



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201418264 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：102133710

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D513/14 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/09/17 美國

61/702,005

2012/09/18 美國

61/702,371

(71)申請人：亞培公司 (德國) ABBOTT GMBH & CO. KG (DE)

德國

艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：珍妮斯提 賀夫 (FR)；歐克斯 麥可 OCHSE, MICHAEL (DE)；德里巧 卡拉 DRESCHER, KARLA (DE)；賈伯 克蕾瑞莎 JAKOB, CLARISSA (US)；托倫特 馬力歇爾 TORRENT, MARICEL (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 88 頁

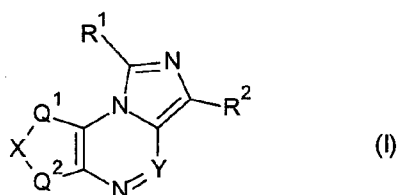
(54)名稱

磷酸二酯酶第 10A 型之新穎抑制劑化合物

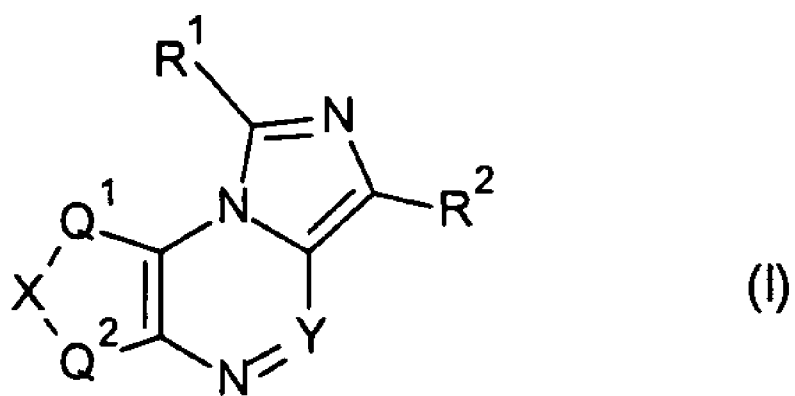
NOVEL INHIBITOR COMPOUNDS OF PHOSPHODIESTERASE TYPE 10A

(57)摘要

本發明係關於式 I 之化合物、其 N-氧化物、互變異構體、前藥及醫藥上可接受的鹽，



其中，在式 I 中變量 X、Y、Q¹、Q² 具有以下含義：X 為 C-R³ 或 N；Q¹ 為 S 或 O 及 Q² 為 C-R⁴ 或 N 及 Q² 經雙鍵與 X 連接而 Q¹ 經單鍵與 X 連接；或 Q² 為 S 或 O 及 Q¹ 為 C-R⁴ 或 N 及 Q¹ 經雙鍵與 X 連接而 Q² 經單鍵與 X 連接；Y 為 C-R⁵ 或 N；其中，在式 I 中變量 R¹、R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 係如請求項中定義，該等式 I 化合物、其 N-氧化物、互變異構體、前藥及醫藥上可接受的鹽為磷酸二酯酶第 10A 型之抑制劑，及係關於其於製造藥物上之用途，及該等化合物因而係適於治療或控制選自神經疾病及精神疾病之醫學疾病，適於改善與該等疾病相關之症狀，及適於降低罹患該等疾病之風險。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201418264 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：102133710

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D513/14 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/09/17

美國

61/702,005

2012/09/18

美國

61/702,371

(71)申請人：亞培公司 (德國) ABBOTT GMBH & CO. KG (DE)

德國

艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：珍妮斯提 賀夫 (FR)；歐克斯 麥可 OCHSE, MICHAEL (DE)；德里巧 卡拉 DRESCHER, KARLA (DE)；賈伯 克蕾瑞莎 JAKOB, CLARISSA (US)；托倫特 馬力歇爾 TORRENT, MARICEL (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 88 頁

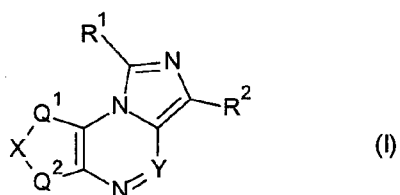
(54)名稱

磷酸二酯酶第 10A 型之新穎抑制劑化合物

NOVEL INHIBITOR COMPOUNDS OF PHOSPHODIESTERASE TYPE 10A

(57)摘要

本發明係關於式 I 之化合物、其 N-氧化物、互變異構體、前藥及醫藥上可接受的鹽，



其中，在式 I 中變量 X、Y、Q¹、Q² 具有以下含義：X 為 C-R³ 或 N；Q¹ 為 S 或 O 及 Q² 為 C-R⁴ 或 N 及 Q² 經雙鍵與 X 連接而 Q¹ 經單鍵與 X 連接；或 Q² 為 S 或 O 及 Q¹ 為 C-R⁴ 或 N 及 Q¹ 經雙鍵與 X 連接而 Q² 經單鍵與 X 連接；Y 為 C-R⁵ 或 N；其中，在式 I 中變量 R¹、R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 係如請求項中定義，該等式 I 化合物、其 N-氧化物、互變異構體、前藥及醫藥上可接受的鹽為磷酸二酯酶第 10A 型之抑制劑，及係關於其於製造藥物上之用途，及該等化合物因而係適於治療或控制選自神經疾病及精神疾病之醫學疾病，適於改善與該等疾病相關之症狀，及適於降低罹患該等疾病之風險。

發明摘要

※ 申請案號：102133710

※ 申請日：102.9.17

 ※IPC 分類：C07D 513/14 (2006.01)
 A61K 31/4985 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)

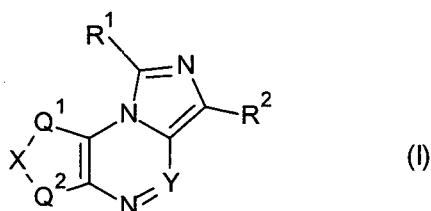
【發明名稱】

磷酸二酯酶第10A型之新穎抑制劑化合物

 NOVEL INHIBITOR COMPOUNDS OF PHOSPHODIESTERASE
 TYPE 10A

○ 【中文】

本發明係關於式I之化合物、其N-氧化物、互變異構體、前藥及醫藥上可接受的鹽，



其中，在式I中變量X、Y、Q¹、Q²具有以下含義：

X 為C-R³或N；

○ Q¹ 為S或O及Q²為C-R⁴或N及Q²經雙鍵與X連接而Q¹經單鍵與X連接；或

Q² 為S或O及Q¹為C-R⁴或N及Q¹經雙鍵與X連接而Q²經單鍵與X連接；

Y 為C-R⁵或N；

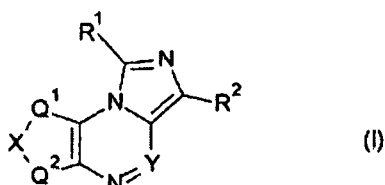
其中，在式I中變量R¹、R²、R³、R⁴及R⁵係如請求項中定義，

該等式I化合物、其N-氧化物、互變異構體、前藥及醫藥上可接受的鹽為磷酸二酯酶第10A型之抑制劑，及係關於其於製造藥物上之用途，及該等化合物因而係適於治療或控制選自神經疾病及精神疾病

之醫學疾病，適於改善與該等疾病相關之症狀，及適於降低罹患該等疾病之風險。

【英文】

The present invention relates to compounds of the formula I, the N-oxides, tautomers, the prodrugs and the pharmaceutically acceptable salts thereof.



where in formula I the variables X, Y, Q¹, Q² have the following meanings:

- X is C-R³ or N;
- Q¹ is S or O and Q² is C-R⁴ or N and Q² is connected to X via a double bond while Q¹ is connected to X via a single bond; or
- Q² is S or O and Q¹ is C-R⁴ or N and Q¹ is connected to X via a double bond while Q² is connected to X via a single bond;
- Y is C-R⁵ or N;

where in formula I the variables R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined in the claims

The compounds of the formula I, the N-oxides, tautomers, the prodrugs and the pharmaceutically acceptable salts thereof are inhibitors of phosphodiesterase type 10A and to their use for the manufacture of a medicament and which thus are suitable for treating or controlling of medical disorders selected from neurological disorders and psychiatric disorders, for ameliorating the symptoms associated with such disorders and for reducing the risk of such disorders.

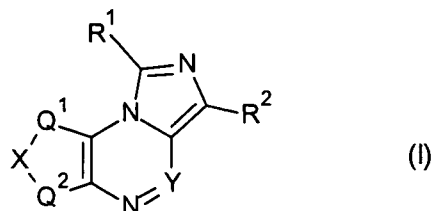
【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【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

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

磷酸二酯酶第10A型之新穎抑制劑化合物

NOVEL INHIBITOR COMPOUNDS OF PHOSPHODIESTERASE
TYPE 10A

本發明係關於為磷酸二酯酶第10A型之抑制劑之化合物及其於製造藥物上之用途，及該等化合物因而適於治療或控制選自神經疾病及精神疾病之醫學疾病，適於改善與該等疾病相關聯之症狀，及適於降低罹患該等疾病之風險。

【先前技術】

磷酸二酯酶第10A型(後文中，PDE10A)為可將cAMP轉化成AMP及將cGMP轉化成GMP之雙底物磷酸二酯酶。PDE10A高度集中於哺乳動物腦中。於大鼠以及於其他哺乳動物物種中，PDE10A及PDE10A之 mRNA 高度富含於紋狀體複合物(尾狀核、伏隔核(nucleus accumbens)、及嗅結節)之GABA能介質棘突神經元(MSN)中，於該處藉由PDE10A對cAMP及cGMP信號級聯之影響來調節輸出(參見(例如)C. J. Schmidt等人，The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 325(2008年)681-690，A. Nishi, The Journal of Neuroscience(2008年)，28，10450-10471)。

MSN表現兩種功能類的神經元：表現D₁多巴胺受體的D₁類及表現D₂多巴胺受體的D₂類。D₁類神經元為「直接」紋狀體輸出路徑之一部分，其廣泛地發揮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，其發揮作用以抑制與彼等由「直接」路徑促

進者競爭之行爲反應。PDE10A對該等神經元之樹突腔室中cAMP及/或cGMP信號傳導之調節可涉及使皮質/丘腦輸入過濾至MSN中。另外，PDE10A可涉及在黑質及蒼白球中調節GABA之釋放(Seeger, T.F. 等人, Brain Research, 2003年, 985, 1 13-126)。PDE10A之抑制作用會導致紋狀體活化及行爲抑制，諸如抑制運動、對條件回避反應(CAR)、及大鼠聽覺門控模型中活動性之抑制作用，這表明磷酸二酯酶第10A型之抑制劑代表一新穎類別之抗精神病藥劑。

有關PDE10A之生理作用及PDE10A抑制劑之治療效用之假設部分衍生自關於罂粟鹼之研究(J. A. Siuciak 等人, Psychopharmacology(2008年), 197(1)115-126)，罂粟鹼係針對此目標之第一廣泛造型化藥理學工具化合物。證實PDE10A抑制劑罂粟鹼在若干抗精神病模型中具活性。罂粟鹼強化大鼠中D₂受體拮抗劑氟哌啶醇(haloperidol)之強直效應，但不導致其自身罹患強直症(WO 03/093499)。罂粟鹼減少大鼠中由PCP所誘導之多動症，而由苯異丙胺所誘導之多動症之減少不顯著(WO 03/093499)。該等模型顯示PDE10A抑制具有基於理論考量所預期之典型抗精神病潛力。然而就此而言罂粟鹼具有極差效力及選擇性及全身投藥後之極短暴露半衰期之顯著性限制。咸發現PDE10A之抑制作用可逆轉在大鼠注意定勢轉移(attentional set-shifting)中之亞慢性PCP誘導性缺陷，這表明PDE10A抑制劑可減輕精神分裂症相關聯之認知障礙。(Rodefer等人, Eur. J. Neurosci., 4(2005年)1070-1076)。

具有改良效力、選擇性、及藥物動力學特性之新穎類別PDE10A抑制劑之發現，提供進一步探究PDE10A之生理學及抑制該酶之潛在治療效用之機會。此新穎類別抑制劑爲例如MP-10(PF-2545920：2-{4-[1-甲基吡啶-4-基-1-H-吡啶-3-基]苯氧甲基}-喹啉)及TP-10(即，2-{4-[吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1-H-吡啶-3-基]苯氧甲基}-喹啉)。

該等化合物提供可治療精神分裂症之治療性方法(參見C. J. Schmidt等人，loc cit.；S.M. Grauer等人，Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics，fast forward DOI 10.1124 JPET.109.155994)。精神分裂症啮齒動物模型中之陽性信號包括：條件回避反應(CAR)之衰減、因苯異丙胺誘導之多巴胺釋放或苯環己哌啶(PCP)介導之NMDA受體阻滯所引起的多動症之抑制、藥理學上受損社會或物體認知能力之衰減、及阿樸嗎啡(apomorphine)誘導之攀緣之拮抗作用。總言之，該等資料顯示與精神分裂症有關之所有3種症狀群(陽性症狀、陰性症狀及認知障礙)之寬泛抑制(參見C. J. Schmidt等人，loc cit.；S.M. Grauer等人，loc. cit)。

除了精神分裂症外，選擇性PDE10抑制劑尚有治療亨丁頓氏症(Huntington's disease)之潛力(S. H. Francis等人，Physiol. Rev.，91(2011年)651-690)及其可為物質濫用疾病之治療選項(F. Sotty等人，J. Neurochem.，109(2009年)766-775)。另外，已證實PDE10A抑制劑可用於治療肥胖及非胰島素相依糖尿病(參見(例如)WO 2005/120514、WO 2005/012485，Cantin等人，Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17(2007年)2869-2873)。

總言之，PDE10A抑制劑提供可治療或預防神經及精神疾病(特別是精神分裂症及相關病症，包括與精神分裂症相關之症狀，諸如認知障礙)之有前景的治療法。

相關技術中已描述作為PDE10A抑制劑之若干種類別化合物，該等最新化合物群包括：

咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]噻嗪及結構上相關之三環咪唑并[1,5-a]噻嗪，參見 WO 2007/137819、WO 2007/137820、WO 2009/068246、WO 2009/068320、WO 2009/070583、WO 2009/070584、WO 2010/054260及WO 2011/008597；

4-經取代之吡嗪及喹啉，參見 WO 2007/085954、WO 2007/022280、WO 2007/096743、WO 2007/103370、WO 2008/020302、WO 2008/006372及WO 2009/036766；

4-經取代之吡啉(cinnazoline)，參見 WO 2006/028957、WO 2007/098169、WO 2007/098214、WO 2007/103554、WO 2009/025823及WO 2009/025839；

異喹啉及異喹啉酮，參見 WO 2007/100880及WO 2009/029214；

MP10及MP10類化合物：US 2007/0155779、WO 2008/001182及WO 2008/004117；及

苯并二氮呋(Benzodiazepine)，參見 WO 2007/082546。

亦可進一步參見 T. Chappie 等人，Current Opinion in Drug Discovery & Development 12(4)，(2009年)458-467及於其中引用之文獻。

雖然已知有些先前技術化合物可有效抑制PDE10A，其IC₅₀值小於50 nM，但仍對可抑制PDE10A之化合物有持續性需求。特定言之，對具有以下特性之一之化合物有持續性需求：

i. 尤其相較其他磷酸二酯酶(諸如PDE2、PDE3或PDE4)之抑制作用而言，PDE10A之選擇性抑制作用；

ii. 代謝穩定性(特別是微粒體穩定性)，例如，在活體外、各種物種(例如，大鼠或人)之肝臟微粒體、人細胞(諸如肝細胞)中測得；

iii. 不具有或僅有低的針對細胞色素P450(CYP)酶之抑制作用：細胞色素P450(CYP)為具有酶活性(氧化酶)之血基質蛋白超家族之名稱。其亦尤其對於哺乳動物生物體中外源物質(諸如藥物或異型生物質(xenobiotic))之降解(代謝)具重要性。人體內CYP類型及亞型之主要代表為：CYP 1A2、CYP 2C9、CYP 2D6及CYP 3A4。若CYP 3A4抑制劑(例如，葡萄柚汁、甲氰咪胺、紅黴素)亦在同時用作由該酶系統降

解之醫藥物質及因而會競爭酶上同一結合位點，則可減慢其之降解及因而可非所需地增進所投與醫藥物質之作用及副作用；

iv.適宜的水溶解性(單位為mg/ml)；

v.適宜之藥物動力學(血漿或組織(例如，腦)中本發明化合物濃度之時程)。由以下參數說明藥物動力學：半衰期、分佈容積(單位為 $l \cdot kg^{-1}$)、血漿清除率(單位為 $l \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$)、AUC(曲線下面積、濃度-時間曲線下面積(單位為 $ng \cdot h \cdot l^{-1}$)、口服生物可利用性(口服後AUC及經靜脈內投藥後AUC之劑量標準比)、所謂的腦-血漿比(腦組織AUC與血漿AUC之比值)；

vi.不具有或僅有低的hERG通道阻斷：可阻斷hERG通道之化合物會導致QT間隔延長及因而導致重度晝夜節律紊亂(例如，所謂的「尖端扭轉型室性心動過速(torsade de pointes)」)。可通過述於文獻(G. J. Diaz等人，Journal of Pharmacological and Toxicological Methods，50(2004年)，187-199)中之放射性標記之多非利特(dofetilide)之置換分析法來確定化合物阻斷hERG通道之潛力。此多非利特分析法中， IC_{50} 越小意指有效hERG阻斷概率越大。此外，hERG通道之阻斷可依照電生理學實驗，藉由所謂的全細胞膜片鉗法，針對於已經hERG通道轉染之細胞測得(G. J. Diaz等人，Journal of Pharmacological and Toxicological Methods，50(2004年)，187-199)。

vii.腦中之高游離比率，亦即，結合至蛋白質之該化合物比率應為低。

viii.低親脂性。

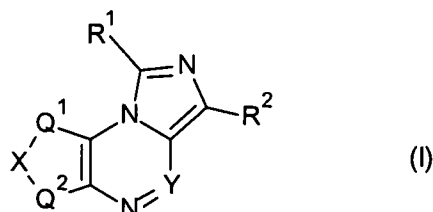
【發明內容】

本發明因而係基於提供低濃度下抑制PDE10A之化合物的目標。

進一步期望該等化合物展現前述特性i.至viii.中之至少一種特性，特別是關於PDE10A之抑制作用之高度選擇性(相對其他磷酸二酯

酶之高度選擇性)，諸如增進之代謝穩定性(特別是微粒體穩定性、細胞溶質穩定性或肝細胞穩定性)、與HERG受體之低親和力、細胞色素P450(CYP)酶之低抑制作用、適宜之水溶解性及適宜之藥物動力學。

該目標及其他目標可藉由下述通式I之化合物、其N-氧化物、前藥、水合物及互變異構體及其醫藥上適宜之鹽而達成：



其中，式I中變量X、Y、Q¹、Q²、R¹及R²具有以下含義：

X 為C-R³或N；

Q¹ 為S或O及Q²為C-R⁴或N及Q²經雙鍵與X連接而Q¹經單鍵與X連接；或

Q² 為S或O及Q¹為C-R⁴或N及Q¹經雙鍵與X連接而Q²經單鍵與X連接；

Y 為C-R⁵或N；

R¹ 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、R¹¹、OH、OR¹²、S(O)_qR¹³、C(O)H、C(O)R¹⁴、C(O)OH、C(O)OR¹⁵、OC(O)R¹⁶、Y¹-NR¹⁷R¹⁸、Y¹-N(R¹⁹)-Y³-NR¹⁷R¹⁸、Y¹-N(R¹⁹)-Y²-R^{15a}及部分Z¹-Ar¹；

R² 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、R²¹、OH、OR²²、S(O)_qR²³、C(O)H、C(O)R²⁴、C(O)OH、C(O)OR²⁵、OC(O)R²⁶、Y¹-NR²⁷R²⁸、Y¹-N(R²⁹)-Y³-NR²⁷R²⁸、Y¹-N(R¹⁹)-Y²-R^{25a}及部分Z²-Ar²；

其限制條件為R¹及R²中之至少一者不為氫；

R³ 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、R³¹、

OR^{32} 、 $\text{S(O)}_q\text{R}^{33}$ 、 C(O)H 、 C(O)R^{34} 、 C(O)OH 、 C(O)OR^{35} 、 OC(O)R^{36} 、 $\text{Y}^1\text{-NR}^{37}\text{R}^{38}$ 、 $\text{Y}^1\text{-N(R}^{39})\text{-Y}^3\text{-NR}^{37}\text{R}^{38}$ 、 $\text{Y}^1\text{-N(R}^{39})\text{-Y}^2\text{-R}^{35a}$ 及部分 $\text{Z}^3\text{-Ar}^3$ ；

R^4 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、 R^{41} 、 OR^{42} 、 $\text{S(O)}_q\text{R}^{43}$ 、 C(O)H 、 C(O)R^{44} 、 C(O)OH 、 C(O)OR^{45} 、 OC(O)R^{46} 、 $\text{Y}^1\text{-NR}^{47}\text{R}^{48}$ 、 $\text{Y}^1\text{-N(R}^{49})\text{-Y}^3\text{-NR}^{47}\text{R}^{48}$ 、 $\text{Y}^1\text{-N(R}^{49})\text{-Y}^2\text{-R}^{45a}$ 及部分 $\text{Z}^4\text{-Ar}^4$ ；

