

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年01月07日；60/642,058

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可作為有效之磷酸二酯酶(PDE)抑制劑之雜芳族化合物。本發明亦關於該等為PDE10之選擇性抑制劑之化合物。本發明另關於可用於製備該等化合物之中間物；包含該等化合物之醫藥組合物；以及該等化合物在用於治療特定中樞神經系統(CNS)或其他疾病之方法中之用途。本發明亦關於可用於治療神經變性疾病和精神疾病之方法，例如精神病和包含以認知缺失作為一種症狀之疾病。

### 【先前技術】

磷酸二酯酶(PDEs)為一組細胞內酵素，其係涉及核苷酸環腺苷酸單磷酸(cAMP)和環鳥苷酸單磷酸(cGMP)之水解作用，以形成該等個別核苷酸單磷酸。該環核苷酸cAMP和cGMP可分別利用腺苷酸環化酶和鳥苷酸環化酶合成，並在數種細胞路徑中作為二級傳訊者。

cAMP和cGMP之功能可作為細胞內之二級傳訊者，以調節大量排列之細胞內程序，特別是在中樞神經系統之神經元中。在神經元中，該功能係包括cAMP和cGMP-依賴性激酶之活化以及後續之蛋白質磷酸化作用，並涉及突觸傳遞之調節以及神經元分化和存活。環核苷酸傳訊之複雜性可由涉及cAMP和cGMP合成和分解之酵素的分子多樣性顯示得知，其中至少含有十組腺苷酸環化酶、兩組鳥苷酸環化酶以及十一組磷酸二酯酶。再者，不同種類之神經元已知可表現出該等組群中每一組之多重異構酶，並已有很好的

證據顯示可用於給定神經元中不同異構酶之分割隔離化和功能特異性。

可用於調節環核苷酸傳訊之主要機制為利用經催化磷二酯酶之環核苷酸異化作用。目前有11個已知PDEs族群，其係由21個不同基因所編碼。每個基因典型地可產生多重剪切變異株，其可更進一步促成異構酶多樣性。PDE族群可基於環核苷酸受質特異性、調節機制以及抑制劑之敏感度而做出功能性區別。再者，PDEs可經由有機體，包括在中樞神經系統中分別地表現出來。由於該等不同酵素之活性和定位化，使得不同之PDE異構酶具有不同之生理功能。再者，可選擇性地抑制不同之PDE族群或異構酶之該等化合物可提供特別治療作用、較少副作用或兩者。

PDE10經鑑定可作為單一族群，其係基於主要胺基酸序列和不同酵素活性。由EST資料庫之同源篩檢可得知老鼠PDE10A可作為PDE之PDE10族群之第一個成員(Fujishige et al., *J. Biol. Chem.* 274 : 18438-18445, 1999; Loughney, K. et al., *Gene* 234 : 109-117, 1999)。鼠科動物同源物亦已經可加以選殖(Soderling, S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 : 7071-7076, 1999)且老鼠或人類兩者之N-端剪切變異株已經得到鑑定(Kotera, J. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 261 : 551-557, 1999; Fujishige, K. et al., *Eur. J. Biochem.* 266 : 1118-1127, 1999)。在不同物種之間具有高度之同源性。老鼠PDE10A1為一含有779胺基酸之蛋白質，其可分別經cAMP和cGMP水解成AMP和GMP。PDE10對於

cAMP ( $K_m=0.05 \mu\text{M}$ )之親和性高於其對於cGMP ( $K_m=3 \mu\text{M}$ )之親和性。然而，由於其對於cGMP之 $V_{\text{max}}$ 比cAMP高出五倍之多，因此得到建議，該PDE10為獨特之cAMP-抑制cGMP酶(Fujishige et al., J. Biol. Chem. 274 : 18438-18445, 1999)。

多胜肽之PDE 10族群和先前鑑定出來之PDE族群顯示出較低程度之同源性，並經研究顯示其對於特定抑制劑具有不敏感性，其係已知對於其他PDE族群具有特定性。美國專利第6,350,603號係以引用之方式併入本文中。

相較於其他PDE族群，PDE10在哺乳動物體內亦經獨特定位化。可用於PDE10之mRNA只會在睪丸和腦部高度表現出來(Fujishige, K. et al., Eur J Biochem. 266 : 1118-1127, 1999; Soderling, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 96 : 7071-7076, 1999; Loughney, K. et al., Gene 234 : 109-117, 1999)。該等初期研究顯示在腦中PDE10之表現在紋狀體(尾狀附屬物和硬膜)、伏膈核(n. accumbens)和嗅結節(olfactory tubercle)中最高。近來，已經進行詳細分析齧齒動物腦部中PDE10 mRNA之表現模式(Seeger, T.F. et al., Abst. Soc. Neurosci. 26 : 345.10, 2000)以及PDE10蛋白質之表現模式(Menniti, F.S., Stick, C.A., Seeger, T.F., and Ryan, A.M., Immunohistochemical localization of PDE10 in the rat brain. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001)。

PDE抑制劑之多種治療用途經研究報告包括強制性肺部

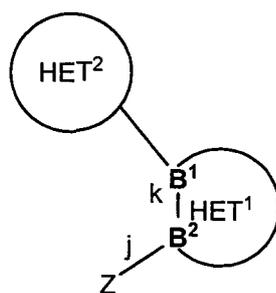
疾病、過敏、高血壓、心絞痛、充血性心臟衰竭、憂鬱症和勃起功能障礙(WO 01/41807 A2，其係以引用之方式併入本文中)。

經選擇之苯并咪唑和相關雜環化合物在治療缺血性心臟病之用途已經揭示基於PDE相關於cGMP活性之抑制作用。美國專利第5,693,652號係以引用之方式併入本文中。

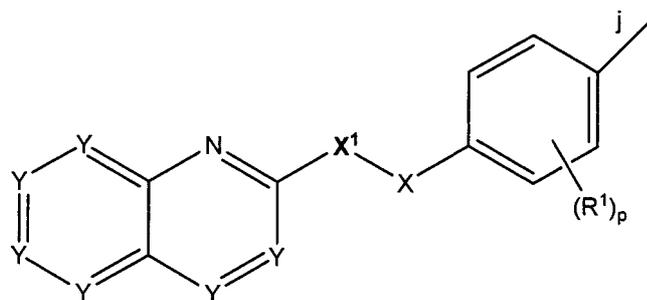
美國專利申請案公告第2003/0032579號揭示可用於治療特定神經性以及精神疾病之方法，其係具有選擇性PDE10抑制劑罌粟鹼(papaverine)。特定而言，本方法係關於精神疾病例如精神分裂症、妄想性疾病和藥物引發精神病、關於憂鬱症例如恐慌異常和強迫症；以及關於活動異常，包括帕金森氏症(Parkinson's disease)和亨丁頓舞蹈症(Huntington's disease)。

### 【發明內容】

本發明可提供式I之化合物或其醫藥上之鹽類：



其中Z為



$R^1$  係各自分別選自氫、鹵素、羥基、氰基、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_2$  至  $C_8$  烯基、 $C_2$  至  $C_8$  炔基、 $C_1$  至  $C_8$  烷氧基、 $C_1$  至  $C_8$  鹵烷基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基- $C_1$  至  $C_8$  烷基、4 至 7 員雜環烷基、 $C_1$  至  $C_8$  烷硫基、 $-NR^3R^3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S(O)_n-R^3$ 、 $C(O)-NR^3R^3$  和經雜原子取代之  $C_1$  至  $C_8$  烷基組成之基團，其中該雜原子係選自氮、氧和硫組成之基團，其中該雜原子可另由一取代基取代，其係選自由氫、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基、 $C_2$  至  $C_8$  烯基、 $C_2$  至  $C_8$  炔基和  $C_1$  至  $C_8$  鹵烷基組成之基團；

每個  $R^3$  係分別選自氫、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_2$  至  $C_8$  烯基、 $C_2$  至  $C_8$  炔基、 $C_1$  至  $C_8$  鹵烷基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基組成之基團；

$R^2$  係選自氫、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基- $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_2$  至  $C_8$  烯基、 $C_2$  至  $C_8$  炔基、 $C_1$  至  $C_8$  鹵烷基和  $C_3$  至  $C_8$  環烷基組成之基團；

$HET^1$  係選自單環雜芳基和二環雜芳基組成之基團，其中單環和二環雜芳基可視情況需要由至少一個  $R^4$  取代；且

$R^4$  係選自鹵素、羥基、氰基、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_2$  至  $C_8$  烯基、 $C_2$  至  $C_8$  炔基、 $C_1$  至  $C_8$  烷氧基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基- $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  烷硫基和經一取代基取代之  $C_1$  至  $C_8$

烷基，其係選自  $-OR^8$ 、 $-NR^8R^8$  和  $-SR^8$  組成之基團；其中  $R^8$  係分別選自氫和  $C_1$  至  $C_8$  烷基組成之基團；

$HET^2$  為一單環或二環雜芳基，其中該單環和二環雜芳基視情況需要由至少一個  $R^5$  所取代，前提為  $HET^2$  不為四唑；

$R^5$  係分別選自鹵素、羥基、氰基、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_2$  至  $C_8$  烯基、 $C_2$  至  $C_8$  炔基、 $C_1$  至  $C_8$  烷氧基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基- $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  烷硫基、 $-NR^7R^7$  和  $C_1$  至  $C_8$  鹵烷基組成之基團；

$B^1$  和  $B^2$  為與  $Het^1$  相鄰之原子，其係分別選自碳和氮組成之基團；

$j$  鍵為  $Z$  和  $B^2$  間之共價鍵；

$k$  鍵為在  $Het^1$  中  $B^1$  和  $B^2$  間之共價鍵；

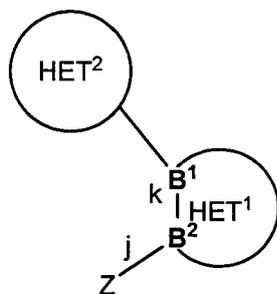
$X$  和  $X^1$  係各自分別選自氧、硫、 $C(R_2)_2$  和  $NR_2$  組成之基團，其限制條件為，至少一個  $X$  或  $X^1$  為碳；

$Y$  為選自碳和氮組成之基團；其限制條件為，當  $Y$  為碳時，其係經  $R^6$  取代；

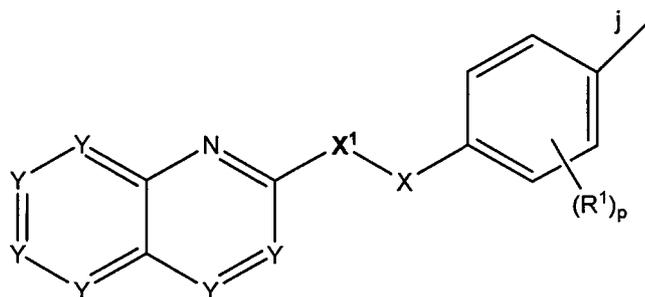
其中每個  $R^6$  係分別選自氫、鹵素、羥基、氰基、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_2$  至  $C_8$  烯基、 $C_2$  至  $C_8$  炔基、 $C_1$  至  $C_8$  烷氧基、 $C_1$  至  $C_8$  環烷基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基- $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  烷硫基、 $C_1$  至  $C_8$  鹵烷基、 $-NR^7R^7$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S(O)_m-R^7$  和  $C(O)-NR^7R^7$ 、經雜原子取代之  $C_1$  至  $C_8$  烷基，其中該雜原子係選自氮、氧和硫組成之基團且其中該雜原子可另由一取代基取代，其係選自氫、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基、 $C_2$  至  $C_8$  烯基、 $C_2$  至  $C_8$  炔基、和  $C_1$  至  $C_8$  鹵烷基組成之基團；

其中每個 $R^7$ 係分別選自氫和 $C_1$ - $C_8$ 烷基組成之基團； $p$ 為1、2或3； $n$ 為0、1或2；且 $m$ 為0、1或2。

在另一具體實例中，本發明提供用式I化合物或其醫藥上鹽類；



其中 $Z$ 為



$R^1$ 係各自分別選自氫、鹵素、羥基、氰基、 $C_1$ 至 $C_8$ 烷基、 $C_2$ 至 $C_8$ 烯基、 $C_2$ 至 $C_8$ 炔基、 $C_1$ 至 $C_8$ 烷氧基、 $C_1$ 至 $C_8$ 鹵烷基、 $C_3$ 至 $C_8$ 環烷基、 $C_3$ 至 $C_8$ 環烷基- $C_1$ 至 $C_8$ 烷基、4至7員雜環烷基、 $C_1$ 至 $C_8$ 烷硫基、 $-NR^3R^3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S(O)_n-R^3$ 、 $C(O)-NR^3R^3$ 和經雜原子取代之 $C_1$ 至 $C_8$ 烷基組成之基團，其中該雜原子係選自氮、氧和硫組成之基團，且其中該雜原子可另由一取代基取代，其係選自氫、 $C_1$ 至 $C_8$ 烷基、 $C_3$ 至 $C_8$ 環烷基、 $C_2$ 至 $C_8$ 烯基、 $C_2$ 至 $C_8$ 炔基和 $C_1$ 至 $C_8$ 鹵烷基組成之基團；

每個  $R^3$  係分別選自氫、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_2$  至  $C_8$  烯基、 $C_2$  至  $C_8$  炔基、 $C_1$  至  $C_8$  鹵烷基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基組成之基團；

$R^2$  係選自氫、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基- $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_2$  至  $C_8$  烯基、 $C_2$  至  $C_8$  炔基、 $C_2$  至  $C_8$  烯基、 $C_1$  至  $C_8$  鹵烷基和  $C_3$  至  $C_8$  環烷基組成之基團；

$HET^1$  係選自單環雜芳基和二環雜芳基組成之基團，其中該單環和二環雜芳基可視情況需要由至少一個  $R^4$  所取代；

$R^4$  係選自  $C_1$  至  $C_8$  鹵烷基組成之基團；

$HET^2$  係單環或二環雜芳基，其中該單環和二環雜芳基可由至少一個  $R^5$  所取代；

$R^5$  係分別選自鹵素、羥基、氰基、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_2$  至  $C_8$  烯基、 $C_2$  至  $C_8$  炔基、 $C_1$  至  $C_8$  烷氧基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基、 $C_3$  至  $C_8$  環烷基- $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_1$  至  $C_8$  烷硫基、 $-NR^7R^7$  和  $C_1$  至  $C_8$  鹵烷基組成之基團；

$B^1$  和  $B^2$  為與  $Het^1$  相鄰之原子，其係分別選自碳和氮組成之基團；

$j$  鍵為  $Z$  和  $B^2$  間之共價鍵；

$k$  鍵為在  $Het^1$  中  $B^1$  和  $B^2$  間之共價鍵；

$X$  和  $X^1$  係各自分別選自氧、硫、 $C(R_2)_2$  和  $NR_2$  組成之基團，其限制條件為，至少一個  $X$  或  $X^1$  為碳；

$Y$  係選自碳和氮組成之基團，其限制條件為，當  $Y$  為碳時，其係經  $R^6$  取代；

其中每個  $R^6$  係分別選自氫、鹵素、羥基、氰基、 $C_1$  至  $C_8$  烷基、 $C_2$  至  $C_8$  烯基、 $C_2$  至  $C_8$  炔基、 $C_1$  至  $C_8$  烷氧基、 $C_1$  至  $C_8$

環烷基、 $C_3$ 至 $C_8$ 環烷基- $C_1$ 至 $C_8$ 烷基、 $C_1$ 至 $C_8$ 烷硫基、 $C_1$ 至 $C_8$ 鹵烷基、 $NR^7R^7-O-CF_3$ 、 $-S(O)_m-R^7$ 和 $C(O)-NR^7R^7$ 、經雜原子取代之 $C_1$ 至 $C_8$ 烷基，其中該雜原子係選自氮、氧和硫組成之基團，且其中該雜原子可另由一取代基取代，其係選自氫、 $C_1$ 至 $C_8$ 烷基、 $C_3$ 至 $C_8$ 環烷基、 $C_2$ 至 $C_8$ 烯基、 $C_2$ 至 $C_8$ 炔基和 $C_1$ 至 $C_8$ 鹵烷基組成之基團；

其中每個 $R^7$ 係分別選自氫和 $C_1$ - $C_8$ 烷基組成之基團； $p$ 為1、2或3； $n$ 為0、1或2且 $m$ 為0、1或2。

在本發明一方面， $Y$ 為選自碳和氮組成之基團，其限制條件為，不超過一個 $Y$ 為氮。

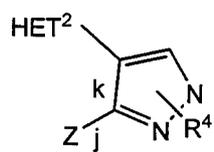
在本發明另一方面， $X^1$ 為碳且 $X$ 為氧。

在本發明另一方面，所有 $Y$ 為碳(即該雜芳基為喹啉)。

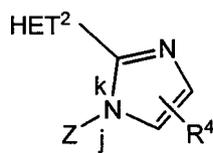
本發明亦提供式 I 之化合物或其醫藥上鹽類，其中 $HET^1$ 為5員雜芳基基團。較佳地， $HET^1$ 係選自吡啶、異吡啶、三唑、呋唑、噻唑和咪唑組成之基團。

本發明亦提供亞屬(subgenera)，以提供可用於式 I  $HET^2$ 之數個環原子，其中 $HET^2$ 係選自4-吡啶基、4-噻吡和異吡啶組成之基團。更佳地， $HET^2$ 為4-吡啶基。

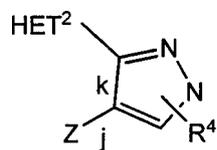
在一較佳具體實例中，本發明係指式 I(a)-I(k)之化合物：



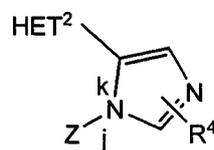
1(a)



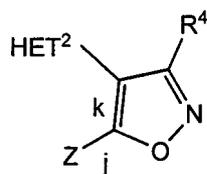
1(f)



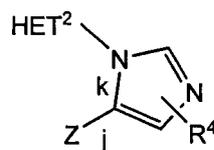
1(b)



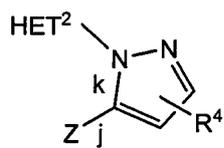
1(g)



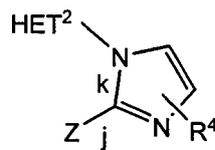
1(c)



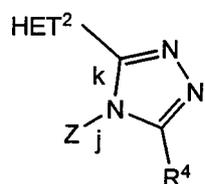
1(h)



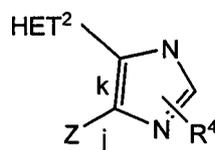
1(d)



1(i)

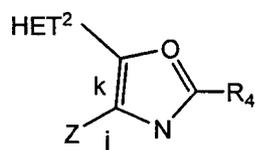


1(e)



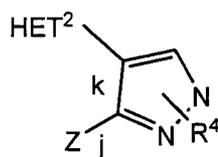
1(j)

and

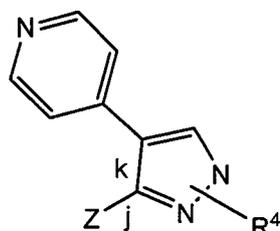


1(k)

其中  $j$ 、 $k$ 、 $Z$ 、 $HET^2$  和  $R^4$  如上定義。更佳地，式 I 之化合物具有下列一般結構：



最佳地，式 I 之化合物具有下列一般結構：



在另一方面，為了得到上式 I 之化合物， $\text{HET}^1$  不為四唑。

式 I 之化合物可能具有光學中心，並因此可發生在不同之對掌異構物和非鏡像異構構形。本發明包括該式 I 化合物之所有對掌異構物、非鏡像異構物及其他立體異構物，以及外消旋化合物和外消旋混合物及其立體異構物之其他混合物。

式 I 之化合物之醫藥上可接受鹽類包括其酸加成鹽類和鹼加成鹽類。

適用之酸加成鹽類由可形成無毒鹽類之酸形成。該等實例包括(但不限於)醋酸鹽、己二酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、重碳酸鹽/碳酸鹽、重硫酸鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽(hibenzate)、鹽酸鹽/氯鹽、氫溴酸鹽/溴鹽、氫碘酸鹽/碘鹽、依西酸鹽

(isethionate)、乳酸鹽(lactate)、蘋果酸鹽、馬來酸鹽(maleate)、丙二酸鹽、扁桃酸鹽(mandelates)、甲磺酸鹽(mesylate)、甲硫酸鹽、萘酸鹽(naphthylate)、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、奧樂汀酸鹽(orotate)、草酸鹽、棕櫚酸鹽、帕莫酸(pamoate)、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸鹽、水楊酸鹽、糖酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺酸鹽、錫酸鹽、酒石酸鹽、對甲苯磺酸鹽、三氟醋酸鹽和昔萘酸(xinofate)。

適用之鹼加成鹽類由可形成無毒鹽類之鹼形成。該等實例包括(但不限於)鋁鹽、精胺酸鹽、苺星鹽(benzathine)、鈣鹽、膽鹼、二乙胺、二醇胺、甘胺酸、離胺酸、鎂鹽、葡甲胺(meglumine)、乙醇胺、鉀鹽、鈉鹽、胺基丁三醇和鋅鹽。

亦可形成酸和鹼之半鹽類，例如，半硫酸鹽鹽類和半鈣鹽。

為了複習適用之鹽類，可參見Stahl和Wermuth編著之醫藥鹽類手冊：性質、選擇和用途(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)(Wiley-VCH, 2002)。

式 I 化合物之醫藥上可接受鹽類可由下列三種方法中之一或多種方法製備：

(i)利用式I化合物和希望之酸或鹼反應；

(ii)利用希望之酸或鹼除去適用之式I化合物前驅物質中之酸或鹼不穩定保護基團，或打開適用環前驅物質之環，例如內酯或內醯胺；或

(iii)利用和適用之酸或鹼反應或藉由適用之離子交換管柱，將式I化合物之一種鹽類轉變成另一種鹽類。

所有三種反應典型地發生在溶液中。得道之鹽類可沉澱出來並利用過濾法收集，或可利用溶劑之蒸發而得到。在得到之鹽類中離子化程度可從完全離子化改變至幾乎無離子化。

本發明化合物可以連續之固體狀態存在，範圍從完全無結晶至完全結晶。術語「無結晶」係指材料在分子層缺乏長程有序之狀態，並視溫度而定可表現出固體或液體之物理性質。典型而言該材料不會得到不同之X-光繞射圖，並且在表現出固體性質的同時，形式上更可描述為液體。在加熱時，會從固體性質改變成液體性質，其可由狀態之改變加以特性化，典型上為二級(「玻璃轉化」)。術語「結晶」係指該材料在分子層具有規則排序內在結構之固體相並給予不同之X-光繞射圖，其具有經定義之波峰。當加熱足夠時，該材料亦將表現出液體之性質，但是從固體改變至液體可利用相變化加以特性化，典型而言為一級(「熔點」)。

本發明化合物亦可以未經溶解或經溶解之形式存在。術語「溶合物」在本文中用以描述分子複合物，包含本發明化合物和一或多種醫藥上可接受溶劑分子，例如，乙醇。術語「水合物」用於當該溶劑為水時。

目前有一種經接受可用於有機水合物之分類系統為一種定義隔離部位、通道或金屬離子之組合水合物—參見K. R. Morris之醫藥固體之多形性(Polymorphism in Pharmaceutical

Solids)(Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)。隔離部位水合物為利用加入有機分子使水分子受到隔離而不會彼此直接接觸之水合物。在通道水合物中，水分子位於格狀通道，水分子一個接著一個排列。在金屬離子組合水合物中，水分子和金屬離子鍵結。

當溶劑或水緊緊鍵結時，該複合物將擁有良好定義並與濕度無關之化學計量數值。然而，當該溶劑或水鍵結不強時，如在通道溶合物和吸濕化合物中，水/溶劑含量將視濕度和乾燥條件而定。在該等案例中，無化學計量關係將成為標準。

本發明化合物在適合情況時，亦可以介晶態存在(中間相或液晶)。該介晶態為介於真正結晶狀態和真正液體狀態(熔融或溶液)間之中間物。介晶之所以產生是因為溫度改變之結果，因此可描述為「熱致性」(thermotropic)且其係因第二種成分例如水之加入所造成，或加入另一溶劑所造成，稱為「溶致性」(lyotropic)。具有形成溶致性介晶潛力之化合物稱為「兩親性」(amphiphilic)並由具有離子性(例如 $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ 或 $\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ )或非離子性(例如 $-\text{N}^-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ )極性端基團之分子組成。想得到更多資訊請參見N. H. Hartshorne和A. Stuart之結晶和極化顯微鏡第四版(Crystals and the Polarizing Microscope, 4<sup>th</sup> Edition)(Edward Arnold, 1970)。

下文中所有提及之式 I 化合物包括其鹽類、溶合物、多成分複合物及液晶，並關於其鹽類之溶合物、多成分複合

物和液晶。

本發明化合物包括式 I 之化合物，如前文所定義，包括所有多晶形及其結晶習性(habits)、前驅藥物及其異構物(包括光學異構物、幾何異構物和互變異構物)，如下文定義，以及同位素標記之式 I 化合物。

