



- (21)申請案號：098119876 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 15 日
- (51)Int. Cl. : **C07D471/04 (2006.01)** **C07D487/04 (2006.01)**
 A61K31/437 (2006.01) **A61K31/4184(2006.01)**
 A61K31/519 (2006.01) **A61K31/4985(2006.01)**
 A61P25/30 (2006.01) **A61P25/32 (2006.01)**
- (30)優先權：2008/06/20 丹麥 PA 2008 00855
 2009/03/24 丹麥 PA 2009 00402
 2009/04/22 丹麥 PA 2009 00519
- (71)申請人：H 朗德貝克公司(丹麥) H. LUNDBECK A/S (DK)
 丹麥
- (72)發明人：瑞頓 安卓亞斯(SE)；凱爾勒 洋 KEHLER, JAN (DK)；藍格德 摩頓(DK)；
 尼爾森 傑寇 NIELSEN, JACOB (DK)；琪爾伯 約翰 保羅 KILBURN, JOHN
 PAUL (GB)；法拉 莫罕德 M FARAH, MOHAMED M. (DK)
- (74)代理人：閻啟泰；林景郁
- (56)參考文獻：
 TW 200736246A
- 審查人員：黃智詮
- 申請專利範圍項數：55 項 圖式數：0 共 111 頁

(54)名稱

作為 P D E 1 0 A 酵素抑制劑之新穎苯基咪唑衍生物

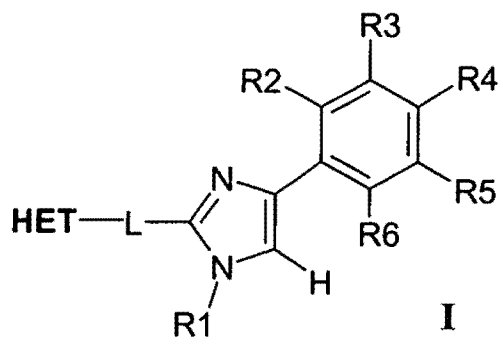
NOVEL PHENYLIMIDAZOLE DERIVATIVES AS PDE10A ENZYME INHIBITORS

(57)摘要

本發明係針對作為 PDE10A 酵素抑制劑之化合物。本發明提供一種包含治療有效量之本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物。本發明亦提供用於製備式 I 化合物之方法。本發明進一步提供一種治療罹患神經退化性病徵之個體的方法，其包含向該個體投予治療有效量之式 I 化合物。本發明亦提供一種治療罹患藥物成癮之個體的方法，其包含向該個體投予治療有效量之式 I 化合物。本發明進一步提供一種治療罹患精神異常之個體的方法，其包含向該個體投予治療有效量之式 I 化合物。

This invention is directed to compounds, which are PDE10A enzyme inhibitors. The invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier. The present invention also provides processes for the preparation of the compounds of formula I. The present invention further provides a method of treating a subject suffering from a neurodegenerative disorder comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I. The present invention also provides a method of treating a subject suffering from a drug addiction comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I. The present invention further provides a method of treating a subject suffering

from a psychiatric disorder comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula I.



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部)

※申請案號： 98119876

※申請日： 98.6.15 - ※IPC 分類：

C07D	471/04	2006.01
C07D	487/04	2006.01
A61K	31/437	2006.01
A61K	31/4184	2006.01
A61K	31/519	2006.01
A61K	31/4985	2006.01
A61P	25/30	2006.01
A61P	25/32	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

作為 PDE10A 酵素抑制劑之新穎苯基咪唑衍生物

NOVEL PHENYLIMIDAZOLE DERIVATIVES AS PDE10A
ENZYME INHIBITORS

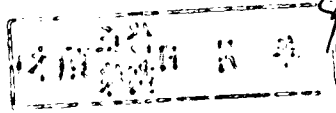
二、中文發明摘要：

本發明係針對作為 PDE10A 酵素抑制劑之化合物。本發明提供一種包含治療有效量之本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物。本發明亦提供用於製備式 I 化合物之方法。本發明進一步提供一種治療罹患神經退化性病徵之個體的方法，其包含向該個體投予治療有效量之式 I 化合物。本發明亦提供一種治療罹患藥物成癮之個體的方法，其包含向該個體投予治療有效量之式 I 化合物。本發明進一步提供一種治療罹患精神異常之個體的方法，其包含向該個體投予治療有效量之式 I 化合物。

三、英文發明摘要：

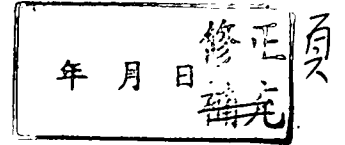
This invention is directed to compounds, which are PDE10A enzyme inhibitors. The invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a

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



98119876

98.9.18



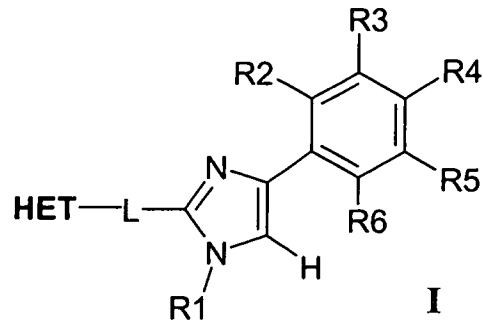
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



98年9月18日修正頁(第)
對線

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供作為 PDE10A 酵素抑制劑之化合物，且該等化合物適用於治療神經退化性病徵及精神異常。本發明尤其提供對 PDE10 具有超過對其他 PDE 亞型之高度選擇性的化合物。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥組成物及使用本發明化合物治療病徵之方法。

【先前技術】

貫穿本申請案，以全文引用各個公開案。此等公開案之揭示內容據此以引用的方式併入本申請案中以更充分地描述本發明所屬之技術現狀。

環核苷酸環單磷酸腺苷 (cAMP) 及環單磷酸鳥苷 (cGMP) 充當調節神經元中之一大批過程的細胞內第二信使。細胞內 cAMP 及 cGMP 係由腺苷酸環化酶及鳥苷酸環化酶產生且由環核苷酸磷酸二酯酶 (PDE) 降解。細胞內 cAMP 及 cGMP 含量係藉由細胞內信號轉導來控制，且回應 GPCR 活化而刺激/抑制腺苷酸環化酶及鳥苷酸環化酶為控制環核苷酸濃度之良好特性化方式 (Antoni, F.A. *Front. Neuroendocrinol.* 2000, 21, 103-132)。cAMP 及 cGMP 含量繼而控制 cAMP 依賴性激酶及 cGMP 依賴性激酶以及具有環核苷酸反應元件之其他蛋白質的活性，其經由蛋白質之後續磷酸化及其他過程來調節關鍵神經元功能，諸如突觸傳遞、神經元分化及存活。

存在 21 種磷酸二酯酶基因，其可分成 11 個基因家族。存在 10 個腺苷酸環化酶家族、2 個鳥苷酸環化酶家族及 11 個磷酸二酯酶家族。PDE 為一類細胞內酵素，其經由使環核苷酸水解成其各別單磷酸核苷酸而調節 cAMP 及 cGMP 含量。一些 PDE 使 cAMP 降解，一些使 cGMP 降解且一些使兩者降解。大多數 PDE 具有普遍表現且在許多組織中起作用，而一些更具組織特異性。

磷酸二酯酶 10A (PDE10A) 為可使 cAMP 轉化為 AMP 且使 cGMP 轉化為 GMP 之雙特異性磷酸二酯酶 (Loughney, K. 等人 *Gene* 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. 等人 *Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127 及 Soderling, S. 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 7071-7076)。PDE10A 主要在紋狀體、伏隔核 (*n. accumbens*) 及嗅結節之神經元中表現 (Kotera, J. 等人 *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999, 261, 551-557 及 Seeger, T.F. 等人 *Brain Research*, 2003, 985, 113-126)。

小鼠 PDE10A 為磷酸二酯酶之 PDE10 家族之第一個經鑑別之成員 (Fujishige, K. 等人 *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438-18445 及 Loughney, K. 等人 *Gene* 1999, 234, 109-117) 且已鑑別大鼠基因與人類基因之 N 末端剪接變異體 (Kotera, J. 等人 *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999, 261, 551-557 及 Fujishige, K. 等人 *Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127)。物種間存在高度同源性。PDE10A 相對於其他 PDE 家族獨特地定位於哺乳動物中。PDE10 之 mRNA 在睪丸及大腦中高度表現 (Fujishige, K. 等人 *Eur J Biochem.* 1999, 266,

1118-1127; Soderling, S. 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 7071-7076 ; 及 Loughney, K. 等人 *Gene* 1999, 234, 109-117)。此等研究表明在大腦內，PDE10 之表現在紋狀體（尾核及被殼）、伏隔核及嗅結節中最高。最近，已分析 PDE10A mRNA (Seeger, T.F. 等人 *Abst. Soc. Neurosci.* 2000, 26, 345.10) 及 PDE10A 蛋白 (Menniti, F.S. 等人 William Harvey Research Conference 「Phosphodiesterase in Health and Disease」, Porto, Portugal, 2001 年 12 月 5 日-7 日) 在齧齒動物大腦中之表現模式。

PDE10A 係由尾核、伏隔核之中型多棘神經元 (MSN) 及嗅結節之相應神經元以高水準表現。此等神經元構成基底神經節系統之核心。MSN 在皮質-基底神經節-丘腦皮質迴路中具有關鍵作用，其整合會聚性皮質/丘腦輸入且發送此整合資訊返回至皮質。MSN 表現兩種功能性種類之神經元：表現 D₁ 多巴胺 (dopamine) 受體之 D1 類及表現 D₂ 多巴胺受體之 D2 類。D₁ 類神經元為「直接」紋狀體輸出路徑之一部分，其廣泛起作用以促進行為反應。D₂ 類神經元為「間接」紋狀體輸出路徑之一部分，其起作用以抑制與「直接」路徑所促進之行為反應競爭的行為反應。此等競爭路徑之作用如同汽車中之剎車器及加速器。根據最簡單觀點，帕金森氏病 (Parkinson's disease) 之運動不足係由「間接」路徑之過度活性引起，而諸如亨爾頓氏病 (Huntington's disease) 之病症的運動過度表示直接路徑之過度活性。此等神經元之樹突區中 cAMP 及/或 cGMP 信號轉導之 PDE10A

調節可與將皮質/丘腦輸入過濾至 MSN 中相關。此外，PDE10A 可與黑質及蒼白球中 GABA 釋放之調節相關 (Seeger, T.F. 等人 *Brain Research*, 2003, 985, 113-126)。

在精神分裂症治療中充分確立多巴胺 D₂ 受體拮抗作用。自 20 世紀 50 年代以來，多巴胺 D₂ 受體拮抗作用已成為精神病治療之支柱，且所有有效抗精神病藥物皆拮抗 D₂ 受體。D₂ 之作用可能主要經由紋狀體、伏隔核及嗅結節中之神經元介導，此係由於此等區域接收最密集的多巴胺能投射且具有 D₂ 受體之最強表現 (Konradi, C. 及 Heckers, S. *Society of Biological Psychiatry*, 2001, 50, 729-742)。多巴胺 D₂ 受體促效作用使得經由腺苷酸環化酶抑制而於其中表現之細胞中的 cAMP 含量降低，且此受體為 D₂ 信號轉導之組份 (Stoof, J. C.; Keabian J. W. *Nature* 1981, 294, 366-368 及 Neve, K. A. 等人 *Journal of Receptors and Signal Transduction* 2004, 24, 165-205)。相反地，D₂ 受體拮抗作用有效地增加 cAMP 含量，且此作用可藉由抑制 cAMP 降解磷酸二酯酶來模擬。

21 種磷酸二酯酶基因中之大多數廣泛表現；因此抑制可能具有副作用。由於在此情形中，PDE10A 在紋狀體、伏隔核及嗅結節之神經元中具有較高且相對特異性之表現的所要表現特徵，因此 PDE10A 抑制可能具有與 D₂ 受體拮抗作用類似之作用且因此具有抗精神病作用。

儘管預期 PDE10A 抑制部分地模擬 D₂ 受體拮抗作用，但可預期其具有不同特徵。D₂ 受體具有除 cAMP 以外之信

號轉導組份 (Neve, K. A.等人 *Journal of Receptors and Signal Transduction* 2004, 24, 165-205), 因此經由 PDE10A 抑制而干擾 cAMP 可負向調節而非直接拮抗經由 D₂ 受體之多巴胺信號轉導。此可降低強 D₂ 拮抗作用可見之錐體外副作用的風險。相反地, PDE10A 抑制可具有 D₂ 受體拮抗作用不可見之一些作用。PDE10A 亦在表現 D₁ 受體之紋狀體神經元中表現 (Seeger, T. F.等人 *Brain Research*, 2003, 985, 113-126)。由於 D₁ 受體促效作用引起腺苷酸環化酶受刺激且從而 cAMP 含量增加, 因此 PDE10A 抑制可能亦具有模擬 D₁ 受體促效作用之作用。最終, PDE10A 抑制將不僅增加細胞中之 cAMP, 而且亦可預期其增加 cGMP 含量, 此係由於 PDE10A 為雙特異性磷酸二酯酶。cGMP 活化細胞中之許多目標蛋白 (如 cAMP), 且亦與 cAMP 信號轉導路徑相互作用。總之, PDE10A 抑制可能部分地模擬 D₂ 受體拮抗作用, 且因此具有抗精神病作用, 但特徵可能不同於典型 D₂ 受體拮抗劑所觀測到的特徵。

顯示 PDE10A 抑制劑罌粟鹼 (papaverine) 在若干抗精神病模型中具活性。罌粟鹼增強 D₂ 受體拮抗劑氟哌啶醇 (haloperidol) 在大鼠中之強直作用, 但自身並不引起強直症 (WO 03/093499)。罌粟鹼降低大鼠中由 PCP 誘導之高活動性, 而安非他命 (amphetamine) 誘導之高活動性降低並不顯著 (WO 03/093499)。此等模型表明 PDE10A 抑制具有自理論考量將預期之典型抗精神病潛力。WO 03/093499 進一步揭示使用選擇性 PDE10 抑制劑來治療相關神經病症及

精神異常。此外，PDE10A 抑制逆轉大鼠中亞慢性 PCP 誘導之注意力定勢轉移缺陷(Rodefer 等人 *Eur. J. Neurosci.* 2005, 4, 1070-1076)。此模型表明 PDE10A 抑制可緩和與精神分裂症相關之認知缺陷。

PDE10A 之組織分布指示 PDE10A 抑制劑可用於升高表現 PDE10 酵素之細胞中、尤其包含基底神經節之神經元中 cAMP 及/或 cGMP 之含量，且本發明之 PDE10A 抑制劑將因此適用於治療多種涉及基底神經節之相關神經精神性病狀，諸如神經病症及精神異常、精神分裂症、雙極症、強迫症及其類似病狀，且可具有無與當前市場上之療法相關的不當副作用之優點。

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

對 PDE10A 抑制劑而言，EP 1250923 揭示一般使用選擇性 PDE10 抑制劑且尤其使用罌粟鹼來治療某些神經病症及精神異常。

WO 05/113517 揭示苯并二氮呋立體特異性化合物作為磷酸二酯酶 (尤其 2 型磷酸二酯酶及 4 型磷酸二酯酶) 之抑制劑，且預防及治療涉及中心病症及/或周邊病症之病變。WO 02/88096 揭示苯并二氮呋衍生物及其在治療領域中作為磷酸二酯酶 (尤其 4 型磷酸二酯酶) 抑制劑之用途。WO 04/41258 揭示苯并二氮呋衍生物及其在治療領域中作

為磷酸二酯酶（尤其 2 型磷酸二酯酶）抑制劑之用途。

WO 05/03129 及 WO 05/02579 揭示吡咯并二氫異喹啉及其變體作為 PDE10 之抑制劑。WO 05/82883 揭示充當 PDE10 抑制劑的經哌啶基取代之喹啉及異喹啉。WO 06/11040 揭示充當 PDE10 抑制劑的經取代之喹啉及異喹啉化合物。US 20050182079 揭示充當有效磷酸二酯酶(PDE)抑制劑的喹啉及異喹啉之經取代四氫異喹啉基衍生物。詳言之，US 20050182079 係關於作為 PDE10 之選擇性抑制劑的該等化合物。類似地，US 20060019975 揭示充當有效磷酸二酯酶(PDE)抑制劑的喹啉及異喹啉之哌啶衍生物。US 20060019975 亦係關於作為 PDE10 之選擇性抑制劑的化合物。WO 06/028957 揭示作為用於治療精神及神經症候群之 10 型磷酸二酯酶抑制劑的吡啉衍生物。

然而，此等揭示案並非係關於本發明之化合物，本發明之化合物在結構上與任一已知 PDE10 抑制劑皆無關（Kehler, J. 等人 *Expert Opin. Ther. Patents* 2007, 17, 147-158）且現已由本發明者發現為高活性及高選擇性的 PDE10A 酵素抑制劑。

化合物 2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1H-苯并咪唑（CAS 登記號 348125-42-8）及 2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基-硫基甲基)-1H-苯并咪唑（CAS 登記號 296791-07-6）分別出現在 Scientific Exchange 公司及澤林斯基有機化學學會（Zelinsky Institute of Organic Chemistry）之化學庫中，但似乎尚無公開之藥理學資料。本發明之範疇將該兩種化合

98年9月18日修正頁(本)

物排除在外。

本發明之化合物可提供並非在所有患者中皆有效之用於神經退化性病徵及/或精神異常的當前市場化治療之替代品。因此，仍然需要替代性治療方法。

【發明內容】

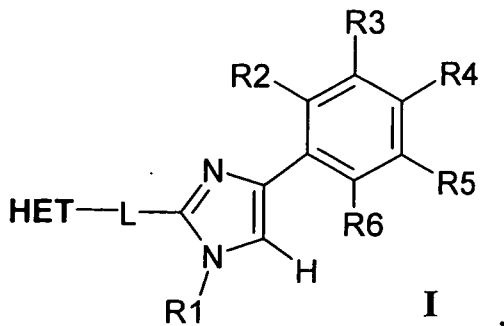
本發明之目的在於提供作為選擇性 PDE10A 酵素抑制劑之化合物。

本發明之另一目的在於提供具有該活性且與先前技術化合物相比具有改良之溶解性、代謝穩定性及/或生物可用性的化合物。

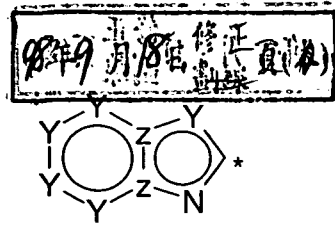
本發明之另一目的在於提供一種對人類患者之有效治療、尤其長期治療，而不引起典型地與用於神經病徵及精神異常之當前療法相關的副作用。