R^5 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、 R^{51} 、 OR^{52} 、 $\text{S(O)}_q\text{R}^{53}$ 、 C(O)H 、 C(O)R^{54} 、 C(O)OH 、 C(O)OR^{55} 、 OC(O)R^{56} 、 $\text{Y}^1\text{-NR}^{57}\text{R}^{58}$ 、 $\text{Y}^1\text{-N(R}^{59})\text{-Y}^3\text{-NR}^{57}\text{R}^{58}$ 、 $\text{Y}^1\text{-N(R}^{59})\text{-Y}^2\text{-R}^{55a}$ 及部分 $\text{Z}^5\text{-Ar}^5$ ；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 及 R^{56} 彼此獨立地選自由以下組成之群： $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-炔基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-環烷基}$ 、 $\text{C}_5\text{-C}_8\text{-環烯基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-環烷基-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ (其中前述6種取代基可未經取代、經部分或完全鹵化或帶有1、2或3個基團 R^y)、及C鍵結之5-至8-員雜環基(其為飽和或部分不飽和且包含作為環成員之1或2個雜原子部分，該等雜原子部分係選自由O、N、S、 S(O) 、 S(O)_2 或 N-R^x 組成之群，其中雜環基係未經取代或帶有1、2、3或4個基團 R^{yy})；

R^{17} 與 R^{18} 彼此獨立地選自由以下組成之群：氫、三- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基矽烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-炔基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-環烷基}$ 、 $\text{C}_5\text{-C}_8\text{-環烯基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-環烷基-C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ (其中前述6個取代基可未經取代、經部分或完全鹵化或帶有1、2或3個基團 R^y)、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷基羰基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-鹵烷基羰基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷基磺醯基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-鹵烷基磺醯基}$ 、及C鍵結之5-至8-員雜環基(其為飽和或部分不飽和且具有作為環成員之1或2個

雜原子部分，該等雜原子部分係選自由O、N、S、S(O)、S(O)₂或N-R^x組成之群，其中雜環基係未經取代或帶有1、2、3或4個基團R^{yy})或R¹⁷及R¹⁸與其所附接的氮原子共同形成N鍵結之5-至8-員雜環基(其為飽和、部分不飽和或芳族且除氮原子外尚可包含作為環成員之1或2個其他雜原子部分)，該等雜原子部分係選自由O、N、S、S(O)、S(O)₂或N-R^x組成之群，其中雜環基係未經取代或帶有1、2、3或4個基團R^{yy})；

R¹⁹、R²⁹、R³⁹、R⁴⁹及R⁵⁹彼此獨立地為氫或具有針對R¹¹所指定之一種含義；

R²⁷與R²⁸係如針對R¹⁷與R¹⁸所定義；

R³⁷與R³⁸係如針對R¹⁷與R¹⁸所定義；

R⁴⁷與R⁴⁸係如針對R¹⁷與R¹⁸所定義；

R⁵⁷與R⁵⁸係如針對R¹⁷與R¹⁸所定義；

R^{15a}、R^{25a}、R^{35a}、R^{45a}及R^{55a}彼此獨立具有針對R¹¹所指定之一種含義；

q為0、1或2，

Ar¹、Ar²、Ar³、Ar⁴及Ar⁵彼此獨立地選自由芳基、單環5-或6-員雜芳基及二環9或10員雜芳基組成之群，其中雜芳基包含作為環成員選自O、S及N之1、2或3個雜原子，其中芳基及雜芳基係未經取代或可帶有1、2、3或4個相同或不同取代基R^{Ar}；

Y¹為單鍵、C₁-C₄-伸烷基、Y⁵-O-Y⁶、Y⁵-S(O)_q-Y⁶、Y⁵-C(O)-Y⁶、Y⁵-C(S)-Y⁶、Y⁵-C(O)O-Y⁶、Y⁵-OC(O)-Y⁶、或Y⁵-N(R^z)-Y⁴；

Y²為單鍵、C₁-C₄-伸烷基、Y⁵-O-Y⁶、Y⁵-S(O)_q-Y⁶、Y⁵-C(O)-Y⁶、Y⁵-C(S)-Y⁶、Y⁵-C(O)O-Y⁶、Y⁵-OC(O)-Y⁶、或Y⁵-N(R^z)-Y⁴；

Y³為單鍵、C₁-C₄-伸烷基、Y⁵-S(O)_q-Y⁶、Y⁵-C(O)-Y⁶、Y⁵-C(S)-Y⁶、Y⁵-C(O)O-Y⁶、或Y⁵-OC(O)-Y⁶；

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

Y^5 為單鍵或 C_1 - C_4 -伸烷基；

Y^6 為單鍵或 C_1 - C_4 -伸烷基；

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及 Z^5 彼此獨立地選自單鍵、 C_1 - C_4 -伸烷基、 Y^5 - O - Y^6 、 Y^5 - $S(O)_q$ - Y^6 、 Y^5 - $C(O)$ - Y^6 、 Y^5 - $C(S)$ - Y^6 、 Y^5 - $C(O)O$ - Y^6 、 Y^5 - $OC(O)$ - Y^6 及 Y^5 - $N(R^Z)$ - Y^4 ；

R^x 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_8 -烷基、 C_2 - C_8 -烯基、 C_2 - C_8 -炔基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_5 - C_8 -環烯基、 C_3 - C_8 -環烷基- C_1 - C_4 -烷基(其中前述6種取代基可未經取代、經部分或完全鹵化或帶有1、2或3個基團 R^y)、苯基及苯基- C_1 - C_4 -烷基(其中苯基及苯基- C_1 - C_4 -烷基係未經取代或可帶有1、2、3或4個基團 R^{yy})；

R^y 係選自由以下組成之群：氰基、 OH 、 OR^{y2} 、 $S(O)_qR^{y3}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{y4}$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{y5}$ 、 $OC(O)R^{y6}$ 、 $Y^1-NR^{y7}R^{y8}$ 、 $Y^1-N(R^{y9})-Y^3-NR^{y7}R^{y8}$ 及 $Y^1-N(R^{y9})-Y^2-R^{y0}$ ；

R^{yy} 係選自由以下組成之群：氰基、鹵素、 R^{y1} 、 OH 、 OR^{y2} 、 $S(O)_qR^{y3}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{y4}$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{y5}$ 、 $OC(O)R^{y6}$ 、 $Y^1-NR^{y7}R^{y8}$ 、 $Y^1-N(R^{y9})-Y^3-NR^{y7}R^{y8}$ 及 $Y^1-N(R^{y9})-Y^2-R^{y0}$ ；

R^{y0} 、 R^{y2} 、 R^{y3} 、 R^{y4} 、 R^{y5} 及 R^{y6} 彼此獨立地選自由以下組成之群： C_1 - C_8 -烷基、 C_2 - C_8 -烯基、 C_2 - C_8 -炔基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_5 - C_8 -環烯基、 C_3 - C_8 -環烷基- C_1 - C_4 -烷基、及C鍵結之5-至8-員雜環基(其為飽和或部分不飽和且包含作為環成員之1或2個雜原子部分，該等雜原子部分係選自由O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH或N-(C_1 - C_4 -烷基)組成之群)；

R^{y7} 及 R^{y8} 係如針對 R^{y0} 所定義，或係與其所附接的氮原子共同形成N鍵結之5-至8-員雜環基，其為飽和或部分不飽和且除氮原子外尚

可包含作為環成員之1或2個其他雜原子部分，該等雜原子部分係選自由O、N、S、S(O)、S(O)₂、NH或N-(C₁-C₄-烷基)組成之群，其中雜環基係未經取代或帶有1、2、3或4個選自C₁-C₄-烷基之基團；

R^{y9} 為氫或具有針對 R^{y0} 所指定之一種含義；

R^{Ar} 係選自由以下組成之群：鹵素、氰基、硝基、OH、C(O)NH₂、 R^{Ar1} 、 OR^{Ar2} 、 $S(O)_qR^{Ar3}$ 、C(O)H、C(O) R^{Ar4} 、C(O)OH、C(O) OR^{Ar5} 、 $OC(O)R^{Ar6}$ 、 $Y^1-NR^{Ar7}R^{Ar8}$ 、 $Y^1-N(R^{Ar9})-Y^3-NR^{Ar7}R^{Ar8}$ 、 $Y^1-N(R^{Ar9})-Y^2-R^{Ar0}$ ，其中 R^{Ar0} 、 R^{Ar1} 、 R^{Ar2} 、 R^{Ar3} 、 R^{Ar4} 、 R^{Ar5} 及 R^{Ar6} 具有針對 R^{11} 所指定之一種含義， R^{Ar7} 與 R^{Ar8} 係如針對 R^{17} 與 R^{18} 所定義，及 R^{Ar9} 具有針對 R^{19} 所指定之一種含義；

R^z 具有針對 R^x 所指定之一種含義；

其N-氧化物、互變異構體及水合物、式I化合物之醫藥上可接受的鹽。

本發明因此係關於通式I之化合物、其N-氧化物、互變異構體及水合物、式I化合物之醫藥上可接受的鹽、式I化合物之前藥及式I化合物之該等N-氧化物、前藥、互變異構體或水合物之醫藥上可接受的鹽。本發明尤其係關於通式I之化合物及其醫藥上可接受的鹽。

本發明亦關於通式I之化合物、其N-氧化物、互變異構體及水合物、式I化合物之醫藥上可接受的鹽、式I化合物之前藥及式I化合物之該等N-氧化物、前藥、互變異構體或水合物之醫藥上可接受的鹽，其係用於治療可藉由調節磷酸二酯酶第10型治療之選自神經及精神疾病之醫學疾病。

本發明亦關於通式I之化合物、其N-氧化物、互變異構體及水合物、式I化合物之醫藥上可接受的鹽、式I化合物之前藥及式I化合物之該等N-氧化物、前藥、互變異構體或水合物之醫藥上可接受的鹽，其係用於治療哺乳動物之藥物濫用。

式I之化合物、其醫藥上可接受的鹽、其N-氧化物、其前藥、其水合物及其互變異構體及該等N-氧化物、前藥、互變異構體或水合物之醫藥上可接受的鹽即使於低濃度下亦可有效抑制PDE10A。其另外特徵在於相較其他磷酸二酯酶(諸如PDE2、PDE3或PDE4)之抑制與PDE10A之抑制相關之高選擇性。本發明之化合物另可具有前述特性ii.至viii.中之一或多種特性。

式I之化合物、其醫藥上可接受的鹽、其N-氧化物、其前藥、其水合物及其互變異構體及該等N-氧化物、前藥、互變異構體或水合物之醫藥上可接受的鹽因此特別適於治療可藉由抑制磷酸二酯酶第10A型治療或控制之生物(尤其係人類)之病症及病況。

本發明因此亦關於一種以式I之化合物、其N-氧化物、其互變異構體、其水合物及其醫藥上可接受的鹽及該等N-氧化物、前藥、互變異構體或水合物之醫藥上可接受的鹽於製造藥物(特別是適於治療可藉由抑制磷酸二酯酶第10A型治療之病症或病況之藥物)上之用途。

本發明進而有關於藥物，特別是適於治療可藉由抑制磷酸二酯酶第10A型治療之病症或病況之藥物。該藥物包含至少一種如前述式I之化合物、或該化合物I之N-氧化物、互變異構體、或水合物或前藥、或式I化合物之醫藥上可接受的鹽或式I化合物之N-氧化物、互變異構體、水合物或前藥之醫藥上可接受的鹽。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

術語「式I之化合物」及「化合物I」係作為同義詞使用。

術語「前藥」意指經活體內代謝成本發明化合物I之化合物。前藥之典型實例述於C.G. Wermuth(編輯): The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, 聖地亞哥, 1996年, 第671至715頁中。

該等前藥包括例如磷酸酯、胺基甲酸酯、胺基酸、酯、醯胺、肽、脲及類似。本發明情況中之適宜前藥可為例如帶有OH或NH₂基之該等化合物I之衍生物，其中該OH或NH₂基形成酯/醯胺/肽鍵，亦即，於該OH或NH₂基中之一個氫原子經C₁-C₄-烷基羰基(例如，經乙醯基、丙醯基、正丙基羰基、異丙基羰基、正丁基羰基或第三丁基羰基(新戊醯基))取代，經苯甲醯基、或經衍生自胺基酸(例如，甘胺酸、丙胺酸、絲胺酸、苯丙胺酸及類似)之醯基取代，該醯基係經胺基酸之羰基鍵聯至OH或NH₂基之氧或氮。其他適宜前藥為帶有OH-或NH₂基之化合物I之碳酸烷基羰氧基烷酯或胺基甲酸烷基羰氧基烷酯，其中OH-或NH₂基中之一個氫原子已經式-C(=O)-O-CHR^p-O-C(=O)-R^q基團置換，其中R^p與R^q彼此獨立地為C₁-C₄-烷基。該等碳酸酯及胺基甲酸酯述於例如J. Alexander、R. Cargill、S. R. Michelson、H. Schwam, J. Medicinal Chem.(1988年)，31(2)，318-322中。該等基團可接著在代謝條件下脫去及獲得化合物I。因此，該等前藥及其醫藥上可接受的鹽亦為本發明之一部分。

術語「醫藥上可接受的鹽」係指陽離子或陰離子鹽化合物，其中抗衡離子係衍生自醫藥上可接受的無毒性鹼或酸(包括無機或有機鹼及無機或有機酸)。

當在式I之化合物或其前藥、互變異構體、水合物或N-氧化物為酸性時，可自醫藥上可接受的無毒性鹼(包括無機及有機鹼)製得鹽。衍生自無機鹼之鹽包括其中抗衡離子為鋁、銨、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、三價錳、二價錳、鉀、鈉、鋅離子及類似之鹽。尤佳為銨、鈣、鎂、鉀、及鈉離子。衍生自醫藥上可接受的有機無毒性鹼之鹽包括以下物質之鹽：一級、二級、及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環狀胺、及鹼性離子交換樹脂，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-

二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海巴明(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基葡糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼(theobromine)、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺(tromethamine)、及類似。

當在式I之化合物或其前藥、互變異構體、水合物或N-氧化物為鹼性時，可藉由醫藥上可接受的無毒性酸(包括無機及有機酸)製備鹽。該等酸包括乙酸、三氟乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸、及類似。尤佳為檸檬酸、氫溴酸、鹽酸、馬來酸、磷酸、硫酸、富馬酸、及酒石酸。應瞭解，如本文所用，所提及之式I化合物亦意欲包括醫藥上可接受的鹽。

本發明之化合物可呈非對映異構體之混合物、或兩非對映異構體中之一者係富含純非對映異構性化合物、或基本上由其組成(非對映異構性超量 $de > 90\%$)之非對映異構體之混合物形式。該等化合物較佳係呈基本上純非對映異構性化合物(非對映異構性超量 $de > 90\%$)之形式。另外，本發明之化合物I可呈對映異構體之混合物(例如，呈外消旋異構體形式)、兩對映異構體中之一者係富含純對映異構性化合物、或基本上由其組成(對映異構性超量 $ee > 90\%$)之對映異構體之混合物形式。然而，本發明之化合物常常易於相對於帶有基團 R^1 之碳原子之立體化學消旋化，使得常常會獲得相對於該碳原子之混合物，或相對於該C原子展現均一立體化學之化合物於生理條件下形成混合物。然而，相對於對映異構體及非對映異構體之其他立構中心及與其相關聯之出現，較佳使用純對映異構性或純非對映異構性之化合物。

本發明此外有關於如本文定義之化合物，其中式I中所顯示原子中之一或多者已由穩定同位素置換(例如，由氘置換氫、由 ^{13}C 置換 ^{12}C 、由 ^{15}N 置換 ^{14}N 、由 ^{18}O 置換 ^{16}O)或由非穩定同位素置換(例如，由 ^{11}C 置換 ^{12}C 、由 ^{15}O 置換 ^{16}O 、由 ^{18}F 置換 ^{19}F)，較佳由穩定同位素置換，或係富含該同位素超過天然水平。當然，根據本發明之化合物包含相較該天然存在更多的各自同位素且因而以任何方式存在於化合物I中。

式I之化合物及其呈固體形式之鹽可呈一種以上晶體結構(多態性)存在，及亦可呈水合物或其他溶劑合物形式。本發明包括化合物I或其鹽之任何多晶型物以及任何水合物或其他溶劑合物。

於本發明描述之文中，除非另作指明，否則術語「烷基」、「烯基」、「炔基」、「烷氧基」、「烯氧基」、「鹵烷基」、「鹵代烷氧基」、「環烷基」、「鹵化環烷基」、「環烯基」、「鹵化環烯基」、「伸烷基」、「烷二基」、「雜環基」、「雜芳基」、「芳基」及衍生自其之基團諸如「羥基烷基」、「烷氧基烷基」、「烷氧基烷氧基」、「環烷基烷基」、「鹵化環烷基烷基」及「雜芳基烷基」表示個別基團之群。非環狀基團「烷基」、「烯基」、「炔基」、「烷氧基」、「鹵烷基」、「鹵代烷氧基」、「伸烷基」、「烷二基」之群及衍生自其之基團之群分別總是包括無分支鏈及分支鏈「烷基」、「烯基」、「炔基」、「烷氧基」、「鹵烷基」、「鹵代烷氧基」、「伸烷基」及「烷二基」。

前置 $\text{C}_n\text{-C}_m$ -指明各自烴單元中之碳原子數。除非另作指明，否則氟化取代基較佳包含一至五個相同或不同氟原子。

術語「鹵素」於各情況中表示氟、溴、氯或碘，特定言之係氟、氯或溴。

術語「經部分或完全鹵化」表示至少於各自部分之例如1、2、3、4、5或6個氫原子或所有氫原子上經鹵原子(特定言之經氟原子)置

換。

其他含義之實例為：

烷基、及例如在烷基羰基、烷基硫基、烷基磺醯基、烷基硫基烷基及烷基硫基烷氧基中之烷基部分：包含一或多個C原子(例如，1至10個、1至8個、1至6個或1至4個碳原子)之飽和、直鏈或分支鏈烴基。C₁-C₄-烷基之實例為甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、正丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基及1,1-二甲基乙基。C₁-C₆-烷基除針對C₁-C₄-烷基所提及之彼等外為正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基及1-乙基-2-甲基丙基。C₁-C₈-烷基或C₂-C₁₀-烷基之實例除針對C₁-C₆-烷基所提及之彼等外為正庚基、1-甲基己基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、1-乙基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、1-甲基辛基、2-甲基庚基、1-乙基己基、2-乙基己基、1,2-二甲基己基及1-丙基戊基、2-丙基苯基。

鹵烷基、及例如在鹵烷基磺醯基中之鹵烷基部分：如前述通常包含1至4個C原子、特定言之1或2個C原子之烷基(C₁-C₂-氟烷基)，其氫原子係部分或完全經鹵原子(特定言之經氟原子)置換，諸如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、2-氟-1-甲基乙基、2,2-二氟-1-甲基乙基、2,2-三氟-1-甲基乙基、2-氟丙基、3-氟丙基、2,2-二氟丙基、2,3-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、2,3,3,3-五氟丙基、七氟丙基、1-(氟甲基)-2-氟乙基、4-氟丁基、及九氟丁基。

環烷基、及例如在環烷氧基、環烷基-C₁-C₄-烷基或環烷基-C₁-C₄-烷氧基中之環烷基部分：包含三個或更多個C原子(例如，3、4、5、6、7或8個碳環成員)之單環飽和烴基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

鹵化環烷基、及例如在鹵化環烷氧基或鹵化環烷基-C₁-C₄-烷基中之鹵化環烷基部分：包含三個或更多個C原子(例如，3、4、5、6、7或8個碳環成員)之單環飽和烴基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，其中至少一個(例如，1、2、3、4、5或6個)或所有氫原子經鹵原子(特定言之經氟原子)置換，實例包括1-氟環丙基、2-氟環丙基、2,2-二氟環丙基、1,2-二氟環丙基、2,3-二氟環丙基等等。

環烯基：包含5個或更多個C原子(例如，5、6、7或8個碳環成員)之單不飽和單環烴基，諸如1-環戊烯-1-基、3-環戊烯-1-基、4-環戊烯-1-基、1-環己烯-1-基、3-環己烯-1-基、4-環己烯-1-基、1-環庚烯-1-基、3-環庚烯-1-基、4-環庚烯-1-基、5-環庚烯-1-基、1-環辛烯-1-基、2-環辛烯-1-基、3-環辛烯-1-基、4-環辛烯-1-基及5-環辛烯-1-基。

環烷基烷基：經伸烷基(特定言之經亞甲基、1,1-伸乙基或1,2-伸乙基)鍵聯之如上定義之環烷基，例如環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、1-環丙基乙基、1-環丁基乙基、1-環戊基乙基、1-環己基乙基、2-環丙基乙基、2-環丁基乙基、2-環戊基乙基或2-環己基乙基。