如顯示，所謂式 I 化合物之「前驅藥物」亦涵蓋在本發明範疇內。因此某些可能具有很少或毫無醫藥活性之式 I 化合物衍生物，當投藥到體內或皮膚上時，可變成具有希望活性之式 I 化合物，例如，利用水解斷裂。該衍生物係指「前驅藥物」。關於前驅藥物用途之其他資訊可參考 Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella)和 Bioreversible 載劑 in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)。

根據本發明之前驅藥物可例如，利用熟習此項技藝者已知之某些基團，稱為「前驅基團」，取代存在於式 I 之化合物中適當之官能基，例如由 H. Bundgaard 設計之前驅藥物 (Elsevier, 1985) 製造而得。

一些根據本發明之前驅藥物實例包括(但不限於)：

(i) 在式 I 之化合物含有羧酸官能基(-COOH)中，其酯類，例如，式 I 化合物中羧酸官能基之氫可由(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基取代之化合物；

(ii) 在式 I 之化合物含有醇類官能基(-OH)中，其醚類，例如，式 I 化合物中羧酸官能基之氫可由(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷醯基氧

基甲基取代之化合物；以及

(iii)在式 I 之化合物含有一級或二級胺基官能基(-NH<sub>2</sub>或-NHR，其中R≠H)中，其醯胺類，例如，式 I 化合物中胺基官能基之一個氫或兩個氫皆可由(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷醯基取代之化合物。

根據前述實例中取代基團之其他實例以及其他前驅藥物類型之實例可在前述引用文獻中發現。

再者，某些特定之式 I 化合物本身可作為其他式 I 化合物之前驅藥物。

同時，式 I 之化合物之代謝物亦包括在本發明範疇內，即在活體內投予該藥物而形成之化合物。根據本發明之一些代謝物實例包括(但不限於)：

(i)在式 I 之化合物含有一甲基基團中，其羥基甲基衍生物(-CH<sub>3</sub>->-CH<sub>2</sub>OH)；

(ii)在式 I 之化合物含有一烷氧基基團，其羥基衍生物(-OR->-OH)；

(iii)在式 I 之化合物含有三級胺基基團中，其二級胺基衍生物(-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>->-NHR<sup>1</sup>或-NHR<sup>2</sup>)；

(iv) 在式 I 之化合物含有二級胺基基團中，其一級衍生物(-NHR<sup>1</sup>->-NH<sub>2</sub>)；

(v)在式 I 之化合物含有苯基基團，其酚基衍生物(-Ph->-PhOH)；以及

(vi)在式 I 之化合物含有醯胺基基團，其羧酸衍生物(-CONH<sub>2</sub>->COOH)；

(vii)在化合物含有一芳香性氮原子或一三級脂肪胺官能基，其N-氧化物衍生物。

在三級胺功能性基團中含有一氮原子之式 I 化合物可另外由氧取代(即N-氧化物)；

含有一或多個不對稱碳原子之式 I 化合物可以兩個或多個立體異構物存在。在式 I 化合物含有烯基或伸烯基基團處，有可能產生幾何順/反(或Z/E)異構物。當結構異構物經由低能量障礙為互相可轉變時，則可能發生互變性異構作用(「互變異構」)。此可在含有例如，亞胺基、酮基或肟基(oxime)基團之式 I 化合物中，表現出質子互變異構形式，或在含有一芳香性基團之該等化合物中，表現出所謂的共價互變異構作用。接著，單一化合物可表現出超過一種異構作用。

所有式 I 之化合物之立體異構物、幾何異構物和互變異構物形式皆涵蓋在本發明範疇內，包括表現出超過一種異構作用之化合物，及其一或多個混合物。酸加成或鹼鹽類亦含括在內，其中對偶離子為具有光學活性，例如，d-乳酸鹽和l-離胺酸，或外消旋性，例如，dl-酒石酸鹽或dl-精胺酸。

順/反異構物可利用熟習此項技藝者熟知之習用技術分離得到，例如，層析法和溶離結晶法(fractional crystallisation)。

用於製備/分離個別對掌異構物之習用技術包括來自適用光學純前軀體之對掌性合成或利用例如，對掌性高壓液

相層析法(HPLC)使外消旋物(或鹽類或衍生物之外消旋物)發生離析作用。

另一選擇為外消旋物(或外消旋性前驅體)可和適用之光學活性物反應，例如，醇類，或在該例中其式 I 之化合物含有一酸性或鹼性基團，一酸或鹼，例如 1-苯基乙基胺或酒石酸。得到之非鏡像異構混合物可利用層析法和/或分離結晶法分離，並藉由熟習此項技藝者熟知之方式使其一之非鏡像異構物或兩者轉變成對應之純對掌異構物。

本發明之對掌化合物(和其對掌前驅體)之獲得可在對掌異構性-強化形式中利用層析法，典型而言為 HPLC，在具有移動相之不對稱樹脂上，其係由烴基組成，典型而言為庚烷或己烷，其中含有從 0 至 50% 體積比之異丙醇，典型而言從 2% 至 20%，以及從 0 至 5% 體積比之烷胺，典型而言為 0.1% 二乙胺。該溶離液之濃縮液提供強化之混合物

當任何外消旋物結晶化，可能得到兩種不同之結晶。第一種為上述提及之外消旋化合物(真正之外消旋物)，其中可產生一種均質形式之結晶，其係含有等莫耳數之兩對掌異構物。第二種為外消旋混合物或凝集物，其中可產生兩種形式之結晶，其具有等莫耳數且每個含有一單一對掌異構物。

當出現在外消旋混合物之兩種結晶形式具有不同之物理性質時，它們可能具有相較於真實外消旋物不同之物理性質。外消旋混合物可利用該等熟習此項技藝者熟知之習用技術加以分離—參見例如，E. L. Eliel 和 S. H. Wilen 編著之

有機化合物之立體化學(Stereochemistry of Organic Compounds) (Wiley, 1994)。

本發明包括所有醫藥上可接受同位素標記之式 I 化合物，其中一或多個原子可經具有相同原子數但原子量或質量數不同於在天然上佔優勢之原子量或質量數之原子所取代。

適用於本發明化合物中內含之同位素實例包括(但不限於)氫之同位素，例如<sup>2</sup>H和<sup>3</sup>H、碳之同位素，例如<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C，氯之同位素，例如<sup>36</sup>Cl，氟之同位素，例如<sup>18</sup>F，碘之同位素，例如<sup>123</sup>I和<sup>125</sup>I，氮之同位素，例如<sup>13</sup>N和<sup>15</sup>N，氧之同位素，例如<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O和<sup>18</sup>O，磷之同位素，例如<sup>32</sup>P和硫之同位素，例如<sup>35</sup>S。

特定同位素標記之式 I 化合物，例如，合併一放射性同位素之該等化合物，可用於藥物和/或受質組織分佈研究中。放射性同位素氚，即<sup>3</sup>H，和碳-14，即<sup>14</sup>C，特定而言為可用於有關該等輕易合併和方便偵測之目的上。

利用較重之同位素例如氘，即<sup>2</sup>H之取代，可得到某些由較大代謝穩定性造成之治療好處，例如，增加活體內半衰期或降低劑量需求，並因此在某些情況中成為較佳之選擇。

利用正子射出同位素，例如<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>O和<sup>13</sup>N，之取代，可用於正子斷層掃描(Positron Emission Topography; PET)研究，以檢視受質受體佔有率。

同位素標記之式 I 化合物通常可由該等熟習此項技藝者已知之習用技術製備，或利用類似於伴隨著實例和製備法

中描述之該等方法利用一適當之同位素標記試劑取代先前使用之無標記試劑製備而得。

根據本發明之醫藥上可接受溶合物包括其中結晶化之溶劑可經同位素取代例如 D<sub>2</sub>O、d<sub>6</sub>-丙酮、d<sub>6</sub>-DMSO之該等物質。

本發明之特定具體實例包括在下列實例中例舉之化合物及該等醫藥上可接受鹽類、錯合物、溶合物、多形物、立體異構物、代謝物、前驅藥物及其他衍生物。

本發明亦關於一可用於治療特定精神疾病和情況，例如精神分裂症、妄想性疾病和藥物引發之精神病；亦關於焦慮異常，例如恐慌異常和強迫症；以及活動異常疾病，包括帕金森氏症和亨丁頓舞蹈症(Huntington's disease)之醫藥組合物，包含一有效量之式I化合物以有效抑制PDE 10。

在另一具體實例中，本發明係關於可於治療精神疾病或情況之醫藥組合物，例如精神分裂症、妄想性疾病和藥物引發精神病；焦慮異常例如恐慌異常和強迫症；以及活動異常疾病，包括帕金森氏症和亨丁頓舞蹈症包含一有效量之式I化合物以有效治療該疾病或情況。

可根據本發明加以治療之精神疾病實例包括(但不限於)精神分裂症，例如妄想型、錯亂型、僵直型、混合型或潛休型之精神分裂症；類精神分裂症；分裂情感障礙，例如幻想型或憂鬱型之分裂情感障礙；妄想症；物質引發精神病；例如酒精、安非他命、安非他命、大麻、古柯鹼、迷幻劑、吸入劑、鴉片或苯環利(即天使粉)引發之精神病；妄

想型性格違常；以及分裂型性格違常。

可根據本發明加以治療之活動異常疾病實例包括(但不限於)選自亨丁頓舞蹈症和相關於多巴胺促效劑治療之運動障礙、帕金森氏症、下肢靜止不能症候群和特發性震顫。

其他可根據本發明加以治療之疾病為強迫症、妥瑞氏症(Tourette's syndrome)和其他抽動障礙。

在另一具體實例中，本發明係關於治療哺乳動物焦慮症或焦慮情況之方法，該方法包含投藥予該哺乳動物一有效量之式I化合物以有效抑制PDE 10。

本發明亦提供治療哺乳動物亦提供治療焦慮症或焦慮情況之方法，該方法包含投藥予該哺乳動物一有效量之式I化合物以有效治療該疾病或情況。

可根據本發明加以治療之焦慮異常實例包括(但不限於)恐慌症；廣場恐懼症；特定恐懼症；社交恐懼症；強迫症；創傷後壓力症；急性壓力症；以及廣泛性焦慮症。

本發明另提供治療哺乳動物包括人類之藥物成癮之方法，例如酒精、安非他命、古柯鹼或鴉片成癮，該方法包含投藥予該哺乳動物一有效量之式I化合物以有效治療藥物成癮。

本發明亦提供治療哺乳動物包括人類之藥物成癮之方法，例如酒精、安非他命、古柯鹼或鴉片成癮，該方法包含投藥予該哺乳動物一有效量之式I化合物以有效抑制PDE10。

「藥物成癮」如本文中所使用，意指對藥物之不正常渴

望，並且其特徵通常為動機失調，例如強迫服用渴望藥物以及強烈藥物渴望之發作。

本發明另提供治療哺乳動物，包括人類，一種疾病之方法，包含以注意力和/或認知缺乏為症狀之疾病，該方法包含投藥予該哺乳動物一有效量之式I化合物以有效治療該疾病。

本發明另提供治療哺乳動物，包括人類，一種疾病或情況之方法，包含以注意力和/或認知缺乏為症狀之疾病，該方法包含投藥予該哺乳動物一有效量之式I化合物以有效抑制PDE10。

本發明亦提供治療哺乳動物，包括人類，一種疾病或情況之方法，包含以注意力和/或認知缺乏為症狀之疾病，該方法包含投藥予該哺乳動物一有效量之式I化合物以有效治療該疾病或情況。

術語「注意力和/或認知缺乏」如本文中「包含以注意力和/或認知缺乏為症狀之疾病」所使用係指一特定個人比其他同年齡族群個人，在一或多項認知方面，例如記憶力、智能或學習和邏輯能力，低於正常功能。「注意力和/或認知缺乏」亦指在任何特定個人上其一或多項認知方面之功能降低，例如發生在年齡相關之認知能力下降。

包含以注意力和/或認知缺乏為症狀且可根據本發明治療之疾病實例為癡呆症，例如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、多次中風癡呆症(血管性癡呆症)、酒精性癡呆症或其他藥物相關之癡呆症、相關於顱內腫瘤或腦部創傷之

癡呆症、關於亨丁頓舞蹈症或帕金森氏症之癡呆症，或 AIDS-相關癡呆症；譫妄；記憶力喪失疾患；創傷後壓力症；智能遲緩；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或書寫表現障礙；注意力缺乏/過動障礙；以及年齡相關之認知能力降低。

本發明亦提供治療哺乳動物包括人類情緒障礙或情緒發作之方法，包含投藥予該哺乳動物一有效量之式I化合物以有效治療該疾病或發作。

本發明亦提供治療哺乳動物包括人類情緒障礙或情緒發作之方法，包含投藥予該哺乳動物一有效量之式I化合物以有效抑制PDE10。

可根據本發明加以治療之情緒障礙和情緒發作之實例包括(但不限於)輕微、中度或重度型之重鬱發作期、狂躁或混合情緒發作期、輕度狂躁情緒發作期；具有非典型特徵之憂鬱發作期；具有憂鬱特質之憂鬱發作期；具有僵直特質之憂鬱發作期；產後起始之情緒發作期；中風後憂鬱症；重鬱症；低落性情感；輕度憂鬱症；經前焦慮症；精神分裂症後抑鬱障礙；重鬱症加上精神病，例如妄想症或精神分裂症；躁鬱症，例如第I型躁鬱症、第II型躁鬱症以及循環情緒症。

本發明另提供治療哺乳動物包括人類神經變性疾病或情況之方法，包含投藥予該哺乳動物一有效量之式I化合物以有效治療該疾病或情況。

本發明另提供治療哺乳動物包括人類神經變性疾病或情

況之方法，包含投藥予該哺乳動物一有效量之式I化合物以有效抑制PDE10。

如本文中所使用，且除非另有說明，否則「神經變性疾病或情況」係指因中樞神經系統中神經元功能障礙和/或死亡所造成之疾病或情況。該等疾病和情況之治療可利用一種藥劑之投藥而加以促進，其可在該等疾病或情況中預防具危險神經元之功能障礙或死亡，和/或利用可代償因具危險神經元之功能障礙或死亡所造成之功能喪失之方法而強化受傷或健康神經元之功能。術語「神經營養劑」如本文中所使用，係指具有該等性質中一些或全部性質之物質或藥劑。

可根據本發明加以治療之神經變性疾病和情況之實例包括(但不限於)帕金森氏症；亨丁頓舞蹈症；癡呆症，例如阿茲海默氏症、多次中風癡呆症(血管性癡呆症)、AIDS-相關癡呆症，和前顳癡呆症；相關於大腦創傷之神經退化疾病；相關於中風之神經退化疾病；相關於大腦栓塞之神經退化疾病；低血糖引發之神經退化疾病；相關於癲癇性發作之神經退化疾病；相關於神經毒素中毒之神經退化疾病；以及多系統萎縮症。

在本發具體實例中，哺乳動物包括人類之神經變性疾病或情況包含紋狀中棘神經元神經退化疾病。

在本發明另一具體實例中，神經變性疾病或情況為亨丁頓舞蹈症。

本發明亦提供可用於治療精神疾病、妄想性疾病和藥物

引發精神病；焦慮異常、活動異常疾病、情緒異常、神經變性疾病、肥胖症和藥物成癮，之醫藥組合物，包含一有效量之式I化合物以治療該疾病或情況。

本發明亦提供治療選自精神疾病、妄想性疾病和藥物引發精神病；焦慮異常、活動異常疾病、肥胖症、情緒異常和神經變性疾病之該等疾病之方法，該方法包含投予一有效量之式I化合物以治療該疾病。

本發明亦提供治療選自下列疾病組成之群之方法：癡呆症，阿茲海默氏症、多次中風癡呆症(血管性癡呆症)、酒精性癡呆症或其他藥物相關癡呆症、相關於顱內腫瘤或大腦創傷癡呆症、相關於亨丁頓舞蹈症或帕金森氏症之癡呆症或AIDS-相關癡呆症；譫妄；記憶力喪失疾患；創傷後壓力症；智能遲緩；學習障礙，例如閱讀障礙數學障礙或書寫表現障礙；注意力缺乏/過動障礙；年齡相關認知降低、輕微、中度或重度型之重鬱發作期；狂躁或混合情緒發作期；輕度狂躁情緒發作期；具有非典型特徵之憂鬱發作期；具有憂鬱特質之憂鬱發作期；具有僵直特質之憂鬱發作期；產後起始之情緒發作期；中風後憂鬱症；重鬱症；低落性情感；輕度憂鬱症；經前焦慮症；精神分裂症後抑鬱障礙；重鬱症加上精神病，包含妄想症或精神分裂症；躁鬱症包含第I型躁鬱症、第II型躁鬱症、循環情緒症、帕金森氏症；亨丁頓舞蹈症；癡呆症、阿茲海默氏症、多次中風癡呆症(血管性癡呆症)、AIDS-相關癡呆症、前顱癡呆症；相關於大腦創傷之神經退化疾病；相關於中風之神經退化疾病；相

關於大腦栓塞之神經退化疾病；低血糖引發之神經退化疾病；相關於癲癇性發作之神經退化疾病；相關於神經毒素中毒之神經退化疾病；多系統萎縮症、妄想型、錯亂型、僵直型、混合型或潛休型之精神分裂症；類精神分裂症；幻想型或憂鬱型之分裂情感障礙；妄想症；物質引發精神病；酒精、安非他命、大麻、古柯鹼、迷幻劑、肥胖症、吸入劑、鴉片或苯環利(即天使粉)引發之精神病；妄想型性格違常；以及分裂型性格違常，該方法包含投予一有效量之式I化合物以有效治療該等疾病。

本發明亦提供治療精神疾病、妄想性疾病和藥物引發精神病；焦慮異常、活動異常疾病、情緒障礙、神經變性疾病、肥胖症和藥物成癮之方法，該方法包含投予一有效量之式I化合物以抑制PDE10。

術語「烷基」，如本文中所使用，除非另外說明，否則包括具有直鏈或支鏈基團之飽和單價烴基基團。烷基基團之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基和第三-丁基。

術語「烯基」，如本文中所使用，除非另外說明，否則包括具有至少一碳一碳雙鍵之烷基基團，其中烷基如上定義。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基和丙烯基。

術語「炔基」，如本文中所使用，除非另外說明，否則包括具有至少一碳一碳三鍵之烷基基團，其中烷基如上定義。炔基基團之實例包括(但不限於)乙炔基和2-丙炔基。

術語「烷氧基」，如本文中所使用，除非另外說明，如本

文中單獨使用或作為另一基團之部分，否則係指連結一氧原子之烷基團。

術語「烷基硫」如本文中所使用，除非另外說明，如本文中單獨使用或作為另一基團之部分，否則包括任何經由一硫原子連結之上列烷基基團。

術語「鹵素」或「鹵基」如本文中單獨使用或作為另一基團之部分，係指氟、溴、氯和碘。

術語「鹵烷基」如本文中所使用，除非另外說明，否則係指至少一個連結之。烷基基團之鹵基。鹵烷基基團之實例包括(但不限於)三氟甲基、三氟乙基、二氟甲基和氟甲基基團。

術語「環烷基」，如本文中所使用，除非另外說明，否則包括非芳香族飽和環烷基基團，其中烷基如上定義。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基和環庚基。

術語「芳基」，如本文中所使用，除非另外說明，否則包括利用除去一個氫而衍生自芳香性烴基之有機基，例如苯基、萘基、茛基和芴基(fluorenyl)。「芳基」涵蓋稠合環基團，其中至少有一環為芳香性。

術語「雜環基」、「雜環烷基」及類似術語，如本文中所使用，係指含有一或多個雜原子之非-芳環基團，較佳地從一至四個雜原子，較佳地每個原子係選自氧、硫和氮。本發明之雜環基團亦可包括由一或多個氧基團取代之環系統。非-芳雜環基團之實例為吡丙烷基、氮呔基、吡咯啉

基、哌啶基、氮呋基、哌啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、環氧乙烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、嗎啉、硫嗎啉、硫氧陸園基(thioxanyl)、吡咯啉基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧陸園基、1,3-二氧戊環基、吡啶基、二氫吡喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡啶基、咪啶基、咪啶基、3-氮二環并[3.1.0]己烷基、3-氮二環并[4.1.0]庚烷基、喹啉基、吡啶基、1,4-二噁螺并[4.5]癸基、1,4-二噁螺并[4.4]壬基、1,4-二噁螺并[4.3]辛基和1,4-二噁螺并[4.2]庚基。

術語「雜芳基」，如本文中所未使用，係指含有一或多個雜原子之芳香性基團(較佳為氧、硫和氮)，較佳地從一至四個雜原子。含有一或多個雜原子之多環基團，其中該基團中至少有一個環為芳香性，其為一「雜芳基」基團。本發明雜芳基基團亦可包括用一或多個氧基團取代之環系統。含有一三級氮之雜芳基基團亦可另外由氧來取代(即N-氧化物)。雜芳基基團之實例為吡啶基、噻吩基、咪啶基、噻啶基、吡啶基、三唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噻吩基、噻啶基、噻啶基、異噻啶基、吡咯基、吲哚基、苯咪啶基、苯并呋喃基、噻吩基、吲啶基、吲哚啉基(indoliziny)、酞醞基。三吡啶基、異吲哚基、噻吩基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并三唑基、苯并噻啶基、苯噻啶基、噻啶基、噻啶基、噻啶基、二氫噻啶基、四氫噻啶基、二氫異噻啶基、四氫異噻啶基、苯并呋喃基、呋喃并吡啶

基(furopyridinyl)、吡咯并嘓啶基(pyrolopyrimidinyl)和氮吡啶基。為了清楚說明，術語雜芳基包括式I中取代基Z中之該雜芳基結構(即含有Y之該雜芳基結構)。

除非另外說明，否則術語「一或多個」取代基，或「至少一個」取代基，如本文中所使用，係指從一至基於可得結合部位可能最大數目之取代基。

除非另外說明，否則所有衍生自烴基之前述基團可能含有最高約1至約20個碳原子(例如C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>環烷基、3-20員雜環烷基；C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基、5-20員雜芳基等)或1至約15個碳原子(例如C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>環烷基、3-15員雜環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>芳基、5-15員雜芳基等)，或1至約12個碳原子，或1至約8個碳原子，或1至約6個碳原子。

「神經毒素中毒」係指由神經毒素造成之中毒。神經毒素是可能造成神經死亡並因此造成神經傷害之任何化合物或物質。神經毒素之實例為酒精，懷孕女性酗酒可能造成新生兒之酒精中毒以及神經傷害，即所謂的胎兒酒精症候群。神經毒素之實例包括(但不限於)藻胺酸(kainic acid)、多摩酸(domoic acid)和亞克洛米力酸(acromelic acid)；特定殺蟲劑，例如DDT；特定除蟲劑，例如有機磷酸酯類；揮發性有機溶劑，例如六碳(例如甲苯)；重金屬(例如鉛、汞、砷和磷)；鋁；用以作為武器之特定化學物質，例如橙劑(Agent Orange)和神經性毒劑(Nerve Gas)；以及神經毒性抗癌藥劑。

如本文中所使用，術語「選擇性PDE10抑制劑」係指一物質，例如一有機分子，其可有效抑制來自PDE10族之酵素至比來自PDE 1-9族和PDE11族更大之酵素量。在一具體實例中，選擇性PDE10抑制劑為一物質，其為例如具有可抑制PDE10之 $K_i$ 值之有機分子，亦即少於或約為 $1/10 K_i$ 值，使該物質可用於抑制任何其他PDE酵素。換言之，該物質可抑制PDE10活性至與用於任何其他PDE酵素需要之濃度約 $1/10$ 或更少之濃度相同之程度。

通常，如果一物質具有低於或約 $10 \mu\text{M}$ 之 $K_i$ 值，較佳為低於或約 $0.1 \mu\text{M}$ ，該物質可視為能有效抑制PDE10活性。

可鑑定出「選擇性PDE10抑制劑」，例如，可將一物質抑制PDE10活性之能力和其抑制來自其他PDE族之PDE酵素之能力做一比較。例如，可分析一物質抑制PDE10活性之能力，以及抑制PDE1A, PDE1B, PDE1C, PDE2, PDE3A, PDE3B, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE5, PDE6, PDE7, PDE8, PDE9和PDE11活性之能力。

術語「治療」，如在「治療疾病之方法」中，係指消除、減輕或抑制該等疾病之進展，其係為應用該術語之疾病，或該疾病之一或多種症狀。如本文中所使用，該術語視病人之強況而定亦涵蓋預防該疾病或與其相關之任何症狀，以及減輕該疾病之嚴重度或發病前之任何症狀。「治療」如本文中所使用，意指預防疾病之復發。

