



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106255690 B

(45)授权公告日 2020.07.17

(21)申请号 201580023106.6

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

(22)申请日 2015.04.24

有限责任公司 11204

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 王达佐 洪欣

申请公布号 CN 106255690 A

(51)Int.Cl.

C07D 417/10(2006.01)

(43)申请公布日 2016.12.21

(56)对比文件

(30)优先权数据

CN 102869355 A, 2013.01.09,  
 CN 102869355 A, 2013.01.09,  
 WO 2005/110410 A2, 2005.11.24,  
 WO 2008/064342 A3, 2008.05.29,  
 CN 102143752 A, 2011.08.03,  
 CN 102532051 A, 2012.07.04,  
 Hulin et al..Hypoglycemic Activity of  
 a Series of  $\alpha$ -Alkylthio and  $\alpha$ -Alkoxy  
 Carboxylic Acids Related to Ciglitazone.  
 《J. Med. Chem.》.1996, 第39卷(第20期), 第  
 3897-3907页。

61/985,381 2014.04.28 US

(续)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(续)

2016.10.28

(86)PCT国际申请的申请数据

审查员 杜姣

PCT/US2015/027645 2015.04.24

权利要求书5页 说明书32页 附图6页

(87)PCT国际申请的公布数据

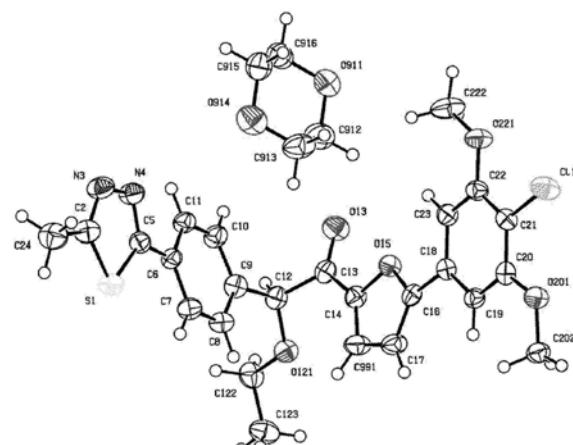
W02015/167968 EN 2015.11.05

(73)专利权人 奥默罗斯公司

2-(4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)乙酮  
 中所用的方法和具体的单个中间体。

地址 美国华盛顿州

(72)发明人 尼尔·S·库特歇尔



肯尼斯·M·费尔库桑

(续)

(54)发明名称

光学活性PDE10抑制剂

(57)摘要

本发明涉及1-(5-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基-2-(4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)乙酮的纯对映体,具体地,(S)-1-(5-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基-2-(4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)乙酮。本发明还涉及(S)-1-(5-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基-2-(4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)乙酮的晶体结构,(S)-1-(5-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基-2-(4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)乙酮的药物组合物,用(S)-1-(5-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基-2-(4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)乙酮抑制PDE10的方法,以及制备(S)-1-(5-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基-

B CN 106255690

[接上页]

(30)优先权数据

62/047,569 2014.09.08 US

(72)发明人 查尔斯·普林斯·祖塔

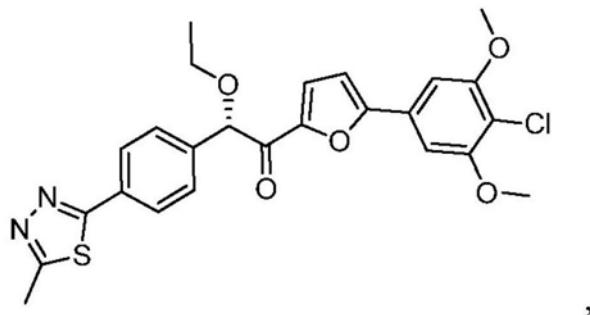
(56)对比文件

Lien Ai Nguyen et al..Chiral Drugs:  
An Overview.《International journal of

Biomedical science》.2006,第2卷(第2期),第  
85-100页.

Florence Mongin et al..Deprotonation  
of furans using lithium magnesates.  
《Tetrahedron Letters》.2005,第46卷第7989-  
7992页.

1. 具有以下结构的结晶形式的化合物：



当使用CuK $\alpha$ 辐射在约150K测量时，其具有包含位于11.2、18、22.8、25.6和27.5处的峰的X-射线粉末衍射图谱。

2. 如权利要求1所述的化合物，其具有与图1所示的X-射线粉末衍射图谱基本上相同的X-射线粉末衍射图谱。

3. 药物组合物，其包含权利要求1-2中任一项所述的化合物和药物可接受的载体或稀释剂。

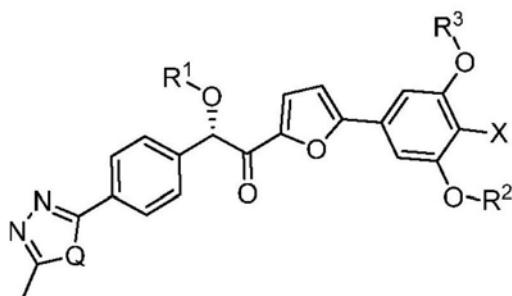
4. 权利要求1-2中任一项所述的化合物或权利要求3所述的药物组合物在制备用于抑制温血动物中的PDE10的药物中的用途。

5. 权利要求1-2中任一项所述的化合物或权利要求3所述的药物组合物在制备用于治疗患有神经障碍的温血动物中的神经障碍病症的药物中的用途，其中所述神经障碍选自：精神障碍、焦虑症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、脑炎、恐怖症、癫痫、失语症、贝尔氏麻痹、脑性麻痹、睡眠障碍、疼痛、图雷特综合征、精神分裂症、妄想症、双相情感障碍、创伤后应激障碍、药物诱发性精神病、惊恐症、强迫症、注意力缺陷症、破坏性行为障碍、自闭症、抑郁症、痴呆症、癫痫、失眠症和多发性硬化症。

6. 如权利要求5所述的用途，其中所述神经障碍为精神分裂症。

7. 如权利要求5所述的用途，其中所述神经障碍为创伤后应激障碍。

8. 制备式(II-a)化合物或其盐的方法：



(II-a)

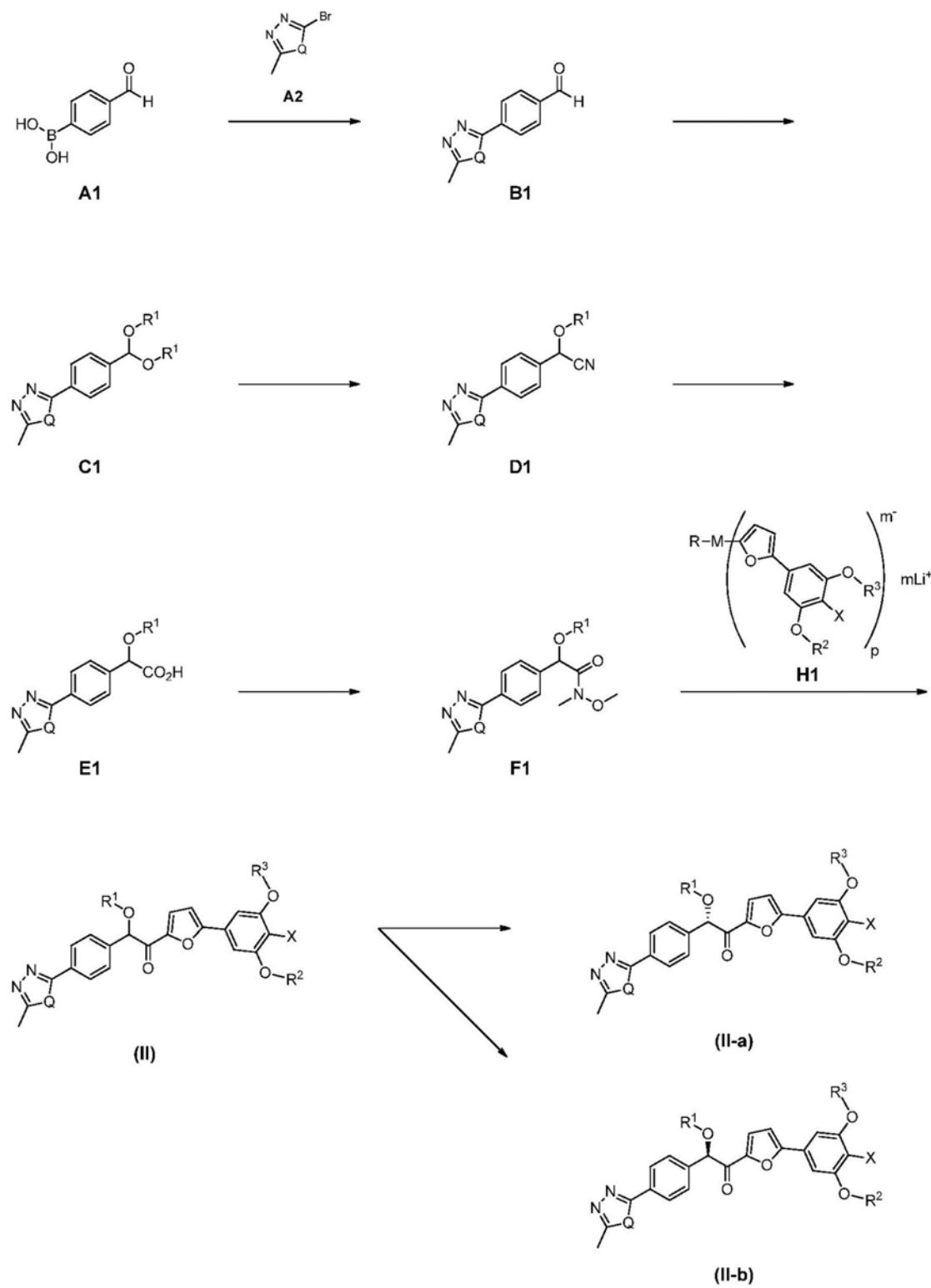
其中

Q为S或O，

X为Cl或Br，以及

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地为C<sub>(1-6)</sub>烃基，

根据以下总体方案(I)：



所述方法包括：

- 通过用激活反应剂A2激活硼酸,将硼酸A1转化为醛B1;
- 用原甲酸酯源,在酸催化下将醛B1转化为缩醛C1;
- 用金属催化剂和氰化物源,通过催化的氰化作用将缩醛C1转化为腈D1;
- 用酸水解D1以产生羧酸E1;
- 用碱、偶联剂和胺源将羧酸E1转化为酰胺F1;

用具有结构H1的阴离子偶联剂,将酰胺F1转化为式 (II) 化合物,  
其中

M为第I族金属、第II族金属、Cu或Zn;

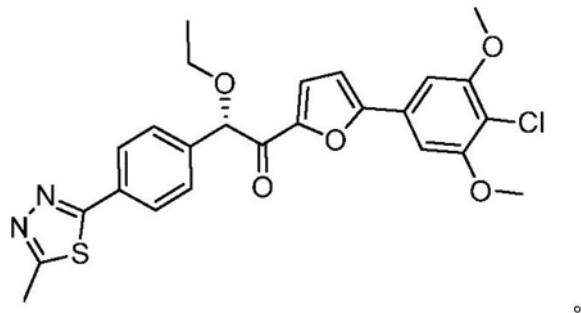
R、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地为C<sub>(1-6)</sub>烃基;

m为1、2、3或4;

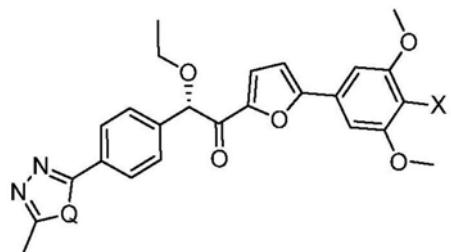
p为1、2、3或4;

通过手性HPLC将式 (II-a) 化合物与式 (II-b) 化合物分离;以及  
任选地将式 (II-a) 化合物转化为盐。

9. 如权利要求8所述的方法,其中式 (II-a) 化合物为:



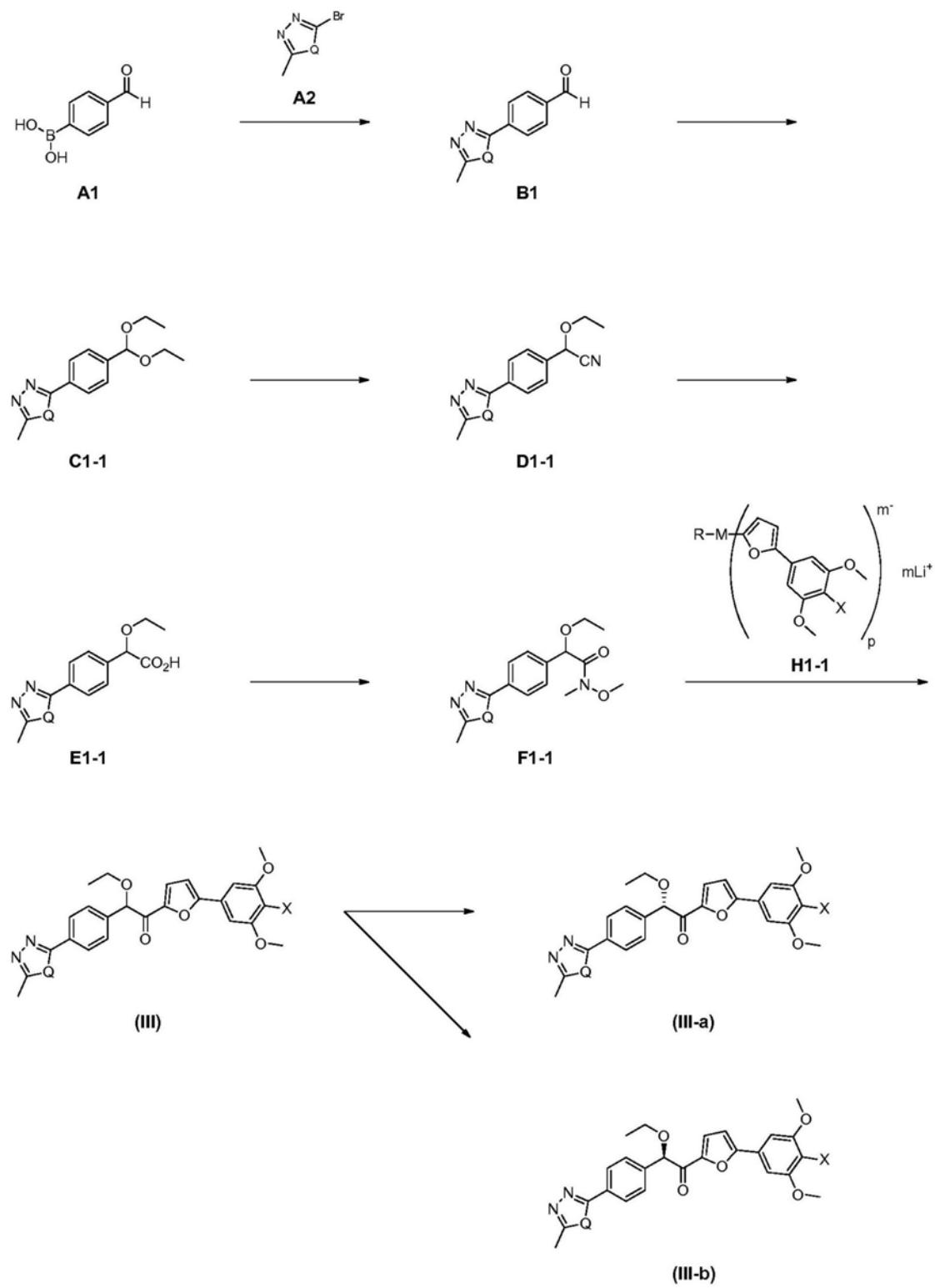
10. 制备式 (III-a) 化合物或其盐的方法:



**(III-a)**

其中Q为S或O,以及X为Cl或Br,

根据以下总体方案 (III) :



所述方法包括：

- 通过用激活反应剂A2激活硼酸,将硼酸A1转化为醛B1;
- 用原甲酸酯源,在酸催化下将醛B1转化为缩醛C1-1;
- 用金属催化剂和氰化物源,通过催化的氰化作用将缩醛C1-1转化为腈D1-1;
- 用酸水解D1-1以产生羧酸E1-1;
- 用碱、偶联剂和胺源将羧酸E1-1转化为酰胺F1-1;

用具有结构H1-1的阴离子偶联剂,将酰胺F1-1转化为式(III)化合物,  
其中

M为第I族金属、第II族金属、Cu或Zn;

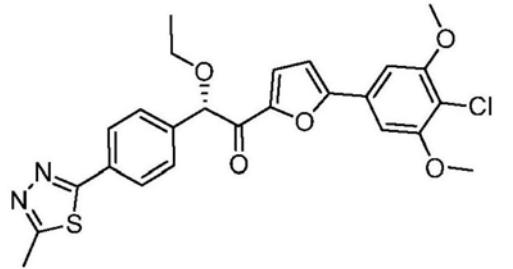
R为C<sub>(1-6)</sub>烃基;

m为1、2、3或4;

p为1、2、3或4;

通过手性HPLC将式(III-a)化合物与式(III-b)化合物分离;任选地将式(III-a)化合物转化为盐。

11. 如权利要求10所述的方法,其中式(III-a)化合物为:



12. 如权利要求5所述的用途,其中所述神经障碍为亨廷顿氏病。

## 光学活性PDE10抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119(e)要求2014年9月8日提交的美国临时申请第62/047,569号和2014年4月28日提交的美国临时申请第61/985,381号的权益。将上述申请通过引用整体并入本文。

[0003] 背景

### 技术领域

[0004] 本发明涉及具有作为PDE抑制剂活性的对映体纯的化合物,还涉及含有该化合物的组合物,以及通过将该化合物施用于需要其的温血动物来治疗各种病症的方法。具体地,本发明涉及(S)-1-(5-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基-2-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)乙酮(化合物2001),该化合物可用作PDE10抑制剂。

[0005] 相关技术的描述

[0006] 环核苷酸磷酸二酯酶(PDE)由酶的大型超家族代表。已知PDE具有模块结构,其保守的催化结构域邻近羧基端,而调控结构域或基序通常靠近氨基端。PDE超家族目前包括被分组成11个PDE家族的20多个不同基因(Lugnier, C., "Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily:a new target for the development of specific therapeutic agents." *Pharmacol Ther.* 2006 Mar;109 (3) :366-98)。