鹵化環烷基烷基：經伸烷基(特定言之經亞甲基、1,1-伸乙基或1,2-伸乙基)鍵聯之如上定義之鹵化(特定言之氟化)環烷基，例如1-氟環丙基甲基、2-氟環丙基甲基、2,2-二氟環丙基甲基、1,2-二氟環丙基甲基、2,3-二氟環丙基甲基、1-(1-氟環丙基)乙基、1-(2-氟環丙基)乙基、1-(2,2-二氟環丙基)乙基、1-(1,2-二氟環丙基)乙基、1-(2,3-二

氟環丙基)乙基、2-(1-氟環丙基)乙基、2-(2-氟環丙基)乙基、2-(2,2-二氟環丙基)乙基、2-(1,2-二氟環丙基)乙基或2-(2,3-二氟環丙基)乙基。

烯基、及例如在烯氧基中之烯基部分：包含兩個或更多個C原子(例如，2至8個，特定言之2至4個碳原子)及在任何位置中之一個C=C-雙鍵之單不飽和、直鏈或分支鏈烴基，例如C₂-C₄-烯基，諸如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基及2-甲基-2-丙烯基。

炔基、及例如在炔氧基中之炔基部分：包含兩個或更多個C原子(例如(諸如)2至8個，特定言之2至6個碳原子)及在任何位置中之一個C≡C-三鍵之單不飽和、直鏈或分支鏈烴基，例如C₂-C₄-炔基，諸如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-甲基-2-丁炔基及2-甲基-3-丁炔基。

烷氧基或例如在烷氧基烷基及烷氧基烷氧基中之烷氧基部分：

較佳包含1至4個C原子之如上所定義之烷基，其係經O原子連接至分子其餘部分：例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基或1,1-二甲基乙氧基。

鹵代烷氧基：如上所述之烷氧基，其中該等基團中之氫原子係部分或完全經鹵原子(特定言之氟原子)置換，亦即，例如C₁-C₄-氟烷氧基，特定言之C₁-C₂-氟烷氧基，諸如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、2-氟丙氧基、3-氟丙氧基、2,2-二氟丙氧基、2,3-二氟丙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、2,2,3,3,3-五氟丙氧基、七氟丙氧基、1-(氟甲基)-2-氟乙氧基，特定言之氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、或2,2,2-三氟乙氧基。

烴烷基：通常包含1至4個C原子之烷基，其中一個氫原子係經

OH基置換。其實例為 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 、1-羥乙基、2-羥乙基、1-羥丙基、2-羥丙基、1-甲基-1-羥乙基、1-甲基-2-羥乙基、3-羥丙基、2-羥丁基、3-羥丁基、4-羥丁基、1-甲基-2-羥丙基、1,1-二甲基-2-羥乙基、1-甲基-1-羥丙基等等。

烷氧基烷基：通常包含1至4個C原子之烷基，其中一個氫原子係經通常包含1至4個C原子之烷氧基置換。其實例為 $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$ 、正丙氧基甲基、 $\text{CH}_2\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、正丁氧基甲基、(1-甲基丙氧基)甲基、(2-甲基丙氧基)甲基、 $\text{CH}_2\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$ 、2-(甲氧基)乙基、2-(乙氧基)乙基、2-(正丙氧基)乙基、2-(1-甲基乙氧基)乙基、2-(正丁氧基)乙基、2-(1-甲基丙氧基)乙基、2-(2-甲基丙氧基)乙基、2-(1,1-二甲基乙氧基)乙基、2-(甲氧基)丙基、2-(乙氧基)丙基、2-(正丙氧基)丙基、2-(1-甲基乙氧基)丙基、2-(正丁氧基)丙基、2-(1-甲基丙氧基)丙基、2-(2-甲基丙氧基)丙基、2-(1,1-二甲基乙氧基)丙基、3-(甲氧基)丙基、3-(乙氧基)丙基、3-(正丙氧基)丙基、3-(1-甲基乙氧基)丙基、3-(正丁氧基)丙基、3-(1-甲基丙氧基)丙基、3-(2-甲基丙氧基)丙基、3-(1,1-二甲基乙氧基)丙基、2-(甲氧基)丁基、2-(乙氧基)丁基、2-(正丙氧基)丁基、2-(1-甲基乙氧基)丁基、2-(正丁氧基)丁基、2-(1-甲基丙氧基)丁基、2-(2-甲基丙氧基)丁基、2-(1,1-二甲基乙氧基)丁基、3-(甲氧基)丁基、3-(乙氧基)丁基、3-(正丙氧基)丁基、3-(1-甲基乙氧基)丁基、3-(正丁氧基)丁基、3-(1-甲基丙氧基)丁基、3-(2-甲基丙氧基)丁基、3-(1,1-二甲基乙氧基)丁基、4-(甲氧基)丁基、4-(乙氧基)丁基、4-(正丙氧基)丁基、4-(1-甲基乙氧基)丁基、4-(正丁氧基)丁基、4-(1-甲基丙氧基)丁基、4-(2-甲基丙氧基)丁基、4-(1,1-二甲基乙氧基)丁基等等。

烷氧基烷氧基：通常於烷氧基及烷基部分二者中包含1至4個C原子之如上所定義之烷氧基烷基，其經O原子與分子其餘部分連接：其

實例為 $\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$ 、正丙氧基甲氧基、 $\text{OCH}_2\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、正丁氧基甲氧基、(1-甲基丙氧基)甲氧基、(2-甲基丙氧基)甲氧基、 $\text{OCH}_2\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$ 、2-(甲氧基)乙氧基、2-(乙氧基)乙氧基、2-(正丙氧基)乙氧基、2-(1-甲基乙氧基)乙氧基、2-(正丁氧基)乙氧基、2-(1-甲基丙氧基)乙氧基、2-(2-甲基丙氧基)乙氧基、2-(1,1-二甲基乙氧基)乙氧基等等。

「伸烷基」或「烷二基」，分別為：通常包含1至4個碳原子之飽和烴鏈，諸如亞甲基($-\text{CH}_2-$)、1,2-伸乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,1-乙二基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,2-丙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基、1,2-丁二基、1,3-丁二基、1-甲基-1,2-丙二基、2-甲基-1,3-丙二基、1-甲基-1,1-乙二基、1-甲基-1,2-丙二基等等。

芳基：包含至少一個(例如，1、2或3個)稠合苯基環、或一或兩個稠合苯基環及一或兩個稠合飽和碳環之單環或稠合雙-或三環碳環基，實例為苯基、萘基、蒽基、二氫茚基、及茚基。

雜環基：可為飽和或部分不飽和及可為通常包含3、4、5、6、7或8個環原子之單環雜環基或通常包含7、8、9或10個環原子之雜二環基之雜環基，其中該等環原子中除了作為環成員之碳原子之外之通常1、2、3或4個(特定言之1、2或3個)環原子為雜原子，諸如N、S或O、或雜原子基，諸如 $\text{S}(=\text{O})$ 或 $\text{S}(=\text{O})_2$ 。

飽和雜單環之實例特定言之為：

- 通常包含3、4、5、6或7個環原子之飽和雜單環基團，其中該等環原子中除了作為環成員之碳原子之外之通常1、2或3個環原子為雜原子，諸如N、S或O。其等包括(例如)：

C鍵結之3-或4員飽和環，諸如：

2-環氧乙基、2-氧雜環丁基、3-氧雜環丁基、2-氮雜環丙基、3-硫雜環丁基、1-氮雜環丁基、2-氮雜環丁基。

C-鍵結之5員飽和環，諸如：

四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基、四氫吡咯-2-基、四氫吡咯-3-基、四氫吡啶-3-基、四氫吡啶-4-基、四氫異噁唑-3-基、四氫異噁唑-4-基、四氫異噁唑-5-基、1,2-氧硫雜環戊烷-3-基、1,2-氧硫雜環戊烷-4-基、1,2-氧硫雜環戊烷-5-基、四氫異噻唑-3-基、四氫異噻唑-4-基、四氫異噻唑-5-基、1,2-二硫雜環戊烷-3-基、1,2-二硫雜環戊烷-4-基、四氫咪唑-2-基、四氫咪唑-4-基、四氫噁唑-2-基、四氫噁唑-4-基、四氫噁唑-5-基、四氫噻唑-2-基、四氫噻唑-4-基、四氫噻唑-5-基、1,3-二氧雜環戊烷-2-基、1,3-二氧雜環戊烷-4-基、1,3-氧硫雜環戊烷-2-基、1,3-氧硫雜環戊烷-4-基、1,3-氧硫雜環戊烷-5-基、1,3-二硫雜環戊烷-2-基、1,3-二硫雜環戊烷-4-基、1,3,2-二氧硫雜環戊烷-4-基。

C-鍵結之6員飽和環，諸如：

四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、四氫硫基哌喃-2-基、四氫硫基哌喃-3-基、四氫硫基哌喃-4-基、1,3-二噁烷-2-基、1,3-二噁烷-4-基、1,3-二噁烷-5-基、1,4-二噁烷-2-基、1,3-二噻烷-2-基、1,3-二噻烷-4-基、1,3-二噻烷-5-基、1,4-二噻烷-2-基、1,3-氧硫雜環己烷-2-基、1,3-氧硫雜環己烷-4-基、1,3-氧硫雜環己烷-5-基、1,3-氧硫雜環己烷-6-基、1,4-氧硫雜環己烷-2-基、1,4-氧硫雜環己烷-3-基、1,2-二噻烷-3-基、1,2-二噻烷-4-基、六氫嘧啶-2-基、六氫嘧啶-4-基、六氫嘧啶-5-基、六氫吡嗪-2-基、六氫嗒吡-3-基、六氫嗒吡-4-基、四氫-1,3-噁嗪-2-基、四氫-1,3-噁嗪-4-基、四氫-1,3-噁嗪-5-基、四氫-1,3-噁嗪-6-基、四氫-1,3-噻嗪-2-基、四氫-1,3-噻嗪-4-基、四氫-1,3-噻嗪-5-基、四氫-1,3-噻嗪-6-基、四氫-1,4-噻嗪-2-基、四氫-1,4-噻嗪-3-基、四氫-1,4-噁嗪-2-基、四氫-1,4-噁嗪-3-基、四氫-1,2-噁嗪-3-基、四氫-1,2-噁嗪-4-

基、四氫-1,2-噁嗪-5-基、四氫-1,2-噁嗪-6-基。

N-鍵結之5員飽和環，諸如：

四氫吡咯-1-基、四氫吡唑-1-基、四氫異噁唑-2-基、四氫異噻唑-2-基、四氫咪唑-1-基、四氫噁唑-3-基、四氫噻唑-3-基。

N-鍵結之6員飽和環，諸如：

哌啶-1-基、六氫嘧啶-1-基、六氫吡嗪-1-基、六氫嗒咭-1-基、四氫-1,3-噁嗪-3-基、四氫-1,3-噻嗪-3-基、四氫-1,4-噻嗪-4-基、四氫-1,4-噁嗪-4-基、四氫-1,2-噁嗪-2-基。

- 通常包含4、5、6或7個環原子之不飽和雜單環基團，其中該等環原子中除了作為環成員之碳原子之外之通常1、2或3個環原子為雜原子，諸如N、S或O。其等包括(例如)：

C-鍵結之5員部分不飽和環，諸如：

2,3-二氫呋喃-2-基、2,3-二氫呋喃-3-基、2,5-二氫呋喃-2-基、2,5-二氫呋喃-3-基、4,5-二氫呋喃-2-基、4,5-二氫呋喃-3-基、2,3-二氫噻吩-2-基、2,3-二氫噻吩-3-基、2,5-二氫噻吩-2-基、2,5-二氫噻吩-3-基、4,5-二氫噻吩-2-基、4,5-二氫噻吩-3-基、2,3-二氫-1H-吡咯-2-基、2,3-二氫-1H-吡咯-3-基、2,5-二氫-1H-吡咯-2-基、2,5-二氫-1H-吡咯-3-基、4,5-二氫-1H-吡咯-2-基、4,5-二氫-1H-吡咯-3-基、3,4-二氫-2H-吡咯-2-基、3,4-二氫-2H-吡咯-3-基、3,4-二氫-5H-吡咯-2-基、3,4-二氫-5H-吡咯-3-基、4,5-二氫-1H-吡唑-3-基、4,5-二氫-1H-吡唑-4-基、4,5-二氫-1H-吡唑-5-基、2,5-二氫-1H-吡唑-3-基、2,5-二氫-1H-吡唑-4-基、2,5-二氫-1H-吡唑-5-基、4,5-二氫異噁唑-3-基、4,5-二氫異噁唑-4-基、4,5-二氫異噁唑-5-基、2,5-二氫異噁唑-3-基、2,5-二氫異噁唑-4-基、2,5-二氫異噁唑-5-基、2,3-二氫異噁唑-3-基、2,3-二氫異噁唑-4-基、2,3-二氫異噁唑-5-基、4,5-二氫異噻唑-3-基、4,5-二氫異噻唑-4-基、4,5-二氫異噻唑-5-基、2,5-二氫異噻唑-3-基、2,5-二氫異

噻唑-4-基、2,5-二氫異噻唑-5-基、2,3-二氫異噻唑-3-基、2,3-二氫異噻唑-4-基、2,3-二氫異噻唑-5-基、4,5-二氫-1H-咪唑-2-基、4,5-二氫-1H-咪唑-4-基、4,5-二氫-1H-咪唑-5-基、2,5-二氫-1H-咪唑-2-基、2,5-二氫-1H-咪唑-4-基、2,5-二氫-1H-咪唑-5-基、2,3-二氫-1H-咪唑-2-基、2,3-二氫-1H-咪唑-4-基、4,5-二氫噁唑-2-基、4,5-二氫噁唑-4-基、4,5-二氫噁唑-5-基、2,5-二氫噁唑-2-基、2,5-二氫噁唑-4-基、2,5-二氫噁唑-5-基、2,3-二氫噁唑-2-基、2,3-二氫噁唑-4-基、2,3-二氫噁唑-5-基、4,5-二氫噻唑-2-基、4,5-二氫噻唑-4-基、4,5-二氫噻唑-5-基、2,5-二氫噻唑-2-基、2,5-二氫噻唑-4-基、2,5-二氫噻唑-5-基、2,3-二氫噻唑-2-基、2,3-二氫噻唑-4-基、2,3-二氫噻唑-5-基、1,3-二氧雜環戊烯-2-基、1,3-二氧雜環戊烯-4-基、1,3-二硫醇-2-基、1,3-二硫醇-4-基、1,3-氧雜硫醇-2-基、1,3-氧雜硫醇-4-基、1,3-氧雜硫醇-5-基。

C-鍵結之6員部分不飽和環，諸如：

2H-3,4-二氫哌喃-6-基、2H-3,4-二氫哌喃-5-基、2H-3,4-二氫哌喃-4-基、2H-3,4-二氫哌喃-3-基、2H-3,4-二氫哌喃-2-基、2H-3,4-二氫噻喃-6-基、2H-3,4-二氫噻喃-5-基、2H-3,4-二氫噻喃-4-基、2H-3,4-二氫噻喃-3-基、2H-3,4-二氫噻喃-2-基、1,2,3,4-四氫吡啶-6-基、1,2,3,4-四氫吡啶-5-基、1,2,3,4-四氫吡啶-4-基、1,2,3,4-四氫吡啶-3-基、1,2,3,4-四氫吡啶-2-基、2H-5,6-二氫哌喃-2-基、2H-5,6-二氫哌喃-3-基、2H-5,6-二氫哌喃-4-基、2H-5,6-二氫哌喃-5-基、2H-5,6-二氫哌喃-6-基、2H-5,6-二氫噻喃-2-基、2H-5,6-二氫噻喃-3-基、2H-5,6-二氫噻喃-4-基、2H-5,6-二氫噻喃-5-基、2H-5,6-二氫噻喃-6-基、1,2,5,6-四氫吡啶-2-基、1,2,5,6-四氫吡啶-3-基、1,2,5,6-四氫吡啶-4-基、1,2,5,6-四氫吡啶-5-基、1,2,5,6-四氫吡啶-6-基、2,3,4,5-四氫吡啶-2-基、2,3,4,5-四氫吡啶-3-基、2,3,4,5-四氫吡啶-4-基、2,3,4,5-四

氫吡啶-5-基、2,3,4,5-四氫吡啶-6-基、4H-哌喃-2-基、4H-哌喃-3-基、4H-哌喃-4-基、4H-噻喃-2-基、4H-噻喃-3-基、4H-噻喃-4-基、1,4-二氫吡啶-2-基、1,4-二氫吡啶-3-基、1,4-二氫吡啶-4-基、2H-哌喃-2-基、2H-哌喃-3-基、2H-哌喃-4-基、2H-哌喃-5-基、2H-哌喃-6-基、2H-噻喃-2-基、2H-噻喃-3-基、2H-噻喃-4-基、2H-噻喃-5-基、2H-噻喃-6-基、1,2-二氫吡啶-2-基、1,2-二氫吡啶-3-基、1,2-二氫吡啶-4-基、1,2-二氫吡啶-5-基、1,2-二氫吡啶-6-基、3,4-二氫吡啶-2-基、3,4-二氫吡啶-3-基、3,4-二氫吡啶-4-基、3,4-二氫吡啶-5-基、3,4-二氫吡啶-6-基、2,5-二氫吡啶-2-基、2,5-二氫吡啶-3-基、2,5-二氫吡啶-4-基、2,5-二氫吡啶-5-基、2,5-二氫吡啶-6-基、2,3-二氫吡啶-2-基、2,3-二氫吡啶-3-基、2,3-二氫吡啶-4-基、2,3-二氫吡啶-5-基、2,3-二氫吡啶-6-基、2H-5,6-二氫-1,2-噁嗪-3-基、2H-5,6-二氫-1,2-噁嗪-4-基、2H-5,6-二氫-1,2-噁嗪-5-基、2H-5,6-二氫-1,2-噁嗪-6-基、2H-5,6-二氫-1,2-噻嗪-3-基、2H-5,6-二氫-1,2-噻嗪-4-基、2H-5,6-二氫-1,2-噻嗪-5-基、2H-5,6-二氫-1,2-噻嗪-6-基、4H-5,6-二氫-1,2-噁嗪-3-基、4H-5,6-二氫-1,2-噁嗪-4-基、4H-5,6-二氫-1,2-噁嗪-5-基、4H-5,6-二氫-1,2-噁嗪-6-基、4H-5,6-二氫-1,2-噻嗪-3-基、4H-5,6-二氫-1,2-噻嗪-4-基、4H-5,6-二氫-1,2-噻嗪-5-基、4H-5,6-二氫-1,2-噻嗪-6-基、2H-3,6-二氫-1,2-噁嗪-3-基、2H-3,6-二氫-1,2-噁嗪-4-基、2H-3,6-二氫-1,2-噁嗪-5-基、2H-3,6-二氫-1,2-噁嗪-6-基、2H-3,6-二氫-1,2-噻嗪-3-基、2H-3,6-二氫-1,2-噻嗪-4-基、2H-3,6-二氫-1,2-噻嗪-5-基、2H-3,6-二氫-1,2-噻嗪-6-基、2H-3,4-二氫-1,2-噁嗪-3-基、2H-3,4-二氫-1,2-噁嗪-4-基、2H-3,4-二氫-1,2-噁嗪-5-基、2H-3,4-二氫-1,2-噁嗪-6-基、2H-3,4-二氫-1,2-噻嗪-3-基、2H-3,4-二氫-1,2-噻嗪-4-基、2H-3,4-二氫-1,2-噻嗪-5-基、2H-3,4-二氫-1,2-噻嗪-6-基、2,3,4,5-四氫嗒吡-3-基、2,3,4,5-四氫嗒吡-4-基、2,3,4,5-四氫嗒吡-5-基、2,3,4,5-四