在閱讀本說明書之後，本發明之其他目的將變得顯而易見。

因此，在一態樣中，本發明係關於式 I 化合物：



其中 HET 為含有 2 至 4 個氮原子之式 II 雜芳族基團：



II

其中 Y 可為 N 或 CH，Z 可為 N 或 C，且其中 HET 可視情況經至多三個個別地選自以下基團之取代基 R7、R8 及 R9 取代：H；C₁-C₆ 烷基，諸如 Me；鹵素，諸如氯及溴；氰基；鹵基 (C₁-C₆) 烷基，諸如三氟甲基；芳基，諸如苯基；烷氧基，諸如甲氧基、二甲氧基、乙氧基、甲氧基-乙氧基及乙氧基-甲氧基；及 C₁-C₆ 羥烷基，諸如 CH₂CH₂OH；且其中 * 表示連接點；

-L- 為選自 -S-CH₂-、-CH₂-S-、-CH₂-CH₂- 或 -CH=CH- 之鍵聯基團；

R1 係選自 H；C₁-C₆ 烷基，諸如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、異丁基；C₁-C₆ 烷基 (C₃-C₈) 環烷基，諸如環丙基甲基；C₁-C₆ 羥烷基，諸如羥乙基；CH₂CN；CH₂C(O)NH₂；C₁-C₆ 芳基烷基，諸如苄基及 4-氯苄基；及 C₁-C₆ 烷基-雜環烷基，諸如四氫吡喃-4-基-甲基及 2-嗎啉-4-基-乙基；

R2-R6 係各自獨立地選自 H；C₁-C₆ 烷氧基，諸如甲氧基；及鹵素，諸如氯或氟；

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

在一特定具體實例中，本發明係關於一種呈單一互變

異構體或多晶型體形式的式 I 化合物。

在本發明之獨立具體實例中，式 I 化合物係選自本文實驗部分所揭示之特定化合物。

本發明進一步提供一種用作藥劑之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

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

本發明進一步提供式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽製備用於治療神經退化性病徵或精神異常之藥劑的用途。

此外，在另一態樣中，本發明提供一種治療罹患神經退化性病徵之個體的方法，其包含向該個體投予治療有效量之式 I 化合物。在另一態樣中，本發明提供一種治療罹患精神異常之個體的方法，其包含向該個體投予治療有效量之式 I 化合物。在另一具體實例中，本發明提供一種治療罹患諸如酒精成癮、安非他命成癮、古柯鹼成癮或鴉片成癮之藥物成癮之個體的方法。

【實施方式】

取代基之定義

如本發明之上下文中所用之術語「鹵基」及「鹵素」可互換使用且係指氟、氯、溴或碘。

術語「C₁-C₆烷基」係指具有 1 至 6 個碳原子（包括 1

98年9月18日修正(第...)

及 6 個碳原子) 之直鏈或分支鏈飽和烴。該等基團之實例包括 (但不限於) 甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基及正己基。表述「 C_1-C_6 羧烷基」係指經 1 個羧基取代之如上文所定義之 C_1-C_6 烷基。術語「鹵基(C_1-C_6)烷基」係指經至多三個鹵素原子取代之如上文所定義之 C_1-C_6 烷基，諸如三氟甲基。

表述「 C_1-C_6 烷氧基」係指具有 1 至 6 個碳原子 (包括 1 及 6 個碳原子) 之直鏈或分支鏈飽和烷氧基，其中開放價位 (open valency) 在氧上。該等基團之實例包括 (但不限於) 甲氧基、乙氧基、正丁氧基、2-甲基-戊氧基及正己氧基。

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

術語「雜環烷基」係指含有碳原子及至多三個 N、O 或 S 原子之 4 員至 8 員環，其限制條件為該 4 員至 8 員環不含有相鄰 O 或相鄰 S 原子。開放價位在雜原子或碳原子上。該等基團之實例包括 (但不限於) 吡啶基、氧雜環丁烷基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基及 [1,4] 二氮雜環庚烷基。術語「羧基雜環烷基」係指經 1 個羧基取代之如上文所定義之雜環烷基。術語「 C_1-C_6 烷基-雜環烷基」係指經 C_1-C_6 烷基取代之如上文所定義之雜環烷基。該等基團之實例包

括（但不限於）四氫吡喃-4-基-甲基及 2-嗎啉-4-基-乙基。

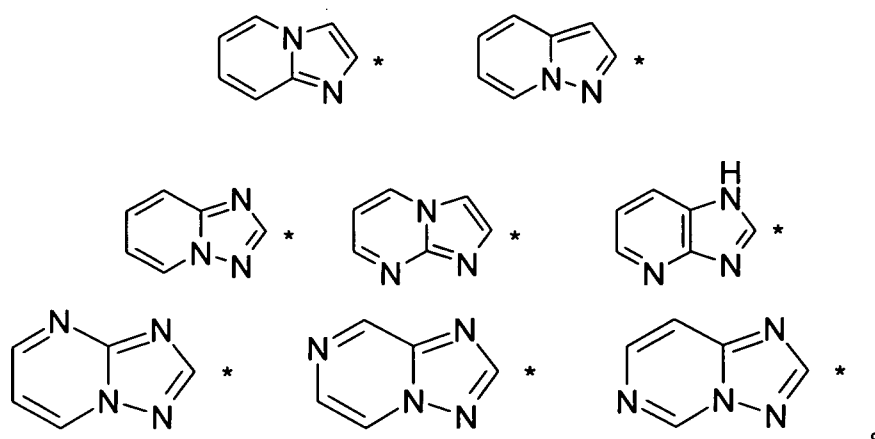
術語「芳基」係指視情況經如上文所定義之鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或鹵基(C_1-C_6)烷基取代之苯環。該等基團之實例包括（但不限於）苯基及 4-氯苯基。

術語「 C_1-C_6 芳基烷基」係指經直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基取代之如上文所定義之芳基。該等基團之實例包括（但不限於）苄基及 4-氯苄基。

另外，本發明進一步提供下文所述之本發明之某些具體實例。

在本發明之一具體實例中，HET 為含有 2 個氮原子之式 II 雜芳族基團。在本發明之另一具體實例中，HET 為含有 3 個氮原子之式 II 雜芳族基團。在本發明之另一具體實例中，HET 為含有 4 個氮原子之式 II 雜芳族基團。

HET 較佳係選自以下雜芳族基團，其中「*」表示連接點：



在另一具體實例中，雜芳族基團 HET 經一個選自以下基團之取代基 R7 取代：H； C_1-C_6 烷基，諸如甲基；鹵素，

諸如氟或溴；氟基；鹵基(C₁-C₆)烷基，諸如三氟甲基；芳基，諸如苯基；及 C₁-C₆ 羥烷基，諸如 CH₂CH₂OH。在另一具體實例中，HET 經兩個個別地選自以下基團之取代基 R7 及 R8 取代：H；C₁-C₆ 烷基，諸如甲基；鹵素，諸如氟或溴；氟基；鹵基(C₁-C₆)烷基，諸如三氟甲基；芳基，諸如苯基；及 C₁-C₆ 羥烷基，諸如 CH₂CH₂OH。在另一具體實例中，HET 經三個個別地選自以下基團之取代基 R7、R8 及 R9 取代：H；C₁-C₆ 烷基，諸如甲基；鹵素，諸如氟或溴；氟基；鹵基(C₁-C₆)烷基，諸如三氟甲基；芳基，諸如苯基；及 C₁-C₆ 羥烷基，諸如 CH₂CH₂OH。

在一特定具體實例中，R7、R8 及 R9 皆為氫。在一不同具體實例中，R7、R8 及 R9 中之至少一者為 C₁-C₆ 烷基，諸如甲基。在另一具體實例中，R7、R8 及 R9 中之至少一者為鹵素，諸如氟或溴。

下文給出 HET 基團經衍生之化合物的特定具體實例。

在一特定具體實例中，HET 為咪唑并[1,2-a]嘧啶。在第二特定具體實例中，HET 為[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。在第三特定具體實例中，HET 為咪唑并[1,2-a]吡啶。在第四特定具體實例中，HET 為咪唑并[4,5-b]嘧啶。在第五特定具體實例中，HET 為吡唑并[1,5-a]吡啶。在第六特定具體實例中，HET 為[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶。在第七特定具體實例中，HET 為[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶。在第八特定具體實例中，HET 為[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。

在另一特定具體實例中，HET 為[1,2,4]三唑并[1,5-a]

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

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

在本發明之另一具體實例中，-L-為 -S-CH₂-。在另一具體實例中，-L-為 -CH₂-S-。在另一具體實例中，-L-為

-CH₂-CH₂-。在另一具體實例中，-L-為-CH=CH-。

在本發明之另一具體實例中，R1為H。在另一具體實例中，R1為C₁-C₆直鏈或分支鏈烷基。在另一具體實例中，R1為C₁-C₆羥烷基。在另一具體實例中，R1為C₁-C₆烷基(C₃-C₈)環烷基。在另一具體實例中，R1為C₁-C₆烷基-雜環烷基。在另一具體實例中，R1為C₁-C₆芳基烷基。在另一具體實例中，R1為CH₂CN。在另一具體實例中，R1為CH₂C(O)NH₂。

在一特定具體實例中，R1為甲基。在另一特定具體實例中，R1為乙基。在另一特定具體實例中，R1為1-丙基。在另一特定具體實例中，R1為2-丙基。在另一特定具體實例中，R1為異丁基。在另一特定具體實例中，R1為羥乙基。在另一特定具體實例中，R1為環丙基甲基。在另一特定具體實例中，R1為四氫吡喃-4-基-甲基。在另一特定具體實例中，R1為2-嗎啉-4-基-乙基。在另一特定具體實例中，R1為苄基。在另一特定具體實例中，R1為4-氯苄基。在另一特定具體實例中，R1為CH₂CN。在另一特定具體實例中，R1為CH₂C(O)NH₂。

在本發明之一具體實例中，R2、R3、R4、R5及R6皆為氫。在另一具體實例中，R2、R3、R4、R5及R6中之至少一者為C₁-C₆烷氧基，諸如甲氧基。在本發明之另一具體實例中，R2、R3、R4、R5及R6中之至少一者為鹵素，諸如氯或氟。

在本發明之一具體實例中，R2為氫。在另一具體實例

中，R2 為 C₁-C₆ 烷氧基，諸如甲氧基。在另一具體實例中，R2 為鹵素，諸如氯或氟。

在本發明之一具體實例中，R3 為氫。在另一具體實例中，R3 為 C₁-C₆ 烷氧基，諸如甲氧基。在另一具體實例中，R3 為鹵素，諸如氯或氟。

在本發明之一具體實例中，R4 為氫。在另一具體實例中，R4 為 C₁-C₆ 烷氧基，諸如甲氧基。在另一具體實例中，R4 為鹵素，諸如氯或氟。

在本發明之一具體實例中，R5 為氫。在另一具體實例中，R5 為 C₁-C₆ 烷氧基，諸如甲氧基。在另一具體實例中，R5 為鹵素，諸如氯或氟。

在本發明之一具體實例中，R6 為氫。在另一具體實例中，R6 為 C₁-C₆ 烷氧基，諸如甲氧基。在另一具體實例中，R6 為鹵素，諸如氯或氟。

應瞭解，如以下非限制性實例所說明，可獨立地或以任何組合主張本文所提及之本發明之各個態樣、具體實例、實施及特徵：

在一特定具體實例中，HET 為 5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；-L-為 -S-CH₂-或 -CH₂-S-；R1 係選自氫、甲基、1-丙基、異丁基、環丙基甲基、苄基及 2-嗎啉-4-基-乙基；且 R2-R6 皆為氫。

在另一特定具體實例中，HET 係選自 5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶、5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、5-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]

吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及 6-氯-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；-L-係選自 -S-CH₂-、-CH₂-S-及 -CH₂CH₂-；R1 係選自 氫、甲基、乙基、2-丙基、CH₂CN 及 四氫吡喃-4-基-甲基；且 R2-R6 皆為 氫。

在本發明之獨立具體實例中，式 I 化合物係選自其呈自由鹼形式之以下特定化合物、其一或多種互變異構體或其醫藥學上可接受之酸加成鹽。表 1 列出本發明之化合物及如「PDE10A 抑制檢定」部分所述而測定之相應 IC₅₀ 值。各化合物構成本發明之一個別具體實例：

表 1：本發明之化合物及 IC₅₀ 值

化合物	IC ₅₀ (nM)
5,7-二甲基-2-[1-(3-甲基-丁基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	5.4
5,7-二甲基-2-(4-苯基-1-丙基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶	9.1
2-(1-環丙基甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	12
5,7-二甲基-2-((1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶	20
5,7-二甲基-2-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	22
5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	26
2-(1-環丙基甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫	34

基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	
2-(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	48
[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙腈	52
5,7-二甲基-2-[4-苯基-1-(四氫-哌喃-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	59
5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	61
5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	64
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶	66
2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	68
5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶	68
[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基硫基甲基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙腈	69
2-(1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	70
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	75
2-(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	84
2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	87

6-氯-8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	91
反-5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]-嘧啶	92
2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	92
2-[4-(3-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	100
2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	100
2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基胺	110
5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	140
2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	170
7-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	170
2-[4-(3-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	180
2-[4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	180
2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基硫基甲基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙酰胺	210
2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	210
5-氯-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪	220

唑并[1,2-a]吡啶	
8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	230
2-[4-(2-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	240
2-[4-(2-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	250
2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]噻啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙醯胺	250
2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	260
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1-苯基-1H-苯并咪唑	330
2-[4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	330
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲脞	360
2-(1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	380
2-[1-(4-氟-苄基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	410
6-溴-5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	420
2-[4-(3-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	430
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-吡唑并[1,5-a]吡啶	430

5-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	480
2-[4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	570
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-1-苯基-1H-苯并咪唑	580
2-[4-(3-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	810
2-(6-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基胺	830
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶	840
6-氟-8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	890
2-[4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1100
6-溴-7-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1200
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	1500
2-[2-(1-氨基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-6-氟-苯并咪唑-1-基]-乙醇	1500
2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基胺	1500
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	1500
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]	1600

三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈	
2-[4-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1600
1-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1H-苯并咪唑	1800
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶	2900
8-甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	370
2-[1-(4-氯-苄基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶	470
4-(2-(2-((8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲硫基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)嗎啉	17
8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	12
8-甲基-2-{2-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	8.1
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	14
5-甲基-2-{2-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	8.1
4-(2-(2-((5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲硫基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)嗎啉	33
5,7-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	17
4-(2-(2-(2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)嗎啉	6

6,8-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	19
5,7-二甲基-2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	15
5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	12
2-(2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	36
5,7-二甲基-2-(2-(4-苯基-1-丙基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	26
5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	5.3
5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	24
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	0.32
5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	25
5-甲基-2-[2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	2.8
2-(1-異丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	4.2
5,7-二甲基-2-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	5
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-嗎啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	6.9
2-[2-(1-異丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5-甲	1.6

基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	
2-[2-(1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	23
1-甲基-3-(2-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-咪唑啉-2-酮	2.8
5-甲基-2-{2-[4-苯基-1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	25
二異丙基-(2-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-胺	7.3
8-甲氧基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	40
1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)甲基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙基}-3-甲基-咪唑啉-2-酮	25
5,6,7-三甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	15
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	2.8
5-甲基-2-{2-[4-苯基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	1.3
2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	80
5-乙基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	7.5
5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	120

5,7-二甲基-2-{2-[4-苯基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	2.7
2-[2-(1-異丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	1.3
2-[2-(1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	3.4
1-(2-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-3-甲基-咪唑啉-2-酮	4.4
(2-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-二異丙基-胺	8.7
5,7-二甲基-2-{2-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	1.4
5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1-丙基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	0.69
1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	13
(S)-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	5.5
8-甲氧基-5-甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	2.5
(R)-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	11
8-氟-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	120
1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-	29

基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-2-甲基-丙-2-醇	
8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶	1.1
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	3.6
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪	1.8
7-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶	160
7-异丙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	4.8
2-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	79
7-甲氧基-5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶	29
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶	7.2
2-{2-[4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	32
{5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-甲醇	15
8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	0.93
5,8-二甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	33

在本發明之一特定具體實例中，本發明之化合物具有小於 50 nM，諸如在 0.2-20 nM 範圍內、尤其在 0.2-10 nM 範圍內，諸如在 0.2-5 nM 範圍內或在 0.2-1 nM 範圍內之 IC₅₀ 值。

已測試所選化合物逆轉苯環利定 (phencyclidine, PCP) 誘導之高活動性的能力。如「苯環利定 (PCP) 誘導之高活動性」部分所述來量測 PCP 作用之逆轉。

實驗結果顯示所測試之本發明化合物為將 PCP 誘導之高活動性逆轉至表中所示之%的活體內活性化合物。

表 2：PCP 誘導之高活動性的逆轉

化合物	PCP 誘導之高活動性的逆轉%
8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	69
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	66
5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	84
5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	38
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	67
5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-嗎啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	17
二異丙基-(2-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-胺	27

8-甲氧基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	26
5,6,7-三甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	14
2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	36
(2-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-二异丙基-胺	14
5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1-丙基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	3
1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇	15
8-甲氧基-5-甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	57
1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-2-甲基-丙-2-醇	33
8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶	85
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	99
7-异丙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶	30
7-甲氧基-5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶	41
5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶	96
8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶	31

醫藥學上可接受之鹽

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

適宜之無機酸的代表性實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、磷酸、硫酸、胺磺酸、硝酸及其類似酸。適宜之有機酸的代表性實例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、檸檬酸、反丁烯二酸、乙醇酸、伊康酸 (itaconic acid)、乳酸、甲烷磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水楊酸、琥珀酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、酒石酸、抗壞血酸、帕莫酸 (pamoic acid)、雙亞甲基水楊酸、乙烷二磺酸、葡萄糖酸、焦檸檬酸、天冬胺酸、硬脂酸、棕櫚酸、EDTA、乙醇酸、對胺基苯甲酸、麩胺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、茶鹼乙酸以及 8-鹵茶鹼 (例如 8-溴茶鹼) 及其類似酸。醫藥學上可接受之無機或有機酸加成鹽之其他實例包括 Berge, S.M. 等人, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2 中所列之醫藥學上可接受之鹽，該文獻之內容以引用的方式併入本文中。

