



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201200515 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099143184 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 10 日
(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01) A61K31/437 (2006.01)
A61P25/00 (2006.01) A61P25/28 (2006.01)
(30)優先權：2009/12/17 丹麥 PA 2009 01339
(71)申請人：H 朗德貝克公司 (丹麥) H. LUNDBECK A/S (DK)
丹麥
(72)發明人：布斯基 艾斯克 (DK)；尼爾森 傑寇 NIELSEN, JACOB (DK)；凱爾勒 洋
KEHLER, JAN (DK)；琪爾伯 約翰 保羅 KILBURN, JOHN PAUL (GB)；瑪莉
格 莫羅 MARIGO, MAURO (IT)；藍格德 摩頓 (DK)
(74)代理人：閻啟泰；林景郁
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 108 頁

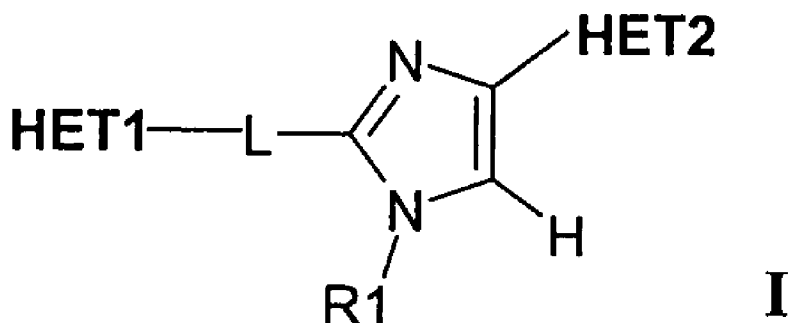
(54)名稱

作為 P D E 1 0 A 酵素抑制劑之雜芳香族苯基咪唑衍生物

HETEROAROMATIC PHENYLIMIDAZOLE DERIVATIVES AS PDE10A ENZYME INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於為 PDE10A 酵素抑制劑之化合物。本發明提供一種醫藥組成物，其包含治療有效量之本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑。本發明亦提供製備式 I 化合物之方法。本發明進一步提供一種治療罹患神經退化性病徵之個體的方法，其包含投予該個體治療有效量之式 I 化合物。本發明亦提供一種治療罹患藥物成癮之個體的方法，其包含投予該個體治療有效量之式 I 化合物。本發明進一步提供一種治療罹患精神病徵之個體的方法，其包含投予該個體治療有效量之式 I 化合物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201200515 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099143184 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 10 日
(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01) A61K31/437 (2006.01)
A61P25/00 (2006.01) A61P25/28 (2006.01)
(30)優先權：2009/12/17 丹麥 PA 2009 01339
(71)申請人：H 朗德貝克公司 (丹麥) H. LUNDBECK A/S (DK)
丹麥
(72)發明人：布斯基 艾斯克 (DK)；尼爾森 傑寇 NIELSEN, JACOB (DK)；凱爾勒 洋
KEHLER, JAN (DK)；琪爾伯 約翰 保羅 KILBURN, JOHN PAUL (GB)；瑪莉
格 莫羅 MARIGO, MAURO (IT)；藍格德 摩頓 (DK)
(74)代理人：閻啟泰；林景郁
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 108 頁

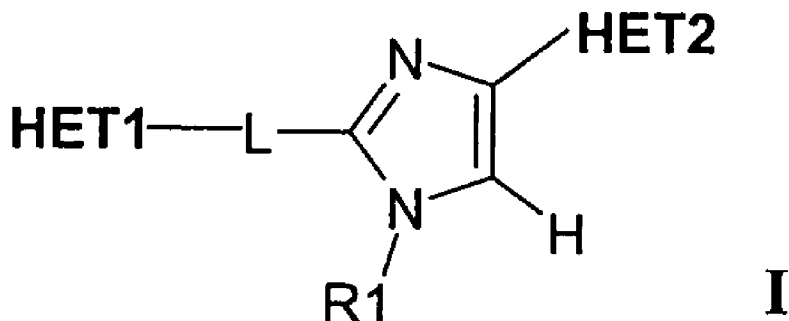
(54)名稱

作為 P D E 1 0 A 酵素抑制劑之雜芳香族苯基咪唑衍生物

HETEROAROMATIC PHENYLIMIDAZOLE DERIVATIVES AS PDE10A ENZYME INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於為 PDE10A 酵素抑制劑之化合物。本發明提供一種醫藥組成物，其包含治療有效量之本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑。本發明亦提供製備式 I 化合物之方法。本發明進一步提供一種治療罹患神經退化性病徵之個體的方法，其包含投予該個體治療有效量之式 I 化合物。本發明亦提供一種治療罹患藥物成癮之個體的方法，其包含投予該個體治療有效量之式 I 化合物。本發明進一步提供一種治療罹患精神病徵之個體的方法，其包含投予該個體治療有效量之式 I 化合物。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供為 PDE10A 酵素抑制劑，且因此適用於治療神經退化性病徵及精神病徵之雜芳香族化合物。本發明亦提供包含本發明之化合物之醫藥組成物及使用本發明之化合物來治療病徵之方法。

【先前技術】

在整個本申請案中，完整地參考各個公開案。此等公開案之揭示內容係以引用的方式併入本申請案中以為充分地描述本發明所屬之目前技術狀態。

環核苷酸環單磷酸腺苷 (cAMP) 及環單磷酸鳥苷 (cGMP) 用作調節神經元中多個過程之細胞內第二信使。細胞內 cAMP 及 cGMP 係由腺苷酸及鳥苷酸環化酶產生，且由環核苷酸磷酸二酯酶 (PDE) 降解。cAMP 及 cGMP 之細胞內含量係由細胞內信號傳導控制，且回應於 GPCR 活化來刺激/抑制腺苷酸及鳥苷酸環化酶為控制環核苷酸濃度之充分特性化方式 (Antoni, F.A. *Front. Neuroendocrinol.* 2000, 21, 103-132)。cAMP 及 cGMP 含量又控制 cAMP 及 cGMP 依賴性激酶以及具有環核苷酸反應元件之其他蛋白質的活性，其經由隨後之蛋白質磷酸化及其他過程來調節關鍵神經元功能，諸如突觸傳輸 (synaptic transmission)、神經元分化及存活。

存在 21 種磷酸二酯酶基因，其可分為 11 個基因家族。

存在 10 個腺苷醯環化酶家族，2 個鳥苷醯環化酶家族，及 11 個磷酸二酯酶家族。PDE 為經由將環核苷酸水解成其各別單磷酸核苷酸來調節 cAMP 及 cGMP 含量之一類胞內酵素。一些 PDE 降解 cAMP，一些降解 cGMP 且一些降解兩者。大多數 PDE 在許多組織中具有廣泛表現且具有作用，而一些更具組織特異性。

磷酸二酯酶 10A (PDE10A) 為雙特異性磷酸二酯酶，其可將 cAMP 轉化為 AMP 且將 cGMP 轉化為 GMP (Loughney, K. 等人, *Gene* 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. 等人, *Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127 及 Soderling, S. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 7071-7076)。PDE10A 主要表現於紋狀體 (striatum)、依核 (n. accumbens) 及嗅結節 (olfactory tubercle) 中之神經元中 (Kotera, J. 等人, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999, 261, 551-557 及 Seeger, T.F. 等人, *Brain Research*, 2003, 985, 113-126)。

小鼠 PDE10A 為磷酸二酯酶之 PDE10 家族中首先鑑別出的成員 (Fujishige, K. 等人, *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438-18445 及 Loughney, K. 等人, *Gene* 1999, 234, 109-117) 且已鑑別出大鼠與人類基因之 N 端拼接變異體 (Kotera, J. 等人, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999, 261, 551-557 及 Fujishige, K. 等人, *Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127)。跨物種存在高程度之同源性。相對於其他 PDE 家族, PDE10A 獨特地定位於哺乳動物體內。PDE10 之 mRNA 高度表現於睪丸及腦中 (Fujishige, K. 等人, *Eur J Biochem.*

1999, 266, 1118-1127; Soderling, S.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 7071-7076 及 Loughney, K.等人, *Gene* 1999, 234,109-117)。此等研究表明在腦內，PDE10 在紋狀體（尾狀核（caudate）及外核（putamen））、依核及嗅結節中的表現最高。最近，已對 PDE10A mRNA (Seeger, T.F.等人, *Abst. Soc. Neurosci.* 2000, 26, 345.10) 及 PDE10A 蛋白 (Menniti, F.S. 等人, William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, 2001 年 12 月 5-7 日) 在齧齒動物腦中之表現模式進行分析。

尾狀核、伏核（accumbens nucleus）之中型多棘神經元（medium spiny neuron/MSN），及嗅結節之相應神經元高程度表現 PDE10A。其構成基底神經節系統之核心。MSN 在皮質-基底神經節-丘腦皮質迴路中具有關鍵作用，其整合彙集皮質/丘腦輸入，且將整合之資訊發送回皮質。MSN 表現兩個功能類別之神經元：表現 D₁ 多巴胺受體之 D₁ 類別及表現 D₂ 多巴胺受體之 D₂ 類別。D₁ 類別之神經元為‘直接’紋狀體輸出路徑之一部分，其廣泛用以促進行為反應。D₂ 類別之神經元為‘間接’紋狀體輸出路徑之一部分，其用以抑制與受助於‘直接’路徑之行為反應競爭的行為反應。此等競爭路徑如同汽車中之制動器及加速器來起作用。以最簡單之觀點來看，帕金森氏病（Parkinson's disease）中之運動缺乏係由‘間接’路徑之過度活性引起，而諸如亨丁頓氏病（Huntington's disease）之病症中的運動過量表示直接路徑之過度活性。此等神經元之樹突狀隔間中 cAMP

及/或 cGMP 信號傳導之 PDE10A 調節可涉及過濾皮質/丘腦輸入至 MSN 中。此外，PDE10A 可涉及對黑質 (substantia nigra) 及蒼白球 (globus pallidus) 中 GABA 釋放之調節 (Seeger, T.F. 等人, *Brain Research*, 2003, 985, 113-126)。

在精神分裂症之治療中已公認多巴胺 D₂ 受體拮抗作用。自 20 世紀 50 年代以來，精神病治療主要依賴於多巴胺 D₂ 受體拮抗作用且所有有效抗精神病藥均拮抗 D₂ 受體。D₂ 之作用可能主要經由紋狀體、依核及嗅結節中之神經元介導，因為此等區域接收最密集之多巴胺激導性投射 (dopaminergic projection) 且具有較強之 D₂ 受體表現 (Konradi, C. 及 Heckers, S. *Society of Biological Psychiatry*, 2001, 50, 729-742)。多巴胺 D₂ 受體促效作用使得細胞中 cAMP 含量降低，在該等細胞中其經由腺苷酸環化酶抑制來表現，且此為 D₂ 信號傳導之組分 (Stoof, J. C.; Keabian J. W. *Nature* 1981, 294, 366-368 及 Neve, K. A. 等人, *Journal of Receptors and Signal Transduction* 2004, 24, 165-205)。相反地，D₂ 受體拮抗作用有效提高 cAMP 含量，且此作用可藉由抑制 cAMP 降解性磷酸二酯酶來模擬。

21 種磷酸二酯酶基因中大多數經廣泛表現；因此抑制可能具有副作用。因為 PDE10A 在此情形中具有所需表現特徵 (紋狀體、依核及嗅結節中神經元中之表現較高且相對具有特異性)，所以 PDE10A 抑制可能具有類似於 D₂ 受體拮抗作用之作用且因此具有抗精神病作用。

儘管預期 PDE10A 抑制部分地模擬 D₂ 受體拮抗作用，

但可預期其具有不同特徵。D₂ 受體具有除 cAMP 外之信號傳導組分 (Neve, K. A. 等人, *Journal of Receptors and Signal Transduction* 2004, 24, 165-205), 因此經由 PDE10A 抑制干擾 cAMP 可負面調節而非直接拮抗經由 D₂ 受體之多巴胺信號傳導。此可降低由強 D₂ 拮抗作用所見到之錐體外副作用之風險。相反地, PDE10A 抑制可具有一些由 D₂ 受體拮抗作用未見到之作用。PDE10A 亦表現於表現 D₁ 受體之紋狀體神經元中 (Seeger, T. F. 等人, *Brain Research*, 2003, 985, 113-126)。因為 D₁ 受體促效作用引起腺苷酸環化酶刺激, 由此提高 cAMP 含量, 所以 PDE10A 抑制可能亦具有模擬 D₁ 受體促效作用之作用。最終, PDE10A 抑制將不僅增加細胞中之 cAMP, 而且可預期提高 cGMP 含量, 因為 PDE10A 為雙特異性磷酸二酯酶。cGMP 活化細胞中之許多目標蛋白質 (如 cAMP), 且亦與 cAMP 信號傳導路徑相互作用。總而言之, PDE10A 抑制可能部分模擬 D₂ 受體拮抗作用且因此具有抗精神病作用, 但該特徵可不同於用經典 D₂ 受體拮抗劑觀所察到之特徵。

PDE10A 抑制劑罌粟鹼顯示在若干抗精神病模型中具有活性。罌粟鹼加強 D₂ 受體拮抗劑氟哌啶醇於大鼠中之強直作用, 但其單獨不會引起強直症 (WO 03/093499)。罌粟鹼減輕由 PCP 誘導之大鼠高活動性, 而安非他命 (amphetamine) 誘導之高活動性的減輕可忽略 (WO 03/093499)。此等模型表明 PDE10A 抑制具有典型的抗精神病可能性, 自理論上考慮可以得出此預期。WO 03/093499

進一步揭示選擇性 PDE10 抑制劑用於治療相關神經及精神病症之用途。此外，PDE10A 抑制逆轉大鼠之注意定勢轉移 (attentional set shifting) 之亞慢性 PCP 誘導型缺陷 (Rodefer 等人, *Eur. J. Neurosci.* 2005, 4, 1070-1076)。此模型表明 PDE10A 抑制可緩解與精神分裂症相關之認知缺陷。

PDE10A 之組織分佈表明 PDE10A 抑制劑可用以提高表現 PDE10 酵素之細胞，尤其包含基底神經節之神經元中的 cAMP 及 / 或 cGMP 含量，且本發明之 PDE10A 抑制劑因此將適用於治療涉及基底神經節之各種相關神經精神病學病狀，諸如神經及精神病症、精神分裂症、雙極性情感性精神障礙、強迫症及其類似病狀，且其益處為不具有與目前市售療法相關之不期望之副作用。

此外，最近公開案 (WO 2005/120514、WO 2005012485, Cantin 等人, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 2869-2873) 表明 PDE10A 抑制劑可適用於治療肥胖症及非胰島素依賴型糖尿病。

關於 PDE10A 之抑制劑，EP 1250923 揭示一般地選擇性 PDE10 抑制劑及尤其罌粟鹼用於治療某些神經及精神病症之用途。

WO 05/113517 揭示作為尤其 2 及 4 型磷酸二酯酶抑制劑的苯并二氮呋立體特異性化合物，及預防及治療涉及中樞及 / 或外圍失調 (peripheral disorder) 之病理。WO 02/88096 揭示苯并二氮呋衍生物及其在治療領域作為尤其 4 型磷酸二酯酶抑制劑的用途。WO 04/41258 揭示苯并二氮呋衍生物

及其在治療領域作為尤其 2 型磷酸二酯酶抑制劑的用途。

WO 05/03129 及 WO 05/02579 中揭示吡咯并二氫異喹啉及其變異體作為 PDE10 之抑制劑。WO 05/82883 中揭示充當 PDE10 抑制劑之哌啶基-經取代喹啉及異喹啉。WO 06/11040 揭示充當 PDE10 抑制劑之經取代喹啉及異喹啉化合物。US 20050182079 揭示充當有效磷酸二酯酶 (PDE) 抑制劑之喹啉及異喹啉之經取代四氫異喹啉基衍生物。特定言之，US 20050182079 係關於作為 PDE10 之選擇性抑制劑之化合物。類似地，US 20060019975 揭示充當有效磷酸二酯酶 (PDE) 抑制劑之喹啉及異喹啉之哌啶衍生物。US 20060019975 亦關於作為 PDE10 之選擇性抑制劑的化合物。WO 06/028957 揭示用於治療精神病及神經症候群之作為 10 型磷酸二酯酶抑制劑的吡啉衍生物。

然而，此等揭示案與本發明之化合物不相干，本發明之化合物在結構上與任何已知 PDE10 抑制劑均無關 (Kehler, J. 等人, *Expert Opin. Ther. Patents* 2007, 17, 147-158 及 Kehler, J. 等人, *Expert Opin. Ther. Patents* 2009, 19, 1715-1725) 且現已由本發明者發現作為高度活性及選擇性 PDE10A 酵素抑制劑。

本發明之化合物可提供並非在所有患者中均有效的神經退化性及/或精神病症之目前市售治療的替代物。因此，對替代性治療方法仍存在需要。

【發明內容】

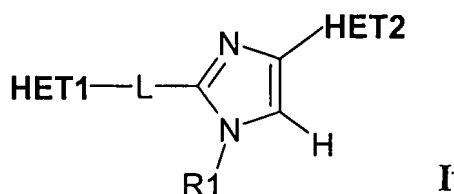
本發明之目的在於提供為選擇性 PDE10A 酵素抑制劑之化合物。

本發明之另一目的在於提供具有此活性且較之先前技術化合物具有改善的溶解性、代謝穩定性及/或生物可用性之化合物。

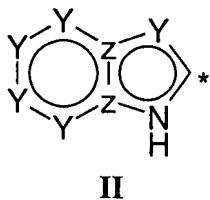
本發明之另一目的在於提供不引起典型地與神經及精神病症之目前療法相關之副作用的對人類患者之有效治療，尤其是長期治療。

在閱讀本發明之說明書後，本發明之其他目的將變得顯而易知。

因此，在一個態樣中，本發明係關於式 I 化合物：



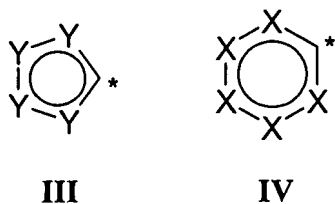
其中 HET1 為含有 2 至 4 個氮原子之式 II 雜芳香族基團：



其中 Y 可為 N 或 CH，Z 可為 N 或 C，且其中 HET1 可視情況經至多三個個別地選自以下者之取代基 R2、R3 及 R4 取代：H；C₁-C₆ 烷基，諸如 Me；鹵素，諸如氯及溴；氰基；

鹵基(C₁-C₆)烷基，諸如三氟甲基；芳基，諸如苯基；烷氧基，諸如甲氧基、二甲氧基、乙氧基、甲氧基-乙氧基及乙氧基-甲氧基、及 C₁-C₆ 羥烷基，諸如 CH₂CH₂OH，且其中*表示連接點，

其中 HET2 為式 III 或式 IV 之雜芳香族基團：



其中 Y 可為 N、S、O 或 CH，X 可為 N 或 CH 且其中 HET2 可視情況經至多三個個別地選自以下者之取代基 R5、R6 及 R7 取代：H；C₁-C₆ 烷基，諸如 Me；鹵素，諸如氯及溴；氟基；鹵基(C₁-C₆)烷基，諸如三氟甲基；芳基，諸如苯基；烷氧基，諸如甲氧基、二甲氧基、乙氧基、甲氧基-乙氧基及乙氧基-甲氧基、及 C₁-C₆ 羥烷基，諸如 CH₂CH₂OH，且其中*表示連接點，

-L-為選自以下者之連接子：-S-CH₂-、-CH₂-S-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-及 -C≡C-，

