmol)添加至N-(2-甲基噻唑-5-基)乙酰胺(0.4 g, 2.6 mmol)的CHCl₃(30 mL)溶液,接着于室温下搅拌该溶液12 h以提供棕色溶液。利用饱和NaHSO₃溶液稀释该反应混合物。以DCM(3×30 mL)萃取水层。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩以提供黄色固体。将所得混合物沉积于硅胶上和加载至硅胶柱上且通过PE/EA(1:1)洗脱以提供标题化合物(400 mg, 产率 67%)。

LC-MS: m/z 235 (M+H), RT=1.21 min;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.6 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

[0248] 3.5 N-(2-甲基-4-(4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)乙酰胺

将N-(4-溴-2-甲基噻唑-5-基)乙酰胺(400 mg, 1.7 mmol)、CuI(324 mg, 1.7 mmol)和Cs₂CO₃(1.6 g, 5.1 mmol)装入烧瓶(回填N₂)。添加在DMF(9.0 mL)中的反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(CAS:61798-24-1, 242 mg, 1.7 mmol)和4-甲基-2-丙基-1H-咪唑(230 mg, 1.9 mmol)和于90℃下搅拌该混合物过夜。在使该混合物冷却至室温后,经由注射器式滤器过滤该混合物(以DMF洗涤)。通过prep-HPLC纯化滤液以提供60 mg 纯标题化合物。

LC-MS: *m/z* 235 (M+H), RT= 1.21 min

[0249] 3.6 2,5,6-三甲基-8-丙基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

将N-(2-甲基-4-(4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)乙酰胺(60 mg, 0.2 mmol)悬浮于磷酰氯(5 mL)中和快速添加P₂O₅(280 mg, 2 mmol)。在密封管中于130℃下加热所得混合物过夜。在蒸发POCl₃后,极小心地通过冰水淬灭残余物。利用饱和Na₂CO₃溶液中和该混合物和以乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩和通过prep-HPLC纯化以提供4 mg 标题化合物。

LC-MS: *m/z* 261 (M+H), RT= 1.67 min;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

[0250] 实施例4:

2-溴-5,6-二甲基-8-丙基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

将Br₂(78 mg, 0.5 mmol)添加至来自实施例1的5,6-二甲基-8-丙基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯(40 mg, 0.16 mmol)的CHCl₃(10 mL)溶液,接着于室温下搅拌该溶液过夜以提供棕色溶液。LC-MS显示30%的标题化合物和35%的5,6-二甲基-8-丙基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯。利用饱和NaHSO₃溶液稀释该反应混合物。以DCM(3×10 mL)萃取水层。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。

LC-MS: *m/z* 325 (M+H), RT= 1.59 min.

[0251] 实施例5:

2-甲氧基-5,6-二甲基-8-丙基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

将2-溴-5,6-二甲基-8-丙基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯溶解于5 mL甲醇中并添加甲醇钠(4.98 mg, 0.092 mmol)。于60℃下搅拌所得混合物1 h。LC-MS显示2-溴-5,6-二甲基-8-丙基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯完全消耗。于减压下移除溶剂后,添加5 mL水和10 mL EA。浓缩有机层,通过prep-HPLC纯化粗产物以提供4 mg 标题化合物。

LC-MS: *m/z* 277 (M+H), RT= 1.70 min;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.20 (s, 3H), 3.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0252] 实施例 6 :

5,6-二甲基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

6.1 N-(4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)乙酰胺

在烧瓶(回填 N₂)中将来自实施例 1.5 的 N-(4-溴噻唑-5-基)乙酰胺(1 g, 4.52 mmol)、CuI(869 mg, 4.52 mmol)和 Cs₂CO₃(2.9 g, 9.1 mmol)混合。添加在 DMF(10 mL)中的反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(630 mg, 4.52 mmol)和 4-甲基-1H-咪唑(446 mg, 5.4 mmol)和于 90℃下搅拌该混合物过夜。在使该混合物冷却至室温后,经由注射器式过滤器过滤该混合物(以 DMF 洗涤)。通过 prep-HPLC 纯化滤液以提供 200 mg 纯标题化合物(产率:20%)。

LC-MS: *m/z* 223 (M+H), RT= 1.12 min;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.73 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)

[0253] 6.2 5,6-二甲基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

将 N-(4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)乙酰胺(50 mg, 0.23 mmol)悬浮于磷酰氯(5 mL)中并快速添加 P₂O₅(326 mg, 2.3 mmol)。在密封管中于 160℃下加热所得混合物 24 hr。在蒸发 POCl₃后,极小心地通过冰水淬灭残余物。通过饱和 Na₂CO₃溶液中和该混合物和以乙酸乙酯萃取。有机层经 Na₂SO₄干燥,浓缩(粗产物也可直接用于下一步骤),通过 prep-HPLC 纯化以提供 15 mg 标题化合物(产率:33%)。

LC-MS: *m/z* 205 (M+H), RT= 1.29 min;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (s, 3H)

[0254] 实施例 7 :

8-溴-5,6-二甲基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

将 5,6-二甲基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯(300 mg, 1.469 mmol)溶解于乙腈(50 mL)中并添加 1-溴吡咯烷-2,5-二酮(131 mg, 0.734 mmol)。于约 20℃下搅拌所得混合物约 1 h。于减压下移除溶剂后,通过 prep-HPLC 纯化粗产物以提供 60 mg 标题化合物(产率:15%)。

LC-MS: *m/z* 285 (M+H), RT= 1.53 min;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.84 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)

[0255] 实施例 8 :