此外，本發明之化合物可以非溶劑化形式以及與諸如水、乙醇及其類似物的醫藥學上可接受之溶劑的溶劑化形式存在。一般而言，出於本發明之目的，溶劑化形式被視為與非溶劑化形式等效。

醫藥組成物

本發明進一步提供一種包含治療有效量之式 I 化合物

及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組成物。本發明亦提供一種包含治療有效量之本文實驗部分所揭示之特定化合物之一及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組成物。

本發明之化合物可單獨或與醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑組合以單劑或多劑投予。本發明之醫藥組成物可根據習知技術以醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑以及任何其他已知佐劑及賦形劑來調配，該等技術為諸如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版, Gennaro 編, Mack Publishing 公司, Easton, PA, 1995 中所揭示之彼等技術。

該等醫藥組成物可經特定調配以便藉由任何適宜途徑投予，該途徑為諸如經口、經直腸、經鼻、經肺、局部（包括經頰及經舌下）、經皮、腦池內、腹膜內、經陰道及非經腸（包括皮下、肌肉內、鞘內、靜脈內及皮內）途徑。應瞭解，途徑將取決於待治療個體之一般狀況及年齡、待治療病狀之性質及活性成份。

供經口投予之醫藥組成物包括固體劑型，諸如膠囊、錠劑、糖衣錠、丸劑、口含劑、粉劑及顆粒。適當時，根據此項技術中所熟知之方法，該等組成物可經製備具有諸如腸衣之包衣，或其可經調配以便提供活性成份之受控釋放，諸如持續釋放或延長釋放。供經口投予之液體劑型包括溶液、乳液、懸浮液、糖漿及酏劑。

供非經腸投予之醫藥組成物包括無菌水性及非水性可

注射溶液、分散液、懸浮液或乳液以及有待使用前於無菌可注射溶液或分散液中復水之無菌粉劑。其他適宜之投藥形式包括（但不限於）栓劑、噴霧劑、軟膏、乳膏、凝膠、吸入劑、經皮貼片及植入物。

典型口服劑量處於約 0.001 至約 100 毫克/公斤體重/日之範圍內。典型口服劑量亦處於約 0.01 至約 50 毫克/公斤體重/日之範圍內。典型口服劑量進一步處於約 0.05 至約 10 毫克/公斤體重/日之範圍內。口服劑量通常以一或多次劑量，典型地以每日一至三次劑量來投予。精確劑量將取決於投藥之頻率及模式，所治療個體之性別、年齡、體重及一般狀況，所治療病狀之性質及嚴重度及待治療之任何併發症及熟習此項技術者顯而易見之其他因素。

藉由熟習此項技術者已知之方法，調配物亦可呈單位劑型。出於說明之目的，供經口投予之典型單位劑型可含有約 0.01 至約 1000 mg、約 0.05 至約 500 mg 或約 0.5 mg 至約 200 mg。

對於諸如靜脈內、鞘內、肌肉內及類似投藥之非經腸途徑而言，典型劑量約為經口投予所採用之劑量的一半。

本發明亦提供一種用於製備醫藥組成物之方法，其包含將治療有效量之式 I 化合物與至少一種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑混雜。在本發明之一具體實例中，上述方法中所用之化合物為本文實驗部分所揭示之特定化合物之一。

本發明之化合物一般以自由物質或以其醫藥學上可接

受之鹽利用。一實例為具有自由鹼之效用的化合物之酸加成鹽。當式 I 化合物含有自由鹼時，該等鹽係以習知方式藉由以莫耳當量之醫藥學上可接受之酸處理式 I 自由鹼之溶液或懸浮液來製備。適宜之有機酸及無機酸之代表性實例如上文所述。

對於非經腸投藥而言，可採用式 I 化合物於無菌水溶液、丙二醇水溶液、維生素 E 水溶液或芝麻油或花生油中之溶液。必要時，該等水溶液應經適當緩衝，且液體稀釋劑首先使之與足量生理食鹽水或葡萄糖等張。水溶液尤其適合於靜脈內、肌肉內、皮下及腹膜內投予。可使用熟習此項技術者已知之標準技術將式 I 化合物輕易地併入已知無菌水性介質中。

適宜之醫藥載劑包括惰性固體稀釋劑或填充劑、無菌水溶液及各種有機溶劑。固體載劑之實例包括乳糖、白土 (terra alba)、蔗糖、環糊精、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠 (acacia)、硬脂酸鎂、硬脂酸及纖維素之低碳烷基醚。液體載劑之實例包括 (但不限於) 糖漿、花生油、橄欖油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧乙烯及水。類似地，載劑或稀釋劑可包括單獨或與蠟混合之此項技術中已知的任何持續釋放物質，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。藉由將式 I 化合物與醫藥學上可接受之載劑組合而形成之醫藥組成物接著以適合於所揭示投藥途徑的多種劑型輕易地投予。藉由藥劑學技術中已知之方法，調配物可宜呈單位劑型。

適於經口投予之本發明調配物可呈諸如膠囊或錠劑之離散單位，該等離散單位各含有預定量之活性成份且視情況含有適宜之賦形劑。此外，經口可用之調配物可呈粉劑或顆粒、於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液或水包油或油包水液體乳液之形式。

若固體載劑用於經口投藥，則可將製劑壓錠，以粉末或小丸形式置於硬明膠膠囊中或其可呈口含錠或口含劑之形式。固體載劑之量將廣泛不同，但將處於每劑量單位約 25 mg 至約 1 g 之範圍內。若使用液體載劑，則製劑可呈糖漿、乳液、軟明膠膠囊或無菌可注射液體（諸如水性或非水性液體懸浮液或溶液）之形式。

本發明之醫藥組成物可藉由此項技術中之習知方法製備。舉例而言，可藉由將活性成份與常用佐劑及/或稀釋劑混合且隨後在習知製錠機中擠壓混合物來製備錠劑。佐劑或稀釋劑之實例包含：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、滑石、硬脂酸鎂、明膠、乳糖、膠及其類似物。可使用通常用於達成該等目的之任何其他佐劑或添加劑，諸如著色劑、調味劑、防腐劑等，其限制條件為該等佐劑或添加劑與活性成份相容。

病症之治療

如上文所提及，式 I 化合物為 PDE10A 酵素抑制劑，且該等化合物適用於治療相關神經病症及精神異常。

因此，本發明提供一種式 I 化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽以及含有該化合物之醫藥組成物，其用於治療

包括人類之哺乳動物的神經退化性病徵、精神異常或藥物成癮；其中該神經退化性病徵係選自由以下疾病組成之群：阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、多發性梗塞癡呆、酒毒性癡呆或其他藥物相關癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨爾頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆或 AIDS 相關癡呆；譫妄；健忘症；創傷後壓力症；智力遲鈍；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或書寫表達障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關性知能減退；且其中該精神異常係選自由以下疾病組成之群：精神分裂症，例如妄想型、解組型、緊張型、未分化型或殘餘型精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；物質誘發性精神失常，例如酒精、安非他命、大麻、古柯鹼、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定誘發性精神病；妄想型性格疾患；及精神分裂型性格疾患；且其中藥物成癮為酒精成癮、安非他命成癮、古柯鹼成癮或鴉片成癮。

式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種其他藥物組合用於治療本發明之化合物對其具有效用之疾病或病狀，其中藥物一起之組合比單獨任一藥物更安全或更有效。另外，本發明之化合物可與一或多種治療、預防、控制、改善或降低本發明化合物之副作用或毒性之風險的其他藥物組合使用。因此，該等其他藥物可藉由常用途徑且以常用之量與本發明之化合物同時或依序投予。因此，本發明之醫藥組成物包括除本發明之化合物以外亦含有一

或多種其他活性成份的醫藥組成物。該等組合可作為單位劑型組合產品之一部分或作為套組或治療方案而投予，在該套組或該治療方案中一或多種其他藥物係作為治療方案之一部分以獨立劑型投予。

本發明提供一種治療罹患選自認知病症或運動障礙之神經退化性病症的哺乳動物（包括人類）之方法，該方法包含向該個體投予治療有效量之式 I 化合物。

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

本發明亦提供一種治療罹患精神異常之個體的方法，該方法包含向該個體投予治療有效量之式 I 化合物。可根據本發明治療之精神異常的實例包括（但不限於）：精神分裂症，例如妄想型、解組型、緊張型、未分化型或殘餘型精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；物質誘發性精神失常，例如酒精、安非他命、大麻、古柯鹼、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定誘發性精神病；妄想型性格疾患；及精神分裂型性格疾患；及焦慮症，其係選自恐慌症、懼空曠症、特定恐懼症、社交恐懼症、強迫症、創傷後壓力症、急性壓力症及廣泛性焦慮症。

已發現式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽可有利地與至少一種精神安定劑（其可為典型或非典型抗精神病藥劑）組合投予以提供對諸如精神分裂症之精神異常的改良

治療。本發明之組合、用途及治療方法亦可在治療未能對其他已知療法充分起反應或對其他已知療法具抗性的患者中提供優點。

因此，本發明提供一種治療罹患諸如精神分裂症之精神異常的哺乳動物之方法，該方法包含向該哺乳動物單獨或以組合療法形式連同至少一種精神安定劑一起投予治療有效量之式 I 化合物。

如本文所用之術語「精神安定劑 (neuroleptic agent)」係指對認知及行為具有作用之抗精神病藥物，其減輕患有精神病之患者的錯亂、妄想、幻覺及精神運動性激動。亦稱為強鎮靜劑及抗精神病藥物之精神安定劑包括 (但不限於)：典型抗精神病藥物，包括吩噻嗪，其經進一步分為脂族物、哌啶及哌啶，噻吡 (例如珠氣噻醇 (cisordinol))、苯丁酮 (例如氟哌啶醇)、二苯并噁氮吡 (例如洛沙平 (loxapine))、二氫吲哚酮 (例如嗎節酮 (molindone))、二苯基丁基哌啶 (例如哌迷清 (pimozide))；及非典型抗精神病藥物，包括苯并異噁唑 (例如利培酮 (risperidone))、舍吲哚 (sertindole)、奧氮平 (olanzapine)、喹硫平 (quetiapine)、奧沙奈坦 (osanetant) 及齊拉西酮 (ziprasidone)。

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

本發明進一步提供一種治療罹患認知病症之個體的方法

法，該方法包含向該個體投予治療有效量之式 I 化合物。可根據本發明治療之認知病症的實例包括（但不限於）阿茲海默氏病、多發性梗塞癡呆、酒毒性癡呆或其他藥物相關癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨爾頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆或 AIDS 相關癡呆；譫妄；健忘症；創傷後壓力症；智力遲鈍；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或書寫表達障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關性知能減退。

本發明亦提供一種治療運動障礙之方法，該方法包含向個體投予治療有效量之式 I 化合物。可根據本發明治療之運動障礙的實例包括（但不限於）亨爾頓氏病及與多巴胺促效劑療法相關之運動困難。本發明進一步提供一種治療選自帕金森氏病及腿不寧徵候群之運動障礙的方法，其包含向個體投予治療有效量之式 I 化合物。

本發明亦提供一種治療情感疾患之方法，該方法包含向個體投予治療有效量之式 I 化合物。可根據本發明治療之情感疾患及情感發作的實例包括（但不限於）輕度型、中度型或重度型重鬱發作，躁鬱型或混合型情感發作，輕躁狂性情感發作；具有典型特徵之抑鬱發作；具有憂鬱特徵之抑鬱發作；具有緊張特徵之抑鬱發作；產後初發之情感緒發作；中風後抑鬱；嚴重抑鬱症；精神抑鬱症；輕度抑鬱症；經前不悅症；精神分裂症之精神病後抑鬱症；諸如妄想症或精神分裂症之精神失常所附加之重鬱症；雙極症，例如 I 型雙極症、II 型雙極症；及循環情感症。應瞭解，

情緒障礙為精神異常。

本發明進一步提供一種治療哺乳動物（包括人類）之藥物成癮的方法，該藥物成癮為例如酒精成癮、安非他命成癮、古柯鹼成癮或鴉片成癮，該方法包含向該哺乳動物投予有效治療藥物成癮之量的式 I 化合物。

本發明亦提供一種治療哺乳動物（包括人類）之藥物成癮的方法，該藥物成癮為例如酒精成癮、安非他命成癮、古柯鹼成癮或鴉片成癮，該方法包含向該哺乳動物投予有效抑制 PDE10 之量的式 I 化合物。

如本文所用之術語「藥物成癮（drug addiction）」意謂對藥物之異常渴望且特徵一般為諸如服用所渴望藥物之衝動的動機擾亂（motivational disturbance）及強烈藥物渴求發作。

藥物成癮廣泛被視為病理病況。成癮之病症涉及急性藥物使用行進至覓藥行為發展，復發脆弱性，及對天然報償性刺激起反應之能力降低、減緩。舉例而言，精神疾病診斷與統計手冊（The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）第四版（DSM-IV）已將成癮歸類為三個階段：專注/期望、無節制/陶醉及戒斷/負面影響。此等階段之特徵在任何處分別為持續渴求及專注於獲得物質；使用比體驗陶醉效果所需更多的物質；及經歷耐性、戒斷症狀及正常生活活動之動機減少。

本發明進一步提供一種治療哺乳動物（包括人類）之包含注意力不足及/或認知缺陷之症狀的病症之方法，該方

法包含向該哺乳動物投予有效治療該病症之量的式 I 化合物。

可根據本發明治療之其他病症為強迫症、妥瑞氏症候群 (Tourette's syndrome) 及其他抽動障礙。

如本文所用且除非另有指示，否則「神經退化性病變或病狀 (neurodegenerative disorder or condition)」係指由中樞神經系統中神經元之功能不良及/或死亡引起之病症或病狀。可藉由投予防止處於此等病症或病狀風險中之神經元功能不良或死亡及/或增強受損或健康神經元之功能以便補償由處於風險中之神經元之功能不良或死亡引起的功能損失之藥劑來促進此等病症及病狀之治療。如本文所用之術語「神經營養劑 (neurotrophic agent)」係指具有一些或所有此等特性之物質或藥劑。

可根據本發明治療之神經退化性病變及病狀之實例包括 (但不限於) : 帕金森氏病 ; 亨爾頓氏病 ; 癡呆 , 例如阿茲海默氏病、多發性梗塞癡呆、AIDS 相關癡呆及額顳葉型癡呆 ; 與腦創傷相關之神經退化 ; 與中風相關之神經退化 ; 與腦梗塞相關之神經退化 ; 低血糖症誘發性神經退化 ; 與癲癇發作相關之神經退化 ; 與神經毒素中毒相關之神經退化 ; 及多系統萎縮。

在本發明之一具體實例中，神經退化性病變或病狀涉及哺乳動物 (包括人類) 之紋狀體中型多棘神經元的神經退化。

在本發明之另一具體實例中，神經退化性病變或病狀

為亨爾頓氏病。

在另一具體實例中，本發明提供一種治療個體以減少體脂肪或體重或治療非胰島素需要性糖尿病（NIDDM）、代謝症候群或葡萄糖不耐之方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量之式 I 化合物。在較佳具體實例中，個體為人類，個體過重或肥胖且拮抗劑係經口投予。在另一較佳具體實例中，該方法進一步包含向個體投予第二治療劑，該第二治療劑較佳為抗肥胖劑，例如利莫那班（rimonabant）、羅氏鮮（orlistat）、諾美婷（sibutramine）、溴麥角環肽（bromocriptine）、麻黃鹼（ephedrine）、瘦素（leptin）、假麻黃鹼（pseudoephedrine）或肽 YY3-36 或其類似物。

如本文所用之術語「代謝症候群（metabolic syndrome）」係指將個人置於冠狀動脈疾病之高風險中的一群病狀。此等病狀包括 2 型糖尿病，肥胖症，高血壓，及具有高 LDL（「不良」）膽固醇、低 HDL（「良好」）膽固醇及高甘油三酯之較差脂質特徵。所有此等病狀皆與高血液胰島素含量相關。代謝症候群之基本缺陷為脂肪組織與肌肉中之胰島素抵抗。

本文所引用之所有參考文獻（包括公開案、專利申請案及專利）皆以全文引入的方式併入本文中，且其引用之程度如同各參考文獻個別且特定地以引入的方式併入且以全文陳述一般（至法律許可之最大程度）。

本文僅為方便起見使用標題及子標題且其不應視為以任何方式限制本發明。

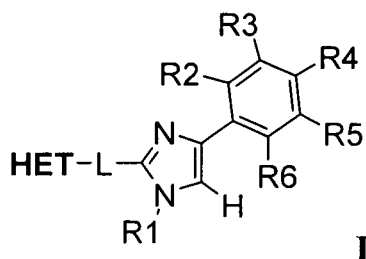
除非另有指示，否則本說明書中任何及所有實例或例示性語言（包括「例如」及「如此」）的使用僅意欲更好地說明本發明且不對發明之範疇構成限制。

本文僅為方便起見引用及併入專利文獻且該引用及併入並不反映該等專利文獻之有效性、專利性及/或可執行性的任何觀點。

本發明包括如適用法律許可之在隨附申請專利範圍中所述之標的物的所有修改及等效物。

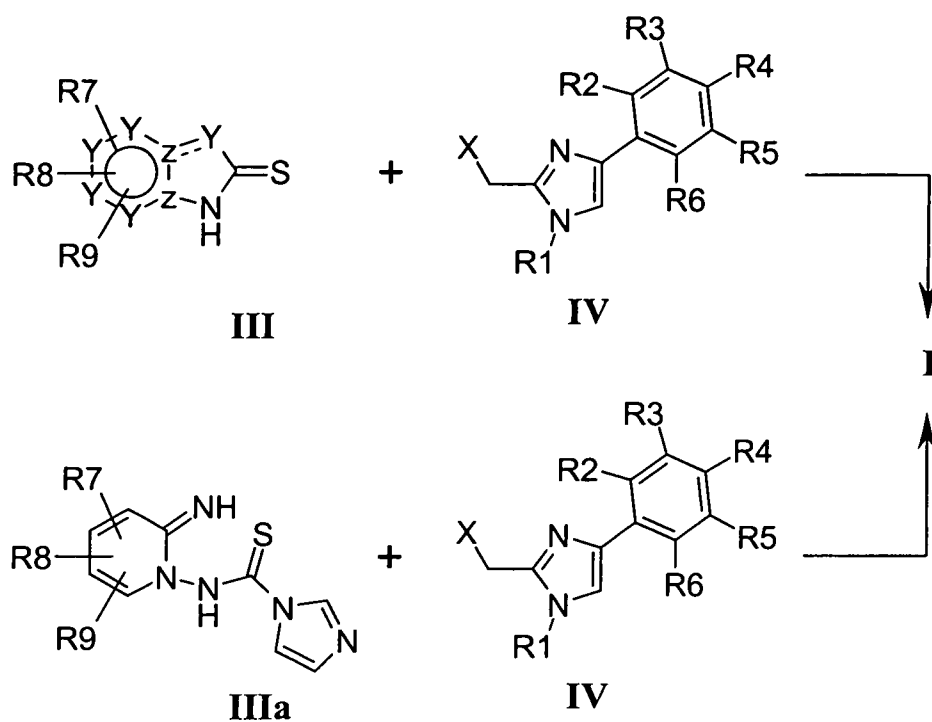
實驗部分

本發明化合物之製備



本發明之通式 I 化合物可如以下反應流程中所述來製備。除非另有指示，否則在以下反應流程及論述中，HET、R1-R9、-L-、Z 及 Y 如上文所定義。

可如流程 1 所示藉由使式 III 或式 IIIa 之親核劑與式 IV 之親電子劑偶合來製備 -L- 為 -S-CH₂- 之式 I 化合物，在式 IV 中 X 為脫離基，例如 Cl、Br、I、甲烷磺醯基、4-甲苯磺醯基。在 IIIa 與 IV 之間的反應中，IIIa 之硫原子經 IV 烷基化與環閉合形成三唑環均在相同反應條件下以單釜程序 (one-pot procedure) 進行。



流程 1.