例如，「治療精神分裂症，或類精神分裂症或分裂性情感疾病」，如本文中所使用，亦涵蓋治療該疾病之一或多種症

狀(正性症狀、負性症狀或其他相關特質)，例如治療與其相關之妄想和/幻覺。精神分裂症和類精神分裂症和分裂性情感疾病症狀之其他實例包括錯亂型言語、情感表現平淡(affective flattening)、貧語症(alogia)、性快感缺失(anhedonia)、不適當情感、不愉快情緒(dysphoric mood)(例如，憂鬱、焦慮或生氣形式之情緒)，以及一些認知功能障礙之症狀。

術語「哺乳動物」，如本文中所使用，係指任何「哺乳動物」類之成員，包括(但不限於)人類、狗和貓。

本發明化合物可以單一劑量或多重劑量，單獨投藥或和醫藥上可接受載劑組合投藥。適用之醫藥上載劑包括惰性固體稀釋液或填充劑、無菌水溶液和多種有機溶劑。因此形成之醫藥組合物之後已經可以多種劑型投藥，例如錠劑、粉劑、口含片、液體製備物、糖漿、可注射溶液及其類似物。該等醫藥組合物可視情況含有其他添加成分，例如調味劑、結合劑、賦形劑及其類似物。因此，本發明化合物可經調配用於口服、口含、鼻內、注射(例如靜脈注射、肌肉內注射或皮下注射)、經皮(例如貼布)或直腸投藥，或以適用於吸入或噴入投藥之方式調配。

對於口服投藥，該醫藥組合物可採用錠劑或膠囊形式，其係可利用習用之方法加上醫藥可接受賦形劑製備而成，例如結合劑(例如預膠化玉米澱粉、聚乙炔基吡咯烷酮或羥基丙基甲基纖維素)；填充劑(例如乳糖、微晶纖維素或磷酸鈣)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石粉或矽膠)；崩解劑(例如

馬鈴薯澱粉或羥基乙酸澱粉鈉);或增濕劑(例如十二烷硫酸鈉)。該等錠劑可依照熟習此項技藝者熟知之方法加上糖衣。用於口服投藥之液體製備物可採用例如溶液、糖漿或懸浮液之形式，或者可做成乾產品以用於和水或其他適用媒液在使用前加以組合。該液體製備物可利用習用之方法和醫藥上可接受添加物，例如懸浮劑(例如山梨醇糖漿、甲基纖維素或氫化食用油);乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯橡膠樹);非水媒液(例如杏仁油、油性酯類或乙醇);以及防腐劑(例如甲基或丙基對-羥基苯甲酸甲酯或丙酯或己二烯酸)製備而得。

對於口含投藥，該組合物可採用錠劑或口含片之形式，並以習用之方法調配而成。

本發明化合物可經調配以用於注射之腸道外投藥，包括利用習用之導管技術或灌注法。用於注射之調配物可製成單位劑型，例如安瓿或多劑量容器，並含有添加之防腐劑。其可採用如懸浮液、溶液或乳化液在油性或水性媒液中之該等形式並可含有調配劑，例如懸浮劑、穩定劑和/或分散劑。另一選擇為該活性成分可以粉劑形式在使用前和適用之媒液例如無菌無熱源質水進行重組。

當需要一產物溶液時，可將分離之內含物錯合物，以產生用於口服或注射投藥至病人時所需強度之溶液足夠之量溶解在水中(或其他水性介質)。該等化合物可調配用於快速分散劑(fddf)，其經設計可在口腔內釋放出活性成分。該等物質經常可利用快速溶解明膠基質調配而成。該等劑型已

為吾人所熟知並可用於傳送廣泛之藥劑。最快速之分散劑型為利用明膠作為載劑或結構成形劑。典型而言，明膠可用於給予劑型足夠強度以預防除去外包裝時發生斷裂，但是一旦放入口中，該明膠可使該劑型立即溶解。另外，有多種澱粉可使用以得到相同作用。

本發明化合物亦可調配成直腸組合物，例如栓劑或滯留型灌腸劑，例如含有習用之栓劑基質，例如可可奶或其他甘油酯。

對於鼻內投藥或吸入投藥，本發明化合物可方便地以溶液或懸浮液之形式從加壓噴鼻器即經病人擠壓或加壓而傳送，或以氣霧劑由加壓器或噴霧器中噴出傳遞，並使用適用之推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適用之氣體。在加壓氣霧劑之案例中，該劑量單位可藉由使其可提供一可輸送定量藥劑之值而決定。加壓器或噴霧器可含有活性化合物之溶液或懸浮液。用於吸入劑或吹入劑之膠囊和匣狀物(例如由明膠製得)可經調配合有本發明化合物之粉末混合以及適用之粉劑基質，例如乳糖或澱粉。

用於治療發生在一般成人身上之上述情況(例如偏頭痛)之噴霧調配物較佳為經過安排，使得每次定量劑量或「噴出」之噴霧含有約20 mg至約1000 mg之本發明化合物。每日整體噴霧劑量應在範圍約100 mg至約10 mg。每日可投藥數次，例如2、3、4或8次，每次提供例如，1、2或3劑量。

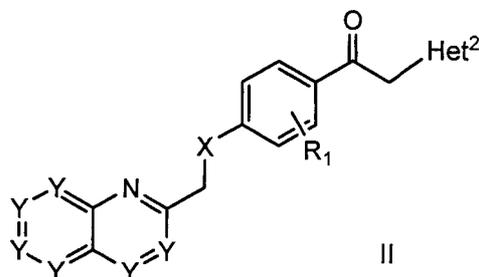
用於口服、注射、直腸或口含投藥於一般成年人以治療

上述情況之本發明化合物每日預定劑量，可投藥之每一單位劑量係從約0.01 mg至約2000 mg，較佳為從約0.1 mg至約200 mg之式 I 活性成分，例如，每天1至4次。

目前有些分析測定法可用於篩檢出可用於抑制環核苷酸水解之物質，其係利用PDE 10和來自其他基因族之PDE。用於該分析測定法中之環核苷酸受質濃度為 $K_m$ 濃度之1/3，以在不同酵素間比較其 $IC_{50}$ 值。PDE活性可利用如前述之Scintillation Proximity Assay (SPA)-基之方法加以測量(Fawcett et al., 2000)。PDE抑制劑之作用可利用檢測固定量之酵素(PDEs 1-11)以各種不同物質濃度和低受質存在下而決定，如此該 $IC_{50}$ 接近 $K_i$  (cGMP或cAMP以3:1之比例在1/3  $K_m$ 之濃度標記至 $[^3H]$ -標記上)。最終之分析體積利用分析緩衝液 [ 50 mM 參緩衝液-HCl pH 7.5、8.3 mM  $MgCl_2$ 、1 mg/ml牛血清蛋白]調配至100  $\mu$ l。可利用酵素起始反應，其在30°C下培養30-60分鐘以得到<30%受質周轉利用率並利用50  $\mu$ l鈾矽膠SPA珠(Amersham)(含有分別用於PDE 9和11之3 mM未標記環核苷酸)使反應終止。使培養盤重新密封並震盪20分鐘，之後將珠子放置在黑暗中30分鐘後，以TopCount微板計數器計數(Packard, Meriden, CT)。輻射活性單元可轉換成未受抑制控制(100%)之百分比活性，點出抗抑制劑濃度，而且抑制劑 $IC_{50}$ 值可利用「擬合曲線」微軟Excel (the "Fit Curve" Microsoft Excel)延伸得到。

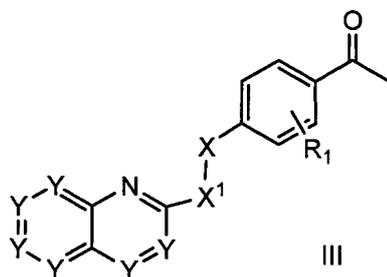
利用該分析測定法，本發明化合物可經決定而具有一 $IC_{50}$ 可用於抑制低於約10微莫耳之PDE10活性。

本發明亦關於製備式I之化合物。本發明亦提供用於合成式I之化合物之方法。例如，本發明提供用於形成式I化合物之方法，包含使式II化合物反應之步驟，



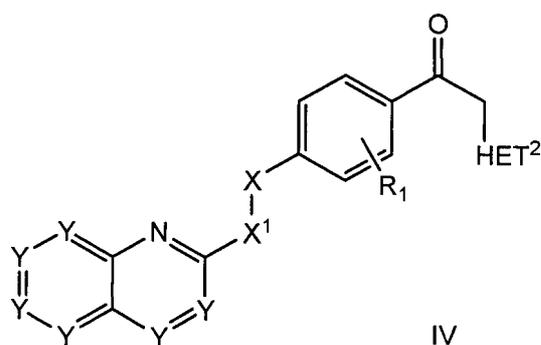
含有二甲氧基甲基-二甲基胺和胼或經取代胼(例如  $R_{20}\text{-NHNH}_2$ ，其中  $R_{20}$  為烷基)。

本發明亦提供可用於形成式I化合物I之方法，包含使式III化合物反應之步驟，



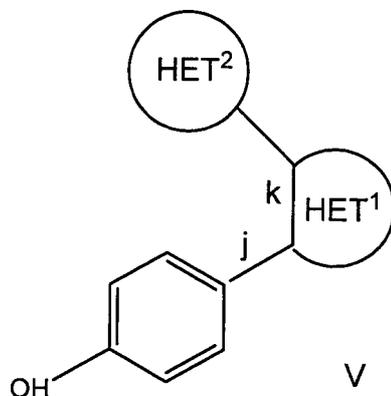
含有草酸二甲酯和式  $\text{HET}^2\text{-NHNH}_2$  之胼。

本發明亦提供形成式I化合物之方法，包含使式IV化合物反應之步驟

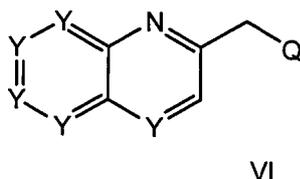


含有二甲氧基甲基-二甲基胺和胍或經取代胍。

本發明亦提供形成式I化合物之方法，包含使式V化合物反應之方法



含有式VI化合物



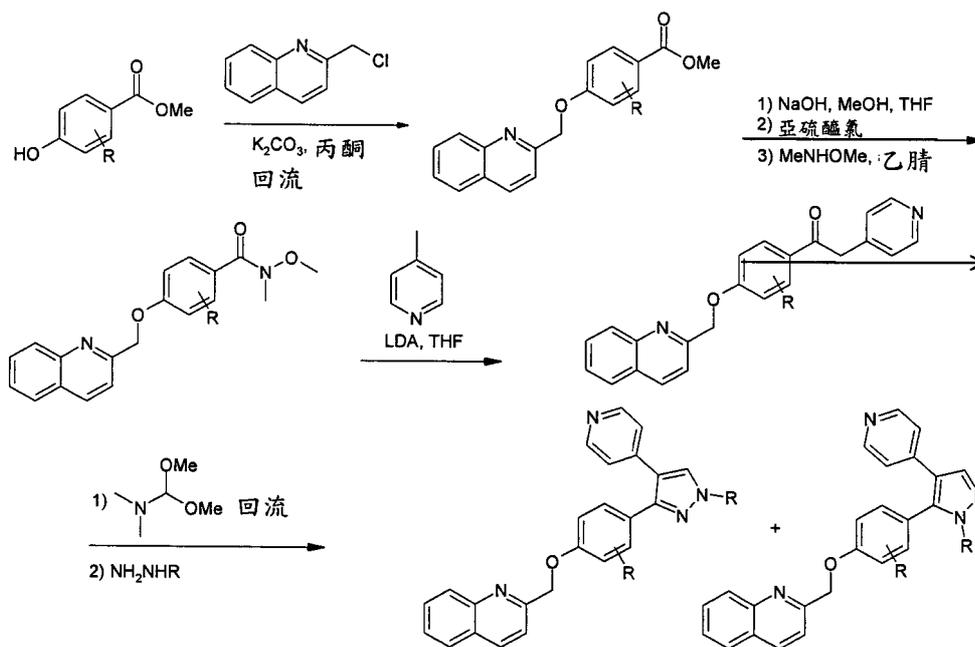
其中Q為羥基或鹵化物。

### 【實施方式】

流程圖1描述製備吡啶類之本發明化合物。經取代酚和2-甲基氯喹啉之烷基化作用提供希望之醚(ether)。該酯類之水解反應並利用亞硫醯氯處理可提供希望之氯酸。O,N-二甲基羥基胺氯化氫之加成反應可提供用於偶合之Weinreb醯胺(Weinreb et al, Tet Lett., 1981, 22 (39) 3815)。利用4-甲基吡啶(4-picoline)和LDA產生陰離子，接著加入Weinreb醯胺得到酮，之後該酮可利用二甲氧基甲基-二甲基胺於回流時處理，以形成烯胺酮(enaminone)中間物。接著利用各

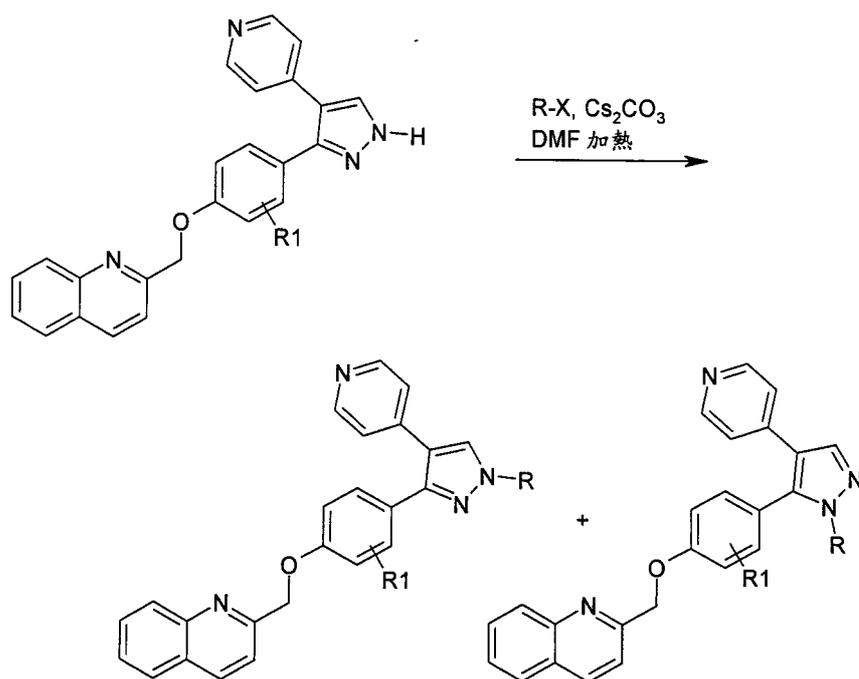
種胍類處理得到吡啶類似物，因此得到多種比例之此兩種異構物。該等異構物可經由結晶化、Biotage MPLC、製備型TLC或製備型HPLC而分離。該反應流程圖通常用於經取代酚類、經取代喹啉和經取代胍之多種起始反應。

流程圖 1



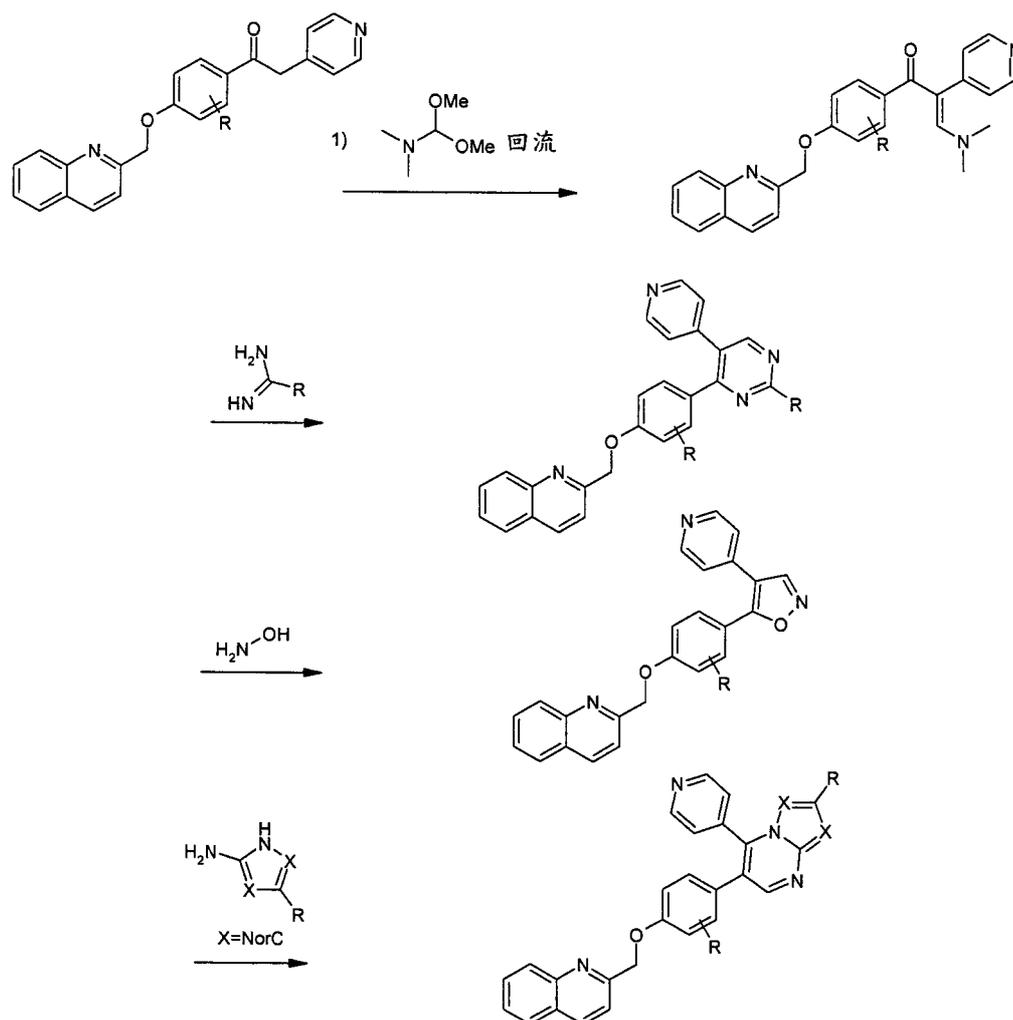
另一選擇為經取代吡啶化合物可NH吡啶之烷基化作用製備而得。一組情況為在溶劑例如二甲基甲醯胺中，利用碳酸鉀作為鹼並用烷基鹵化物作為親電子劑。有些反應需要加熱。

流程圖 2



如流程圖3中所描述，多種雜環類可由烯胺酮中間物製備而得。嘧啶類可利用在乙醇和乙氧基鈉存在下和經取代甲醯胺一起加熱製備而得。異喹啉類可利用在乙醇/乙酸中加熱烯胺酮和羥基胺製備而得。在異喹啉例中只有一種異構物形成。利用和-胺基吡咯類、胺基咪唑類或胺基三唑類一起加熱，可形成6-5二環系統。

流程圖 3

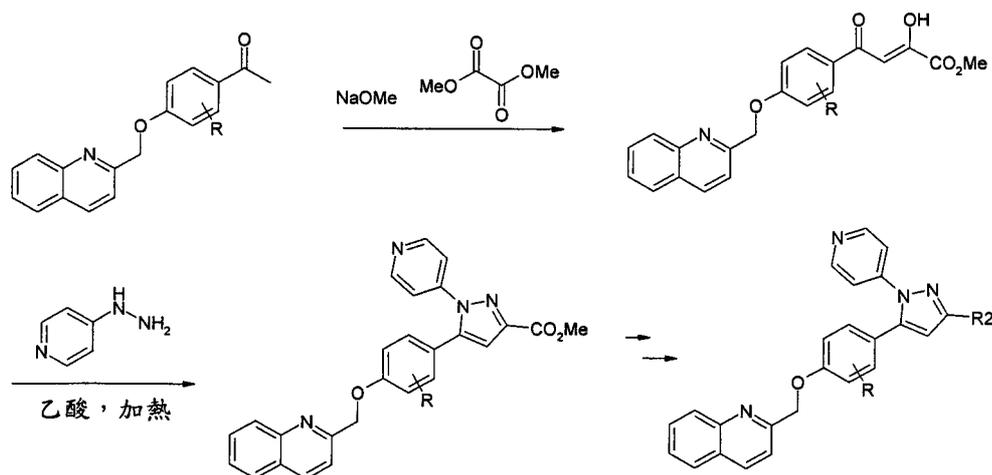


多種4-吡啶基雜環取代作用可根據流程圖4製備。甲基雜環類例如3,5-二甲基異噁唑和甲基嗒吡可利用二異丙基醯胺化鋰(lithium diisopropyl amide)去保護並加入Weinreb醯胺(Weinreb et al, Tet Lett., 1981, 22 (39) 3815)以提供希望之酮。利用二甲氧基甲基-二甲基胺和胼做後序處理以提供雜環吡啶類。嘧啶類和異噁唑類亦可如流程圖3中所描述製備而得。



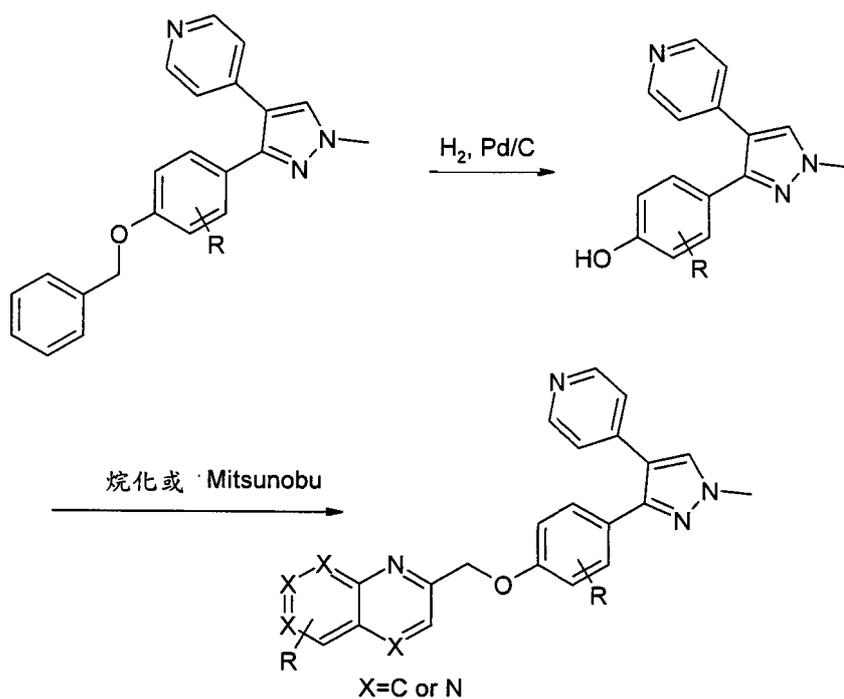
苯乙酮(根據流程圖1製備)利用甲氧基鈉和草酸二甲酯處理,以提供酯中間物。加入4-吡啶基肼(參見J. Med. Chem. 2002, 45 (24) 5397),以提供在3位置帶有酯之吡唑。該酯可利用水解反應以及和胺類之偶合轉變成醯胺類。其可利用還原成醇類和烷基化反應轉變成酯類。胺之形成可利用醯胺之形成,接著利用還原反應或轉變成醛類,接著利用還原胺化作用。所有該等轉變皆可利用該等熟習有機化學技藝者已知之方法達成。

流程圖6



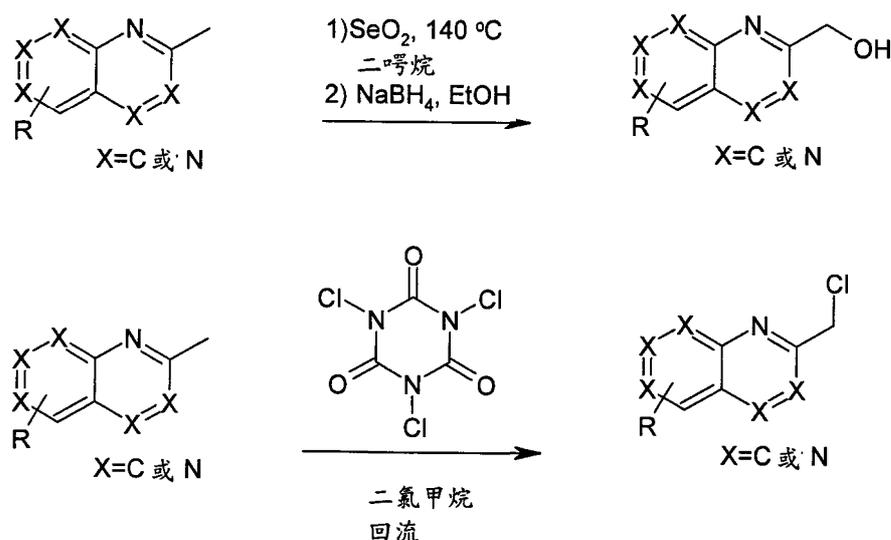
苄基中間物可利用流程圖1中所示之方法製備而得。苄基醚可經由氫氣覆蓋鉑催化劑例如在碳上之鉑或氫氧化鉑在多種溶劑中經過處理而除去。該酚然後可利用氯化甲苯在丙酮中和碳酸鉀一起加熱而加以烷基化。同時可將光伸化學(Mitsunobu chemistry)(Hughes, D.L., The Mitsunobu Reaction. Organic Reactions. Vol. 42. 1992, New York. 335-656.)應用在酚類和醇類之偶合上。