氫嗒咩-6-基、3,4,5,6-四氫嗒咩-3-基、3,4,5,6-四氫嗒咩-4-基、1,2,5,6-四氫嗒咩-3-基、1,2,5,6-四氫嗒咩-4-基、1,2,5,6-四氫嗒咩-5-基、1,2,5,6-四氫嗒咩-6-基、1,2,3,6-四氫嗒咩-3-基、1,2,3,6-四氫嗒咩-4-基、4H-5,6-二氫-1,3-噁嗪-2-基、4H-5,6-二氫-1,3-噁嗪-4-基、4H-5,6-二氫-1,3-噁嗪-5-基、4H-5,6-二氫-1,3-噁嗪-6-基、4H-5,6-二氫-1,3-噻嗪-2-基、4H-5,6-二氫-1,3-噻嗪-4-基、4H-5,6-二氫-1,3-噻嗪-5-基、4H-5,6-二氫-1,3-噻嗪-6-基、3,4,5,6-四氫嘧啶-2-基、3,4,5,6-四氫嘧啶-4-基、3,4,5,6-四氫嘧啶-5-基、3,4,5,6-四氫嘧啶-6-基、1,2,3,4-四氫吡嗪-2-基、1,2,3,4-四氫吡嗪-5-基、1,2,3,4-四氫嘧啶-2-基、1,2,3,4-四氫嘧啶-4-基、1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基、1,2,3,4-四氫嘧啶-6-基、2,3-二氫-1,4-噻嗪-2-基、2,3-二氫-1,4-噻嗪-3-基、2,3-二氫-1,4-噻嗪-5-基、2,3-二氫-1,4-噻嗪-6-基、2H-1,3-噁嗪-2-基、2H-1,3-噁嗪-4-基、2H-1,3-噁嗪-5-基、2H-1,3-噁嗪-6-基、2H-1,3-噻嗪-2-基、2H-1,3-噻嗪-4-基、2H-1,3-噻嗪-5-基、2H-1,3-噻嗪-6-基、4H-1,3-噁嗪-2-基、4H-1,3-噁嗪-4-基、4H-1,3-噁嗪-5-基、4H-1,3-噁嗪-6-基、4H-1,3-噻嗪-2-基、4H-1,3-噻嗪-4-基、4H-1,3-噻嗪-5-基、4H-1,3-噻嗪-6-基、6H-1,3-噁嗪-2-基、6H-1,3-噁嗪-4-基、6H-1,3-噁嗪-5-基、6H-1,3-噁嗪-6-基、6H-1,3-噻嗪-2-基、6H-1,3-噻嗪-4-基、6H-1,3-噻嗪-5-基、6H-1,3-噻嗪-6-基、2H-1,4-噁嗪-2-基、2H-1,4-噁嗪-3-基、2H-1,4-噁嗪-5-基、2H-1,4-噁嗪-6-基、2H-1,4-噻嗪-2-基、2H-1,4-噻嗪-3-基、2H-1,4-噻嗪-5-基、2H-1,4-噻嗪-6-基、4H-1,4-噁嗪-2-基、4H-1,4-噁嗪-3-基、4H-1,4-噻嗪-2-基、4H-1,4-噻嗪-3-基、1,4-二氫嗒咩-3-基、1,4-二氫嗒咩-4-基、1,4-二氫嗒咩-5-基、1,4-二氫嗒咩-6-基、1,4-二氫吡嗪-2-基、1,2-二氫吡嗪-2-基、1,2-二氫吡嗪-3-基、1,2-二氫吡嗪-5-基、1,2-二氫吡嗪-6-基、1,4-二氫嘧啶-2-基、1,4-二氫嘧啶-4-基、1,4-二氫嘧啶-5-基、1,4-二氫嘧啶-6-基、3,4-二氫嘧啶-

2-基、3,4-二氫嘧啶-4-基、3,4-二氫嘧啶-5-基或3,4-二氫嘧啶-6-基。

N-鍵結之5員部分不飽和環，諸如：

2,3-二氫-1H-吡咯-1-基、2,5-二氫-1H-吡咯-1-基、4,5-二氫-1H-吡唑-1-基、2,5-二氫-1H-吡唑-1-基、2,3-二氫-1H-吡唑-1-基、2,5-二氫異噁唑-2-基、2,3-二氫異噁唑-2-基、2,5-二氫異噁唑-2-基、2,3-二氫異噁唑-2-基、4,5-二氫-1H-咪唑-1-基、2,5-二氫-1H-咪唑-1-基、2,3-二氫-1H-咪唑-1-基、2,3-二氫噁唑-3-基、2,3-二氫噁唑-3-基。

N-鍵結之6員部分不飽和環，諸如：

1,2,3,4-四氫吡啶-1-基、1,2,5,6-四氫吡啶-1-基、1,4-二氫吡啶-1-基、1,2-二氫吡啶-1-基、2H-5,6-二氫-1,2-噁嗪-2-基、2H-5,6-二氫-1,2-噁嗪-2-基、2H-3,6-二氫-1,2-噁嗪-2-基、2H-3,6-二氫-1,2-噁嗪-2-基、2H-3,4-二氫-1,2-噁嗪-2-基、2H-3,4-二氫-1,2-噁嗪-2-基、2,3,4,5-四氫嗒吡-2-基、1,2,5,6-四氫嗒吡-1-基、1,2,5,6-四氫嗒吡-2-基、1,2,3,6-四氫嗒吡-1-基、3,4,5,6-四氫嘧啶-3-基、1,2,3,4-四氫吡嗪-1-基、1,2,3,4-四氫嘧啶-1-基、1,2,3,4-四氫嘧啶-3-基、2,3-二氫-1,4-噁嗪-4-基、2H-1,2-噁嗪-2-基、2H-1,2-噁嗪-2-基、4H-1,4-噁嗪-4-基、4H-1,4-噁嗪-4-基、1,4-二氫嗒吡-1-基、1,4-二氫吡嗪-1-基、1,2-二氫吡嗪-1-基、1,4-二氫嘧啶-1-基或3,4-二氫嘧啶-3-基。

雜芳基：通常包含1、2、3或4個選自O、S及N之雜原子作為環成員之5-或6員芳族雜單環基團(亦稱為5-或6-員單環雜芳基)，及其特定言之包含1、2、3或4個氮原子或1個選自氧及硫之雜原子及若適宜除了作為環成員之碳原子之外之1或2個氮原子作為環成員，及通常包含1、2、3或4個選自O、S及N之雜原子作為環成員之8-、9-或10員芳族雜二環基團(亦稱為8-、9-或10-員二環雜芳基)，及其特定言之包含1、2、3或4個氮原子或選自氧及硫之雜原子及若適宜除了作為環成員

之碳原子之外之1或2個氮原子作為環成員：例如

包含1、2或3或4個氮原子或1個選自氧及硫之雜原子及若適宜包含1、2或3個氮原子作為環成員之C-鍵結之5員單環雜芳基，諸如：

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

包含1、2或3個氮原子作為環成員之C-鍵結之6員單環雜芳基，諸如：

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

包含1、2、3或4個氮原子作為環成員之N-鍵結之5員雜芳族基團，諸如：

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

二環8-、9-、10-員雜芳基，為包含前述5-或6員雜芳族環中之一者及另一稠合至其之芳族碳環或5-或6員雜環之雜芳基，例如：稠合苯、噻吩、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、吡啶或嘧啶環。該等二環雜芳基包括(例如)喹啉基、異喹啉基、吡啶基、吲哚基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并[b]噻唑基、苯并噁

唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基、咪唑并[2,1-b]-噻唑-6-基及1,2,4-三唑并[1,5-a]吡啶-2-基。

雜芳基烷基：經伸烷基(特定言之經亞甲基、1,1-伸乙基或1,2-伸乙基)鍵聯至分子其餘部分之如上所定義之雜芳基。

詞句「視情況經取代」於本發明情況中意指各別的部分係未經取代或包含1、2或3個(特定言之1個)選自以下之取代基：鹵素、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、OH、SH、CN、 CF_3 、O- CF_3 、COOH、O- CH_2 -COOH、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵代烷氧基、 C_1 - C_6 -烷硫基、 C_3 - C_7 -環烷基、COO- C_1 - C_6 -烷基、CONH₂、CONH- C_1 - C_6 -烷基、SO₂NH- C_1 - C_6 -烷基、CON-(C_1 - C_6 -烷基)₂、SO₂N-(C_1 - C_6 -烷基)₂、NH-SO₂- C_1 - C_6 -烷基、NH-CO- C_1 - C_6 -烷基、SO₂- C_1 - C_6 -烷基、O-苯基、O- CH_2 -苯基、CONH-苯基、SO₂NH-苯基、SO₂-苯基、NH-SO₂-苯基、NH-CO-苯基、CONH-雜芳基、SO₂NH-雜芳基、NH-SO₂-雜芳基及NH-CO-雜芳基，其中最後述及者中之雜芳基為包含1個選自O、S及N之雜原子作為環成員及視情況可選之另一個氮原子作為環成員之5-或6員雜芳基，其中最後11個述及基團中之苯基及雜芳基係未經取代或可包含1、2或3個選自鹵素、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基及 C_1 - C_4 -鹵代烷氧基之取代基。

相對於其作為PDE10A之抑制劑之用途，式I中變量X、Y、 Q^1 、 Q^2 、 R^1 及 R^2 較佳具有以下含義，其中在考慮其自身及與至少一個其他或所有式I化合物之特定實施例組合下，其等表示：

於特定實施例組中，X、 Q^1 及 Q^2 中之一者為N，亦即，部分- Q^1 -X- Q^2 -形成下式之鏈： $-N=C(R^3)-O-$ 、 $-N=C(R^3)-S-$ 、 $-C(R^4)=N-O-$ 、 $-C(R^4)=N-S-$ 、 $-O-C(R^3)=N-$ 、 $-S-C(R^3)=N-$ 、 $-O-N=C(R^3)-$ 及 $-S-N=C(R^3)-$ ，其中左側原子或原子群對應於 Q^1 。

特定言之，X為C-R³或N，Q²為S或O及Q¹為C-R⁴或N及Q¹經雙鍵與X連接而Q¹經單鍵與X連接。

一特定實施例組係關於式I之化合物，其中X為C-R³或N，Q²為S或O及Q¹為C-R⁴或N及Q¹經雙鍵與X連接而Q²經單鍵與X連接及X及Q¹中之一者為N，亦即，部分-Q¹-X-Q²-形成下式之鏈：-N=C(R³)-O-、-N=C(R³)-S-、-C(R⁴)=N-O-或-C(R⁴)=N-S-，其中左側原子或原子群對應於Q¹。

一特定實施例組1係關於式I之化合物，其中Q¹為N及X為C-R³。

另一特定實施例組2係關於式I之化合物，其中Q²為N及X為C-R³。

另一特定實施例組3係關於式I之化合物，其中Q¹為C-R⁴及X為N。

另一特定實施例組4係關於式I之化合物，其中Q²為C-R⁴及X為N。

一特殊實施例組1a係關於式I之化合物，其中Q¹為N，Q²為O及X為C-R³。

另一特殊實施例組2a係關於式I之化合物，其中Q²為N，Q¹為O及X為C-R³。

另一特殊實施例組3a係關於式I之化合物，其中Q¹為C-R⁴，Q²為S及X為N。

另一特殊實施例組4a係關於式I之化合物，其中Q²為C-R⁴，Q²為S及X為N。

另一特殊實施例組1b係關於式I之化合物，其中Q¹為N，Q²為O及X為C-R³。

另一特殊實施例組2b係關於式I之化合物，其中Q²為N，Q¹為O及X為C-R³。

另一特殊實施例組3b係關於式I之化合物，其中 Q^1 為N， Q^2 為S及X為 $C-R^3$ 。

另一特殊實施例組4b係關於式I之化合物，其中 Q^2 為N， Q^1 為S及X為 $C-R^3$ 。

特定實施例組係關於式I之化合物，其中Y為 $C-R^5$ 。

其他特定實施例組係關於式I之化合物，其中Y為N。

一特定實施例組1.1係關於式I之化合物，其中 Q^1 為N，X為 $C-R^3$ 及Y為 $C-R^5$ 。

另一特定實施例組1.2係關於式I之化合物，其中 Q^1 為N，X為 $C-R^3$ 及Y為N。

一特定實施例組2.1係關於式I之化合物，其中 Q^2 為N，X為 $C-R^3$ 及Y為 $C-R^5$ 。

一特定實施例組2.2係關於式I之化合物，其中 Q^2 為N，X為 $C-R^3$ 及Y為N。

另一特定實施例組3.1係關於式I之化合物，其中 Q^1 為 $C-R^4$ ，X為N及Y為 $C-R^5$ 。

另一特定實施例組3.2係關於式I之化合物，其中 Q^1 為 $C-R^4$ ，X為N及Y為N。

另一特定實施例組4.1係關於式I之化合物，其中 Q^2 為 $C-R^4$ ，X為N及Y為 $C-R^5$ 。

另一特定實施例組4.2係關於式I之化合物，其中 Q^2 為 $C-R^4$ ，X為N及Y為N。

一特殊實施例組1a.1係關於式I之化合物，其中 Q^1 為N， Q^2 為O，X為 $C-R^3$ 及Y為 $C-R^5$ 。

另一特殊實施例組1a.2係關於式I之化合物，其中 Q^1 為N， Q^2 為O，X為 $C-R^3$ 及Y為N。

另一特殊實施例組2a.1係關於式I之化合物，其中 Q^2 為N， Q^1 為O，X為 $C-R^3$ 及Y為 $C-R^5$ 。

另一特殊實施例組2a.2係關於式I之化合物，其中 Q^2 為N， Q^1 為O，X為 $C-R^3$ 及Y為N。

另一特殊實施例組3a.1係關於式I之化合物，其中 Q^1 為 $C-R^4$ ， Q^2 為S，X為N及Y為 $C-R^5$ 。

另一特殊實施例組3a.2係關於式I之化合物，其中 Q^1 為 $C-R^4$ ， Q^2 為S，X為N及Y為N。

另一特殊實施例組4a.1係關於式I之化合物，其中 Q^2 為 $C-R^4$ ， Q^1 為S，X為N及Y為 $C-R^5$ 。

另一特殊實施例組4a.2係關於式I之化合物，其中 Q^2 為 $C-R^4$ ， Q^1 為S，X為N及Y為N。

另一特殊實施例組1b.1係關於式I之化合物，其中 Q^1 為N， Q^2 為O，X為 $C-R^3$ 及Y為 $C-R^5$ 。

另一特殊實施例組1b.2係關於式I之化合物，其中 Q^1 為N， Q^2 為O，X為 $C-R^3$ 及Y為N。

另一特殊實施例組2b.1係關於式I之化合物，其中 Q^2 為N， Q^1 為O，X為 $C-R^3$ 及Y為 $C-R^5$ 。

另一特殊實施例組2b.2係關於式I之化合物，其中 Q^2 為N， Q^1 為O，X為 $C-R^3$ 及Y為N。

另一特殊實施例組3b.1係關於式I之化合物，其中 Q^1 為N， Q^2 為S，X為 $C-R^3$ 及Y為 $C-R^5$ 。

另一特殊實施例組3b.2係關於式I之化合物，其中 Q^1 為N， Q^2 為S，X為 $C-R^3$ 及Y為N。

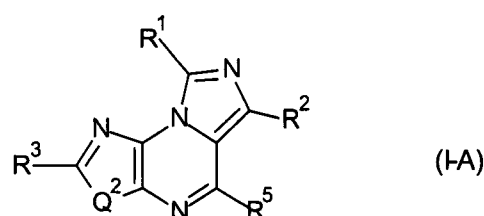
另一特殊實施例組4b.1係關於式I之化合物，其中 Q^2 為N， Q^1 為S，X為 $C-R^3$ 及Y為 $C-R^5$ 。

另一特殊實施例組4b.2係關於式I之化合物，其中 Q^2 為N， Q^1 為S，X為C- R^3 及Y為N。

在該等特定及特殊實施例組中，尤佳為其中 Q^1 為N及X為C- R^3 之實施例。

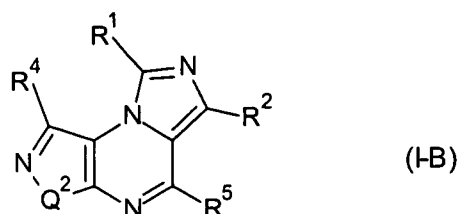
在該等特定及特殊實施例組中，尤佳為其中 Q^1 為C- R^4 及X為N之實施例。

本發明化合物之一極特殊實施例為下式I-A之其等、其N-氧化物、互變異構體、前藥及醫藥上可接受的鹽，



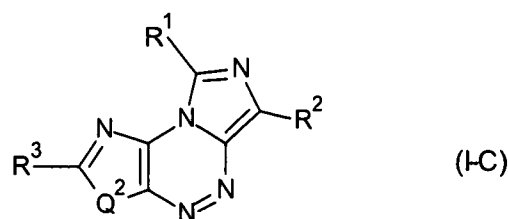
其中 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^5 係如本文所定義。

本發明化合物之另一極特殊實施例為下式I-B之其等、其N-氧化物、互變異構體、前藥及醫藥上可接受的鹽，



其中 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 及 R^5 係如本文所定義。

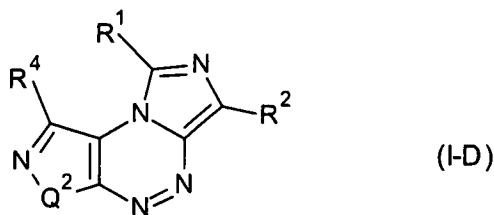
本發明化合物之另一極特殊實施例為下式I-C之其等、其N-氧化物、互變異構體、前藥及醫藥上可接受的鹽，



其中 Q^2 、 R^1 、 R^2 及 R^3 係如本文所定義。

本發明化合物之另一極特殊實施例為下式I-D之其等、其N-氧化

物、互變異構體、前藥及醫藥上可接受的鹽，



其中 Q^2 、 R^1 、 R^2 及 R^4 係如本文所定義。

較佳地，式I、I-A、I-B、I-C及I-D中之 R^1 不為氫。於一特定實施例組中，式I、I-A、I-B、I-C及I-D中之變量 R^1 為基團 R^{11} 或部分 Z^1 - Ar^1 ，其中 R^{11} 、 Z^1 及 Ar^1 係如上所定義。

於該特定實施例組中，變量 R^{11} 特定言之係選自由以下組成之群：三- C_1 - C_4 -烷基矽烷基、 C_1 - C_8 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基及 C_3 - C_8 -環烷基- C_1 - C_4 -烷基(其中前述3個取代基可未經取代、經部分或完全氟化或帶有1、2或3個基團 R^y)，及C-鍵結之5-至8員雜環基(其為飽和及包含1或2個雜原子作為環成員之部分，該等雜原子部分係選自由O、S、 SO_2 及N- R^x 組成之群，其中雜環基係未經取代或帶有1、2、3或4個基團 R^{yy})。

於該情況中， R^y 特定言之係選自由OH、CN、 C_1 - C_4 -烷氧基(尤其係甲氧基)、及 C_1 - C_4 -羥基烷氧基(尤其係2-羥基乙氧基)組成之群。於該情況中， R^x 特定言之係選自由氫及 C_1 - C_4 -烷基(尤其係甲基)組成之群。

於該情況中， R^{yy} 特定言之係選自由以下組成之群：鹵素(尤其係氟)、 C_1 - C_4 -烷基(尤其係甲基)、 C_1 - C_4 -烷氧基(尤其係甲氧基)、 C_1 - C_2 -氟烷基(諸如二氟甲基或三氟甲基)、及 C_1 - C_2 -氟烷氧基(諸如二氟甲氧基或三氟甲氧基)。

於該特定實施例組中，變量 R^{11} 尤其係選自由以下組成之群： C_1 - C_8 -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基(諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基)及 C_3 -

C₈-環烷基-C₁-C₄-烷基(諸如環丙基甲基、環丁基甲基及環戊基甲基)及環己基，其中前述基團中之環烷基部分係未經取代或帶有1、2或3個選自氟及甲基之基團。

於該特定實施例組中，變量Z¹特定言之係選自單鍵、O、CH₂、CH₂CH₂、CH₂O及OCH₂，尤其地，Z¹為單鍵。

於該特定實施例組中，變量Ar¹特定言之係選自苯基及包含一個選自O、S及N之雜原子作為環成員、及視情況之另一個氮原子作為環成員之5-或6員雜芳基，其中苯基及5-或6員雜芳基係未經取代或帶有1、2、3或4個相同或不同取代基R^{Ar}。於該特定實施例組中，變量Ar¹尤其係選自由以下組成之群：苯基、噻吩基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基及吡啶基，其中苯基、噻吩基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基及吡啶基係未經取代或帶有1、2、3或4個相同或不同取代基R^{Ar}。

於該特殊實施例組中，式I、I-A、I-B、I-C及I-D中之變量R¹為基團Ar¹，亦即，Z¹為單鍵。於該特殊實施例組中，Ar¹特定言之係選自苯基及包含一個選自O、S及N之雜原子作為環成員、及視情況之另一個氮原子作為環成員之5-或6員雜芳基，其中苯基及5-或6員雜芳基係未經取代或帶有1、2、3或4個相同或不同取代基R^{Ar}。於該特殊實施例組中，變量Ar¹尤其係選自由以下組成之群：苯基、噻吩基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基、1,2,4-噁二唑基及吡啶基，其中苯基、噻吩基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基、1,2,4-噁二唑基及吡啶基係未經取代或帶有1、2、3或4個相同或不同取代基R^{Ar}。

於該情況中，R^{Ar}較佳係選自由以下組成之群：鹵素、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-鹵烷基、OH、SH、CN、CF₃、O-CF₃、COOH、O-CH₂-COOH、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₄-鹵代烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、C₃-C₇-環烷基、COO-C₁-C₆-烷基、CONH₂、CONH-C₁-C₆-烷基、SO₂NH-C₁-C₆-烷基、CON-(C₁-C₆-烷基)₂、SO₂N-(C₁-C₆-烷基)₂、NH-SO₂-C₁-C₄-烷