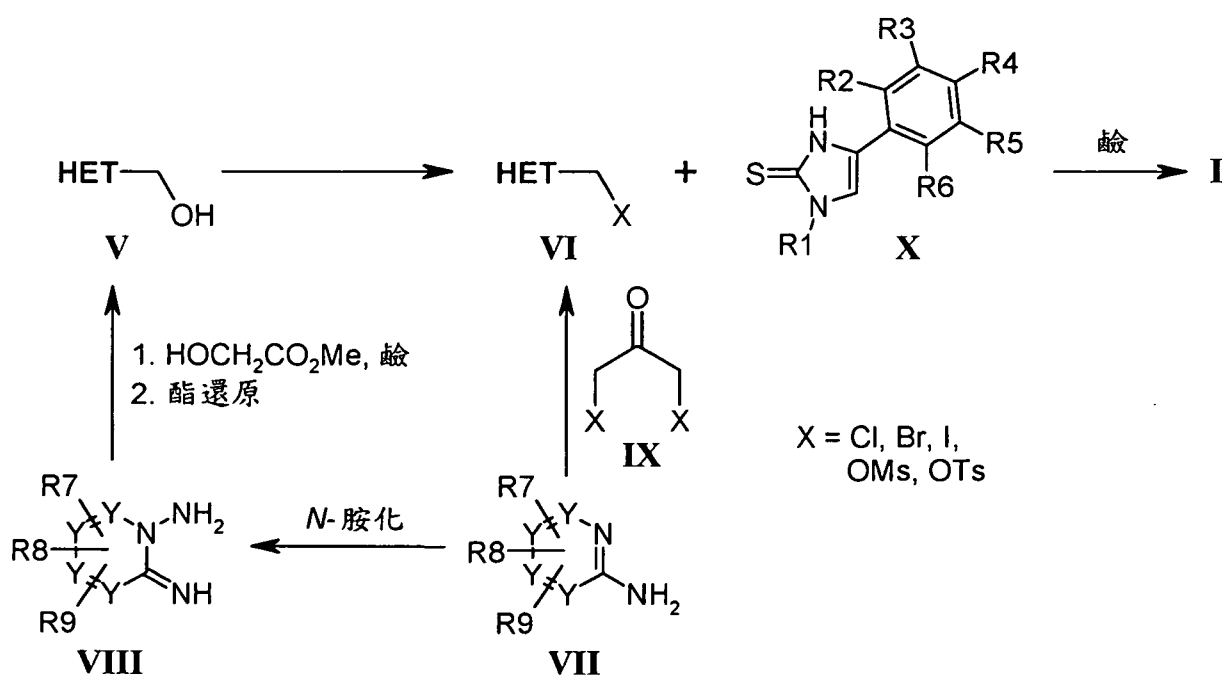
此反應典型地在諸如 1-丙醇、甲苯、DMF 或乙腈之溶劑中，視情況在諸如碳酸鉀之碳酸鹽鹼或諸如三乙胺或二異丙基乙胺 (DIPEA) 之三級胺鹼存在下，在約 0°C 至約 200°C 範圍內之溫度下，視情況在密閉容器中之壓力下進行。其他適宜溶劑包括苯、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、2-丙醇及二甲苯。或者，可使用諸如甲苯/2-丙醇之溶劑混合物。

式 III 化合物可購得或可如文獻中所述來製備，參見，例如 Brown 等人 *Aust. J. Chem.* 1978, 31, 397-404；Yutilov 等人 *Khim. Geter. Soedin.* 1988, 799-804；Wilde 等人 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995, 5, 167-172；Kidwai 等人 *J. Korean Chem. Soc.* 2005, 49, 288-291。可如 WO 96/01826 所述自相應 1,2-二胺基吡啶藉由在諸如氯仿之適宜溶劑中、在諸如室溫或 +40°C 之適宜溫度下與硫羰基二咪唑反應

來製備式 IIIa 化合物。可自相應市售 2-胺基吡啶藉由在諸如氯仿之適宜溶劑中、在諸如 0°C 或室溫之適宜溫度下與諸如 *O*-(苄基磺醯基)羥胺之適宜 *N*-胺化試劑反應而輕易地得到必要的 1,2-二胺基吡啶，參見 WO 96/01826。

可藉由使用熟習此項技術之化學工作者所熟知的方法，使用例如亞硫醯氯、三氯化磷或三溴化磷之適宜試劑，視情況使用諸如二氯甲烷之適宜溶劑使相應 2-羥基甲基-4-(芳基)-1H-咪唑鹵化來製備式 IV 之 2-鹵甲基-4-(芳基)-1H-咪唑。可藉由此項技術中已知之方法來製備必要的 2-羥基甲基-4-(芳基)-1H-咪唑 (參見，例如 Magdolen, P; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* 2005, 88, 2454-2469; Song, Z. 等人 *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1859-1867)。

可如流程 2 所示藉由使式 X 之親核劑與式 VI 之親電子劑偶合來製備 -L- 為 -CH₂-S- 之式 I 化合物。



流程 2.

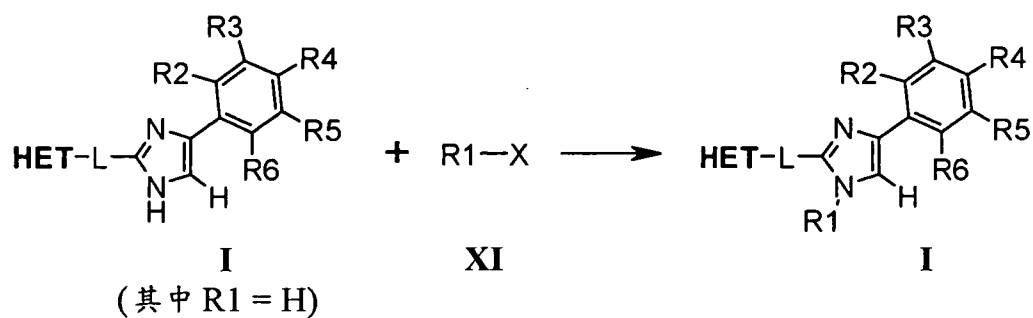
此反應典型地在諸如 1-丙醇、甲苯、DMF 或乙腈之溶劑中，視情況在諸如碳酸鉀之碳酸鹽鹼或諸如三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺 (DIPEA) 之三級胺鹼存在下，在約 0°C 至約 200°C 範圍內之溫度下，視情況在密閉容器中之壓力下進行。其他適宜溶劑包括苯、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、2-丙醇及二甲苯。或者，可使用諸如甲苯/2-丙醇之溶劑混合物。

一些式 VI 之親電子劑可購得且許多其他親電子劑在此項技術中已知，參見，例如 JP 59176277。X 為例如 Cl、Br、I、甲烷磺醯基、4-甲苯磺醯基之脫離基的親電子劑 VI 亦可藉由熟習此項技術之化學工作者已知的方法使式 V 之一級醇化合物轉化為該脫離基來製備。該等方法可（例如）選自：視情況在諸如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷之適宜溶劑存在下且視情況在諸如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺或吡啶之鹼存在下使式 V 化合物與亞硫酸氯、三氯化磷、三溴化磷、甲烷磺醯氯或 4-甲苯磺醯氯反應。或者，可藉由在諸如 1,2-二甲氧基乙烷或乙醇之適宜溶劑中、在諸如室溫或回流之適宜溫度下使式 VII 之市售芳族胺與式 IX 之 1,3-二鹵丙酮（例如 1,3-二氯丙酮）反應來製備式 VI 之親電子劑。一些式 V 之親電子劑可購得且許多其他親電子劑在此項技術中已知，參見，例如 Tsuchiya, T.; Sashida, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1980, 1109-1110; Tsuchiya, T.; Sashida, H.; Konoshita, A. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31, 4568-4572。或

者，可藉由在諸如氯仿之適宜溶劑中、在諸如 0°C 或室溫之適宜溫度下使式 VII 之市售芳族胺與諸如 O-(苄基磺醯基) 羥胺之適宜 N-胺化試劑反應 (參見 WO 96/01826) 以得到式 VIII 化合物來製備式 V 之醇。該等式 VIII 化合物可藉由使用熟習此項技術之化學工作者已知的方法與羥乙酸甲酯反應，接著在諸如乙醚或四氫呋喃之適宜溶劑中使用諸如氫化鋰鋁之適宜還原劑使甲酯還原為必要的醇而轉化為式 V 化合物。

式 X 化合物可購得或可如文獻中所述來製備，參見，例如 Kjellin, G; Sandström, J. *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 2879-2887; Laufer, S. A. 等人 *Synthesis* **2008**, 253-266。

可如流程 3 所示藉由以式 XI 之烷基鹵化物使 R1 為氫之式 I 化合物烷基化來製備 R1 不為氫之式 I 化合物。

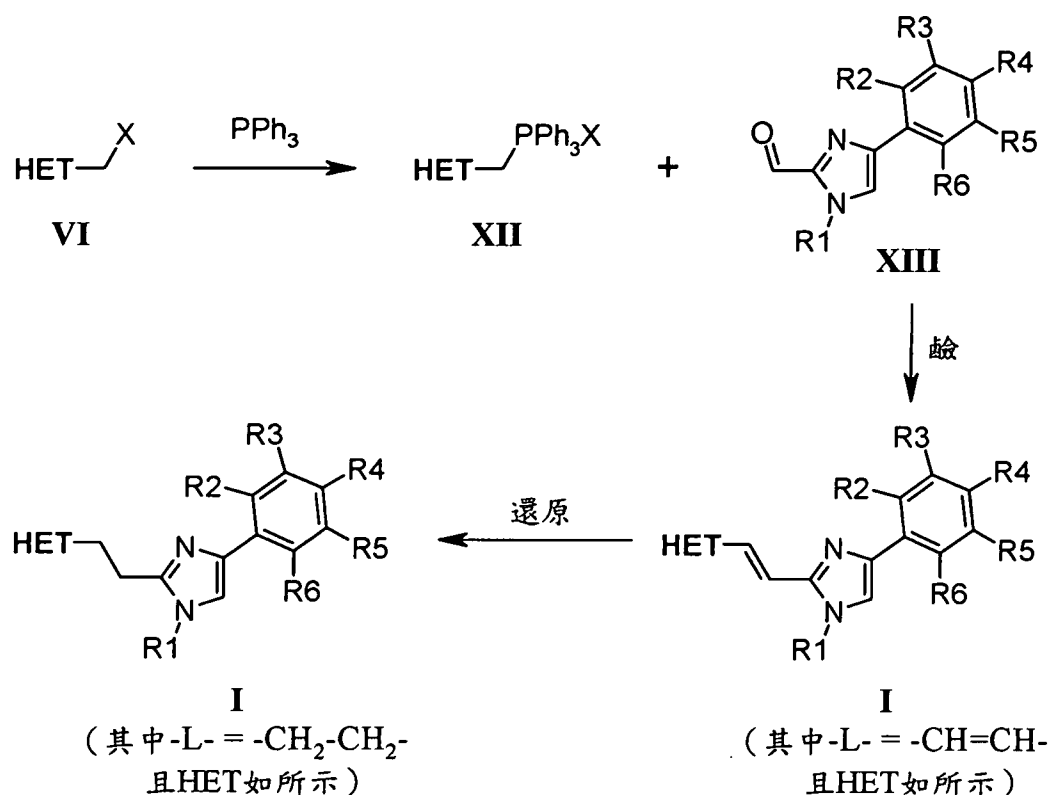


流程 3.

此反應典型地在諸如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺或乙腈之適宜溶劑中，在諸如碳酸鹽鹼 (例如碳酸鉀) 或三級胺鹼 (例如三乙胺或二異丙基乙胺 (DIPEA)) 之適宜鹼存在下，在約 0°C 至約 100°C 範圍內之溫度下進行。

可藉由流程 4 所示之反應次序來製備 -L- 為 -CH=CH- 或

-CH₂-CH₂-之式 I 化合物。



流程 4.

特定言之，可藉由使用諸如鈀金屬之過渡金屬催化劑連同諸如氫氣、碳酸氫銨或環己二烯之氫源一起氫化使-L-為-CH=CH-的式 I 之烯烴還原來製備-L-為-CH₂-CH₂-之式 I 化合物。可藉由在諸如四氫呋喃之適宜溶劑中、在諸如 1,8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯之適宜鹼存在下使式 XII 之磷鹽與式 XIII 之醛進行維蒂希反應 (Wittig reaction) 來製備-L-為-CH=CH-的該等式 I 烯烴。可藉由熟習此項技術之化學工作者已知的方法使式 VI 化合物 (參見以上流程 2) 與三苯基磷反應而輕易地得到式 XII 之磷鹽。可藉由熟習此項技術之化學工作者已知的方法使式 V 之醇 (參見以上流程 2) 氧化，例如藉由在諸如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷之

適宜溶劑中使式 V 之醇與諸如戴斯-馬丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane) 之適宜氧化劑反應而輕易地得到式 XIII 之醛。

由以下非限制性實施例進一步說明本文所揭示之發明。

通用方法

使用以下方法之一獲得分析型 LC-MS 數據。

方法 A：

使用配備有大氣壓光電離及 Shimadzu LC-8A/SLC 10A LC 系統之 PE Sciex API 150EX 儀器。管柱：粒徑為 $3.5\ \mu\text{m}$ 之 $4.6 \times 30\ \text{mm}$ Waters Symmetry C18 管柱；柱溫： 60°C ；溶劑系統：A = 水/三氟乙酸 (100:0.05) 且 B = 水/乙腈/三氟乙酸 (5:95:0.035)；方法：以 2.4 分鐘內 A:B = 90:10 至 0:100 且以 $3.3\ \text{mL/min}$ 之流動速率進行線性梯度洗提。

方法 B：

使用具有 G1946C 或 G1946A 質量偵測器之 Agilent 1100 LCMS 系統。管柱：粒徑為 $5\ \mu\text{m}$ 之 $2.0 \times 50\ \text{mm}$ YMC ODS-AQ；柱溫： 50°C ；溶劑系統：A = 水/三氟乙酸 (99.9:0.1) 且 B = 乙腈/三氟乙酸 (99.95:0.05)；方法：以 3.5 分鐘內 A:B = 95:5 至 0:100 且以 $0.8\ \text{mL/min}$ 之流動速率進行線性梯度洗提。

方法 C：

使用配備有大氣壓光電離及 Waters UPLC 系統之 PE Sciex API 300 儀器。管柱：Acquity UPLC BEH C₁₈ $1.7\ \mu\text{m}$ ，

2.1 × 50 mm (Waters); 柱溫: 60°C; 溶劑系統: A = 水/三氟乙酸 (100:0.05) 且 B = 水/乙腈/三氟乙酸 (5:95:0.035); 方法: 以 1.0 分鐘內 A:B = 90:10 至 0:100 且以 1.2 mL/min 之流動速率進行線性梯度洗提。

方法 D:

使用具有 G1946C 或 G1946A 質量偵測器之 Agilent 1100 LCMS 系統。管柱: 粒徑為 5 μm 之 2.0 × 50 mm YMC ODS-AQ; 柱溫: 50 °C; 溶劑系統: A = 水/三氟乙酸 (99.9:0.1) 且 B = 乙腈/三氟乙酸 (99.95:0.05); 方法: 以 3.4 分鐘內 A:B = 90:10 至 0:100 且以 0.8 mL/min 之流動速率進行線性梯度洗提。

方法 E:

使用配備有大氣壓光電離及 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系統之 PE Sciex API 150EX 儀器。管柱: 粒徑為 3.5 μm 之 4.6 × 30 mm Waters Symmetry C18 管柱; 柱溫: 60°C; 溶劑系統: A = 水/三氟乙酸 (99.95:0.05) 且 B = 甲醇/三氟乙酸 (99.965:0.035); 方法: 以 2.4 分鐘內 A:B = 83:17 至 0:100 且以 3.0 mL/min 之流動速率進行線性梯度洗提。

在具有大氣壓化學電離之 PE Sciex API 150EX 儀器上進行製備型 LC-MS 純化。管柱: 粒徑為 5 μm 之 50 × 20 mm YMC ODS-A; 方法: 以 7 分鐘內 A:B = 80:20 至 0:100 且以 22.7 毫升/分鐘之流動速率進行線性梯度洗提。藉由分流式 MS 偵測進行洗提份 (fraction) 收集。