流程圖 7



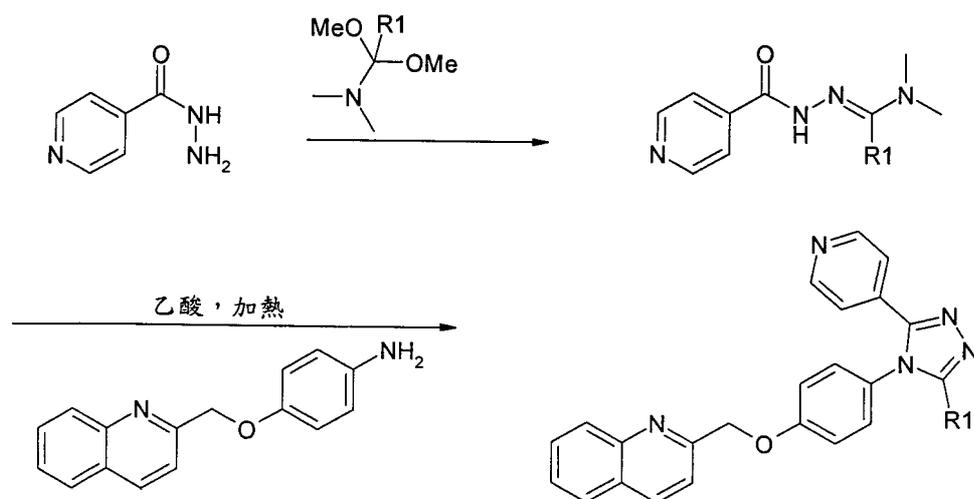
有很多苄基鹵化物或醇類為市售可得或為參考文獻中已知。熟習此項技藝者已知製造該等中間物之一般方法為醚、酸或醛之還原形成醇類。一般程序為苄基部位利用二氧化硒進行氧化作用以提供一醛，亦即接著利用硼氫化鈉還原。苄基鹵化物可經由鹵化反應形成(參見 Syn. Comm. 1995, 25 (21) 3427-3434)。

流程圖 8



三唑類似物可利用多種方法製備而得。有一種方法描述在流程圖 9。將一肼利用二甲基甲醯胺二甲醛處理形成一中間物，其後續可經胺或苯胺利用加熱和加入醋酸加以處理，提供 1,2,4-三唑類(參見 Org. Lett, 2004, 6 (17), 2969-2971)。區域異構物三唑類可利用交換起始物質之官能基(functionality)製備而得。

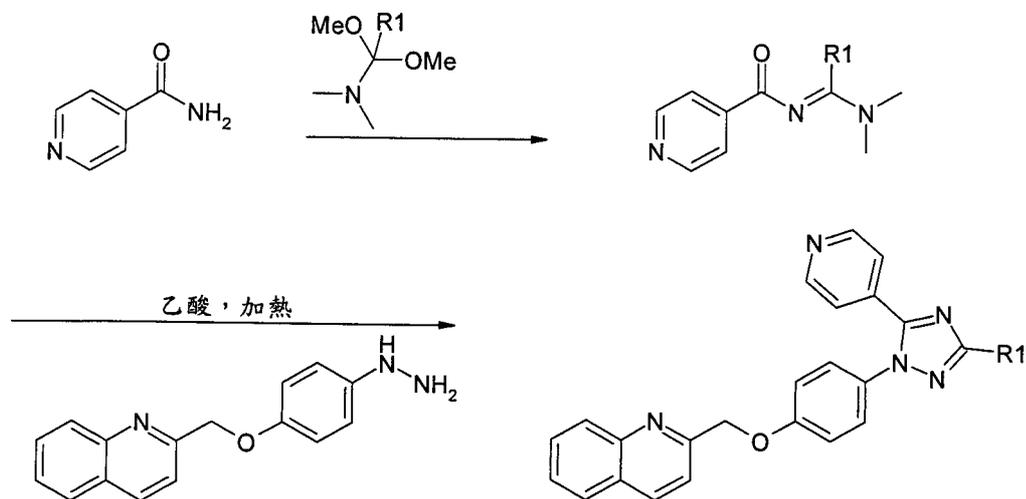
流程圖 9



其他三唑異構物可根據流程圖 10 利用甲醯胺開始並用二

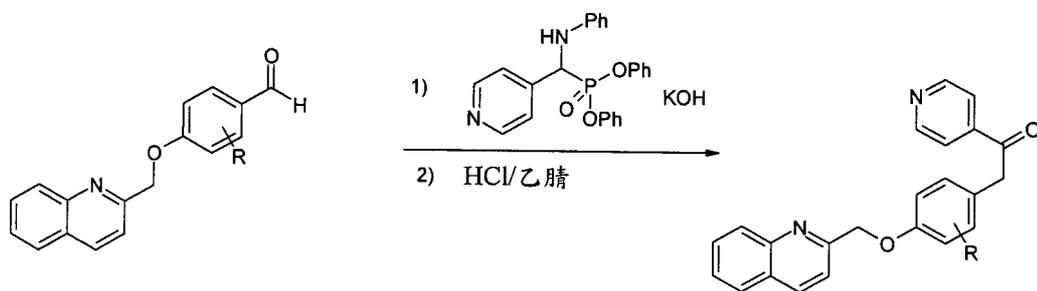
甲基甲醯胺二甲醛處理接著利用芳肼之加成製備而得。區域異構物三唑類可利用交換起始物質之官能基 (functionality) 製備而得。

流程圖 10



經轉化之酮異構物可根據流程圖 11 製備而得 (Bunting et al. JACS, 1988, 110, 4008.)。將該起始醛和磷酸鹽偶合以提供烯胺酮。將該烯胺酮水解提供希望之酮類。然後該酮可根據流程圖 1、2 和 3 得到利用而提供希望之化合物。

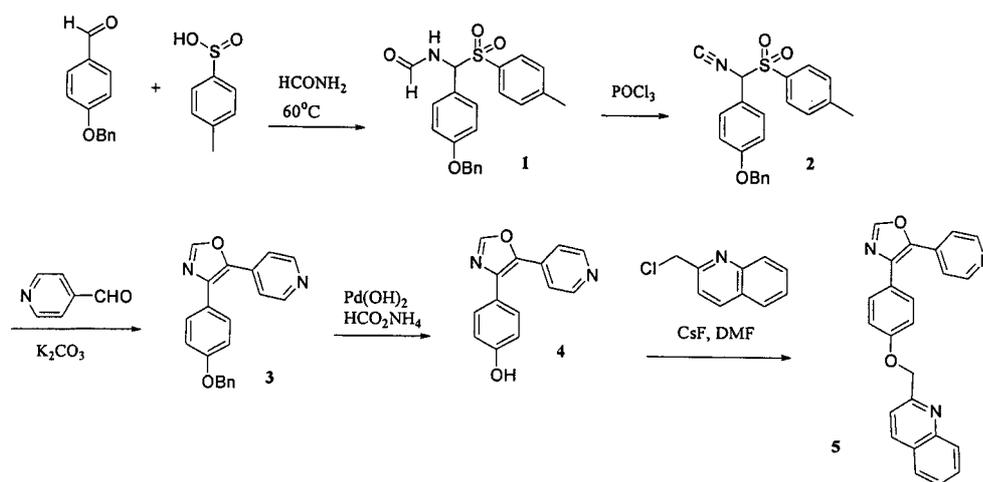
流程圖 11



流程圖 12 描述用於合成 4,5-二芳基嘓唑之方法。在說明案例中，將 4-苄氧基-苯甲醛和 4-甲基苯亞磺酸和甲醯胺一起加熱產生經取代甲醯胺 (如上示)。該轉化為參考文獻中已知

(J. Med Chem., 2002, 45, 1697)。甲醯胺在一反應中之脫水反應可由  $\text{POCl}_3$  調節得到異氰酸對甲苯磺酸甲酯。該類化合物可利用醛和鹼處理產生嘓唑。在說明案例中，將異氰酸對甲苯磺酸甲酯以異菸鹼酸醛和碳酸鉀處理。該反應之產物為嘓唑，其係在嘓唑環之4-位置具有4-苄氧基苯基基團，以及在5-位置具有4-吡啶基取代基。該等取代基可簡單地利用不同之芳基-醛類於順序中步驟一和三經其他芳基基團取代。芳基-苄氧基基團之斷裂可由觸媒氫化法之標準方法達成，且得到之酚可利用烷基鹵化物，例如2-(氯甲基)喹啉，和DMF中之氟化銫處理而輕易地加以烷基化。該方法並不限於用以說明之案例，因為苯基和吡啶基環之相對位置可互換，且該等環可包含多種芳基基團，其係表現出各種取代模式。

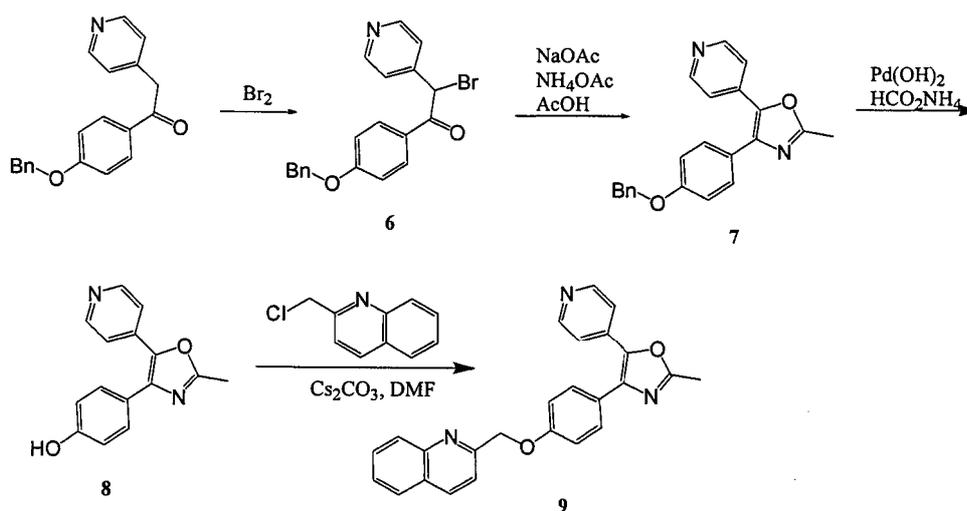
流程圖 12



流程圖 13 描述製備 4,5-經取代嘓唑之方法，其係在嘓唑環 2-位置具有烷基取代。在說明案例中，1-(4-苄氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮可根據傳統方法利用溴之醋酸溶液處理而

經溴化。該產物  $\alpha$ -溴丙酮然後可經醋酸銨和醋酸鈉之醋酸溶液處理，產生甲基-經取代噁唑環，如專利文獻揭示(WO 9513067)。該甲基基團可利用其他烷基基團取代。例如，乙酸銨、乙酸鈉和乙酸之取代將產生乙基基團取代。苄氧基基團之斷裂可利用觸媒氫化法標準方法達成，且得到之酚可利用烷基鹵化物處理而輕易地加以烷基化，如上述。該方法並不限於用以說明之案例，因為苯基和吡啶基環之相對位置可互換，且該等環可包含多種芳基基團，其係表現出各種取代模式。

流程圖 13



流程圖 14 之步驟 1 為亞胺形成/雜環形成。式 I 化合物 2A，其中 R1 為烷基、苄基或烯丙基，可利用 4-吡啶甲醛在溶劑例如甲苯之溶液濃縮並加熱至回流，並裝有 Dean-Stark 裝置以除去水分約 40 小時。除去甲苯後，將粗製亞胺和甲苯磺酸甲基異氰化物和一鹼例如碳酸鉀在 1,2-二甲氧基乙烷和甲醇溶劑混合液中混合，並在回流時加熱約 3 小時以得到 3A。

流程圖 14 之步驟 2 為酚去甲基作用。如 R1 為甲基，去甲基作用可和三溴化硼 ( $\text{BBr}_3$ ) 在非配位溶劑中，例如亞甲基氣，於約  $20\text{-}40^\circ\text{C}$  作用約 3-48 小時，其中較佳為約 24 小時，以得到 4A。如 R2 為苄基，去烷基作用可和純三氟醋酸以及苯甲醚在溫度約  $75^\circ\text{C}$  作用約 3-48 小時，其中較佳為約 24 小時，以得到 4A。如 R1 為烯丙基，去烷基作用可和鈹觸媒，例如醋酸鈹之二氯鈹雙(三苯基膦)，其中二氯鈹雙(三苯基膦)較佳，以及一還原劑，例如正-丁基甲酸銨，在一溶劑中，例如四氫呋喃、1,2-二氯乙烷、亞甲基氣或一烷醇，其中 1,2-二氯乙烷較佳，在一溫度範圍從  $20^\circ\text{C}$  至  $75^\circ\text{C}$  作用，得到 4A。

流程圖 14 之步驟 3 為酚烷基化作用。將 4A 利用一鹼，例如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鈹、氫化鈉或氫化鉀，其中碳酸鈹或氫化鈉較佳，在溶劑例如四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮或二甲基亞砷，其中二甲基亞砷或 N,N-二甲基甲醯胺較佳，在溫度從約  $20^\circ\text{C}$  至  $70^\circ\text{C}$ ，其中約  $23^\circ\text{C}$  較佳，加以處理約 3-48 小時，其中較佳為約 24 小時，得到 1A。

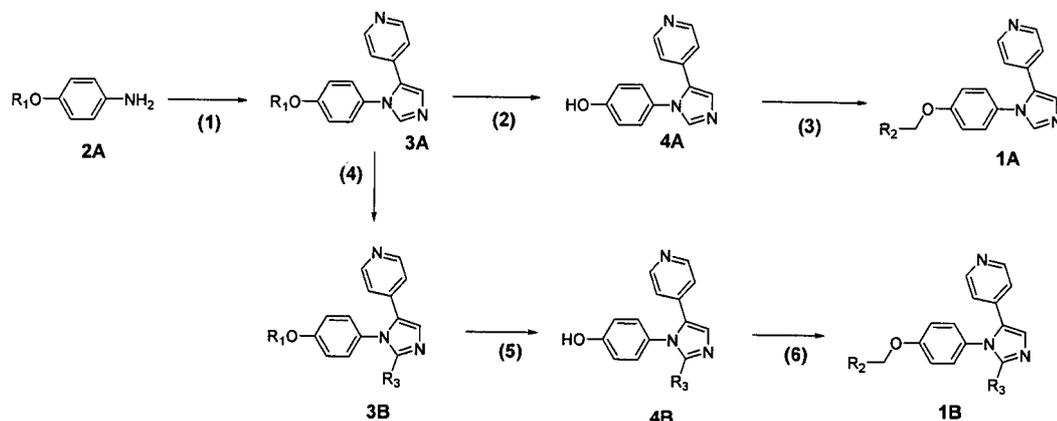
流程圖 14 之步驟 4 為咪唑去質子化作用/親電子截留。可利用一鹼，例如二異丙基醯胺化鋰或 2,2,6,6-四甲基哌啶鋰，其中二異丙基醯胺化鋰較佳，在一溶劑，例如四氫呋喃，在溫度從約  $-78^\circ\text{C}$  至  $0^\circ\text{C}$ ，其中約  $-20^\circ\text{C}$  較佳，處理 3A，約 5 分鐘至 30 分鐘，其中約 10 分鐘較佳，接著加入希望之親電子劑 R3-I，得到 3B。

流程圖 14 之步驟 5 為酚去烷基作用並使用和上列步驟 2 相

同之方法產生 4B。

流程圖 14 之步驟 5 為酚烷基化作用並使用和上列步驟 3 相同之方法產生 1B。

流程圖 14



流程圖 15 之步驟 1 為胺之醯基化反應，以形成醯胺。化合物 2A，其中 R<sub>1</sub> 可為甲基、苄基或烯丙基，可利用氯酸 (acid chloride) 或羧酸，在一偶合劑存在下，例如三-正-丙基膦酸酐或二環己基碳二亞胺，其中三-正-丙基膦酸酐較佳，於一鹼存在下，例如氫氧化鈉、碳酸鉀或碳酸鈉、三乙基胺或二異丙基乙基胺，其中二異丙基乙基胺較佳，在一溶劑系統中，例如水/亞甲基氯、水/乙酸乙酯、乙酸乙酯、四氫呋喃或亞甲基氯，其中乙酸乙酯較佳，在溫度從約 0°C 至 50°C，其中約 20°C 至 30°C 較佳，進行處理以得到 5A。

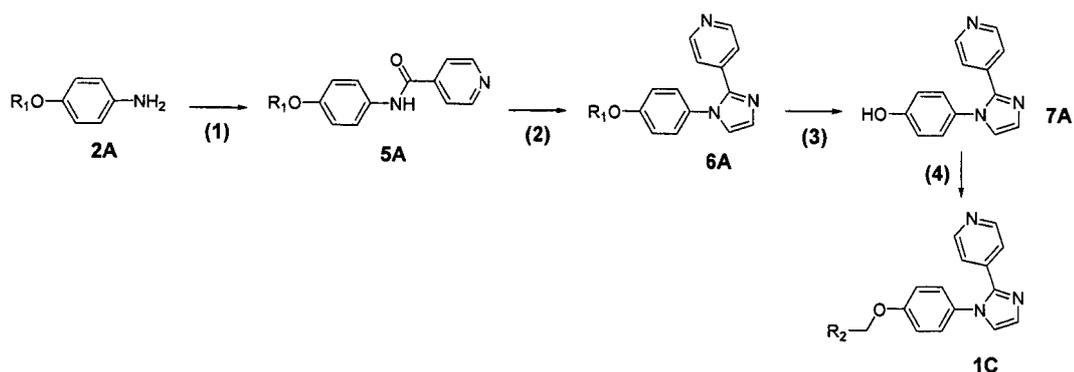
步驟 2 包含可形成氯化亞胺之氯化反應，其和胺反應以形成脒，接著利用酸處理以形成咪唑。化合物 5A 可利用氯化劑例如 PCl<sub>5</sub>/POCl<sub>3</sub> 在溫度約 120°C 處理約 4 小時。在真空中除去氯化劑並加入過量之 1,1-二乙氧基-2-乙基胺在一溶劑例如異丙醇之溶液並將該混合物在約 23°C 攪拌約 5-24 小時。

在真空中除去溶劑並加入濃縮鹽酸和異丙醇並將該混合物加熱至約90°C約24小時，產生6A。

流程圖15之步驟3為酚去烷基作用。如R1為甲基，去烷基作用可利用三溴化硼(BBr<sub>3</sub>)在非配位溶劑中，例如亞甲基氯中在約20-40°C作用3-48小時，其中約24小時較佳，以得到7A。如R2為苄基，去烷基作用可利用純三氟醋酸加上苯甲醚在溫度約75°C作用約3-48小時，其中約24小時較佳，得到7A。如R1為烯丙基，去烷基化作用可和鈹觸媒，例如醋酸鈹之二氯鈹雙(三苯基膦)，其中二氯鈹雙(三苯基膦)較佳，以及一還原劑，例如正-丁基甲酸銨，在一溶劑中，例如四氫呋喃、1,2-二氯乙烷、亞甲基氯或一烷醇，其中1,2-二氯乙烷較佳，在一溫度範圍從20°C至75°C作用，得到7A。

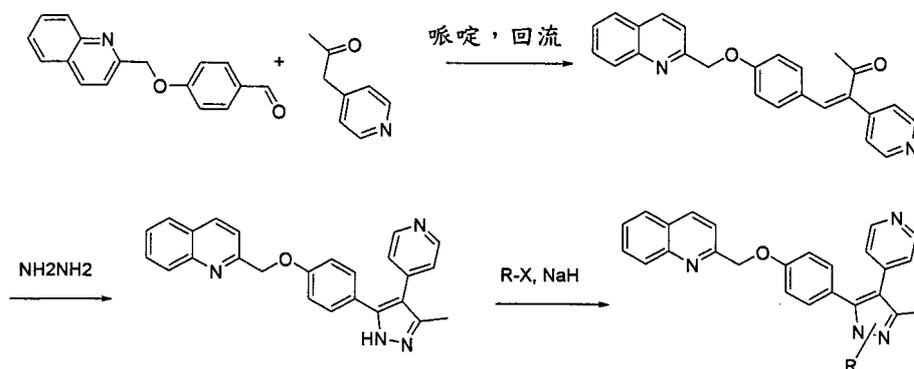
流程圖15之步驟4為酚烷基化作用。將7A利用一鹼例如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銻、氫化鈉或氫化鉀，其中碳酸銻較佳，在一溶劑中，例如四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮或二甲基亞砷，其中二甲基亞砷較佳，在溫度從約20°C至70°C，其中約23°C較佳，加以處理約3-48小時，其中約24小時較佳，得到1C。

流程圖 15



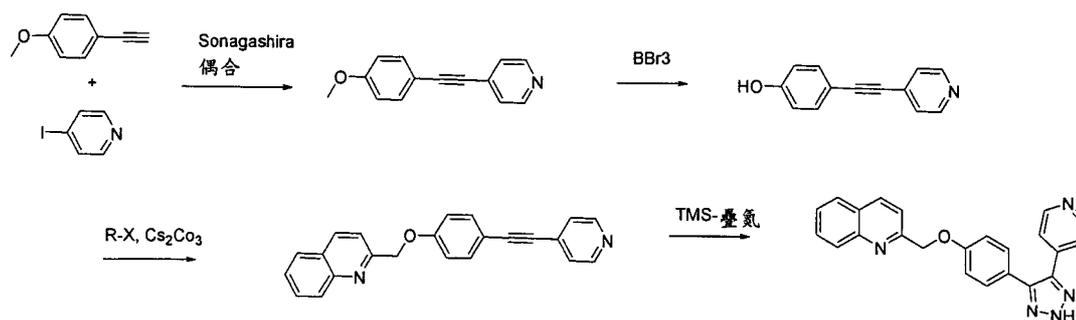
喹啉基苯甲醛可和丙酮在回流吡啶存在中進行偶合，以提供希望之烯烴(olefin)。利用肼處理得到NH-吡唑。此可另外利用氫化鈉和一親電子劑，例如碘甲烷，加以處理，以提供一經取代吡唑類。

流程圖 16



如流程圖 17 中所描述，將炔基和碘化物經由 Sonagashira 偶合作用進行偶合並利用三溴化硼在二氯甲烷溶液中將甲醚去保護。該酚可根據上述該等方法和 2-氯甲基喹啉進行烷基化作用以提供倒數第二個中間物。利用三甲基矽烷甲基疊氮在密封管中在  $70-190^{\circ}C$ ，較佳約  $150^{\circ}C$  處理 24-72 小時，以提供希望之三唑。

流程圖 17



### 一般實驗

如未另外列出，則利用硫酸鎂或硫酸鈉將有機溶液乾燥。室溫可縮寫為 RT。HPLC-MS 系統 1 包含 Zorbax Bonus-RP™ 4.6×150 mm 管柱，每分鐘 1.0 mL，溶劑 A = MeCN，溶劑 B = 0.1% 甲酸水溶液，1 : 9 A : B 至 95 : 5 A : B 之線性梯度歷經 10 分鐘，使用裝有二極管排列之 Hewlett-Packard 1100 HPLC 系統，以及質量偵測器。HPLC 系統 2 使用 3 : 7 A : B 至 95/5 A : B 之線性梯度歷經 15 分鐘。當利用 RP-HPLC 進行純化作用時，Shimadzu 製備型 HPLC 儀器裝置有 X-Terra™ 50×50 mm 管柱，溶劑 A = 乙腈，溶劑 B = 水，每個皆含有 0.1% 三氟醋酸(「酸性情況」)或 0.1% 濃縮氫氧化銨(「鹼性情況」)，25%-85% A : B 之線性梯度歷經 10 分鐘。

下列實例可說明本發明。然而，吾人應了解，本發明，如本文中完整描述以及在申請專利範圍中提及，並不意圖受到下列實例之詳細描述所限制。

### 實驗過程

#### 製備物 1

## 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲酯

在2-氯甲基喹啉(2 g, 9.3 mmole)之丙酮(47 ml, 0.2 M)溶液中加入4-羥基苯甲酸甲酯(1.42 g, 1.0 eq.)和碳酸鉀(3.86 g, 3 eq.)。將反應混合物於60°C在N<sub>2</sub>下加熱16小時，冷卻至環境溫度並倒進1N氫氧化鈉(50 ml)/乙酸乙酯(100 ml)中。進行相層分離並將有機層利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。在Biotage MPLC中使用5-30%乙酸乙酯/己烷梯度在40 M管柱中進行溶離，以提供標題化合物之白色固體(1.66 g, 61%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.95 (M, 2H), 7.82 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.74 (dt, J = 7.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.55 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=9.1, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z = 294.2)。