R1 係選自 H；C₁-C₆ 烷基，諸如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、異丁基；C₁-C₆ 烷基(C₃-C₈)環烷基，諸如環丙基甲基；C₁-C₆ 羥烷基，諸如羥乙基；CH₂CN；CH₂C(O)NH₂；C₁-C₆ 芳基烷基，諸如苯甲基及 4-氯苯甲基；鹵基(C₁-C₆)烷基，諸如三氟甲基及 C₁-C₆ 烷基-雜環烷基，諸如四氫吡喃-4-基-

甲基及 2-嗎啉-4-基-乙基；

及其互變異構體及醫藥學上可接受之酸加成鹽、及其多晶型物。

在本發明之個別具體實例中，式 I 化合物係選自本文實驗章節中揭示之特定化合物。

本發明進一步提供用作為醫藥品之式 I 化合物、或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含治療有效量之式 I 化合物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明進一步提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽的用途，其用於製備用以治療神經退化性病徵或精神病徵之醫藥品。

此外，在又一態樣中，本發明提供一種治療罹患神經退化性病徵之個體的方法，其包含投予該個體治療有效量之式 I 化合物。在又一態樣中，本發明提供一種治療罹患精神病徵之個體的方法，其包含投予該個體治療有效量之式 I 化合物。在另一具體實例中，本發明提供一種治療罹患藥物成癮（諸如酒精、安非他命、可卡因或鴉片劑成癮）之個體的方法。

【實施方式】

取代基之定義

如本發明上下文中所用，術語「鹵基」及「鹵素」可

互換使用且係指氟、氯、溴或碘。

術語「 C_1-C_6 烷基」係指具有包括一個至包括六個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴。此等基團之實例包括（但不限於）甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基及正己基。表述「 C_1-C_6 羥烷基」係指經一個羥基取代之如上定義之 C_1-C_6 烷基。術語「鹵基 (C_1-C_6) 烷基」係指經至多三個鹵素原子取代之如上定義之 C_1-C_6 烷基，諸如三氟甲基。

表述「 C_1-C_6 烷氧基」係指具有包括一個至包括六個碳原子、開環價態（open valency）在氧上之直鏈或分支鏈飽和烷氧基。此等基團之實例包括（但不限於）甲氧基、乙氧基、正丁氧基、2-甲基-戊氧基及正己氧基。

術語「 C_3-C_8 環烷基」典型地係指環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。表述「 C_1-C_6 烷基 (C_3-C_8) 環烷基」係指經直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基取代之如上定義之 C_3-C_8 環烷基。此等基團之實例包括（但不限於）環丙基甲基。

術語「雜環烷基」係指含有碳原子及至多三個 N、O 或 S 原子之四至八員環，限制條件為四至八員環不含有相鄰 O 或相鄰 S 原子。開環價態係在雜原子或者碳原子上。此等基團之實例包括（但不限於）氮雜環丁基、氧雜環丁基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基及 [1,4] 二氮雜環庚烷基。術語「羥基雜環烷基」係指經一個羥基取代之如上定義的雜環烷基。術語「 C_1-C_6 烷基-雜環烷基」係指經 C_1-C_6 烷基取

代之如上定義的雜環烷基。此等基團之實例包括（但不限於）四氫吡喃-4-基-甲基及 2-嗎啉-4-基-乙基。

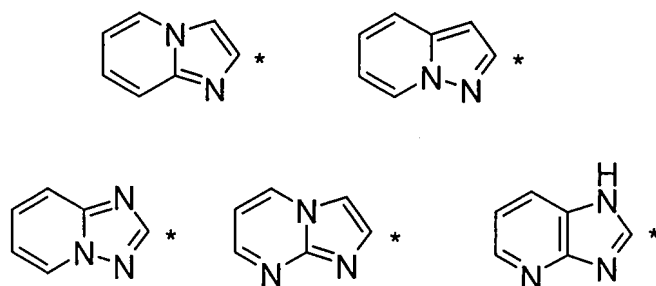
術語「芳基」係指視情況經如上定義之鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或鹵基(C_1-C_6)烷基取代之苯環。此等基團之實例包括（但不限於）苯基及 4-氯苯基。

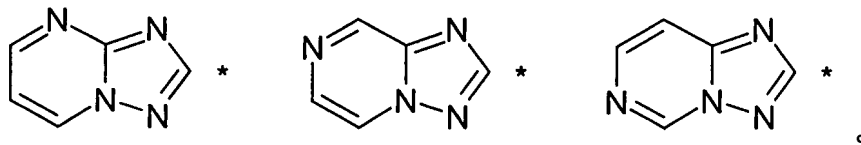
術語「 C_1-C_6 芳基烷基」係指經直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基取代之如上定義的芳基。此等基團之實例包括（但不限於）苯甲基及 4-氯苯甲基。

另外，本發明進一步提供下述之本發明之某些具體實例。

在本發明之一個具體實例中，HET1 為含有 2 個氮原子之式 II 雜芳香族基團。在本發明之另一具體實例中，HET1 為含有 3 個氮原子之式 II 雜芳香族基團。在本發明之又一具體實例中，HET1 為含有 4 個氮原子之式 II 雜芳香族基團。

HET1 較佳選自以下雜芳香族基團，其中「*」表示連接點：





在另一具體實例中，雜芳香族基團 **HET1** 係經一個選自以下者之取代基 **R2** 取代：H； C_1 - C_6 烷基，諸如甲基；鹵素，諸如氯或溴；氰基；鹵基(C_1 - C_6)烷基，諸如三氟甲基；芳基，諸如苯基；及 C_1 - C_6 羥烷基，諸如 CH_2CH_2OH 。烷氧基，諸如甲氧基。在另一具體實例中，**HET1** 係經兩個個別地選自以下者之取代基 **R2** 及 **R3** 取代：H； C_1 - C_6 烷基，諸如甲基；鹵素，諸如氯或溴；氰基；鹵基(C_1 - C_6)烷基，諸如三氟甲基；芳基，諸如苯基；及 C_1 - C_6 羥烷基，諸如 CH_2CH_2OH 。在另一具體實例中，**HET1** 係經三個個別地選自以下者之取代基 **R2**、**R3** 及 **R4** 取代：H； C_1 - C_6 烷基，諸如甲基；鹵素，諸如氯或溴；氰基；鹵基(C_1 - C_6)烷基，諸如三氟甲基；芳基，諸如苯基；及 C_1 - C_6 羥烷基，諸如 CH_2CH_2OH 。

在一個特定具體實例中，**R2**、**R3** 及 **R4** 均為氫。在一個不同具體實例中，**R2**、**R3** 及 **R4** 中至少一者為 C_1 - C_6 烷基，諸如甲基。在另一具體實例中，**R2**、**R3** 及 **R4** 中至少一者為鹵素，諸如氯或溴。

下文給出衍生 **HET1** 基團之化合物的特定具體實例。

在一個特定具體實例中，**HET1** 為咪唑并[1,2-a]嘧啶。在第二特定具體實例中，**HET1** 為[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。在第三特定具體實例中，**HET1** 為咪唑并[1,2-a]吡啶。在第四特定具體實例中，**HET1** 為咪唑并[4,5-b]嘧啶。在第

五特定具體實例中，HET1 為吡啶并 [1,5-a] 吡啶。在第六特定具體實例中，HET1 為 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶。在第七特定具體實例中，HET1 為 [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 嘧啶。在第八特定具體實例中，HET1 為 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶。

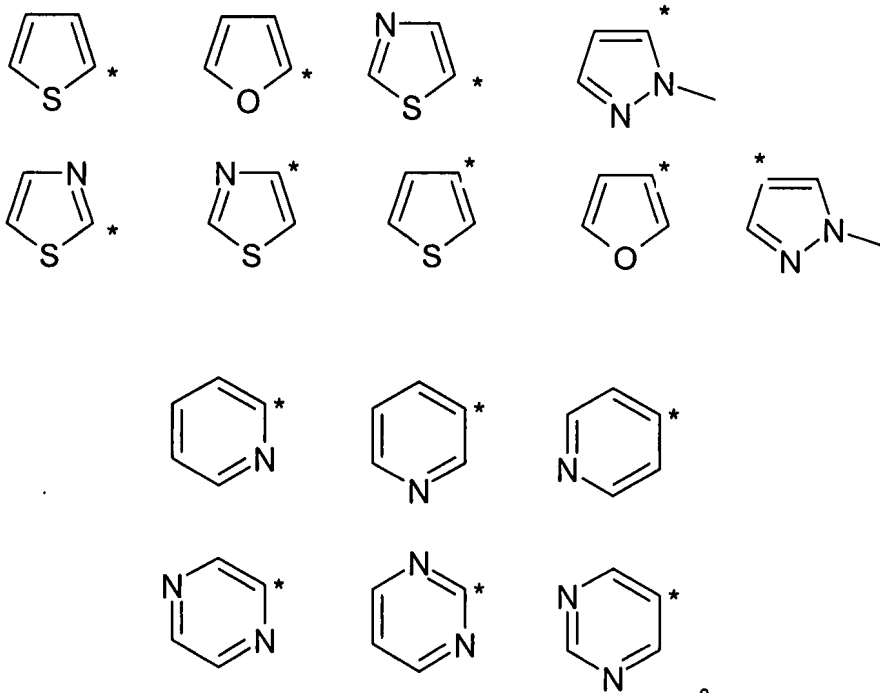
在另一特定具體實例中，HET1 為 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶。在另一特定具體實例中，HET1 為 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-6-甲脞。在另一特定具體實例中，HET1 為 1-甲基-1H-苯并咪唑。在另一特定具體實例中，HET1 為 1-苯基-1H-苯并咪唑。在另一特定具體實例中，HET1 為 2-(6-氯-苯并咪唑-1-基)-乙醇。在另一特定具體實例中，HET1 為 5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶。在另一特定具體實例中，HET1 為 5,7-二甲基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶。在另一特定具體實例中，HET1 為 5-氯-咪唑并 [1,2-a] 吡啶。在另一特定具體實例中，HET1 為 5-甲基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶。在另一特定具體實例中，HET1 為 5-三氟甲基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶。在另一特定具體實例中，HET1 為 6-溴-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶。在另一特定具體實例中，HET1 為 6-溴-7-甲基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶。在另一特定具體實例中，HET1 為 6-氯-8-甲基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶。在另一特定具體實例中，HET1 為 6-氯-咪唑并 [1,2-a] 吡啶。在另一特定具體實例中，HET1 為 7-甲基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶。在另一特定具體實例中，HET1 為 8-甲基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶。在另一特定具體實例中，HET1 為咪唑并 [1,2-a] 吡啶-7-甲脞。在另一特定具體實例中，HET1 為 5,7-二甲基

-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶。

典型地，HET1 為 5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶或 [1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶或 [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡咩。

在本發明之一個具體實例中，HET2 為含有 1 個氮原子之式 III 雜芳香族基團。在本發明之一個具體實例中，HET2 為含有 1 氧原子之式 III 雜芳香族基團。在本發明之一個具體實例中，HET2 為含有 1 個硫原子之式 III 雜芳香族基團。在本發明之一個具體實例中，HET2 為含有 1 個氮及 1 個硫原子之式 III 雜芳香族基團。在本發明之一個具體實例中，HET2 為含有 1 個氮原子之式 IV 雜芳香族基團。在本發明之一個具體實例中，HET2 為含有 2 個氮原子之式 IV 雜芳香族基團。

HET2 較佳選自以下雜芳香族基團，其中「*」表示連接點：



在另一具體實例中，雜芳香族基團 HET2 係經一個選自以下者之取代基 R5 取代：H；C₁-C₆ 烷基，諸如甲基；鹵素，諸如氯或溴；氰基；鹵基(C₁-C₆)烷基，諸如三氟甲基；芳基，諸如苯基；及 C₁-C₆ 羥烷基，諸如 CH₂CH₂OH；烷氧基，諸如甲氧基。在另一具體實例中，HET2 係經兩個個別地選自以下者之取代基 R5 及 R6 取代：H；C₁-C₆ 烷基，諸如甲基；鹵素，諸如氯或溴；氰基；鹵基(C₁-C₆)烷基，諸如三氟甲基；芳基，諸如苯基；及 C₁-C₆ 羥烷基，諸如 CH₂CH₂OH。在另一具體實例中，HET2 係經三個個別地選自以下者之取代基 R5、R6 及 R7 取代：H；C₁-C₆ 烷基，諸如甲基；鹵素，諸如氯或溴；氰基；鹵基(C₁-C₆)烷基，諸如三氟甲基；芳基，諸如苯基；及 C₁-C₆ 羥烷基，諸如 CH₂CH₂OH。

在一個特定具體實例中，R5、R6 及 R7 均為氫。在一個不同具體實例中，R5、R6 及 R7 中至少一者為 C₁-C₆ 烷基，諸如甲基。在另一具體實例中，R5、R6 及 R7 中至少一者為鹵素，諸如氯或溴。

在本發明之另一具體實例中，-L-為 -S-CH₂-。在另一具體實例中，-L-為 -CH₂-S-。在又一具體實例中，-L-為 -CH₂-CH₂-。在又一具體實例中，-L-為 -CH=CH- 或 -C≡C-。

在另一具體實例中，一或多個氫原子已經氘取代。特定言之，當 R₁ 為甲基及/或取代基 R₂、R₃ 或 R₄ 中一或多者為甲基或甲氧基時，氫已被氘置換。

應瞭解，本文所提及之本發明之各態樣、具體實例、實施及特徵可分別主張，或以任何組合來主張，如以下非限制性實例所說明。

在本發明之個別具體實例中，式 I 化合物係選自以下特定化合物，呈自由鹼、其一或多種互變異構體或其醫藥學上可接受之酸加成鹽的形式。各化合物構成本發明之個別具體實例：

化學名稱	PDE10A IC50 (nM)
5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	33
5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	220
5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	8,8
5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-吡啶-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	n.d.
2-[(E)-2-(4-呋喃-2-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	25
2-[(E)-2-(4-呋喃-2-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	25
5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-吡啶-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	340
5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	97
5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻唑-4-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	180
5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	56
2-[(E)-2-(4-呋喃-3-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	140
5,7-二甲基-2-[(E)-2-[1-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	n.d.
5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-嘧啶-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	n.d.

[1,2-a]嘧啶	
5,7-二甲基-2-[(E)-2-[1-甲基-4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	n.d.
5,7-二甲基-2-[(E)-2-[4-噻吩-2-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	81
5,7-二甲基-2-[2-[4-噻吩-2-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	9.6
5,7-二甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	7.6
2-[2-[1-(2-氟-乙基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	62
5,7-二甲基-2-[2-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	36
5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	45
(S)-2-[2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基]-丙-1-醇	8.8
1-[2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基]-3-甲氧基-丙-2-醇	7.9
5,7-二甲基-2-[2-(1-丙基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	3.4
2-[2-(1-異丙基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	160
2-[2-(1-環戊基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	46
5,7-二甲基-2-[2-[1-(3-甲基-丁基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	6.8
2-[2-(1-異丁基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	12
2-[2-[1-(2-甲氧基-乙基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	130
1-[2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基]-3-氟-丙-2-醇	14
2-[2-[1-(2-甲氧基-乙基)-4-噻吩-5-基-1H-咪唑-2-基]-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	210
1-[2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-5-基-咪唑-1-基]-3-甲氧基-丙-2-醇	58
1-(4-氟-苯基)-2-[2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-5-基-咪唑-1-基]-乙醇	5.7
5-甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	0.54
8-甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	0.99
(S)-2-[2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑	6.4

-1-基}-丙-1-醇	
1-甲氧基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	7.5
5-甲基-2-[(E)-2-[4-(5-甲基-噻吩-2-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	210
2-[(E)-2-[4-呋喃-2-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	46
5-甲基-2-{2-[4-(5-甲基-呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	34
5-甲基-2-[2-(4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	5.7
5-甲基-2-[2-(4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	9.6
5-甲基-2-[2-(4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	9.6
5-甲基-2-{2-[4-(4-甲基-噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	45
8-甲氧基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	62
8-甲氧基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	52
8-甲氧基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	85
8-甲氧基-2-[(E)-2-[1-甲基-4-(5-甲基-呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	140
2-[(E)-2-(4-呋喃-3-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	47
8-甲氧基-2-[(E)-2-[1-甲基-4-(4-甲基-噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	55
8-甲氧基-5-甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	2.7
5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	4.2
8-甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	4.5
8-甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	16
8-甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	36
8-甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	36
8-甲氧基-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	56
8-甲氧基-2-{2-[1-甲基-4-(4-甲基-噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三	37

唑并[1,5-a]吡啶	
8-氟-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	300
(R)-1-氟-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	2.8
8-氟-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	100
8-氟-2-[(E)-2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	520
8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1.5
8-氟-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	47
8-氟-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	94
(S)-1-二甲氨基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	47
(S)-1-甲氨基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	70
(S)-1-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-3-吡咯啉-1-基-丙-2-醇	58
(S)-1-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	16
(S)-1-异丙氨基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	46
(S)-1-二乙氨基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	77
(S)-4-甲氨基-1-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丁-2-醇	51
(S)-1-(2-羟基-乙氨基)-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	30
3-[[[(S)-2-羟基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙基)-甲基-氨基]-丙腈	10 000
(S)-1-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-3-吗啉-4-基-丙-2-醇	14
[[[(S)-2-羟基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙基)-甲基-氨基]-乙腈	8.8
(S)-1-(异丙基-甲基-氨基)-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	97
8-甲基-2-[2-(4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	64
5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并	44

[1,5-a]嘧啶	
8-甲氧基-2-[2-(4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	62
8-甲氧基-2-[2-(4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	270
8-甲氧基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	28
8-甲氧基-2-{2-[4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	120
1-甲氧基-3-{2-[2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	8.4
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	9.2
8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	15
5-甲基-2-[2-(1-丙基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	49
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	71
8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	75
8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	36
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	39
8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	9.2
8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	24
8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1.1
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1
8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-丙基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1.2
8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-丙-2-炔基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	4.1
4-{2-[2-(8-甲氧基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丁腈	1.7
8-甲氧基-5-甲基-2-{2-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	0.33
8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1.7
2-[2-(4-咪唑-3-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-8-甲氧基-5-甲基-[1,2,4]三唑	4

并[1,5-a]吡啶	
5,8-二甲基-2-[2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	6.8
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	0.39
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	2.3
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	2.7
8-甲氧基-5-甲基-2-[2-[1-甲基-4-(4-甲基-噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	3.1
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶	12
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	5.7
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	8.9
5,8-二甲基-2-[2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	4.2
5,7-二甲基-2-[2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	38
2-[2-(4-咪唑-3-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	2.9
8-甲氧基-5-甲基-2-[2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	20
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	6.9
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-4-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1.29
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-4-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	0.4
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-嘧啶-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	0.44
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	0.52
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	0.55

醫藥學上可接受之鹽

本發明亦包含化合物之鹽，典型地醫藥學上可接受之鹽。此等鹽包括醫藥學上可接受之酸加成鹽。酸加成鹽包括無機酸以及有機酸之鹽。

適合無機酸之代表性實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、磷酸、硫酸、胺基磺酸、硝酸及其類似物。適合有機酸之代表性實例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、檸檬酸、反丁烯二酸、乙醇酸、衣康酸 (itaconic)、乳酸、甲烷磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、乙二酸、苦味酸、丙酮酸、水楊酸、丁二酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、酒石酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、雙亞甲基水楊酸、乙烷二磺酸、葡萄糖酸、檸檬酸 (citraconic)、天冬胺酸、硬脂酸、棕櫚酸、EDTA、乙醇酸、對胺基苯甲酸、麩胺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、茶鹼乙酸，以及 8-鹵茶鹼，例如 8-溴茶鹼及其類似物。醫藥學上可接受之無機酸或有機酸加成鹽之其他實例包括 Berge, S.M. 等人, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2 (其內容係以引用的方式併入本文中) 中所列之醫藥學上可接受之鹽。