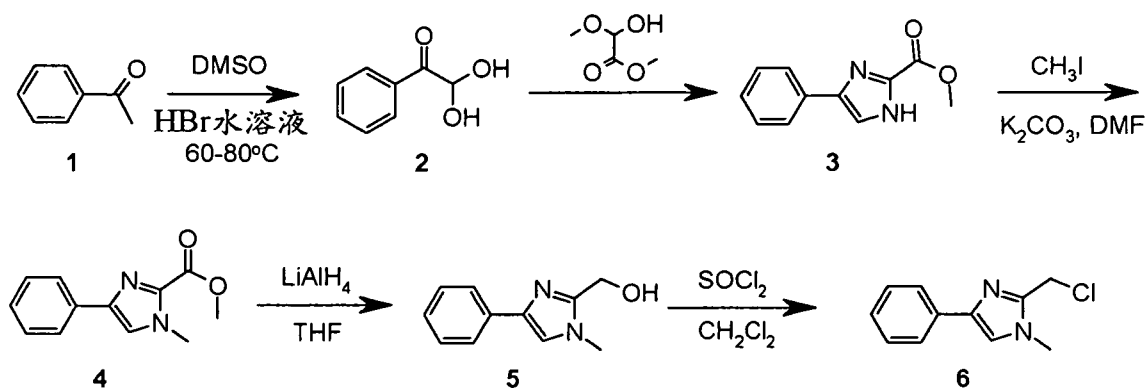
在 Bruker Avance AV500 儀器上於 500.13 MHz 下或在

Bruker Avance DPX250 儀器上於 250.13 MHz 下記錄 ^1H NMR 光譜。TMS 用作內參考標準。以 ppm 表示化學位移值。以下縮寫用於多重 NMR 信號：s = 單峰，d = 雙重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，qui = 五重峰，h = 七重峰，dd = 兩組雙重峰，dt = 兩組三重峰，dq = 兩組四重峰，tt = 三組三重峰，m = 多重峰，br s = 寬單峰，且 br = 寬信號。

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

中間物製備

2-氯甲基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑



使用 Song 等人，*J. Org. Chem.* 1999, 64, 1859 所述之方法的修改版。向配備有氮氣入口、至漂白洗滌器之氣體出口及溫度探針的圓底燒瓶中加入 DMSO (113 mL) 及苯乙酮 1 (10 g, 83.2 mmol)。將溶液加熱至 60°C 且經由加料漏斗緩慢添加 HBr 水溶液，同時維持反應溫度在 60°C 與 68°C 之間。當甲硫醚形成時，採用氮氣吹掃以移除其。一旦 HBr 添加完成，即以外部加熱維持內部溫度在 65°C 下直至反應

完成為止。藉由將反應混合物傾入水中使反應物中止，以乙酸乙酯萃取且得到 2,2-二羥基-1-苯基-乙酮 2。藉由 TLC 監控反應。

向圓底燒瓶中加入於甲醇 (30 mL) 中之 2-羥基-2-甲氧基乙酸甲酯 (2.14 g, 25.9 mmol) 及乙酸銨 (4.108 g, 52 mmol)，逐滴添加乙酸 (30 mL)，接著在攪拌下添加 2,2-二羥基-1-苯基乙酮 2 (2 g, 13 mmol) 於甲醇中之溶液。1.5 小時後，在真空中濃縮反應混合物且接著與 0.5 N 鹽酸混合。以乙酸乙酯洗滌溶液。以 5 N 氫氧化鈉鹼化水層至 pH = 9 且以乙酸乙酯萃取 3 次。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之有機層。將溶液濃縮至乾燥以得到化合物 4-苯基-1H-咪唑-2-甲酸甲酯 3。

向化合物 3 (1.0 g, 5 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之溶液中添加碘甲烷 (4 mL, 7.5 mmol) 及 K₂CO₃ (1.0 g, 7.5 mmol)，且將混合物在 60°C 下攪拌 1 小時直至 TLC (石油醚/EtOAc = 5/1) 顯示化合物 3 完全消耗為止。將反應混合物以鹽水 (20 mL) 稀釋且以乙酸乙酯 (2 × 10 mL) 萃取。將合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空下濃縮以得到化合物 4 (0.83 g, 78%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)。

在 -5°C 於 N₂ 下向化合物 4 (0.8 g, 3.7 mmol) 於 THF (8 mL) 中之溶液中添加 LiAlH₄ (0.21 g, 5.5 mmol)。將混合物在 -10°C 下攪拌 2 小時且在 0°C 下以 NH₄Cl 水溶液中止

直至 pH 值達到 6 為止。以 EtOAc (3 × 20 mL) 萃取所得混合物，且將合併之有機層以鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到化合物 5 (0.5 g, 75%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.69-7.67 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 5.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H)。

向(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-甲醇 5 (0.2 g, 0.097 mmol) 之溶液中添加 SOCl₂ (0.14 g, 0.121 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。蒸發混合物以得到 2-氯甲基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑 6，其未經純化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。

以類似方式製備以下中間物：

2-氯甲基-1-乙基-4-苯基-1H-咪唑

產率 95%，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.36 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

2-氯甲基-1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑

產率 100%，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.54 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.52-7.29 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.84-4.75 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

2-氯甲基-4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑

產率 80%，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.06-8.02 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

2-氯甲基-4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑

產率 89%，¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄): δ 8.07 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

2-氯甲基-4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑

產率 74%，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.19 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

2-氯甲基-4-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑

產率 74%，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.11 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m; 2H), 5.13 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

2-氯甲基-4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑

產率 99%，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.30 (s, 1H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

2-氯甲基-4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑

產率 80%，¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄): δ 8.00 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

2-氯甲基-4-(2-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑

產率 93%， ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.12 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。

2-氯甲基-4-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑

產率 90%， ^1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.05 (s, 1H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。

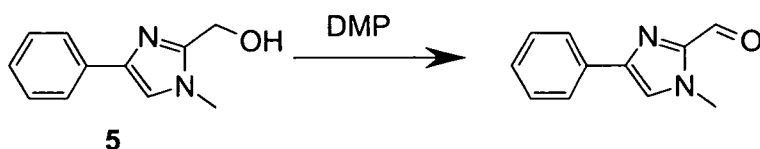
2-氯甲基-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-咪唑

產率 97%， ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.10 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

2-氯甲基-4-苯基-1H-咪唑 (省略甲基化步驟)

產率 81%， ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.21 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 5.12 (s, 2H)。

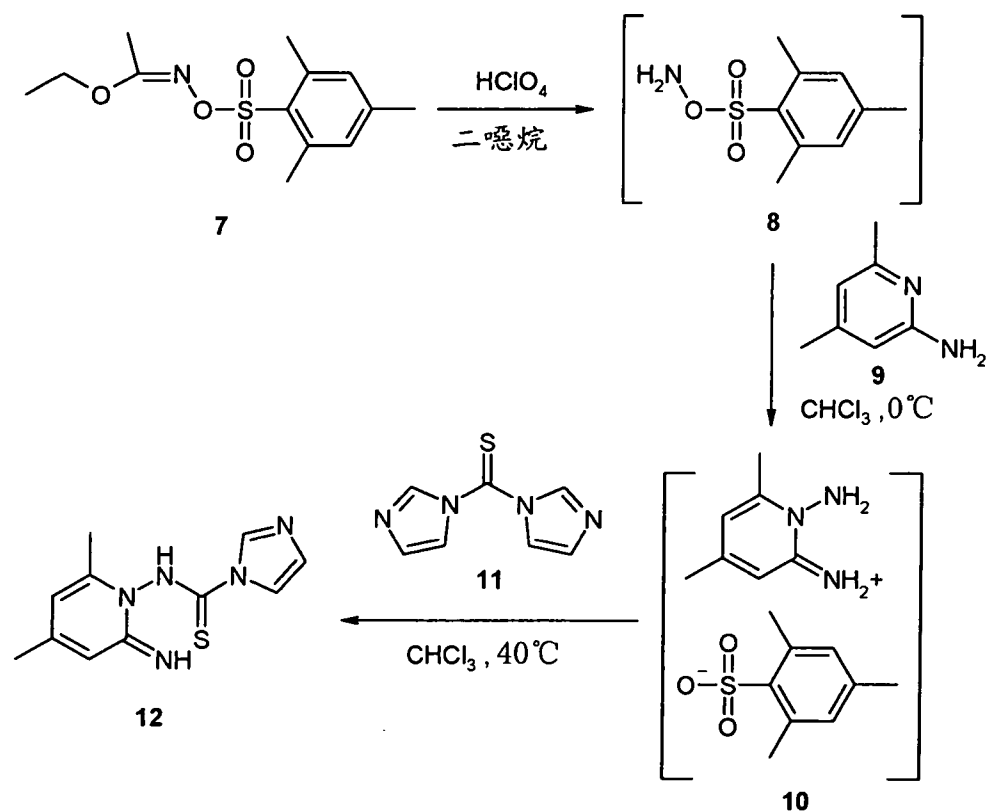
1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛



在 Ar 下向 (1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-甲醇 5 (50.0 mg, 0.266 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (4.0 mL) 中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷 (124 mg, 0.292 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加飽和 NaHCO_3 溶液，分離有機層且

以 1,2-二氯乙烷萃取水層。經 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，蒸發揮發物且藉由在 FlashMaster 系統上進行矽膠層析（梯度洗提；於庚烷中之 0-100% 乙酸乙酯）來純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物（39.1 mg，79%）。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.76 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

咪唑-1-硫代碳酸(2-亞胺基-4,6-二甲基-2H-吡啶-1-基)-
醯胺



使用 WO 96/01826 中所述之方法的修改版。經 15 分鐘向在冰浴（在 $8-9^\circ\text{C}$ 下冷凍）中冷卻之 *O*-苄基磺醯基乙醯羧酸乙酯 7（1.7 g，6.0 mmol）於 1,4-二噁烷（10 mL）中

之溶液中逐滴添加 70% 過氧酸 (7.5 mL)，同時維持內部溫度在 15°C 以下。接著以冰水 (100 mL) 稀釋混合物以使產物 *O*-(苄基磺醯基)脛胺 8 沈澱，將其濾出，以水充分洗滌且趁濕立即溶解於氯仿 (10 mL) 中 (警告! 8 在乾燥時爆炸!)。分離有機層且使其穿過燒結注射器中之 Na₂SO₄ 栓塞以移除水。將由此獲得之 *O*-(苄基磺醯基)脛胺 8 之溶液逐滴添加至在冰浴中冷卻之 2-胺基-4,6-二甲基吡啶 9 (0.611 g, 5.00 mmol) 於氯仿 (10 mL) 中之溶液中。接著將混合物溫至室溫且攪拌 2 小時以實現向中間物 10 之轉化。接著向反應混合物中添加 1,1'-硫羰基二咪唑 11 (1.16 g, 6.5 mmol) 且將所得混合物在 40°C 下攪拌隔夜。蒸發揮發物且對殘餘物進行矽膠層析 (以庚烷:乙酸乙酯 100:0 → 0:100 進行梯度洗提) 以得到含有少量殘餘咪唑之呈灰白色固體狀的咪唑-1-硫代碳酸(2-亞胺基-4,6-二甲基-2H-吡啶-1-基)-醯胺 12 (0.50 g, 40%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

類似地製備以下中間物，不同之處在於其未經預先純化或特性化即用於製備最終化合物：

咪唑-1-硫代碳酸(5-溴-2-亞胺基-4-甲基-2H-吡啶-1-基)-醯胺；

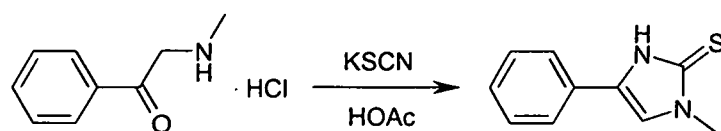
咪唑-1-硫代碳酸(5-溴-2-亞胺基-4,6-二甲基-2H-吡啶-1-基)-醯胺；

咪唑-1-硫代碳酸(5-氯-2-亞胺基-3-甲基-2H-吡啶-1-

基)-醯胺；

咪唑-1-硫代碳酸(5-氟基-2-亞胺基-2H-吡啶-1-基)-醯胺。

1-甲基-4-苯基-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮



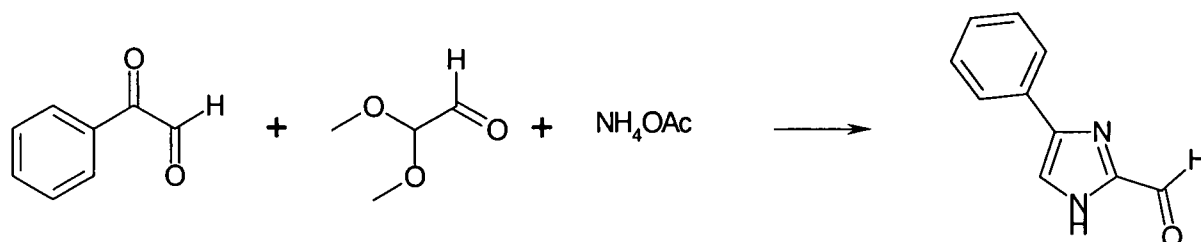
使用 Kjellin 及 Sandström, *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 2879-2887 所報導之方法的修改版。使用微波合成器將 2-甲基胺基-1-苯基-乙酮鹽酸鹽 (0.754 g, 4.06 mmol) (參見, 例如 Hyde 等人 *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 2287-2292; Shang 等人 *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7780-7784) 與硫氰酸鉀 (0.434 g, 4.46 mmol) 於乙酸 (12 mL) 中之混合物在 140°C 下加熱 10 分鐘。以水 (50 mL) 稀釋且在冰浴中冷卻使得產物沈澱。藉由過濾收集其, 以水洗滌且真空乾燥以得到呈灰白色固體狀之純標題化合物 (0.365 g, 47%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.66 (br s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H)。

類似地製備以下中間物：

4-苯基-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮

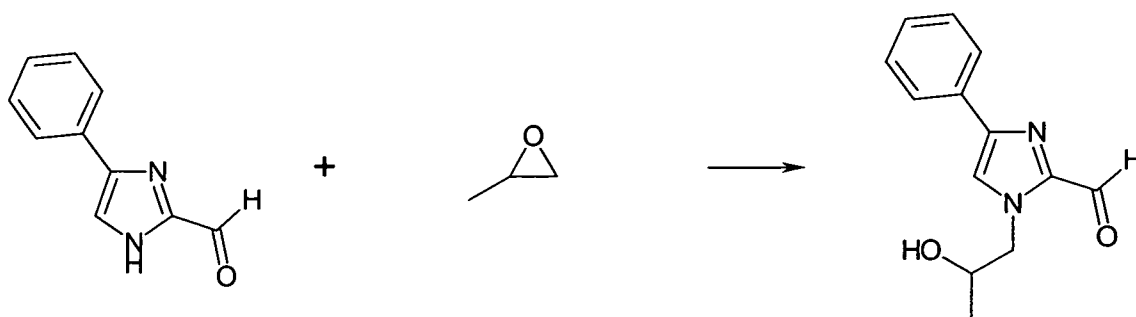
產率 80%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.53 (br s, 1H), 12.15 (br s, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H)。

4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛



以乙酸銨 (8202 g, 2.61 mol) 於甲醇 (1.1 L) 中之溶液處理苯基乙二醛單水合物 (102 g, 0.67 mol) 及乙二醛二甲基縮醛 (60%水溶液, 232 mL, 1.54 mol) 於甲醇 (1.1 L) 中之溶液, 且將所得溶液在室溫下攪拌 16 h。在真空中移除揮發物且將殘餘物在 2 N HCl 溶液 (1.1 L) 中製漿且在 80°C 下加熱 30 min。以 EtOAc (200 mL) 萃取冷卻之溶液且以 9 N NaOH 溶液將分離之水層鹼化至 pH 9。過濾固體, 以水洗滌且在真空中乾燥以得到呈淺棕色固體狀之標題化合物 (97.2 g, 84%)。LC-MS: $m/z = 173.0$ (MH^+), $t_R = 0.66$ min, 方法 C。

1-(2-羥基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛



在密閉容器中, 以氧化丙烯 (170 μ L, 2.4 mmol) 處理 4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛 (200 mg, 1.16 mmol) 及碳酸鈉 (60

mg, 0.6 mmol) 於乙醇 (4 mL) 中之漿料且在 100°C 下加熱 3 h。過濾冷卻之溶液且以 DCM 洗滌固體。在真空中移除揮發物以得到粗標題化合物，其未經進一步純化即使用 (250 mg, 63%)。LC-MS: $m/z = 231.5$ (MH^+), $t_R = 0.41$ min, 方法 A。

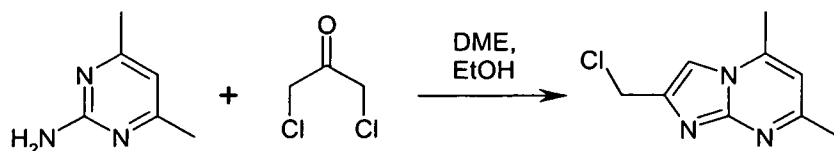
類似地製備以下中間物，不同之處在於其未經預先純化或特性化即用於製備最終化合物：

(S)-1-(2-羥基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛；

(R)-1-(2-羥基丙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛；

1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛，由 1-氯-2-甲基-2-丙醇製備。

2-氯甲基-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶



將 2-氨基-4,6-二甲基嘧啶 (2.46 g, 20.0 mmol) 及 1,3-二氯-2-丙酮 (2.67 g, 21.0 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (20 mL) 中之溶液在 45°C 下攪拌隔夜。沈澱物形成，且藉由過濾收集此沈澱物且接著使其與乙醇 (15 mL) 一起回流 2 小時。冷卻至室溫後，呈白色針狀之產物沈澱出，藉由過濾收集其且真空乾燥以得到呈其鹽酸鹽形式之純標題化合物 (883 mg, 19%)。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.84 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