基、NH-SO₂-C₁-C₄-鹵烷基、NH-CO-C₁-C₄-烷基、NH-CO-C₁-C₄-鹵烷基、SO₂-C₁-C₄-烷基、SO₂-C₁-C₆-鹵烷基、苯基、O-苯基、O-CH₂-苯基、CONH-苯基、SO₂NH-苯基、SO₂-苯基、NH-SO₂-苯基、NH-CO-苯基、CONH-雜芳基、SO₂NH-雜芳基、NH-SO₂-雜芳基及NH-CO-雜芳基，其中最後述及基團中之雜芳基為包含一個選自O、S及N之雜原子作為環成員及視情況另一個氮原子作為環成員之5-或6員雜芳基，其中最後述及11個基團中之苯基及雜芳基係未經取代或可包含1、2或3個選自鹵素、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-鹵烷基、C₁-C₄-烷氧基及C₁-C₄-鹵代烷氧基之取代基。於該情況中，R^{Ar}較佳係選自由以下組成之群：鹵素(尤其係氟或氯)、C₁-C₄-烷基(尤其係甲基)、C₁-C₄-烷氧基(尤其係甲氧基)、C₁-C₂-氟烷基(諸如二氟甲基或三氟甲基)、及C₁-C₂-氟烷氧基(諸如二氟甲氧基或三氟甲氧基)。

於另一特定實施例組中，式I、I-A、I-B、I-C及I-D中之變量R¹為CN或部分Y¹-NR¹⁷R¹⁸，其中R¹⁷、R¹⁸及Y¹係如本文所定義。特定言之，Y¹為C=O。

較佳地，式I、I-A、I-B、I-C及I-D中之R²不為氫。於特定實施例組中，式I、I-A、I-B、I-C及I-D中之變量R²為基團R²¹，其中R²¹係如以上所定義。特定言之，R²(以及R²¹類似)係選自由以下組成之群：三甲基矽烷基、C₁-C₈-烷基、C₃-C₈-環烷基及C₃-C₈-環烷基-C₁-C₄-烷基，其中最後三個述及基團可未經取代、經部分或完全鹵化或其中C₃-C₈-環烷基可帶有1、2或3個基團R^{y'}，其中R^{y'}具有針對於R^y所指定含義中之一種含義，及其中R^{y'}特定言之係選自由以下組成之群：鹵素(尤其係氟)、C₁-C₄-烷基(尤其係甲基)、C₁-C₄-烷氧基(尤其係甲氧基)、C₁-C₂-氟烷基(尤其係二氟甲基或三氟甲基)、C₁-C₂-氟烷氧基(尤其係二氟甲氧基或三氟甲氧基)，及其中R^{y'}尤其係甲基。於該特定實施例組中，R²更特定言之為C₁-C₄-烷基(諸如甲基或乙基)、C₁-C₂-烷氧

基- C_1 - C_2 -烷基(諸如甲氧基甲基)、 C_1 - C_2 -烷胺基- C_1 - C_2 -烷基(諸如甲胺基甲基)、或 C_1 - C_2 -氟烷基(尤其係二氟甲基或三氟甲基)。 R^2 尤其係甲基。

於一實施例中，式I、I-A、I-B、I-C及I-D中之 R^2 係不同於基團 Z^2 - Ar^2 。

於另一實施例中，式I、I-A、I-B、I-C及I-D中之 R^2 為基團 Z^2 - Ar^2 。於本實施例中， Z^2 特定言之為單鍵。於該特殊實施例組中， Ar^2 特定言之係選自苯基及包含一個選自O、S及N之雜原子作為環成員、及視情況另一個氮原子作為環成員之5-或6員雜芳基，其中苯基及5-或6員雜芳基係未經取代或帶有1、2、3或4個相同或不同取代基 R^{Ar} 。於該特殊實施例組中，變量 Ar^2 尤其係選自由以下組成之群：苯基、噻吩基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基及吡啶基，其中苯基、噻吩基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基及吡啶基係未經取代或帶有1、2、3或4個相同或不同取代基 R^{Ar} 。至於 R^{Ar} 之較佳含義，可參考以上在 Ar^1 情況中所指定之 R^{Ar} 之較佳及特定含義。

於式I之化合物(其中X為 $C-R^3$)以及式I-A及I-C之化合物中，變量 R^3 特定言之為氫、鹵素(尤其係氟)、或基團 OR^{32} ，其中 R^{32} 係如以上所定義，及其中 R^{32} 特定言之為 C_1 - C_4 -烷基(諸如甲基)、或 C_1 - C_4 -鹵烷基(尤其係 C_1 - C_2 -氟烷基，諸如二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基或2,2,2-三氟乙基)。

特定言之， R^3 係選自由以下組成之群：氫、鹵素(尤其係氟)及 OR^{32} ，其中 R^{32} 係如以上所定義。 R^3 特定言之為氫、 C_1 - C_4 -烷氧基或 C_1 - C_4 -鹵代烷氧基。 R^3 尤其為氫、 C_1 - C_4 -烷氧基或 C_1 - C_2 -氟烷氧基及 R^3 特別為氫、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基或2,2,2-三氟乙氧基及 R^3 最佳為氫。

於式I之化合物(其中X為 $C-R^3$)以及式I-A及I-C之化合物中，變量

R^3 亦可為基團 Z^3-Ar^3 。

若 R^4 為基團 OR^{42} ，則 R^{42} 特定言之為 C_1-C_4 -烷基(諸如甲基)、或 C_1-C_4 -鹵烷基(尤其係 C_1-C_2 -氟烷基，諸如二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基或2,2,2-三氟乙基)。若 R^3 為部分 Z^3-Ar^3 ，則 Z^3 較佳為 CH_2 、1,2-乙二基、1,3-丙二基、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2CH_2O 或 OCH_2CH_2 ，其中1、2、3或4個氫原子可經氟原子置換。於該等實施例中， Ar^3 特定言之係選自由以下組成之群：包含1或2個氮原子作為環成員之C-鍵結之6員單環雜芳基、及包含1或2個氮原子作為環成員及視情況另一個選自O、S及N之雜原子作為環成員之C-鍵結之9-或10-員稠合二環雜芳基，其中單環雜芳基及二環雜芳基可未經取代或可帶有1、2或3個取代基 R^{Ar} (特定言之0、1或2個取代基 R^{Ar})。就此而言， R^{Ar} 較佳係選自鹵素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_2 -氟烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_2 -氟烷氧基、 C_3-C_6 -環烷基、及氟化 C_3-C_6 -環烷基。就此而言， R^{Ar} 尤其係選自氟、氯、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、環丙基及氟化環丙基。

Ar^3 更特定言之係選自由包含1或2個氮原子作為環成員及視情況另一個選自O、S及N之雜原子作為環成員之C-鍵結之9-或10員稠合二環雜芳基及其可未經取代或可帶有如上定義之1、2或3個取代基 R^{Ar} (特定言之0、1或2個取代基 R^{Ar})組成之群。其中尤佳為其等其中之 Ar^3 基包含位於與基團 Z^3 所鍵結碳原子相鄰之位置之至少一個亞胺基-氮作為環成員之化合物。其中尤佳為其等其中 Ar^3 係選自由包含1或2個氮原子作為環成員及視情況之另一個選自O、S及N之雜原子作為環成員之C-鍵結之9-或10員稠合二環雜芳基組成之群者，其中二環雜芳基可未經取代或可帶有1、2或3個取代基 R^{Ar} (特定言之0、1或2個取代基 R^{Ar})。

Ar^3 之特定實例係選自由以下組成之群：2-苯并呋喃基、2-吡啶

基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡嗪基、3-噻嗪基、2-喹啉基、3-異喹啉基、2-喹啉啞基、2-喹噁啉基、1,5-萘啶-2-基、1,8-萘啶-2-基、苯并噻唑-1-基、苯并噁唑-1-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基苯并咪唑-2-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基、咪唑并[2,1-b]-噻唑-6-基及1,2,4-三唑并[1,5-a]吡啶-2-基，其中前述基團係未經取代或可帶有1、2或3個如上所定義之基團 R^{Ar} ，其特定言之係選自由氟、氯、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、及氟化環丙基組成之群。

於式I之化合物(其中 Q^1 或 Q^2 為 $C-R^4$)以及式I-B及I-D之化合物中，變量 R^4 特定言之係選自由以下組成之群：鹵素(尤其係氟)、基團 OR^{42} (其中 R^{42} 係如以上所定義)、及基團 Z^4-Ar^4 (其中 Z^4 及 Ar^4 係如以上所定義)。

R^4 特定言之係選自由以下組成之群：氫、鹵素(尤其係氟)及基團 OR^{42} (其中 R^{42} 係如以上所定義)。 R^4 亦可為基團 Z^4-Ar^4 ，其中 Z^4 與 Ar^4 係如以上所定義。

若 R^4 為基團 OR^{42} ，則 R^{42} 特定言之為 C_1-C_4 -烷基(諸如甲基)、或 C_1-C_4 -鹵烷基(尤其係 C_1-C_2 -氟烷基，諸如二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基或2,2,2-三氟乙基)。

若 R^4 為部分 Z^4-Ar^4 ，則 Z^4 較佳為 CH_2 、1,2-乙二基、1,3-丙二基、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2CH_2O 或 OCH_2CH_2 ，其中1、2、3或4個氫原子可經氟原子置換。於該等實施例中， Ar^4 特定言之係選自由包含1或2個氮原子作為環成員之C-鍵結之6員單環雜芳基、及包含1或2個氮原子作為環成員及視情況另一個選自O、S及N之雜原子作為環成員之C-鍵結之9-或10員稠合二環雜芳基組成之群，其中單環雜芳基及二環雜芳基可未經取代或可帶有1、2或3個取代基 R^{Ar} (特定言之0、1或2個取代基 R^{Ar})。就此而言， R^{Ar} 較佳係選自鹵素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_2 -氟烷基、

C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₂-氟烷氧基、C₃-C₆-環烷基、及氟化C₃-C₆-環烷基。就此而言，R^{Ar}尤其係選自氟、氯、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、環丙基及氟化環丙基。

Ar⁴更特定言之係選自由C-鍵結之9-或10員稠合二環雜芳基組成之群，其包含1或2個氮原子作為環成員及視情況之另一個選自O、S及N之雜原子作為環成員及其可未經取代或可帶有如上所定義1、2或3個取代基R^{Ar}(特定言之0、1或2個取代基R^{Ar})。其中尤佳為其等其中之Ar⁴基包含至少一個位於與基團Z⁴所鍵結碳原子相鄰之位置之亞胺基-氮作為環成員之化合物。其中尤佳為其等其中之Ar⁴係選自由包含1或2個氮原子作為環成員及視情況之另一個選自O、S及N之雜原子作為環成員之C-鍵結之9-或10員稠合二環雜芳基組成之群者，其中二環雜芳基可未經取代或可帶有1、2或3個取代基R^{Ar}(特定言之0、1或2個取代基R^{Ar})。

Ar⁴之特定實例係選自由以下組成之群：2-苯并呋喃基、2-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡嗪基、3-噻嗪基、2-喹啉基、3-異喹啉基、2-喹啉基、2-喹噁啉基、1,5-萘啶-2-基、1,8-萘啶-2-基、苯并噻唑-1-基、苯并噁唑-1-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基苯并咪唑-2-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基、咪唑并[2,1-b]-噻唑-6-基及1,2,4-三唑并[1,5-a]吡啶-2-基，其中上述基團係未經取代或可帶有1、2或3個如上定義基團R^{Ar}，其特定言之係選自由以下組成之群：氟、氯、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、及氟化環丙基。

若Q¹為C-R⁴，則R⁴特定言之為氫、氟、氯、C₁-C₄-烷氧基或C₁-C₄-鹵代烷氧基及尤其為氫、氟、氯、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基或2,2,2-三氟乙氧基及更特定言之為

氫。

若 Q^2 為 $C-R^4$ ，則 R^4 特定言之為氫、氟、氯、 C_1 - C_4 -烷氧基或 C_1 - C_4 -鹵代烷氧基及尤其為氫、氟、氯、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基或2,2,2-三氟乙氧基或基團 Z^4-Ar^4 ，其中 Z^4 及 Ar^4 係如以上所定義及其中 Z^4 及 Ar^4 特定言之具有以上所指定之特定或特殊含義。

於式I之化合物(其中Y為 $C-R^5$)以及式I-A及I-B之化合物中，一特定實施例組係關於式I、I-A及I-B之化合物，其中變量 R^5 係選自由氫、鹵素及基團 R^{51} 組成之群，其中 R^{51} 係如以上所定義，及其中 R^{51} 特定言之係選自由未經取代或帶有羥基之 C_1 - C_4 -烷基、及 C_1 - C_4 鹵烷基組成之群。

尤其地， R^5 為甲基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 或 CH_2OH 。

於式I之化合物(其中Y為 $C-R^5$)以及式I-A及I-B之化合物中，另一特定實施例組係關於式I、I-A及I-B之化合物，其中變量 R^5 為基團 $Y^1-NR^{57}R^{58}$ 、 $Y^1-N(R^{59})-Y^3-NR^{57}R^{58}$ 或 $Y^1-N(R^{59})-Y^2-R^{55a}$ 。

若 R^5 為基團 $Y^1-NR^{57}R^{58}$ 、 $Y^1-N(R^{59})-Y^3-NR^{57}R^{58}$ 或 $Y^1-N(R^{59})-Y^2-R^{55a}$ ，則 Y^1 特定言之為單鍵或 CH_2 。 Y^3 較佳為鍵或 $C(=O)$ 。 Y^2 較佳為 $C(=O)$ 。 R^{57} 及 R^{58} 特定言之彼此獨立為 C_1 - C_4 烷基或羥基- C_2 - C_4 -烷基，或 $NR^{57}R^{58}$ 形成除了氮原子外尚可包含1或2個其他雜原子部分作為環成員之飽和或芳族N-鍵結之5-、6-或7員雜環基，該等雜原子部分係選自由O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 $N-R^x$ 組成之群，其中雜環基係未經取代或帶有1、2、3或4個 C_1 - C_4 -烷基及其中 R^x 為氫或甲基。該等環狀部分 $NR^{57}R^{58}$ 之實例為嗎啉基、吡咯啉基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、1H-咪唑-1-基、4-甲基-2-乙基-1H-咪唑-1-基或4-甲基-2-異丙基-1H-咪唑-1-基。 R^{55a} 特定言之為氫、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -鹵烷基。

R^5 亦可為基團 Z^5-Ar^5 ，其中 Z^5 與 Ar^5 係如以上所定義。

若 R^5 為部分 Z^5-Ar^5 ，則 Z^5 較佳為 CH_2 、1,2-乙二基、1,3-丙二基、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2CH_2O 或 OCH_2CH_2 ，其中1、2、3或4個氫原子可經氟原子置換。於該等實施例中， Ar^5 特定言之係選自由包含1或2個氮原子作為環成員之C-鍵結之6員單環雜芳基、及包含1或2個氮原子作為環成員及視情況之另一個選自O、S及N之雜原子作為環成員之C-鍵結之9-或10員稠合二環雜芳基組成之群，其中單環雜芳基及二環雜芳基可未經取代或可帶有1、2或3個取代基 R^{Ar} (特定言之0、1或2個取代基 R^{Ar})。就此而言， R^{Ar} 較佳係選自鹵素、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_2 -氟烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_2 -氟烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、及氟化 C_3 - C_6 環烷基。就此而言， R^{Ar} 尤其係選自氟、氯、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、環丙基及氟化環丙基。

Ar^5 更特定言之係選自由C-鍵結之9-或10員稠合二環雜芳基組成之群，其包含1或2個氮原子作為環成員及視情況另一個選自O、S及N之雜原子作為環成員之及其可未經取代或可帶有1、2或3個以上定義取代基 R^{Ar} (特定言之0、1或2個取代基 R^{Ar})。其中尤佳為其等其中之 Ar^5 基包含至少一個位於與基團 Z^5 所鍵結碳原子相鄰之位置之亞胺基-氮作為環成員之化合物。其中尤佳為其等其中之 Ar^5 係選自由包含1或2個氮原子作為環成員及視情況之另一個選自O、S及N之雜原子作為環成員之C-鍵結之9-或10員稠合二環雜芳基組成之群者，其中二環雜芳基可未經取代或可帶有1、2或3個取代基 R^{Ar} (特定言之0、1或2個取代基 R^{Ar})。

Ar^5 之特定實例係選自由以下組成之群：2-苯并呋喃基、2-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡嗪基、3-噻嗪基、2-喹啉基、3-異喹啉基、2-喹啉基、2-喹噁啉基、1,5-萘啶-2-基、1,8-萘啶-2-基、苯并噻唑-1-基、苯并噁唑-1-基、苯并咪唑-2-基、1-甲基苯并咪唑-2-

基、咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基、咪唑并[2,1-b]-噻唑-6-基及1,2,4-三唑并[1,5-a]吡啶-2-基，其中上述基團係未經取代或可帶有1、2或3個如上所定義之基團 R^{Ar} ，其特定言之係選自由氟、氯、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、及氟化環丙基組成之群。

於本發明之特定實施例中， R^4 及 R^5 亦可與其所附接之碳原子共同形成稠合5-、6-或7員飽和雜環，其中稠合雜環包含1或2個氧原子作為環成員及其中稠合雜環係未經取代或可帶有1或2個選自甲基、甲氧基及氟之基團。特定言之，基團 R^4 及 R^5 可共同形成部分 OCH_2O 或 OCF_2O 。於該等特定實施例中， R^3 較佳為氫。

R^5 特定言之為氫、氟、 C_1 - C_4 -烷氧基或 C_1 - C_4 -鹵代烷氧基及尤其係氟、氯、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基或2,2,2-三氟乙氧基。

於前述尤佳實施例中，Y較佳為CH或C- CH_3 。

除此之外，不考慮其出現及就式I、I-A、I-B、I-C及I-D而言及就上述實施例、實施例組及尤佳實施例各者而言，變量 R^{Ar} 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 R^x 、 R^y 、 R^{yy} 、 R^{y1} 、 R^{y1} 、 R^{y2} 、 R^{y3} 、 R^{y4} 、 R^{y5} 、 R^{y6} 、 R^{y7} 、 R^{y8} 、 R^{y9} 、 R^{y0} 、 R^z 、 R^{Ar1} 、 R^{Ar2} 、 R^{Ar3} 、 R^{Ar4} 、 R^{Ar5} 、 R^{Ar6} 、 R^{Ar7} 、 R^{Ar8} 、 R^{Ar9} 、 R^{Ar0} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{35a} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{41} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{45a} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{51} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{55a} 及 R^{56} 尤其具有以下含義中之一種含義：

Y^1 特定言之為單鍵、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 OCH_2 、 OCH_2CH_2 、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $CH_2C(=O)$ 。

Y^2 特定言之為單鍵、O、 CH_2O 、 CH_2CH_2O 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、

$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 或 SO_2 。

Y^3 特定言之為單鍵、 CH_2 、 CH_2CH_2 或 $\text{C}(=\text{O})$ 。

Y^5 、 Y^6 特定言之彼此獨立地為單鍵、 CH_2 或 CH_2CH_2 。

R^{31} 、 R^{41} 、 R^{51} 、 $\text{R}^{\text{y}1}$ 、 $\text{R}^{\text{Ar}1}$ 特定言之彼此獨立地為三甲基矽烷基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_3 - C_6 -環烷基甲基或 C_3 - C_4 烯基，尤其係甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基或環丙基甲基，特別係甲基、二氟甲基或三氟甲基。

R^{12} 、 R^{22} 、 $\text{R}^{\text{y}2}$ 、 $\text{R}^{\text{Ar}2}$ 特定言之彼此獨立地為三甲基矽烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷基甲基或 C_3 - C_4 烯基，尤其係甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基或環丙基甲基。

R^{13} 、 R^{33} 、 R^{43} 、 R^{53} 、 $\text{R}^{\text{y}3}$ 、 $\text{R}^{\text{Ar}3}$ 特定言之彼此獨立地為 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基，尤其係甲基、乙基、二氟甲基或三氟甲基。

R^{14} 、 R^{23} 、 R^{34} 、 R^{44} 、 R^{54} 、 $\text{R}^{\text{y}4}$ 、 $\text{R}^{\text{Ar}4}$ 特定言之彼此獨立地為 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_3 - C_6 環烷基甲基，尤其係甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基或環丙基甲基；

R^{15} 、 R^{24} 、 R^{35} 、 R^{45} 、 R^{55} 、 $\text{R}^{\text{y}5}$ 、 $\text{R}^{\text{Ar}5}$ 特定言之彼此獨立地為 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_3 - C_6 環烷基甲基，尤其係甲基、乙基、環丙基、環丁基或環丙基甲基。

R^{16} 、 R^{36} 、 R^{46} 、 R^{56} 、 $\text{R}^{\text{y}6}$ 、 $\text{R}^{\text{Ar}6}$ 特定言之彼此獨立地為 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_3 - C_6 環烷基甲基，尤其係甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基或環丙基甲基。

R^{17} 、 R^{25} 、 R^{37} 、 R^{47} 、 R^{57} 、 $\text{R}^{\text{y}7}$ 、 $\text{R}^{\text{Ar}7}$ 特定言之彼此獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_4 烯基，尤其係氫、甲基、乙基、丙基、異丙基或2-丙烯基。

R^{18} 、 R^{26} 、 R^{48} 、 R^{58} 、 $\text{R}^{\text{y}8}$ 、 $\text{R}^{\text{Ar}8}$ 特定言之彼此獨立地為氫、 C_1 - C_4