此外，本發明之化合物可以非溶劑化形式以及與醫藥學上可接受之溶劑（諸如水、乙醇及其類似物）形成之溶劑化形式存在。一般而言，為了本發明之目的，將溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

治療有效量

在本發明之上下文中，術語化合物之「治療有效量」

意謂在包含投予該化合物之治療性介入中足以治癒、緩解或部分停滯既定疾病及其併發症之臨床表現的量。足以實現此舉之量係定義為「治療有效量」。用於各目的之有效量將視疾病或損傷之嚴重度以及個體之體重及一般狀況而定。應瞭解，可使用常規實驗，藉由構造值矩陣及測試矩陣中之不同點來確定適當劑量，其所有均在經過訓練之醫師之一般技能內。

在本發明之上下文中，術語「治療」意謂管理及照料患者以達成對抗病狀（諸如疾病或病症）之目的。該術語意欲包括患者所罹患之既定病狀之完整治療範圍，諸如投予活性化合物以緩解症狀或併發症、延緩疾病、病症或病狀之進展、緩解或減輕症狀及併發症，及/或治癒或消除疾病、病症或病狀，以及預防病狀，其中預防係視為管理及照料患者以達成對抗疾病、病狀或病症之目的且包括投予活性化合物以預防症狀或併發症之發作。然而，預防性及治療性（治癒性）處理為本發明之兩個個別態樣。欲治療之患者較佳為哺乳動物，尤其為人類。

醫藥組成物

本發明進一步提供一種醫藥組成物，其包含治療有效量之式 I 化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。本發明亦提供一種醫藥組成物，其包含治療有效量之一種在本文實驗章節中揭示之特定化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

本發明之化合物可以單次或多次劑量單獨投予或與醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑組合投予。本發明之醫藥組成物可用醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑以及根據習知技術（諸如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版, Gennaro 編, Mack Publishing 公司, Easton, PA, 1995 中所揭示者）之任何其他已知佐劑及賦形劑來調配。

可特定調配醫藥組成物以便藉由任何適合途徑來投予，諸如經口、直腸、經鼻、肺部、局部（包括頰內及舌下）、經皮、腦池內、腹膜內、經陰道及非經腸（包括皮下、肌肉內、鞘內、靜脈內及皮內）途徑。應瞭解，途徑將視待治療個體之一般狀況及年齡、待治療病狀及活性成分之性質而定。

供經口投予之醫藥組成物包括固體劑型，諸如膠囊、錠劑、糖衣藥丸、丸劑、口含錠、散劑及顆粒劑。適當時，根據此項技術中熟知之方法，組成物可製備為具有包衣，諸如腸溶衣，或其可經調配以提供活性成分之控制釋放，諸如持續或長期釋放。供經口投予之液體劑型包括溶液、乳液、懸浮液、糖漿及酏劑。

供非經腸投予之醫藥組成物包括無菌水性及非水性可注射溶液、分散液、懸浮液或乳液以及在使用前在無菌可注射溶液或分散液中復原之無菌散劑。其他適合之投予形式包括（但不限於）栓劑、噴霧劑、軟膏劑、乳膏劑、凝膠、吸入劑、真皮貼片及植入物。

典型經口劑量介於每日每公斤體重約 0.001 至約 100 毫克之範圍內。典型經口劑量亦介於每日每公斤體重約 0.01 至約 50 毫克之範圍內。典型經口劑量進一步介於每日每公斤體重約 0.05 至約 10 毫克之範圍內。經口劑量通常以每日一或多次劑量，典型地一至三次劑量投予。精確劑量將視投藥頻率及模式、所治療個體之性別、年齡、體重及一般狀況、所治療病狀及任何欲治療伴隨疾病之性質及嚴重度，及熟習此項技術者顯而易知之其他因素而定。

調配物亦可藉由熟習此項技術者已知之方法以單位劑型呈現。為了進行說明，供經口投予之典型單位劑型可含有約 0.01 mg 至約 1000 mg、約 0.05 mg 至約 500 mg，或約 0.5 mg 至約 200 mg。

對於非經腸途徑，諸如靜脈內、鞘內、肌肉內及類似投予途徑，典型劑量為經口投予所用劑量之一半的等級。

本發明亦提供一種製造醫藥組成物之方法，其包含混合治療有效量之式 I 化合物與至少一種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。在本發明之一個具體實例中，上述方法中所用之化合物為一種在本文實驗章節中揭示之特定化合物。

本發明之化合物一般以自由物質或其醫藥學上可接受之鹽的形式利用。一個實例為利用自由鹼之化合物的酸加成鹽。當式 I 化合物含有自由鹼時，此等鹽係以習知方式藉由以莫耳當量之醫藥學上可接受之酸處理式 I 自由鹼之溶液或懸浮液來製備。上文描述適合之有機酸及無機酸的代

表性實例。

對於非經腸投予，可採用式 I 化合物於無菌水溶液、丙二醇水溶液、維生素 E 水溶液或芝麻油或花生油中之溶液。必要時宜緩衝此等水溶液且首先使液體稀釋液與足夠鹽水或葡萄糖等滲。水溶液尤其適用於靜脈內、肌肉內、皮下及腹膜內投予。可使用熟習此項技術者已知之標準技術將式 I 化合物輕易併入已知無菌水性介質中。

適合之醫藥載劑包括惰性固體稀釋劑或填料、無菌水溶液及各種有機溶劑。固體載劑之實例包括乳糖、白土(terra alba)、蔗糖、環糊精、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠(acacia)、硬脂酸鎂、硬脂酸及纖維素之低碳烷醚。液體載劑之實例包括(但不限於)糖漿、花生油、橄欖油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧化乙烯及水。類似地，載劑或稀釋劑可包括此項技術中已知之任何持續釋放物質，諸如單獨或與蠟混合之單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。藉由組合式 I 化合物與醫藥學上可接受之載劑形成的醫藥組成物接著輕易以各種適用於所揭示投藥途徑之劑型來投予。藉由藥劑學技術中已知之方法，調配物宜以單位劑型呈現。

適用於經口投予之本發明調配物可以個別單位呈現，諸如各自含有預定量活性成分及視情況選用之適合賦形劑的膠囊或錠劑。此外，經口可得調配物可呈散劑或顆粒劑、水性或非水性液體中之溶液或懸浮液，或水包油或油包水液體乳液的形式。

若將固體載劑用於經口投予，則製劑可經壓錠，以散劑或顆粒形式置於硬明膠膠囊中，或其可呈糖衣錠或口含錠形式。固體載劑之量將廣泛變化，但將介於每劑量單位約 25 mg 至約 1 g 之範圍內。若使用液體載劑，則製劑可呈糖漿、乳液、軟明膠膠囊或無菌可注射液體（諸如水性或非水性液體懸浮液或溶液）之形式。

本發明之醫藥組成物可藉由此項技術中之習知方法製備。舉例而言，錠劑可如下製備：混合活性成分與一般佐劑及/或稀釋劑，隨後在習知壓錠機中壓縮混合物，製備出錠劑。佐劑或稀釋劑之實例包含：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、滑石、硬脂酸鎂、明膠、乳糖、膠及其類似物。可使用通常用於此等目的之任何其他佐劑或添加劑，諸如著色劑、調味劑、防腐劑等，限制條件為其與活性成分相容。

治療病症

如上所述，式 I 化合物為 PDE10A 酵素抑制劑且因此適用於治療相關神經及精神病症。

本發明因此提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之加成鹽，以及含有此化合物之醫藥組成物，其適用於治療哺乳動物（包括人類）之神經退化性病症、精神病症或藥物成癮；其中該神經退化性病症係選自由以下者所組成之群組：阿茲海默氏症（Alzheimer's Disease）、多梗塞性癡呆、酒中毒性癡呆或其他藥物相關癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病或帕金森氏病相關之癡

呆，或 AIDS 相關癡呆；譫妄（delirium）；失憶症；創傷後壓力症；智力遲鈍；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或書寫表達障礙；注意力缺乏/過動症；及年齡相關認知衰退；且其中該精神病症係選自由以下者所組成之群組：精神分裂症，例如偏狂型、錯亂型、緊張型、未分化型或殘餘型精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；物質誘導之精神病症，例如由酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環己哌啶（phencyclidine）誘導之精神病；偏狂型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙；且其中藥物成癮為酒精、安非他命、可卡因或鴉片劑成癮。

式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種其他藥物組合用於治療本發明之化合物具有效用之疾病或病狀，其中藥物在一起之組合比單獨之藥物更安全或更有效。另外，本發明之化合物可與一或多種治療、預防、控制、改善或降低本發明之化合物之副作用或毒性之風險的其他藥物組合使用。此等其他藥物可以為此常用之途徑及量與本發明之化合物同時或依次投予。因此，本發明之醫藥組成物包括除本發明之化合物外亦含有一或多種其他活性成分之醫藥組成物。該等組合可呈以下形式投予：單位劑型組合產品之一部分，或套組或治療方案，其中一或多種其他藥物係以個別劑型、作為治療方案之一部分投予。

本發明提供一種治療罹患選自認知病症或運動病症之

神經退化性病徵之哺乳動物（包括人類）的方法，該方法包含投予個體治療有效量之式 I 化合物。

本發明進一步提供一種治療哺乳動物（包括人類）之神經退化性病徵或病狀之方法，該方法包含投予該哺乳動物有效抑制 PDE10 之量的式 I 化合物。

本發明亦提供一種治療罹患精神病徵之個體的方法，該方法包含投予該個體治療有效量之式 I 化合物。可根據本發明治療之精神病徵的實例包括（但不限於）精神分裂症，例如偏狂型、錯亂型、緊張型、未分化型或殘餘型精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；物質誘導之精神病徵，例如由酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環己哌啶誘導之精神病；偏狂型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙；且焦慮症係選自恐慌症；懼空曠症；特殊恐懼症；社交恐懼症；強迫症；創傷後壓力症；急性壓力症；及廣泛性焦慮症。

已發現式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽宜與至少一種精神抑制劑（其可為典型或非典型抗精神病劑）組合投予以改善精神病徵（諸如精神分裂症）之治療。本發明之治療的組合、用途及方法亦可在治療不能適當反應於其他已知治療或對其他已知治療具有抗性之患者的治療中提供優勢。

因此，本發明提供一種治療罹患精神病徵（諸如精神分裂症）之哺乳動物的方法，該方法包含單獨投予或以連

同至少一種精神抑制劑之組合療法的形式投予哺乳動物治療有效量之式 I 化合物。

如本文所用，術語「精神抑制劑 (neuroleptic agent)」係指減少患有精神病之患者的混亂、妄想、幻覺及心理動作躁動 (psychomotor agitation) 之抗精神病劑藥物對認知及行為具有作用的藥物。精神抑制劑亦稱為強寧神劑及抗精神病藥，包括 (但不限於)：典型抗精神病藥，包括吩噻吡，其進一步分為脂肪族化合物、哌啶及哌吡、噻吡 (例如高抗素 (cisordinol))、苯丁酮 (例如氟哌啶醇)、二苯氧氮吡 (dibenzoxazepine) (例如洛沙平 (loxapine))、二氫吲哚酮 (例如嗎節酮 (molindone))、二苯基丁基哌啶 (例如哌迷清 (pimozide))，及非典型抗精神病藥，包括苯并異噁唑 (例如利培酮 (risperidone))、舍吲哚 (sertindole)、奧氮平 (olanzapine)、喹硫平 (quetiapine)、奧沙奈坦 (osanetant) 及齊拉西酮 (ziprasidone)。

適用於本發明之尤其較佳精神抑制劑為舍吲哚、奧氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑 (aripiprazole)、氟哌啶醇、氯氮平 (clozapine)、齊拉西酮及奧沙奈坦。

本發明進一步提供一種治療罹患認知病症之個體的方法，該方法包含投予該個體治療有效量之式 I 化合物。可根據本發明治療之認知病症的實例包括 (但不限於) 阿茲海默氏症、多梗塞性癡呆、酒中毒性癡呆或其他藥物相關癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆，或 AIDS 相關癡呆；譫妄；失憶症；

創傷後壓力症；智力遲鈍；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或書寫表達障礙；注意力缺乏/過動症；及年齡相關認知衰退。

本發明亦提供一種治療運動病症之方法，該方法包含投予個體治療有效量之式 I 化合物。可根據本發明治療之運動病症的實例包括（但不限於）與多巴胺促效劑療法相關之亨丁頓氏病及運動困難。本發明進一步提供一種治療選自帕金森氏病及腿不寧症候群之運動病症的方法，該方法包含投予個體治療有效量之式 I 化合物。

本發明亦提供一種治療情緒病症之方法，該方法包含投予個體治療有效量之式 I 化合物。可根據本發明治療之情緒病症及情緒發作（mood episode）的實例包括（但不限於）輕型、中型或重型之重度抑鬱發作、躁狂或混合型情緒發作、輕度躁狂型情緒發作；具有典型特徵之抑鬱發作；具有沉鬱特徵之抑鬱發作；具有緊張特徵之抑鬱發作；具有產後初發之情緒發作；中風後抑鬱症；重度抑鬱症；低落性情感障礙（dysthymic disorder）；輕度抑鬱症（minor depressive disorder）；經前不悅症；精神分裂症之精神病後抑鬱症；重度抑鬱病症重疊諸如妄想症或精神分裂症之精神病症；雙極性情感性精神障礙，例如 I 型雙極性情感性精神障礙、II 型雙極性情感性精神障礙及循環情感性精神障礙。應瞭解，情緒病症為精神病症。

本發明進一步提供一種治療哺乳動物（包括人類）之藥物成癮（例如酒精、安非他命、可卡因或鴉片劑成癮）

之方法，該方法包含投予該哺乳動物有效治療藥物成癮之量的式 I 化合物。

本發明亦提供一種治療哺乳動物（包括人類）之藥物成癮（例如酒精、安非他命、可卡因或鴉片劑成癮）之方法，該方法包含投予該哺乳動物有效抑制 PDE10 之量的式 I 化合物。

如本文所用，術語「藥物成癮」意謂對藥物之異常需要且一般特性化為動機干擾（motivational disturbance），諸如服用所需藥物之強迫性及強烈藥物渴求之發作。

普遍認為藥物成癮是一種病理狀態。成癮性病徵包括急性用藥進展至產生尋藥行為、易復發，及反應於天然有益刺激物（naturally rewarding stimuli）之能力降低、減緩。舉例而言，The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第四版（DSM-IV）已將成癮分類為三個階段：先占（preoccupation）/期盼（anticipation）、無節制（binge）/中毒，及戒除/負面影響。此等階段在各處經分別特性化為獲得物質之恆定渴望及先占；使用多於必需之物質而經歷致毒作用；及經歷忍耐、戒斷症狀，及正常生活活動之動機降低。

本發明進一步提供一種治療哺乳動物（包括人類）之包含注意力及/或認知缺乏作為症狀之病症的方法，該方法包含投予該哺乳動物有效治療該病症之量的式 I 化合物。

可根據本發明治療之其他病症為強迫症、妥瑞症候群（Tourette's syndrome）及其他痙攣病症。

如本文所用，且除非另外規定，否則「神經退化性病

症或病狀」係指由中樞神經系統中神經元之功能異常及/或死亡引起之病症或病狀。投予預防處於此等病症或病狀風險中之神經元之功能異常或死亡及/或增強受損或健康神經元之功能的藥劑可以補償由處於風險中之神經元的功能異常或死亡引起之功能損失的方式促進對此等病症及病狀之治療。如本文所用，術語「神經營養劑(neurotrophic agent)」係指具有一些或所有此等特性之物質或藥劑。

可根據本發明治療之神經退化性病

症及病狀的實例包括(但不限於)帕金森氏病;亨丁頓氏病;癡呆,例如阿茲海默氏症、多梗塞性癡呆、AIDS 相關癡呆,及額顳葉型癡呆(Fronto temporal Dementia);與腦創傷相關之神經退化;與中風相關之神經退化、與腦梗塞相關之神經退化;低血糖症誘導之神經退化;與癲癇發作相關之神經退化;與神經毒素中毒相關之神經退化;及多系統萎縮。

在本發明之一個具體實例中,神經退化性病

症或病狀涉及哺乳動物(包括人類)體內紋狀體中型多棘神經元之神經退化。

在本發明之另一具體實例中,神經退化性病

症或病狀為亨丁頓氏病。

在另一具體實例中,本發明提供一種治療個體以減少體脂肪或體重,或治療非胰島素需求性糖尿病(NIDDM)、代謝症候群或葡萄糖不耐之方法,其包含投予有需要之個體治療有效量之式 I 化合物。在較佳具體實例中,個體為人

類，個體過重或肥胖且經口投予拮抗劑。在另一較佳具體實例中，該方法進一步包含投予該個體第二治療劑，較佳為抗肥胖劑，例如利莫納班（rimonabant）、羅氏鮮（orlistat）、西布曲明（sibutramine）、溴麥角環肽（bromocriptine）、麻黃素（ephedrine）、瘦素（leptin）、假麻黃素（pseudoephedrine）或肽 YY3-36，或其類似物。

如本文所用，術語「代謝症候群」係指將人置於高冠狀動脈病風險中之病狀的群集。此等病狀包括 2 型糖尿病、肥胖症、高血壓，及具有高 LDL（「不良」）膽固醇、低 HDL（「良好」）膽固醇及高三酸甘油酯之不良脂質特徵。所有此等病狀均與血液胰島素高含量相關。代謝症候群之基本缺陷在於脂肪組織與肌肉之胰島素抗性。

本說明書中所引用之所有參考文獻，包括公開案、專利申請案及專利均以全文引用的方式併入本文中，且其引用的程度如同個別且特定地將各參考文獻以全文引用的方式併入及闡述一般（達法律允許之最大程度）。

所有標題及副標題在本文中僅為方便而使用且不應被視為以任何方式限制本發明。

除非另外規定，否則在本說明書中使用任何及所有實例，或例示性語言（包括「例如/舉例而言」、「例如」及「諸如」）均僅意欲較好地說明本發明，且不對本發明之範疇造成限制。

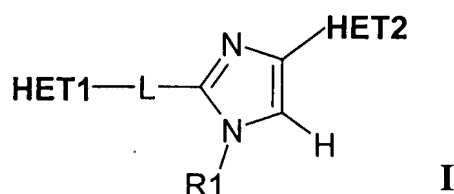
在本文中僅為了便利而引用及併有專利文件且不反映此等專利文件之有效性、可專利性及/或可執行性的任何觀

點。

如適用法律所允許，本發明包括隨附申請專利範圍中所述之標的物的所有修改及等效物。

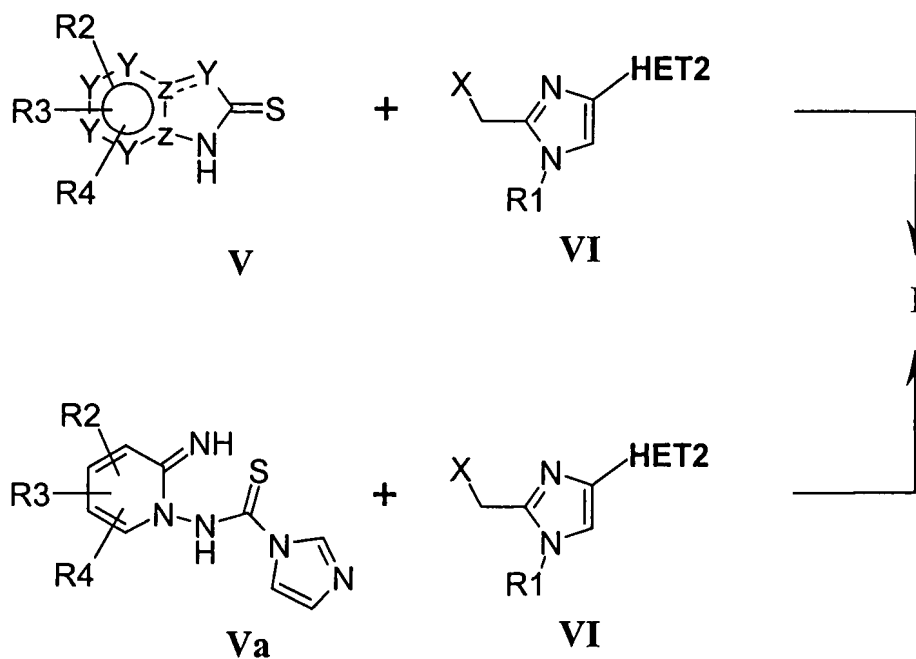
實驗章節

製備本發明之化合物



本發明之通式 I 化合物可如以下反應流程中所述來製備。除非另外規定，否則在以下反應流程及討論中，HET1、HET2、R₁-R₇、-L-、Z 及 Y 係如上所定義。