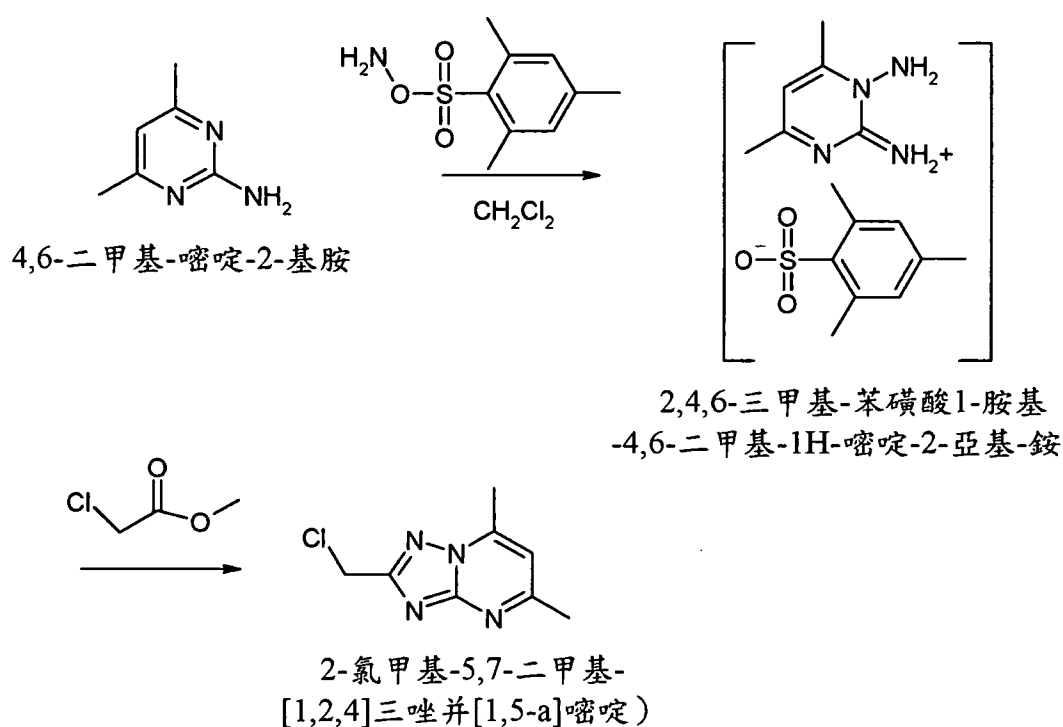
類似地製備以下中間物，但第一步之反應溫度為 90°C：

2-氯甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶鹽酸鹽

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

方法 A。

2-氯甲基-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶



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

將 2,4,6-三甲基-苯磺酸 1-胺基-4,6-二甲基-1H-嘧啶-2-亞基-銨 (40 g, 0.1 mol) 與 NaOH (10 g, 0.2 mol) 於 500 mL EtOH 中之混合物在 $50-60^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1 小時。添加氯乙酸

甲酯 (16.6 g, 0.15 mol) 後，將所得混合物在回流下攪拌 4 小時。在減壓下濃縮後，以水 (1000 mL) 稀釋殘餘物且以 CH_2Cl_2 (300 mL \times 3) 萃取。以鹽水 (200 mL) 洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析 (石油醚/EtOAc = 2/1) 純化殘餘物以得到 2 g 之 2-氯甲基-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，產率 9%。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.55 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H); LC-MS (MH^+): m/z = 196.9, t_R (min, 方法 A) = 0.52。

類似地製備以下中間物：

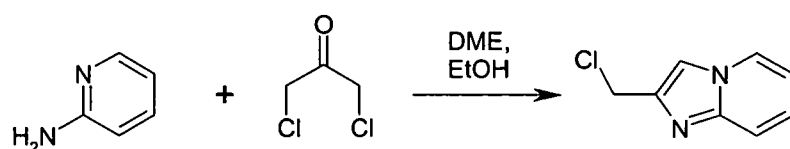
7-氯-2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶，由如 Henze 等人 *J. Org. Chem* 1952, 17, 1320-1327 所述而製備之 6-氯-2,5-二甲基-嘧啶-4-基胺製備。產率 3.2%，LC-MS: m/z = 231.5 (MH^+), t_R = 1.13 min, 方法 E;

2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]-三唑并[1,5-a]吡啶，由 2-胺基-3,6-二甲基吡啶製備。產率 60%， ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), LC-MS: m/z = 196.9 (MH^+), t_R = 0.64 min, 方法 A;

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

2-氯甲基-8-甲氧基-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，由 3-甲氧基-6-甲基-吡啶-2-基胺製備。

2-氯甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶



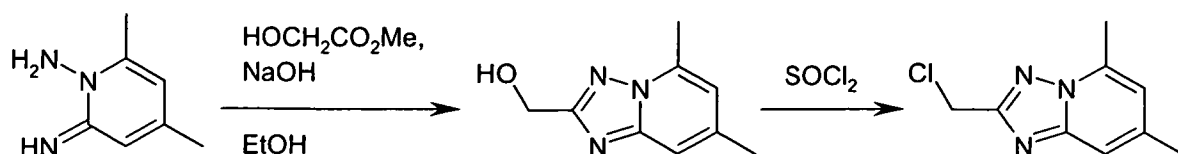
使用 Vanelle 等人 *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5173-5184 之方法。向 1,3-二氯-2-丙酮 (2.69 g, 21.2 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (5 mL) 中之溶液中添加 2-氨基吡啶且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。在此期間形成稠沈澱物，且藉由過濾收集此沈澱物。將沈澱物在絕對乙醇中回流 2 小時，此後藉由蒸發移除揮發物。將殘餘物溶解於水 (30 mL) 中且添加固體 NaHCO_3 以中和混合物。白色沈澱物形成且藉由過濾收集此沈澱物，以水洗滌且真空乾燥以得到呈乳白色固體狀之純標題化合物 (1.43 g, 42%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H)。

類似地製備以下中間物：

2-氯甲基-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶

產率 53%， ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.97 (dt, $J = 7.0$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)。

2-氯甲基-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



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

以下化合物在此項技術中為已知的:

2-氯甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑 (JP 59176277);

1-甲基-1,3-二氫-苯并咪唑-2-硫酮 (Wilde 等人 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 167-172);

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

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

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

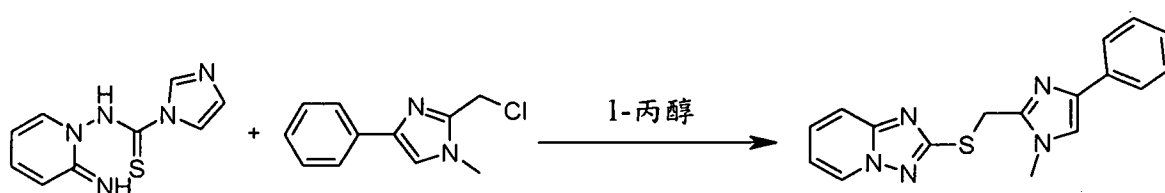
吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基-甲醇 (Tsuchiya, T.; Sashida, H.)

J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1980**, 1109-1110 ; Tsuchiya, T.; Sashida, H; Konoshita, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4568-4572)。

本發明化合物之製備

實施例 1

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



使用 WO 96/01826 中所述之方法的修改版。將咪唑-1-硫代碳酸(2-亞胺基-2H-吡啶-1-基)-醯胺 (200 mg, 1.37 mmol) 及 2-氯甲基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑 6 (300 mg, 1.46 mmol) 溶解於 1-丙醇 (25 mL) 中且將混合物加熱至回流歷時 2 小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於二氯甲烷中。以水洗滌溶液且將有機層經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析來純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之標題化合物 (273 mg, 62%)。LC-MS: $m/z = 322.1$ (MH^+), $t_R = 2.29$ min, 方法 B。

類似地製備以下本發明化合物：

7-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(由咪唑-1-硫代碳酸(2-亞胺基-4-甲基-2H-吡啶-1-基)-醯胺(參見 WO 96/01826)及 2-氯

甲基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑 6 製備)。LC-MS: $m/z = 336.5$ (MH^+), $t_R = 0.71$ min, 方法 A;

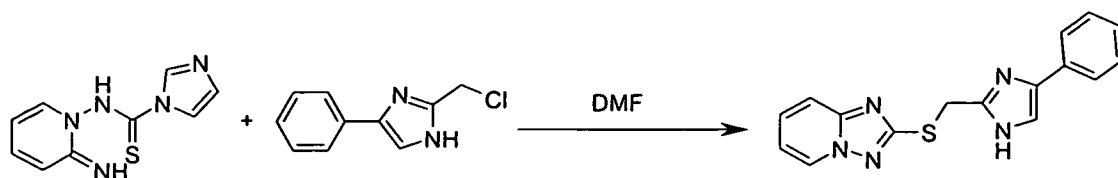
5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(由咪唑-1-硫代碳酸(2-亞胺基-4,6-二甲基-2H-吡啶-1-基)-醯胺 12 及 2-氯甲基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑 6 製備)。LC-MS: $m/z = 350.3$ (MH^+), $t_R = 0.79$ min, 方法 A;

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶(由[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-硫醇(可購得;亦參見 Brown 等人 *Aust. J. Chem.* 1978, 31, 397-404)及 2-氯甲基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑 6 製備)。LC-MS: $m/z = 323.1$ (MH^+), $t_R = 2.07$ min, 方法 B;

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(由 1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫酮(可購得;亦參見 Yutilov 等人 *Khim. Geter. Soedin.* 1988, 799-804)及 2-氯甲基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑 6 製備)。LC-MS: $m/z = 322.1$ (MH^+), $t_R = 2.01$ min, 方法 B。

實施例 2

2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



將咪唑-1-硫代碳酸(2-亞胺基-2H-吡啶-1-基)-醯胺 (18

mg, 0.080 mmol) 於 DMF (0.5 mL) 中之溶液添加至 2-氯甲基-5-苯基-1H-咪唑 (23 mg, 0.12 mmol) 中且將混合物在 100°C 下加熱隔夜。蒸發揮發物且藉由製備型 LC-MS 純化殘餘物以得到標題化合物。LC-MS: $m/z = 308.2$ (MH^+), $t_R = 0.67$ min, 方法 A。

類似地製備以下本發明化合物：

2-[4-(3-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 356.4$ (MH^+), $t_R = 0.76$ min, 方法 A；

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 336.4$ (MH^+), $t_R = 0.69$ min, 方法 A；

2-(1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 350.3$ (MH^+), $t_R = 0.77$ min, 方法 A；

2-[4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 368.2$ (MH^+), $t_R = 0.83$ min, 方法 A；

2-[4-(3-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 368.3$ (MH^+), $t_R = 0.84$ min, 方法 A；

2-[4-(3-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 384.3$ (MH^+), $t_R = 0.93$ min, 方法 A；

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 364.4$ (MH^+), $t_R = 0.88$ min, 方法 A;

5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 336.4$ (MH^+), $t_R = 0.78$ min, 方法 A;

2-[4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 340.3$ (MH^+), $t_R = 0.65$ min, 方法 A;

2-[4-(3-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 340.3$ (MH^+), $t_R = 0.65$ min, 方法 A;

2-[4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 384.4$ (MH^+), $t_R = 0.94$ min, 方法 A;

6-溴-7-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)[1,2,4]-三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 414.1$ (MH^+), $t_R = 0.89$ min, 方法 A;

6-溴-5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)[1,2,4]-三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 428.0$ (MH^+), $t_R = 1.00$ min, 方法 A;

6-氟-8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]-三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 370.1$ (MH^+), $t_R = 0.87$ min, 方法 A;

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈。LC-MS: $m/z = 347.0$ (MH^+), $t_R = 0.64$ min, 方法 A;

2-[4-(2-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 384.3$ (MH^+), $t_R = 0.87$ min, 方法 A;

2-[4-(2-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 368.4$ (MH^+), $t_R = 0.83$ min, 方法 A;

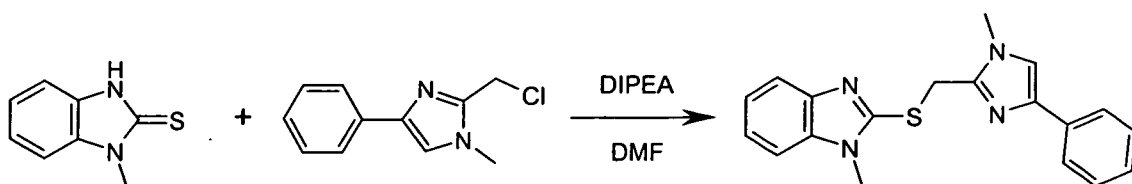
2-[4-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 380.6$ (MH^+), $t_R = 0.84$ min, 方法 A;

2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 380.4$ (MH^+), $t_R = 0.85$ min, 方法 A;

2-[4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 380.5$ (MH^+), $t_R = 0.86$ min, 方法 A。

實施例 3

1-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1H-苯并咪唑



向 1-甲基-1,3-二氫-苯并咪唑-2-硫酮 (28 mg, 0.18 mmol) 於 DMF (1.6 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (80 μ L, 0.44 mmol) 及 2-氯甲基-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑 (40 mg, 0.19 mmol)。使用微波合成器將混合物在 90°C 下加熱 10 分鐘。蒸發揮發物且藉由製備型 LC-MS 純化殘餘物以得到標題化合物。LC-MS: $m/z = 335.3$ (MH^+), $t_R = 0.51$ min, 方法 C。

類似地製備以下本發明化合物：

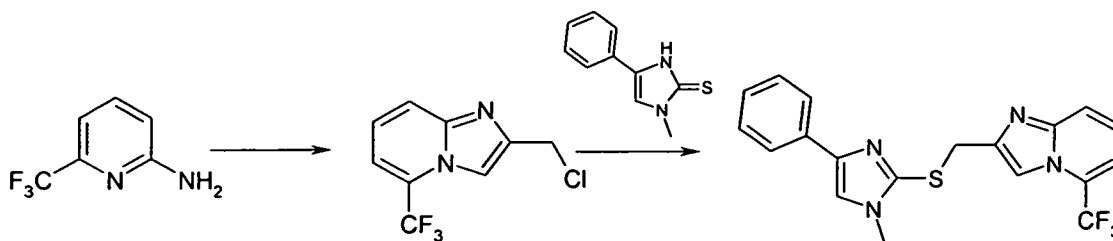
2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1-苯基-1H-苯并咪唑。LC-MS: $m/z = 396.9$ (MH^+), $t_R = 0.65$ min, 方法 C；

2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶。LC-MS (MH^+): $m/z = 381.5$, t_R (min, 方法 A) = 0.68；

5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶。LC-MS (MH^+): $m/z = 351.4$, t_R (min, 方法 A) = 0.62。

實施例 4

5-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶的製備



向 6-三氟甲基-吡啶-2-基胺 (0.016 g, 0.10 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (1.0 mL) 中之溶液中逐滴添加 1,3-二氯丙酮 (0.01 mL, 0.11 mmol), 且將混合物在室溫下攪拌 2 h。在真空中移除溶劑且將所得殘餘物再溶解於乙醇 (1.0 mL) 中。隨後將反應混合物在回流下加熱 2 h, 且在減壓下移除溶劑。將 DIPEA (0.05 mL, 0.25 mmol) 及 1-甲基-4-苯基-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮 (0.017 g, 0.09 mmol) 依序添加至粗產物於 DMF (1.0 mL) 中之溶液中。接著將反應混合物在 60°C 下加熱 2 h, 此後 LC-MS 顯示起始物質完全消耗。在減壓下移除溶劑且使用製備型 LC-MS 純化粗產物以得到標題化合物。LC-MS: $m/z = 389.1$ (MH^+), $t_R = 0.52$ min, 方法 C。

類似地製備以下本發明化合物：

5-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 335.4$ (MH^+), $t_R = 0.54$ min, 方法 A；

5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 349.1$ (MH^+), $t_R = 0.61$ min, 方法 A；

5-氯-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 355.4$ (MH^+), $t_R = 0.69$ min, 方法 A；

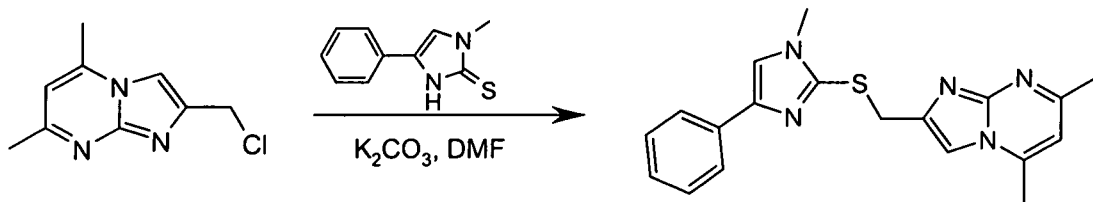
6-氯-8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 369.2$ (MH^+), $t_R =$

0.76 min, 方法 A;

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲腈。LC-MS: $m/z = 346.2$ (MH^+), $t_R = 0.66$ min, 方法 A。

實施例 5

5,7-二甲基-2-((1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶



將 2-氯甲基-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (1.55 g, 0.8 mmol)、1-甲基-4-苯基-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮 (1.5 g, 0.8 mmol) 及 K_2CO_3 (3.31 g, 2.4 mmol) 於無水-DMF (20 mL) 中之混合物在 N_2 下於室溫下攪拌隔夜。在真空下移除溶劑後，藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到呈白色固體狀之標題化合物 (1.31 g, 47%)。LC-MS: $m/z = 350.2$ (MH^+), $t_R = 2.14$ min, 方法 D。

類似地製備以下本發明化合物：

5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 350.3$ (MH^+), $t_R = 0.76$ min, 方法 A;

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-1-苯基-1H-苯并咪唑 (使用 DIPEA 作為鹼進行此反應)。LC-MS: $m/z =$

396.8 (MH⁺), $t_R = 0.60$ min, 方法 C;

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (使用 DIPEA 作為鹼在 70°C 下進行此反應隔夜)。LC-MS: $m/z = 322.1$ (MH⁺), $t_R = 0.36$ min, 方法 C;

8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (使用 DIPEA 作為鹼在 60°C 下進行此反應 1 h)。LC-MS: $m/z = 335.3$ (MH⁺), $t_R = 0.55$ min, 方法 A;

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (使用 DIPEA 作為鹼在 60°C 下進行此反應 1 h)。LC-MS: $m/z = 321.0$ (MH⁺), $t_R = 0.47$ min, 方法 A;

8-甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (使用 DIPEA 作為鹼在 60°C 下進行此反應 1 h)。LC-MS: $m/z = 321.2$ (MH⁺), $t_R = 0.48$ min, 方法 A;

2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (使用 DIPEA 作為鹼在 60°C 下進行此反應 2 h)。LC-MS: $m/z = 380.6$ (MH⁺), $t_R = 0.65$ min, 方法 A;

5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (使用 DIPEA 作為鹼在 70°C 下進行此反應 1 h)。LC-MS: $m/z = 336.3$ (MH⁺), $t_R = 0.54$ min, 方法 A;