## 製備物2

## 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸

在4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲酯(500 mg, 1.7 mmole)之四氫呋喃(8.5 ml)和甲醇(3 ml)溶液中加入1N NaOH (3.4 ml, 2 eq.)。將反應混合物在環境溫度攪拌16小時。將50 ml 鹽水加到混合物中並用1N HCl將pH值調整至3以提供一白色沉澱物，將其過濾並乾燥，以提供標題化合物之白色固體(463 mg, 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.99 (m, 2 H), 7.81 (M, 2H), 7.76 (dt, J=8.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.60 (dt, J=7.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.12 (M, 2 H), 5.41 (s, 2 H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z =

280.2)。

### 製備物 3

#### N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺

在4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸(25.98 g, 93 mmole)溶液中於N<sub>2</sub>中加入250 ml之亞硫醯氯。反應混合物攪拌3小時並在真空中將過量之亞硫醯氯除去。將氯酸溶解在四氫呋喃(450 ml)中並慢慢加入三乙基胺(50ml, 4 eq.)。將O,N-二甲基羥基胺氯化氫(27g, 3 eq.)加入並將該反應攪拌18小時。將反應混合物放置在旋轉蒸發器中以除去該溶劑，並在1N NaOH和亞甲基氯之間分溶、分離、利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。將粗製產物經由矽膠過濾，以30-70%乙酸乙酯/己烷進行溶離，以提供標題化合物之棕色油脂(26.26 g, 87%)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.67 (m, 3 H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.01 (M, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 3.52 (s, 3 H) 3.31 (s, 2H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z = 323.2)。

### 製備物 4

#### 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮

在二異丙基醯胺化鋰(1.0 M)之四氫呋喃溶液中在0°C於N<sub>2</sub>下滴加入4-甲基吡啶(7.55 ml, 5 eq.)。30分鐘後將陰離子冷卻至-78°C。在一分離圓底燒瓶將N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺(5.0, 15.5 mmole)溶解在四氫呋喃(77 ml, 0.2M)中並在N<sub>2</sub>中冷卻至-78°C。將1.2 eq.之4-甲

基吡啶陰離子滴加到醯胺溶液中。45分鐘後，再加入1 eq. 之4-甲基吡啶陰離子。又經過30分鐘之後，滴加入醋酸(40 ml)並緩慢加溫該反應至環境溫度。將該固體產物(醋酸鹽)過濾並在飽和碳酸氫鈉和二氯甲烷之間分溶。進行相層分離，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮，以提供標題化合物之棕褐色固體(4.41 g, 80%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 8.19 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.93 (m, 2 H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.54 (dt, J=7.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.23 (m, 2 H) 7.07 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.19 (s, 2H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=355.2)。

#### 製備物 5

3-二甲基胺基-2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮

在2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮(4.0 g, 11.3 mmole)中加入二甲氧基甲基-二甲基胺(10 ml)，並將反應混合物在回流下加熱1小時。經濃縮得到定量產量之標題化合物，其可用於下個步驟。LC/MS : RT=1.4分鐘，MS : (M<sup>+</sup>H m/z=410.2)。

#### 實例 1

2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

在3-二甲基胺基-2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮(9.57 g, 27 mmole)之甲醇溶液中加入胼水合物(3.33 g, 40.5 mmole)並將反應混合物於回流時加熱1小

時。將溶劑蒸發以產生一白色固體。用水和乙醚清洗該固體。將該固體由熱乙醇/乙酸乙酯(10 ml/g)中結晶，得到8.34 g之標題化合物(82%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (m, 3 H), 8.16 (s, 1 H), 7.97 (m, 2H), 7.86 (s, 1 H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.60 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.18 (m, 2 H) 7.15 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=379.2)。

### 實例 2

2-[4-(2-甲基-4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

在2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉(1.72 g)之乙醇(20 ml)溶液中加入甲基胍(3.5 ml, 1.5 eq.)和濃縮硫酸(0.1 ml)。將反應混合物在環境溫度攪拌1小時並將溶劑蒸發。將反應混合物在亞甲基氯和飽和碳酸氫鈉之間分溶。進行相層分離並將有機層利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。製備型HPLC層析法提供標題化合物(次要異構物)之白色固體(0.30 g, 17%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1 H), 7.66 (m, 3 H), 7.53 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.11 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.01 (d, J=6.2 Hz, 2H) 5.40 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z =393.3)。

### 實例 3

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹

啉

在 2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉 (1.72 g) 之乙醇 (20 ml) 溶液中加入甲基胍 (3.5 ml, 1.5 eq.) 和濃縮硫酸 (0.1 ml)。將反應混合物於環境溫度下攪拌 1 小時並使溶劑蒸發。使反應混合物在亞甲基氯和飽和碳酸氫鈉之間分溶。進行相層分離並將有機層利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。以製備型 HPLC 層析法提供標題化合物 (主要異構物) 之清澈油脂 (0.97 g, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (d, J=5.0 Hz, 2 H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.7 Hz, 2H) 7.15 (d, J=5.0, 2H), 7.00 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=393.3)。

實例 4

2-[4-(2-乙基-4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照程序製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉但取代乙基胍，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (bs, 2H), 8.23 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1 H), 7.74 (m, 2 H), 7.57 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.14 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.04 (m, 2H) 5.42 (s, 2H), 4.03 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.5 Hz, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=407.3)。

## 實例 5

2-[4-(1-乙基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以乙基肼取代，以提供標題化合物。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (bs, 2H), 8.19 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 8.07 (d,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.82 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.37 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 7.21 (bs, 2 H), 7.01 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H) 5.39 (s, 2H), 4.24 (q,  $J=7.5$  Hz, 2H), 1.56 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H); MS : ( $\text{M}^+\text{H}$   $m/z=407.3$ )。

## 實例 6

二甲基-(2-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡啶-1-基}-乙基)-胺

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以(2-肼基-乙基)-二甲基-胺取代，以提供標題化合物。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44 (dd,  $J=4.6, 1.7, \text{Hz}$ , 2 H), 8.18 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 8.06 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.71 (m 2H), 7.55 (t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H) 7.00 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.25 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.28 (s, 6H); MS : ( $\text{M}^+\text{H}$   $m/z=450.4$ )。

## 實例 7

二甲基-(2-{4-吡啶-4-基-5-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡

唑-1-基}-乙基)-胺

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以(2-胍基-乙基)-二甲基-胺取代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 8.22 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.85 (m, 2 H), 7.73 (m 2H), 7.57 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.17 (d, J=9.1 Hz, 2H) 7.00 (d, J=6.2 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.05 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=450.4)。

實例 8

2-{4-[-吡啶-4-基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以(2,2,2-三氟-乙基)-胍取代，以提供標題化合物。MS : (M<sup>+</sup>H m/z = 461.2)。

實例 9

2-{4-[-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

在 2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉 (26.5 g) 之二甲基甲醯胺溶液 (140 mL) 中加入 1,1,1-三氟-2-碘-乙烷 (21 mL, 2.0 eq.) 和碳酸鈉 (68.3 g, 3 eq.) 並將反應混合物於 60°C 加熱 24 小時。用水稀釋反應混合物，並用亞甲基氯萃取三次，用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。經由急驟層析法純化，利用 5% 甲醇/70% 乙酸乙酯/己烷溶離，以

提供標題化合物 20.85 g 之 8 : 1 區域異構物混合物。將製備型 HPLC 以乙腈 (acetonitrile) / 甲醇 (98 : 2) 在 chiralpak AD 管柱以流速 430 ml/min 溶離，以提供純標題化合物之游離鹼 13.4 g。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (m, 2 H), 8.16 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.50 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.14 (d, J=6.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 5.35 (s, 2H), 4.75 (q, J=8.3 Hz, 2 H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z = 427.1). MS : (M<sup>+</sup>H m/z=461.2)。

#### 實例 10

1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡啶-1-基}-丙-2-醇

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 1-胼基-丙-2-醇取代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (bs, 2 H), 8.20 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.75 (m 2H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.7 Hz, 2H) 7.30 (m, 2H), 7.03 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=437.2)。

#### 實例 11

1-{4-吡啶-4-基-5-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡啶-1-基}-丙-2-醇

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧

基甲基]-喹啉之程序但以1-胍基-丙-2-醇取代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 8.23 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.84 (m, 2 H), 7.75 (m 2H), 7.57 (t, J=6.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.7 Hz, 2H) 7.00 (dd, J=6.2, 1.7 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.6 Hz, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=437.3)。

#### 實例 12

2-[4-(2-異丙基-4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以異丙基胍取代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (bs, 2 H), 8.24 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H) 7.83 (m, 1 H), 7.72 (m 2H), 7.58 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J=9.1 Hz, 2H) 7.04 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 6H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=421.2)。

#### 實例 13

2-[4-(4-吡啶-4-基-異喹啶-5-基)-苯氧基甲基]-喹啉

將2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮(200 mg, 0.56 mmole)於回流下在二甲氧基甲基-二甲基胺(1 ml)中加熱1小時並加以濃縮。將粗製產物溶解在甲醇/水(3:1, 4 ml)並加入羥基胺氯化氫(43 mg, 1.1 eq.)。1小時後，將醋酸加入(0.016 ml)並將反應於回流下加熱1小時。冷卻至環

境溫度並倒進飽和碳酸氫鈉中，用亞甲基氯萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。在Biotage MPLC中以3%甲醇/1%氫氧化銨/乙酸乙酯50%己烷在25S管柱中進行溶離，以提供標題化合物之棕褐色固體(94 mg, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (dd, J=6.2, 1.7 Hz, 2 H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.73 (dt, J=7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.28 (d, J=4.2 Hz, 2H) 7.05 (d, J=9.1, 2H), 5.40 (s, 2H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=380.2)。

#### 實例 14

#### 2-[4-(5-吡啶-4-基-嘓啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉

將2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮(200 mg)於回流下在二甲氧基甲基-二甲基胺(1 ml)中加熱1小時並加以濃縮。將粗製反應混合物溶解在乙醇(3 ml)並將氫氯化甲脒(90 mg, 2 eq.)加入。在另一分開燒瓶中將鈉(40 mg)加到乙醇3 ml中並攪拌10分鐘。將乙氧基鈉溶液加到反應混合物中並在回流時加熱1小時。將反應混合物濃縮並經由Biotage MPLC層析法純化，在25S管柱中以40-100%乙酸乙酯/己烷進行溶離，以提供標題化合物 (83 mg, 38%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53 (m, 3 H), 8.14 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.58 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.33 (d, J=9.1 Hz, 2H) 7.10 (d, J=6.2, 2H), 6.91(d, J=9.1 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H) 2.77 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=391.2)。

## 實例 15

2-[4-(2-甲基-5-吡啶-4-基-嘓啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(5-吡啶-4-基-嘓啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以乙脒氯化氫取代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (m, 2 H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.60 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (m, 2H) 7.15 (d, J=6.2, 2H), 6.93 (d, J=9.1 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=405.2)。

## 實例 16

2-[4-(2-甲基-6-吡啶-4-基-吡啶并[1,5-a]嘓啶-7-基)-苯氧基甲基]-喹啉

在 3-二甲基胺基-2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮(229 mg, 0.56 mmole)之乙醇(3 ml)溶液中加入哌啶(2 eq.)和 5-甲基-2H-吡啶-3-基胺(108 mg, 2 eq.)並將反應混合物於回流中加熱 3 小時。將反應混合物冷卻至 RT、過濾並用乙醇和己烷清洗產物，以提供標題化合物(96 mg, 39%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (d, J=7.9 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.30(m, 1 H), 8.18 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.78 (m, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.60 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.7, 2H), 7.21 (m, 2H) 7.07 (d, J=8.7, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.50 (s, 2H) 2.48 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=444.2)。

## 實例 17

2-[4-(2-甲基-6-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1.5-a]嘓啶-7-基)-

### 苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(2-甲基-6-吡啶-4-基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 5-甲基-2H-[1,2,4]-三唑-3-基胺取代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.21(d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.73 (m, 1 H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.7, 2H), 7.08 (m, 4H), 5.39 (s, 2H) 2.60 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z =445.2)。

### 製備物 6

#### 2-嗒吡-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮

依照製備 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮之程序但用 4-甲基嗒吡取代 4-甲基吡啶，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.12 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 9.08 (d, J=8.7 Hz, 2.1 H), 8.20 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.96 (m, 2 H), 7.83 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.55 (m, 1 H) 7.38 (dd, J=5.4, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 5.44 (s, 2H) 4.23 (s, 2H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=356.2)。

### 製備物 7

#### 3-二甲基胺基-2-嗒吡-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮

依照製備 3-二甲基胺基-2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮之程序但以 2-嗒吡-4-基-1-[4-(喹啉

-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮取代，以提供標題化合物。LC/MS：  
RT=1.8分鐘，MS：(M<sup>+</sup>H m/z=411.2)。

## 實例 18

2-[4-(4-嗒吡-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 3-二甲基胺基-2-嗒吡-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮取代，以提供標題化合物之白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.11 (s, 1H), 9.01 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.34(d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.89 (m 2H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.79 (m, 2 H), 7.61 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.7, 2H), 5.49 (s, 2H); MS：(M<sup>+</sup>H m/z=380.2)。

## 實例 19

2-[4-(1-甲基-4-嗒吡-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 3-二甲基胺基-2-嗒吡-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮取代，以提供標題化合物之白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.11 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.96 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.02 (d, J=6.6 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H) 3.97 (s, 3H); MS：(M<sup>+</sup>H m/z=394.2)。

## 實例 20

2-[4-(2-甲基-4-噁吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 3-二甲基胺基-2-噁吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮取代，以提供標題化合物之白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.99 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.90 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.24(d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.75 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.57 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.11 (m, 1 H), 5.43 (s, 2H) 3.73 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z =394.2)。

## 實例 21

2-[-4-(4-噁吡啶-4yl-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序並進行必要之化學取代，以提供標題化合物之白色固體。LC/MS : RT=1.8 min, MS : (M<sup>+</sup>H m/z=380.2)。

## 實例 22

2-[4-(4-噁吡啶-3-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序並進行必要之化學取代，以提供標題化合物之白色固體。LC/MS : RT=1.7 min, MS : (M<sup>+</sup>H m/z=380.2)。

製備物 8

2-(3-甲基-異噁唑-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮

依照製備 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮之程序但用 3,5-二甲基異噁唑取代 4-甲基吡啶，以提供標題化合物。LC/MS：RT=2.3 min, MS：(M<sup>+</sup>H m/z=359.2)。

製備物 9

3-二甲基胺基-2-(3-甲基-異噁唑-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮

依照製備 3-二甲基胺基-2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮之程序但以 2-(3-甲基-異噁唑-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮取代，以提供標題化合物。LC/MS：RT=2.1 min, MS：(M<sup>+</sup>H m/z=414.2)。

實例 23

2-{4-[4-(3-甲基-異噁唑-5-基)-2H-吡啶-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

依照製備 2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 3-二甲基胺基-2-(3-甲基-異噁唑-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮取代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.94(s, 1 H), 7.84 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.57 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 7.46 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.23 (s, 3H); MS：(M<sup>+</sup>H m/z=383.2)。

實例 24

2-{4-[2-甲基-4-(3-甲基-異噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

依照製備2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以3-二甲基胺基-2-(3-甲基-異噁唑-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮取代，以提供標題化合物之白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1 H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.57 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.26 (d, J=10.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z =397.2)。

#### 實例 25

2-{4-[1-甲基-4-(3-甲基-異噁唑-5-基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

依照製備2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以3-二甲基胺基-2-(3-甲基-異噁唑-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮取代，以提供標題化合物之白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.81(d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.48 (d, 8.7 Hz, 2 H), 7.07 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=397.2)。

#### 實例 26

2-{4-[2-甲基-5-(3-甲基-異喹啉-5-基)-嘓啉-4-基]-苯氧基甲基}-喹啉

依照製備 2-[4-(5-吡啉-4-基-嘓啉-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以乙脒氯化氫和 3-二甲基胺基-2-(3-甲基-異喹啉-5-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮取代，以提供標題化合物之氯化氫。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.82(d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.72 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.53 t, J=6.6 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J=9.1 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=409.2)。

製備物 10

1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮

在 2-氯甲基喹啉 (2.5 g, 14 mmole) 之丙酮 (47 ml) 溶液中加入 4-羥基苯乙酮 (1.92 g, 1.0 eq.) 和碳酸鉀 (2.5 g, 2 eq.)。將反應混合物於 60°C N<sub>2</sub> 下加熱 16 小時，冷卻至環境溫度並倒到 1N 氫氧化鈉 (50 ml) / 乙酸乙酯 (100 ml) 中。進行相層分離並將有機層利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。在 Biotage MPLC 中使用 5-40% 乙酸乙酯 / 己烷梯度在 40 M 管柱中進行溶離，以提供標題化合物之白色固體 (2.75 g, 71%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=8.7, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.82 (dd, J=8.3, 1.3 1H), 7.73 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.06 (m, 2H), 5.42 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=

278.3)。

#### 製備物 11

#### 3-二甲基胺基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮

將 1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮 (1.0 g, 3.61 mmole) 在二甲氧基甲基-二甲基胺 (5 ml) 中攪拌並回流加熱 18 小時。將反應混合物冷卻至 RT 並形成棕褐色沉澱物。經過濾並用乙醚清洗，以提供標題化合物 (840 mg, 71%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.97 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.75 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 7.62 (m, 3H), 7.05 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 5.77 (d, J= 12.0, 1H), 5.40 (s, 2 H), 3.07 (bs, 3 H), 2.84 (bs, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=333.3)。

#### 實例 27

#### 2-[4-(2-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

在 3-二甲基胺基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-丙烯基酮 (46 mg) 之乙醇 (0.7 ml) 溶液中加入水 (0.7 ml)、醋酸 (0.05 ml) 和 4-吡啶基肼 (25 mg, 1 eq.)。將反應混合物於 100°C 加熱 3 小時，冷卻至室溫，倒到 1 N NaOH 中，並用氯仿萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。在 Biotage MPLC 中於 25S 管柱中以 20-80% 乙酸乙酯/己烷進行溶離，以提供標題化合物之棕褐色固體 (31 mg, 61%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (bs, 2H), 8.24 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=8.7, 2H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=7.1, 1H), 7.32 (bs, 2H), 7.19 (d,

J=6.6 Hz, 2 H), 7.04 (d, J= 6.6, 2H), 5.40 (s, 2 H), 6.45 (s, 1H), 5.42 (s, 2H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=379.2)。

#### 實例 28

2-[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基[1,2,4]三唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉

在異菸鹼酸肼(1.04 g, 1.12 eq.)之乙腈(30 ml)溶液中加入N,N-二甲基乙醯胺二甲醛(1.1 eq.)並將反應混合物於50°C加熱3小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並加以濃縮。將4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基胺(1.70 g)之醋酸(30 ml)溶液加入混合物中，並將反應混合物於回流中加熱3小時，並冷卻至環境溫度。將反應混合物在旋轉蒸發器中進行濃縮並經由康必芙旭(combiflash) MPLC純化，以提供標題化合物之棕褐色固體(56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (d, J=6.2 Hz, 2H), 8.24 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.7, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=7.1, 1H), 7.29 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.17 (d, J= 9.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 2.31 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=394.3)。

#### 製備物 12

4-苄氧基-N-甲氧基-N-甲基-苯甲醯胺

依照製備N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺之程序但以4-苄氧基苯甲酸取代，以提供標題化合物之蠟狀固體。MS : (M<sup>+</sup>H m/z=272.3)。

#### 製備物 13

## 1-(4-苄氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮

依照製備 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮之程序但以 4-苄氧基-N-甲氧基-N-甲基-苯甲醯胺取代，以提供標題化合物。MS：(M<sup>+</sup>H m/z=304.2)。

## 製備物 14

## 4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]-吡啶

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苄氧基甲基]-喹啉之程序但以 1-(4-苄氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮取代，以提供標題化合物。MS：(M<sup>+</sup>H m/z=342.2)。

## 製備物 15

## 4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-酚

在 4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]-吡啶 (1.28 g) 之乙醇 (50 ml)/乙酸乙酯 (50 ml) 溶液在巴氏 (parr) 瓶中加入氫氧化鈣 (500 mg)。在該巴氏瓶中加入 40 psi 並震盪 6 小時。將反應混合物過濾並加以濃縮。在 MPLC biotage 層析法中利用甲醇 (1-7%)/氯仿進行溶離，以提供標題化合物 (860 mg, 91%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.39 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 7.15 (m, 4H), 6.72 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); MS：(M<sup>+</sup>H m/z=252.2)。

## 實例 29

## 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苄氧基甲基]-喹啉

在 4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-酚 (50 mg) 之二噁烷 (2 ml) 溶液中加入三苯基膦 (84 mg)、喹啉-2-基-甲醇

(48 mg)和二-第三-丁基-氮雜-二羧酸酯(73 mg)並將反應混合物於60°C加熱18小時。將反應混合物倒到1N NaOH中，利用亞甲基氯萃取三次，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。經由MPLC biotage層析法純化，以提供標題化合物(54 mg, 67%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 8.45 (d, J=6.2 Hz, 2H), 8.10 (m, 2 H), 7.77 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.10 (d, J=6.9 Hz, 2 H), 7.01 (d, J=8.7, 2H), 5.41 (s, 2 H), 3.94 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=394.4)。

#### 實例30

7-氯-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉氯化氫

依照製備4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲酯之程序但以4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-酚和7-氯-2-氯甲基-喹啉取代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (d, J=6.6 Hz, 2H), 8.54 (s, 1 H), 8.47 (d, J=8.3, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.7, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.90 (s, 3 H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=427.1)。

#### 實例31

6-氯-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉氯化氫

依照製備7-氯-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉氯化氫之程序但以2-氯甲基-6-氯-喹啉取

代，以提供標題化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.67 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 8.55 (s, 1 H), 8.42 (d,  $J=8.3$ , 1H), 8.04 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.36 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J=8.7$ , 2H), 5.37 (s, 2H), 3.91 (s, 3 H); MS : ( $\text{M}^+\text{H}$   $m/z=411.2$ )。

#### 製備物 16

##### 3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸喹啉-2-基甲酯

下列程序用於製備4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲酯但取代3-氟-4-羥基-苯甲酸，以提供標題化合物。MS : ( $\text{M}^+\text{H}$   $m/z=439.0$ )。

#### 製備物 17

##### 3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸

依照製備4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸之程序但以3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸喹啉-2-基甲酯取代，以提供標題化合物。MS : ( $\text{M}^+\text{H}$   $m/z=298.2$ )。

#### 製備物 18

##### 3-氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺

依照製備N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺之程序但以3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸取代，以提供標題化合物。MS : ( $\text{M}^+\text{H}$   $m/z=341.2$ )。

#### 製備物 19

##### 1-[3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮

依照製備2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮之程序但以3-氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧

基)-苯甲醯胺取代，以提供標題化合物。MS：( $M^+H$   $m/z=373.1$ )。

#### 實例 32

2-[2-氟-4-(4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 1-[3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮取代，以提供標題化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.47 (bs, 2H), 8.19 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.54 (t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 5.42 (s, 2H); MS：( $M^+H$   $m/z=397.0$ )。

#### 實例 33

2-[2-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 1-[3-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮取代，以提供標題化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); MS：( $M^+H$   $m/z=411.0$ )。

#### 製備物 20

2,3-二氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸喹啉-2-基甲酯

依照製備 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲酯之程序但以

2,3-二氟-4-羥基-苯甲酸取代，以提供標題化合物。MS：  
( $M^+H$   $m/z=457.1$ )。

#### 製備物 21

2,3-二氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸

依照製備4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸之程序但以2,3-二  
氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸喹啉-2-基甲酯取代，以提  
供標題化合物。MS：( $M^+H$   $m/z=316.1$ )。

#### 製備物 22

2,3-二氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺

依照製備N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯  
胺之程序但以2,3-二氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸取代，  
以提供標題化合物。MS：( $M^+H$   $m/z=359.1$ )。

#### 製備物 23

1-[2,3-二氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮

依照製備2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙  
酮之程序但以2,3-二氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲  
氧基)-苯甲醯胺取代，以提供標題化合物。MS：( $M^+H$   
 $m/z=391.1$ )。

#### 實例 34

2-[2,3-二氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基  
甲基]-喹啉

依照製備2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧  
基甲基]-喹啉之程序但以1-[2,3-二氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-  
苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮取代，以提供標題化合物。 $^1H$  NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (bs, 2H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.88 (m, 1H), 5.48 (s, 2H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=429.1)。

#### 製備物 24

#### 2-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸喹啉-2-基甲酯

依照製備 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲酯之程序但以 2-氟-4-羥基-苯甲酸取代，以提供標題化合物。MS : (M<sup>+</sup>H m/z=439.0)。

#### 製備物 25

#### 2-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸

依照製備 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸之程序但以 2-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸喹啉-2-基甲酯取代，以提供標題化合物。MS : (M<sup>+</sup>H m/z=298.2)。