式 I 化合物（其中 -L- 為 -S-CH₂-）可如流程 1 中所示藉由使式 V 或式 Va 親核劑與式 VI 親電子劑（其中 X 為脫離基，例如 Cl、Br、I、甲烷磺醯基、4-甲苯磺醯基）偶合來製備。在 Va 與 VI 之間的反應中，以 VI 使 Va 之硫原子烷基化與閉環形成三唑環均在一鍋程序中之相同反應條件下發生。



流程 1。

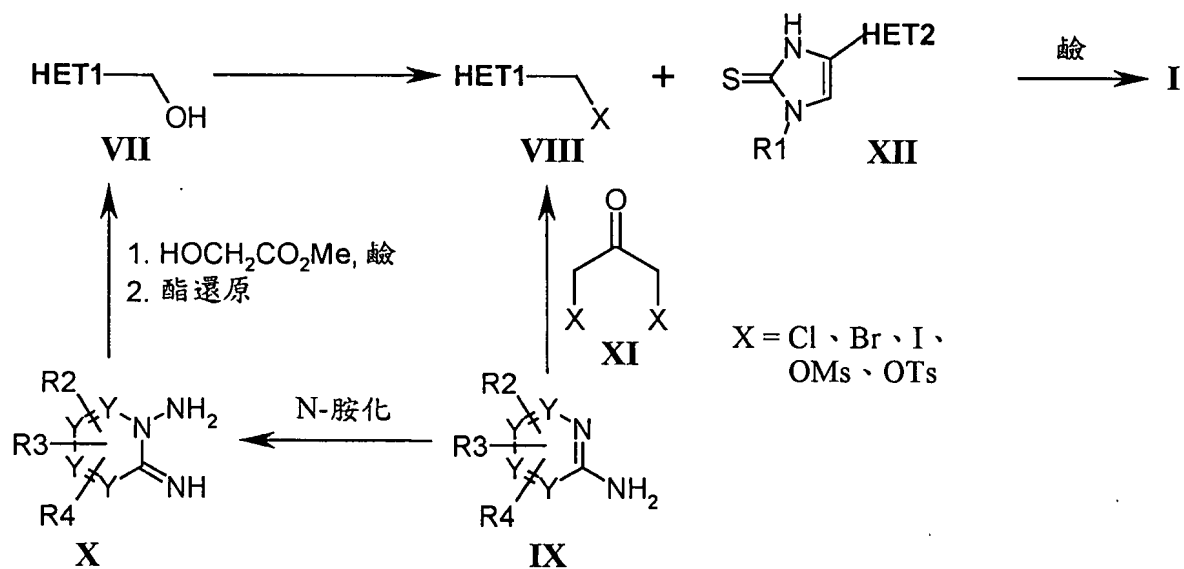
此反應典型地在溶劑（諸如 1-丙醇、甲苯、DMF 或乙腈）中、視情況在碳酸鹽鹼（諸如碳酸鉀）或三級胺鹼（諸如三乙胺或二異丙基乙胺（DIPEA））存在下、在介於約 0 °C 至約 200 °C 範圍內之溫度下、視情況在密閉容器內壓力下進行。其他適合之溶劑包括苯、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、2-丙醇及二甲苯。或者，可使用諸如甲苯/2-丙醇之溶劑混合物。

式 V 化合物為市售或可如文獻中所述來製備，參看例如 Brown 等人，*Aust. J. Chem.* 1978, 31, 397-404；Yutilov 等人，*Khim. Geter. Soedin.* 1988, 799-804；Wilde 等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995, 5, 167-172；Kidwai 等人，*J. Korean Chem. Soc.* 2005, 49, 288-291。式 Va 化合物可如 WO 96/01826 中所述自相應 1,2-二胺基吡啶藉由與硫羰基二咪唑在適合溶劑（諸如氯仿）中、在適合溫度（諸如室

溫或+40°C)下反應來製備。參看 WO 96/01826, 必要之 1,2-二胺基吡啶可自相應市售 2-胺基吡啶藉由與適合之 *N*-胺化試劑 (諸如 *O*-(苄基磺醯基)羥胺) 在適合溶劑 (諸如氯仿) 中、在適合溫度 (諸如 0°C 或室溫) 下反應而輕易獲得。

式 VI 之 2-鹵甲基-4-(雜芳基)-1H-咪唑可藉由使用熟習此項技術之化學工作者所熟知之方法使用適合試劑 (例如亞硫醯氯、三氯化磷或三溴化磷), 視情況使用適合溶劑 (諸如二氯甲烷), 將相應 2-羥甲基-4-(雜芳基)-1H-咪唑鹵化來製備。必要之 2-羥甲基-4-(雜芳基)-1H-咪唑可藉由此項技術中已知之方法製備(參看例如 Magdolen, P; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* 2005, 88, 2454-2469; Song, Z. 等人, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1859-1867)。

式 I 化合物 (其中 -L- 為 -CH₂-S-) 可如流程 2 中所示藉由使式 XII 親核劑與式 VIII 親電子劑偶合來製備。



流程 2。

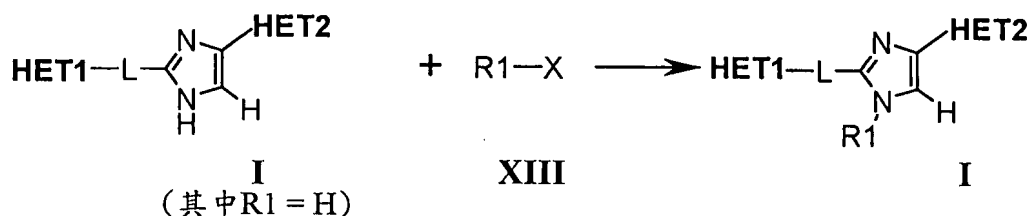
此反應典型地在溶劑（諸如 1-丙醇、甲苯、DMF 或乙腈）中、視情況在碳酸鹽鹼（諸如碳酸鉀）或三級胺鹼（諸如三乙胺或二異丙基乙胺（DIPEA））存在下、在介於約 0 °C 至約 200°C 範圍內之溫度下、視情況在密閉容器內壓力下進行。其他適合之溶劑包括苯、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、2-丙醇及二甲苯。或者，可使用諸如甲苯/2-丙醇之溶劑混合物。

一些式 VIII 親電子劑為市售，且許多其他者為此項技術中已知，參看例如 JP 59176277。親電子劑 VIII（其中 X 為脫離基，例如 Cl、Br、I、甲烷磺醯基、4-甲苯磺醯基）亦可藉由熟習此項技術之化學工作者已知之方法將式 VII 化合物之一級醇轉化為該脫離基來製備。該等方法可例如選自使式 VII 化合物與亞硫醯氯、三氯化磷、三溴化磷、甲烷磺醯氯或 4-甲苯磺醯氯視情況在適合溶劑（諸如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷）存在下且視情況在鹼（諸如三乙胺、二異丙基乙胺或吡啶）存在下反應。或者，式 VIII 親電子劑可藉由使式 IX 之市售芳胺與式 XI 之 1,3-二鹵丙酮（例如 1,3-二氯丙酮）在適合溶劑（諸如 1,2-二甲氧乙烷或乙醇）中、在適合溫度（諸如室溫或回流）下反應來製備。一些式 VII 親電子劑為市售，且許多其他者為此項技術中已知，參看例如 Tsuchiya, T.; Sashida, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1980, 1109-1110 ; Tsuchiya, T.; Sashida, H.; Konoshita, A. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31, 4568-4572。或者，參看 WO 96/01826，式 VII 醇可藉由使市售式 IX 芳胺

與適合 N-胺化試劑（諸如 O-(苄基磺醯基)脛胺）在適合溶劑（諸如氯仿）中、在適合溫度（諸如 0°C 或室溫）下反應得到式 X 化合物來製備。使用熟習此項技術之化學工作者已知之方法，該等式 X 化合物可藉由在適合溶劑（諸如乙醚或四氫呋喃）中，與乙醇酸甲酯反應，接著使用適合還原劑（諸如氫化鋰鋁）將甲酯還原為必要之醇來轉化為式 VII 化合物。

式 XII 化合物為市售或可如文獻中所述來製備，參看例如 Kjellin, G; Sandström, J. *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 2879-2887; Laufer, S. A. 等人, *Synthesis* **2008**, 253-266。

式 I 化合物（其中 R1 不為氫）可如流程 3 中所示用式 XIII 烷基鹵化物使式 I 化合物（其中 R1 為氫）烷基化來製備。

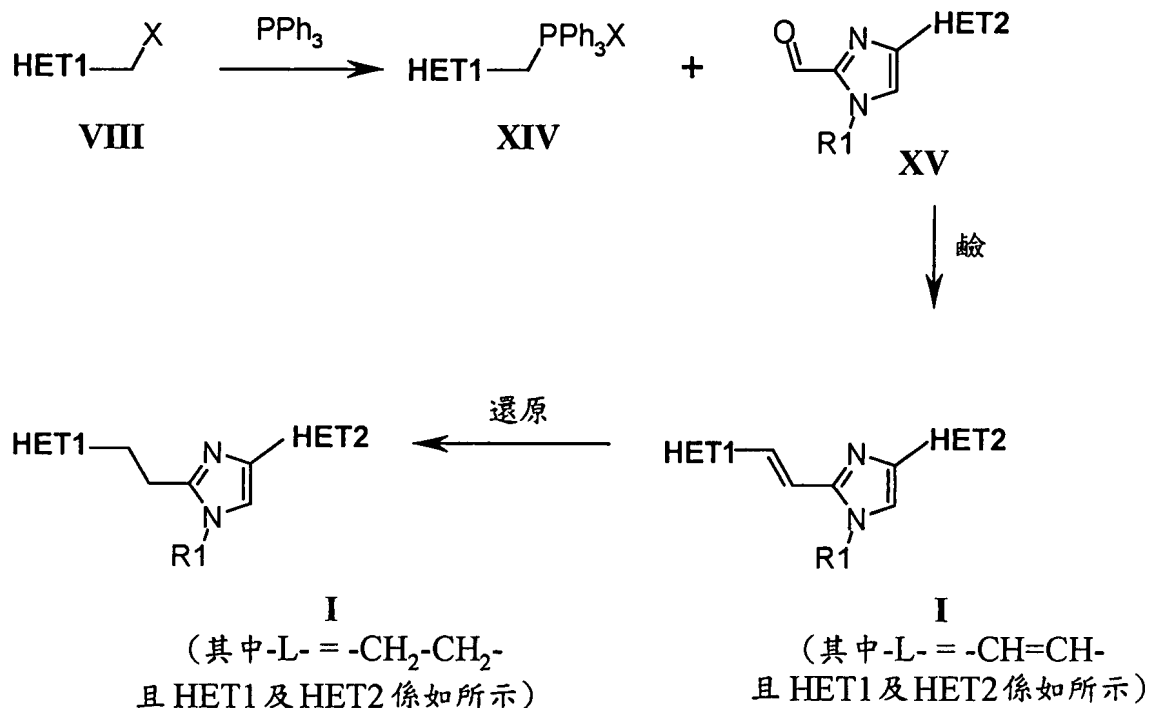


流程 3。

此反應典型地在適合溶劑（諸如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺或乙腈）中、在適合鹼（諸如碳酸鹽鹼，例如碳酸鉀，或三級胺鹼，例如三乙胺或二異丙基乙胺（DIPEA））存在下、在介於約 0°C 至約 100°C 範圍內之溫度下進行。

式 I 化合物（其中 -L- 為 -CH=CH- 或 -CH₂-CH₂-）可藉由

流程 4 中所示之反應序次製備。

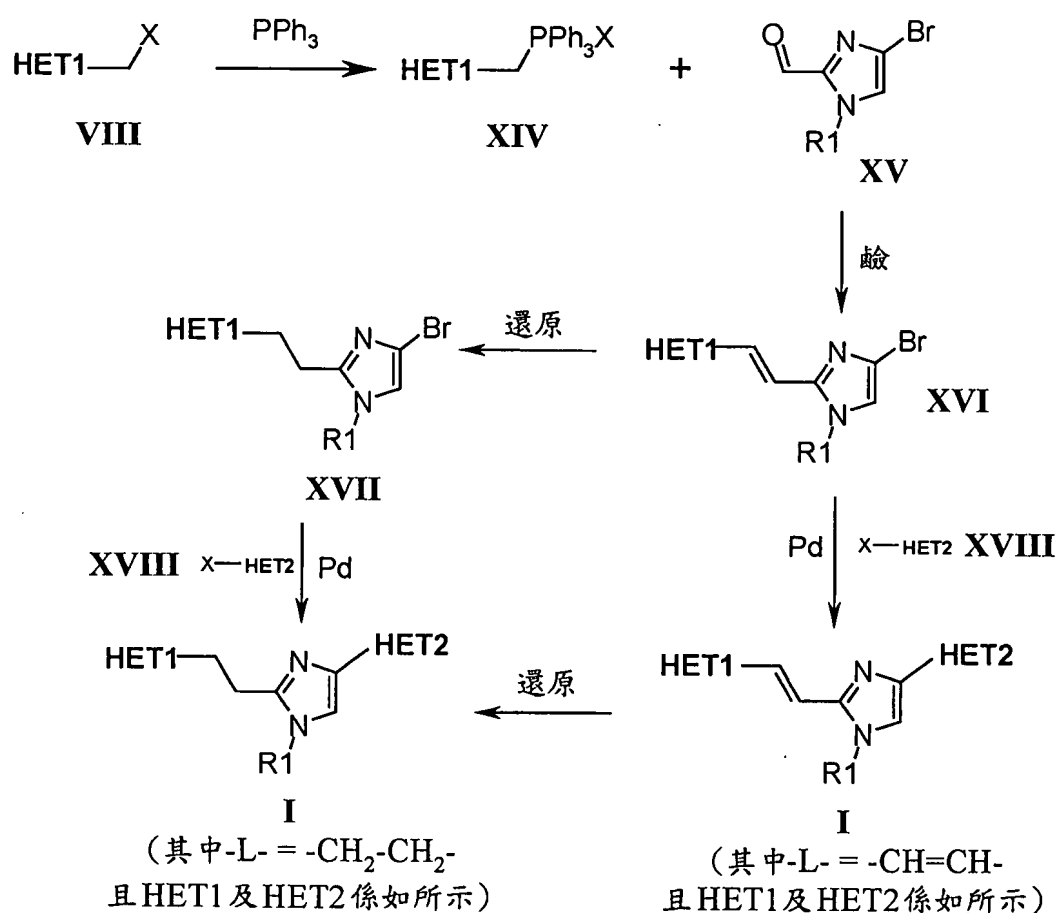


流程 4。

特定言之，式 I 化合物（其中 -L- 為 -CH₂-CH₂-）可藉由使用過渡金屬催化劑（諸如鈀金屬）以及氫源（諸如氫氣、碳酸氫銨或環己二烯）進行氫化反應來還原式 I 烯烴（其中 -L- 為 -CH=CH-）來製備。該等式 I 烯烴（其中 -L- 為 -CH=CH-）可藉由式 XIV 磷鹽與式 XV 醛之間在適合溶劑（諸如四氫呋喃）中、在適合鹼（諸如 1,8-二氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯）存在下進行維蒂希反應（Wittig reaction）來製備。式 XIV 磷鹽係藉由熟習此項技術之化學工作者已知之方法使式 VIII 化合物（參看上文流程 2）與三苯膦反應而輕易可得。式 XV 醛係藉由熟習此項技術之化學工作者已知之方法，例如藉由使式 VII 醇（參看上文流程 2）與適合氧化劑

(諸如戴斯-馬丁 (Dess-Martin) 高碘烷) 在適合溶劑 (諸如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷) 中反應將式 VII 醇氧化而輕易可得。

式 I 化合物 (其中 -L- 為 -CH=CH- 或 -CH₂-CH₂-) 亦可藉由流程 5 中所示之反應序次製備。

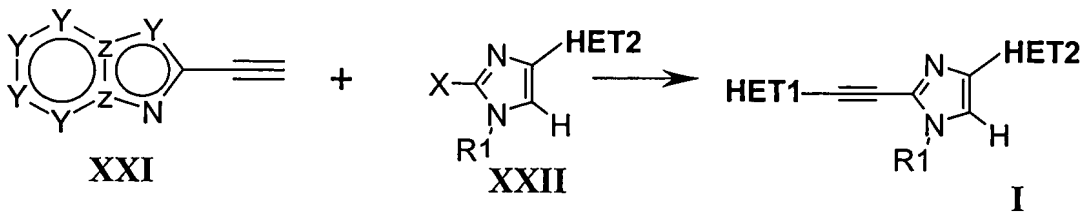
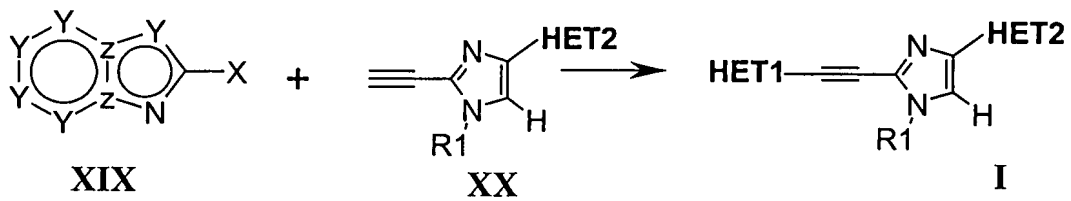


流程 5。

特定言之，其中式 XVI 化合物可藉由在式 XIV 磷鹽與式 XV 醛之間在適合溶劑 (諸如四氫呋喃) 中、在適合鹼 (諸如 1,8-二氮雙環 [5.4.0] 十一碳 -7-烯) 存在下進行維蒂希反應來製備。式 XIV 磷鹽係藉由熟習此項技術之化學工作者已知之方法使式 VIII 化合物 (參看上文流程 2) 與三苯膦

反應而輕易可得。式 XV 醛係如下輕易可得：例如藉由使市售 1-經取代-1H-咪唑-2-甲醛與 N-溴丁二醯亞胺在適合溶劑（諸如二甲基甲醯胺）中反應將市售 1-經取代-1H-咪唑-2-甲醛溴化，及藉由熟習此項技術之化學工作者已知之方法分離兩種形成的區位異構體。式 I 化合物（其中 -L- 為 -CH=CH-）可藉由熟習此項技術之化學工作者已知之偶合方法，例如採用適合催化劑（諸如 Pd(PPh₃)₄）使式 XVI 化合物與式 XVIII 雜芳香族錫試劑（其中 x 可為（但不限於）SnBu₃）在適合溶劑（諸如四氫呋喃）中反應來製備。式 I 化合物（其中 -L- 為 -CH=CH-）亦可藉由熟習此項技術之化學工作者已知之偶合方法，例如採用適合催化劑（諸如 Pd(PPh₃)₄）、適合鹼（諸如第三丁醇鈉）使式 XVI 化合物與式 XVIII 雜芳香族硼酸（其中 x 可為（但不限於）B(OH)₂）在適合溶劑（諸如甲苯）中反應來製備。式 I 化合物（其中 -L- 為 -CH₂-CH₂-）可藉由使用過渡金屬催化劑（諸如鈰金屬）以及氫源（諸如氫氣、碳酸氫銨或環己二烯）進行氫化反應來還原式 I 烯烴（其中 -L- 為 -CH=CH-）來製備。