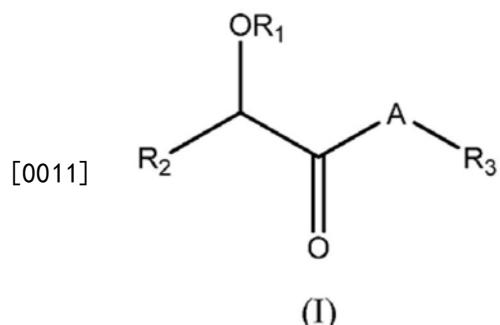
[0007] 近来描述的PDE,PDE 10,同时由3个独立的研究组报道(Fujishige et al., "Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and cGMP (PDE10A)," *J Biol Chem* 1999,274:18438-18445; Loughney et al., "Isolation and characterization of PDE10A,a novel human 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase," *Gene* 1999,234:109-1 17; Soderling et al., "Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family:PDE10A," *Proc Natl Acad Sci USA* 1999,96:7071-7076)。PDE10具有水解cAMP和cGMP的能力;然而,对cAMP的K<sub>m</sub>为约0.05μM,而对cGMP的K<sub>m</sub>为约3μM。此外,对cAMP水解作用V<sub>max</sub>比对cGMP水解作用V<sub>max</sub>低5倍。由于这些动力学,PDE10进行的cGMP水解作用在体外被cAMP有效抑制,表明PDE10可在体内用作cAMP-抑制性cGMP磷酸二酯酶。不同于PDE8或PDE9,PDE10被IBMX抑制,且IC<sub>50</sub>(50%抑制浓度)为2.6μM(参见Soderling and Beavo,"Regulation of cAMP and cGMP signaling:new phosphodiesterases and new functions," *Current Opinion in Cell Biology*,2000,12:174-179)。

[0008] PDE10含有类似于PDE2、PDE5和PDE6的cGMP-结合结构域的两个氨基端结构域,其为在遍及多种蛋白中保守的结构域。由于该结构域广泛的保守特性,其目前被称为GAF结构域(对于GAF蛋白:cGMP-结合磷酸二酯酶;蓝藻细菌鱼腥藻(*Anabaena*)腺苷酸环化酶;以及大肠杆菌(*Escherichia coli*)转录调控因子fh1A)。尽管在PDE2、PDE5和PDE6中,GAF结构域结合cGMP,但在所有情况下这可能不是该结构域的主要功能(例如,大肠杆菌不被认为能合成cGMP)。令人感兴趣的是,PDE10的体外结合研究表明,cGMP结合的解离常数(K<sub>d</sub>)明显大于

9 $\mu$  M。由于在大多数细胞内cGMP的体内浓度不被认为是达到这么高的水平,看来可能是PDE10对cGMP的亲和力通过调控得到增加,或者是PDE10中GAF结构域的主要功能可能为除cGMP结合以外的功能。

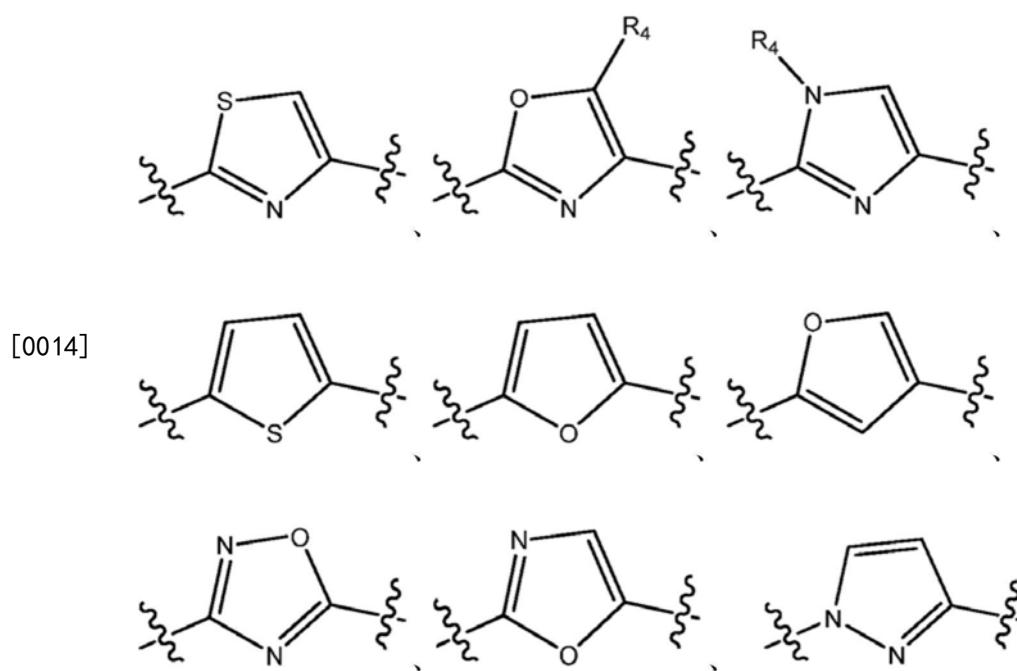
[0009] 酶的PDE家族的抑制剂已经被广泛寻找以用于众多显示的治疗用途。报道的PDE抑制剂的治疗用途包括过敏、强迫性肺疾病(obtrusive lung disease)、高血压、肾癌、咽峡炎、充血性心力衰竭、抑郁症和勃起功能障碍(WO 01/41807 A2)。PDE的其他抑制剂已公开了用于治疗缺血性心脏病(美国专利第5,693,652号)。更具体地,PDE10的抑制剂已公开了用于治疗某些神经性或精神性疾病,包括帕金森氏病、亨廷顿氏病、精神分裂症、妄想症、药物引起的精神病、恐慌症和强迫症(美国专利申请第2003/0032579号)。PDE10已经显示在大脑的与很多神经性和精神性疾病密切相关区域的神经元中以高水平存在。通过抑制PDE10活性,神经元中cAMP和cGMP水平增加,从而改善了这些神经元恰当发挥作用的能力。因此,抑制PDE10被认为是可用于治疗众多可得益于神经元中cAMP和cGMP水平增加的病况或病症,包括以上提及的那些神经性疾病、精神性疾病、焦虑症和/或运动障碍。

[0010] 式(I)化合物为已知的并且是有效的PDE10的抑制剂:



[0012] 其中:

[0013] A为:



[0015] R<sub>1</sub>为C<sub>1-6</sub>烃基、C<sub>1-6</sub>卤代烃基、C<sub>1-6</sub>芳烃基、芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N

$(CH_3)_2$ ;

[0016]  $R_2$  为 (i) 取代的或未取代的芳基, 或 (ii) 取代的或未取代的杂环基;

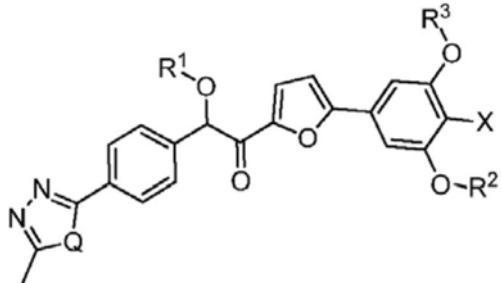
[0017]  $R_3$ 为取代的或未取代的芳基；

[0018]  $R_4$ 为氢、 $C_{1-6}$ 烃基或 $C_{1-6}$ 卤代烃基；

[0019] n为1、2、3、4、5或6；以及

[0020]  $m$  为 0、1、2、3、4、5 或 6。

[0021] 式(I)化合物为已知的并且是有效的PDE10的抑制剂；



(II)

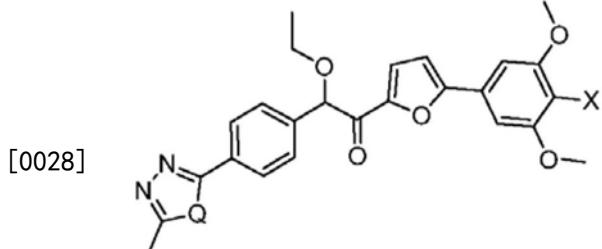
[0023] 其中

[0024] Q为S或0,

[0025] X为Cl或Br,以及

[0026]  $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地为 $C_{(1-6)}$ 烃基。

[0027] 式(III)化合物为已知的并且是有效的PDE10的抑制剂：



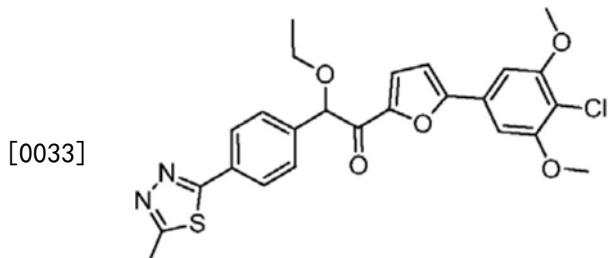
(III)

[0029] 其中

[0030] Q为S或0,以及

〔0031〕 X为Cl或Br。

[0032] 具有式(I)、式(II)、式(III)和化合物1001的结构的化合物落入PCT国际申请公开号W0 2011/112828公开的PDE10抑制剂的保护范围内。1-(5-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)呋喃)-2-基)-2-乙氧基-2-(4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)乙酮(化合物1001),具体地公开为化合物No.65-10。

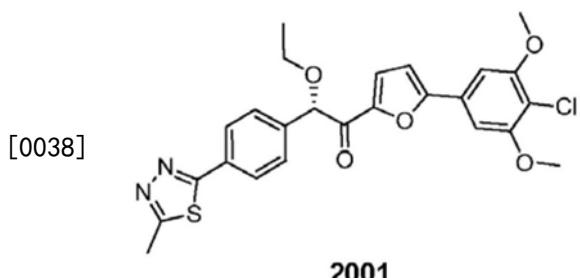


[0034] 尽管对PDE10的抑制已经取得进展,但在PDE10抑制剂的领域仍然存在需求,也存在获益于该抑制剂用于治疗各种病况和/或病症的需要。本发明一个目的是用对映体纯的化合物提供用于抑制PDE10的化合物、使用方法和组合物。

[0035] **发明概述**

[0036] 本发明涉及化合物1001的纯对映体,具体地,化合物2001和3001。本发明还涉及化合物2001的晶体结构、化合物2001的药物组合物、用化合物2001抑制PDE10的方法,以及制备化合物2001中所用的方法和具体的单个中间体。

[0037] 在一个实施方案中,本发明涉及具有以下结构的化合物:



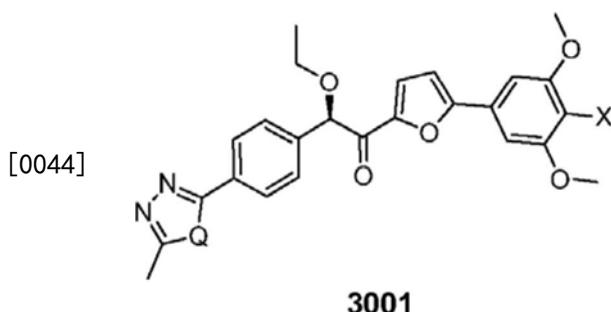
[0039] 或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0040] 在本发明的又一实施方案中,化合物2001为对映体纯的(例如,以至少约98%的对映体过量存在)。

[0041] 在本发明的又一实施方案中,化合物2001基本上没有其对映体。

[0042] 在本发明的又一实施方案中,化合物2001包含以重量计至少80%、至少90%、至少95%或至少99%的指定的对映体(例如,所述指定的对映体以至少约60%、80%、90%或约98%的对映体过量存在)。

[0043] 在一个实施方案中,本发明涉及具有以下结构的化合物:



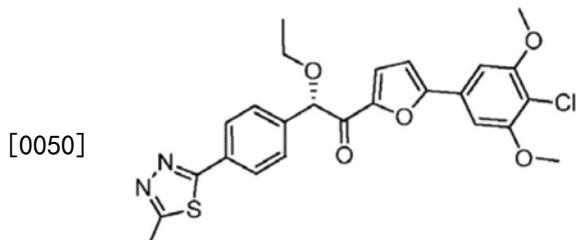
[0045] 或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0046] 在本发明的又一实施方案中,化合物3001为对映体纯的(例如,以至少约98%的对映体过量存在)。

[0047] 在本发明的又一实施方案中,化合物3001基本上没有其对映体。

[0048] 在本发明的又一实施方案中,化合物3001包含以重量计至少约80%、至少约90%、至少约95%或至少约99%的指定的对映体(例如,所述指定的对映体以至少约60%、80%、90%或约98%的对映体过量存在)。

[0049] 在另一实施方案中,本发明涉及具有以下结构的结晶形式的化合物:



[0051] 在本发明的又一实施方案中,化合物2001的结晶形式可通过以下来表征:使用CuK $\alpha$ 辐射在约150K测量的X-射线粉末衍射,例如,150K $\pm$ 10K或150K $\pm$ 1K,其提供在约8、11.2、12、13.8、14.3、16.5、17.8、18、19.4、21.2、21.6、22.2、22.8、23.9、25.6、27.5、29和29.6具有主要2 $\theta$ 峰的特征性X-射线粉末衍射图谱。

[0052] 在本发明的又一实施方案中,化合物2001的结晶形式具有与图1所示基本上相同的X-射线粉末衍射图谱。

[0053] 在另一实施方案中,本发明涉及包含化合物2001和药物可接受的载体或稀释剂的药物组合物。

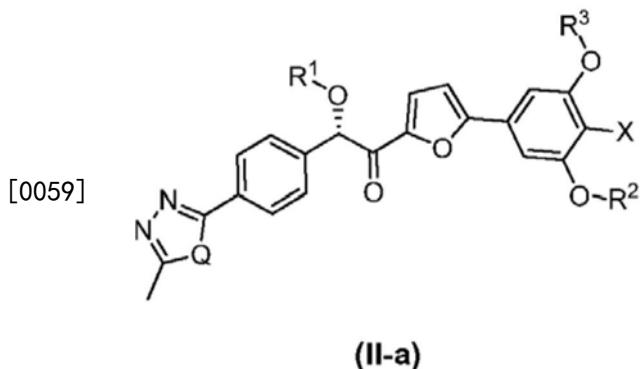
[0054] 在另一实施方案中,本发明涉及在温血动物中抑制PDE10的方法,其包括向动物施用有效量的化合物2001或其药物组合物。

[0055] 在另一个实施方案中,本发明涉及在患有神经障碍的温血动物中治疗神经障碍的方法,其包括向动物施用有效量的化合物2001或其药物组合物,其中所述神经障碍选自:精神障碍、焦虑症、帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、脑炎、恐怖症、癫痫、失语症、贝尔氏麻痹、脑性麻痹、睡眠障碍、疼痛、图雷特综合征、精神分裂症、妄想症、双相情感障碍、创伤后应激障碍、药物诱发性精神病、惊恐症、强迫症、注意力缺陷症、破坏性行为障碍、自闭症、抑郁症、痴呆症、癫痫、失眠症和多发性硬化症。

[0056] 在本发明的又一实施方案中,所述神经障碍为精神分裂症。

[0057] 在本发明的又一实施方案中,所述神经障碍为创伤后应激障碍。

[0058] 在一个实施方案中,本发明涉及制备式(II-a)化合物的方法:



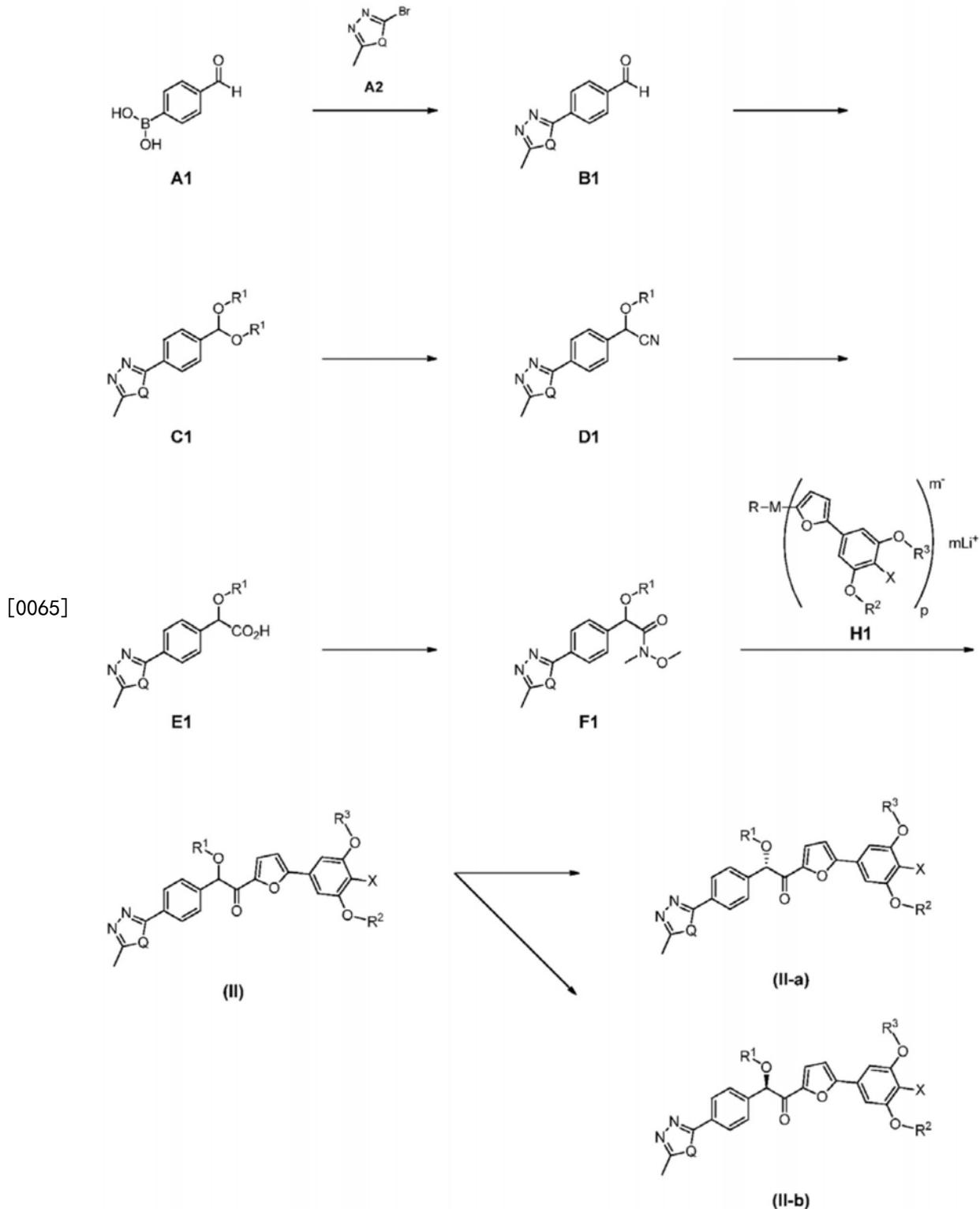
[0060] 其中

[0061] Q为S或0,

[0062] X为Cl或Br,以及

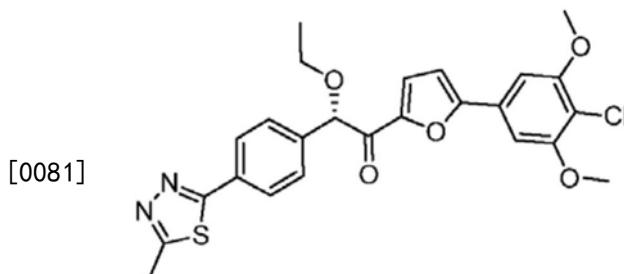
[0063]  $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地为 $C_{(1-6)}$ 烃基，