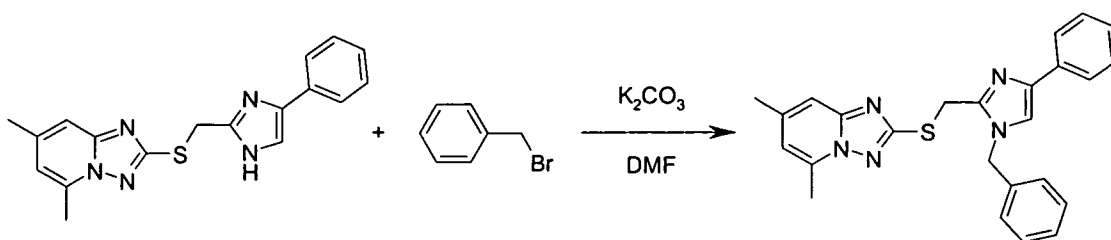
5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶, LC-MS (MH⁺): $m/z = 337.4$, t_R (min, 方法 A) = 0.58;

5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲

混合物在 0°C 下攪拌 2 小時且接著在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到標題化合物 (50 mg, 15%)。LC-MS: $m/z = 321.1$ (MH^+), $t_R = 2.16$ min, 方法 F。

實施例 7

2-(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



向 5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (15 mg, 0.045 mmol) 於 DMF (0.5 mL) 中之溶液中添加苄基溴 (5.4 μ L, 0.045 mmol) 及碳酸鉀 (9.3 mg, 0.067 mmol) 且將所得混合物在 75°C 下攪拌隔夜。蒸發揮發物且藉由製備型 LC-MS 純化殘餘物以得到標題化合物。LC-MS: $m/z = 426.3$ (MH^+), $t_R = 1.06$ min, 方法 A。

類似地製備以下本發明化合物：

2-[1-(4-氯-苄基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 460.7$ (MH^+), $t_R = 1.16$ min, 方法 A；

5,7-二甲基-2-(4-苯基-1-丙基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶。LC-MS: $m/z = 378.6$ (MH^+), $t_R = 0.80$ min, 方法 A；

2-(1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶。LC-MS: $m/z = 378.6$ (MH^+), $t_R = 0.78$ min, 方法 A;

2-(1-環丙基甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶。LC-MS: $m/z = 390.4$ (MH^+), $t_R = 0.83$ min, 方法 A;

5,7-二甲基-2-[1-(3-甲基-丁基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶。LC-MS: $m/z = 406.6$ (MH^+), $t_R = 0.99$ min, 方法 A;

2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙醯胺。LC-MS: $m/z = 393.5$ (MH^+), $t_R = 0.52$ min, 方法 A;

5,7-二甲基-2-[4-苯基-1-(四氫-哌喃-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶。LC-MS: $m/z = 434.6$ (MH^+), $t_R = 0.77$ min, 方法 A;

[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基硫基甲基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙腈。LC-MS: $m/z = 375.2$ (MH^+), $t_R = 0.70$ min, 方法 A;

2-(1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 378.5$ (MH^+), $t_R = 0.79$ min, 方法 A;

2-(1-環丙基甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。LC-MS: $m/z = 390.5$ (MH^+), $t_R = 0.85$ min, 方法 A;

2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基硫基甲基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙醯胺。LC-MS: $m/z = 393.5$ (MH^+), $t_R = 0.51$ min, 方法 A;

[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙腈。LC-MS: $m/z = 375.2$ (MH^+), $t_R = 0.93$ min, 方法 A;

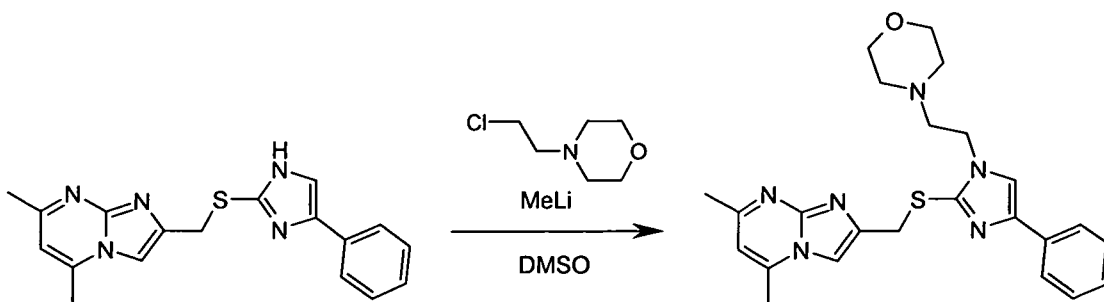
2-(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶。LC-MS: $m/z = 426.2$ (MH^+), $t_R = 1.08$ min, 方法 A;

2-[1-(4-氯-苄基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶。LC-MS: $m/z = 460.5$ (MH^+), $t_R = 1.18$ min, 方法 A;

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶。LC-MS: $m/z = 364.5$ (MH^+), $t_R = 0.70$ min, 方法 A。

實施例 8

5,7-二甲基-2-[1-(2-嗎啶-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶



將甲基鋰於乙醚中之溶液 (1.60 M, 0.205 mL, 0.328

mmol) 逐滴添加至二甲亞碲 (2.00 mL, 28.2 mmol) 中且將混合物在室溫下攪拌 40 分鐘。將 5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (0.100 g, 0.298 mmol) 及 *N*-(2-氯乙基)嗎啉 (0.0666 g, 0.358 mmol) 於二甲亞碲中之溶液逐滴添加至所產生之二甲亞碲陰離子 (dimethyl anion) 中。將所得混合物在 80°C 下攪拌 45 分鐘。冷卻至室溫後，小心添加水且以乙酸乙酯 (20 mL) 萃取混合物。經硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物且在真空中移除溶劑。使用乙酸乙酯:甲醇 (95:5 v/v) 對粗產物進行管柱層析得到呈黃色油狀之產物。將其溶解於最少量之甲醇中且逐滴添加醚性氯化氫以沈澱出呈黃色固體狀的標題化合物之鹽酸鹽 (71 mg, 49%)，藉由過濾收集其且以乙醚洗滌。LC-MS: $m/z = 449.3$ (MH^+)， $t_R = 0.37$ min，方法 C。

類似地製備以下化合物：

4-(2-(2-((8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲硫基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)嗎啉，LC-MS (MH^+): $m/z = 456.0$ ， t_R (min, 方法 A) = 2.08；

4-(2-(2-((5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲硫基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)嗎啉，LC-MS (MH^+): $m/z = 456.0$ ， t_R (min, 方法 A) = 2.16；

2-(1-異丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 393.5$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.88；

5,7-二甲基-2-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑

-2-基硫基甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS (MH^+):
 $m/z = 450.6$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.55；

1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙基}-3-甲基-咪唑啉-2-酮，
 LC-MS (MH^+): $m/z = 463.6$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.66；

4-(2-(2-((8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲硫基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)嗎啉，LC-MS (MH^+): $m/z =$
 417.5 ， t_R (min, 方法 A) = 2.26；

4-(2-(2-((5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲硫基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)嗎啉，LC-MS (MH^+): $m/z =$
 417.5 ， t_R (min, 方法 A) = 2.22；

4-(2-(2-(2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙基)-4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)嗎啉，LC-MS (MH^+): m/z
 $= 431.6$ ， t_R (min, 方法 A) = 2.26；

2-(2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 346.4$ ， t_R
 (min, 方法 A) = 2.5；

5,7-二甲基-2-(2-(4-苯基-1-丙基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 360.5$ ，
 t_R (min, 方法 A) = 2.53；

2-[2-(1-異丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 360.5$ ， t_R
 (min, 方法 A) = 0.88；

2-[2-(1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5-甲基

-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 346.4$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.79；

1-甲基-3-(2-{2-[2-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-咪唑啉-2-酮，LC-MS (MH^+): $m/z = 430.5$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.99；

5-甲基-2-{2-[4-苯基-1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 429.6$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.38；

5,7-二甲基-2-{2-[4-苯基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 430.6$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.46；

2-[2-(1-异丁基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 375.5$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.8；

2-[2-(1-异丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 361.5$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.7；

1-(2-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-3-甲基-咪唑啉-2-酮，LC-MS (MH^+): $m/z = 445.5$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.61；

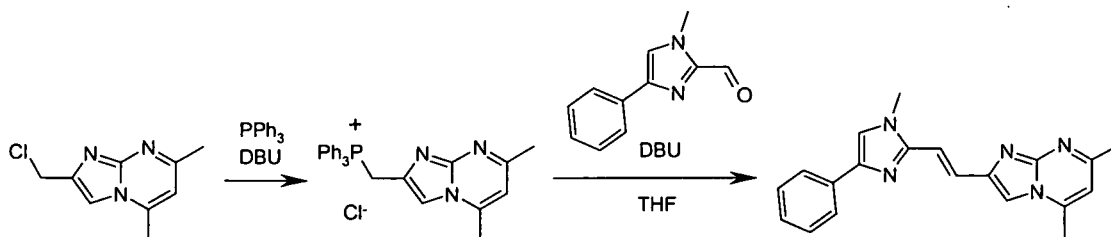
5,7-二甲基-2-{2-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 432.5$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.44；

5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1-丙基-1H-咪唑-2-基)-乙

基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS (MH⁺): $m/z = 361.5$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.71。

實施例 9

反-5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙炔基]-咪唑并[1,2-a]-嘧啶



向微波小瓶中加入 2-氯甲基-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶鹽酸鹽 (500 mg, 2.15 mmol) 及 1,2-二氯乙烷 (16 mL)，且使氫氣鼓泡通過混合物。向此混合物中添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.350 mL, 2.34 mmol) 及三苯基磷 (848 mg, 3.23 mmol)。以皇冠蓋 (crimp-on cap) 密封小瓶且使用微波合成器將混合物在 140°C 下加熱 1 小時。蒸發揮發物得到呈暗灰色固體狀之粗氯化 (5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基)-三苯基-磷 (1.976 g)，其未經純化即使用。

在氫氣下將 1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛 (109 mg, 0.585 mmol) 於無水 THF 中之溶液添加至氯化 (5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基)-三苯基-磷 (536 mg, 0.585 mmol) 中且添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (87.5 μ L, 0.585 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 3 天，此後將其蒸發至 Celite® 上。矽膠層析 (梯度洗提; A:B

0:100 → 100:0，其中 A 為於乙酸乙酯中之 10% 甲醇且 B 為庚烷) 得到標題化合物與磷起始物質之混合物。將此混合物溶解於無水 THF 中且在室溫下使用 120 mg 醛及 90 μ l 二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯與隔夜反應時間使其再次經歷反應條件。使用上述條件進行層析得到呈棕色固體狀之標題化合物 (35 mg, 18%)。LC-MS: $m/z = 329.8$ (MH^+), $t_R = 0.36$ min, 方法 C。

類似地製備以下化合物：

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

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

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

6,8-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

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

5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

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

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

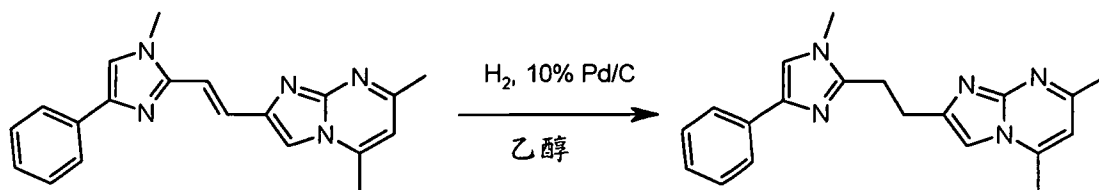
5,6,7-三甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-7-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

5-甲基-2-{2-[4-苯基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。

實施例 10

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



向反-5,7-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶 (13.0 mg, 0.0395 mmol) 於乙醇 (4 mL) 中之溶液中添加 10% 鈀/碳 (9 mg)。可視情況添加催化量之酸，例如三氟乙酸。使氫氣流鼓泡通過，且在攪拌下使反應在氫氣氣氛下保持隔夜。過濾且蒸發揮發物得到標題化合物 (9.8 mg, 75%)。LC-MS: $m/z = 332.3$ (MH^+)， $t_R = 0.37$ min，方法 A。

類似地製備以下化合物：

8-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 318.4$ ，

t_R (min, 方法 A) = 2.2 ;

5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH^+): $m/z = 318.4$,

t_R (min, 方法 A) = 2.44 ;

5,7-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH^+): $m/z = 332.4$,

t_R (min, 方法 A) = 2.57 ;

6,8-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH^+): $m/z = 332.4$,

t_R (min, 方法 A) = 2.65 ;

5,7-二甲基-2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH^+): $m/z = 318.4$, t_R (min, 方法 A) = 2.61 ;

5,7-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]咪啶, LC-MS (MH^+): $m/z = 333.4$, t_R (min, 方法 A) = 0.57 ;

5,7-二甲基-2-[2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]咪啶, LC-MS (MH^+): $m/z = 319.4$, t_R (min, 方法 A) = 0.57 ;

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH^+): $m/z = 332.4$, t_R (min, 方法 A) = 0.71 ;

5-甲基-2-[2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, LC-MS (MH^+): $m/z = 304.4$, t_R (min, 方法

A) = 0.6 ;

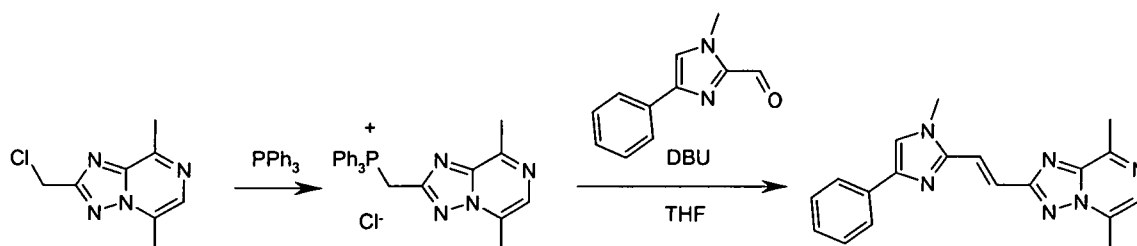
5,6,7-三甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 347.4$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.63 ;

5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 395.5$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.8 ;

5-甲基-2-{2-[4-苯基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-乙基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，LC-MS (MH^+): $m/z = 415.6$ ， t_R (min, 方法 A) = 0.5。

實施例 11

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



將 2-氯甲基-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.351 g, 6.87 mmol) 及三苯基磷 (1.80 g, 6.87 mmol) 於 150 mL 乙腈中之溶液在回流下加熱 12 h。在真空中移除溶劑且將殘餘物在乙醚中製漿，過濾且乾燥以得到呈灰白色固體狀之氯化(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-三苯基-磷 (2.412 g, 74.9%)。LC-MS: $m/z = 423.2$ ($[M-Cl]^+$)， $t_R = 0.86$ min, 方法 A。

在氫氣下將 1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-甲醛 (220 mg, 1.18 mmol) 於無水 THF 中之溶液添加至氯化(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-三苯基-磷 (500 mg, 1.18 mmol) 中且添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (176 μ L, 1.18 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h, 此後將其蒸發至矽膠 (2 g) 上。矽膠層析 (梯度洗提; A:B 50:50 \rightarrow 100:0, 其中 A 為乙酸乙酯且 B 為庚烷) 得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (334 mg, 79%)。LC-MS: $m/z = 331.4$ (MH^+), $t_R = 0.65$ min, 方法 A。

類似地製備以下化合物, 且其未經預先純化或特性化即用於製備最終化合物:

反-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙烯基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇;

反-(S)-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙烯基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇;

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

反-(R)-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙烯基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇;

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

反-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙烯基]-4-苯基-咪唑-1-基}-2-甲基-丙-2-醇;

反-8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-

乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶；

反-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-7-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

反-7-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶；

反-7-異丙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

反-2-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

反-7-甲氧基-5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶；

反-5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶；

反-2-{2-[4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙烯基}-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

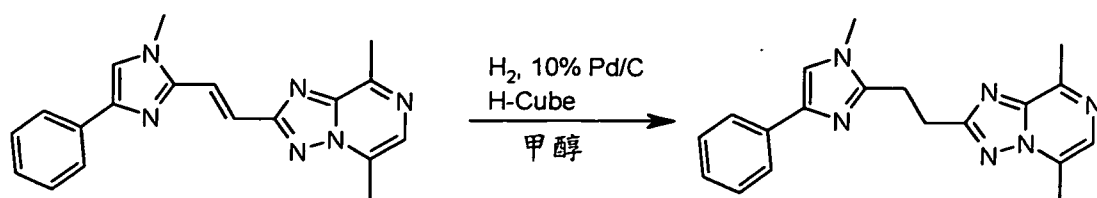
反-{5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-甲醇；

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

反-5,8-二甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。

實施例 12

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



使反-5,8-二甲基-2-[(E)-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶 (330 mg, 1.0 mmol) 於甲醇 (50 mL) 中之溶液經由內部溫度為 25°C 且氫氣壓力為 1 巴 (bar) 之 10% Pd/C (THS01111) 小筒以 1 mL/min 之流動速率穿過 H-Cube® 連續流氫化反應器 (ThalesNano)。蒸發揮發物得到標題化合物 (178 mg, 51%)。LC-MS: $m/z = 333.2$ (MH^+), $t_R = 0.57$ min, 方法 A。

類似地製備以下化合物：

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-咪唑并[1,2-c]嘧啶, LC-MS: $m/z = 333.2$ (MH^+), $t_R = 0.67$ min, 方法 E；

1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇, LC-MS: $m/z = 377.4$ (MH^+), $t_R = 0.58$ min, 方法 A；

(S)-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇, LC-MS: $m/z = 377.4$ (MH^+), $t_R = 0.58$ min, 方法 A；

(R)-1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-丙-2-醇, LC-MS: $m/z = 377.4$ (MH^+), $t_R = 0.59$ min, 方法 A；

1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-

乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-2-甲基-丙-2-醇，LC-MS: $m/z = 391.8$ (MH^+)， $t_R = 0.64$ min，方法 A；

8-甲氧基-5-甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，LC-MS: $m/z = 348.4$ ($[M-Cl]^+$)， $t_R = 0.77$ min，方法 E；

8-氟-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，LC-MS: $m/z = 322.4$ (MH^+)， $t_R = 0.60$ min，方法 A；

8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶，LC-MS: $m/z = 347.4$ (MH^+)， $t_R = 0.67$ min，方法 A；

5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-7-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS: $m/z = 361.5$ (MH^+)， $t_R = 0.74$ min，方法 A；