式 I 化合物（其中 L 為參鍵）可如流程 6 中所示藉由式 XX 咪唑基炔烴與式 XIX 雜芳基鹵化物之間的偶合反應或藉由式 XXI 雜芳基炔烴與式 XXII 咪唑基鹵化物之間的逆向偶合（reverse coupling）來製備。



流程 6。

此反應典型地在適合溶劑（諸如四氫呋喃）中進行且如下進行：混合雜芳基鹵化物與雜芳基炔烴以及適合之催化劑，例如碘化銅(I)，與磷配位體，例如 1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈹(ii)二氯甲烷錯合物，及有機鹼，如三乙胺，接著在密封之小瓶中在 120°C 下加熱反應液 15 分鐘(微波)。

以下非限制性實例進一步說明本文所揭示之發明。

通用方法

使用一種以下方法獲得分析性 LC-MS 資料。

方法 A：

使用配備有大氣壓光電離 (atmospheric pressure photo ionisation) 及 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系統之 PE Sciex API 150EX 儀器。管柱：具有 3.5 μm 粒度之 4.6x30 mm Waters Symmetry C18 管柱；柱溫：60°C；溶劑系統：A =

水 / 三 氟 乙 酸 (100:0.05) 且 B = 水 / 乙 腈 / 三 氟 乙 酸 (5:95:0.035) ; 方 法 : 用 A:B = 90:10 至 0:100 (在 2.4 分 鐘 內) 且 流 動 速 率 為 3.3 mL/min 之 線 性 梯 度 洗 提 。

方 法 B :

使 用 配 備 有 大 氣 壓 光 電 離 及 Waters UPLC 系 統 之 PE Sciex API 300 儀 器 。 管 柱 : Acquity UPLC BEH C₁₈ 1.7 μm , 2.1×50 mm (Waters) ; 柱 溫 : 60°C ; 溶 劑 系 統 : A = 水 / 三 氟 乙 酸 (100:0.05) 且 B = 水 / 乙 腈 / 三 氟 乙 酸 (5:95:0.035) ; 方 法 : 用 A:B = 90:10 至 0:100 (在 1.0 分 鐘 內) 且 流 動 速 率 為 1.2 mL/min 之 線 性 梯 度 洗 提 。

方 法 C :

使 用 配 備 有 大 氣 壓 光 電 離 及 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系 統 之 PE Sciex API 150EX 儀 器 。 管 柱 : 具 有 3.5 μm 粒 度 之 4.6×30 mm Waters Symmetry C18 管 柱 ; 柱 溫 : 60°C ; 溶 劑 系 統 : A = 水 / 三 氟 乙 酸 (99.95:0.05) 且 B = 甲 醇 / 三 氟 乙 酸 (99.965:0.035) ; 方 法 : 用 A:B = 83:17 至 0:100 (在 2.4 分 鐘 內) 且 流 動 速 率 為 3.0 mL/min 之 線 性 梯 度 洗 提 。

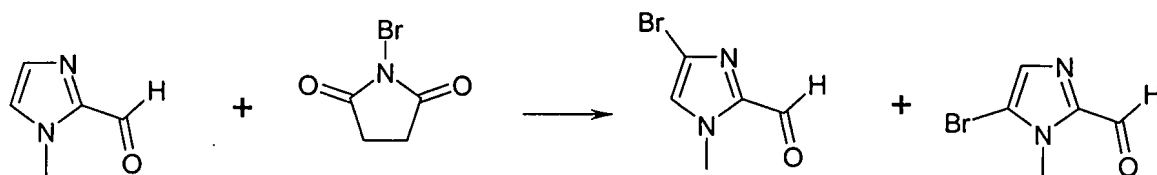
在 具 有 大 氣 壓 化 學 電 離 之 PE Sciex API 150EX 儀 器 上 進 行 製 備 型 LC-MS 純 化 。 管 柱 : 具 有 5 μm 粒 度 之 50×20 mm YMC ODS-A ; 方 法 : 用 A:B = 80:20 至 0:100 (在 7 分 鐘 內) 且 流 動 速 率 為 22.7 毫 升 / 分 鐘 之 線 性 梯 度 洗 提 。 藉 由 分 流 MS 偵 測 收 集 洗 提 份 。

在 Bruker Avance AV500 儀器上在 500.13 MHz 下或在 Bruker Avance DPX250 儀器上在 250.13 MHz 下記錄 ^1H NMR 光譜。將 TMS 用作內部參考標準物。以 ppm 表示化學位移值。將以下縮寫用於 NMR 信號之多重性：s = 單峰、d = 雙重峰、t = 三重峰、q = 四重峰、qui = 五重峰、h = 七重峰、dd = 兩組雙重峰、dt = 兩組三重峰、dq = 兩組四重峰、tt = 三組三重峰、m = 多重峰、br s = 寬單峰且 br = 寬信號。

縮寫係根據 ACS Style Guide: 「The ACS Styleguide - A manual for authors and editors」Janet S. Dodd 編. 1997, ISBN: 0841234620。

製備中間物

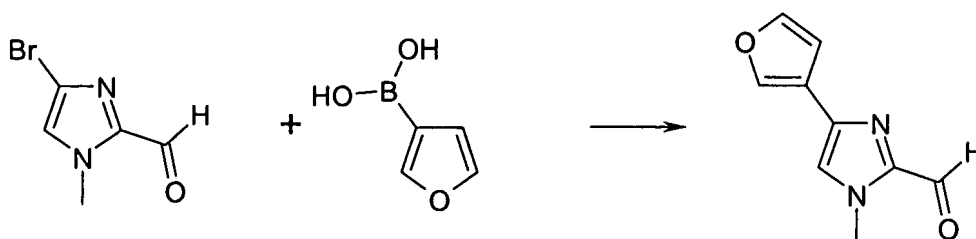
4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛



以 N-溴丁二醯亞胺 (17.8 g, 100 mmol) 處理 1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛 (10 g, 90 mmol) 之去氧 DMF (300 mL) 溶液，且在室溫下攪拌所得溶液 6 天。添加水 (750 mL) 且以 EtOAc (4x200 mL) 萃取所得混合物，經 Na_2SO_4 使經合併之萃取物脫水，過濾且在真空中移除揮發物。藉由矽膠管柱層析 (正庚烷/EtOAc = 4/1) 純化殘餘物，得到呈白色

固體狀之標題化合物 (7.33 g, 40%)。LC-MS: $m/z = 191.2$ (MH^+), $t_R = 0.48$ 分鐘, 方法 A。 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9.62 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)。

4-咪喃-3-基-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛



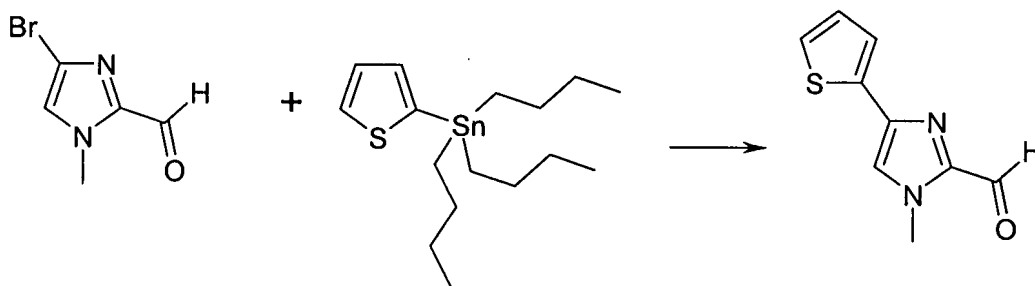
向玻璃小瓶中裝入 4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛 (567 mg, 3.0 mmol)、咪喃-3-硼酸 (504 mg, 4.5 mmol)、1,2-二甲氧基乙烷 (12 mL) 及 1 M 碳酸鈉溶液 (4.5 mL)。藉由氫氣鼓泡通過使漿料去氧, 接著添加肆(三苯膦)鈀(0) (78 mg, 0.0675 mmol) 且密封該容器且升溫至 120°C, 且在此溫度下攪拌 5 小時, 接著在 110°C 下攪拌 12 小時。將 THF (45 mL) 添加至冷卻之混合物中, 接著添加鹽水 (15 mL)。分離有機層且水層以 EtOAc (2×50 mL) 萃取。經 Na_2SO_4 使經合併之萃取物脫水, 過濾且在真空中移除揮發物。藉由矽膠管柱層析 (梯度: 正庚烷/EtOAc = 3/1 至正庚烷/EtOAc = 1/1) 純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (326 mg, 62%)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.82 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.05 (s, 3H)。

類似地製備以下中間物：

1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-甲醛

79%產率， ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.73 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 3.98 (s, 3H)。

1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-甲醛



向玻璃小瓶中裝入 4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛 (1420 mg, 7.5 mmol)、三丁基-(2-噻吩基)-錫烷 (3.50 g, 9.38 mmol)、DMF (15 mL)，且藉由氫氣鼓泡通過使漿料去氧，接著添加肆(三苯膦)鈀(0) (216 mg, 0.1875 mmol) 且密封該容器，且在微波反應器中在 160°C 下加熱 30 分鐘。在真空中移除揮發物，接著依次添加 EtOAc (50 mL)、飽和碳酸氫鈉溶液 (25 mL)。分離有機層且水層以 EtOAc (50 mL) 萃取。經 Na_2SO_4 使經合併之萃取物脫水，過濾且在真空中移除揮發物。藉由矽膠管柱層析 (梯度：正庚烷/EtOAc = 4/1 至 EtOAc 100%) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (730 mg, 51%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.72

(s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 3.95 (s, 3H)。

類似地製備以下中間物：

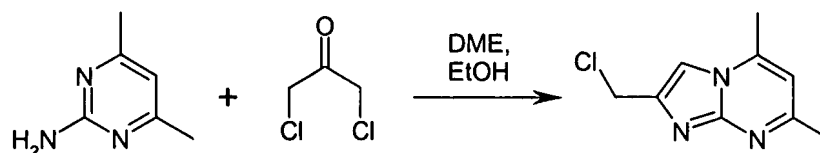
1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-甲醛

50%產率， ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.75 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 3.98 (s, 3H)。

1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-甲醛

38%產率， ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.79 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.52-8.48 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 3.99 (s, 3H)。

2-氯甲基-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶



在 45°C 下攪拌 2-氨基-4,6-二甲基嘧啶 (2.46 g, 20.0 mmol) 及 1,3-二氯-2-丙酮 (2.67 g, 21.0 mmol) 之 1,2-二甲氧乙烷 (20 mL) 溶液隔夜。形成沈澱物，且藉由過濾來收集，接著用乙醇 (15 mL) 回流 2 小時。在冷卻至室溫之後，藉由過濾收集呈白色針狀物之沈澱產物且真空脫水，得到呈其鹽酸鹽形式之純標題化合物 (883 mg, 19%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.84 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

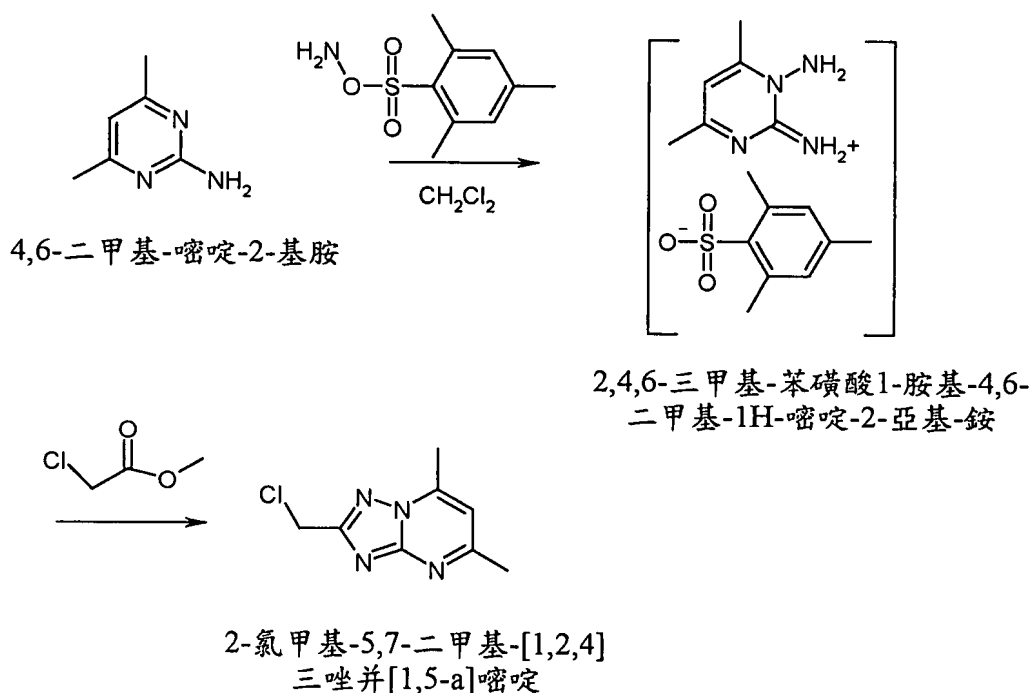
類似地但第一步用 90°C 反應溫度來製備以下中間物：

2-氯甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶鹽酸鹽

62%產率，LC-MS: $m/z = 168.2$ (MH^+), $t_R = 0.13$ 分鐘，

方法 A。

2-氯甲基-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶



在 0°C 下向 4,6-二甲基-嘧啶-2-基胺 (25 g, 200 mmol) 之 400 mL CH_2Cl_2 溶液中逐滴添加羥胺-2,4,6-三甲基-苯磺酸酯 (105 g, 488 mmol) 之 300 mL CH_2Cl_2 溶液，且在 0°C 下攪拌混合物 1 小時且過濾。以 CH_2Cl_2 (100 mL) 洗滌所收集之固體，得到 2,4,6-三甲基-苯磺酸 1-胺基-4,6-二甲基-1H-嘧啶-2-亞基-銨 (40 g, 產率：62%)。

在 50~60°C 下攪拌 2,4,6-三甲基-苯磺酸 1-胺基-4,6-二

甲基-1H-嘧啶-2-亞基-銨 (40 g, 0.1 mol) 及 NaOH (10 g, 0.2 mol) 於 500 mL EtOH 中之混合物歷時 1 小時。添加氯乙酸甲酯 (16.6 g, 0.15 mol) 後, 在回流下攪拌所得混合物歷時 4 小時。在減壓下濃縮後, 殘餘物以水 (1000 mL) 稀釋且以 CH₂Cl₂ (300 mL×3) 萃取。以鹽水 (200 mL) 洗滌經合併之有機層, 經 Na₂SO₄ 脫水, 過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析 (石油醚/EtOAc = 2/1) 純化殘餘物, 以 9% 產率得到 2 g 2-氯甲基-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.55 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H); LC-MS (MH⁺): *m/z* = 196.9, *t_R* (分鐘, 方法 A) = 0.52

類似地製備以下中間物:

7-氯-2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶 (自 6-氯-2,5-二甲基-嘧啶-4-基胺如 Henze 等人, J. Org. Chem 1952, 17, 1320-1327 所述來製備)。3.2% 產率, LC-MS: *m/z* = 231.5 (MH⁺), *t_R* = 1.13 分鐘, 方法 C

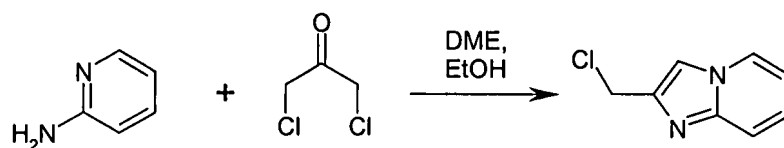
2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]-三唑并[1,5-a]吡啶 (來自 2-胺基-3,6-二甲基吡啶)。60% 產率, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), LC-MS: *m/z* = 196.9 (MH⁺), *t_R* = 0.64 分鐘, 方法 A

2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (來自 6-氯-5-乙基-2-甲基-嘧啶-4-基胺)。21% 產率, LC-MS: *m/z* = 245.0 (MH⁺), *t_R* = 0.72 分鐘, 方法 A

2-氯甲基-8-甲氧基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

(來自 3-甲氧基-6-甲基-吡啶-2-基胺)。64%， ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.11-7.08 (d, 1H), 7.01-6.98 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)

2-氯甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶



使用 Vanelle 等人, *Tetrahedron* 1991, 47, 5173-5184 之方法。向 1,3-二氯-2-丙酮 (2.69 g, 21.2 mmol) 之 1,2-二甲氧乙烷 (5 mL) 溶液中添加 2-氨基吡啶且在室溫下攪拌混合物 2 小時。在此期間，形成濃稠沈澱物，且藉由過濾來收集。在純乙醇中回流該沈澱物 2 小時，之後藉由蒸發移除揮發物。將殘餘物溶解於水 (30 mL) 中且添加固體狀 NaHCO_3 以中和混合物。形成白色沈澱物，且此藉由過濾來收集，以水洗滌且真空脫水，得到呈乳白色固體狀之純標題化合物 (1.43 g, 42%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H)。

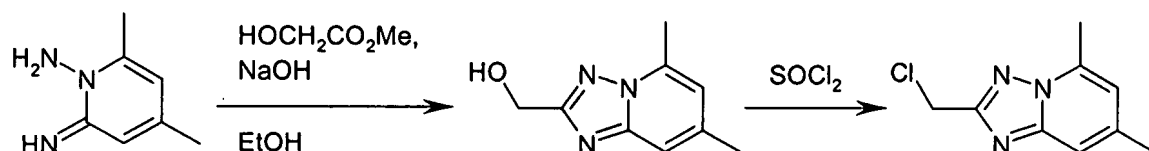
類似地製備以下中間物：

2-氯甲基-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶

53%產率， ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (d, $J =$

6.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.97 (dt, $J = 7.0$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)。

2-氯甲基-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



向 0.79 g 氫氧化鈉之乙醇 (20 mL) 溶液中添加 2-亞胺基-4,6-二甲基-2H-吡啶-1-基胺 (1.7 g, 0.012 mol; 藉由 HPLC 純化中間物 10 獲得)。在 50-60°C 下攪拌 1 小時後，添加乙醇酸甲酯 (1.4 g, 0.016 mol)，且在回流下攪拌所得混合物 6 小時。在減壓下移除溶劑後，藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物，得到 (5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-甲醇 (0.2 g, 10%)； $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.39 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.38 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。在室溫下攪拌此化合物 (31 mg, 0.175 mmol) 及 SOCl_2 (10 mL) 於無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 中之混合物歷時 2 小時。在真空下蒸發溶劑及過量 SOCl_2 ，得到呈粗產物之標題化合物，其未經純化或特性化便用於製備最終化合物。

以下化合物在此項技術中已知：

2-氯甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑 (JP 59176277)。

1-甲基-1,3-二氫-苯并咪唑-2-硫酮 (Wilde 等人, *Bioorg.*

Med. Chem. Lett. **1995**, *5*, 167-172)。

1-苯基-1,3-二氫-苯并咪唑-2-硫酮 (Kidwai 等人, *J. Korean Chem. Soc.* **2005**, *49*, 288-291)。

[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-硫酮 (Brown 等人, *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 397-404)。