[0064] 根据以下总体方案(I):



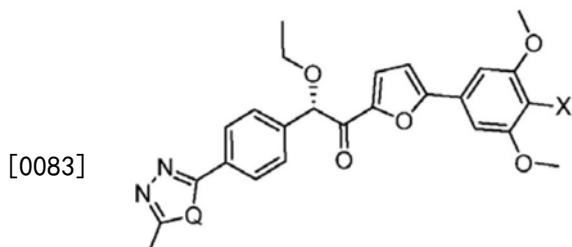
[0066] 该方法包括：

- [0067] 通过用激活反应剂A2激活硼酸,将硼酸A1转化为醛B1;
- [0068] 用合适的原甲酸酯源,在酸催化下将醛B1转化为缩醛C1;
- [0069] 用金属催化剂和氰化物源,通过催化的氰化作用将缩醛C1转化为腈D1;
- [0070] 用合适的酸水解D1以产生羧酸E1;
- [0071] 用合适的碱、合适的偶联剂和胺源将羧酸E1转化为酰胺F1;
- [0072] 用具有结构H1的阴离子偶联剂,将酰胺F1转化为式(II)化合物,
- [0073] 其中
- [0074] M为第I族金属、第II族金属、Cu或Zn;
- [0075] R、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地为C<sub>(1-6)</sub>烃基;
- [0076] m为1、2、3或4;
- [0077] p为1、2、3或4;
- [0078] 通过手性HPLC将式(II-a)化合物与式(II-b)化合物分离;以及
- [0079] 任选地将式(II-a)化合物转化为盐。
- [0080] 在一个实施方案中,式(II-a)化合物为化合物2001:

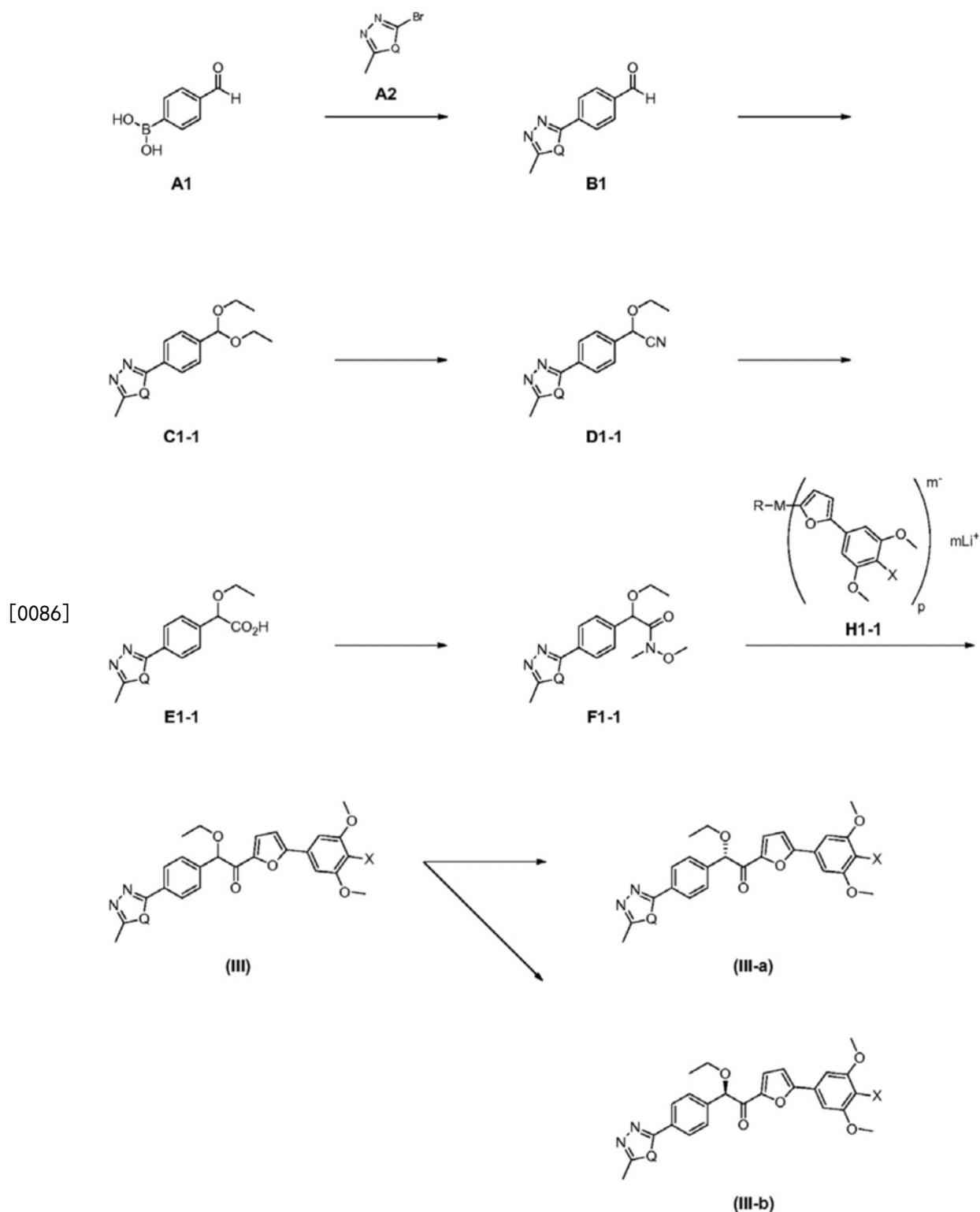
**2001**

。

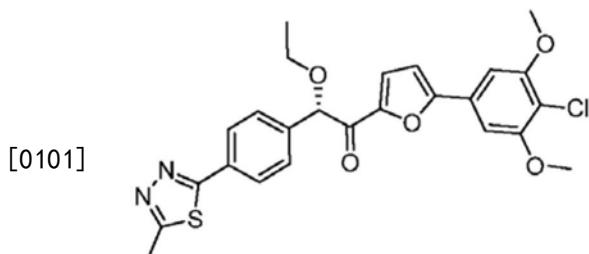
- [0082] 在一个实施方案中,本发明涉及制备式(III-a)化合物的方法:

**(III-a)**

- [0084] 其中Q为S或O,以及X为Cl或Br,
- [0085] 根据以下总体方案(III):



- [0093] 用具有结构H1-1的阴离子偶联剂,将酰胺F1-1转化为式(III)化合物,
- [0094] 其中
- [0095] M为第I族金属、第II族金属、Cu或Zn;
- [0096] R为C<sub>(1-6)</sub>烃基;
- [0097] m为1、2、3或4;
- [0098] p为1、2、3或4;
- [0099] 通过手性HPLC将式(III-a)化合物与式(III-b)化合物分离;任选地将式(III-a)化合物转化为盐。
- [0100] 在一个实施方案中,式(III-a)化合物为化合物2001:



2001

[0102] 参考以下详述,本发明的这些和其他方面将更加明显。为此,本文示出了更详细地描述某些背景信息、程序、化合物和/或组合物的各种参考文献,且将其各自通过引用整体并入本文。

## 附图说明

- [0103] 图1是在约150K±1K测量的化合物2001的二噁烷溶剂化物的XRPD。
- [0104] 图2是沿着结晶的a轴观察的化合物2001的二噁烷溶剂化物的堆积图。
- [0105] 图3是沿着结晶的b轴观察的化合物2001的二噁烷溶剂化物的堆积图。
- [0106] 图4是沿着结晶的c轴观察的化合物2001的二噁烷溶剂化物的堆积图。
- [0107] 图5是化合物2001的二噁烷溶剂化物的ORTEP图。
- [0108] 图6所示为用化合物1001抑制人PDE10。
- [0109] 图7所示为用化合物1001、2001和3001抑制人PDE10。
- [0110] 发明详述
- [0111] 定义
- [0112] 在本文中没有具体定义的术语,本领域技术人员应赋予其基于本公开及其内容所赋予的含义。然而,如本申请通篇所用,除非有相反的规定,下列术语具有以下指明的含义:
- [0113] “氨基”是指-NH<sub>2</sub>基团。
- [0114] “氰基”是指-CN基团。
- [0115] “羟基(Hydroxy/hydroxyl)”是指-OH基团。
- [0116] “亚氨基”是指=NH取代基。
- [0117] “硝基”是指-NO<sub>2</sub>基团。
- [0118] “氧代”是指=O取代基。
- [0119] “硫代(thioxo)”是指=S取代基。

[0120] “C<sub>1-6</sub>烃基”意为含有1-6个碳原子的直链或支链的、非环状或环状的、不饱和或饱和的脂族烃基。代表性的饱和直链烃基包括：甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基等；而饱和的支链烃基包括：异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基等。代表性的饱和环状烃基包括：环丙基、环丁基、环戊基、环己基等；而不饱和环烃基包括环戊烯基和环己烯基等。不饱和烃基在相邻的碳原子之间含有至少一个双键或三键（分别被称为“烯基”或“炔基”）。代表性直链和支链烯基包括：乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基等；而代表性直链和支链炔基包括：乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基等。

[0121] “C<sub>1-6</sub>亚烃基”或“C<sub>1-6</sub>亚烃基链”是指仅由碳和氢组成的将分子其余部分与一个基团连接的直链或支链二价烃链，其为饱和的或不饱和的（即含有一个或多个双键和/或三键）并具有1-6个碳原子，例如，亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基、亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基、亚丙炔基、亚正丁炔基等。该亚烃基链通过单键或双键与分子的其余部分连接，以及通过单键或双键与基团连接。该亚烃基链与分子的其余部分以及与基团的连接点可以是通过链内的一个碳原子或任何两个碳原子。

[0122] “C<sub>1-6</sub>烃氧基”是指式-OR<sub>a</sub>的基团，其中R<sub>a</sub>为如上所定义的烃基，例如，甲氧基、乙氧基等。

[0123] “芳基”意为含有氢、6-18个碳原子和至少一个芳环的烃环系基团。芳基可为单环、双环、三环或四环环系，其可包括稠合的或桥接的环系。芳基包括但不限于衍生自以下物质的芳基：醋蒽烯、苊、醋菲烯（acephenanthrylene）、蒽、薁、苯、䓛、荧蒽、芴、不对称引达省、对称引达省、二氢化茚、茚、蔡、非那烯、菲、七曜烯（pleiadene）、芘和三亚苯。

[0124] “C<sub>1-6</sub>芳烃基”意为式-R<sub>b</sub>-R<sub>c</sub>的基团，其中R<sub>b</sub>为如上所定义的亚烃基链，以及R<sub>c</sub>为如上所定义的一个或多个芳基，例如，苊基、二苯甲基等。

[0125] “环烃基”或“碳环”是指仅由碳和氢原子组成的稳定非芳族单环或多环烃基，其可包括具有3-15个碳原子，优选3-10个碳原子的稠合或桥接环系，并且其为饱和或不饱和的并通过单键与分子的其余部分连接。单环基团包括，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括，例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、7,7-二甲基-2环[2.2.1]庚烷基等。

[0126] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0127] “C<sub>1-6</sub>卤代烃基”是指被如上所定义的一个或多个卤代基取代的如上所定义的C<sub>1-6</sub>烃基，例如，三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0128] 提及具体的立体异构体（例如，化合物2001）时，“对映体纯的”意为其基本上没有其对映体（例如，化合物3001）。即，“对映体纯的”立体异构体具有至少约98%、至少约98.5%、至少约99%、至少约99.5%、至少约99.8%或至少约99.9%的对映体过量。

[0129] “杂环”或“杂环基”意为4-元至7-元单环杂环、或7-元至10-元双环杂环，其为饱和、不饱和或芳族的，并且含有独立地选自氮、氧和硫的1-4个杂原子，并且其中氮和硫杂原子可任选地被氧化，并且氮杂原子可任选地被季铵化，所述杂环包括其中任何上述杂环与苯环稠合的双环。杂环可通过任何杂原子或碳原子来连接。芳族杂环在本文被称为“杂芳

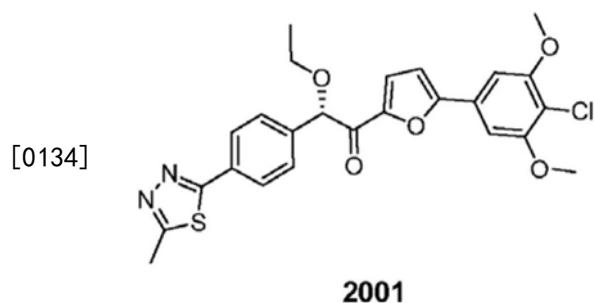
基”，并且包括(但不限于):呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡咯基、吲哚基、异吲哚基、氮杂吲哚基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑、哒嗪基、嘧啶基、毗嗪基、三嗪基、噌啉基、酞嗪基、噁二唑基、噻二唑基、苯并异噁唑基、三唑基、四唑基、吲唑基和喹唑啉基。除了如上所列的杂芳基以外，杂环还包括吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基等。此外，杂环还包括苯并噻吩-2-基、2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环己烯-6-基、苯并-1,3-二氧杂环戊烯-5-基等。

[0130] 如本文所用,术语“取代的”(例如,在取代的杂环基或取代的芳基背景下)意为至少一个氢原子被取代基替代。在本发明背景下“取代基”包括卤素、羟基、氧化、氰基、硝基、亚氨基、硫代、氨基、烃基氨基、二烃基氨基、烃基、烃氧基、烃基硫代、卤代烃基、芳基、芳烃基、杂芳基、杂芳基烃基、杂环和杂环烃基,以及 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aNR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-S(=O)R_a$ 、 $-OS(=O)R_a$ 、 $=NSO_2R_a$ 和 $-SO_2NR_aR_b$ 。在上文中,该背景下的 $R_a$ 和 $R_b$ 可相同或不同,且独立地为氢、烃基、卤代烃基、环烃基、芳基、芳烃基、杂环基。此外,上述取代基可被一个或多个上述取代基进一步取代。

[0131] 本发明的化合物通常可用作游离酸或游离碱。可选地，本发明的化合物可以以酸或碱加成盐的形式使用。本发明的游离氨基化合物的酸加成盐可通过本领域熟知的方法制备，以及还可从有机和无机酸形成。合适的有机酸包括：马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、甲磺酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、扁桃酸、肉桂酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、乙醇酸、谷氨酸和苯磺酸。合适的无机酸包括：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸。碱加成盐包括与羧酸根阴离子形成的盐，以及包括与有机和无机阳离子形成的盐，该阳离子如选自碱金属和碱土金属(例如锂、钠、钾、镁、钡和钙)，以及铵离子及其取代的衍生物(例如，二苄基铵、苄基铵、2-羟乙基铵等)。因此，术语式(I) & (II)的“药物可接受的盐”旨在涵盖任何以及所有可接受的盐形式。

[0132] 本发明的实施方案

[0133] 在一个实施方案中, PDE10抑制剂具有化合物2001的以下结构:



[0135] 或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

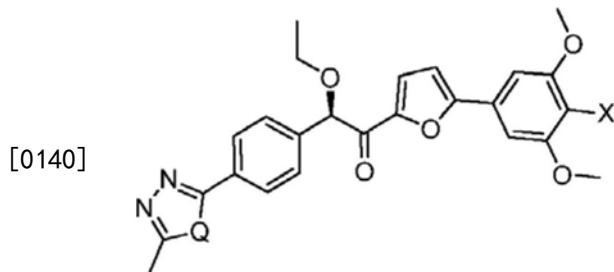
[0136] 在又一个实施方案中,化合物2001或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药为对映体纯的(例如,以至少约98%的对映体过量存在)。

[0137] 在又一个实施方案中,化合物2001或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药基本上没有其对映体。

[0138] 在又一个实施方案中,化合物2001或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药包含以

重量计至少80%、至少90%、至少95%或至少99%的指定的对映体(例如,所述指定的对映体以至少约60%、80%、90%或约98%的对映体过量存在)。

[0139] 在一个实施方案中,本发明涉及具有以下结构的化合物:



**3001**

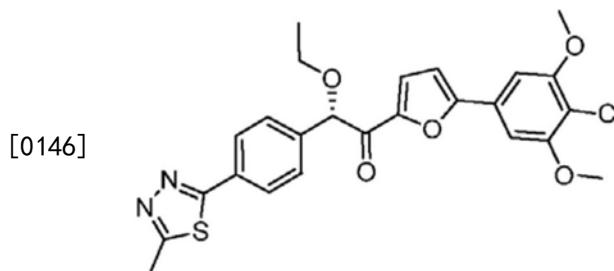
[0141] 或其药物可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0142] 在本发明的又一实施方案中,化合物3001为对映体纯的(例如,以至少约98%的对映体过量存在)。