烷基或C₃-C₄-烯基，尤其係氫、甲基、乙基、丙基、異丙基或2-丙烯基。

R¹⁷及R¹⁸、R²⁵及R²⁶、R³⁷及R³⁸、R⁴⁷及R⁴⁸、R⁵⁷及R⁵⁸、R^{y7}及R^{y8}、或R^{Ar7}及R^{Ar8}亦分別可與其所鍵結之氮原子共同形成選自由吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、哌嗪-1-基及4-甲基哌嗪-1-基組成之群之飽和N-鍵結之雜環基，其中前述6個雜環基可帶有1、2、3或4個選自甲基及氟之取代基。

R¹⁹、R²⁷、R³⁹、R⁴⁹、R⁵⁹、R^{y9}、R^{Ar9}、R^z特定言之彼此獨立地為氫、C₁-C₄-烷基或C₃-C₄-烯基，尤其係氫、甲基、乙基、丙基、異丙基或2-丙烯基；

R^{15a}、R^{25a}、R^{35a}、R^{45a}、R^{55a}、R^{y0}、R^{Ar0}特定言之彼此獨立地為三甲基矽烷基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-鹵烷基、C₃-C₆-環烷基、C₃-C₆-環烷基甲基或C₃-C₄-烯基，尤其係甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基或環丙基甲基，特別係甲基、二氟甲基或三氟甲基。

R^y特定言之係選自由OH、CN、C₁-C₄-烷氧基(尤其係甲氧基)、及C₁-C₄-羥基烷氧基(尤其係2-羥基乙氧基)組成之群。

R^x特定言之係選自由氫及C₁-C₄-烷基(尤其係甲基)組成之群。

R^{yy}特定言之係選自以下組成之群：鹵素(尤其係氟)、C₁-C₄-烷基(尤其係甲基)、C₁-C₄-烷氧基(尤其係甲氧基)、C₁-C₂-氟烷基(諸如二氟甲基或三氟甲基)、及C₁-C₂-氟烷氧基(諸如二氟甲氧基或三氟甲氧基)。

本發明之特定實施例係關於式I之化合物、其N-氧化物、前藥、水合物及互變異構體及其醫藥上適宜之鹽，其中該等式I之化合物係選自由以下組成之群：

5,6-二甲基-8-(3-硝基苯基)-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯(as-indacene)，

5,6-二甲基-8-(2-甲基吡啶-3-基)-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯，

5,6-二甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯，

5,6-二甲基-8-(3-甲基吡啶-4-基)-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯，

5,6-二甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基)-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯，

5,6-二甲基-8-溴-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯，

5,6-二甲基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯，

2,5,6-三甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯，

2-甲氧基-5,6-二甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯，

5,6-二甲基-8-丙基-1-硫雜-3,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯，

3-(5,6-二甲基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯-8-基)-苯甲醯胺及

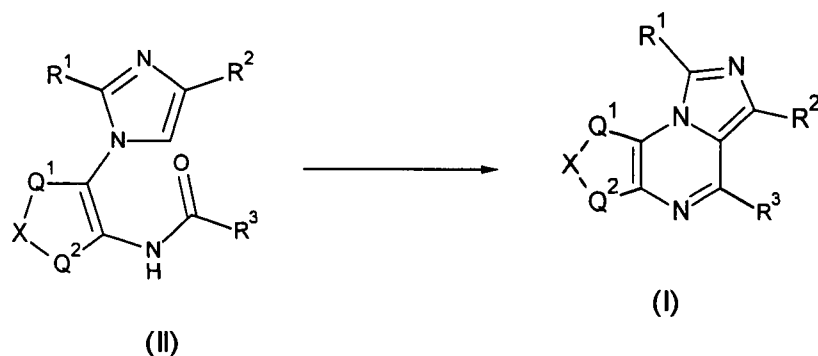
5,6-二甲基-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯。

通式I、I-A、I-B、I-C及I-D之本發明化合物及用於製備其之起始物質可以類似述於有機化學標準著作中之已知有機化學方法製得，該等有機化學標準著作為例如，Houben-Weyl，「Methoden der Organischen Chemie」，Thieme-Verlag，Stuttgart，Jerry March「Advanced Organic Chemistry」，第5版，Wiley & Sons及引用於其中之文獻、及R. Larock，「Comprehensive Organic Transformations」，第2版，Weinheim，1999年及引用於其中之文獻。宜藉由以下及/或實驗部分所述方法來製備通式I之本發明化合物。

式I之化合物(其中Y為C-R³)可例如如反應圖1中所示，藉由使式II

之化合物與環化劑反應製得。

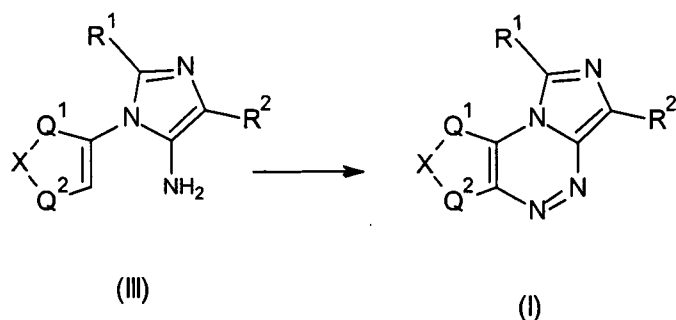
反應圖1：



於反應圖1中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Q^1 及 Q^2 係如以上所定義。可以類似已知環化反應(參見(例如)US 2009143361)進行環化。適宜之環化劑為(例如)磷醯氯(POCl_3)、五氯化磷、五氧化物、五氧化磷或亞硫醯氯。宜使用兩種環化劑之組合，諸如 $\text{P}_2\text{O}_5/\text{POCl}_3$ 。

如反應圖2中所示，式I之化合物(其中Y為N)可藉由自相應式III之5-胺基-4-雜芳基咪唑化合物所製得之重氮化合物之分子內環化製得：

反應圖2：

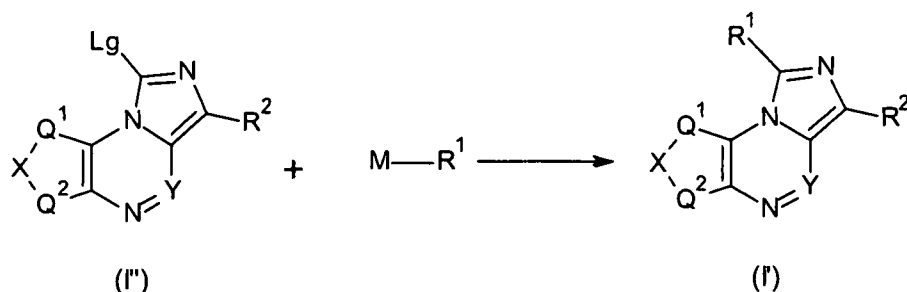


於反應圖2中， R^1 、 R^2 、 X 、 Q^1 及 Q^2 係如以上所定義。可以類似已知分子內環化反應進行式III之化合物經歷其重氮化合物成為化合物I之分子內環化。典型之反應條件為彼等由C.L. Bogza等人在Chemistry of Heterocyclic Compounds(第40卷，(2004年)，1506)中描述者。

式I之化合物(其中 R^1 係選自C-鍵結之基團，諸如 $Z^1\text{-Ar}^1$ ， Z^1 為單

鍵或C₁-C₄-伸烷基或R¹¹)可例如如反應圖3所顯示藉由使式I''之化合物(其中R¹為適宜之離去基團Lg, 諸如氯、溴或碘、三氟甲磺酸酯或九氟丁磺酸酯)與化合物M-R¹反應製得。

反應圖3：



式I''之化合物對應於式I之化合物(其中R¹為離去基團Lg)。於式I''中, 適宜之離去基團Lg包括(但不限於)鹵素(諸如氯、溴或碘)、磺酸烷酯(諸如磺酸甲酯)、磺酸苯酯、烷基苯基磺酸酯(諸如甲苯磺酸酯)及全氟烷基磺酸酯(諸如三氟甲磺酸酯、五氟甲磺酸酯、七氟甲磺酸酯或九氟丁磺酸酯)。於式M-R¹中, M係指金屬或金屬鍵結之有機金屬基, 諸如Li、MgHal、ZnHal(其中Hal為Cl、Br或I)、基團Sn(R^{Sn})₃(其中R^{Sn}為C₁-C₆-烷基或C₃-C₆-環烷基或苯基)。M亦可為B(OR^{B1})(OR^{B2})基, 其中R^{B1}及R^{B2}彼此獨立為氫或C₁-C₄-烷基或R^{B1}與R^{B2}共同形成C₂-C₆-烷二基部分, 例如乙-1,2-二基、丙-1,3-二基或1,1,2,2-四甲基乙-1,2-二基。

化合物M-R¹與化合物I''之反應可以類似已知偶聯反應地在適宜過渡金屬觸媒(特定言之鈀觸媒)的存在下進行。典型之反應條件為以下反應之其等: 斯蒂爾偶聯(Stille coupling)及相關反應(參見例如Stille等人, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986年, 25, 508; J. Eluguero等人; Synthesis 1997年, 5, 563-566)或鈴木偶聯(Suzuki coupling)(參見例如A. Suzuki等人, Chem. Rev. 1995年, 95, 2457-2483, N. Zhe等人; J. Med. Chem. 2005年, 48 (5), 1569-1609; Young等人; J. Med.

Chem. 2004年, 47 (6), 1547-1552; C. Slee等人; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001年, 9, 3243-3253, T. Zhang等人, Tetrahedron Lett., 52 (2011), 311-313, S. Bourrain等人, Synlett. 5(2004年), 795-798)。

亦可將式I之化合物(其中 R^1 為鹵素)轉化成對應有機金屬化合物(其中 R^1 為如上定義之基團M)。

按照包華德-哈威特(Buchwald-Hartwig)反應, 可在鈀觸媒的存在下藉由化合物I'與對應胺間之偶聯反應獲得式I之化合物(其中 R^1 為N-鍵結之基團)。適宜之鈀觸媒為例如三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)($Pd_2(dba)_3$)、[1,1-雙(二苺基磷基)二茂鐵]二氯鈀(II)($PdCl_2(dppf)$)或乙酸鈀($Pd(OAc)_2$)。該反應通常係在三(取代)磷(例如, 三苺基磷(諸如三苺基磷、三甲苺基磷或2,2'-雙(二苺基磷基)-1,1'-聯二萘(BINAP))、三(環)烷基磷(諸如三-正丁基磷、三(第三丁基)磷或三(環己基磷)、或二環己基-(2',4',6'-三-異丙基-聯苺-2-基)-磷烷(X-Phos)))的存在下進行。通常, 該反應係在鹼(諸如鹼金屬烷醇鹽、鹼土金屬烷醇鹽、鹼金屬碳酸鹽或鹼土金屬碳酸鹽, 或諸如第三丁醇鈉或碳酸鈉)的存在下進行。

式I之化合物(其中 R^1 為O-鍵結之基團或S-鍵結之基團)可在強鹼的存在下藉由化合物I'與對應醇或硫醇間之偶聯反應獲得。

式I之化合物(其中 R^1 為 $C(O)OR^{14}$ 基)可藉由對應酸(其中 R^1 為 $C(O)OH$)之酯化製得。

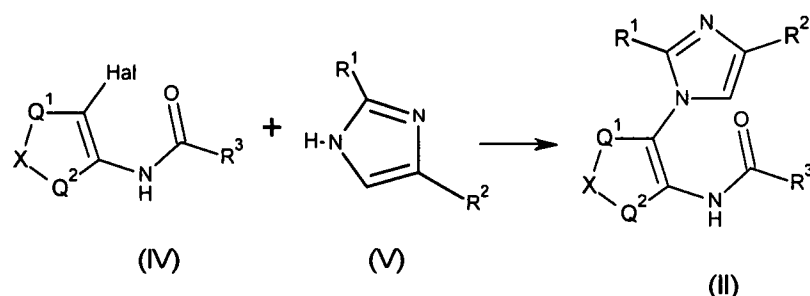
式I之化合物(其中 R^1 為 $OC(O)R^{16}$ 基)可自對應OH化合物(其中 R^1 為OH)藉由酯化製得。

式I之化合物(其中 R^1 為鹵素, 特別是氯、溴或碘)可自對應OH化合物(其中 R^1 為OH)製得。

式I之化合物(其中 R^1 為鹵素, 特別是氯或溴)亦可藉由對應未經取代之化合物(其中 R^1 為氫)之選擇性鹵化製得。

如反應圖4所示，按照改良烏爾曼反應(Ullmann reaction)，可在觸媒的存在下藉由使式IV之鹵代雜芳基化合物與適宜之咪唑化合物V反應製得式II之化合物。

反應圖4：



於反應圖4中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Q^1 及 Q^2 係如以上所定義， Hal 為鹵素，較佳係溴或碘。適宜之觸媒為銅(I)化合物，例如，碘化銅(I)。有利地，該反應亦可在二胺配體的存在下進行。適宜之二胺配體為1,10-啡啉、反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺或反式1,2-環己二胺。通常，該反應係在鹼(諸如鹼金屬碳酸鹽，諸如碳酸鈉或碳酸鉀)的存在下進行。

式I之化合物(其中 R^1 為鹵素)可藉由使式I之化合物(其中 R^1 為氫)與鹵化劑反應製得。適宜之鹵化劑為溴、N-溴琥珀醯亞胺(NBS)及三溴吡啶鎂。適宜之氯化劑為N-氯琥珀醯亞胺。

式I之化合物(其中 R^3 為鹵素)可藉由使式I之化合物(其中 R^3 為氫)與鹵化劑反應製得。適宜之鹵化劑為溴、N-溴琥珀醯亞胺(NBS)及三溴吡啶鎂。適宜之氯化劑為N-氯琥珀醯亞胺。

式I之化合物(其中 R^3 為 OR^{32})可藉由自對應鹵素化合物(其中 R^3 為鹵素)之取代反應製得。

化合物I之N-氧化物可自式I之化合物依照習知氧化法製得，例如，藉以有機過酸；諸如金屬氯過苯甲酸或3-氯過苯甲酸[Journal of Medicinal Chemistry 38(11), 1892-1903(1995年), WO 03/64572]；或

藉以無機氧化劑；諸如過氧化氫[參見 *Journal of Heterocyclic Chemistry* 18 (7), 1305-1308(1981年)]或發氧方(oxone)[參見 *Journal of the American Chemical Society* 123(25), 5962-5973(2001年)]處理該等化合物。該氧化可獲致純的單-N-氧化物、或不同N-氧化物之混合物，其可藉由習知方法；諸如層析法分離。

該等反應通常係在有機溶劑中進行，包括非質子有機溶劑，例如，經取代之醯胺、內醯胺及脲；諸如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、四甲基脲、環醚；諸如二噁烷、四氫呋喃、鹵化烴；諸如二氯甲烷、及其混合物以及其與C₁-C₆-烷醇及/或水之混合物。

通常，取決於所用化合物之反應性，上述反應將在-10°C至100°C溫度範圍下進行。

以習知方法處理反應混合物，例如，藉由將其與水混合，進行相之分離，及在適宜之情況下，依層析法純化粗產物。於一些情況中，中間物及最終產物係呈不含揮發物或經過在減壓及中等高溫下純化之無色或淺褐色黏性油狀物形式產生。若該等中間物及最終產物係呈固體形式獲得，則純化亦可以再結晶或消化方式進行。

歸因於其在低濃度下可抑制PDE10A之能力，式I之化合物、其N-氧化物、其水合物、其互變異構體及其前藥及及其醫藥上可接受的鹽特別適於治療可藉由抑制磷酸二酯酶第10A型治療之病症或病況。術語「處理」及「治療」就本發明而言須要理解為既包括疾病或病症病因之治癒性治療(治療與疾病或病症相關聯症狀，亦即，控制疾病或病症或改善與疾病或病症相關聯之病況或症狀)，又包括預防性治療(亦即，針對降低罹患疾病或病症之風險之治療)。

可藉由抑制PDE10A治療(包括治癒性治療、控制或改善及預防)之神經及精神病症或病況包括CNS疾病，特別是精神分裂症、抑鬱

症、躁鬱症、與精神分裂症相關聯之認知障礙、與阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)相關聯之認知障礙、亨丁頓氏症(Huntington's disease)(亨丁頓氏舞蹈症)、焦慮及物質相關病症(尤其係物質濫用障礙、與物質戒斷相關聯之物質耐受病況)。可藉由抑制PDE10A治療(包括治癒性治療、控制或改善及預防)之病症或病況亦包括治療飲食誘導之肥胖。

因此，本發明係關於一種以式I之化合物、其N-氧化物、其水合物、其互變異構體及其前藥及其醫藥上可接受的鹽於治療可藉由抑制磷酸二酯酶第10A型治療之病症或病況上之用途，亦即，本發明係關於一種以該等化合物於治癒性治療此種疾病或病症、控制此種疾病或病症、改善與此種疾病或病症相關聯之症狀及降低罹患此種疾病或病症之風險上之用途。

本發明亦關於一種用於治療選自可藉由抑制磷酸二酯酶第10A型治療之神經及精神疾病之醫學疾病的方法，該方法包括對有此需要的哺乳動物投與有效量之至少一種選自式I之化合物、其N-氧化物、其水合物、其互變異構體、其前藥及其醫藥上可接受的鹽之群之化合物。

本發明特定言之係關於下述：

- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物精神分裂症或降低哺乳動物罹患精神分裂症之風險之方法；
- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物之與精神分裂症相關聯認知障礙或降低哺乳動物罹患與精神分裂症相關聯認知障礙之風險之方法；
- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物抑鬱症或降低哺乳動物罹患抑鬱症之風險之方法；
- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物躁鬱症或降低哺乳動物罹

患躁鬱症之風險之方法；

- 一種用於治療、控制或改善物質(藥物)濫用之方法；
- 一種用於治療或改善哺乳動物之與物質濫用障礙相關聯之症狀之方法；
- 一種用於治療或改善哺乳動物之與飲食誘導肥胖相關聯之症狀之方法；
- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物之與阿茲海默氏症相關聯之認知障礙或降低哺乳動物罹患與阿茲海默氏症相關聯之認知障礙之風險之方法；
- 一種用於治療、控制、改善阿茲海默氏症之行爲症狀或降低出現阿茲海默氏症之行爲症狀之風險之方法；
- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物焦慮或降低哺乳動物罹患焦慮之風險之方法；
- 一種用於治療、控制、改善哺乳動物亨丁頓氏症或降低哺乳動物罹患亨丁頓氏症之風險之方法；

該等方法包括對有此需要的哺乳動物投與有效量之至少一種選自式I之化合物、其N-氧化物、其水合物、其互變異構體、其前藥及其醫藥上可接受的鹽之群之化合物。

依本發明方法治療之個體一般為期望抑制其PDE10A之雄性或雌性哺乳動物(較佳係人體)。術語「有效量」及「治療有效量」意指為研究人員、獸醫、醫院醫師或其他醫師所尋求之標的化合物可引起組織、系統、動物或人之生物或醫學反應之量。應瞭解熟習此項技藝者可藉由利用有效量之本發明化合物治療當前遭受疾病折磨之患者或預防性治療遭受疾病折磨之患者，來作用於神經及精神疾病。如本文所用，術語「治療」及「處理」係指所有處理(其中可為減緩、干擾、消除、控制、或阻止本文所述疾病惡化，然非需要表示完全消除所有

疾病症狀)、以及上述病況之預防性治療(尤其針對於預診斷為該疾病或病症之患者)。本文所用術語「組合物」意圖包括包含特定量之特定組分之產品、以及自特定量之該等特定組分之組合直接或間接獲得之任何產品。與醫藥組合物有關之該術語意圖包括包含活性成分及構成載劑之惰性成分之產品、以及自任何兩種或更多種成分之組合、複合或聚集、或自一或多種成分之解離、或自一或多種成分之其他類型反應或相互作用直接或間接獲得之任何產品。因此,本發明之醫藥組合物包括藉由將本發明化合物及醫藥上可接受的載劑混合製得之任何組合物。所謂「醫藥上可接受的」意指載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他組分相容且對其接受者不會造成傷害。

應瞭解術語「投藥」及/或「投與」化合物意指提供一種本發明之化合物或本發明化合物之前藥至需要治療之個體。

本發明之一較佳實施例提供一種用於治療精神分裂症之方法,該方法包括:對有此需要的患者投與有效量之至少一種選自式I之化合物、其N-氧化物、其水合物、其互變異構體、其前藥及其醫藥上可接受的鹽之群之化合物。

於另一較佳實施例中,本發明提供一種用於治療與精神分裂症相關聯之認知障礙之方法,該方法包括:對有此需要的患者投與有效量之至少一種選自式I之化合物、其N-氧化物、其水合物、其互變異構體、其前藥及其醫藥上可接受的鹽之群之化合物。

目前, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV) 第四版(1994年, American Psychiatric Association, 華盛頓)提供一種包括精神分裂症及其他精神病性疾病之診斷工具。其等包括:具有與界定特徵一樣之精神病症狀的疾病。術語精神病性係指妄想、顯著性幻聽、語無倫次、混亂或緊張性精神症行為。該病症包括:偏執型、混亂型、緊張型、無差別型、及殘留