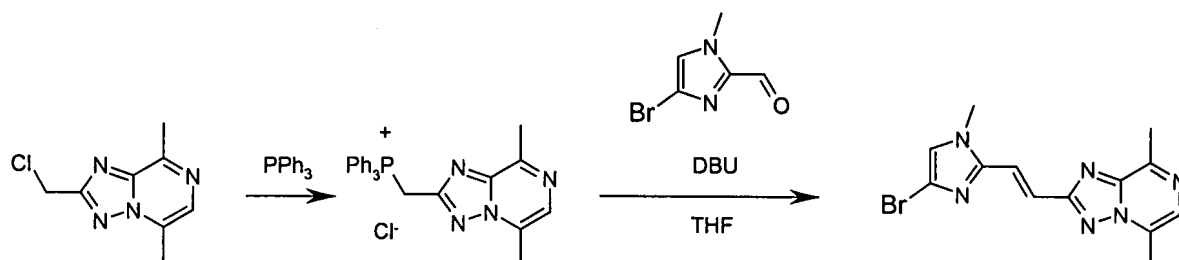
1,3-二氫-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫酮 (Yutilov 等人, *Khim. Geter. Soedin.* **1988**, 799-804)。

吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基-甲醇 (Tsuchiya, T.; Sashida, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1109-1110; Tsuchiya, T.; Sashida, H; Konoshita, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4568-4572)。

製備本發明之化合物

實施例 1

反式 5,8-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-溴-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



在回流下加熱 2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.351 g, 6.87 mmol) 及三苯膦 (1.80 g, 6.87 mmol) 之 150 mL 乙腈溶液歷時 12 小時。在真空中移除溶

劑且將殘餘物於乙醚中調漿，過濾及脫水，得到呈灰白色固體狀之氯化(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-三苯基-磷(2.412 g, 74.9%)。LC-MS: $m/z = 423.2$ ($[M-C1]^+$), $t_R = 0.86$ 分鐘，方法 A。

在氬氣下將 4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(930 mg, 4.92 mmol)之無水 THF 溶液添加至氯化(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-三苯基-磷(2.26 g, 4.92 mmol)中且添加 1,8-二氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(736 μ l, 4.92 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 12 小時。依次添加水(50 mL)、EtOAc(50 mL)。過濾沈澱之固體，以少量 EtOAc 洗滌且在 40°C 下脫水 12 小時，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.36 g, 83%)。LC-MS: $m/z = 333.1$ (MH^+), $t_R = 1.18$ 分鐘，方法 C。

類似地製備以下化合物：

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噁吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶(來自氯化(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基)-三苯基-磷及 1-甲基-4-噁吩-3-基-1H-咪唑-2-甲醛)。38%產率，LC-MS (MH^+): $m/z = 336.5$, t_R (分鐘，方法 A) = 0.49

2-{2-[4-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶(來自氯化(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基)-三苯基-磷及 4-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-甲醛)。78%產率，LCMS (MH^+): $m/z = 450.0$, t_R (分鐘，方法 A) = 0.66

5-甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-
 乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(來自氯化(5-甲基-[1,2,4]
 三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-三苯基-磷及 1-甲基-4-噻吩
 -2-基-1H-咪唑-2-甲醛)。62%產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 322.1$,
 t_R (分鐘, 方法 A) = 0.66

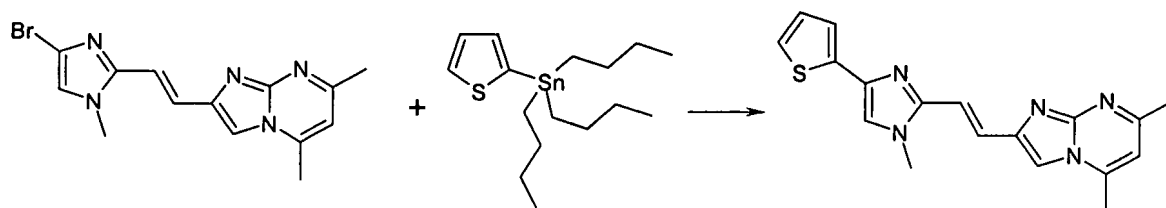
8-甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-
 乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(來自氯化(8-甲基-[1,2,4]
 三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-三苯基-磷及 1-甲基-4-噻吩
 -2-基-1H-咪唑-2-甲醛)。62%產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 322.1$,
 t_R (分鐘, 方法 A) = 0.65

2-[(E)-2-(1-乙基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-
 乙烯基]-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(來自氯化(8-甲基
 -[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-三苯基-磷及 1-乙基
 -4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-甲醛)。61%產率, LCMS (MH⁺): m/z
 = 331.4, t_R (分鐘, 方法 A) = 0.59

8-甲基-2-[(E)-2-(1-丙基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-
 乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(來自氯化(8-甲基-[1,2,4]
 三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-三苯基-磷及 1-丙基-4-吡啶
 -3-基-1H-咪唑-2-甲醛)。57%產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 345.4$,
 t_R (分鐘, 方法 A) = 0.67

實施例 2

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-
 乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶



向玻璃小瓶中裝入 2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (150 mg, 0.45 mmol)、三丁基-(2-噻吩基)-錫烷 (226 μ L, 0.67 mmol)、DMF (4 mL)，且藉由氫氣鼓泡通過使漿料去氧，接著添加肆(三苯膦)鈾(0) (26 mg, 0.05 mmol)，且密封該容器，且在微波反應器中在 160°C 下加熱 30 分鐘。依次添加 THF (15 mL)、飽和碳酸氫鈉溶液 (25 mL)。分離有機層且水層以 THF (15 mL) 萃取。經 Na₂SO₄ 使經合併之萃取物脫水，過濾且在真空中移除揮發物。藉由矽膠管柱層析 (EtOAc:Et₃N, 95:5) 純化殘餘物，得到呈淺褐色固體狀之標題化合物 (60 mg, 40%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。LCMS (MH⁺): m/z = 336.4, t_R (分鐘, 方法 A) = 0.51

類似地製備以下中間物：

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-吡啶-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶(來自 2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶及 2-(三

丁基錫烷基)吡啶)。8.4%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 332.0$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.30

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶(來自2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶及三丁基-(3-吡啶基)-錫烷)。8.4%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 331.2$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.26

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-吡啶-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶(來自2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶及2-三丁基錫烷基吡啶)。8.4%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 331.2$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.28

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶(來自2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶及4-三丁基錫烷基吡啶)。8.4%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 331.2$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.28

2-[(E)-2-(4-呋喃-2-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶(來自2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶及2-三丁基錫烷基呋喃)。8.7%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 320.2$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.33

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶(來自2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-

咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶及 5-三丁基錫烷基噻唑)。21%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 337.0$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.31

2-{(E)-2-[4-呋喃-2-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (來自 2-{(E)-2-[4-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及 2-三丁基錫烷基呋喃)。29%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 422.1$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.75

2-{(E)-2-[4-噻唑-5-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (來自 2-{(E)-2-[4-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及 5-三丁基錫烷基噻唑)。35%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 453.1$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.64

8-甲氧基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (來自 2-[(E)-2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及 5-三丁基錫烷基噻唑)。41%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 339.0$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.37

8-氟-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (來自 2-[(E)-2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及 5-三丁基錫烷基噻唑)。40%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 327.2$,

t_R (分鐘, 方法 B) = 0.56

8-甲氧基-2-[(E)-2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (來自 2-[(E)-2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及 5-甲基-2-三丁基錫烷基咪唑)。47%產率, LCMS (MH^+): $m/z = 336.4$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.47

8-甲氧基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (來自 2-[(E)-2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及三丁基-(2-噻吩基)錫烷)。50%產率, LCMS (MH^+): $m/z = 338.1$ t_R (分鐘, 方法 B) = 0.46

8-甲氧基-5-甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (來自 2-[(E)-2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-8-甲氧基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及三丁基-(2-噻吩基)錫烷)。58%產率, LCMS (MH^+): $m/z = 352.5$ t_R (分鐘, 方法 B) = 0.74

5,7-二甲基-2-[(E)-2-[4-噻吩-2-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (來自 2-[(E)-2-[4-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及三丁基-(2-噻吩基)錫烷)。61%產率, LCMS (MH^+): $m/z = 452.1$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.68

8-氟-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙
烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(來自 2-[(E)-2-(4-溴-1-甲基
-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及
三丁基-(2-噻吩基)錫烷)。78%產率，LCMS (MH⁺): $m/z =$
326.4, t_R (分鐘，方法 B) = 0.64

8-氟-2-[(E)-2-[1-甲基-4-(5-甲基-呋喃-2-基)-1H-咪唑
-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(來自 2-[(E)-2-(4-
溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]
吡啶及 5-甲基-(2-三丁基錫烷基)呋喃)。93%產率，LCMS
(MH⁺): $m/z = 324.3$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.68

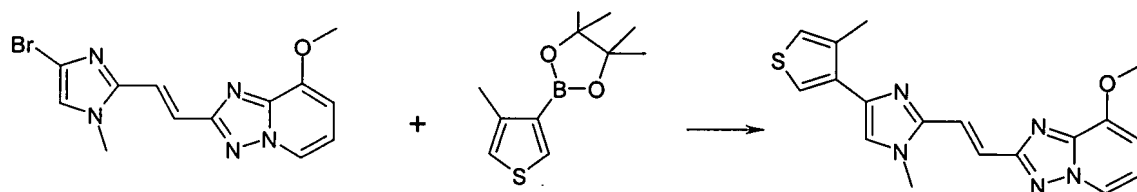
5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-
基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶(來自 2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-
咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶及 4-三
丁基錫烷基噻唑)。8%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 337.0$, t_R (分
鐘，方法 B) = 0.30

5-甲基-2-[(E)-2-[4-(5-甲基-呋喃-2-基)-1-(2-三甲基矽
烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并
[1,5-a]吡啶(來自 2-[(E)-2-[4-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧
基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并
[1,5-a]吡啶及 5-甲基-(2-三丁基錫烷基)呋喃)。5%產率，
LCMS (MH⁺): $m/z = 436.2$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.77

實施例 3

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-

乙 烯 基]-咪 唑 并 [1,2-a] 嘧 啶



向玻璃小瓶中裝入 2-[(E)-2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙 烯 基]-8-甲 氧 基-[1,2,4]三 唑 并 [1,5-a]吡 啶 (67 mg, 0.20 mmol)、4-甲 基-3-(4,4,5,5-四 甲 基-1,3,2-二 氧 硼 啉-2-基)噻 吩 (67 mg, 0.30 mmol)、1,2-二 甲 氧 乙 烷 (0.8 mL)、1 M 碳 酸 鈉 之 水 (0.3 mL) 溶 液，且 藉 由 氫 氣 鼓 泡 通 過 使 漿 料 去 氧，接 著 添 加 肆 (三 苯 膦) 鈰 (0) (5.2 mg, 0.0045 mmol)，且 密 封 該 容 器，且 在 微 波 反 應 器 中 在 110°C 下 加 熱 12 小 時。依 次 添 加 EtOAc (3 mL)、鹽 水 溶 液 (2 mL)。分 離 有 機 層 且 在 真 空 中 移 除 揮 發 物。藉 由 製 備 型 LC-MS 純 化 殘 餘 物，得 到 標 題 化 合 物 (7 mg, 10%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.51-8.49 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。LCMS (MH⁺): *m/z* = 352.1, *t_R* (分 鐘，方 法 B) = 0.46

類 似 地 製 備 以 下 中 間 物：

2-[(E)-2-(4-咪 喃-3-基-1-甲 基-1H-咪 唑-2-基)-乙 烯 基]-5,7-二 甲 基-咪 唑 并 [1,2-a]嘧 啶 (來 自 2-[2-(4-溴-1-甲 基-1H-咪 唑-2-基)-乙 烯 基]-5,7-二 甲 基-咪 唑 并 [1,2-a]嘧 啶、咪 喃-3-硼 酸 及 [1,1'-雙 (二 苯 膦 基)-二 茂 鐵]二 氯 鈰 (II)，與 二 氯

甲烷錯合)。6.3%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 319.9$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.32

5,7-二甲基-2-{(E)-2-[1-甲基-4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (來自 2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶、1-甲基-1h-吡唑-5-硼酸四甲基乙二醇酯及 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯-鈣(II)，與二氯甲烷錯合)。12%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 334.1$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.30

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-嘧啶-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (來自 2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶、嘧啶-5-硼酸及 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)，與二氯甲烷錯合)。14%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 331.9$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.29

5,7-二甲基-2-{(E)-2-[1-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (來自 2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1h-吡唑及 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]-二氯鈣(II)，與二氯甲烷錯合)。18%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 334.0$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.29

2-[(E)-2-(4-咪喃-3-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (來自 2-[(E)-2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并

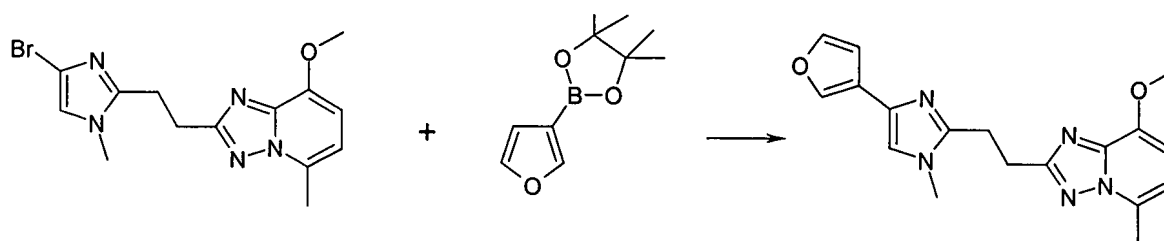
[1,5-a]吡啶及咪喃-3-硼酸)。29%產率，LCMS (MH⁺): m/z = 322.4, t_R (分鐘，方法 B) = 0.31

5-甲基-2-[(E)-2-[4-噻吩-3-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (來自 2-[(E)-2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及 3-噻吩基硼酸)。69%產率，LCMS (MH⁺): m/z = 338.1, t_R (分鐘，方法 B) = 0.43

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶(來自 2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶、3-噻吩基硼酸及 [1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]-二氯鈣(II)，與二氯甲烷錯合)。10%產率，LCMS (MH⁺): m/z = 336.1, t_R (分鐘，方法 B) = 0.35

實施例 4

2-[2-(4-咪喃-3-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-8-甲氧基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



向玻璃小瓶中裝入 2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-8-甲氧基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (70 mg，

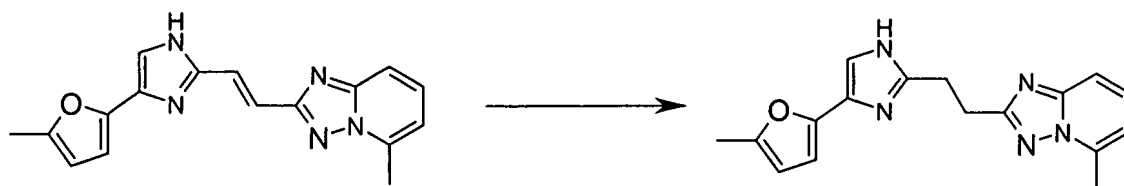
0.20 mmol)、咪喃-3-硼酸 (33.6 mg, 0.30 mmol)、1,2-二甲氧乙烷 (0.8 mL)、1 M 碳酸鈉之水 (0.3 mL) 溶液，且藉由氫氣鼓泡通過使漿料去氧，接著添加肆(三苯膦)鈀(0) (5.2 mg, 0.0045 mmol)，且密封該容器，且在 110°C 下加熱 12 小時。依次添加 EtOAc (3 mL)、鹽水溶液 (2 mL)。分離有機層且在真空中移除揮發物。藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH) 純化殘餘物，得到標題化合物 (10 mg, 10%)。LCMS (MH⁺): $m/z = 338.1$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.41

類似地製備以下化合物：

8-甲氧基-5-甲基-2-{2-[1-甲基-4-(4-甲基-噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (來自 2-[2-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-8-甲氧基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及 4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩)。70% 產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 368.3$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.80

實施例 5

5-甲基-2-{2-[4-(5-甲基-咪喃-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



向 5-甲基-2-{(E)-2-[4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (20 mg, 0.07 mmol) 之甲醇 (20 mL) 溶液中添加 10% 鈦/碳 (20 mg)。在 3 巴氬氣氛圍下震盪反應液隔夜。過濾及蒸發揮發物得到該標題化合物 (6 mg, 30%)。LC-MS: $m/z = 308.3$ (MH^+), $t_R = 0.41$ 分鐘, 方法 A。

類似地製備以下化合物：

5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (藉由製備型 LC-MS 純化)。32% 產率, LCMS (MH^+): $m/z = 338.7$, t_R (分鐘, 方法 A) = 0.35

5-甲基-2-[2-(4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH) 純化)。6% 產率, LCMS (MH^+): $m/z = 310.2$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.39

8-甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH 純化)。26% 產率, LCMS (MH^+): $m/z = 339.9$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.40

8-甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH) 純化)。8.5% 產率, LCMS (MH^+): $m/z = 339.9$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.41

8-甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由矽膠管柱層析 (梯度

100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH) 純化)。36%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 340.9$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.31

8-甲氧基-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH) 純化)。40%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 338.1$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.42

8-甲氧基-2-{2-[1-甲基-4-(4-甲基-噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH) 純化)。8.5%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 354.2$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.45

8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH) 純化)。29%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 340.3$, t_R (分鐘，方法 C) = 0.77

8-甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 90:5:5 EtOAc:MeOH:Et₃N) 純化)。58%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 310.5$, t_R (分鐘，方法 A) = 0.57

8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由製備型 LC-MS 純化)。18%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 354.5$, t_R (分鐘，方法 A) = 0.66

8-氟-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由製備型 LC-MS 純化)。

3.1%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 328.4$, t_R (分鐘，方法 A) = 0.54

8-氟-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由製備型 LC-MS 純化)。4.9%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 326.3$, t_R (分鐘，方法 A) = 0.60

8-甲基-2-[2-(4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH) 純化)。38%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 305.3$, t_R (分鐘，方法 A) = 0.32

5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由矽膠管柱層析 (100% EtOAc) 純化)。46%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 324.4$, t_R (分鐘，方法 A) = 0.57

8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由矽膠管柱層析 (100% EtOAc) 純化)。38%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 324.3$, t_R (分鐘，方法 A) = 0.57

以類似方式製造以下化合物：

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-4-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 LC-MS: $m/z = 340,1$ (MH⁺), $t_R = 1,29$ 分鐘 (方法 C)。

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-4-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 LC-MS: $m/z = 339,1$ (MH⁺),

tR = ,40 分鐘 (方法 C)。

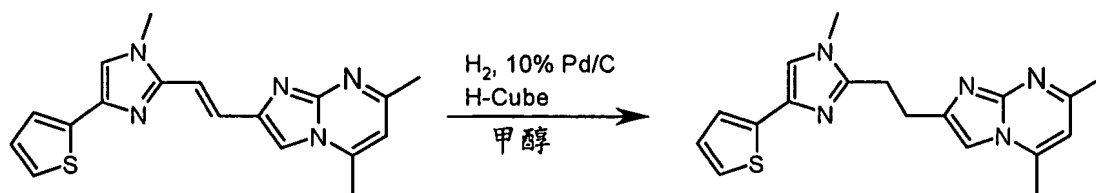
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻啉-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉 LC-MS: m/z = 335,1 (MH+), tR = 0,44 分鐘 (方法 C)。

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉 LC-MS: m/z = 335,2 (MH+), tR = 0,52 分鐘 (方法 C)。

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉 LC-MS: m/z = 334,2s (MH+), tR = 0,55 分鐘 (方法 C)。

實施例 6

5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶



使 5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (40 mg, 0.083 mmol) 之甲醇 (2 mL) 溶液在 1 mL/min 之流動速率下經由 40°C 內部溫度及 30 巴氫壓之 10% Pd/C (THS01111) 之小濾筒通過 H-Cube® 連續流氫化反應器 (H-Cube® Continuous-flow Hydrogenation Reactor) (ThalesNano)。蒸發揮發物得到標