[0143] 在本发明的又一实施方案中,化合物3001基本上没有其对映体。

[0144] 在本发明的又一实施方案中,化合物3001包含以重量计至少80%、至少90%、至少95%或至少99%的指定的对映体(例如,所述指定的对映体以至少约60%、80%、90%或约98%的对映体过量存在)。

[0145] 在一个实施方案中,PDE10抑制剂具有结晶形式的化合物2001的以下结构:



。

[0147] 在一个实施方案中,结晶形式的化合物2001具有使用CuK $\alpha$ 辐射在约150K(例如,150K $\pm$ 10K、或150K $\pm$ 1K)测量的X-射线粉末衍射图谱,其包含在约8、11.2、12、13.8、14.3、16.5、17.8、18、19.4、21.2、21.6、22.2、22.8、23.9、25.6、27.5、29和29.6的主要2 $\theta$ 峰。

[0148] 在又一个实施方案中,结晶形式的化合物2001具有使用CuK $\alpha$ 辐射在约150K(例如,150K $\pm$ 10K、或150K $\pm$ 1K)测量的、与图1所示基本上相同的X-射线粉末衍射图谱。

[0149] 化合物2001的晶体结构通过单晶X-射线结构分析确定。

[0150] 其他替代性实施方案涉及一定量的化合物2001的结晶形式,其中该物质的至少约50%、至少约75%、至少约95%、至少约99%或约100%以结晶形式存在,如由任何上述XRPD谱图限定的实施方案来表征。如此量的结晶化合物2001的存在通常可通过采用该化合物的XRPD分析来测量。

[0151] 在本发明的另一实施方案中,公开了含有结构2001化合物的药物组合物。为施用目的,本发明的化合物可配制为药物组合物。本发明的药物组合物包含一种或多种本发明的化合物和药物可接受的载体和/或稀释剂。PDE10抑制剂以能有效治疗具体病症的量—即,足以实现期望的PDE10抑制作用且优选对温血动物为可接受的毒性的量,存在于该组合物中。通常,根据施用途径,本发明的药物组合物每剂量可包含的PDE10抑制剂的量为0.1-

1250mg,更典型地为1-60mg。本领域技术人员能够容易地确定适当的浓度和剂量。

[0152] 一般来说,根据疾病的类型和严重性,例如,是否通过一次或多次分别施用,典型的每日剂量范围可为约1 $\mu$ g/kg至100mg/kg,优选0.01-100mg/kg,更优选0.1-70mg/kg。对于历经几天或更长时间的重复施用,根据病况,将治疗维持到出现对疾病症状的期望的抑制作用。然而,其他剂量方案可能是有用的。可通过标准技术和分析来监测该治疗的进展。本发明的剂量单位形式的规格决定于且直接取决于活性化合物的独有特性和具体要实现的治疗效果,以及在本领域中合成(compounding)该活性化合物用于治疗个体的固有限制。

[0153] 本领域技术人员熟悉药物可接受的载体和/或稀释剂。对于配制为液体溶液的组合物,可接受的载体和/或稀释剂包括盐水和无菌水,且可任选地包括抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和其他常用添加剂。组合物还可配制为丸剂、胶囊剂、颗粒剂或片剂,除PDE10抑制剂外,其含有赋形剂如稀释剂、粘合剂和润滑剂。本领域技术人员可以以适当的方式,且根据可接受的实践,如在Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990中公开的那些实践,进一步配制PDE10抑制剂。

[0154] 在另一实施方案中,本发明提供了治疗以下疾病的方法,该疾病诸如(但不限于)以上讨论的精神障碍、焦虑症、运动障碍和/或神经障碍如帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、脑炎、恐怖症、癫痫、失语症、贝尔氏麻痹、脑性麻痹、睡眠障碍、疼痛、图雷特综合征、精神分裂症、妄想症、双相情感障碍、创伤后应激障碍、药物诱发性精神病、惊恐症、强迫症、注意力缺陷症、破坏性行为障碍、自闭症、抑郁症、痴呆症、认知障碍、癫痫、失眠症和多发性硬化症。该方法包括以足以治疗病况的量向温血动物施用本发明的化合物。在该背景下,“治疗”包括预防性施用。该方法包括全身性施用本发明的PDE10抑制剂,优选以上述讨论的药物组合物形式。如本文所用,全身性施用包括口服和肠胃外施用方法,包括皮下施用、肌内施用、颅内施用、眶内施用、眼部施用、心室内施用、囊内施用、关节内施用、脊柱内施用、脑池内施用、腹膜内施用、鼻内施用、气雾剂施用、静脉内施用、皮内施用、吸入施用、经皮施用、经粘膜施用和直肠施用。

[0155] 相对于其他的人环核苷酸磷酸二酯酶,化合物1001选择性抑制PDE10。这些包括PDE1A、PDE2A、PDE3A、PDE4A1A、PDE5A、PDE7A、PDE8A1、PDE9A2、PDE10A2和PDE11A4。化合物1001的选择性特性显示于表1。选择性比例为每种PDE酶的IC<sub>50</sub>值除以PDE10的IC<sub>50</sub>值。化合物1001在抑制PDE2上具有879倍的更小效力,在抑制牛PDE6上具有大于4800倍的更小效力,在抑制PDE家族成员1、3、4、5、7、8、9和11上具有大于9200倍的更小效力。

[0156] 表1:化合物1001对于抑制PDE 10的选择性

[0157]

PDE酶	IC <sub>50</sub> (nM)	倍数选择性比例
1A	>10000	>16000
2A	545	879
3A	>10000	>15000
4A1A	>10000	>15000
5A	5740	9260
6	>3000	>4800
7A	>10000	>16000
8A1	>10000	>16000

9A2	>10000	>16000
10A2	0.62	1
11A4	>10000	>16000

[0158] 化合物1001的两个对映体均为PDE 10的有效抑制剂,但出人意料地,化合物2001的效力是化合物3001的13.2倍,并且是外消旋物,化合物1001效力的9.4倍。

[0159] 对于口服施用,PDE 10抑制剂的合适药物组合物包括粉末、颗粒剂、丸剂、片剂和胶囊剂以及液体、糖浆、悬浮液和乳液。这些组合物还可包括调味剂、防腐剂、悬浮剂、增稠剂和乳化剂,以及其他药物可接受的添加剂和赋形剂。对于肠胃外施用,本发明的化合物可制备成注射水溶液,除PDE 10抑制剂外,其可包含缓冲剂、抗氧化剂、抑菌剂以及在这类溶液中常用的其他添加剂和赋形剂。本发明的组合物可在递送系统中输送以提供治疗性化合物持续释放或者增强的吸收或活性,诸如,注射用脂质体或水凝胶系统、口服用或肠胃外递送的纳米颗粒或胶束系统、或用于口服递送的分期胶囊系统。

[0160] 在本发明的进一步优势中,化合物2001预期可避免或降低与常规抗精神病药有关的代谢副作用,尤其是治疗引起的肥胖的发病率。例如,长期使用治疗精神分裂症最广泛使用的处方药奥氮平(Zyprexa®)和相关的非典型抗精神病药,与明显的代谢副作用包括肥胖和相关病况如糖尿病有关联。

[0161] 在动物中,用奥氮平进行亚慢性治疗刺激了食物摄入并增加了体重,这与人类的情况一致。而且,奥氮平剧烈降低了血液中瘦素水平。瘦素是由脂肪组织产生的一种饱腹激素,而瘦素水平降低刺激了食欲。推理认为奥氮平能至少部分地通过降低瘦素水平来刺激食物摄入。在葡萄糖耐受试验中,奥氮平的急性施用还能改变动物对葡萄糖的响应以及胰岛素水平,这可能也与奥氮平对食物摄入和体重增加的作用直接相关。与奥氮平相比,检测本发明的PDE10抑制剂对新陈代谢的急性效应,诸如在标准动物模型中在代谢激发期间瘦素、胰岛素和葡萄糖的变化,以及本发明的PDE10抑制剂对食物摄入、体重和能量平衡的慢性效果,会提供PDE10抑制剂作为抗精神病药在更少副作用的关注方面具有药物优势的证据。

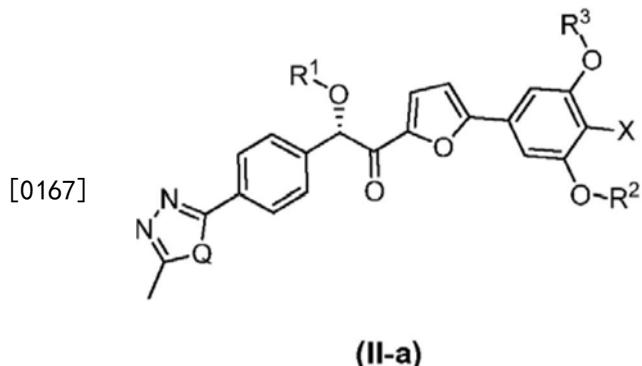
[0162] 本发明的组合物可与一种或多种其他治疗剂组合施用,以组合或同时或依次的方式施用。合适的其他药剂(即,佐剂)可包括阻抑多巴胺-D<sub>2</sub>受体和血清素5HT<sub>2</sub>受体的典型抗精神病药,例如,氟哌啶醇、氟非那嗪(fluphenazine)、氯丙嗪,以及非典型抗精神病药,例如,氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、齐拉西酮。

[0163] 通过修改Thompson和Appelman的两步法可分析本发明的化合物以确定其IC<sub>50</sub>值(Biochemistry 10;311-316;1971)。总之,cAMP掺入了(<sup>3</sup>H)cAMP并与PDE10和不同浓度的结构(I)化合物一起孵育。经适当的孵育时间后,通过加热终止该反应。然后用蛇毒磷酸酶处理该混合物。该磷酸酶水解所述混合物中的任何AMP,但使未反应的cAMP保持完整。因此,通过从混合物中分离出cAMP并确定其浓度(通过放射摄影术),可确定抑制百分比。通过在几种浓度下进行实验,采用标准绘图手段可以计算IC<sub>50</sub>值。用于IC<sub>50</sub>分析的实际技术的详细描述示于以下实施例中。

[0164] 以下实施例中所用的反应剂可通过本文所述来获得,或者如果本文未描述,则其本身可商购获得或由商购获得的材料通过本领域已知的方法制备。某些原材料,例如,可通过PCT国际申请公开号W02011/112828所描述的方法获得。

[0165] 最佳反应条件和反应时间可根据所用的具体反应剂来变化。除非另有规定,本领域普通技术人员可容易地选择溶剂、温度、压力和其他反应条件。如需要,通常可通过高压液相色谱(HPLC)或核磁共振(NMR)光谱来监测反应进展,中间体和产物可通过在色谱分析和/或通过重结晶或采用或不采用炭(carbon)处理的沉淀进行纯化。

[0166] 在一个实施方案中,本发明涉及如总体方案(I)和(II)所示的制备化合物1001、2001和3001的多步骤合成方法。在一个实施方案中,提供了制备式(II-a)化合物的方法:



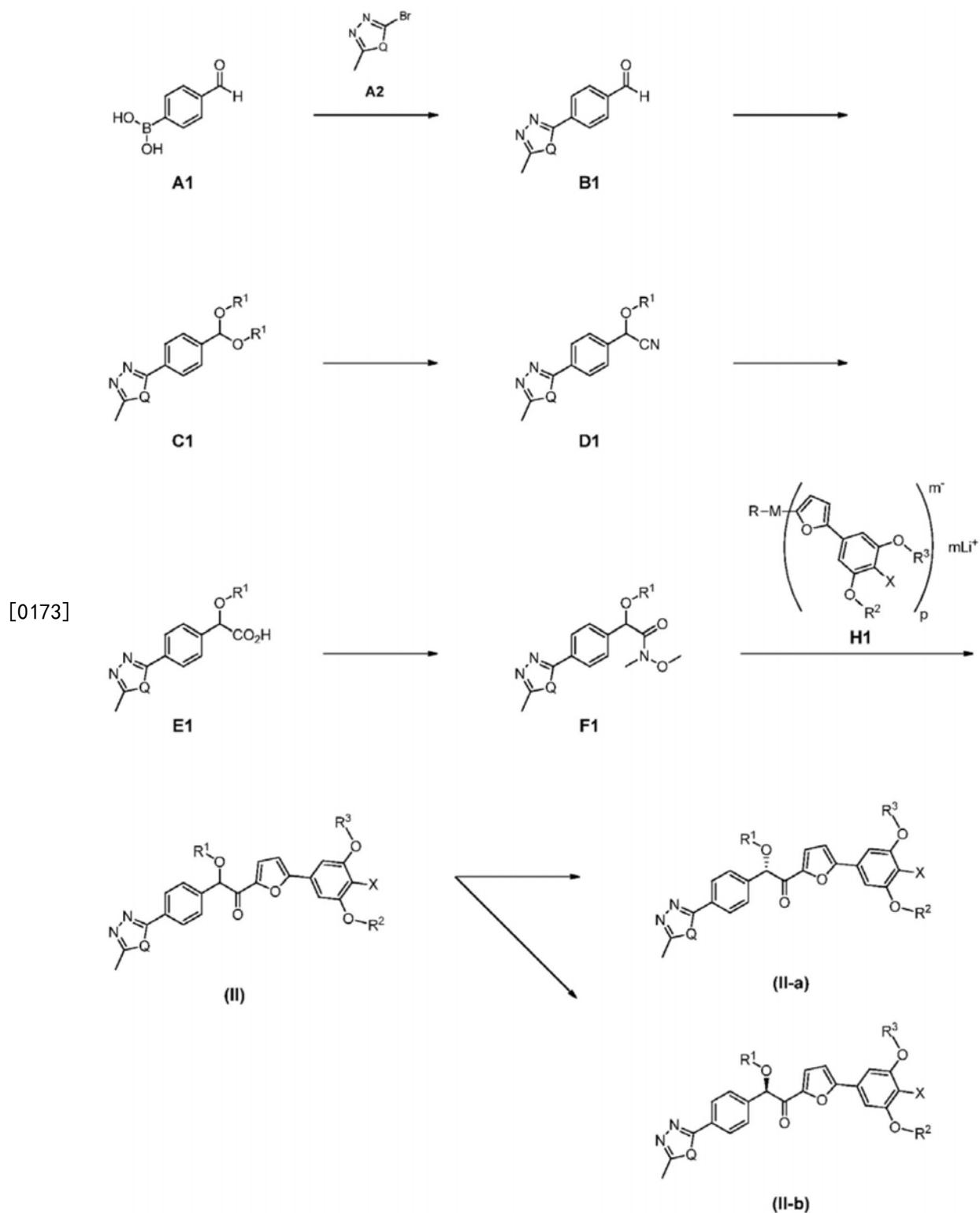
[0168] 其中

[0169] Q为S或O,

[0170] X为Cl或Br,以及

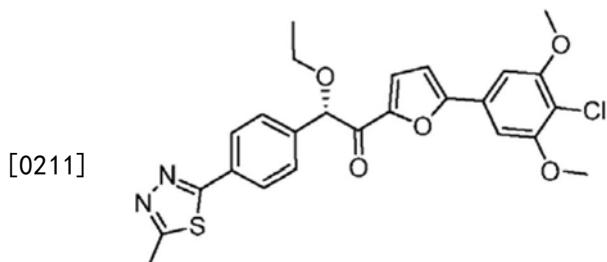
[0171] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地为C<sub>(1-6)</sub>烃基,

[0172] 根据以下总体方案(I) :



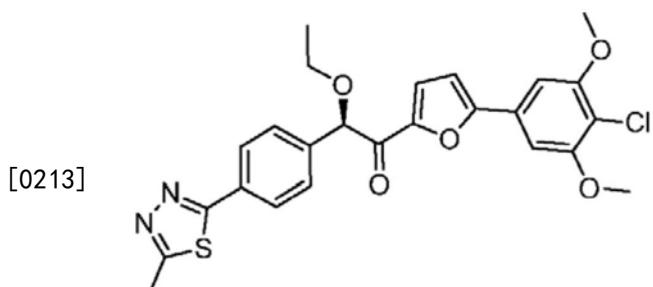
- [0174] 该方法包括：
- [0175] 通过用激活反应剂A2激活硼酸,将硼酸A1转化为醛B1；
- [0176] 用合适的原甲酸酯源,在酸催化下将醛B1转化为缩醛C1；
- [0177] 用金属催化剂和氰化物源,通过催化的氰化作用将缩醛C1转化为腈D1；
- [0178] 用合适的酸水解D1以产生羧酸E1；
- [0179] 用合适的碱、合适的偶联剂和胺源将羧酸E1转化为酰胺F1；

- [0180] 用具有结构H1的阴离子偶联剂,将酰胺F1转化为式(II)化合物,
- [0181] 其中
- [0182] M为第I族金属、第II族金属、Cu或Zn;
- [0183] R、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地为C<sub>(1-6)</sub>烃基;
- [0184] m为1、2、3或4;
- [0185] p为1、2、3或4;
- [0186] 通过手性HPLC将式(II-a)化合物与式(II-b)化合物分离;以及
- [0187] 任选地将式(II-a)化合物转化为盐。
- [0188] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,Q为0。
- [0189] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,Q为S。
- [0190] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,X为Cl。
- [0191] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,X为Br。
- [0192] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,M为第II族金属。
- [0193] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,M为Mg。
- [0194] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,R<sup>1</sup>为甲基、乙基或丙基。
- [0195] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,R<sup>1</sup>为乙基。
- [0196] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,R<sup>2</sup>为甲基、乙基或丙基。
- [0197] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,R<sup>2</sup>为甲基。
- [0198] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,R<sup>3</sup>为甲基、乙基或丙基。
- [0199] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,R<sup>3</sup>为甲基。
- [0200] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,R为丁基。
- [0201] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,用于产生缩醛C1的酸催化剂为对甲苯磺酸一水合物。
- [0202] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,合适的原甲酸酯源为原甲酸三乙酯。
- [0203] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,氰化作用步骤的金属催化剂为钴盐。
- [0204] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,氰化作用步骤的金属催化剂为CoCl<sub>2</sub>。
- [0205] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,氰化物源为三甲基氰硅烷。
- [0206] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,水解步骤的合适的酸为HCl。
- [0207] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,酰胺化步骤的合适的碱为三乙胺。
- [0208] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,酰胺化步骤的合适的偶联剂为丙基膦酸酐。
- [0209] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,胺源为N,O-二甲基羟胺盐酸盐。
- [0210] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,式(II-a)化合物为化合物2001:



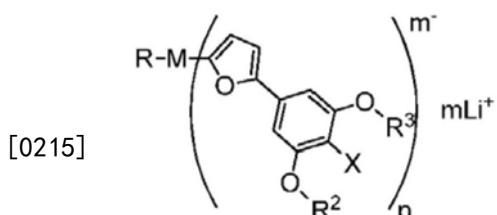
2001

[0212] 在总体方案(I)的方法的进一步实施方案中,式(II-b)化合物为化合物3001:



3001

[0214] 在另一实施方案中,提供了制备式H1化合物的方法:



H1

[0216] 其中

[0217] M为第I族金属、第II族金属、Cu或Zn,

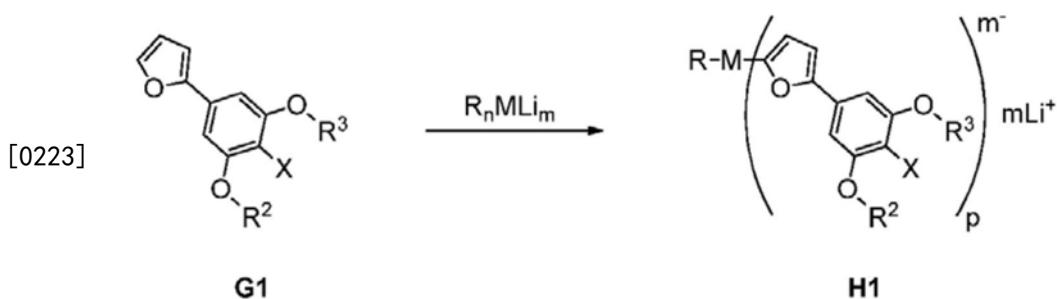
[0218]  $R, R^2$  和  $R^3$  各自独立地为  $C_{(1-6)}$  烃基，

[0219] X为Cl或Br,

[0220]  $m$  为 1、2、3 或 4，以及

[0221] p为1、2、3或4；

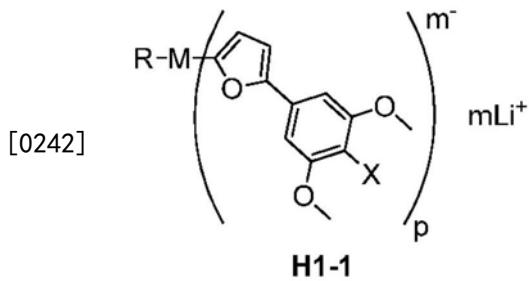
[0222] 根据以下总体方案 (II) :



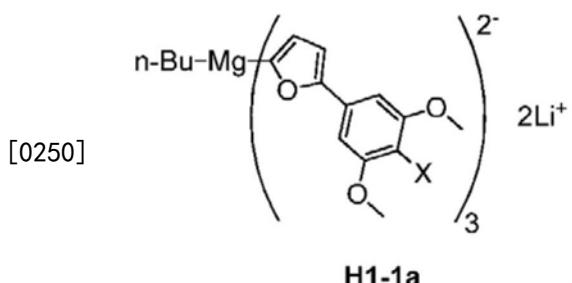
[0224] 该方法包括：

[0225] 在溶剂溶液中由 $R_nLi$ 和含有M的金属卤化物制备烃基锂金属碱,其中n为1、2、3、4或5;以及

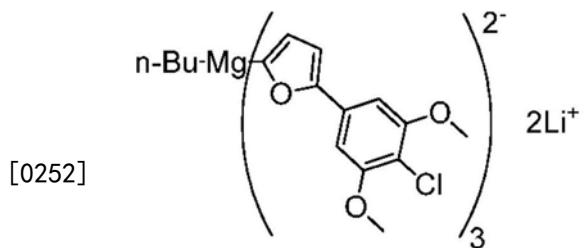
- [0226] 由G1和所述烃基锂金属碱制备混合的金属lithiate H1。
- [0227] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, R<sup>2</sup>为甲基、乙基或丙基。
- [0228] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, R<sup>2</sup>为甲基。
- [0229] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, R<sup>3</sup>为甲基、乙基或丙基。
- [0230] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, R<sup>3</sup>为甲基。
- [0231] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, R为丁基。
- [0232] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, X为Cl。
- [0233] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, X为Br。
- [0234] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, M为第I族金属。
- [0235] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, M为第II族金属。
- [0236] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, M为Mg。
- [0237] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, M为Cu。
- [0238] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, M为Zn。
- [0239] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, 烃基锂金属碱为碱式烃基锂镁酸盐(lithium alkylmagnesate base)。
- [0240] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, 烃基锂金属碱为Bu<sub>4</sub>MgLi<sub>2</sub>。
- [0241] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, 式H1化合物为式H1-1化合物:



- [0243] 其中
- [0244] M为第I族金属、第II族金属、Cu或Zn,
- [0245] R为C<sub>(1-6)</sub>烃基,
- [0246] X为Cl或Br,
- [0247] m为1、2、3或4,以及
- [0248] p为1、2、3或4。
- [0249] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, 式H1-1化合物为:

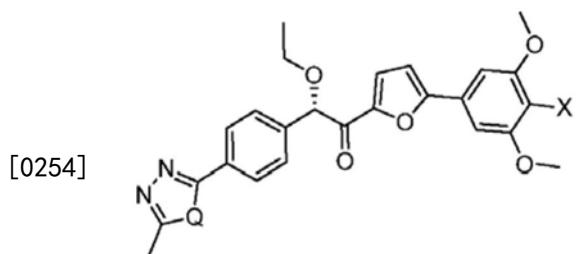


- [0251] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, 式H1-1a化合物为:

**H1-1a-1**

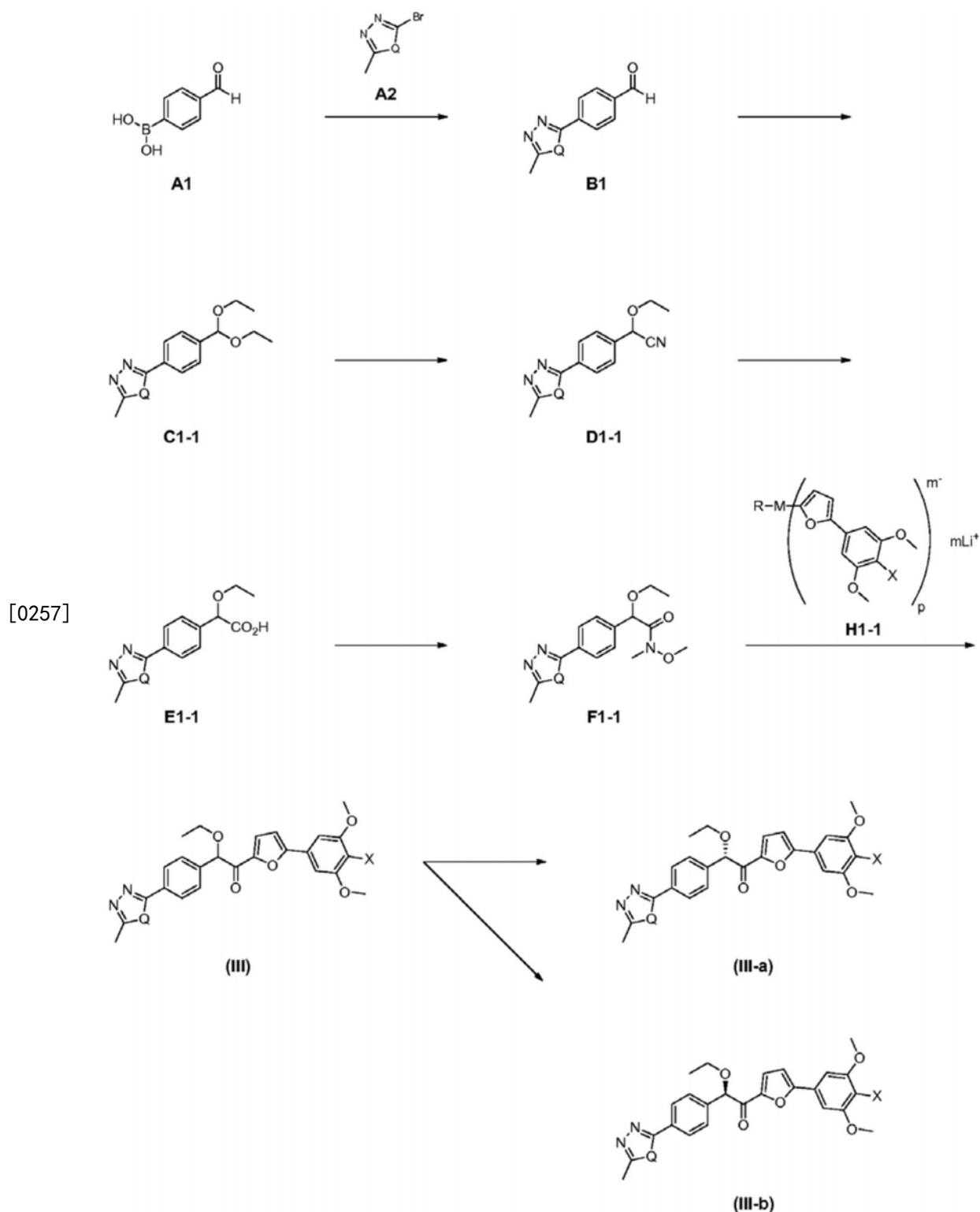
。

[0253] 在一个实施方案中,本发明涉及如总体方案(III)和(IV)所示的制备化合物1001、2001和3001的多步骤合成方法。在一个实施方案中,提供了制备式(III-a)化合物的方法:

**(III-a)**

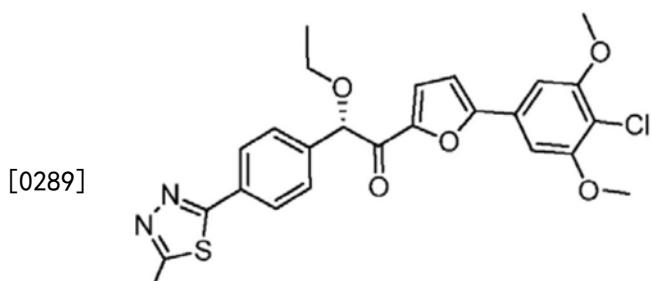
[0255] 其中Q为S或O,以及X为Cl或Br,

[0256] 根据以下总体方案(III):



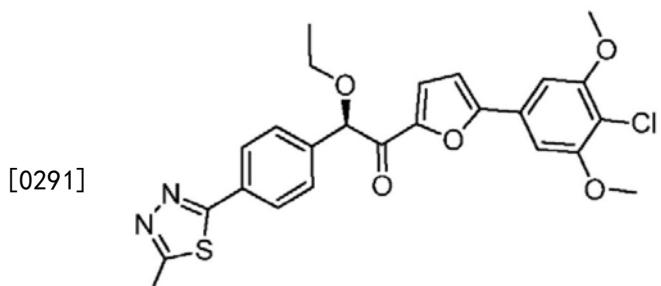
- [0258] 该方法包括：
- [0259] 通过用激活反应剂A2激活硼酸,将硼酸A1转化为醛B1；
- [0260] 用合适的原甲酸酯源,在酸催化下将醛B1转化为缩醛C1-1；
- [0261] 用金属催化剂和氰化物源,通过催化的氰化作用将缩醛C1-1转化为腈D1-1；
- [0262] 用合适的酸水解D1-1以产生羧酸E1-1；
- [0263] 用合适的碱、合适的偶联剂和胺源将羧酸E1-1转化为酰胺F1-1；

- [0264] 用具有结构H1-1的阴离子偶联剂,将酰胺F1-1转化为式(III)化合物,
- [0265] 其中
- [0266] M为第I族金属、第II族金属、Cu或Zn;
- [0267] R为C<sub>(1-6)</sub>烃基;
- [0268] m为1、2、3或4;
- [0269] p为1、2、3或4;
- [0270] 通过手性HPLC将式(III-a)化合物与式(III-b)化合物分离;
- [0271] 任选地将式(III-a)化合物转化为盐。
- [0272] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,Q为0。
- [0273] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,Q为S。
- [0274] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,X为Cl。
- [0275] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,X为Br。
- [0276] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,M为第II族金属。
- [0277] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,M为Mg。
- [0278] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,R为丁基。
- [0279] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,用于产生缩醛C1-1的酸催化剂为对甲苯磺酸一水合物。
- [0280] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,合适的原甲酸酯源为原甲酸三乙酯。
- [0281] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,氰化作用步骤的金属催化剂为钴盐。
- [0282] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,氰化作用步骤的金属催化剂为CoCl<sub>2</sub>。
- [0283] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,氰化物源为三甲基氰硅烷。
- [0284] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,水解步骤的合适的酸为HCl。
- [0285] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,酰胺化步骤的合适的碱为三乙胺。
- [0286] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,酰胺化步骤的合适的偶联剂为丙基膦酸酐。
- [0287] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,胺源为N,O-二甲基羟胺盐酸盐。
- [0288] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,式(III-a)化合物为化合物2001:



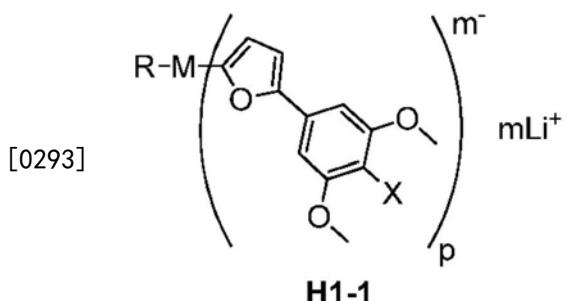
2001

- [0290] 在总体方案(III)的方法的进一步实施方案中,式(III-b)化合物为化合物3001:



3001

[0292] 在另一实施方案中，提供了制备式H1-1化合物的方法：



[0294] 其中

[0295] M为第I族金属、第II族金属、Cu或Zn,

[0296] R为C<sub>(1-6)</sub>烃基，

[0297] X为Cl或Br,

[0298]  $m$  为 1、2、3 或 4，以及

[0299] p为1、2、3或4；

[0300] 根据以下总体方案(IV)：



[0302] 该方法包括：

[0303] 在溶剂溶液中由 $R_nLi$ 和含有M的金属卤化物制备烃基锂金属碱,其中n为1、2、3、4或5;以及

[0304] 由G1-1和所述烃基锂金属碱制备混合的金属lithiate H1-1。

[0305] 在总体方案(IV)的方法的进一步实施方案中,X为C1。

[0306] 在总体方案(IV)的方法的进一步实施方案中,X为Br。

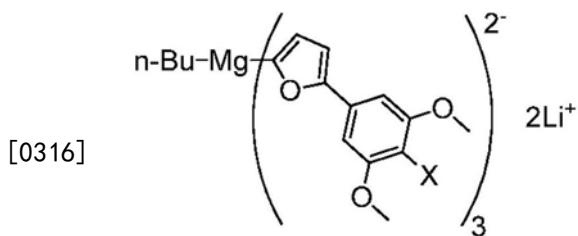
[0307] 在总体方案(IV)的方法的进一步实施方案中, M为第I族金属。

[0308] 在总体方案(IV)的方法的进一步实施方案中, M为第II族金属。

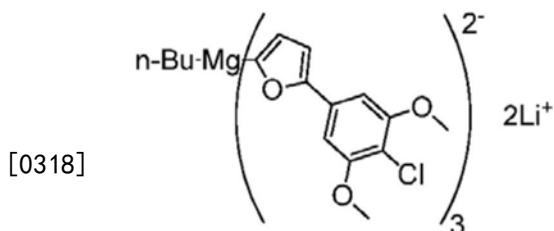
[0309] 在总体方案(IV)的方法的进一步实施方案中, M为Mg。

[0310] 在总体方案(IV)的方法的进一步实施方案中, M为Cu。

- [0311] 在总体方案(IV)的方法的进一步实施方案中, M为Zn。
- [0312] 在总体方案(IV)的方法的进一步实施方案中, R为丁基。
- [0313] 在总体方案(IV)的方法的进一步实施方案中, 烃基锂金属碱为碱式烃基锂镁酸盐。
- [0314] 在总体方案(IV)的方法的进一步实施方案中, 烃基锂金属碱为 $\text{Bu}_4\text{MgLi}_2$ 。
- [0315] 在总体方案(IV)的方法的进一步实施方案中, 式H1-1化合物为式H1-1a化合物:

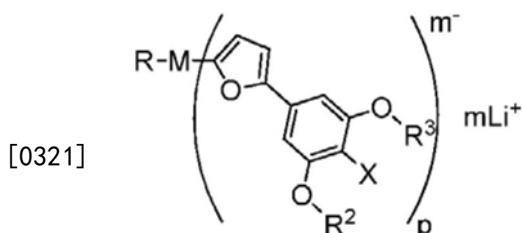
**H1-1a**

- [0317] 在总体方案(II)的方法的进一步实施方案中, 式H1-1a化合物为:

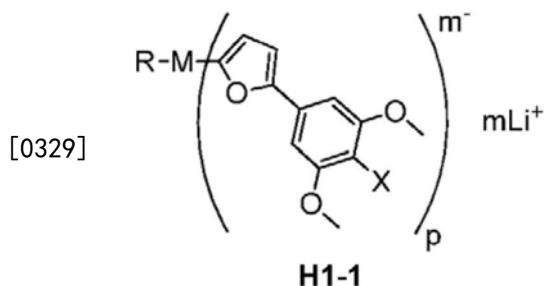
**H1-1a-1**

[0319] 本发明的其他实施方案涉及以上总体方案(I)–(IV)中描述的多步骤总体合成方法的单个步骤, 以及这些步骤中所用的单个中间体。以下详细描述本发明的这些中间体。以下描述的中间体中的所有取代基如在上述多步骤方法中所定义。

[0320] 优选的阴离子偶联剂选自具有式H1结构的化合物:

**H1**

- [0322] 其中
- [0323] M为第I族金属、第II族金属、Cu或Zn,
- [0324] R、 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 各自独立地为 $\text{C}_{(1-6)}$ 烃基,
- [0325] X为Cl或Br,
- [0326] m为1、2、3或4, 以及
- [0327] p为1、2、3或4。
- [0328] 优选的阴离子偶联剂选自具有式H1-1结构的化合物:



[0330] 其中

[0331] M为第I族金属、第II族金属、Cu或Zn,

[0332] R为C<sub>(1-6)</sub>烃基,

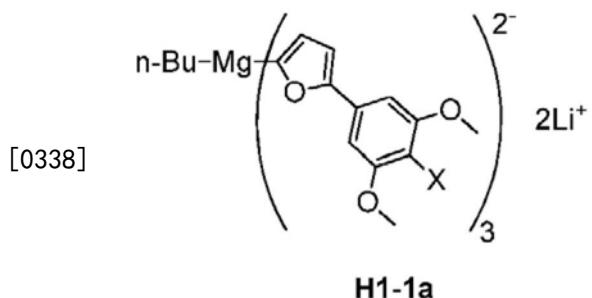
[0333] X为Cl或Br,

[0334] m为1、2、3或4,以及

[0335] p为1、2、3或4。

[0336] 在另一实施方案中,M为Mg。

[0337] 优选的阴离子偶联剂选自具有式H1-1a结构的化合物:

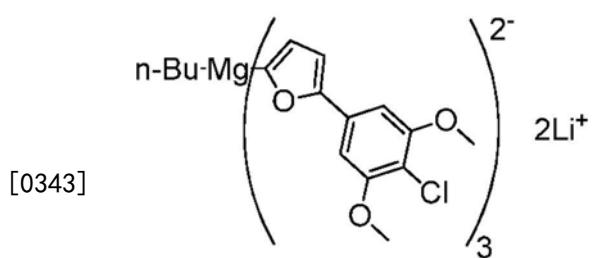


[0339] 其中X为Cl或Br。

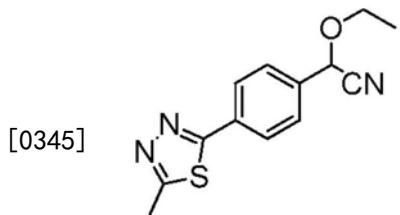
[0340] 在另一实施方案中,X为Cl。

[0341] 在另一实施方案中,X为Br。

[0342] 在另一实施方案中,阴离子偶联剂具有以下结构:

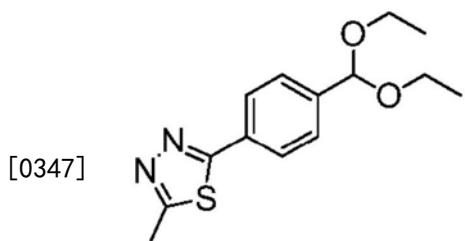


[0344] 在另一实施方案中,优选的腈中间体具有以下结构:



D1-1

[0346] 在又一实施方案中,优选的缩醛中间体具有以下结构:



C1-1

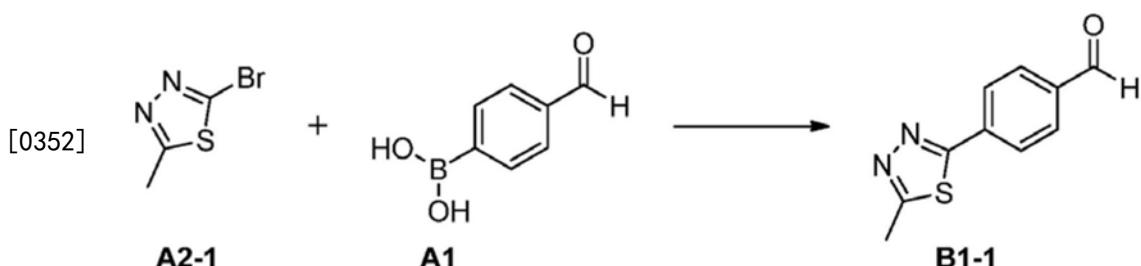
## 实施例

[0348] 为使本发明可被更充分地理解,示出了以下实施例。这些实施例的目的是说明本发明的实施方案,而不应被解释为以任何方式限制本发明的范围。以下实施例中所用的反应剂可通过本文所述来获得,或者如果本文未描述,则其本身可商购获得或由商购获得的材料通过本领域已知的方法制备。

[0349] 除非另有规定,本领域普通技术人员可容易地选择溶剂、温度、压力和其他反应条件。如需要,通常可通过高压液相色谱(HPLC)来监测反应进展,中间体和产物可通过色谱分析和/或通过重结晶或采用或不采用炭处理的沉淀进行纯化。

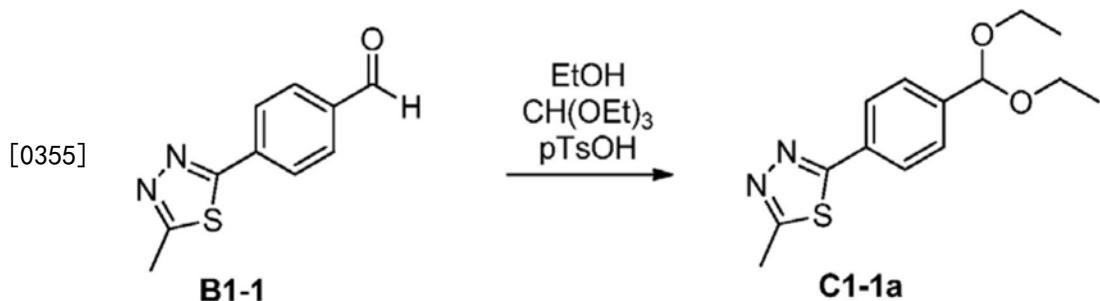
[0350] 在一个实施方案中,本发明涉及如实施例1-9所示的制备化合物2001的多步骤合成方法。

### [0351] 实施例1



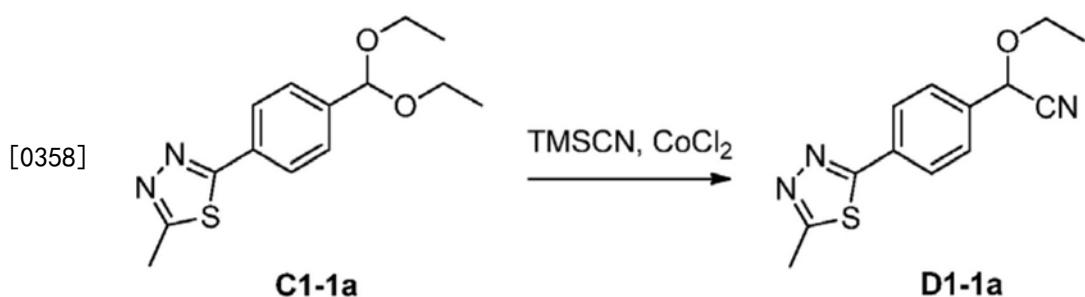
[0353] 在氮气下将2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑A2-1 (13.1g, 73.3mmol)、(4-甲酰基苯基)硼酸A1 (10.0g, 66.7mmol)、2M  $K_3PO_4$  (66.7mL, 133.4mmol) 在甲苯 (150mL) 和乙醇 (38mL) 中的混合物加热至55°C, 然后通过交替地置于真空和氮气下三次 (每次几分钟) 来脱气。添加四(三苯基膦) 钯 (1.54g, 1.33mmol), 然后将混合物再次脱气。于80°C 加热18小时后, 冷却至室温, 分离水层。用盐水洗涤该混合物, 并通过蒸馏来减少剩余有机层的体积。添加庚烷得到了固体, 将其通过过滤收集以得到固体的4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基) 苯甲醛B1-1 (85%产率)。

## [0354] 实施例2



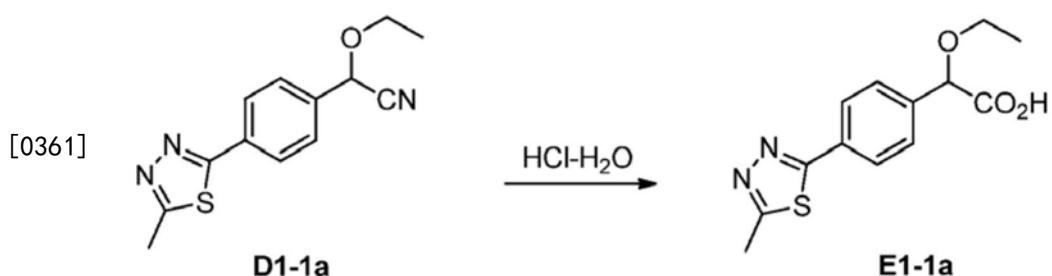
[0356] 将B1-1 (1.05g, 5.14mmol)、EtOH (10mL)、CH (OEt) <sub>3</sub> (1.1当量) 和对甲苯磺酸一水合物 (5mol%) 于67℃加热30min。冷却溶液，并加入饱和NaHCO <sub>3</sub>水溶液 (10mL)。用二氯甲烷 (20mL) 将该混合物转移至分液漏斗。用另外的水溶解该固体并分离各层。在减压下浓缩有机层以得到固体和油的混合物。将该混合物再次溶解于二氯甲烷 (10mL) 中，并用水 (5mL) 洗涤该溶液。去除溶剂得到了C1-1a (1.29g, 90%产率)。

## [0357] 实施例3



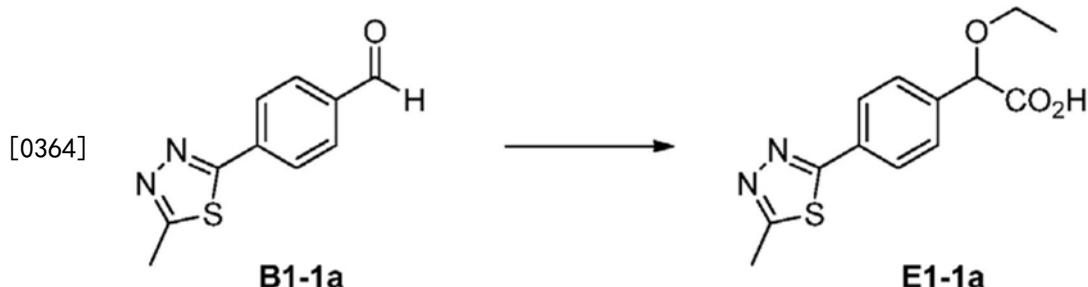
[0359] 将C1-1a (145mg, 0.522mmol) 与TMSCN (100μL, 1.5当量) 和二氯乙烷 (1mL) 一起搅拌，同时加入CoCl <sub>2</sub> (5mg)。将反应于60℃加热3.25小时。加入饱和NaHCO <sub>3</sub>水溶液 (2mL) 和二氯甲烷 (5mL)。分离各层，并将有机层在减压下浓缩以得到呈灰白色固体的D1-1a (104mg, 77%产率)。

## [0360] 实施例4



[0362] 将D1-1a (1.01g, 3.90mmol)、1,2-二氯乙烷 (5.0mL)、浓HCl (2.0mL) 和水 (1.0mL) 的混合物加热至70℃，持续15小时。冷却至室温后，加入水 (1mL)。分离有机相，向水层加入另外的水 (5mL)，然后用二氯甲烷 (2x10mL) 萃取。将第一有机相与二氯甲烷萃取物合并，在减压下浓缩混合物以得到呈褐色固体的E1-1a (1.02g, 94%产率)。

## [0363] 实施例5



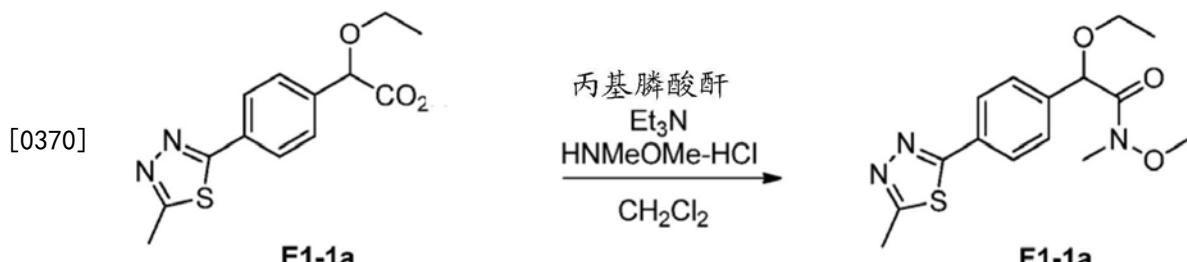
[0365] 可选地,由B1-1a形成E1-1a的步骤,可在不将纯化的合成中间体进行分离下进行。

[0366] 室温下向反应器中装入B1-1a (100.4g, 0.490mol) 以及对甲苯磺酸(催化量)和甲苯。装入乙醇和原甲酸三乙酯,然后各自用甲苯冲洗,将该批次加热至45℃。加入更多对甲苯磺酸(催化量),持续加热2小时。加入无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,将该批次在真空下部分浓缩。加入甲苯并再次部分浓缩该批次。过滤该批次以去除固体。用甲苯冲洗反应器和过滤器。

[0367] 于20℃向该溶液中装入CoCl<sub>2</sub>(催化量)和TMSCN。于75℃将该批次加热过夜。于70-80℃向所得混合物中缓慢装入甲基叔丁醚。将该批次冷却至室温,然后过滤并用甲基叔丁醚和水冲洗该滤饼。将该湿饼短暂干燥以得到154.6g的湿饼D1-1a。

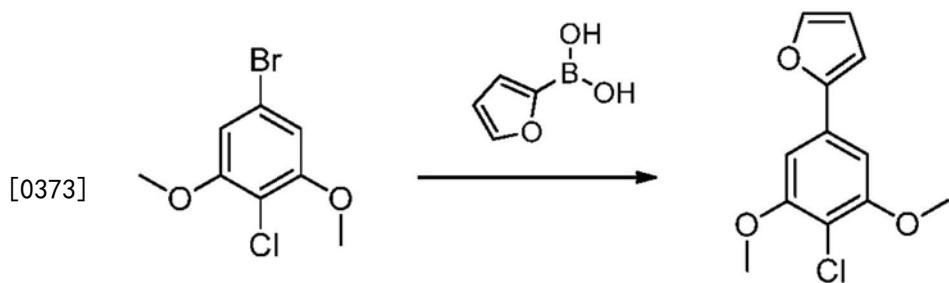
[0368] 于20-25℃将湿饼D1-1a装入至反应器,然后装入浓HCl和水。将该批次加热至60℃,持续3.5小时。加入硅藻土(Celite)和乙腈,经Darco G60碳和硅藻土过滤该批次。将过滤物装入至反应器,并加热至60-70℃。缓慢加入水,然后冷却至25℃。通过过滤收集固体,用水洗涤并干燥以得到105g呈白色固体的E1-1a (77%产率)。

[0369] 实施例6



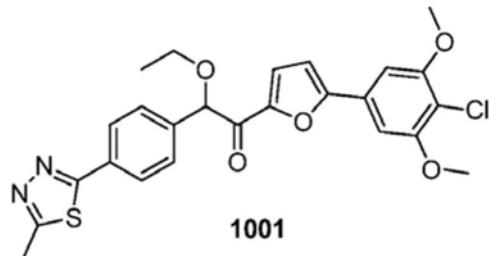
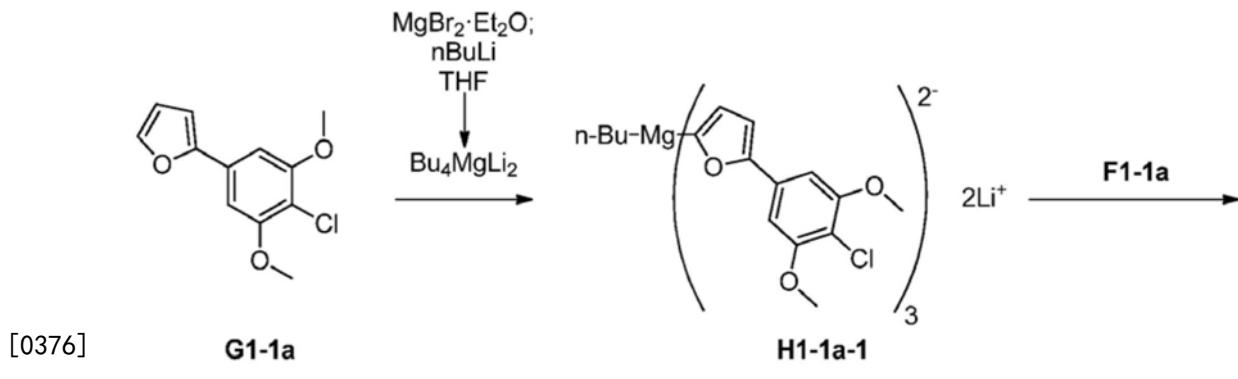
[0371] 向反应器中装入E1-1a (117.2g, 0.392mol作为水合物,6.3%水)以及N,O-二甲基羟胺盐酸盐(61.5g,1.5当量)和二氯甲烷(936mL)。搅拌混合物以形成浆液。经15min缓慢装入三乙胺(272mL),产生轻微放热。经1小时缓慢装入丙基膦酸酐(376g,50wt%二氯甲烷中的溶液,1.5当量)。经10min装入水(470mL)。分离各层,并用二氯甲烷萃取水相。合并有机相,并用饱和碳酸氢钠溶液和1N HCl溶液洗涤。在减压下将该批次稍微浓缩。加入乙酸异丙酯,再次在减压下稍微浓缩该混合物。将此重复两次。加热该混合物,于50℃加晶种,加入庚烷,然后冷却至室温。通过过滤收集固体,并用乙酸异丙酯-庚烷混合物洗涤。得到的F1-1a为88%产率和99%纯度。

[0372] 实施例7

**G1-1a**

[0374] 以下根据PCT国际申请公开号W0 2008/040669中记载的程序,合成2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)呋喃G1-1a。向容纳有3,5-二甲氧基-4-氯-溴苯(5g,20mmol)、2-呋喃基硼酸(2.45g,21.9mmol)和2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(25mL)的烧瓶添加四氢呋喃(50mL)。通过将混合物交替地置于低真空清扫系统(house vacuum)和氮气下三次(每次几分钟)来脱气。加入四(三苯基膦)钯(0.46g,0.4mmol),将混合物再次脱气,然后于60℃加热17小时。在真空下去除挥发物,然后加入甲醇(10mL),于60℃搅拌该浆液2小时。将混合物冷却至室温,并收集固体。将该固体在热甲醇中浆化,然后过滤并干燥以得到2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)呋喃(3.18g,67%产率)。