型精神分裂症、類精神分裂症、分裂情感障礙、妄想症、短期精神病性疾病、共有型精神病性疾病、歸因於一般醫學病況所致之精神病性疾病、物質誘導精神病性疾病、及未另外指定之精神病性疾病。熟習此項技藝者將瞭解神經及精神疾病(及特別是精神分裂症)存在替代命名法、疾病分類學、及分類系統，及該等系統隨著醫學科學之進步而演進。因此，術語「精神分裂症」意圖包括述於其他診斷資料中之類似疾病。

於另一較佳實施例中，本發明提供一種用於治療物質相關病症之方法，該方法包括：對有此需要的患者投與有效量之至少一種選自式I之化合物、其N-氧化物、其水合物、其互變異構體、其前藥及其醫藥上可接受的鹽之群之化合物。

於另一較佳實施例中，本發明提供一種用於治療焦慮之方法，該方法包括：對有此需要的患者投與有效量之至少一種選自式I之化合物、其N-氧化物、其水合物、其互變異構體、其前藥及其醫藥上可接受的鹽之群之化合物。目前，Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV)第四版(1994年，American Psychiatric Association，華盛頓)提供一種包括焦慮及相關病症之診斷工具。其等包括：帶有或不帶有廣場恐慌症之恐慌症、無恐慌症病史之廣場恐慌症、特定恐懼症、社交恐懼症、強迫症、創傷後壓力症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、歸因於一般醫學病況所致之焦慮症、物質誘導焦慮症及未另外指定之焦慮症。如此處所用，術語「焦慮」包括DSM-IV中所述其等焦慮症及相關病症之治療。熟習此項技藝者將瞭解神經及精神疾病(及特別是焦慮)存在替代命名法、疾病分類學、及分類系統，及該等系統隨著醫學科學之進步而演進。因此，術語「焦慮」意圖包括述於其他診斷資料中之類似疾病。

於另一較佳實施例中，本發明提供一種用於治療抑鬱症之方

法，該方法包括：對有此需要的患者投與有效量之至少一種選自式I之化合物、其N-氧化物、其水合物、其互變異構體、其前藥及其醫藥上可接受的鹽之群之化合物。目前，Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV)第四版(1994年，American Psychiatric Association，華盛頓)提供一種包括抑鬱症及相關病症之診斷工具。抑鬱症包括(例如)單陣發性或復發性重度抑鬱症、及輕鬱症、抑鬱性神經症、及神經症性抑鬱；病態抑鬱症，包括厭食、體重減輕、失眠及清晨早醒、及精神運動性遲緩；非典型抑鬱症(或反應性抑鬱症)，包括食慾增加、嗜睡、精神運動性激動或易怒、焦慮及恐懼；季節性情感障礙；或躁狂抑鬱症，例如，第I型躁鬱症、第II型躁鬱症及循環性情感障礙。如本文所用，術語「抑鬱」包括DSM-IV中所述其等抑鬱症及相關病症之治療。

於另一較佳實施例中，本發明提供一種用於治療物質相關病症(尤其係物質依賴、物質濫用、物質耐受、及物質戒斷)之方法，該方法包括：對有此需要的患者投與有效量之至少一種選自式I之化合物、其N-氧化物、其水合物、其互變異構體、其前藥及其醫藥上可接受的鹽之群之化合物。目前，Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV)第四版(1994年，American Psychiatric Association，華盛頓)提供一種包括與濫用藥物(包括酒精)、藥療副作用、及毒素暴露量相關之病症之診斷工具。物質包括酒精、苯異丙胺及作用類似之擬交感神經藥、咖啡因、大麻、可卡因、致幻劑、吸入劑(inhalants)、尼古丁、類鴉片、苯環己哌啶(PCP)或作用類似之芳基環己胺、及鎮靜劑、催眠劑、或抗焦慮劑。亦包括多物質依賴及其他尚未為人所熟知之物質相關病症。熟習此項技藝者將瞭解神經及精神疾病(及特別是物質相關病症)存在替代命名法、疾病分類學、及分類系統，及該等系統隨著醫學科學之進步而演進。因此，術語「物質相

關病症」意圖亦包括述於其他診斷資料中之類似疾病。

在治療、預防、控制、改善需要PDE10A之抑制之病況、或降低罹患需要PDE10A之抑制之病況之風險中，適宜之劑量水平一般將為約0.01至500 mg/kg患者體重/天，可以單次或多次劑量投與。較佳地，該劑量水平將為約0.1至約250 mg/kg/天；更佳為約0.5至約100 mg/kg/天。一適宜之劑量水平可為約0.01至250 mg/kg/天、約0.05至100 mg/kg/天、或約0.1至50 mg/kg/天。於此範圍中之劑量可為0.05至0.5、0.5至5或5至50 mg/kg/天。用於口服之該等組合物較佳係呈包含1.0至1000毫克活性成分(特別是1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、及1000.0毫克活性成分)之錠劑形式提供，用以待治療患者之症狀性調整劑量。該等化合物可基於每天1至4次，較佳每天一或兩次之方案進行投與。當在治療、預防、控制、改善神經及精神疾病或其他需要用本發明化合物來治療之疾病時、或降低罹患神經及精神疾病或其他需要用本發明化合物來治療之疾病之風險時，一般會在本發明化合物依每公斤動物體重約0.1毫克至約100毫克之日劑量(較佳以單次日劑量或每天兩至六次之分次劑量)、或呈持續釋放形式投與情況下獲得滿意結果。就大多數大型哺乳動物而言，日總劑量為約1.0毫克至約1000毫克，較佳約1毫克至約50毫克，70 kg成年人之該日總劑量一般將為約7毫克至約350毫克。此給藥方案可經調整以提供最佳治療反應。然而，應瞭解可改變任一特定患者之特定劑量水平及給藥頻率及將隨各種因素改變，包括所使用特定化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用時間長、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投藥模式及時間、排泄率、藥物併用、特定病況之嚴重度、及主體所經歷之治療。

本發明之化合物可依習知之投藥途徑投與，包括非經腸式投與

(例如，經肌肉內、經腹腔內、經靜脈內、ICV、經腦池內注射或輸注、經皮下注射、或經植入)、口服、經吸入噴霧、經鼻、經陰道、經直腸、經舌下、或局部投藥途徑。

根據本發明之化合物進一步適用於以與其他藥劑組合方式預防、治療、控制、改善、上述疾病、病症及病況或降低罹患其之風險之方法。

本發明之化合物可併與一或多種其他藥物組合用於治療、預防、控制、改善式I化合物或其他藥物可具有效用性之疾病或病況、或降低罹患式I化合物或其他藥物可具有效用性之疾病或病況之風險，其中將該等藥物組合在一起相對任一種單獨藥物更安全或更有效。該等一或多種其他藥物可依因此常用的途徑及用量與式I之化合物同時或按順序投與。當在式I之化合物併與一或多種其他藥物同時使用之情況下，呈包含該等其他藥物及式I化合物之單位劑型之醫藥組合物為較佳。然而，該組合治療亦可包括其中式I之化合物及一或多種其他藥物係基於不同交疊時間表投與之治療。亦認為當在併與一或多種其他活性成分組合使用時，本發明之化合物及該等一或多種其他活性成分可依比在單獨使用各自時低的劑量使用。據此，本發明之醫藥組合物包括彼等除式I之化合物外尚包含一或多種其他活性成分者。上述組合不但包括本發明之化合物與另一種活性化合物之組合，而且包括其與兩種或更多種其他活性化合物之組合。

本發明之化合物亦可併與其他藥物組合使用，用於預防、治療、控制、改善本發明之化合物適用之疾病或病況、或降低罹患本發明之化合物適用之疾病或病況之風險。該等其他藥物可依因此常用的途徑及用量與本發明化合物同時或按順序投與。當在本發明之化合物併與一或多種其他藥物同時使用時，除本發明之化合物外尚包含該等其他藥物之醫藥組合物為較佳。據此，本發明之醫藥組合物包括彼等

除本發明之化合物外亦包含一或多種其他活性成分者。

本發明之化合物相對第二活性成分之重量比可改變及將會隨各組分之有效劑量而改變。一般而言，將會採用各者之有效劑量。因此，例如，當在本發明之化合物併與另一藥劑組合使用時，本發明之化合物相對其他藥劑之重量比一般將在約1000:1至約1:1000，較佳約200:1至約1:200範圍內。本發明之化合物及其他活性成分之組合一般亦將在上述範圍內，但於各情況中，應採用各活性成分之有效劑量。於該等組合中，本發明之化合物及其他活性藥劑可分開或組合地投與。此外，一種組分之投與可在投與其他藥劑之前、同時、或之後。

本發明亦關於包含至少一種本發明化合物及若適宜之一或多種適宜賦形劑之醫藥組合物(即，藥物)。

依照醫藥形式及所預期投藥模式來選擇該等賦形劑/藥物載劑。

本發明之化合物可用於製造適於非經腸投與(例如，經肌肉內、經腹腔內、經靜脈內、ICV、經腦池內注射或輸注、經皮下注射、或經植入)、口服、經舌下、經氣管內、經鼻內、局部、經皮、經陰道內或經直腸投與之醫藥組合物，及呈與習知醫藥載劑混合之單位劑型投與給動物或人，來預防或治療上述損害或疾病。

於該等醫藥組合物中，至少一種本發明化合物可單獨或與其他活性化合物共同調配成一般為無毒性及/或醫藥上可接受的包含習知賦形劑之適宜劑量單位調配物。載劑或賦形劑可為充當活性化合物之媒劑、載劑或介質之固體、半固體或液體物質。適宜之賦形劑列示於專業醫學專著中。此外，該等調配物可包含醫藥上可接受的載劑或常用輔助物質，諸如滑動劑；潤濕劑；乳化及懸浮劑；防腐劑；抗氧化劑；抗刺激物；螯合劑；塗佈助劑；乳液穩定劑；薄膜形成劑；凝膠形成劑；氣味掩蔽劑；矯味劑；樹脂；水膠體；溶劑；增溶劑；中和劑；擴散加速劑；色素；第四銨化合物；再脂(refatting)及過脂

(overfatting)劑；用於軟膏、霜劑或油狀物之原始材料；聚矽氧衍生物；散佈助劑；穩定劑；殺菌劑；栓劑基質；錠劑助劑，諸如黏結劑、填充劑、滑動劑、崩解劑或塗料；推進劑；乾燥劑；遮光劑；增稠劑；蠟；塑化劑及白色礦物油。就此而言，調配物係基於述於(例如) Fiedler, H. P.、Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie、Kosmetik und angrenzende Gebiete[Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields](第4版，Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag，1996年)中之專業知識。

適宜之單位劑型包括適於口服之形式(諸如適於經口攝入之錠劑、明膠膠囊、粉劑、顆粒劑及溶液或懸浮液)、適於經舌下、經頰內、經氣管內或經鼻內投與之形式(氣霧劑、植入物)、經皮下注射、經肌肉內或經靜脈內投與之形式及經直腸投與之形式。

本發明之化合物可呈適於局部投與之霜劑、軟膏或乳劑之形式使用。

若製得呈錠劑形式之固體組合物，則主要成分係與諸如明膠、澱粉、乳糖、硬脂酸鎂、滑石、二氧化矽或類似之醫藥載劑混合。

錠劑可經蔗糖、纖維素衍生物或另一適於物質塗佈或經以其他方式處理以展現長時間或延遲活性及以利於持續釋放預定量之活性基礎組分。

藉由將活性成分與增積劑混合及將所得混合物收入軟或硬膠囊中，可獲得呈膠囊形式之製劑。

呈糖漿或酏劑形式或適於呈滴劑形式投與之製劑可包含活性成分以及較佳無卡路里之甜味劑、作為防腐劑之對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯、矯味劑及適宜之著色劑。

水可分散性粉劑或顆粒劑可包含經與分散劑、潤濕劑或懸浮劑(諸如聚乙烯吡咯啉酮)、及甜味劑或味道改良劑混合之活性成分。

藉由使用以在直腸溫度下熔化之黏結劑(例如可可黃油(cocobutter)或聚乙二醇)製得之栓劑實現經直腸投與。藉由包含醫藥上適宜之分散劑及/或潤濕劑(例如丙二醇或聚乙二醇)之水性懸浮液、等滲鹽溶液或無菌及可注射溶液實現非經腸式投與。

該活性基礎成分若適宜亦可與一或多種載劑或添加劑調配成微膠囊或脂質體/中心體。

除通式I之化合物、其前藥、其N-氧化物、其互變異構體、其水合物或其醫藥上適宜鹽之外，本發明之組合物可包含可有益於治療上述損害或疾病之其他活性基礎成分。

本發明因而進一步關於其中同時存在複數種活性基礎成分之醫藥組合物，其中其至少一種成分為本發明之化合物。

當在製造該等醫藥組合物時，視情況將根據本發明之化合物與一或多種載劑混合或利用一或多種載劑稀釋。

以下實例意欲進一步說明本發明。

實例

縮寫：

Ac₂O 乙酸酐

AcOH 乙酸

DCM 二氯甲烷

DMF 二甲基甲醯胺

DMSO 二甲亞砜

DPPA 疊氮化二苯基磷醯

EA 乙酸乙酯

Et 乙基

hr 小時

Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鉀(II)

PE 石油醚

pre-HPLC 製備型HPLC

RT 滯留時間

tert-BuOH 第三丁醇

THF 四氫呋喃

核磁共振光譜性質(NMR)係指以份/1百萬份(ppm)表示之化學位移(δ)。就分子中特定官能基類型而言， ^1H -NMR光譜之位移相對面積對應於氫原子數。關於多重性之位移之性質表示為單峰(s)、寬單峰(s. br.)、雙峰(d)、寬雙峰(d br.)、三重峰(t)、寬三重峰(t br.)、四重峰(q)、五重峰(quint.)及多重峰(m)。偶合常數的單位為赫茲(Hz)。

一般而言，於Agilent 1200 HPLC/6110 SQ系統上記錄LC-MS。依據電噴霧離子化(ESI)方法獲得所有質譜。

I. 製備實例

實例1：

5,6-二甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

1.1 噻唑-5-基胺基甲酸第三丁酯

於500 mL圓底燒瓶中，將在第三丁醇(190 mL)中之DPPA(31.1 g, 113 mmol)、 Et_3N (23.70 mL, 170 mmol)及噻唑-5-羧酸(8.0 g, 61.9 mmol)之混合物加熱至90°C維持12 h。在冷卻後，於真空中蒸發溶劑。利用水稀釋殘餘物。以乙酸乙酯(3×100 mL)萃取水層。利用鹽水洗滌已合併之有機相，乾燥，於減壓下濃縮可提供粗產物。藉由管柱層析於矽膠(EA/庚烷=1/10)上純化該粗產物可提供呈白色固體之標題化合物(5.0 g, 24.97 mmol, 40.3%)。

LC-MS： m/z 201(M+H)，RT=1.74 min。

1.2 噻唑-5-胺鹽酸鹽

將HCl/二噁烷(50 mL)添加至含來自實例1.1之噻唑-5-基胺基甲酸

第三丁酯(20 g, 100 mmol)之甲醇(100 mL)溶液。於室溫下攪拌該溶液2 h。該溶液經濃縮可提供呈淺黃色固體之標題化合物(10.9 g, 0.80 mmol, 80%)。該固體可無需進一步純化地直接用於下一步驟。

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

1.3 N-(噻唑-5-基)乙醯胺

將 Ac_2O (0.21 mL, 2.20 mmol)添加至含 Et_3N (0.31 mL, 2.20 mmol)及來自實例1.2之噻唑-5-胺鹽酸鹽(0.2 g, 1.46 mmol)之DCM(10 mL)溶液。於室溫下攪拌該混合物3 h且接著濃縮。將所得混合物沉積於矽膠上及加載至矽膠柱上且藉由EA洗脫可提供標題化合物(0.14 g, 0.98 mmol, 70%)。

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

1.4 N-(2,4-二溴噻唑-5-基)乙醯胺

將溴(0.36 mL, 7.03 mmol)添加至含來自實例1.3之N-(噻唑-5-基)乙醯胺(0.5 g, 3.52 mmol)之 CHCl_3 (30 mL)溶液。於室溫下攪拌該溶液12 h可提供棕色溶液。利用飽和 NaHSO_3 稀釋該反應混合物。以DCM(3×15 mL)萃取水層。利用鹽水洗滌已合併之有機層，經過 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮可提供黃色固體。將所得混合物沉積於矽膠上及加載至矽膠柱上且藉由PE/EA(1:1)洗脫可提供呈黃色固體之標題化合物(0.70 g, 2.33 mmol, 產率66.4%)。

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

1.5 N-(4-溴噻唑-5-基)乙醯胺

在100 mL圓底燒瓶中，於室溫下攪拌在乙醇(50 mL)中之來自實例1.4(0.35 g, 1.17 mmol)之N-(2,4-二溴噻唑-5-基)乙醯胺、二乙胺(0.085 g, 1.17 mmol)及阮內鎳(Raney Ni)(0.14 g, 2.33 mmol)之混合物12 h可提供黑色溶液。過濾該反應混合物及濃縮可提供可無需純化地直接用於下一步驟之呈黃色固體之標題化合物(0.20 g, 0.91

mmol, 78%)。

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

1.6 4-甲基-2-丙基-1H-咪唑

在50 mL圓底燒瓶中，於60℃下攪拌在乙醇(15 mL)中之丁醛(5.0 g, 69.3 mmol)及氫氧化鉍(15 mL, 385 mmol)之混合物。添加2-側氧基丙醛(25.0 g, 104 mmol)之溶液。攪拌該混合物12 h。利用水稀釋該反應混合物。以乙酸乙酯(3×50 mL)萃取水層。利用鹽水洗滌已合併之有機層，經過Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮可提供黃色溶液。將所得混合物沉積於矽膠上及加載至矽膠柱上且藉由PE/EA(1:1)洗脫可提供呈棕色液體之標題化合物(5.6 g, 45.1 mmol, 65%)。

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

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

1.7 N-(4-(4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)乙醯胺

將來自實例1.6之4-甲基-2-丙基-1H-咪唑(140 mg, 1.13 mmol)、Cs₂CO₃(1.10 g, 3.39 mmol)及碘化銅(I)(108 mg, 0.56 mmol)加入燒瓶。於N₂下添加含(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(80 mg, 0.56 mmol)及來自實例1.5之N-(4-溴噻唑-5-基)乙醯胺(250 mg, 1.13 mmol)之DMF(30 mL)溶液。於90℃下加熱該混合物過夜。該混合物經濃縮及可無需進一步純化地直接用於下一步驟。

LC-MS: m/z 265(M+H), RT=1.58 min。

1.8 5,6-二甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

將磷P₂O₅(10.74 mg, 0.076 mmol)快速添加至含來自實例1.7之N-(4-(4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)乙醯胺(10 mg, 0.038 mmol)之POCl₃(3 mL)溶液。於110℃下使該反應混合物回流4 h。蒸發

POCl₃及小心地藉由冰水驟冷殘餘物。利用飽和Na₂CO₃溶液中中和該混合物及以乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。利用鹽水洗滌已合併之有機層及濃縮可提供棕色液體且接著藉由pre-HPLC純化可提供呈白色固體之標題化合物(5 mg, 0.02 mmol, 53.7%)。

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

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

實例2:

5,6-二甲基-8-丙基-1-硫雜-3,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

2.1 噻唑-4-基胺基甲酸第三丁酯

於0°C至5°C下, 將DPPA(1.19 g, 4.34 mmol)逐滴添加至在第三丁醇(50 mL)中之噻唑-4-羧酸(0.5 g, 3.87 mmol)及三乙胺(0.44 g, 4.30 mmol)之混合物。將該混合物加熱至90°C過夜。於真空中蒸發溶劑, 利用水洗滌殘餘物及以EA(3×20 mL)萃取。利用鹽水洗滌已合併之有機相, 經過Na₂SO₄乾燥, 於減壓下濃縮可提供粗產物。藉由管柱層析於矽膠(EA/庚烷=1/10)上純化該粗產物可提供呈白色固體之標題化合物(0.47 g, 2.35 mmol, 60.6%)。

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

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 1.54 (s, 9H)。

2.2 噻唑-4-胺鹽酸鹽

將HCl/二噁烷(5 mL)添加至含5-碘噻唑-4-基胺基甲酸第三丁酯(0.80 g, 3.99 mmol)之DCM(10 mL)溶液。於室溫下攪拌該溶液2 h。該溶液經濃縮可提供淺黃色固體(0.40 g, 4.0 mmol, 73%)。該淺黃色固體可無需純化地直接用於下一步驟。

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

2.3 N-(噻唑-4-基)乙醯胺

將乙酸酐(153 mg, 1.50 mmol)添加至含來自實例2.2之噻唑-4-胺鹽酸鹽(100 mg, 1.0 mmol)及三乙胺(152 mg, 1.50 mmol)之DCM(5 mL)溶液。於室溫下攪拌該溶液過夜。利用水稀釋該反應混合物，利用0.1 M HCl(10 mL)、NaHCO₃溶液及鹽水洗滌。已合併之有機層經過Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。將所得混合物沉積於矽膠上及加載至矽膠柱上且藉由EA/PE (1:2)洗脫可提供目標產物(55 mg, 0.39 mmol, 38.7%)。