題化合物 (11.6 mg , 41%) 。 LC-MS: $m/z = 338.6$ (MH^+), $t_R = 0.69$ 分鐘 , 方法 A 。

類似地製備以下化合物 :

5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (H-Cube®條件 : 1 毫升/分鐘 , 25 °C , 1 巴氬壓) 。 1.3% 產率 , LCMS (MH^+): $m/z = 338.7$, t_R (分鐘 , 方法 A) = 0.33

5,7-二甲基-2-{2-[4-噻吩-2-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (H-Cube®條件 : 1 毫升/分鐘 , 40 °C , 30 巴氬壓) 。 56% 產率 , LCMS (MH^+): $m/z = 452.2$, t_R (分鐘 , 方法 B) = 0.67

5-甲基-2-[2-(1-丙基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件 : 1 毫升/分鐘 , 30 °C , 30 巴氬壓) 。 85% 產率 , LCMS (MH^+): $m/z = 347.1$, t_R (分鐘 , 方法 A) = 0.51

5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件 : 1 毫升/分鐘 , 30 °C , 30 巴氬壓) (藉由矽膠管柱層析 (100% EtOAc) 純化) 。 44% 產率 , LCMS (MH^+): $m/z = 318.9$, t_R (分鐘 , 方法 B) = 0.29

8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件 : 1 毫升/分鐘 , 30 °C , 30 巴氬壓) (藉由矽膠管柱層析 (100% EtOAc) 純化) 。 48% 產率 , LCMS (MH^+): $m/z = 319.2$, t_R (分鐘 , 方法

A) =0.35

8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件: 1 毫升/分鐘, 30°C, 30 巴氬壓) (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 90:5:5 EtOAc:MeOH:Et₃N) 純化)。51% 產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 325.5$, t_R (分鐘, 方法 A) =0.41

5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件: 1 毫升/分鐘, 30°C, 30 巴氬壓) (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 90:5:5 EtOAc:MeOH:Et₃N) 純化)。59% 產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 325.1$, t_R (分鐘, 方法 A) =0.40

8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件: 1 毫升/分鐘, 30°C, 30 巴氬壓)。21% 產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 355.4$, t_R (分鐘, 方法 C) =0.53

8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件: 1 毫升/分鐘, 30°C, 30 巴氬壓) (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 90:5:5 EtOAc:MeOH:Et₃N) 純化)。32% 產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 349.1$, t_R (分鐘, 方法 C) =0.48

8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件: 1 毫升/分鐘, 30°C, 30 巴氬壓) (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 90:5:5 EtOAc:MeOH:Et₃N) 純化)。14% 產率, LCMS

(MH⁺): $m/z = 354.5$, t_R (分鐘, 方法 C) = 0.75

5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶 (H-Cube®條件: 1 毫升/分鐘, 25°C, 1 巴氬壓)。35%產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 339.5$, t_R (分鐘, 方法 C) = 0.55

5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶 (H-Cube®條件: 1 毫升/分鐘, 30°C, 30 巴氬壓)。55%產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 334.4$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.38

5,8-二甲基-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件: 2 毫升/分鐘, 25°C, 1 巴氬壓)。12%產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 337.6$, t_R (分鐘, 方法 C) = 0.67

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶 (來自 7-氯-5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶) (H-Cube®條件: 1 毫升/分鐘, 25°C, 1 巴氬壓) 且藉由製備型 LC-MS 純化。2.6%產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 340.4$, t_R (分鐘, 方法 C) = 0.55

5,8-二甲基-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件: 2 毫升/分鐘, 20°C, 1 巴氬壓) (藉由矽膠管柱層析 (梯度 1:1 EtOAc:庚烷至 100% EtOAc) 純化)。11.2%產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 336.5$, t_R (分鐘, 方法 C) = 0.82

5,7-二甲基-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶 (H-Cube®條件: 2 毫升/分鐘, 25°C, 1 巴氬壓) 且藉由製備型 LC-MS 純化。55%產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 337.6$, t_R (分鐘, 方法 C) = 0.61

8-甲氧基-5-甲基-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-furan-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶 (H-Cube®條件: 1.5 毫升/分鐘, 20°C, 1 巴氬壓) (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 95:5 EtOAc:MeOH) 純化)。7%產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 352.6$, t_R (分鐘, 方法 C) = 0.79

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶 (H-Cube®條件: 1 毫升/分鐘, 20°C, 1 巴氬壓) (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 95:5 EtOAc:MeOH) 純化)。30%產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 338.7$, t_R (分鐘, 方法 C) = 0.79

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件: 1.5 毫升/分鐘, 20°C, 1 巴氬壓)。31%產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 338.9$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.39

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶 (H-Cube®條件: 1 毫升/分鐘, 20°C, 1 巴氬壓)。54%產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 339.6$, t_R (分鐘, 方法 C) = 0.70

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-2-基-1H-咪唑-2-基)-

乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件：1 毫升/分鐘，20°C，1 巴氬壓)。35%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 340.3$, t_R (分鐘，方法 C) = 0.55

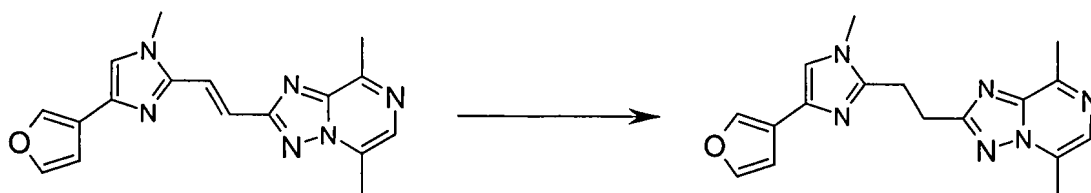
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件：1 毫升/分鐘，20°C，1 巴氬壓)。40%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 333.2$, t_R (分鐘，方法 C) = 0.52

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件：1 毫升/分鐘，20°C，1 巴氬壓)。50%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 334.5$, t_R (分鐘，方法 C) = 0.35

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (H-Cube®條件：1 毫升/分鐘，20°C，1 巴氬壓)。65%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 340.3$, t_R (分鐘，方法 C) = 0.39

實施例 7

2-[2-(4-呋喃-3-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

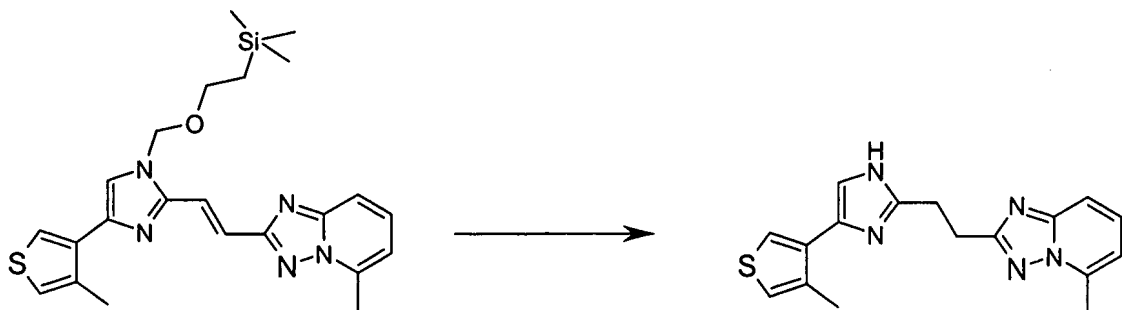


向 2-[(E)-2-(4-呋喃-3-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙

基]-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (170 mg, 0.53 mmol) 之 DMF (13 mL) 溶液中添加對甲苯磺醯基醯肼 (300 mg, 1.6 mmol)。在 120°C 下攪拌反應液 8 小時。在真空中移除揮發物且將殘餘物溶解於 EtOAc (50 mL) 中，以飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水溶液洗滌，且脫水 (MgSO₄)。過濾，蒸發揮發物且藉由矽膠管柱層析 (100% EtOAc) 純化得到標題化合物 (126 mg, 74%)。LC-MS: $m/z = 323.3$ (MH⁺), $t_R = 0.48$ 分鐘，方法 C。

實施例 8

5-甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



向 5-甲基-2-[(E)-2-[4-(4-甲基-噻吩-3-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (130 mg, 0.29 mmol) 之 1,2-二氯乙烷 (2 mL) 溶液中添加三氟乙酸 (5 mL)。在氫氣氛圍下震盪反應液 96 小時。在真空中移除揮發物且將殘餘物溶解於甲醇 (15 mL) 中，接著添加 10% 鈦/碳 (60 mg)。在 3 巴氫氣氛圍下震盪

反應液隔夜。過濾，蒸發揮發物且藉由矽膠管柱層析（梯度 100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH）純化得到標題化合物（27 mg，29%）。LC-MS: $m/z = 324.1$ (MH^+), $t_R = 0.44$ 分鐘，方法 B。

類似地製備以下化合物：

5-甲基-2-[2-(4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。40%產率，LCMS (MH^+): $m/z = 305.2$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.26

5-甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶（如實施例 5 中還原中間物烯烴）。（H-Cube®條件：1 毫升/分鐘，30°C，30 巴氬壓）。65%產率，LCMS (MH^+): $m/z = 310.3$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.44

2-[2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-1H-咪唑，（藉由矽膠管柱層析（梯度 100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH）純化）。15%產率，LCMS (MH^+): $m/z = 326.3$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.39

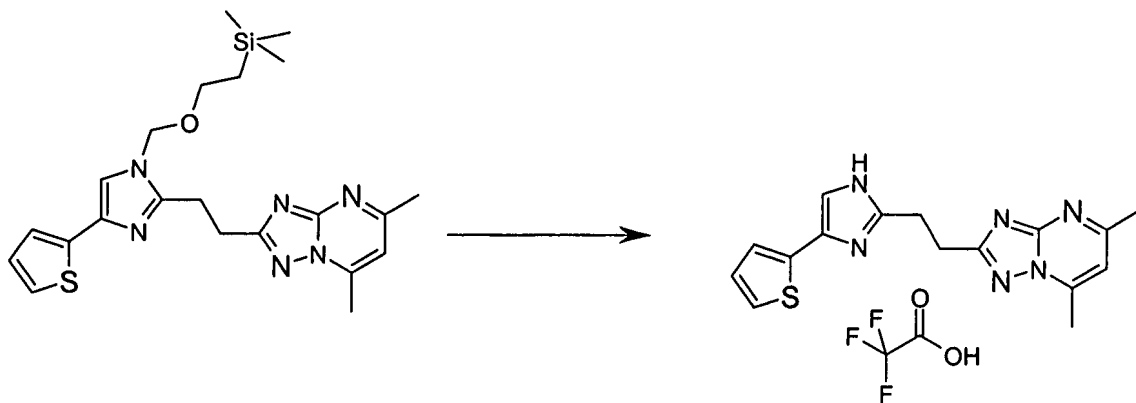
8-甲氧基-2-{2-[4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶（藉由矽膠管柱層析（梯度 100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH）純化）。18%產率，LCMS (MH^+): $m/z = 324.1$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.41

2-[2-(8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻唑-5-基-1H-咪唑（藉由矽膠管柱層析（梯度 100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH）純化）。52%產率，LCMS (MH^+): $m/z = 327.3$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.30

8-甲氧基-2-[2-(4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (藉由矽膠管柱層析 (梯度 100% EtOAc 至 7:3 EtOAc:MeOH) 純化)。22% 產率, LCMS (MH^+): $m/z = 321.3$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.27

實施例 9

5,7-二甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶三氟乙酸 (TFA) 鹽

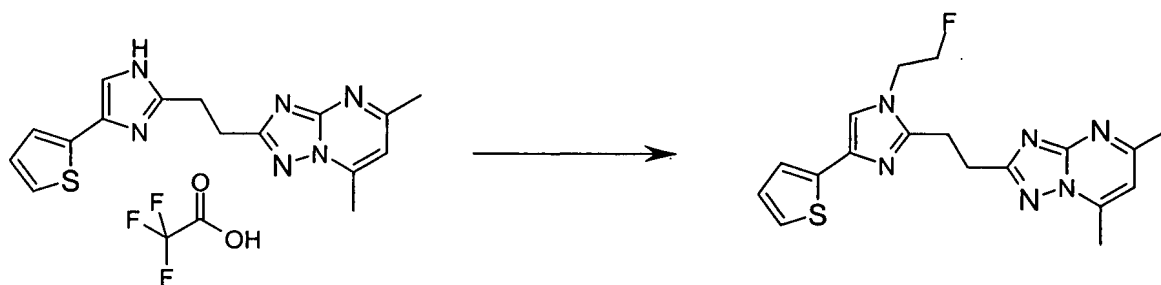


向 5,7-二甲基-2-{2-[4-噻吩-2-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (360 mg, 0.79 mmol) 之 DCM (4.5 mL) 溶液中添加三氟乙酸 (4.5 mL)。在氬氣氛圍下震盪反應液 16 小時。在真空中移除揮發物, 得到呈 TFA 鹽形式之標題化合物。LC-MS: $m/z = 324.5$ (MH^+), $t_R = 0.33$ 分鐘, 方法 A。

實施例 10

2-{2-[1-(2-氟-乙基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-5,7-

二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶



向 5,7-二甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶 TFA 鹽 (10.9 mg, 0.025 mmol) 之 DMF (6 mL) 溶液中添加氫化鈉 (60% 於礦物油中, 7.0 mg, 0.175 mmol), 將反應容器加蓋且在室溫下攪拌 5 分鐘。添加 1-溴-2-氟乙烷 (4.76 mg, 0.0375 mmol) 且在氫氣氛圍下在室溫下震盪反應液 30 分鐘, 接著在 70°C 下震盪 30 分鐘。向冷卻之反應液中添加甲醇 (100 μ L) 且對溶液進行製備型 LC-MS 純化, 得到標題化合物。39% 產率, LC-MS: m/z = 370.2 (MH^+), t_R = 0.43 分鐘, 方法 A。

類似地製備以下化合物:

5,7-二甲基-2-{2-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-咪唑并[1,2-a]嘧啶。26% 產率, LCMS (MH^+): m/z = 437.5, t_R (分鐘, 方法 A) = 0.36

(S)-2-{2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-1-醇。10.5% 產率, LCMS (MH^+): m/z = 382.0, t_R (分鐘, 方法 A) = 0.29

1-{2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-

噻吩-2-基-咪唑-1-基}-3-甲氧基-丙-2-醇。27%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 412.1$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.32

5,7-二甲基-2-[2-(1-丙基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶。16%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 365.6$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.36

2-[2-(1-異丙基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶。19%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 365.7$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.36

2-[2-(1-環戊基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶。24%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 392.0$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.45

5,7-二甲基-2-{2-[1-(3-甲基-丁基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-咪唑并[1,2-a]嘧啶。24%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 393.8$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.49

2-[2-(1-異丁基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶。29%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 379.9$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.41

2-{2-[1-(2-甲氧基-乙基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶。11%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 382.0$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.32

1-{2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-3-氟-丙-2-醇 (在 170°C 下加熱 30 分鐘，接著在 190°C 下加熱 30 分鐘)。10%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 399.8$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.31

2-{2-[1-(2-甲氧基-乙基)-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (在 190°C 下加熱 30 分鐘)。37%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 383.0$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.31

1-{2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻唑-5-基-咪唑-1-基}-3-甲氧基-丙-2-醇 (在 130°C 下加熱 30 分鐘)。19%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 413.3$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.29

1-(4-氯-苯基)-2-{2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻唑-5-基-咪唑-1-基}-乙醇 (在 190°C 下加熱 30 分鐘)。23%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 479.0$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.43

(R)-2-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-1-醇 (在 190°C 下加熱 30 分鐘)。14%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 367.9$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.41

(S)-2-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-1-醇 (在 190°C 下加熱 30 分鐘)。11%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 367.8$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.41

1-甲氧基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇 (在 190°C 下加熱 30 分鐘)。5%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 397.8$, t_R (分鐘，方法 B) = 0.47

8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-丙基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (使用碳酸鉀作為鹼及 DMSO 作為溶劑(在 65°C 下加熱 30 分鐘))。20% 產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 382.3$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.54

8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-丙-2-炔基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (使用碳酸鉀作為鹼及 DMSO 作為溶劑(在室溫下攪拌 2 小時))。15% 產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 378.6$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.50

4-{2-[2-(8-甲氧基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丁腈 (使用碳酸鉀作為鹼及 DMSO 作為溶劑(在 85°C 下加熱 45 分鐘))。10% 產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 407.2$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.48

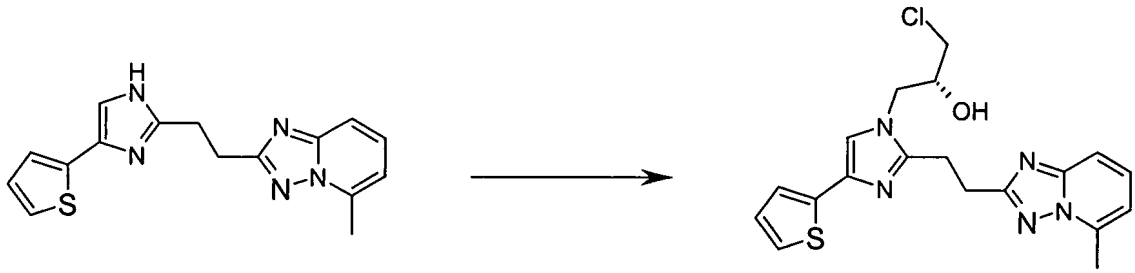
8-甲氧基-5-甲基-2-{2-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (使用碳酸鉀作為鹼及 DMSO 作為溶劑(在 130°C 下加熱 30 分鐘))。5% 產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 453.1$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.39

1-甲氧基-3-{2-[2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇 (在 200°C 下加熱 15 分鐘)。36% 產率, LCMS (MH⁺): $m/z = 310.5$, t_R (分鐘, 方法 A) = 0.63

實施例 11

(R)-1-氯-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-

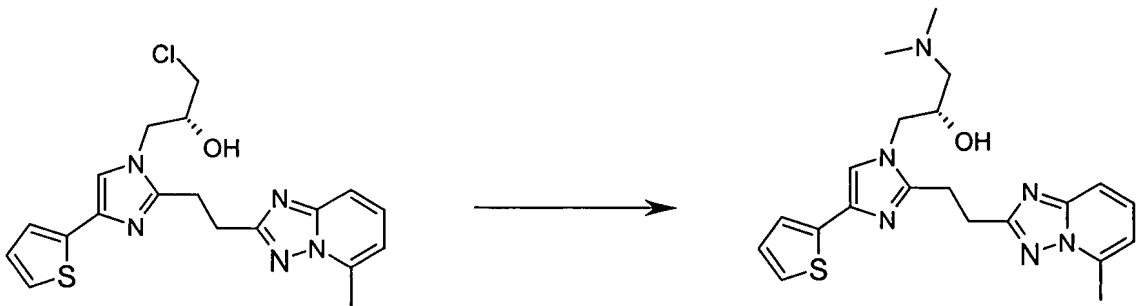
乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇



向 5-甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (48 mg, 0.16 mmol) 之 1,2-二氯乙烷 (1.5 mL) 溶液中添加 (R)-(-)-表氯醇 (80 μ l, 1.00 mmol), 將反應容器加蓋且在 100°C 下攪拌 16 小時。在真空中移除揮發物且藉由製備型 LC-MS 純化殘餘物, 得到標題化合物。6% 產率, LC-MS: $m/z = 402.1$ (MH^+), $t_R = 0.49$ 分鐘, 方法 B。

實施例 12

(S)-1-二甲胺基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇



向(R)-1-氯-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噁吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇(2 mg, 0.005 mmol)之DMSO(0.5 mL)溶液中添加2 M二甲胺之甲醇(100 μ l, 0.2 mmol)溶液, 將反應容器加蓋且在100°C下攪拌30分鐘。在真空中移除揮發物且藉由製備型LC-MS純化殘餘物, 得到標題化合物。100%產率, LC-MS: m/z = 411.4 (MH^+), t_R = 0.33 分鐘, 方法 B.