[0375] 实施例8



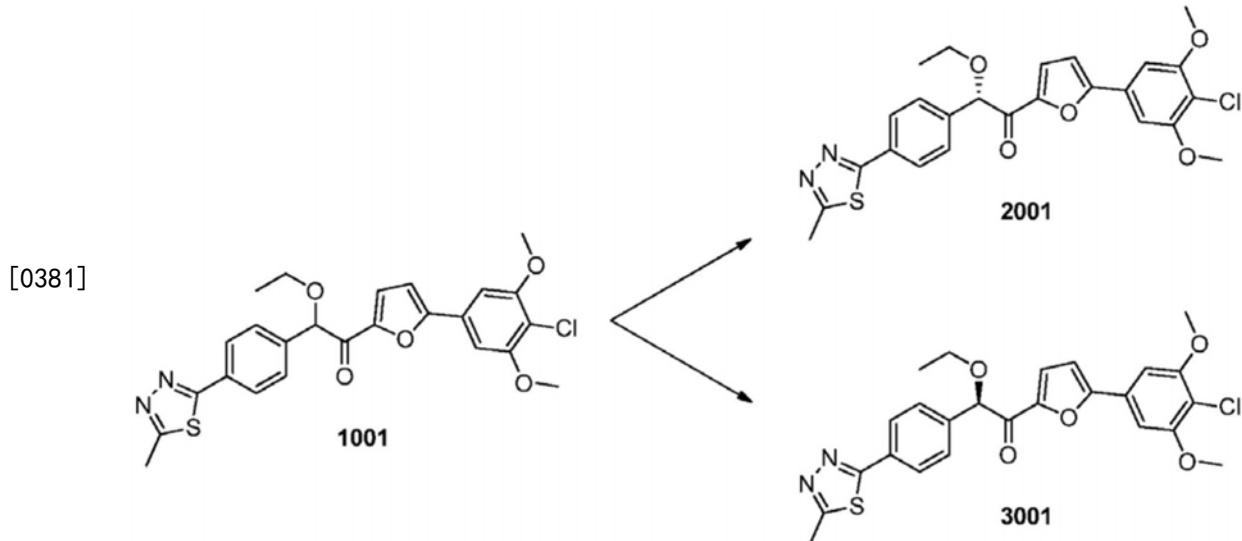
[0377] 通过用N<sub>2</sub>鼓泡最少20min将所有溶剂脱气。将MgBr<sub>2</sub> · Et<sub>2</sub>O(3.91g,15.2mmol)加入至于干净的干燥烧瓶中的四氢呋喃(39.0mL)(轻微放热),冷却至室温后得到浆液。将混合物冷却至-10℃,并用注射器经34min加入n-BuLi溶液(16.81g,于己烷中的2.62M溶液)。于-10℃搅拌1小时后,以恒定速率经60min加入G1-1a(11.61g,48.6mmol)于四氢呋喃(34.8mL)中的溶液。将该溶液升温至室温,并在N<sub>2</sub>下储存过夜。

[0378] 向单独的烧瓶中加入F1-1a(12.48g,38.9mmol)于甲苯(100.0mL)和四氢呋喃(25.0mL)中的溶液。将该溶液冷却至-23℃,并经2小时加入阴离子溶液(以上制备的)。经

11min加入醋酸(7.2mL)在水(67mL)中的溶液,并在该期间将温度升高至-10℃。将反应升温至50℃,并去除水相。加入水(67mL),收集有机相并在减压下浓缩。在硅胶上层析(70%乙酸异丙酯-庚烷),得到了12.8g化合物1001(66%产率)。

[0379] 实施例9

[0380] 化合物1001的对映体的分离



[0382] 在配备有Waters 2996二极管阵列检测器和Phenomenex Lux 5μ直链淀粉-2, 10.0x150mm柱的Waters Alliance 2695仪器上,于35℃进行手性制备型HPLC。使用乙腈:2-丙醇:甲醇(71:4:25v/v/v)为流动相。检测波长为274nm。运行时间7min。峰1对应于在4.5min时洗脱的化合物2001。峰2对应于在5.2min时洗脱的化合物3001。

[0383] 在USP标准下测量每个对映体的旋光度。化合物2001的旋光度测定为 $[\alpha]_D^{25} -88.9^\circ$  (c=0.8, DMSO) (USP<781>)。化合物3001的旋光度测定为 $[\alpha]_D^{25} +91.2^\circ$  (c=0.9, DMSO) (USP<781>)。

[0384] 实施例10

[0385] 对映体化合物2001的单晶的制备

[0386] 在环境温度下,将化合物2001(5mg)溶解于1,4-二噁烷(10μL),得到澄清溶液。然后冷冻该溶液,将该样品置于冰箱中约1天,以产生晶体。将该样品保持在环境温度下约12天,以产生另外的晶体。将这些晶体中的一些用于接种化合物2001(13mg)于1,4-二噁烷(25μL)中的单独的环境温度溶液,立即在整个该样品中产生晶体沉淀。在Paratone-N油中分离/缓慢分开晶体。

[0387] 实施例11

[0388] 对映体化合物2001的X-射线粉末衍射

[0389] 将尺寸约为0.200x0.200x0.020mm的C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>C<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S[C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>C<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>]无色小板,按任意方向安装于光纤上。采用Cu K $\alpha$ 辐射( $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ )在配备有共聚焦光学器件的Rigaku Rapid II衍射计上进行预先检测和数据收集。采用SHELX2013进行精修。

[0390] 采用范围为 $2^\circ < \theta < 63^\circ$ 的29360个反射的安装角,由最小二乘法精修得到用于数据收集的晶胞常数和取向矩阵。由DENZO/SCALEPACK精修的镶嵌度为0.99°,表明中等结晶质

量。通过程序XPREP确定空间群。从以下条件的系统性存在:  $h00h=2n$ ;  $0k0k=2n$ ;  $001\ 1=2n$ , 并且由随后的最小二乘法精修确定空间群为  $P2_12_12_1$  (no. 19)。

[0391] 最大 $2\theta$ 值  $126.8^\circ$ , 温度约  $150 \pm 1$  K时收集数据。

[0392] 数据缩减 (Data Reduction)

[0393] 用HKL3000[8]合并数据框 (frames)。收集总共29360个反射, 其中4436个为独特的。将洛伦兹 (Lorentz) 和极化修正应用于数据。CuK $\alpha$ 辐射的线性吸收系数为  $2.315\text{mm}^{-1}$ 。应用采用SCALEPACK进行的经验吸收修正。透射系数范围为  $0.519\text{--}0.955$ 。将等效反射的强度进行平均。基于强度, 该平均值的吻合因子 (agreement factor) 为  $6.2\%$ 。

[0394] 结构解析和精修

[0395] 由“国际晶体学表 (International Tables for Crystallography)”得到散射因子。在用于精修的4436个反射中, 只将具有  $Fo2 > 2\sigma(Fo2)$  的反射用于计算拟合的残差  $R$ 。将总共3852个反射用于该计算。精修的最终循环包括365个可变参数, 并分别用不加权的和加权的吻合因子0.0488和0.1044进行收敛 (最大的参数偏移为  $< 0.01$  倍的其估计标准差)。

[0396] 观察的单位权 (拟合优度) 的标准差为  $1.079$ 。最终差值傅里叶 (Fourier) 法中最高峰的高度为  $0.320\text{ e}/\text{\AA}^3$ 。最小负峰的高度为  $-0.305\text{ e}/\text{\AA}^3$ 。用于确定绝对结构的 Flack 因子精修为  $-0.007(10)$ 。

[0397] 计算的X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱

[0398] 采用PowderCell 2.3和来自单晶体结构的原子坐标、空间群以及晶胞参数, 针对Cu辐射产生计算的XRPD图谱。由于在低温 (约150K, 例如  $150 \pm 10$  K、或  $150 \pm 1$  K) 下收集该单晶数据, 所以由低温数据计算的图谱和室温实验粉末衍射图谱之间的峰位移, 尤其是在高衍射角下会很明显。

[0399] ORTEP和堆积图

[0400] 采用PLATON软件内的ORTEP III程序制作ORTEP图。用50%概率的各向异性热椭圆体来表示原子。用PLATON软件包进行手性中心的评估。采用分子手性规则的规格来评价绝对构型。用Mercury 3.1可视化包来产生堆积图和其他图。

[0401] 确定化合物2002的单晶结构以确认其分子结构。该结构被确定为二噁烷溶剂化物, 由一个化合物2002分子和一个二噁烷分子在不对称的单位中组成。由该晶体结构确定在C12处的绝对结构为S构型。

[0402] 实施例12

[0403] 化合物1001的PDE10选择性

[0404] PDE分析介质由以下组成 (终浓度):  $50\text{mM}$  Tris-HCL, pH 7.5;  $8.3\text{mM}$  MgCl<sub>2</sub>;  $1.7\text{mM}$  EGTA;  $0.5\text{mg}/\text{mL}$  牛血清蛋白 (BSA); 以及底物 (H-cAMP或H-cGMP)。该BSA为来自Sigma (A6003) 的冻干粉, 基本上无脂肪酸, 纯度  $> 96\%$ 。将于100% DMSO中的  $89\mu\text{l}$  分析介质和  $1\mu\text{l}$  化合物1加入至96孔SPA板, 并于  $30^\circ\text{C}$  孵育1min。通过加入  $10\mu\text{l}$  PDE10来开始该分析, 并孵育21min。然后, 加入  $50\mu\text{l}$  SPA珠, 并密封该板, 摆振并于室温孵育1小时。然后将该板在 Wallac 1450Microbeta Trilux板闪烁计数器中计数。对于PDE10的  $IC_{50}$  实验, 该底物为  $125\text{nM}$  H-cGMP。对于该选择性实验, 针对PDE 3、4、7和8, 该底物为  $37\text{nM}$  H-cAMP; 针对PDE 1、2、5、9、10和11, 该底物为  $37\text{nM}$  H-cGMP。所有情况下, 底物浓度均低于  $K_m$ 。底物的消耗小于  $6\%$ , 这表明在分析期间底物浓度没有明显的变化。

[0405] 通过将数据拟合于四参数Logistic模型得到IC<sub>50</sub>值： $F = ((A-D) / (1 + ((x/C)^B))) + D$ ，其中F为分数(fractional)活性，A为无抑制剂下的活性，B为Hill斜率，C为IC<sub>50</sub>，且D为无限抑制剂下的活性限制。在最高浓度时抑制作用小于50%的情况下，不进行分析，且该IC<sub>50</sub>被表示为大于最高浓度。

[0406] 实施例13

[0407] 化合物2001的PDE10抑制效力

[0408] 将用于实施例12的相同程序用来确定化合物1001、2001和3001的IC<sub>50</sub>。经过手性色谱分析，两个对映体—化合物2001和化合物3001的纯度均>99%。所有3种化合物均在相同的实验中检测。OMS643762及其对映体、OMS643772和OMS643773对PDE10的抑制作用的IC<sub>50</sub>值显示于表2中。

[0409] 表2：化合物1001、2001和3001对人PDE10的抑制

[0410]

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	95%置信区间	对外消旋物的IC <sub>50</sub> 比例
1001	0.62	0.50-0.77	1
2001	0.44	0.32-0.49	0.71
3001	5.8	0.42-7.8	9.4

[0411] 化合物1001的两个对映体均为PDE10的有效抑制剂，但出人意料的是，化合物2001比化合物3001有效13.2倍。

[0412] 应理解，尽管为了说明目的本文已经描述了本发明的具体实施方案，但在不背离本发明的精神和范围下还可以做出多种修改。因此，除了所附权利要求之外，本发明不受其他限制。

[0413] 本申请文件中提及的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物，均通过引用以不与本描述相矛盾的程度整体并入本文。