#### 製備物 26

#### 2-氟-正-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺

依照製備 N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺之程序但以 2-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸取代，以提供標題化合物。MS : (M<sup>+</sup>H m/z=341.2)。

#### 製備物 27

#### 1-{2-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基}-2-吡啶-4-基-乙酮

依照製備 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮之程序但以 2-氟-正-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺取代，以提供標題化合物。MS : (M<sup>+</sup>H m/z=

373.0)。

### 實例 35

2-[3-氟-4-(4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 1-{2-氟-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基}-2-吡啶-4-基-乙酮取代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (d, J=6.5 Hz, 2H), 8.22 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.18 (d, J=6.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J=10.9, 2 H), 5.38 (s, 2 H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=397.2)。

### 製備物 28

4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醛

依照製備 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲酯之程序但以 4-羥基-苯甲醛取代，以提供標題化合物。MS : (M<sup>+</sup>H m/z=264.2)。

### 製備物 29

1-吡啶-4-基-2-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮

在 4-吡啶甲醛 (10.8 g) 之 2-丙醇 (50 ml) 溶液中加入苯胺 (9.3 g)。15 分鐘後，將苯基-吡啶-4-基亞甲基-胺產物 (68%) 過濾並使用粗製產物。在亞胺之乙醇 (35 ml) 溶液中加入亞磷酸二苯酯 (13.1 ml) 並攪拌 1 小時。將乙醚 (200 mL) 加入並將 (苯基胺基-吡啶-4-基-甲基-膦酸二苯基酯 (5.06 g) 過濾。將膦酸酯 (0.98 g) 之 THF (25 ml) 溶液於 -40°C N<sub>2</sub> 下加以攪

拌。將 KOH/甲醇 (0.146 g/10%) 加入並接著加入 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醛 (0.62 g)。將粗製反應混合物加溫至環境溫度 1 小時並加以濃縮。將粗製產物在乙腈 (1 mL)/1 ml 濃縮 HCl 中攪拌 1 小時，利用飽和碳酸氫鈉使反應驟冷，用氯仿萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。經由 MPLC 康必芙旭 (combiflash) 純化，以提供標題化合物。MS : ( $M^+H$  m/z=355.1)。

### 實例 36

2-[4-(5-吡啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉

將 1-吡啶-4-基-2-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮 (168 mg) 在二乙氧基甲基-二甲基胺 (1 ml) 於回流中加熱 2 小時。將反應混合物濃縮並溶解在甲醇 (1 ml) 並將胍水合物 (0.023 ml) 加入並將反應混合物於 65°C 加熱 1 小時。將反應混合物濃縮並利用康必芙旭 (combiflash) MPLC 層析法純化，以提供標題化合物 (90%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.37 (bs, 2H), 8.18 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.99 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.11 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 5.29 (s, 2H); MS : ( $M^+H$  m/z= 379.2)。

### 實例 37

2-[4-(1-甲基-5-吡啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(5-吡啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以甲基胍取代，以提供標題化合物和

2-[4-(1-甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (bs, 2 H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.70 (m, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 7.53 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.03 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=393.2)。

#### 實例 38

2-[4-(1-甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(5-吡啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以甲基胍取代，以提供標題化合物和 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (bs, 2 H), 8.20 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.74 (m, 2 H), 7.55 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.42 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 2H) 7.00 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=393.2)。

#### 實例 39

2-甲基-1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡啶-1-基}-丙-2-醇

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 1-胍基-2-甲基-丙-2-醇取代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 8.19 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=8.7 Hz, 1 H),

7.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.74 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H) 4.09 (s, 2H), 1.23 (s, 2H); MS : ( $M^+H$  m/z=451.2)。

## 實例40

2-甲基-1-{4-吡啶-4-基-5-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 1-胼基-2-甲基-丙-2-醇取代，以提供標題化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.37 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 8.24 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (m, 1 H), 7.72 (m, 1H), 7.17 (m, 4 H), 7.00 (d, J=6.2 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H) 3.89 (s, 2H), 1.04 (s, 6H); MS : ( $M^+H$  m/z=451.2)。

## 實例41

(R)-1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 (R)-1-胼基-丙-2-醇取代，以提供標題化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.42 (m, 2 H), 8.18 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1 H), 7.54 (m, 1H), 7.36 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.12 (m, 2H), 6.99 (d, J=8.7 Hz, 2H) 5.37 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.21 (dd,

$J=13.6, 2.5$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J=13.6, 7.9$  Hz, 1H), 1.26 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H); MS : ( $M^+H$   $m/z=437.2$ )。

## 實例 42

(S)-1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇

依照製備 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 (S)-1-胍基-丙-2-醇取代，以提供標題化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.42 (m, 2 H), 8.18 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 8.06 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.66 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1 H), 7.54 (m, 1H), 7.36 (d,  $J=9.1$  Hz, 2 H), 7.12 (m, 2H), 6.99 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H) 5.37 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.21 (dd,  $J=13.6, 2.5$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J=13.6, 7.9$  Hz, 1H), 1.26 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H); MS : ( $M^+H$   $m/z=437.2$ )。

## 實例 43

2-[4-(1-異丙基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

在 2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉 (0.075 g) 之二甲基甲醯胺 (2 ml) 溶液中加入碳酸鈉 (0.098 g) 和 2-碘丙烷 (2-iodo propane) (0.030 ml) 並將反應混合物於  $60^\circ C$  加熱 72 小時。將反應混合物倒入水中並用亞甲基氯萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。經由製備型 TLC 以 2% 甲醇 / 1% 飽和氫氧化銨 / 67% 乙酸乙酯 / 30% 己烷溶離純化，以提供標題化合物 (60 mg)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  8.43 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 8.16 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 8.05 (d,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.65 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (t,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 7.38 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.38 (s, 2H) 4.51 (m, 1H), 1.54 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H); MS : ( $M^+H$   $m/z=421.2$ )。

#### 實例 44

2-[4-(1-異丁基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(1-異丙基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 1-碘-2-甲基-丙烷替代，以提供標題化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.44 (m, 2H), 8.18 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.83 (d,  $J=6.6$  Hz, 1 H), 7.73 (t,  $J=6.6$  Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.38 (d,  $J=9.1$  Hz, 2 H), 7.15 (m, 2H), 7.00 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H), 5.38 (s, 2H) 3.93 (d,  $J=7.5$  Hz, 2 H), 4.29 (m, 1H), 0.95 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H); MS : ( $M^+H$   $m/z=435.2$ )。

#### 實例 45

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-[1.8]噻啶

在 4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-酚 (72 mg) 之二噁烷 (1.5 ml) 溶液中加入三苯基磷 (121 mg)、[1,8]噻啶-2-基-甲醇 (69 mg) 和二氮羧酸二-第三-丁基酯 (106 mg) 並將反應混合物於  $60^\circ C$  加熱 24 小時。將反應混合物倒進 1 N NaOH

中，用亞甲基氯萃取，利用硫酸鎂進行乾燥並加以濃縮。經由製備型TLC以15%甲醇/70%乙酸乙酯/15%己烷溶離純化，以提供標題化合物(9.8 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.13 (dd, J=4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.8 Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.37(d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.16 (d, J=6.2 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 5.47 (s, 2H) 3.94 (s, 3 H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=394.0)。

#### 製備物 30

#### 4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲酸甲酯

在4-[三苯基-磷基]-甲基]-苯甲酸甲酯(1.87 g)之THF (16 ml)溶液中在N<sub>2</sub>於0°C下加到氫化鈉(165 mg (60%))中。30分鐘後，將喹啉-2-甲醛(0.50 g)加入並將該反應於環境溫度攪拌2小時。利用鹽水使反應混合物驟冷，利用氯仿萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮，以提供粗製烯烴。在10 PSI H<sub>2</sub>下將粗製產物放置在巴氏震盪器之乙醇(15 ml)溶液中，利用氫氧化鈹(200 mg)作為觸媒。在40分鐘時，將反應混合物經由矽藻土過濾並加以濃縮。在Biotage MPLC層析法中以10-20%乙酸乙酯/己烷溶離，以提供標題化合物。MS : (M<sup>+</sup>H m/z=292.1)。

#### 製備物 31

#### 4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲酸

在4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲酸甲酯(680 mg)之THF (11 ml)/甲醇(3 ml)溶液中加入1 N氫氧化鈉溶液(4.67 ml)。將反

應混合物攪拌4小時並將pH調整至3。將白色固體過濾，以提供標題化合物(550 mg, 86%)。MS：( $M^+H$  m/z=278.1)。

#### 製備物 32

N-甲氧基-N-甲基-4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲醯胺

在4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲酸(530 mg)之二噁烷5 ml/乙腈5 ml溶液中加入三乙基胺(0.60 ml)和O,N-二甲基-羥基胺氯化氫(240 mg)。72小時後，將反應混合物倒入1N氫氧化鈉溶液中並用氯仿萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。在Biotage MPLC層析法中以20-50%乙酸乙酯進行溶離，以提供標題化合物(516 mg, 88%)。MS：( $M^+H$  m/z=321.1)。

#### 製備物 33

2-吡啶-4-基-1-[4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯基]-乙酮

依照製備2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮之程序但以N-甲氧基-N-甲基-4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲醯胺替代，以提供標題化合物。MS：( $M^+H$  m/z=353.1)。

#### 實例 46

2-{2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-喹啉

在2-吡啶-4-基-1-[4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯基]-乙酮(53 mg)中加入3 ml二乙氧基甲基-二甲基-胺並將反應混合物於100°C進行加熱。在3小時後，將反應混合物濃縮並將甲醇(3 ml)和胼(0.02 ml)加入。將反應混合物於60°C加熱3小時並加以濃縮。在Biotage MPLC純化，以1-3%甲醇/0.5%飽和氫氧化銨之氯仿溶液溶離，以提供標題化合物。 $^1H$  NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 8.05 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.70 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.24 (m, 3H), 7.19 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.22 (m, 2H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=377.1)。

## 實例 47

2-{2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-乙基}-喹啉

依照製備 2-{2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙基}-喹啉之程序但以甲基胍替代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 8.06 (t, J=10.4 Hz, 2 H), 7.77 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.70 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.20 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.18 (m, 2H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=391.0)。

## 製備物 34

2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮

依照製備 2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮之程序但以 2-氯-4-甲基吡啶替代，以提供標題化合物。MS : (M<sup>+</sup>H m/z=389.0)。

## 實例 48

2-{4-[4-(2-氯-吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

依照製備 2-{2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙

基}-喹啉之程序但以2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮替代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (m, 2 H), 8.08 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.57 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.05 (m, 4H), 5.40 (s, 2H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=413.1)。

#### 實例 49

2-{4-[4-(2-氯-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

依照製備2-{2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-喹啉之程序但以甲基胍和2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮替代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (m, 2 H), 8.07 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.74 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (m, 3H), 5.40 (s, 2H) 3.95 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=427.0)。

#### 實例 50

2-{4-[1-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉

在2-{4-[4-(2-氯-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉(100 mg)之二噁烷(1.2 ml)溶液中加入甲基環硼氧烷(0.066 ml)、肆鈰(palladium tetrakis)(41 mg)和2 N碳酸鈉溶液(0.234 ml)中。將反應混合物於100°C加熱8小時，

倒入 1 N NaOH 中，用氯仿萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。在製備型 TLC 中利用 3% 甲醇 / 0.5% 飽和氫氧化銨 / 80% 乙酸乙酯之己烷溶液中進行溶離，以提供游離鹼物質。將產物放入乙酸乙酯中攪拌並且將 2 eq. 琥珀酸加入得到白色沉澱物，其可經過濾，以提供標題化合物之白色固體琥珀酸鹽 (20 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 8.25 (d, J=5.0 Hz, 2 H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (t, J=7.9 Hz, 2 H), 7.77 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.60 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.03 (m, 3 H), 6.92 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.37 (s, 4H) 2.31 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=407.0)。

#### 實例 51

二甲基-(4-{1-甲基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-1H-吡唑-4-基}-吡啶-2-基)-胺

在 2-{4-[4-(2-氯-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉 (100 mg) 之二甲基甲醯胺 (1 ml) 溶液中加入二乙醇胺 (0.035 ml) 並將反應混合物於 130°C 加熱 72 小時。將反應混合物倒入水中並用乙醚萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。以製備型 TLC 利用 60% 乙酸乙酯 / 己烷進行溶離，以提供標題化合物之游離鹼。將產物放入乙酸乙酯中攪拌並將 1 eq. 琥珀酸加入。18 小時後，將白色沉澱物過濾，以提供琥珀酸鹽 (24 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (m, 2 H), 7.90 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 7.77 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 1 H),

7.59 (m, 1 H), 7.31 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J=9.1$  Hz, 2 H), 6.37 (m, 2 H), 5.35 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.80 (s, 6H) 2.37 (s, 4H); MS : ( $M^+H$   $m/z=436.0$ )。

#### 製備物 35

#### 3-二甲基胺基-1-吡啶-4-基-丙烯基酮

在1-吡啶-4-基-乙酮(1.62 g)中加入N,N-二甲基甲醯胺二乙醛(10 ml)並將反應混合物於120°C加熱2小時並濃縮，以提供標題化合物。MS : ( $M^+H$   $m/z=177.0$ )。

#### 製備物 36

#### 4-[2-(4-苄氧基-苯基-2H-吡啶-3-基)-吡啶

在3-二甲基胺基-1-吡啶-4-基-丙烯基酮(590 mg)之甲醇(10 ml)溶液中加入醋酸(0.5 ml)和(4-苄氧基-苯基)-胍氯化氫(836 mg)並將反應混合物加熱至60°C 6小時。將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉中，利用乙酸乙酯萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。經由康必芙旭(combiflash) MPLC 純化，以提供標題化合物(795 mg)。MS : ( $M^+H$   $m/z=328.1$ )。

#### 製備物 37

#### 4-(5-吡啶-4-基-吡啶-1-基)-酚

在4-[2-(4-苄氧基-苯基-2H-吡啶-3-基)-吡啶(610 mg)之乙酸乙酯(15 ml)/乙醇(15 ml)溶液中加入氫氧化鈣(20%, 343 mg)。將反應混合物在巴氏震盪器中在45 psi  $H_2$ 氣體中放置18小時。將反應混合物經矽藻土過濾並濃縮。經由擴沒託壯(chromatotron)層析儀(2 mm矽膠，5%甲醇/氯仿)純化，以提供標題化合物(259 mg)。MS : ( $M^+H$   $m/z=238.1$ )。

## 實例 52

## 2-[4-(5-吡啶-4-基-吡唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉

在 4-(5-吡啶-4-基-吡唑-1-基)-酚 (82 mg) 之丙酮溶液中加入碳酸鉀 (153 mg) 和 2-氯甲基-喹啉 (95 mg) 並將反應混合物於 60°C 加熱 18 小時。將反應混合物倒入鹽水中並利用乙酸乙酯萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。經由康必芙旭 (combiFlash) MPLC 純化，以提供標題化合物 (91 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (m, 2 H), 8.20 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 8.06 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.83 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.65 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.57 (m, 1H), 7.20 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H), 7.09 (d,  $J=5.8$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 6.60 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 5.39 (s, 2H); MS : ( $\text{M}^+\text{H}$   $m/z=379.0$ )。

## 實例 53

## 2-[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-吡唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(5-吡啶-4-基-吡唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 (1,1-二甲氧基-乙基)-二甲基-胺替代，以提供標題化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 8.20 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 8.06 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 7.83 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.64 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.54 (m, 1H), 7.18 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H), 7.07 (d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); MS : ( $\text{M}^+\text{H}$   $m/z=393.4$ )。

## 製備物 38

## 3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲酯

依照製備4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲酯之程序但以3-氯-4-羥基-苯甲酸甲酯替代，以提供標題化合物。MS: ( $M^+H$  m/z=328.0)。

## 製備物 39

## 3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸

依照製備4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸之程序但以3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲酯替代，以提供標題化合物。(M<sup>+</sup>H m/z=314.0)。

## 製備物 40

## 3-氯-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺

依照製備N-甲氧基-N-甲基-4-(2-喹啉-2-基-乙基)-苯甲醯胺之程序但以3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸替代，以提供標題化合物。(M<sup>+</sup>H m/z=356.9)。

## 製備物 41

## 1-[3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮

依照製備2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮之程序但以3-氯-N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺替代，以提供標題化合物(M<sup>+</sup>H m/z=389.0)。

## 實例 54

## 2-[2-氯-4-(4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備2-{2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-喹啉之程序但以1-[3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮替代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.37 (m, 4 H), 8.02 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.78 (m, 2 H), 7.61 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.31 (m, 2H), 7.21 (m, 1 H), 5.44 (s, 2H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=413.0)。

#### 實例 55

2-[2-氯-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-{2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙基}-喹啉之程序但以甲基胍和 1-[3-氯-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-2-吡啶-4-基-乙酮替代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.47 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 8.21 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.72 (m, 1H), 7.56 (m, 3 H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 6.97 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 5.46 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=427.1)。

#### 製備物 42

4-(4-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-酚

在 4-甲氧基-N-吡啶-4-基-苯甲醯胺 (75 mg) 之 POCl<sub>3</sub> (3 ml) 中加入 PCl<sub>5</sub> (68 mg) 並將反應混合物於回流時加熱 5 小時。並將反應混合物濃縮並溶解在二甲基甲醯胺 (2 ml) 並將甲酸胍 (5 eq, 100 mg) 加入並攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮並用異丙醇 (3 mL) 稀釋並加入 0.25 ml 濃縮 HCl。將反應混合物攪拌 18 小時，用 1 NaOH 驟冷，用二氯甲烷萃取，以硫酸鎂乾燥並濃縮。將粗製產物溶解在亞甲基氯 (2 mL) 中並於

0°C加入三溴化硼(0.63 mL 1.0 M己烷)。將反應混合物加溫至環境溫度並攪拌18小時。將反應混合物利用1 N NaOH驟冷並將pH值調整至9，以二氯甲烷萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。經由Biotage MPLC層析法以0-20%甲醇/亞甲基氯化物加以溶離而純化，以提供標題化合物(32 mg, 55%)。MS：(M<sup>+</sup>H m/z=239.2)。

#### 實例 56

2-[4-(4-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

將放置到一7 ml鐵氟龍加蓋瓶中之4-(4-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-酚(44 mg)之二甲基甲醯胺溶液(1ml)加入碳酸鈉(185 mg)和2-氯甲基-喹啉(37 mg)並將反應混合物在一震盪盤於60°C加熱18小時。將反應混合物倒進水中並利用亞甲基氯萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮，以提供標題化合物(45 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (s, 1H), 8.65 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 8.37 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.78 (m, 1 H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.61 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.40 (m, 4H), 7.14 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 5.38 (s, 2H); MS：(M<sup>+</sup>H m/z=380.2)。

#### 製備物 43

[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-胼

在4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基胺(1.73 g)之30 mL濃縮HCl懸浮液終於0°C加入亞硝酸鈉(531 mg)。3小時後，將氯化錫(tin chloride)(3.95 g)溶解在20 mL濃縮HCl中並緩慢滴加

到混合物中並將反應混合物於環境溫度攪拌18小時。將反應混合物過濾並將該固體乾燥，以提供標題化合物之鹽酸鹽(3.94 g)。MS：(M<sup>+</sup>H m/z=266.3)。

#### 實例 57

2-[4-(5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉

異菸鹼醯胺(4.15 g)在35 ml之N,N-二甲基甲醯胺二乙醛於回流下加熱3小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並濃縮得到5.02 g之N-二甲基胺基亞甲基-異菸鹼醯胺。在[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-胼(3.16 g)之甲醇(30 mL)和醋酸(2.5 mL)溶液中加入N-二甲基胺基亞甲基-異菸鹼醯胺(1.10 g)並將反應混合物於回流下加熱72小時。將反應混合物在矽膠上濃縮並利用急驟層析法純化，以提供標題化合物(514 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.76 (m, 1 H), 7.66 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.26 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.11 (d, J=9.1Hz, 2H), 5.42 (s, 2H); MS：(M<sup>+</sup>H m/z=380.3)。

#### 製備物 44

[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-胼

依照製備[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-胼之程序但以4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基胺替代，以提供標題化合物。MS：(M<sup>+</sup>H m/z=266.2)。

#### 實例 58

2-[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備2-[4-(5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以N,N-二甲基乙醯胺二甲醚替代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 8.22 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.74 (m, 1 H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.36 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.25 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.48 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=394.4)。

製備物 45

4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺

在2-氯甲基-喹啉 (1.57 g)和4-羥基-苯甲醯胺(995 mg)之二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中加入碳酸鈉(7.3 g)並將反應混合物於80°C加熱18小時。將反應混合物倒入水中並用氯仿萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮，以提供標題化合物(909 mg)。MS : (M<sup>+</sup>H m/z=279.3)。

實例 59

2-[4-(2-吡啶-4-基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備2-[4-(5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺和吡啶-4-基-肼替代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 8.21 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H),

7.73 (m, 1 H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.43 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.05 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.40 (s, 2H); MS : ( $M^+H$  m/z=380.2)。

#### 實例 60

2-[4-(5-甲基-2-吡啶-4-基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺、吡啶-4-基-肼和 N,N-二甲基乙醯胺二甲醛替代，以提供標題化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.61 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 1 H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=6.2 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.47 (s, 3H); MS : ( $M^+H$  m/z=394.3)。

#### 製備物 46

4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1H-吡唑-4-基]-吡啶

在 1-(4-苄氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮 (1.58 g) 溶液中加入甲苯 (26 ml) 和 1.6 g 二乙氧基甲基-二甲基-胺並將反應混合物於回流下加熱 1 小時。將反應混合物濃縮、溶解在甲醇 (26 ml) 和 肼 (0.64 g) 中並將反應混合物於回流下加熱 1 小時。將反應混合物濃縮並經由 biotage MPLC 純化，以 5% 甲醇/氯仿/0.5% 氫氧化銨溶離，以提供標題化合物 (0.89 g)。

MS : ( $M^+H$  m/z=328.1)。

## 製備物 47

4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶

在 4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶 (0.42 g) 之二甲基甲醯胺 (7 ml) 溶液中加入碳酸鈉 (0.65 g) 和 1,1,1-三氟-2-碘-乙烷 (0.29 ml)。將反應混合物於 60°C 加熱 24 小時，倒入水中並利用二氯甲烷萃取三次。經由 biotage MPLC 層析法純化，以 5% 甲醇 / 0.5% 氫氧化銨 / 70% 乙酸乙酯 / 己烷進行溶離，以提供標題化合物。MS: ( $M^+H$  m/z=410.0)。

## 製備物 48

4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-3-基]-酚

依照製備 4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-酚之程序但以 4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶替代，以提供標題化合物。MS: ( $M^+H$  m/z=320.1)。

## 實例 61

2-{4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-3-基]-苄氧基甲基}-喹啶

在 4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-3-基]-酚 (79 mg) 和 喹啶-2-基-甲醇 (50 mg) 之二噁烷 (2 ml) 溶液中加入三苯基膦 (105 mg) 和二氫羧酸二-第三-丁酯 (di-t-butyl diazacarboxalate) (92 mg) 並將反應混合物於 60°C 下加熱。18 小時後，將反應混合物倒入 1N NaOH 中，用亞甲基氯萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。利用 MPLC

biotage純化，以2%甲醇/0.5%氫氧化銨/60%乙酸乙酯/己烷進行溶離，以提供標題化合物(54 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09 (s, 1 H), 8.52 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.79 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.40 (d, J=8.7, Hz, 2 H), 7.24 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 5.32 (s, 2H), 4.79 (q, J=8.3 Hz, 2 H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=462.1)。

#### 實例 62

8-甲氧基-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備2-{4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉之程序但以4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-酚和(8-甲氧基-喹啉-2-基)-甲醇替代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 8.15 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (m, 1 H), 7.37 (m, 3 H), 7.15 (d, J=5.8, Hz, 2 H), 7.07 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 5.46 (s, 2H), 4.08 (s, 3 H), 3.94 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=423.1)。

#### 實例 63

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-吡啶[1,2-a]嘧啶-4-酮

依照製備2-[4-(4-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以2-氯甲基-吡啶[1,2-a]嘧啶-4-酮替代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01

(d,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 8.43 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.93 (d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1 H), 5.05 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); MS : ( $M^+H$   $m/z=410.1$ )。

#### 實例 64

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備 2-[4-(4-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉之程序但以 2-氯甲基-喹啉替代，以提供標題化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.43 (s, 1H), 4.43 (d,  $J=4.6$  Hz, 2 H), 8.07 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.69 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1 H), 7.36 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H), 7.15 (d,  $J=6.2$ , Hz, 2 H), 7.05 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.94 (s, 3H); MS : ( $M^+H$   $m/z=394.2$ )。

#### 製備物 49

4-苄氧基-2-氟-苯甲酸苄基酯

依照製備 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸甲酯之程序但以兩當量之苄基溴和 2-氟-4-羥基-苯甲酸替代，以提供標題化合物。MS : ( $M^+H$   $m/z=337.2$ )。