類似地製備以下化合物:

(S)-1-甲胺基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噁吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇。30%產率, LCMS (MH^+): m/z = 397.4, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.33

(S)-1-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噁吩-2-基-咪唑-1-基}-3-吡咯啶-1-基-丙-2-醇。90%產率, LCMS (MH^+): m/z = 437.6, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.35

(S)-1-[(2-羥基-乙基)-甲基-胺基]-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噁吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇。40%產率, LCMS (MH^+): m/z = 441.7, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.33

(S)-1-異丙胺基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噁吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇。70%產率, LCMS (MH^+): m/z = 425.1, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.36

(S)-1-二乙胺基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噁吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇。30%產率, LCMS (MH^+): m/z = 439.5, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.35

(S)-1-乙胺基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇。50%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 411.5$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.34

(S)-1-(2-羥基-乙胺基)-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇。80%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 427.3$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.33

3-(((S)-2-羥基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙基)-甲基-胺基]-丙腈。10%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 450.1$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.34

(S)-1-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-3-嗎啉-4-基-丙-2-醇。20%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 453.2$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.35

(((S)-2-羥基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙基)-甲基-胺基]-乙腈。30%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 435.2$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.36

(S)-1-(異丙基-甲基-胺基)-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇。20%產率，LCMS (MH⁺): $m/z = 439.5$, t_R (分鐘, 方法 B) = 0.36

藥理學測試

PDE10A 酵素

以許多適用於 PDE 檢定之方式製備活性 PDE10A 酵素 (Loughney, K. 等人, *Gene* 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. 等人, *Eur J Biochem.* 1999, 266, 1118-1127 及 Soderling, S. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 7071-7076)。PDE10A 可表現為全長蛋白質或截短蛋白質, 前提為其表現催化域。PDE10A 可在不同細胞類型 (例如昆蟲細胞或大腸桿菌 (*E. coli*)) 中製備。獲得催化活性 PDE10A 之方法的實施例如下: 自全人腦全 RNA (total human brain total RNA) 藉由標準 RT-PCR 擴增人類 PDE10A 之催化域 (具有寄存編號 NP 006652 之序列的胺基酸 440-779) 且將其選殖於 pET28a 載體 (Novagen) 之 BamH1 及 Xho1 位點。根據標準方案表現於大腸桿菌中。簡言之, 將表現質體轉型至 BL21 (DE3) 大腸桿菌株中, 且以在蛋白質表現之前允許生長至 0.4-0.6 之 OD600 的細胞接種 50 mL 培養物, 以 0.5 mM IPTG 誘導。誘導之後, 在室溫下培育細胞隔夜, 之後藉由離心收集細胞。將表現 PDE10A 之細胞再懸浮於 12 mL (50 mM TRIS-HCl-pH8.0、1 mM MgCl₂ 及蛋白酶抑制劑) 中。藉由音波處理溶解細胞, 且在所有細胞均溶解之後, 根據 Novagen 方案添加 TritonX100。在 Q 瓊脂糖凝膠上部分純化 PDE10A 且彙集大多數活性部份。

PDE10A 抑制檢定

PDE10A 檢定例如可如下進行: 在含有固定量之相關 PDE 酵素 (足以轉化 20-25% 環核苷酸受質)、緩衝液 (50 mM

HEPES 7.6 ; 10 mM MgCl₂ ; 0.02% Tween20) 、 0.1 mg/ml BSA、225 pCi 標記 ³H 之環核苷酸受質、標記氙之 cAMP(最終濃度達 5 nM) 及變化量之抑制劑的 60 μL 樣本中進行檢定。藉由添加環核苷酸受質起始反應，且使反應在室溫下進行 1 小時，隨後經由與 15 μL 8 mg/mL 矽酸鈣 SPA 珠粒 (Amersham) 混合來終止。使珠粒在黑暗中沈降 1 小時，隨後在 Wallac 1450 Microbeta 計數器中對培養盤進行計數。可將量測到之信號轉化為相對於未受抑制之對照組 (100%) 的活性且可使用 EXCEL 之 Xlfit 擴展 (Xlfit extension to EXCEL) 計算 IC₅₀ 值。

實驗結果顯示大部分本發明之化合物之 IC₅₀ 值 < 1500 nM，許多化合物 < 100 nM，一些化合物 < 50 nM 且一些化合物之 IC₅₀ 值 < 10 nM。

苯環己哌啶 (PCP) 誘導之高活動性

使用重 20-25 g 之雄性小鼠 (NMRI, Charles River) 。接收測試化合物 (5 mg/kg) 加 PCP (2.3 mg/kg) 之各組 (包括接收測試化合物之媒劑加 PCP 或僅媒劑注射液之平行對照組) 使用八隻小鼠。注射體積為 10 ml/kg。在不受干擾之房間中以正常光條件進行實驗。在注射 PCP 之前 60 分鐘經由 oss 注射測試物質，其為皮下投予。

在注射 PCP 之後立即將小鼠個別地置於特定設計之測試籠 (20 cm×32 cm) 中。藉由間隔 4 cm 之 5×8 紅外線光源及光電池量測活性。光束在籠底上方 1.8 cm 穿過籠。記錄

活動性計數需要中斷相鄰光束，因此避免由小鼠之固定運動（stationary movement）誘導之計數。

以 5 分鐘間隔記錄活動性歷時 1 小時。用以下方式以 1 小時行為測試週期期間之總計數計算藥效：

將由無 PCP 存在下之媒劑治療誘導之平均活動性用作基線。因此，總活動性計數減去基線即計為 PCP 之 100% 作用。接收測試化合物之組的反應因此藉由總活動性計數減去基線（以平行 PCP 對照組中記錄之類似結果之百分比表示）來測定。將反應百分比轉化為抑制百分比。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99143184

※申請日： 99.12.10

※IPC 分類：

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為 PDE10A 酵素抑制劑之雜芳香族苯基咪唑衍生物

Heteroaromatic Phenylimidazole derivatives as PDE10A
enzyme inhibitors

二、中文發明摘要：

本發明係關於為 PDE10A 酵素抑制劑之化合物。本發明提供一種醫藥組成物，其包含治療有效量之本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑。本發明亦提供製備式 I 化合物之方法。本發明進一步提供一種治療罹患神經退化性病徵之個體的方法，其包含投予該個體治療有效量之式 I 化合物。本發明亦提供一種治療罹患藥物成癮之個體的方法，其包含投予該個體治療有效量之式 I 化合物。本發明進一步提供一種治療罹患精神病徵之個體的方法，其包含投予該個體治療有效量之式 I 化合物。

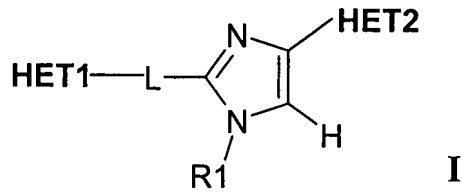
三、英文發明摘要：

This invention is directed to compounds, which are PDE10A enzyme inhibitors. The invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the invention and a

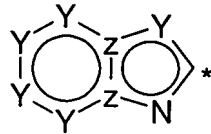
pharmaceutically acceptable carrier. The present invention also provides processes for the preparation of the compounds of formula I. The present invention further provides a method of treating a subject suffering from a neurodegenerative disorder comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I. The present invention also provides a method of treating a subject suffering from a drug addiction comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I. The present invention further provides a method of treating a subject suffering from a psychiatric disorder comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有結構 I 之化合物，

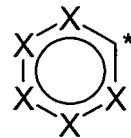
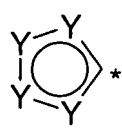


其中 HET1 為含有 2 至 4 個氮原子之式 II 雜芳香族基團：



其中 Y 可為 N 或 CH，Z 可為 N 或 C，且其中 HET1 可視情況經至多三個個別地選自以下者之取代基 R2-R4 取代：氫、C₁-C₆ 烷基；鹵素；氰基、鹵基(C₁-C₆)烷基；芳基、烷氧基及 C₁-C₆ 羥烷基，且其中 * 表示連接點，

HET2 為式 III 或 IV 之雜芳香族基團：



其中 Y 可為 N、S、O 或 CH，X 可為 N 或 CH，且其中 HET2 可視情況經至多三個個別地選自以下者之取代基 R5、R6 及 R7 取代：氫、C₁-C₆ 烷基；鹵素；氰基、鹵基(C₁-C₆)烷基；芳基、烷氧基及 C₁-C₆ 羥烷基，且其中 * 表示連接點，

-L- 為選自以下者之連接子：-S-CH₂-、-CH₂-S-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH- 及 -C≡C-，

R₁ 係選自 H、C₁-C₆ 烷基；C₁-C₆ 烷基(C₃-C₈)環烷基；C₁-C₆ 羥烷基、CH₂CN、CH₂C(O)NH₂、C₁-C₆ 芳基烷基、及 C₁-C₆

烷基-雜環烷基，

及其互變異構體及醫藥學上可接受之酸加成鹽、及其多晶型物，限制條件為該化合物不為 2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑或 2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基-硫烷基-甲基)-1H-苯并咪唑。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 HET1 為咪唑并[1,2-a]嘧啶部分。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 HET1 為[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶部分。

4.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 HET1 為咪唑并[1,2-a]吡啶部分或吡唑并[1,5-a]吡啶部分。

5.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 HET1 為咪唑并[4,5-b]嘧啶。

6.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 HET1 為[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶部分。

7.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 HET1 為[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶部分或[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶部分。

8.如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其中 HET2 係選自由噻吩、呋喃、噻唑、吡唑、吡啶、嘧啶及吡啶所組成之群組。

9.如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，其中 -L- 為 -S-CH₂-。

10.如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，其中 -L- 為 -CH₂-S-。

11.如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，其中 -L- 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

12.如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，其中 -L- 為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

13.如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，其中 -L- 為 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。

14.如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物，其中 R1 為氫。

15.如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物，其中 R1 不為氫。

16.如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其中 R₂、R₃、R₄、R₅ 及 R₆ 均為氫。

17.如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其中 R₂、R₃、R₄、R₅ 及 R₆ 中至少一者為 C₁-C₆ 烷氧基，諸如甲氧基。

18.如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物，其中 R₂、R₃、R₄、R₅ 及 R₆ 中至少一者為鹵素，諸如氯或氟。

19.如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其中 R₂、R₃ 及 R₄ 均為氫。

20.如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其中 R₂、R₃ 及 R₄ 中至少一者為 C₁-C₆ 烷基，諸如甲基。

21.如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其中 R₂、R₃ 及 R₄ 中至少一者為鹵素，諸如氯或溴。

22.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係

選自由以下者所組成之群組：

5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-[(E)-2-(4-呋喃-2-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻唑-4-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-[(E)-2-(4-呋喃-3-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[(E)-2-[4-噻吩-2-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[2-[4-噻吩-2-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-[2-[1-(2-氟-乙基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基]-5,7-

二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-{2-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

(S)-2-{2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-1-醇；

1-{2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-3-甲氧基-丙-2-醇；

5,7-二甲基-2-[2-(1-丙基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-[2-(1-異丙基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-[2-(1-環戊基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-{2-[1-(3-甲基-丁基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-[2-(1-異丁基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-{2-[1-(2-甲氧基-乙基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

1-{2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-3-氟-丙-2-醇；

2-{2-[1-(2-甲氧基-乙基)-4-噻吩-5-基-1H-咪唑-2-基]-乙

基}-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

1-{2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻唑-5-基-咪唑-1-基}-3-甲氧基-丙-2-醇；

1-(4-氯-苯基)-2-{2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-噻唑-5-基-咪唑-1-基}-乙醇；

5-甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

(S)-2-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-1-醇；

1-甲氧基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇；

5-甲基-2-{(E)-2-[4-(5-甲基-噻吩-2-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-{(E)-2-[4-呋喃-2-基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5-甲基-2-{2-[4-(5-甲基-呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5-甲基-2-[2-(4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5-甲基-2-[2-(4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑

并[1,5-a]吡啶；

5-甲基-2-{2-[4-(4-甲基-噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-2-{(E)-2-[1-甲基-4-(5-甲基-呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-[(E)-2-(4-呋喃-3-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-2-{(E)-2-[1-甲基-4-(4-甲基-噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-5-甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基]-乙

基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-2-{2-[1-甲基-4-(4-甲基-噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-氟-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

(R)-1-氟-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇；

8-氟-2-[(E)-2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-氟-2-[(E)-2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-氟-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-氟-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

(S)-1-二甲胺基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇；

(S)-1-甲胺基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇；

(S)-1-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙

基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-3-吡咯啉-1-基-丙-2-醇；

(S)-1-[(2-羥基-乙基)-甲基-胺基]-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇；

(S)-1-異丙胺基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇；

(S)-1-二乙胺基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇；

(S)-4-甲胺基-1-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丁-2-醇；

(S)-1-(2-羥基-乙胺基)-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇；

3-(((S)-2-羥基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙基)-甲基-胺基)-丙腈；

(S)-1-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-3-嗎啉-4-基-丙-2-醇；

(((S)-2-羥基-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙基)-甲基-胺基)-乙腈；

(S)-1-(異丙基-甲基-胺基)-3-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇；

8-甲基-2-[2-(4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙

基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

8-甲氧基-2-[2-(4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-2-[2-(4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-2-{2-[4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

1-甲氧基-3-{2-[2-(8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丙-2-醇；

5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5-甲基-2-[2-(1-丙基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙

- 基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- 8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- 8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- 8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- 5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- 8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-丙基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- 8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-丙-2-炔基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- 4-{2-[2-(8-甲氧基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-噻吩-2-基-咪唑-1-基}-丁腈；
- 8-甲氧基-5-甲基-2-{2-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- 8-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- 2-[2-(4-呋喃-3-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-8-甲氧基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- 5,8-二甲基-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；
- 5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-5-甲基-2-{2-[1-甲基-4-(4-甲基-噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶；

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-吡啶-3-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5,8-二甲基-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5,7-二甲基-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

2-[2-(4-咪唑-3-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

8-甲氧基-5-甲基-2-{2-[1-甲基-4-(5-甲基-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-噻唑-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-吡啶-2-基-1H-咪唑-2-基)-

乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-吡啶-2-基-1H-咪唑-2-基)-乙
烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[(E)-2-[1-甲基-4-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-1H-
咪唑-2-基]-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-嘧啶-5-基-1H-咪唑-2-基)-乙
烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[(E)-2-[1-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-
咪唑-2-基]-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

及其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

23.一種用作為醫藥品的如申請專利範圍第 1 至 22 項中
任一項之化合物。

24.一種單獨或與一或多種精神抑制劑組合用於治療神
經退化性病變或精神病變的如申請專利範圍第 1 至 22 項中
任一項之化合物，其中該精神抑制劑為諸如以下者：舍叻
哌(sertindole)、奧氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、
喹硫平(quetiapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、氟哌啶醇
(haloperidol)、氯氮平(clozapine)、齊拉西酮(ziprasidone)
及奧沙奈坦(osanetant)，其中該神經退化性病變係選自由
以下者所組成之群組：阿茲海默氏症(Alzheimer's
Disease)、多梗塞性癡呆、酒中毒性癡呆或其他藥物相關癡
呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病
(Huntington's disease)或帕金森氏病(Parkinson's disease)
相關之癡呆、或 AIDS 相關癡呆；譫妄；失憶症；創傷後壓

力症；智力遲鈍；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙、或書寫表達障礙；注意力缺乏/過動症；及年齡相關認知衰退，且該精神病症係選自由以下者所組成之群組：精神分裂症，例如偏狂型、錯亂型、緊張型、未分化型、或殘餘型精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；物質誘導之精神病症，例如由酒精、安非他命（amphetamine）、大麻、可卡因（cocaine）、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環己哌啶（phencyclidine）誘導之精神病；偏狂型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙。

25.一種用於治療哺乳動物之藥物成癮的如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之化合物，該哺乳動物包括人類，該藥物成癮為諸如酒精、安非他命、可卡因或鴉片劑成癮。

26.一種用於製備用於治療哺乳動物之藥物成癮之醫藥品的如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之化合物，該哺乳動物包括人類，該藥物成癮為諸如酒精、安非他命、可卡因或鴉片劑成癮。

27.一種用於製備用於治療神經退化性病變或精神病變之醫藥品的如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之化合物，其中該神經退化性病變係選自由以下者所組成之群組：阿茲海默氏症、多梗塞性癡呆、酒中毒性癡呆或其他藥物相關癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆、或 AIDS 相關癡呆；譫妄；失憶症；創傷後壓力症；智力遲鈍；學習障礙，例如

閱讀障礙、數學障礙、或書寫表達障礙；注意力缺乏/過動症；及年齡相關認知衰退，且該精神病症係選自由以下者所組成之群組：精神分裂症，例如偏狂型、錯亂型、緊張型、未分化型、或殘餘型精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；物質誘導之精神病症，例如由酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環己哌啶誘導之精神病；偏狂型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙。

28.一種用於製備用於如申請專利範圍第 27 項之治療的醫藥品的化合物，其中該精神病症之治療包含共投予精神抑制劑，諸如舍吡哌、奧氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氟氮平、齊拉西酮及奧沙奈坦。

29.一種治療罹患神經退化性病變或精神病症之個體的方法，其中該神經退化性病變係選自由以下者所組成之群組：阿茲海默氏症、多梗塞性癡呆、酒中毒性癡呆或其他藥物相關癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆、或 AIDS 相關癡呆；譫妄；失憶症；創傷後壓力症；智力遲鈍；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙、或書寫表達障礙；注意力缺乏/過動症；及年齡相關認知衰退，且該精神病症係選自由以下者所組成之群組：精神分裂症，例如偏狂型、錯亂型、緊張型、未分化型、或殘餘型精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情

感性精神障礙；妄想症；物質誘導之精神病症，例如由酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環己哌啶誘導之精神病；偏狂型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙；該方法包含單獨或與一或多種諸如以下者之精神抑制劑組合投予有效量之如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之化合物：舍咧哞、奧氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氟氮平、齊拉西酮及奧沙奈坦。

30.一種在包括人類之哺乳動物中治療罹患藥物成癮之個體的方法，該藥物成癮例如為酒精、安非他命、可卡因、或鴉片劑成癮，該方法包含投予該個體有效治療藥物成癮之量的式 I 化合物。

31.一種在包括人類之哺乳動物中治療罹患藥物成癮之個體的方法，該藥物成癮例如為酒精、安非他命、可卡因、或鴉片劑成癮，該方法包含投予該個體有效抑制 PDE10A 之量的式 I 化合物。

32.一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之化合物、及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑。

八、圖式：

無

感性精神障礙；妄想症；物質誘導之精神病症，例如由酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環己哌啶誘導之精神病；偏狂型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙；該方法包含單獨或與一或多種諸如以下者之精神抑制劑組合投予有效量之如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之化合物：舍咧哞、奧氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氟氮平、齊拉西酮及奧沙奈坦。

30.一種在包括人類之哺乳動物中治療罹患藥物成癮之個體的方法，該藥物成癮例如為酒精、安非他命、可卡因、或鴉片劑成癮，該方法包含投予該個體有效治療藥物成癮之量的式 I 化合物。

31.一種在包括人類之哺乳動物中治療罹患藥物成癮之個體的方法，該藥物成癮例如為酒精、安非他命、可卡因、或鴉片劑成癮，該方法包含投予該個體有效抑制 PDE10A 之量的式 I 化合物。

32.一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之化合物、及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑。

八、圖式：

無

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