3-(5,6-二甲基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯-8-基)-苯甲酰胺

于氩气氛围下,将在 DMF(3 mL)中的来自实施例 7 的 8-溴-5,6-二甲基-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯(10 mg, 0.035 mmol)、3-氨甲酰基苯基硼酸(9 mg, 0.053 mmol)和 Cs₂CO₃(23 mg, 0.071 mmol)加入 5 mL 微波反应瓶接着添加 Pd(dppf)Cl₂(3 mg, 3.5 μmol)。在微波, 100℃下加热所得悬浮液 1 hr。过滤该反应混合物和通过 Prep-HPLC 纯化滤液以提供呈白色固体的标题化合物(6 mg, 产率:52%)。

LC-MS: m/z 324 (M+H), RT= 1.31 min;

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 9.10 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.80-7.97 (m, 2H), 7.58 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.43(s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)

[0256] 遵循实施例 8 中所显示的相同方法来制备实施例 9 至 11 的化合物。

[0257] 实施例 9 :

5,6-二甲基-8-(2-甲基-吡啶-3-基)-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

LC-MS: m/z 296 (M+H), RT= 1.34 min;

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 9.03 (s, 1H), 8.60-8.58 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 2.87 (s, 3 H), 2.80 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

[0258] 实施例 10 :

5,6-二甲基-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

LC-MS: m/z 296 (M+H), RT= 1.40 min;

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 9.17 (s, 1H), 8.56 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.71 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 3 H), 2.80 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

[0259] 实施例 11 :

5,6-二甲基-8-(6-甲基-吡啶-3-基)-3-硫杂-1,4,7,8a-四氮杂-二环戊二烯并[a,c]苯

LC-MS: m/z 296 (M+H), RT= 1.39 min;

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 9.13 (s, 1H), 8.95 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.15(d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3 H), 2.79 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

[0260] II. 生物学测试

a) PDE 活性的测量

在活体外酶促反应中使用重组 PDE 蛋白用来测量 PDE 活性。这些重组蛋白,包括 PDE10A(人类、大鼠和小鼠 PDE10) 和同工型 PDEs 1、3、4 和 5,都购自商业供货商 BPS Bioscience。PDEs 的酶活性是通过来自 CisBio(IBA) 的 cAMP 测量试剂盒使用 HTRF 技术来测定。

[0261] PDE 酶促反应在含有酶和底物的试验缓冲液 (20 mM Tris-HCl pH 7.5、10 mM MgCl_2 、0.1% 牛血清白蛋白) 中进行。PDE 酶浓度视各酶的比活性而定在 10 pM 至 250 pM 范围内。试验中所用的底物环核苷酸 (cAMP 或 cGMP) 浓度对于 PDE10 为 20 nM,而对于其它 PDEs 为 100 nM。化合物的抑制效应是通过在酶测定法中培育各种浓度的抑制剂来测定。通常,将化合物在 DMSO 中连续稀释,然后进一步在试验缓冲液中稀释。接着,将不同浓度的化合物与 PDE 酶混合。通过加入环核苷酸底物来起始反应,且在 29°C 下培育 60 分钟。通过加入来自试验试剂盒的溶解缓冲液来停止反应。溶解缓冲液中的 cAMP-d2 和抗-cAMP 穴状化

合物检测从 PDE 水解反应所剩余的 cAMP 的水平。PDE 活性与反应中所剩余的 cAMP 的量逆相关,且可换算成占未受抑制的对照组的值 (100%) 的活性百分比。因此,可通过绘制抑制剂浓度相对于在该浓度下的 PDE 活性的图来获得抑制剂的 IC_{50} 值。结果显示在表 1 中。

[0262] 表 1

实施例	IC_{50}
1	++
3	+++
5	+++
8	+++
9	+++
10	++

1) +++: $IC_{50} < 100 \text{ nM}$

++: $100 \text{ nM} \leq IC_{50} \leq 200 \text{ nM}$

+: $200 \text{ nM} < IC_{50} < 500 \text{ nM}$ 。

[0263] b) 微粒体半衰期的测定

本发明化合物的代谢稳定性在下列试验中进行测定。

[0264] 测试物质在 $0.5 \mu\text{M}$ 的浓度下进行如下培养：

将 $0.5 \mu\text{M}$ 测试物质与来自不同物种（来自大鼠、人或其它物种）的肝微粒体一起预培养 (0.25 mg 微粒体蛋白 / ml) 在 0.05 M pH 7.4 的磷酸钾缓冲液中,在微孔板中在 37°C 下达 5 min 。通过加入 NADPH (1 mg/mL) 起始反应。在 0、5、10、15、20 和 30 min 后,除去 $50 \mu\text{l}$ 等份试样,接着立即停止反应,用相同体积的乙腈冷却。将样品冷冻直到分析为止。通过 MSMS 测定未降解的测试物质的剩余浓度。根据测试物质的信号的梯度 / 单位时间绘图,测定半衰期 ($T_{1/2}$),可以计算该测试物质的半衰期,假定一级动力学,根据化合物的浓度随时间的推移而减少。由 $mCl = \ln 2 / T_{1/2} / (\text{以 } \text{mg/mL} \text{ 为单位的微粒体蛋白的含量}) \times 1000 \text{ [ml/min/mg]}$ 计算微粒体清除率 (mCl) (根据参考文献进行修饰:Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453-462; Obach, DMD, 1999 vol 27. N 11, 1350-1359)。结果表示在表 2 中。

[0265] 表 2

Ex.	大鼠 mCl ² [$\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$]	人 mCl ² [$\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$]
1	+	++
3	o	+
5	o	o
8	++	++
9	++	++
11	+	+

Ex. 实施例

mCl 微粒体清除率

2)	+++:	$< 100 \mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$
	++:	$100 - 220 \mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$
	o:	$> 220 \mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$