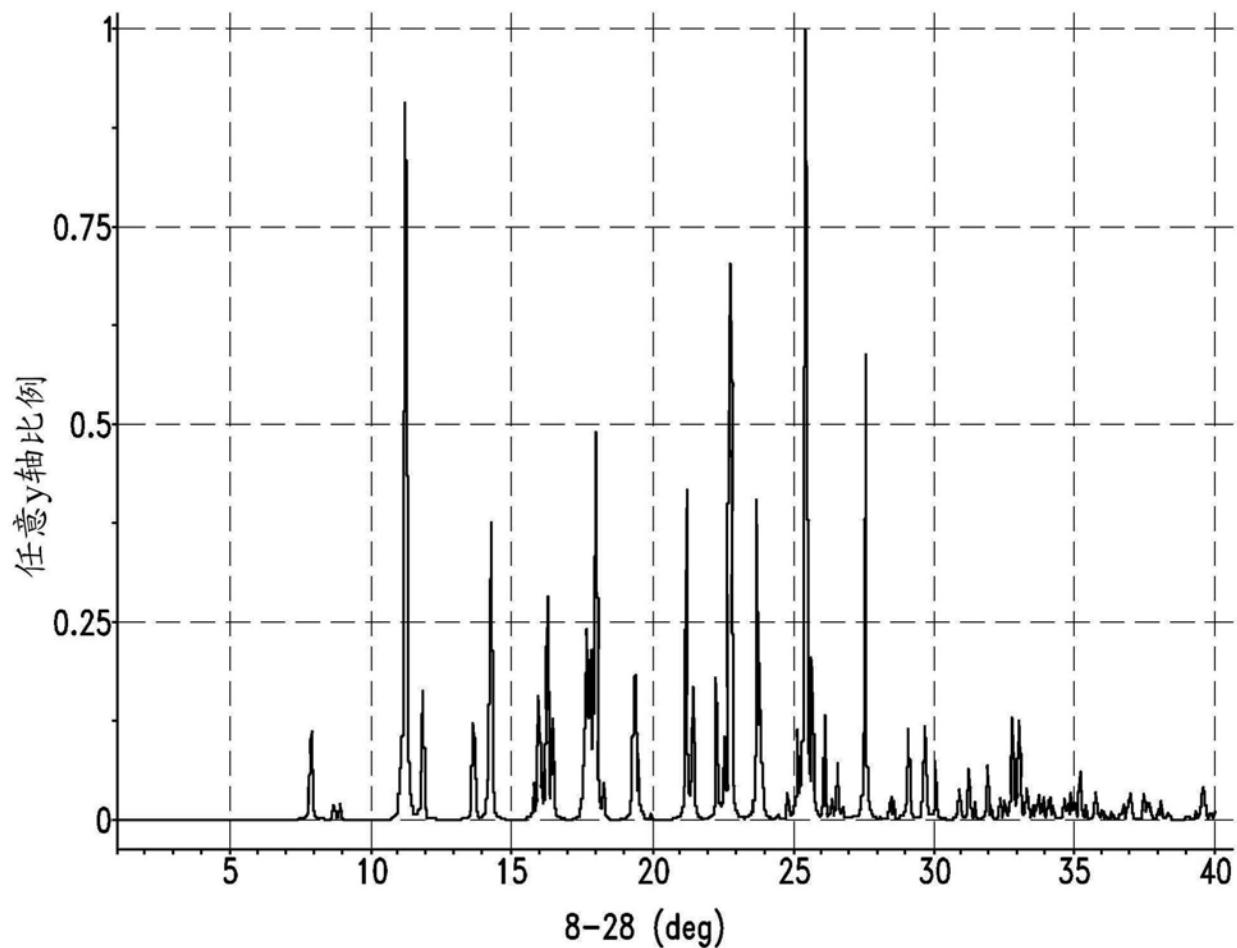


图1

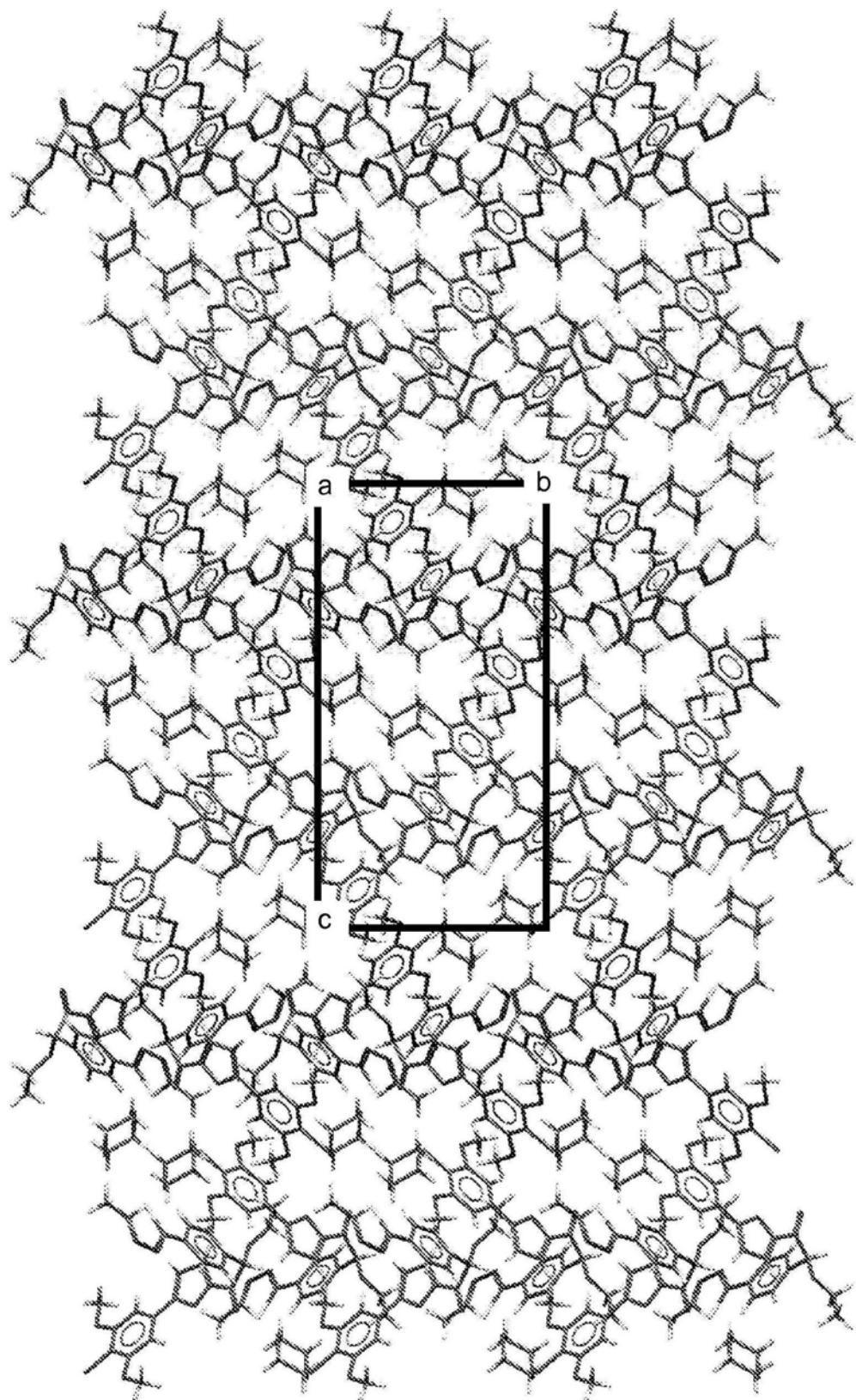


图2

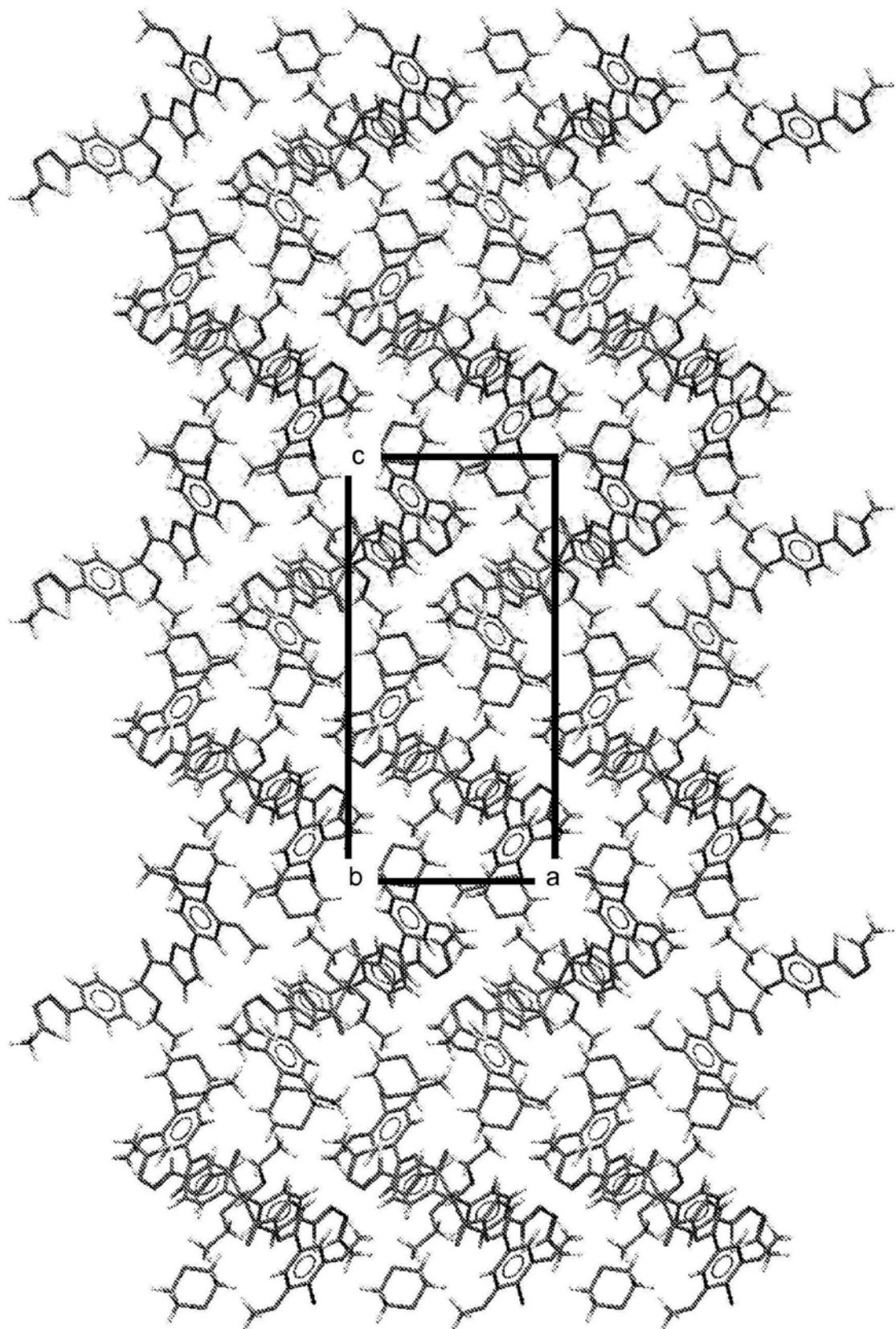


图3

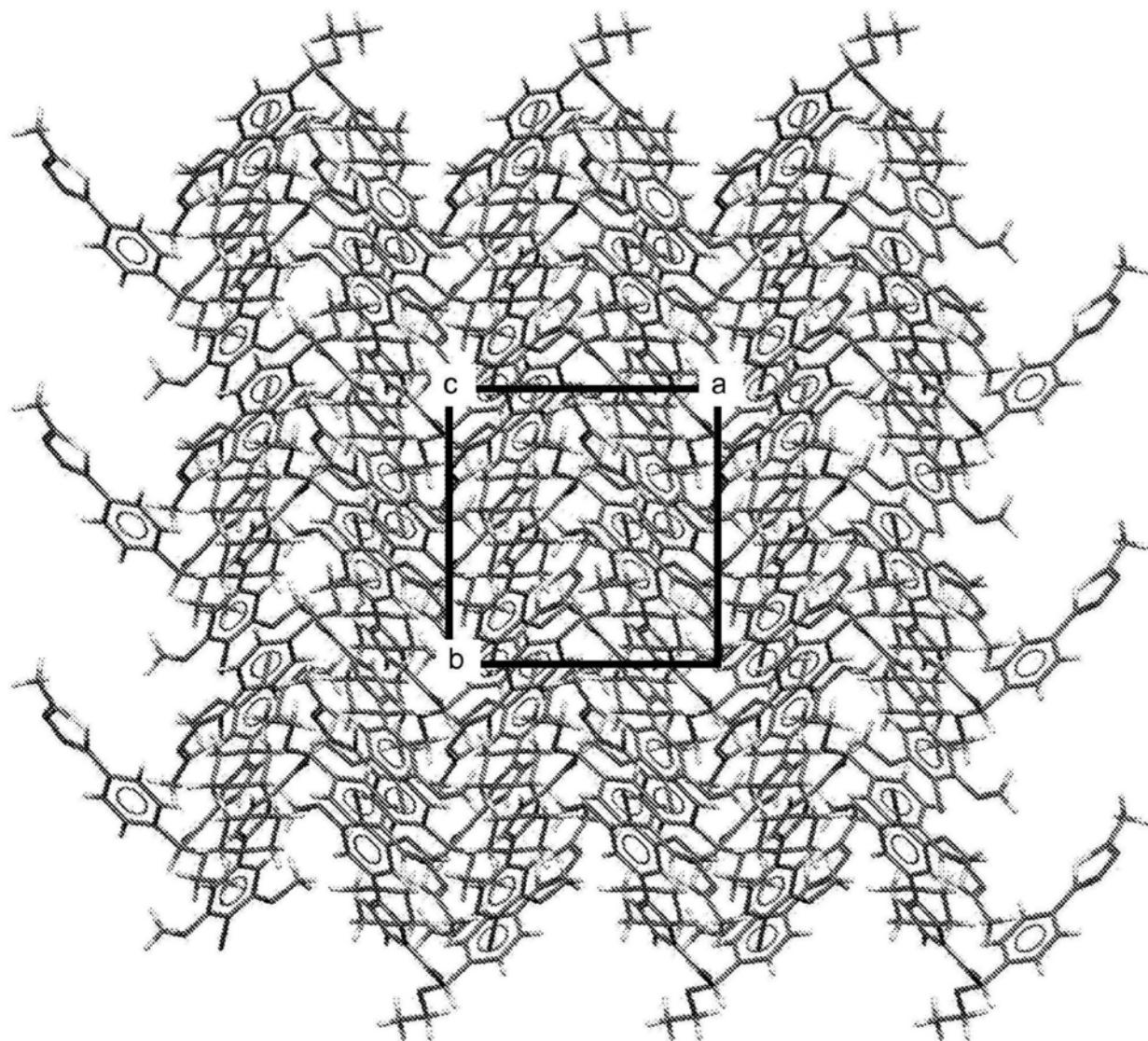


图4

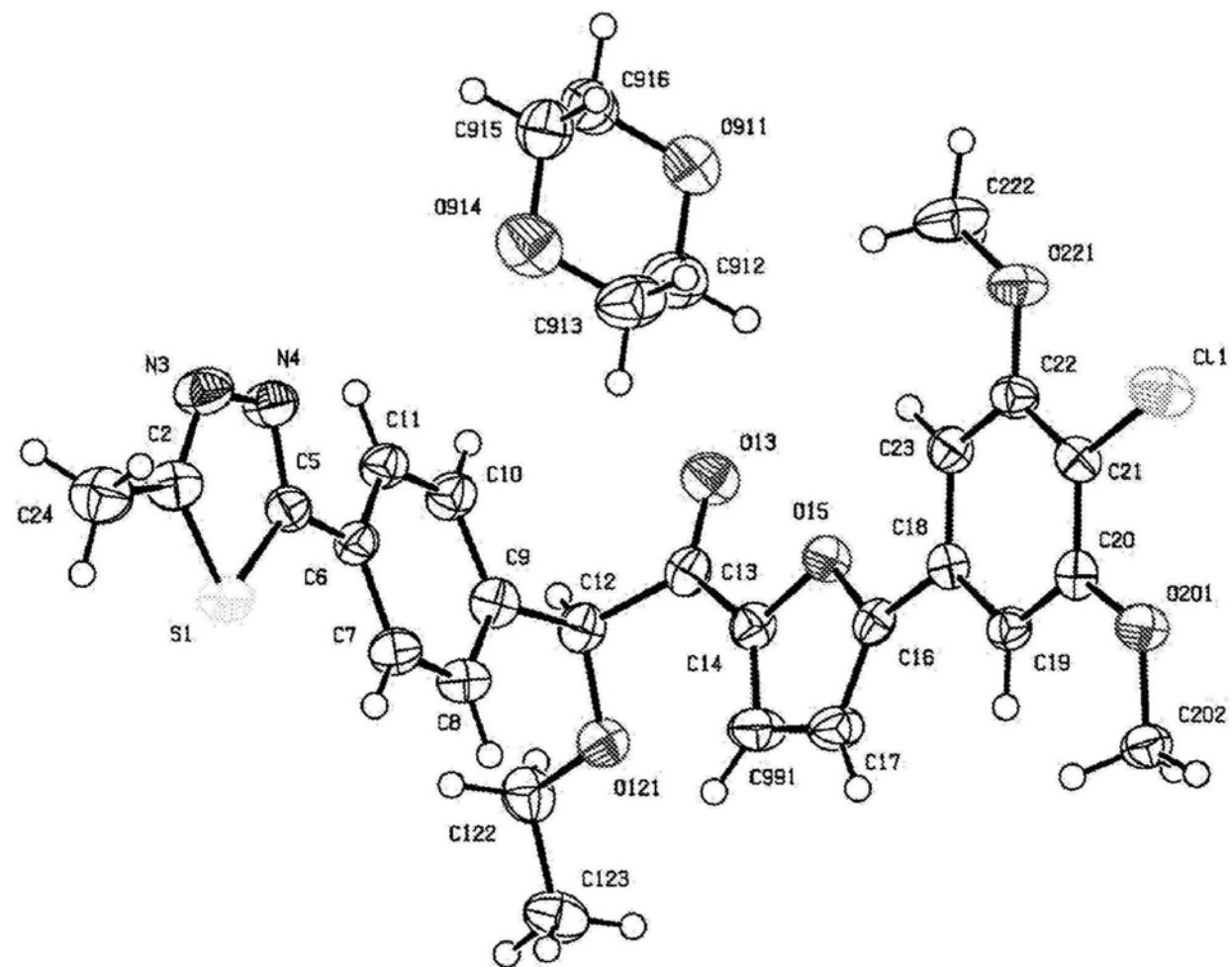


图5

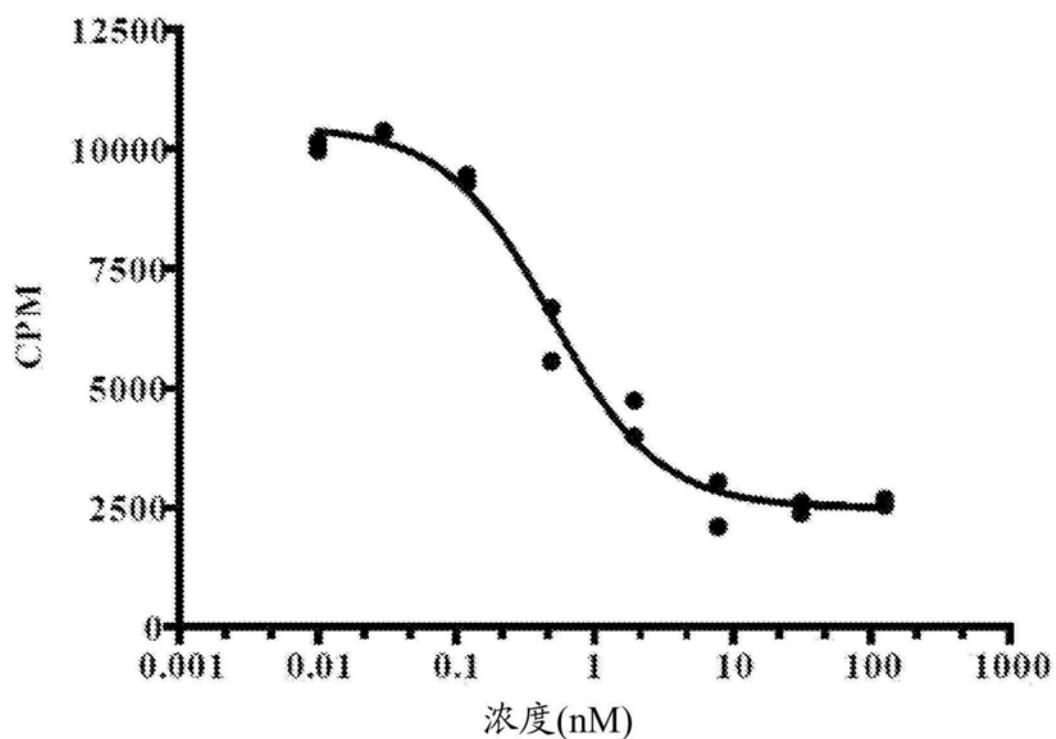


图6

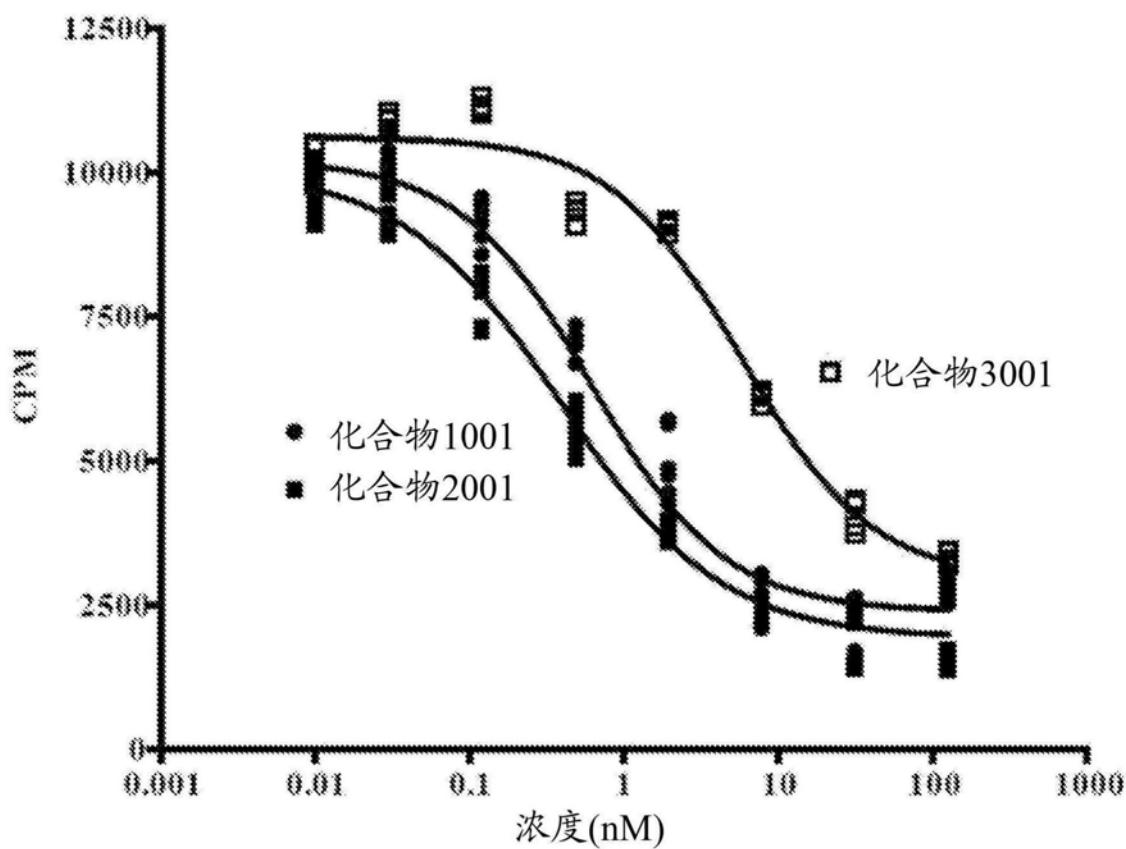


图7