7-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶，LC-MS: $m/z = 349.4$ (MH^+)， $t_R = 0.63$ min，方法 A；

7-異丙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS: $m/z = 361.5$ (MH^+)， $t_R = 0.74$ min，方法 A；

2-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS: $m/z = 369.4$ (MH^+)， $t_R = 0.64$ min，方法 A；

7-甲氧基-5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-

基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶，LC-MS: $m/z = 363.4$ (MH^+)， $t_R = 0.78$ min，方法 A；

5,8-二甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶，LC-MS: $m/z = 333.4$ (MH^+)， $t_R = 0.58$ min，方法 A；

2-{2-[4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS: $m/z = 363.4$ (MH^+)， $t_R = 0.62$ min，方法 A；

{5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-甲醇，LC-MS: $m/z = 349.4$ (MH^+)， $t_R = 0.47$ min，方法 A；

8-乙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS: $m/z = 346.4$ (MH^+)， $t_R = 0.93$ min，方法 E；

5,8-二甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶，LC-MS: $m/z = 364.4$ (MH^+)， $t_R = 0.70$ min，方法 E。

藥理學測試

PDE10A 酵素

以多種方式製備活性 PDE10A 酵素以便用於 PDE 檢定 (Loughney, K. 等人 *Gene* 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. 等人 *Eur J Biochem.* 1999, 266, 1118-1127 及 Soderling, S. 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 7071-7076)。PDE10A 可表現為全長蛋白或截斷蛋白，只要其表現催化域即可。

可在例如昆蟲細胞或大腸桿菌 (*E. coli*) 之不同細胞類型中製備 PDE10A。獲得催化活性 PDE10A 之方法的實例如下：藉由標準 RT-PCR 自總人腦總 RNA 擴增人類 PDE10A 之催化域 (寄存編號為 NP 006652 之序列的胺基酸 440-779) 且將其選殖至 pET28a 載體 (Novagen) 之 BamH1 及 Xho1 位點中。根據標準方案在大腸桿菌中進行表現。簡言之，將表現質體轉型至 BL21 (DE3) 大腸桿菌菌株中，且使接種有細胞之 50 mL 培養物生長至 0.4-0.6 之 OD600，隨後以 0.5 mM IPTG 誘導蛋白質表現。誘導後，將細胞在室溫下培育隔夜，此後藉由離心收集細胞。將表現 PDE10A 之細胞再懸浮於 12 mL (50 mM TRIS-HCl-pH 8.0, 1 mM MgCl₂ 及蛋白酶抑制劑) 中。藉由超音波處理溶解細胞，且在所有細胞溶解後，根據 Novagen 方案添加 TritonX100。在 Q 瓊脂糖上部分純化 PDE10A 且彙集最具活性之部分。

PDE10A 抑制檢定

PDE10A 檢定可 (例如) 如下進行：在含有固定量之相關 PDE 酵素 (足以使 20-25% 之環核苷酸受質轉化)、緩衝液 (50 mM HEPES 7.6; 10 mM MgCl₂; 0.02% Tween20)、0.1 mg/ml BSA、225 pCi 經 ³H 標記之環核苷酸受質、最終濃度為 5 nM 之經氬標記之 cAMP 及不同量之抑制劑的 60 μL 樣品中進行檢定。藉由添加環核苷酸受質引發反應且使反應在室溫下進行 1 小時，隨後經由與 15 μL 8 mg/mL 矽酸鈣 SPA 珠粒 (Amersham) 混合而終止。使珠粒在黑暗中靜置 1 小時，隨後在 Wallac 1450 Microbeta 計數器中對盤進

行計數。可使所量測之信號轉化成相對於未受抑制對照 (100%) 之活性，且可使用 EXCEL 之 Xlfit 延伸來計算 IC₅₀ 值。

在本發明之情形中，在含有足以使 20-25% 10 nM ³H-cAMP 轉化之 PDE10 及不同量之抑制劑的 60 μL 檢定緩衝液 (50 mM HEPES pH 7.6; 10mM MgCl₂; 0.02% Tween20) 中進行檢定。培育 1 小時後，藉由添加 15 μL 8 mg/mL 矽酸鈣 SPA 珠粒 (Amersham) 終止反應。使珠粒在黑暗中靜置 1 小時，隨後在 Wallac 1450 Microbeta 計數器中對盤進行計數。藉由使用 Xlfit (IDBS) 之非線性回歸來計算 IC₅₀ 值。

實驗結果顯示所測試之本發明化合物以低於 700 nM 之 IC₅₀ 值抑制 PDE10A 酵素。

實驗結果顯示大多數本發明化合物之 IC₅₀ 值 < 1500 nM，許多化合物之 IC₅₀ 值 < 100 nM，一些化合物之 IC₅₀ 值 < 50 nM 且一些化合物之 IC₅₀ 值 < 10 nM。

苯環利定 (PCP) 誘導之高活動性

使用 20-25 g 重之雄性小鼠 (NMRI, Charles River)。各組使用 8 隻小鼠，其接受測試化合物 (5 mg/kg) 加 PCP (2.3 mg/kg)，包括接受測試化合物之媒劑加 PCP 或僅接受媒劑注射液之平行對照組。注射液體積為 10 ml/kg。在無干擾室中於正常光照條件下進行實驗。在注射 PCP (其經皮下投予) 之前 60 分鐘，經骨 (oss) 注射測試物質。

注射 PCP 後立即將小鼠個別地置放於經特殊設計之測試籠 (20 cm × 32 cm) 中。藉由間隔 4 cm 之 5 × 8 紅外光

源與光電池來量測活性。光束在籠底部以上 1.8 cm 處穿過該籠。記錄活動性計數需要中斷相鄰光束，由此避免小鼠固定運動誘導之計數。

以 5 min 時間間隔記錄活動性歷時 1 小時之時段。以以下方式在 1 小時行為測試期間對總計數計算藥效：

在不存在 PCP 下藉由媒劑處理誘導之平均活動性用作基線。因此將 PCP 之 100% 效應計算為總活動性計數減去基線。因此，藉由總活動性計數減去基線來確定接受測試化合物之組的反應，其係表示為在平行 PCP 對照組中所記錄之類似結果的百分比。將反應百分比轉化成抑制百分比。

實驗結果顯示所測試之本發明化合物為將 PCP 誘導之高活動性抑制至上文表 2 所示之%的活體內活性化合物。

【圖式簡單說明】

(無)

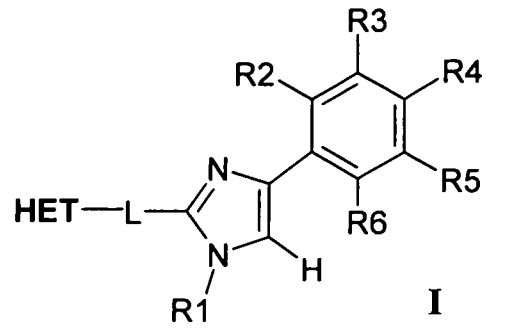
【主要元件符號說明】

(無)

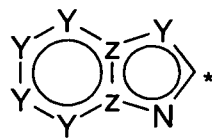
(04年5月14日修正p.95~112)

七、申請專利範圍：

1. 一種具有結構 I 之化合物，



其中 HET 為含有 2 至 4 個氮原子之式 II 雜芳族基團：



II ,

其中 Y 可為 N 或 CH，Z 可為 N 或 C，且其中 HET 可視情況經至多三個個別地選自以下基團之取代基 R7-R9 取代：氫、C₁-C₆ 烷基、鹵素、氰基、鹵基(C₁-C₆)烷基、芳基、烷氧基及 C₁-C₆ 羥烷基，且其中 * 表示連接點；

-L- 為選自 -S-CH₂-、-CH₂-S-、-CH₂-CH₂- 或 -CH=CH- 之鍵聯基團；

R1 係選自 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基(C₃-C₈)環烷基、C₁-C₆ 羥烷基、CH₂CN、CH₂C(O)NH₂、C₁-C₆ 芳烷基及 C₁-C₆ 烷基-雜環烷基；

R2-R6 係個別地選自 H、C₁-C₆ 烷氧基及鹵素；

及其互變異構體及醫藥學上可接受之酸加成鹽，其限制條件為該化合物不為 2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基硫

基)-1H-苯并咪唑或 2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基-硫基-甲基)-1H-苯并咪唑。

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

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

4.如申請專利範圍第1項之化合物，其中 HET 為咪唑并[1,2-a]吡啶。

5.如申請專利範圍第1項之化合物，其中 HET 為吡唑并[1,5-a]吡啶。

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

7.如申請專利範圍第1至6項中任一項之化合物，其中 -L- 為 -S-CH₂-。

8.如申請專利範圍第1至6項中任一項之化合物，其中 -L- 為 -CH₂-S-。

9.如申請專利範圍第1至6項中任一項之化合物，其中 -L- 為 -CH₂-CH₂-。

10.如申請專利範圍第1至6項中任一項之化合物，其中 -L- 為 -CH=CH-。

11.如申請專利範圍第1至6項中任一項之化合物，其中 R1 為氫。

12.如申請專利範圍第1至6項中任一項之化合物，其中 R1 不為氫。

13.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其中 R2、R3、R4、R5 及 R6 皆為氫。

14.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其中 R2、R3、R4、R5 及 R6 中之至少一者為 C₁-C₆ 烷氧基。

15.如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 R2、R3、R4、R5 及 R6 中之至少一者為甲氧基。

16.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其中 R2、R3、R4、R5 及 R6 中之至少一者為鹵素。

17.如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 R2、R3、R4、R5 及 R6 中之至少一者為氯或氟。

18.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其中 R7、R8 及 R9 皆為氫。

19.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其中 R7、R8 及 R9 中之至少一者為 C₁-C₆ 烷基。

20.如申請專利範圍第 19 項之化合物，其中 R7、R8 及 R9 中之至少一者為甲基。

21.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其中 R7、R8 及 R9 中之至少一者為鹵素。

22.如申請專利範圍第 21 項之化合物，其中 R7、R8 及 R9 中之至少一者為氯或溴。

23.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群組：

5,7-二甲基-2-[1-(3-甲基-丁基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

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

5,7-二甲基-2-(4-苯基-1-丙基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-(1-環丙基甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-((1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基)甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-環丙基甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙腈；

5,7-二甲基-2-[4-苯基-1-(四氫-哌喃-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基-硫基-甲基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5,7-二甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶；

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

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

[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基硫基甲基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙腈；

2-(1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

6-氯-8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

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

2-(1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-[4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

7-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5a]吡啶；

2-[4-(3-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-[4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基硫基甲基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙醯胺；

2-[4-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5-氯-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

2-[4-(2-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-[4-(2-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-[2-(5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙醯胺；

2-(1-乙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1-苯基-1H-苯并咪唑；

2-[4-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲脞；

2-(1-異丙基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-[1-(4-氯-苄基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

6-溴-5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-[4-(3-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

5-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

2-[4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-1-苯基-1H-苯并咪唑；

2-[4-(3-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶；

6-氯-8-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

2-[4-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

6-溴-7-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈；

2-[4-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

1-甲基-2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-1H-苯并咪唑；

2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

8-甲基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；

2-[1-(4-氯-苄基)-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-5,7-二甲基-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-吡唑并[1,5-a]吡啶；

5,7-二甲基-2-(4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-[4-(3-甲氧基-苄基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基硫基]-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-(4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

5-乙基-2-(1-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

4-(2-(2-((8-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲硫基)-4-苄基-1H-咪唑-1-基)乙基)嗎啉；

4-(2-(2-((5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲硫基)-4-苄基-1H-咪唑-1-基)乙基)嗎啉；

2-(1-異丁基-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

5,7-二甲基-2-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-苄基-1H-咪唑-2-基硫基甲基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

1-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基甲基硫基)-4-苯基-咪唑-1-基]-乙基}-3-甲基-咪唑啉-2-酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(2-{2-[2-(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-乙基]-4-苯基-咪唑-1-基}-乙基)-3-甲基-咪唑啉-2-酮；

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

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

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

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

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

6,8-二甲基-2-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶；

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

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

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

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

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

5,6,7-三甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7-甲氧基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶；

7-異丙基-5-甲基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

2-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-乙基}-5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

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

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

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

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

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

5,8-二甲氧基-2-[2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶；

及其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

24.如申請專利範圍第 1 至 6 和 23 項中任一項之化合物，其係作為藥劑。

25.如申請專利範圍第 1 至 6 和 23 項中任一項之化合物，其係單獨或與一或多種精神安定劑組合用於治療神經退化性病徵或精神異常，其中該神經退化性病徵係選自由

以下疾病組成之群組：阿茲海默氏病（Alzheimer's disease）、多發性梗塞癡呆、酒毒性癡呆或其他藥物相關癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨爾頓氏病（Huntington's disease）或帕金森氏病（Parkinson's disease）相關之癡呆或 AIDS 相關癡呆；譫妄；健忘症；創傷後壓力症；智力遲鈍；學習障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關性知能減退；且該精神異常係選自由以下疾病組成之群：精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙；妄想症；雙極症；物質誘發性精神失常；妄想型性格疾患；及精神分裂型性格疾患。

26.如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中該精神安定劑係選自舍叻哌（sertindole）、奧氮平（olanzapine）、利培酮（risperidone）、喹硫平（quetiapine）、阿立哌唑（aripiprazole）、氟哌啶醇（haloperidol）、氯氮平（clozapine）、齊拉西酮（ziprasidone）及奧沙奈坦（osanetant）。

27.如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中該學習障礙為閱讀障礙、數學障礙或書寫表達障礙。

28.如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中該精神分裂症為妄想型、解組型、緊張型、未分化型或殘餘型之精神分裂症。

29.如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中該分裂情感性精神障礙為妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙。

30.如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中該雙極症係

選自 I 型雙極症、II 型雙極症及循環情感症。

31.如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中該物質誘發性精神失常為酒精、安非他命 (amphetamine)、大麻、古柯鹼 (cocaine)、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定 (phencyclidine) 誘發性精神病。

32.如申請專利範圍第 1 至 6 和 23 項中任一項之化合物，其係用於治療包括人類之哺乳動物的藥物成癮。

33.如申請專利範圍第 32 項之化合物，其中該藥物成癮為酒精成癮、安非他命成癮、古柯鹼成癮或鴉片成癮。

34.如申請專利範圍第 1 至 6 和 23 項中任一項之化合物，其係用於製備用以治療包括人類之哺乳動物之藥物成癮的藥劑。

35.如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中該藥物成癮為酒精成癮、安非他命成癮、古柯鹼成癮或鴉片成癮。

36.如申請專利範圍第 1 至 6 和 23 項中任一項之化合物，其係用於製備用以治療神經退化性病徵或精神異常之藥劑，其中該神經退化性病徵係選自由以下疾病組成之群：阿茲海默氏病、多發性梗塞癡呆、酒毒性癡呆或其他藥物相關癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨爾頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆或 AIDS 相關癡呆；譫妄；健忘症；創傷後壓力症；智力遲鈍；學習障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關性知能減退；且該精神異常係選自由以下疾病組成之群：精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙；妄想症；雙極症；物質誘發性

精神失常；妄想型性格疾患；及精神分裂型性格疾患。

37.如申請專利範圍第36項之化合物，其中該學習障礙為閱讀障礙、數學障礙或書寫表達障礙。

38.如申請專利範圍第36項之化合物，其中該精神分裂症為妄想型、解組型、緊張型、未分化型或殘餘型之精神分裂症。

39.如申請專利範圍第36項之化合物，其中該分裂情感性精神障礙為妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙。

40.如申請專利範圍第36項之化合物，其中該雙極症係選自I型雙極症、II型雙極症及循環情感症。

41.如申請專利範圍第36項之化合物，其中該物質誘發性精神失常為酒精、安非他命、大麻、古柯鹼、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定誘發性精神病。

42.如申請專利範圍第36項之化合物，其係用於製備供治療用之藥劑，其中精神異常之治療包含共同投予精神安定劑。

43.如申請專利範圍第42項之化合物，其中該精神安定劑係選自舍吲哚、奧氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氯氮平、齊拉西酮及奧沙奈坦。

44.一種如申請專利範圍第1至23項中任一項之化合物的用途，其係用於製造用於治療罹患神經退化性病變或精神異常之個體的藥劑，其中該神經退化性病變係選自由以下疾病組成之群：阿茲海默氏病、多發性梗塞癡呆、酒毒性癡呆或其他藥物相關癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之

癡呆、與亨爾頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆或 AIDS 相關癡呆；譫妄；健忘症；創傷後壓力症；智力遲鈍；學習障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關性知能減退；且該精神異常係選自由以下疾病組成之群：精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙；妄想症；雙極症；物質誘發性精神失常；妄想型性格疾患；及精神分裂型性格疾患；其中該藥劑係單獨或與一或多種精神安定劑組合使用。

45.如申請專利範圍第 44 項之用途，其中該學習障礙為閱讀障礙、數學障礙或書寫表達障礙。

46.如申請專利範圍第 44 項之用途，其中該精神分裂症為妄想型、解組型、緊張型、未分化型或殘餘型之精神分裂症。

47.如申請專利範圍第 44 項之用途，其中該分裂情感性精神障礙為妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙。

48.如申請專利範圍第 44 項之用途，其中該雙極症係選自 I 型雙極症、II 型雙極症及循環情感症。

49.如申請專利範圍第 44 項之用途，其中該物質誘發性精神失常為酒精、安非他命、大麻、古柯鹼、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定誘發性精神病。

50.如申請專利範圍第 44 項之用途，其中該精神安定劑係選自舍吡哌、奧氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氯氮平、齊拉西酮及奧沙奈坦。

51.一種如申請專利範圍第 1 項所定義的式 I 化合物之

用途，其係用於製造用於治療包括人類之哺乳動物中罹患藥物成癮之個體的藥劑。

52.如申請專利範圍第 51 項之用途，其中該藥物成癮為酒精成癮、安非他命成癮、古柯鹼成癮或鴉片成癮。

53.一種如申請專利範圍第 1 項所定義的式 I 化合物之用途，其係用於製造用於治療包括人類之哺乳動物中罹患藥物成癮之個體的藥劑，其中該藥劑提供有效抑制 PDE10A 之量的式 I 化合物。

54.如申請專利範圍第 53 項之用途，其中該藥物成癮為酒精成癮、安非他命成癮、古柯鹼成癮或鴉片成癮。

55.一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 23 項中任一項之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑。

八、圖式：

無