#### 製備物 50

4-苄氧基-2-氟-苯甲酸

依照製備 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸之程序但以 4-苄氧基-2-氟-苯甲酸苄基酯替代，以提供標題化合物。MS : ( $M^+H$   $m/z=247.1$ )。

## 製備物 51

## 4-苄氧基-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-苯甲醯胺

依照製備N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺之程序但以4-苄氧基-2-氟-苯甲酸替代，以提供標題化合物。MS：(M<sup>+</sup>H m/z=290.2)。

## 製備物 52

## 1-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮

依照製備2-吡啶-4-基-1-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-乙酮之程序但以4-苄氧基-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-苯甲醯胺替代，以提供標題化合物。MS：(M<sup>+</sup>H m/z=322.1)。

## 製備物 53

## 4-[3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]-吡啶

依照製備4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]-吡啶之程序但以1-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮替代，以提供標題化合物。MS：(M<sup>+</sup>H m/z=360.1)。

## 製備物 54

## 3-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-酚

依照製備4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-酚之程序但以4-[3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]-吡啶替代，以提供標題化合物。MS：(M<sup>+</sup>H m/z=270.1)。

## 實例 65

## 2-[3-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苄氧基甲基]-喹啉

在3-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-酚(450

mg)之二甲基甲醯胺(10 ml)溶液中加入碳酸鈉(2 g)和2-氯甲基喹啉(481 mg)並將反應混合物於60°C加熱18小時。將反應混合物倒入1N NaOH中，用亞甲基氯萃取，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。在Biotage MPLC中純化，以甲醇2%/0.5%氫氧化銨/70%乙酸乙酯/己烷進行溶離，以提供標題化合物。將游離鹼在乙酸乙酯中攪拌並將1.1當量之琥珀酸加入。將該白色沉澱物過濾並乾燥，以提供標題化合物之琥珀酸鹽(280 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=6.2 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.78 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.61 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 7.38 (t, J=8.3, Hz, 1 H), 7.10 (d, J=6.2 Hz, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.88 (s, 3 H), 2.38 (s, 4H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=411.1)。

#### 製備物 55

#### 4-[3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶

依照製備 2-[4-(4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苄氧基甲基]-喹啉之程序但以 1-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮替代，以提供標題化合物。MS : (M<sup>+</sup>H m/z=346.3)。

#### 製備物 56

#### 4-[3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶

依照製備 2-{4-[-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-3-基]-苄氧基甲基}-喹啉之程序但以 4-[3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶替代，以提供標題化合物。MS :

(M<sup>+</sup>H m/z=428.4)。

#### 製備物 57

3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-酚在4-[3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-4-基]-吡啶(900 mg)中加入三氟醋酸(5.25 ml)和苯甲醚(1.15 ml)並將反應混合物於回流下加熱18小時。將反應混合物利用1N NaOH驟冷，以四氫呋喃萃取三次，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。經由Biotage MPLC純化，以5%甲醇/1%氫氧化銨/乙酸乙酯溶離，以提供標題化合物(552 mg)。MS：(M<sup>+</sup>H m/z=338.2)。

#### 實例 66

2-{3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苄氧基甲基}-喹啉

依照製備2-[3-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苄氧基甲基]-喹啉之程序但以3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-酚替代並以丙酮作為溶劑，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (m, 2 H), 7.80 (s, 1H), 7.31 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.24 (m, 5 H), 6.72 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J=11.6, 2.1 Hz, 1 H), 4.81 (q, J=8.4 Hz, 2H); MS：(M<sup>+</sup>H m/z=479.2)。

#### 實例 67

2-{3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苄氧基甲基}-喹啉

依照製備2-[3-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-

苯氧基甲基]-喹啉之程序但以3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-3-基]-酚、2-氟甲基-喹啉替代並以丙酮作為溶劑，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09 (s, 1 H), 8.46 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.09 (m, 1 H), 7.81 (m, 3H), 7.43 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=6.2Hz, 2H), 6.93 (dd, J=7.9, 2.0 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J=11.6, 2.5 Hz, 1 H), 5.43 (s, 2H), 4.80 (q, J=8.3 Hz, 2H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=480.1)。

#### 實例 68

4-氟-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

依照製備2-{4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉之程序但以4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-酚和(4-氟-喹啉-2-基)-甲醇替代，以提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, J=4.6 Hz, 2 H), 8.18 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.60 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.37 (d, J=9.1, Hz, 2 H), 7.12 (d, J=6.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2H), 3.90 (s, 3 H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=427.1)。

#### 實例 69

4-甲氧基-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉

在4-氟-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉(125 mg)之甲醇(4 mL)溶液中加入菲羅林

(phenanthroline)(78 mg)、碳酸銫(143 mg)和碘化銅(5 mg)。將反應混合物在微波反應器中於165°C以50瓦之馬力加熱20分鐘。將反應混合物經由矽藻土過濾並濃縮。經由MPLC biotage層析法純化，以5%甲醇/1%氫氧化銨/亞甲基氯進行溶離，以提供標題化合物(74 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 8.18 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=9.1, Hz, 2 H), 7.15 (d, J=6.2 Hz, 2H), 7.01 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.02 (s, 3 H), 3.95 (s, 3H); MS : (M<sup>+</sup>H m/z=423.3)。

#### 實例 70

二甲基-{2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉-4-基}-胺

在4-氯-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉(135 mg)之四氫呋喃(4 mL)溶液中加入二甲基胺(2N之甲醇溶液，0.32 mL)、氟化銫(5 mg)、二異丙基乙胺(62 mg)和四丁基碘化銨(12 mg)。將反應混合物在微波反應器於180°C以100瓦之馬力加熱40分鐘。將反應混合物經由矽藻土過濾並濃縮。經由MPLC biotage層析法純化，以5%甲醇/1%氫氧化銨/亞甲基氯進行溶離，以提供標題化合物(36mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, J=6.2Hz, 2 H), 8.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (m, 1 H), 7.38 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.15 (d, J=6.2 Hz, 2H), 7.01 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 3.95 (s, 3 H), 3.03

(s, 6H); MS : ( $M^+H$  m/z=436.3)。

#### 製備物 58

N-甲氧基-N-甲基-4-三異丙基矽烷基氧基甲基-苯甲醯胺

依照製備4-苄氧基-N-甲氧基-N-甲基-苯甲醯胺之程序但以4-三異丙基矽烷基氧基甲基-苯甲酸替代，以提供標題化合物。MS : ( $M^+H$  m/z=352.1)。

#### 製備物 59

2-吡啶-4-基-1-(4-三異丙基矽烷基氧基甲基-苯基)-乙酮

依照製備1-(4-苄氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮之程序但以N-甲氧基-N-甲基-4-三異丙基矽烷基氧基甲基-苯甲醯胺替代，以提供標題化合物。MS : ( $M^+H$  m/z=384.1)。

#### 製備物 60

4-[1-甲基-3-(4-三異丙基矽烷基氧基甲基-苯基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶

依照製備4-[3-(4-苄氧基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]-吡啶之程序但以2-吡啶-4-基-1-(4-三異丙基矽烷基氧基甲基-苯基)-乙酮替代，以提供標題化合物。MS : ( $M^+H$  m/z=422.2)。

#### 製備物 61

[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯基]-甲醇

在4-[1-甲基-3-(4-三異丙基矽烷基氧基甲基-苯基)-1H-吡啶-4-基]-吡啶(1.75 g)之THF(16.2 mL)溶液中加入TBAF(1.0M THF, 5.2 mL)並將反應混合物於環境溫度在惰性氣體環境中攪拌1小時。將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉，用

氯仿萃取三次，利用硫酸鎂進行乾燥、過濾和濃縮。經由 MPLC biotage 層析法純化，以 2% 甲醇 / 0.5% 飽和氫氧化銨 / 50% 乙酸乙酯 / 己烷進行溶離，以提供標題化合物 (920 mg, 84%)。MS : ( $M^+H$   $m/z=266.1$ )。

#### 實例 71

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苄氧基]-喹啉二琥珀酸

依照製備 2-{4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苄氧基甲基}-喹啉之程序但以 [4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苄基]-甲醇和喹啉-2-醇替代，以提供標題化合物。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.42 (d,  $J=5.0$  Hz, 2 H), 8.25 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.66 (t,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 7.51 (d,  $J=7.5$  Hz, 2 H), 7.40 (m, 3 H), 7.19 (d,  $J=4.6$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.38 (s, 8 H); MS : ( $M^+H$   $m/z=393.1$ )。

#### 製備物 62

N-((4-(苄氧基)苄基)(對甲苯磺酰基)甲基)甲醯胺

在 4-甲基苯亞磺酸 (3.1 g, 19.9 mmol)、4-(苄氧基)苯甲醛 (4.2 g, 19.9 mmol) 和 甲醯胺 (4.5 mL) 混合物在 60°C 加熱 20 小時。將該混合物以甲醇稀釋並在室溫下持續攪拌 1 小時。將得到之固體過濾並乾燥，以得到 3.81 g (49%) 之白色固體。該產物不需加以純化即可用於下一步驟。

#### 製備物 63

## 1-((4-(苄氧基)苯基)異氰甲基磺醯基)-4-甲基苯

在N-((4-(苄氧基)苯基)(對甲苯磺醯基)甲基)甲醯胺(3.2 g, 8.1 mmol)之43 mL DME (二甲氧基乙烷)溶液中於0°C加入POCl<sub>3</sub> (2.27 mL), 接著滴加入三乙基胺(5.6 mL)。將得到之溶液之後於0°C攪拌3小時並最後倒入冷水中。將沉澱物收集並乾燥得到3.3 g之灰黃色固體。MS m/z: 378 [M+1]<sup>+</sup>。

## 製備物 64

## 4-(4-(4-(苄氧基)苯基)喹啉-5-基)吡啶

在1-((4-(苄氧基)苯基)異氰甲基磺醯基)-4-甲基苯(4.3 g, 11.4 mmol)、異菸鹼酸酐(1.34 g, 12.5 mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.15 g, 22.8 mmol)在甲醇(96 mL)和DME (30 mL)之混合液於回流下加熱5小時。除去溶劑後, 利用矽膠層析法(2:1己烷/EtOAc)純化殘留物, 以提供2.29 g (84%)之白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.12v (s, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.46 (m, 6H), 7.56 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.58 (d, 2H)。MS m/z: 329 [M+1]<sup>+</sup>。

## 製備物 65

## 4-(5-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)酚

在4-(4-(4-(苄氧基)苯基)喹啉-5-基)吡啶(300 g, 0.91 mmol)之溶液中加入20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (30 mg)和甲酸銨(115 mg, 1.83 mmol)之甲醇(8 mL)溶液。將該溶液於60°C加熱20分鐘。利用過濾除去觸媒並將濾液濃縮, 以得到208 mg (96%)之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (m,

2H), 7.46 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.58 (m, 2H).  
MS m/z : 239 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 實例 72

2-((4-(5-(吡啶-4-基)喹唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉

在化合物 4-(5-(吡啶-4-基)喹唑-4-基)酚 (90 mg, 0.38 mmol) 之 1 mL 乾 DMF 溶液中加入 CsF (115 mg, 0.76 mmol)。攪拌 0.5 小時後，將 2-(氯甲基)喹啉 (67 mg, 0.38 mmol) 加入並將反應於 80°C 加熱 48 小時。在真空中除去 DMF，利用 PTLC (1 : 2 己烷/EtOAc) 純化殘留物，以得到 29 mg (20%) 標題化合物之白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.47 (s, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.56 (m, 5H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.57 (d, (2H))。MS m/z : 380 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 製備物 66

1-(4-(苄氧基)苯基)-2-溴-2-(吡啶-4-基)乙酮

在 1-(4-(苄氧基)苯基)-2-(吡啶-4-基)乙酮 (1.39 g, 4.58 mmol) 之醋酸溶液加入溴 (0.72 g, 4.58 mmol) 之醋酸 (3 mL) 溶液。攪拌 2 小時後，將該固體經由過濾收集起來並用醋酸清洗，以提供 1.67 g (96%) 標題化合物之灰黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 5.21 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.87 (m, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.77 (m, 1H)。MS m/z : 382 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 製備物 67

4-(4-(4-(苄氧基)苯基)-2-甲基喹唑-5-基)吡啶

在醋酸鈉 (323 mg, 2.38 mmol) 和醋酸銨 (304 mg, 3.95 mmol) 之醋酸 (10 mL) 混合液中加入 1-(4-(苄氧基)苯基)-2-溴-2-(吡啶-4-基)乙酮 (302 mg, 0.79 mmol)。將得到之混合物之後回流 48 小時。在真空中除去該溶劑後，將殘留物溶解在乙酸乙酯並將溶液用飽和  $\text{NaHCO}_3$  清洗。將有機相乾燥並在真空中濃縮，以得到一油脂，其可經矽膠層析法 (1:3 EtOAc/正-己烷) 純化，以提供 111 mg (41%) 之標題化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.58 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.39 (m, 7H), 7.56 (d, 2H), 8.57 (d, 2H). MS m/z: 343  $[\text{M}+1]^+$ 。

#### 製備物 68

#### 4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)酚

將 4-(4-(4-(苄氧基)苯基)-2-甲基喹啉-5-基)吡啶在甲酸銨和  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  之甲醇存在下於  $50^\circ\text{C}$  氫化 1 小時。經由過濾將觸媒除去並將濾液濃縮。將得到之殘留物溶解在亞甲基氯中並利用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。將溶劑蒸發以得到 69 mg (86%) 之標題化合物之棕色固體。MS m/z: 253。

#### 實例 73

#### 2-((4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)苯氧基)甲基)喹啉

在 4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)喹啉-4-基)酚 (21 mg, 0.083 mmol) 之 2.5 mL 乾 DMF 溶液中加入  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (54 mg, 0.17 mmol)。攪拌 0.5 小時後，加入 2-(氯甲基)喹啉 (17.8 mg, 0.100 mmol) 並將混合物於  $85^\circ\text{C}$  攪拌 12 小時。在真空中將 DMF 除去後，利用 PTLC (1:2 己烷/EtOAc) 純化殘留物，以得到 13

mg (40%) 標題化合物之灰黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.54 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.53 (m, 2H)。MS m/z: 394 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 製備物 69

4-(4-((喹啉-2-基)甲氧基)苯基)-3-(吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮

在 4-((喹啉-2-基)甲氧基)苯甲醛 (2.5 g, 9.5 mmol)、1-(吡啶-4-基)丙烷-2-酮 (1.3 g, 9.5 mmol) 和 哌啶 (162 mg, 1.9 mmol) 之甲苯 (50 mL) 混合液中於回流下加熱 18 小時、濃縮並將殘留物進行層析分離，在矽膠上以乙酸乙酯之己烷梯度進行溶離，以得到不純標題物質 (2.4 g) 之黃色固體，將其在矽膠上再次進行層析，以 1% 和 2% 甲醇之二氯甲烷溶液進行溶離，其係含有 0.5 % 濃縮氫氧化銨，得到標題物質和吡啶基起始物質以 3:1 混合之混合物。產量 2.0 g, 55%。利用 NMR 得知標題物質為二異構物之 10:1 混合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 部份) 2.35 (s, 3H, 主要異構物), 2.23 (s, 3H, 次要異構物)。HPLC-MS 6.09 min, m/e 381 (MH<sup>+</sup>)。

#### 實例 74

2-((4-(3-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)苯氧基)甲基)喹啉

將 4-(4-((喹啉-2-基)甲氧基)苯基)-3-(吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮 (1.00 g, 2.60 mmol) 和對-甲苯磺醯基胍 (484 mg, 2.6 mmol) 之醋酸 (14 mL) 混合液於回流加熱 10 小時。加入額外

之對-甲苯磺醯基胼(242 mg, 0.5 mmol)並將混合物於回流下加熱2小時。將混合物濃縮，將殘留物溶解在二氯甲烷中並將得到之溶液用水(2×25 mL)清洗、乾燥和濃縮。將殘留物經過層析分離，在矽膠上以1%、2%和3%甲醇之二氯甲烷溶液溶離，其中含有0.5%濃縮氫氧化銨，以得到一固體，其係經乙醚濕磨並加以乾燥。產量293 mg, 29%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.51 (m, 2H), 8.18 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.72 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.54 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。HPLC-MS(系統1) 4.65 min, m/e 393 (MH<sup>+</sup>)。

#### 實例 75

2-((4-(1,3-二甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)喹啉

在2-((4-(3-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)喹啉(150 mg, 0.38 mmol)之無水二甲基甲醯胺(2 mL)溶液於0°C利用氫化鈉分散液(30 mg、0.76 mmol在油中之60% NaH)處理，接著利用碘甲烷(54 mg, 0.38 mmol)處理20分鐘，並使經過攪拌之混合物加溫至RT並隔夜。將水加入並利用二氯甲烷(3×20 mL)萃取該混合物。將有機層乾燥、濃縮並將殘留物經過層析分離，在矽膠上以含有1%三乙基胺之乙酸乙酯-己烷梯度進行溶離，以得到含有兩種異構物質之溶離份。因此可得到較不具極性之異構物(18 mg)(甲基化反應區域化學可試驗性地由NMR確定)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,

400 mHz)  $\delta$  8.41 (m, 2H), 8.21 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 8.07 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.84 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz), 7.74 (ddd, 1H), 7.67 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.55 (ddd, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。HPLC-MS 4.81 min,  $m/e$  407 (MH+)。

#### 實例 76

2-((4-(1,5-二甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉

由 2-((4-(3-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)喹啉之氫化鈉/碘甲烷烷基化作用得到之較具極性溶離份，可提供 26 mg 不純標題物質，其可由 10:1 乙酸乙酯-己烷再結晶，得到具有異構性純物質，其甲基化反應區域化學係試驗性地由 NMR 確定。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 mHz)  $\delta$  8.51 (m, 2H), 8.17 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 8.05 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.85 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.72 (ddd, 1H), 7.65 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 7.53 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.27 (m, 2H), 7.12-7.11 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。HPLC-MS 4.78 min,  $m/e$  407 (MH+)。

#### 製備物 69a

1-(喹啉-2-基)乙醇

將甲基溴化鎂 (17.6 mL 之 1.4 M 甲苯溶液, 24.7 mmol) 於低於  $10^\circ\text{C}$  加到喹啉-2-甲醛 (3.0 g, 19 mmol) 之無水四氫呋喃 (50 mL) 溶液中。在室溫下攪拌該混合物 1 小時，並倒到飽和氯化銨水溶液 (100 mL) 中，並將得到之混合物利用乙酸

乙酯(3×150 mL)萃取。將該萃取物加以乾燥、濃縮並將殘留物經過層析分離，在矽膠上以30%和40%之乙酸乙酯-己烷梯度進行溶離，得到一黃色固體。產量2.46 g，75%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.15 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 1, 8 Hz), 7.71 (ddd, 1H, J = 1, 7, 8.5 Hz), 7.51 (ddd, 1H, J = 1, 7, 8.3 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 5.07-4.99 (m, 2H), 1.56 (d, 3H, J = 6.2 Hz)。

#### 實例 77

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

將4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)酚(75 mg, 0.30 mmol)和1-(喹啉-2-基)乙醇(78 mg, 0.45 mmol)之對-二噶烷(2 mL)混合液在室溫下依序經三苯基膦(126 mg, 0.48 mmol)和二偶氮二羧酸二第三丁基酯(110 mg, 0.48 mmol)處理並將該混合物於60°C下加熱4小時。加入2N NaOH水溶液並將混合物利用二氯甲烷萃取。將有機層乾燥、濃縮，並將殘留物在矽膠上純化，以乙酸乙酯-己烷之梯度進行溶離，得到黃色固體。產量36 mg，29%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.40 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.71 (ddd, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 5.59 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 3.91 (s, 3H), 1.75 (d, 3H, J = 6.6 Hz)。HPLC-MS (系統1) 4.73 min, m/e 407 (MH<sup>+</sup>)。

## 製備物 70

## 2-((4-(2-(吡啶-4-基)乙炔基)苯氧基)甲基)喹啉

將 4-(2-(吡啶-4-基)乙炔基)酚 (335 mg, 1.72 mmol)、2-(氯甲基)喹啉氯化氫 (385 mg, 1.8 mmol) 和碳酸鈉 (2.2 g, 6.87 mmol) 之混合物於二甲基甲醯胺 (8 mL) 中在 65°C 攪拌 3 小時。將水加入將 (20 mL) 該混合物以二氯甲烷 (3×15 mL) 萃取。將有機層乾燥、濃縮，並將殘留物在矽膠上層析分離，以 10% 至 80% 乙酸乙酯-己烷之梯度進行溶離，得到 450 mg (78%) 之黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.56 (m, 2H), 8.20 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.74 (ddd, 1H, J = 8.4, 7, 1 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.55 (ddd, 1H, J = 8, 7, 1 Hz), 7.47 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.41 (s, 2H). MS (AP+) m/e 337 (MH+).

## 製備物 71

## 4-(2-(吡啶-4-基)乙炔基)酚

將三溴化硼 (1 M 之二氯甲烷溶液，9.7 mL, 9.7 mmol) 於 0°C 加到 4-(2-(4-甲氧基苯基)乙炔基)吡啶 (810 mg, 3.88 mmol) 之二氯甲烷 (10 mL) 溶液中並將混合物於室溫攪拌 5 小時。將 1N 氫氧化鈉 (20 mL) 水溶液加入並在 40 分鐘後利用 1N HCl 之添加而將 pH 值調整至 7 和 8 之間。將得到之混合物利用 4 : 1 二氯甲烷 : 2-丙醇 (3×30 mL) 萃取。將有機層乾燥、濃縮並蒸發，並將殘留物在矽膠上層析分離，以從 25% 至 80% 乙酸乙酯-己烷之梯度溶離，得到棕色固體。產量 450

mg, 60%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 含有 CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8.50 (br, 2H), 7.38 (br, 2H), 7.37 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.77 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 3.11 (br, 2H, OH + H<sub>2</sub>O). MS (AP+) m/e 196 (MH+).

#### 製備物 72

#### 4-(2-(4-甲氧基苯基)乙炔基)吡啶

將 4-甲氧基苯基乙炔 (2.86 g, 21.7 mmol)、4-碘吡啶 (4.44 g, 21.7 mmol)、碘化亞銅 (206 mg, 1.08 mmol)、二氯化雙(三苯基膦)鈣(II) (758 mg, 1.08 mmol) 在四氫呋喃 (40 mL) 和三乙基胺 (20 mL) 中之混合液於回流中加熱 2 小時。將該混合物過濾、濃縮並並將殘留物在矽膠上以 1:1 乙酸乙酯-己烷進行層析分離，以得到 2.45 g (54%) 之黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9.2 (極廣, 2H), 7.57 (br, 2H), 7.48 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 3.82 (s, 3H)。MS (AP+) m/e 210 (MH+)。

#### 實例 78

#### 2-((4-(5-(吡啶-4-基)-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉

三甲基矽烷基甲基疊氮 (730 mg, 6.4 mmol) 和 2-((4-(2-(吡啶-4-基)乙炔基)苯氧基)甲基)喹啉 (360 mg) 一起放入有螺旋蓋之密封管中並在一安全防護物後方以 150°C 油浴加熱 72 小時。將混合物濃縮並將黃色殘留物用乙醚 (2×10 mL) 濕磨，留下黃色固體 (346 mg)，使其在矽膠上進行層析分離，以 0.5%-2% 甲醇在二氯甲烷中之溶液梯度分離，得到黃色固體 (210 mg, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 含有

一滴 CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$  8.54 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.74 (ddd, 1H, J = 8.4, 7, 1Hz), 7.69 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 7.56 (ddd, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 5.41 (s, 2H)。MS (AP+) m/e 380 (MH+)。

#### 製備物 73

4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)酚

將 4-(5-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 (203 mg, 0.76 mmol) 之二氯甲烷 (5 mL) 溶液於 0°C 利用三溴化硼 (2.3 mL, 1 M 之二氯甲烷溶液) 處理並將混合物於室溫攪拌 18 小時。加入甲醇 (3 mL) 並將混合物濃縮並使用二氯甲烷和碳酸氫鈉水溶液萃取。將有機萃取物乾燥並濃縮得到黃色固體，其可在矽膠上進行層析分離 (0.5%-3% 甲醇在二氯甲烷中之梯度) 得到兩物質。較具極性物質 (88 mg) 確定為 4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基) 酚。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 部份)  $\delta$  8.57 (br, 2H), 7.59 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 7.32 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 4.26 (s, 3H)。HPLC-MS (系統 1) 3.96 分鐘, m/e 253 (MH+)。較少極性之物質 (80 mg) 確定為對應之硼酸，因其經發現可利用 NaOH 水溶液處理轉變成較不具極性之物質。

#### 製備物 74

4-(5-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶、  
4-(5-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶和  
4-(5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-3H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶

將氫化鈉(240 mg之60%油脂散佈液, 6.0 mmol)於0°C加到4-(5-(4-甲氧基苯基)-1,2,3-三唑-4-基)吡啶(755 mg, 3.0 mmol)之二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中, 並將該混合物攪拌30分鐘。加入碘甲烷(425 mg)並將混合物0°C攪拌2.5小時, 利用水(20 mL)驟冷, 並利用二氯甲烷萃取(3×20 mL)。將有機層利用硫酸鎂進行乾燥並濃縮。將殘留物在矽膠上進行層析分離, 以50%至100%乙酸乙酯-己烷梯度進行溶離, 以提供三個極性增加之異構物質。每個皆利用HPLC-MS顯示出質量m/e 267 (MH<sup>+</sup>)。在由乙酸乙酯或乙腈生長之結晶中每個結構皆利用單晶X-光加以確定。最低極性物質(454 mg之黃色固體), 4-(5-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.59 (br, 2H), 7.52 (br, 2H), 7.41 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。中極性物質(235 mg 黃色固體), 4-(5-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.49 (d, 2H, J = 6.22), 7.52 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。最高極性物質(50 mg 黃色固體), 4-(5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-3H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.59 (br, 2H), 7.52 (br, 2H), 7.41 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

製備物 75

4-(5-(4-甲氧基苯基)-1,2,3-三唑-4-基)吡啶

4-(2-(4-甲氧基苯基)乙炔基)吡啶(1.48 g, 7.1 mmol)和三甲基矽烷甲基疊氮(2.5 g, 21.3 mmol)一起放入密封管放置

在150°C油浴中加熱48小時。將該混合物在矽膠上使用乙酸乙酯-己烷梯度進行層析分離，得到黃色固體(950 mg, 53%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.50 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 3.81 (s, 3H), 2.80 (br, 1H). MS (AP+) m/e 253 (MH+).

#### 實例 79

2-((4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉

將4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)酚(80 mg, 0.32 mmol)、2-(氯甲基)喹啉氯化氫(71 mg, 0.33 mmol)和碳酸鈉(414 mg, 1.27 mmol)之二甲基甲醯胺混合液於65°C加熱20小時並過濾，將濾液濃縮並在矽膠上進行層析分離，以乙酸乙酯-己烷溶離，以提供含有酚之起始物質。將其溶解在乙酸乙酯中，用NaOH水溶液清洗、乾燥並濃縮，得到無色固體(100 mg, 80%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.56 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.75 (ddd, 1H, J = 8.5, 7, 1.6 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 7.57 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.27 (s, 3H)。MS (AP+) m/e 394 (MH+)。

#### 製備物 76

4-(3-甲基-5-(吡啶-4-基)-3H-1,2,3-三唑-4-基)酚

將4-(5-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶

(170 mg, 0.64 mmol)之二氯甲烷(5 mL)溶液於室溫利用三溴化硼(1.27 mL之1M在二氯甲烷中之溶液)處理並將混合物攪拌隔夜。加入1N NaOH (10 mL)，並在攪拌1小時後，利用二氯甲烷(20 mL)淬取該混合物。利用2N HCl將水層酸化至pH 7並用乙酸乙酯萃取(2 x 15 mL)。將萃取物利用硫酸鈉乾燥並濃縮，得到黃色固體(142 mg, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.39 (d, 2H, J = 5-6 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 5-6 Hz), 7.09 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.95 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 3.87 (s, 3H). MS (AP-) 351 (M-H)。

#### 實例 80

2-((4-(3-甲基-5-(吡啶-4-基)-3H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉

將4-(3-甲基-5-(吡啶-4-基)-3H-1,2,3-三唑-4-基)酚(88 mg, 0.35 mmol)、2-(氯甲基)喹啉氯化氫(82 mg, 0.38 mmol)和碳酸鈉(455 mg, 1.4 mmol)之二甲基甲醯胺混合液於65°C攪拌20小時，過濾並濃縮。將該殘留物在矽膠上進行層析分離，以50%至100%乙酸乙酯在己烷之梯度進行溶離，得到氮黃色固體(100 mg, 73%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.48 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.76 (ddd, 1H, J = 8.5, 7, 1Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.57 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.20 (m, 2H). 5.46 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)。MS (AP+) m/e 394 (MH+)。

#### 製備物 77

## 4-(1-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)酚

根據製備 4-(3-甲基-5-(吡啶-4-基)-3H-1,2,3-三唑-4-基)酚之方法，除了以 4:1 二氯甲烷:2-丙醇用於取代乙酸乙酯來萃取利用 1.25 mmol 三溴化硼處理之產物 4-(2-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-1-基)吡啶 (125 mg, 0.5 mmol)，以得到 90 mg 之無圾固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.52 (d, 2H, J = 6 Hz), 7.14 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 4H), 6.79 (m, 2H), 2.94 (br, 1H)。

## 製備物 78

## 4-(2-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-1-基)吡啶

將五氯化磷 (572 mg, 2.75 mmol) 加到 4-甲氧基-N-(吡啶-4-基)苯甲醯胺 (626 mg, 2.75 mmol) 之氧氯化磷 (3 mL) 混合液並將該混合物於 105°C 油浴中加熱 4 小時。將該混合物濃縮至乾。在殘留物中加入 2,2-二甲氧基乙基胺 (3.1 g) 之甲醇溶液，並將該混合物於 RT 下進行攪拌。超過一小時後，將該混合物部分濃縮以除去大部分之甲醇，於室溫下攪拌隔夜並濃縮至乾。加入異丙基醇 (10 mL) 和濃縮 HCl (15 mL) 並將該混合物於 80°C 加熱 24 小時。加入固體碳酸氫鈉將 pH 值調至 7-8，並以二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取該混合物，並將其乾燥 (硫酸鈉) 並加以濃縮。矽膠上加以層析分離，以 25% 至 100% 乙酸乙酯-己烷溶離，得到 130 mg (20%) 之黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.55 (d, 2H, J = 6 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, 2H, J = 6 Hz), 6.75 (d, 2H, J = 9 Hz), 3.72 (s, 3H)。

## 製備物 79

## 4-甲氧基-N-(吡啶-4-基)苯甲醯胺

將4-胺基吡啶(1.94 g, 20.6 mmol)於0°C加到對-甲氧基苯甲醯氯(3.5 g, 20.6 mmol)和三乙基胺(8.6 mL, 62 mmol)之二氯甲烷(100 mL)溶液中。將該混合物於室溫攪拌3小時，然後接著用1N NaOH、水和鹽水萃取，利用硫酸鈉乾燥並濃縮。在矽膠上進行層析分離(30%至100%乙酸乙酯-己烷之梯度)，得到3.8 g (81%)之無色固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.49 (m, 2H), 8.19 (br, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 3.85 (s, 3H). MS (AP+) 229 (MH<sup>+</sup>)。

## 實例 81

## 2-((4-(1-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)甲基)喹啉

根據製備2-((4-(3-甲基-5-(吡啶-4-基)-3H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉、4-(1-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)酚(90 mg)、2-(氯甲基)喹啉氯化氫(81 mg)和碳酸鉀(495 mg)之程序得到120 mg之白色固體(84%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.59 (m, 2H), 8.16 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.70 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.52 (ddd, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.11 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 5.34 (s, 2H). HPLC-MS (系統1) 4.53分鐘, m/e 379 (MH<sup>+</sup>)。

## 製備物 80

## 4-(1-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶

將附有Dean-Stark網和回流濃縮器之燒瓶之4-甲氧基苯

胺(2.46 g, 20 mmol)和吡啶-4-甲醛(1.9 mL, 10 mmol)之甲苯(110 mL)於回流時加熱。40小時後，利用紅外線分析和質譜分析使該反應完成。將甲苯經由Dean-Stark側臂經蒸餾除去，將殘留物溶解在甲醇(100 mL)並利用甲醇(20 mL)和1,2-二甲氧基乙烷(20 mL)稀釋大約 $\frac{1}{2}$ 之粗製亞胺(大約10 mmol, 50 mL之甲醇溶液)。之後用碳酸鉀(2.76 g, 20 mmol)和甲苯磺酸甲基異氰化物(TOSMIC, 2.93 g, 15 mmol)處理該溶液並在回流中加熱3小時。冷卻至室溫後，在真空中將溶劑除去並將殘留物溶解在亞甲基氯並用鹽水清洗。將鹽水層利用亞甲基氯萃取並將結合之有機層加以乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾並在真空中濃縮。將殘留物利用矽膠以乙酸乙酯-己烷-甲醇(80:20:0至76:19:5)進行層析分離，得到1.4 g(56%產量)之標題化合物；經診斷型<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)得到訊號為 $\delta$  160.039, 150.161, 141.009, 137.240, 130.839, 129.179, 127.287, 121.597, 115.106, 55.801; MS (AP/CI) 252.4 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 製備物 81

#### 4-(1-(4-(苄氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶

可利用描述於製備物 80 之方法製備標題化合物，以 4-苄氧基苯胺取代 4-甲氧基苯胺，並得到 4-(1-(4-(苄氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶，其具有 54% 產量；以診斷型<sup>13</sup>C NMR 得到訊號為(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.195, 150.132, 141.001, 137.263, 136.403, 130.892, 130.735, 129.389, 128.932, 128.521, 127.751, 127.317, 121.627, 116.078,

70.637; MS (AP/CI) 328.4 (M+H)<sup>+</sup>。

製備物 82

4-(1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶

在二異丙基胺(0.51 mL, 3.6 mmol)之四氫呋喃(12 mL)之溶液於-20°C利用正-丁基鋰(2.5 M在己烷中, 1.45 mL, 3.6 mmol)處理並將溶液攪拌10分鐘。加入製備物 80 (4-(1-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶(730 mg, 2.9 mmol)之四氫呋喃溶液並使溶液變成深橘色。將溶液攪拌30分鐘, 使溫度可升高至0°C。冷卻至-20°C後, 加入碘甲烷(0.54 mL, 8.7 mmol)之四氫呋喃(12 mL)之溶液並將溶液於-20°C攪拌30分鐘並於23°C攪拌2小時。在真空中除去溶劑, 利用鹽水稀釋殘留物並利用乙酸乙酯萃取。然後使有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、過濾並在真空中濃縮。將殘留物利用矽膠層析分離使用乙酸乙酯-己烷-甲醇(63:32:5至72:18:10)純化得到555 mg(72%產量)之標題化合物; 以診斷型<sup>13</sup>C NMR得到訊號為(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.144, 150.034, 149.197, 137.749, 131.265, 129.463, 128.985, 128.828, 120.849, 115.233, 55.78, 14.203; MS (AP/CI) 266.4 (M+H)<sup>+</sup>。

製備物 83

4-(2-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶

利用描述於製備物 82之方法製備標題化合物, 其係以乙基碘取代碘甲烷並得到83%產量之4-(2-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶; 以診斷型<sup>13</sup>C NMR得到訊號為(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.144, 150.147, 149.990, 137.786,

129.239, 129.037, 128.992, 121.597, 120.909, 115.181, 55.771, 21.097, 12.348; MS (AP/CI) 280.5 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 製備物 84

##### 4-(5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)酚

將製備物 81(4-(1-(4-(苄氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)吡啶, 2 g, 6.1 mmol)和苯甲醚(13 mL, 122 mmol)之三氟醋酸溶液(50 mL)於 75°C 加熱 24 小時。在真空中將溶劑除去，並將殘留物經由矽膠層析法以氯仿-甲醇-氫氧化銨(94 : 5 : 1)純化，以得到 1.27 g (88%)之標題化合物；以診斷型 <sup>13</sup>C NMR 得到訊號為(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.402, 149.145, 141.061, 138.018, 120.600, 129.822, 127.482, 127.370, 121.933, 116.497; MS (AP/CI) 238.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 製備物 85

##### 4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)酚

將三溴化硼(1 M在亞甲基氯中，2.1 mL，2.1 mmol)溶液於 0°C 滴加到製備物 82 (4-(1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶，220 mg, 0.83 mmol)之亞甲基氯(5 mL)溶液中。於 23°C 攪拌 24 小時後，加入氫氧化鈉水溶液(1 N, 15 mL)並將混合物於 23°C 攪拌 1 小時。利用鹽酸水溶液(1 N)將 pH 值調整至 7，並將該混合物利用亞甲基氯/異丙醇萃取(4 : 1, 3×30 mL)，將結合之有機層加以乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾並在真空中濃縮。將殘留物利用矽膠層析法以氯仿-甲醇(20 : 1至 10 : 1)純化，得到 150 mg (72%產量)之標題化合物；以診斷型 <sup>13</sup>C NMR 得到訊號為(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.337,

149.548, 149.302, 138.302, 131.131, 128.760, 128.170, 127.310, 121.163, 117.237, 13.881; MS (AP/CI) 252.4 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 製備物 86

#### 4-(2-乙基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)酚

利用製備物 4 作為起始物質並以用於製備物 85 之方法製備標題化合物。其可產生 4-(2-乙基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)酚，其具有 70% 產量；以診斷型 <sup>13</sup>C NMR 得到訊號為 (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 158.574, 149.182, 149.002, 138.511, 130.877, 128.895, 128.200, 127.340, 121.253, 116.692, 20.656, 12.020; MS (AP/CI) 266.4 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 82

#### 2-((4-(5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉

將製備物 84 (4-(5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)酚, 95 mg, 0.4 mmol)、2-氯甲基喹啉氯化氫 (128 mg, 0.6 mmol) 和碳酸銻 (391 mg, 1.2 mmol) 之二甲基亞砷 (2 mL) 混合物於 23°C 攪拌 24 小時。將該混合物利用乙酸乙酯/正-丁醇 (100 mL/5 mL) 稀釋，用水之後用鹽水清洗，並將有機層乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、過濾，並在真空中濃縮。將殘留物利用矽膠層析法以氯仿/甲醇 (50:1) 純化，以得到 150 mg (99% 產量) 之標題化合物；以診斷型 <sup>13</sup>C NMR 得到訊號為 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.940, 157.116, 149.990, 147.836, 141.054, 137.405, 130.989, 130.204, 129.650, 129.239, 127.953, 127.871, 127.392, 127.011, 121.627, 119.324, 116.198, 71.990; MS

(AP/CI) 379.4 (M+H)+。

### 實例 83

2-((4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉

利用製備物 85 和描述在實例 82 之方法製備標題化合物；  
88% 產量；以診斷型  $^{13}\text{C}$  NMR 得到訊號為 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  159.060, 157.078, 150.004, 147.836, 137.689, 137.397,  
130.204, 129.934, 129.239, 128.962, 127.968, 127.871,  
127.385, 127.011, 120.886, 119.354, 116.273, 71.975,  
14.225; MS (AP/CI) 393.49 (M+H)+。

### 實例 84

2-((4-(2-乙基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉

利用製備物 86 和描述在實例 82 之方法製備標題化合物；  
92% 產量；以診斷型  $^{13}\text{C}$  NMR 得到訊號為 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  159.090, 157.078, 150.147, 149.930, 147.836, 137.734,  
137.405, 130.211, 129.680, 129.232, 129.127, 128.970,  
127.968, 127.886, 127.392, 127.018, 120.961, 119.354,  
116.243, 71.968, 21.090, 12.333; MS (AP/CI) 407.5  
(M+H)+。

### 製備物 87

N-(4-甲氧基苯基)異菸鹼醯胺

將對-甲氧乙醯苯胺 (2.46 g, 20 mmol) 和三乙基胺 (13.9 mL, 100 mmol) 之乙酸乙酯 (200 mL) 溶液利用異菸鹼酸 (2.46

g, 20 mmol)處理，接著利用1-丙烷磷酸環酐(50%在乙酸乙酯中，15.1 mL，24 mmol)。於23°C攪拌4小時後，將反應混合物利用乙酸乙酯稀釋，用水和鹽水清洗，並將有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，並在真空中濃縮。利用矽膠層析法以氯仿-甲醇(40:1)純化得到4 g (88%產量)之標題化合物；以診斷型<sup>13</sup>C NMR得到訊號為(100 MHz, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 164.825, 157.213, 149.758, 143.349, 130.989, 123.085, 122.068, 55.285; MS (AP/CI) 229.3 (M+H)+。

#### 製備物 88

#### 4-(1-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)吡啶

將製備物 87(N-(4-甲氧基苯基)異菸鹼醯胺，1 g，4.39 mmol)溶解在氧氯化磷(POCl<sub>3</sub>)(5 mL)中，之後加入五氯化磷(913 mg, 4.39 mmol)。將混合物於120°C加熱4小時。在真空中將POCl<sub>3</sub>除去，加入胺基乙醛二甲醛(9.5 mL, 87.8 mmol)和異丙醇(10 mL)，並將混合物於23°C攪拌大約16小時。將反應混合物在真空中濃縮並加入濃縮鹽酸(36.5%，25 mL)之異丙醇(15 mL)溶液。將反應混合物於90°C加熱24小時。冷卻至23°C後，加入氫氧化鈉(1N)水溶液和碳酸氫鈉水溶液，以得到pH = 8。將混合物利用亞甲基氯萃取，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，並過濾和在真空中濃縮。將殘留物利用矽膠層析法以乙酸乙酯/己烷/甲醇(80:20:0至76:19:5)純化，得到811 mg (74%產量)之標題化合物；以診斷型<sup>13</sup>C NMR得到訊號為(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.069, 149.952, 144.142, 137.853, 131.004, 129.882, 127.414, 124.977, 122.195,

115.114, 55.808; MS (AP/CI) 252.4 (M+H)+。

製備物 89

4-(2-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)酚

利用製備物 85 中描述之方法以製備物 88 取代製備物 82 而製備標題化合物；86%產量；以診斷型  $^{13}\text{C}$  NMR 得到訊號為 (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.372, 149.145, 143.641, 138.257, 129.232, 128.985, 127.347, 125.418, 122.666, 116.505; MS (AP/CI) 238.4 (M+H)+。

實例 85

2-((4-(2-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉

利用實例 82 中描述之方法並以製備物 89 取代製備物 84 而製備標題化合物；98%產量；以診斷型  $^{13}\text{C}$  NMR 得到訊號為 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.948, 157.108, 149.847, 147.814, 137.868, 137.420, 131.445, 130.226, 129.942, 127.968, 127.871, 127.534, 127.026, 124.954, 122.247, 119.339, 116.190, 71.968; MS (AP/CI) 379.4 (M+H)+。

本文中描述和申請專利之本發明並不限於本文中所揭示之特定具體實例之範疇，因為該等具體實例係意圖作為本發明多種方面之說明。任何相同具體實例係意圖涵蓋在本發明範疇內。事實上，本發明之各種修正，除了本文中顯示和描述之該等實例以外，該等熟習此項技藝者將由前文描述中明顯得知。該修正亦意圖涵蓋在附加申請專利範圍之範疇內。

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於可作為有效之磷酸二酯酶(PDE)抑制劑之雜芳族化合物。特定而言，本發明係關於該等為PDE10之選擇性抑制劑之化合物。本發明亦關於可用於製備該等化合物之中間物；包含該等化合物之醫藥組合物；以及該等化合物在一用於治療特定中樞神經系統(CNS)或其他疾病之方法中之用途。

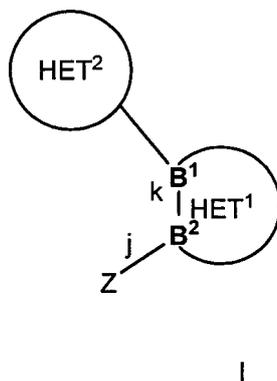
## 六、英文發明摘要：

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



**發明專利說明書**

中文說明書替換頁(98年2月)

(本說明書格式、順序及粗製體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95100682

※申請日期：95.1.6

※IPC分類：A61K 31/506, 31/4709, 31/498 (2006.01)  
C07D 401/14, 403/14 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)**一、發明名稱：**(中文/英文)

雜芳族喹啉化合物及包含彼等之醫藥組合物

HETEROAROMATIC QUINOLINE COMPOUNDS AND  
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME**二、申請人：**(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞產品公司

PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

塔米拉 安古斯

ANGUS, TAMERA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄克州葛羅頓市東點路

EASTERN POINT ROAD GROTON, CONNECTICUT 06340 U. S. A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1.派崔克 羅伯特 維后斯特

VERHOEST, PATRICK ROBERT

2.克里斯托弗 約翰 海拉爾

HELAL, CHRISTOPHER JOHN

3.丹尼斯 賈 胡佛

HOOVER, DENNIS JAY

4.約翰 麥克 翰弗瑞

HUMPHREY, JOHN MICHAEL

國 籍：(中文/英文)

1.美國 U.S.A.

2.美國 U.S.A.

3.美國 U.S.A.

4.美國 U.S.A.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其係選自下列組成之基團：
  - 2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
  - 2-[4-(2-甲基-4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
  - 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
  - 2-[4-(2-乙基-4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
  - 2-[4-(1-乙基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
  - 二甲基-(2-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡啶-1-基}-乙基)-胺；
  - 二甲基-(2-{4-吡啶-4-基-5-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡啶-1-基}-乙基)-胺；
  - 1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡啶-1-基}-丙-2-醇；
  - 1-{4-吡啶-4-基-5-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡啶-1-基}-丙-2-醇；
  - 2-[4-(2-異丙基-4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
  - 2-[4-(4-吡啶-4-基-異喟啶-5-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
  - 2-[4-(5-吡啶-4-基-嘧啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
  - 2-[4-(2-甲基-5-吡啶-4-基-嘧啶-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉；

2-[4-(2-甲基-6-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯氧基甲基]-喹啉；

2-[4-(2-甲基-6-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1.5-a]嘧啶-7-基)-苯氧基甲基]-喹啉；

2-[4-(4-噁吡-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；

2-[4-(1-甲基-4-噁吡-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；

2-[4-(2-甲基-4-噁吡-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；

2-[-4-(4-嘧啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；

2-[4-(4-噁吡-3-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；

2-{4-[4-(3-甲基-異噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉；

2-{4-[2-甲基-4-(3-甲基-異噁唑-5-基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉；

2-{4-[1-甲基-4-(3-甲基-異噁唑-5-基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉；

2-{4-[2-甲基-5-(3-甲基-異噁唑-5-基)-嘧啶-4-基]-苯氧基甲基}-喹啉；

2-[4-(2-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；

2-[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基[1,2,4]三唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉；

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；

- 7-氯-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉氯化氫；
- 6-氟-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉氯化氫；
- 2-[2-氟-4-(4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[2-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[2,3-二氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[3-氟-4-(4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[4-(5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[4-(1-甲基-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[4-(1-甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-甲基-1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇；
- 2-甲基-1-{4-吡啶-4-基-5-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇；
- (R)-1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡唑-1-基}-丙-2-醇；

- (S)-1-{4-吡啶-4-基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-吡啶-1-基}-丙-2-醇；
- 2-[4-(1-異丙基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[4-(1-異丁基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-[1.8]哌啶；
- 2-{2-[4-(4-吡啶-4-基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-喹啉；
- 2-{2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-喹啉；
- 2-{4-[4-(2-氯-吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉；
- 2-{4-[4-(2-氯-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉；
- 2-{4-[1-甲基-4-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉；
- 二甲基-(4-{1-甲基-3-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-1H-吡啶-4-基}-吡啶-2-基)-胺；
- 2-[4-(5-吡啶-4-基-吡啶-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-吡啶-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[2-氯-4-(4-吡啶-4-基-1H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；

- 2-[2-氯-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[4-(4-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[4-(5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[4-(3-甲基-5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[4-(2-吡啶-4-基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[4-(5-甲基-2-吡啶-4-基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 8-甲氧基-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-吡啶[1,2-a]嘧啶-4-酮；
- 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 2-[3-氟-4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 4-氯-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；
- 4-甲氧基-2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉；

二甲基-{2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉-4-基}-胺;

2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-二-琥珀酸;

2-((4-(5-(吡啶-4-基)呋唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)呋唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(3-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(1,3-二甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(1,5-二甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-(1-(4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)乙基)喹啉;

2-((4-(5-(吡啶-4-基)-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(3-甲基-5-(吡啶-4-基)-3H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(1-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(2-甲基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉;

2-((4-(2-乙基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉；

2-((4-(2-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)喹啉；  
及其醫藥上可接受鹽類。

2. 如請求項1之化合物，其為2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉或其醫藥上可接受鹽類。

3. 如請求項1之化合物，其為2-[-4-(4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉或其醫藥上可接受鹽類。

4. 如請求項1之化合物，其為2-[4-(2-甲基-4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉或其醫藥上可接受鹽類。

5. 如請求項1之化合物，其為2-[4-(2-乙基-4-吡啶-4-基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉或其醫藥上可接受鹽類。

6. 如請求項1之化合物，其為2-[4-(1-乙基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉或其醫藥上可接受鹽類。

7. 一種化合物，其係選自下列組成之基團：

2-{4-[-吡啶-4-基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉；

2-{4-[-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉；

2-{3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉；

2-{3-氟-4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯氧基甲基}-喹啉；

2-{4-[4-吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-3-基]-苯  
氧基甲基}-喹啉；

及其醫藥上可接受鹽類。

8. 一種醫藥組合物，包含如請求項1之化合物。