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

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : δ =8.63(s, 1H), 8.59 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J =2.4 Hz, 1H), 2.21(s, 3H)。

2.4 N-(5-溴噻唑-4-基)乙醯胺

將1-溴吡咯啉-2,5-二酮(0.48 g, 2.67 mmol)添加至含N-(噻唑-4-基)乙醯胺(0.38 g, 2.67 mmol)之AcOH/THF(10 mL/10 mL)溶液。將該混合物加熱至25°C維持2 h。移除溶劑及藉由2 N NaOH溶液調整該溶液至pH~9。以EA(3×50 mL)萃取該溶液，利用鹽水洗滌已合併之有機相，經過Na₂SO₄乾燥及濃縮可提供呈淺黃色固體之標題化合物(1.32 g, 1.45 mmol, 54.2%)。

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

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : δ =8.73 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 2.24 (s, 3H)。

2.5 N-(5-(4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-1-基)噻唑-4-基)乙醯胺

依序地將來自實例2.4之N-(5-溴噻唑-4-基)乙醯胺(0.27 g, 1.22 mmol)、碳酸鉀(0.17 g, 1.221 mmol)及來自實例1.6之4-甲基-2-丙基-1H-咪唑(0.15 g, 1.22 mmol)添加至二噁烷(30 mL)。將該混合物加熱

至100℃維持18 h。藉由pre-HPLC純化該混合物可提供呈白色固體之標題化合物(3 mg, 0.01 mmol, 10%)。

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

2.6 5,6-二甲基-8-丙基-1-硫雜-3,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

依序快速地將來自實例2.5之N-(5-(4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-1-基)噻唑-4-基)乙醯胺(8 mg, 0.030 mmol)及五氧化磷(21.48 mg, 0.15 mmol)添加至POCl₃(5 mL)。將該混合物加熱至110℃維持4 h, 蒸發POCl₃及藉由冰水驟冷殘餘物。利用飽和Na₂CO₃溶液中和該混合物及以EA(3×20 mL)萃取。利用鹽水洗滌已合併之有機層及濃縮可提供棕色液體。藉由pre-HPLC純化該棕色液體可提供呈白色固體之標題化合物(5.0 mg, 0.02 mmol, 67.1%)。

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

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

實例3:

2,5,6-三甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

3.1 2-甲基噻唑-5-基胺基甲酸第三丁酯

將Et₃N(3.92 g, 38.8 mmol)及DPPA(10.7 g, 39.1 mmol)添加至含1,3-噻唑-5-羧酸(5 g, 34.9 mmol)之第三丁醇(100 mL)溶液及將所得溶液加熱至回流維持8小時。於冷卻後, 移除溶劑及添加水(50 mL)至殘餘物且以EA(3×100 mL)萃取。利用鹽水洗滌已合併之有機相, 乾燥(Na₂SO₄), 濃縮及藉由矽膠柱(PE:EA=1:1)純化可提供呈白色固體之標題化合物(3.9 g, 產率54%)。

LC-MS: m/z 215(M+H), $RT=0.94$ min。

3.2 2-甲基噻唑-5-胺鹽酸鹽

將HCl/二噁烷(20 mL, 4 mol/L)添加至含來自實例3.1之2-甲基噻唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(3 g, 14 mmol)之甲醇(10 mL)溶液。於室溫下攪拌該溶液2 hr。該溶液經濃縮可提供呈黃色固體之標題化合物(2.3 g, 產率: 95%)。該標題化合物可無需進一步純化地直接用於下一步驟。

LC-MS: m/z 115(M+H), RT=0.52 min。

3.3 N-(2-甲基噻唑-5-基)乙醯胺

將Ac₂O(0.94 mL, 10 mmol)添加至含Et₃N(1.4 mL, 10 mmol)及2-甲基噻唑-5-胺鹽酸鹽(1 g, 6.6 mmol)之DCM(30 mL)溶液。於室溫下攪拌該混合物3 h。該反應溶液經濃縮, 沉積於矽膠上及加載至矽膠柱上且藉由EA洗脫可提供標題化合物(0.8 g, 產率: 77%)。

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

3.4 N-(4-溴-2-甲基噻唑-5-基)乙醯胺

將Br₂(0.15 mL, 2.8 mmol)添加至含N-(2-甲基噻唑-5-基)乙醯胺(0.4 g, 2.6 mmol)之CHCl₃(30 mL)溶液, 接著於室溫下攪拌該溶液12 h可提供棕色溶液。利用飽和NaHSO₃溶液稀釋該反應混合物。以DCM(3×30 mL)萃取水層。已合併之有機層經過Na₂SO₄乾燥, 過濾及濃縮可提供黃色固體。將所得混合物沉積於矽膠上及加載至矽膠柱上且藉由PE/EA(1:1)洗脫可提供標題化合物(400 mg, 產率67%)。

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

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

3.5 N-(2-甲基-4-(4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)乙醯胺

將N-(4-溴-2-甲基噻唑-5-基)乙醯胺(400 mg, 1.7 mmol)、CuI(324 mg, 1.7 mmol)及Cs₂CO₃ (1.6 g, 5.1 mmol)加入燒瓶(回填N₂)。添加在

DMF(9.0 mL)中之反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(CAS : 61798-24-1, 242 mg, 1.7 mmol)及4-甲基-2-丙基-1H-咪唑(230 mg, 1.9 mmol)及於90℃下攪拌該混合物過夜。在使該混合物冷卻至室溫之後，經由針筒過濾器過濾該混合物(以DMF洗滌)。藉由prep-HPLC純化濾液可提供60 mg純標題化合物。

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

3.6 2,5,6-三甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

將N-(2-甲基-4-(4-甲基-2-丙基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)乙醯胺(60 mg, 0.2 mmol)懸浮於磷醯氯(5 mL)中及快速添加P₂O₅(280 mg, 2 mmol)。在密封管中於130℃下加熱所得混合物過夜。在蒸發POCl₃之後，極小心地藉由冰水驟冷殘餘物。利用飽和Na₂CO₃溶液中和該混合物及以乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。有機層經過Na₂SO₄乾燥，濃縮及藉由prep-HPLC純化可提供4 mg標題化合物。

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

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

實例4：

2-溴-5,6-二甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

將Br₂(78 mg, 0.5 mmol)添加至含來自實例1之5,6-二甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯(40 mg, 0.16 mmol)之CHCl₃(10 mL)溶液，接著於室溫下攪拌該溶液過夜可提供棕色溶液。LC-MS顯示30%之標題化合物及35%之5,6-二甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯。利用飽和NaHSO₃溶液稀釋該反應混合物。以DCM(3×10 mL)萃取水層。已合併之有機層經過Na₂SO₄乾

燥，過濾及濃縮。

LC-MS： m/z 325(M+H)，RT=1.59 min。

實例5：

2-甲氧基-5,6-二甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

將2-溴-5,6-二甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯溶解於5 mL甲醇中及添加甲醇鈉(4.98 mg，0.092 mmol)。於60℃下攪拌所得混合物1 h。LC-MS顯示2-溴-5,6-二甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯完全消耗。於減壓下移除溶劑之後，添加5 mL水及10 mL EA。濃縮有機層，藉由prep-HPLC純化粗產物可提供4 mg標題化合物。

LC-MS： m/z 277(M+H)，RT=1.70 min；

^1H NMR(400 MHz， CDCl_3)： δ =4.20 (s, 3H), 3.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.77(s, 3H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例6：

5,6-二甲基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

6.1 N-(4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)乙醯胺

在燒瓶(回填 N_2)中將來自實例1.5之N-(4-溴噻唑-5-基)乙醯胺(1 g，4.52 mmol)、CuI(869 mg，4.52 mmol)及 Cs_2CO_3 (2.9 g，9.1 mmol)組合。添加在DMF(10 mL)中之反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(630 mg，4.52 mmol)及4-甲基-1H-咪唑(446 mg，5.4 mmol)及於90℃下攪拌該混合物過夜。在使該混合物冷卻至室溫之後，經由針筒過濾器過濾該混合物(以DMF洗滌)。藉由prep-HPLC純化濾液可提供200 mg純標題化合物(產率：20%)。

LC-MS： m/z 223(M+H)，RT= 1.12 min；

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : δ =12.73(s, 1H), 8.34 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)

6.2 5,6-二甲基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

將N-(4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)噻唑-5-基)乙醯胺(50 mg, 0.23 mmol)懸浮於磷醯氯(5 mL)中及快速添加 P_2O_5 (326 mg, 2.3 mmol)。在密封管中於160°C下加熱所得混合物24 hr。在蒸發 POCl_3 之後，極小心地藉由冰水驟冷殘餘物。藉由飽和 Na_2CO_3 溶液中中和該混合物及以乙酸乙酯萃取。有機層經過 Na_2SO_4 乾燥，濃縮(粗產物亦可直接用於下一步步驟)，藉由prep-HPLC純化可提供15 mg標題化合物(產率：33%)。

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

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : δ =8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (s, 3H)

實例7：

8-溴-5,6-二甲基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

將5,6-二甲基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯(300 mg, 1.469 mmol)溶解於乙腈(50 mL)中及添加1-溴吡咯啉-2,5-二酮(131 mg, 0.734 mmol)。於約20°C下攪拌所得混合物約1 h。於減壓下移除溶劑之後，藉由prep-HPLC純化粗產物可提供60 mg標題化合物(產率：15%)。

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

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) : δ =8.84 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)

實例8：

3-(5,6-二甲基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯-8-基)-苯甲醯胺

於氬氣氛圍下，將在DMF(3 mL)中之來自實例7之8-溴-5,6-二甲基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯(10 mg, 0.035 mmol)、3-胺甲醯基苯基硼酸(9 mg, 0.053 mmol)及Cs₂CO₃(23 mg, 0.071 mmol)加入5 mL微波反應瓶接著添加Pd(dppf)Cl₂(3 mg, 3.5 μmol)。基於微波在100°C下加熱所得懸浮液1 hr。過濾該反應混合物及藉由Prep-HPLC純化濾液可提供呈白色固體之標題化合物(6 mg, 產率: 52%)。

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

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

遵循實例8中所顯示之相同方法來製備實例9至11之化合物。

實例9:

5,6-二甲基-8-(2-甲基-吡啶-3-基)-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

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

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

實例10:

5,6-二甲基-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

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

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

實例11:

5,6-二甲基-8-(6-甲基-吡啶-3-基)-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

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

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

II. 生物試驗

a)PDE活性之測定

在用於測定PDE活性之活體外酶反應中使用重組型PDE蛋白質。該等重組型蛋白質(包括PDE10A(人、大鼠及小鼠PDE10)及PDE之同種型1、3、4、及5)購自供應商BPS Bioscience。利用HTRF技術，藉由來自CisBio(IBA)之cAMP測量套組測定PDE之酶活性。

在含有酶及底物之檢定緩衝液(20mM Tris-HCl pH7.5、10mM MgCl_2 、0.1%牛血清白蛋白)中進行PDE酶反應。PDE酶濃度範圍為10 pM至250 pM，這取決於各酶的比活性。該檢定中所採用之底物環狀核苷酸(cAMP或cGMP)濃度就PDE10而言為20 nM，及就其他PDE而言為100 nM。在酶檢定中，藉由培養各種濃度之抑制劑來測定化合物之抑制作用。通常以DMSO連續稀釋化合物接著進一步以檢定緩衝液稀釋。接著，將不同濃度下之化合物與PDE酶混合。藉由添加環狀核苷酸底物引發反應，及於29°C下培養60分鐘。藉由添加來自檢定套組之溶胞緩衝液終止反應。由溶胞緩衝液中之cAMP-d2及抗cAMP穴狀化合物(cryptate)偵測自PDE水解反應留下之cAMP濃度。PDE活性與反應中留下之cAMP的量反相關及可轉化成未受抑制對照組之活性%(100%)。因此，可藉由繪製抑制劑濃度相對該濃度下之PDE活性獲得抑制劑之 IC_{50} 值。結果顯示於表1中。

表1

實例	IC ₅₀
1	++
3	+++
5	+++
8	+++
9	+++
10	++

1) +++ : IC₅₀ < 100 nM

++ : 100 nM ≤ IC₅₀ ≤ 200 nM

+ : 200 nM < IC₅₀ < 500 nM

b) 微粒體半衰期之測定：

於以下試驗中測定本發明化合物之代謝穩定性。

如下述以 0.5 μM 濃度培養測試物質：

在微量滴定盤中，於 37°C 下，將 0.5 μM 測試物質與來自不同物種 (來自大鼠、人或其他物種) 之肝臟微粒體 (0.25 mg 微粒體蛋白/ml) 在 0.05 M 磷酸鉀緩衝液 (pH 7.4) 中一起預先培養 5 min。藉由添加 NADPH (1 mg/mL) 開始反應。於 0、5、10、15、20 及 30 min 後，移除 50 μl 等分試樣，及該反應立刻終止及利用等體積乙腈冷卻。於分析之前，冷凍該樣本。藉由 MSMS 測定未降解測試物質之殘餘濃度。自測試物質/單位時間圖之信號梯度確定半衰期 (T_{1/2})，假設一級動力學，則可自化合物濃度隨時間之減量計算得該測試物質之半衰期。自 $mCl = \ln 2 / T_{1/2} / (\text{微粒體蛋白含量, 單位為 mg/ml}) \times 1000 [\text{ml/min/mg}]$ (根據以下參考文獻修改：Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003 年, 453-462；Obach, DMD, 1999 年, 第 27 卷。N 11, 1350-1359) 計算得微粒體清除率 (mCl)。結果顯示於表 2 中。

表2

Ex.	大鼠 mCl ²⁾ [μl min ⁻¹ mg ⁻¹]	人 mCl ²⁾ [μl min ⁻¹ mg ⁻¹]
1	+	++
3	o	+
5	o	o
8	++	++
9	++	++
11	+	+

Ex. 實例

mCl 微粒體清除率

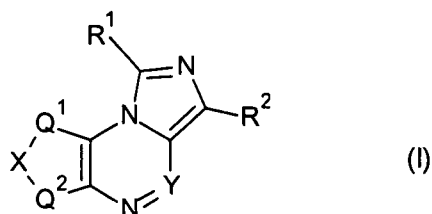
- 2) ++ : <100 μl min⁻¹ mg⁻¹
 + : 100至220 μl min⁻¹ mg⁻¹
 O : >220 μl min⁻¹ mg⁻¹

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I之化合物，



其中，在該式I中變量X、Y、Q¹、Q²、R¹及R²具有以下含義：

X 為C-R³或N；

Q¹ 為S或O及Q²為C-R⁴或N及Q²經雙鍵與X連接而Q¹經單鍵與X連接；或

Q² 為S或O及Q¹為C-R⁴或N及Q¹經雙鍵與X連接而Q²經單鍵與X連接；

Y 為C-R⁵或N；

R¹ 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、R¹¹、OH、OR¹²、S(O)_qR¹³、C(O)H、C(O)R¹⁴、C(O)OH、C(O)OR¹⁵、OC(O)R¹⁶、Y¹-NR¹⁷R¹⁸、Y¹-N(R¹⁹)-Y³-NR¹⁷R¹⁸、Y¹-N(R¹⁹)-Y²-R^{15a}及部分Z¹-Ar¹；

R² 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、R²¹、OH、OR²²、S(O)_qR²³、C(O)H、C(O)R²⁴、C(O)OH、C(O)OR²⁵、OC(O)R²⁶、Y¹-NR²⁷R²⁸、Y¹-N(R²⁹)-Y³-NR²⁷R²⁸、Y¹-N(R¹⁹)-Y²-R^{25a}及部分Z²-Ar²；

其限制條件為R¹及R²中之至少一者不為氫；

R³ 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、R³¹、OR³²、S(O)_qR³³、C(O)H、C(O)R³⁴、C(O)OH、C(O)OR³⁵、OC(O)R³⁶、Y¹-NR³⁷R³⁸、Y¹-N(R³⁹)-Y³-NR³⁷R³⁸、Y¹-N(R³⁹)-Y²-R^{35a}及部分Z³-Ar³；

R^4 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、 R^{41} 、 OR^{42} 、 $S(O)_qR^{43}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{44}$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{45}$ 、 $OC(O)R^{46}$ 、 $Y^1-NR^{47}R^{48}$ 、 $Y^1-N(R^{49})-Y^3-NR^{47}R^{48}$ 、 $Y^1-N(R^{49})-Y^2-R^{45a}$ 及部分 Z^4-Ar^4 ；

R^5 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、硝基、 R^{51} 、 OR^{52} 、 $S(O)_qR^{53}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{54}$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{55}$ 、 $OC(O)R^{56}$ 、 $Y^1-NR^{57}R^{58}$ 、 $Y^1-N(R^{59})-Y^3-NR^{57}R^{58}$ 、 $Y^1-N(R^{59})-Y^2-R^{55a}$ 及部分 Z^5-Ar^5 ；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 及 R^{56} 彼此獨立地選自由以下組成之群： C_1 - C_8 -烷基、 C_2 - C_8 -烯基、 C_2 - C_8 -炔基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_5 - C_8 -環烯基、 C_3 - C_8 -環烷基- C_1 - C_4 -烷基(其中前述6種取代基可未經取代、經部分或完全鹵化或帶有1、2或3個基團 R^y)、及C鍵結之5-至8-員雜環基(其為飽和或部分不飽和且包含作為環成員之1或2個雜原子部分，該等雜原子部分係選自由O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 $N-R^x$ 組成之群，其中雜環基係未經取代或帶有1、2、3或4個基團 R^{yy})；

R^{17} 與 R^{18} 彼此獨立選自由以下組成之群：氫、三- C_1 - C_4 -烷基矽烷基、 C_1 - C_8 -烷基、 C_2 - C_8 -烯基、 C_2 - C_8 -炔基、 C_3 - C_8 -環烷基、 C_5 - C_8 -環烯基、 C_3 - C_8 -環烷基- C_1 - C_4 -烷基(其中前述6種取代基可未經取代、經部分或完全鹵化或帶有1、2或3個基團 R^y)、 C_1 - C_8 -烷基羰基、 C_1 - C_4 -鹵烷基羰基、 C_1 - C_8 -烷基磺醯基、 C_1 - C_4 -鹵烷基磺醯基、及C鍵結之5-至8-員雜環基(其為飽和或部分不飽和且包含作為環成員之1或2個雜原子部分，該等雜原子部分係選自由O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 $N-R^x$ 組成之群，其中雜環基係未經

取代或帶有1、2、3或4個基團 R^{yy})或 R^{17} 及 R^{18} 與其所附接的氮原子共同形成N鍵結之5-至8-員雜環基，其為飽和、部分不飽和或芳族且除氮原子外尚可包含作為環成員之1或2個其他雜原子部分，該等雜原子部分係選自由O、N、S、S(O)、S(O)₂或N- R^x 組成之群，其中雜環基係未經取代或帶有1、2、3或4個基團 R^{yy} ；

R^{19} 、 R^{29} 、 R^{39} 、 R^{49} 及 R^{59} 彼此獨立地為氫或具有針對 R^{11} 所指定之一種含義；

R^{27} 與 R^{28} 係如針對 R^{17} 與 R^{18} 所定義；

R^{37} 與 R^{38} 係如針對 R^{17} 與 R^{18} 所定義；

R^{47} 與 R^{48} 係如針對 R^{17} 與 R^{18} 所定義；

R^{57} 與 R^{58} 係如針對 R^{17} 與 R^{18} 所定義；

R^{15a} 、 R^{25a} 、 R^{35a} 、 R^{45a} 及 R^{55a} 彼此獨立具有針對 R^{11} 所指定之一種含義；

q為0、1或2，

Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 Ar^4 及 Ar^5 彼此獨立選自由以下組成之群：芳基、單環5-或6-員雜芳基及二環9或10員雜芳基，其中雜芳基包含作為環成員之選自O、S及N之1、2或3個雜原子，其中芳基及雜芳基係未經取代或可包含1、2、3或4個相同或不同取代基 R^{Ar} ；

Y^1 為單鍵、 C_1 - C_4 -伸烷基、 Y^5 -O- Y^6 、 Y^5 -S(O)_q- Y^6 、 Y^5 -C(O)- Y^6 、 Y^5 -C(S)- Y^6 、 Y^5 -C(O)O- Y^6 、 Y^5 -OC(O)- Y^6 、或 Y^5 -N(R^z)- Y^4 ；

Y^2 為單鍵、 C_1 - C_4 -伸烷基、 Y^5 -O- Y^6 、 Y^5 -S(O)_q- Y^6 、 Y^5 -C(O)- Y^6 、 Y^5 -C(S)- Y^6 、 Y^5 -C(O)O- Y^6 、 Y^5 -OC(O)- Y^6 、或 Y^5 -N(R^z)- Y^4 ；

Y^3 為單鍵、 C_1 - C_4 -伸烷基、 Y^5 -S(O)_q- Y^6 、 Y^5 -C(O)- Y^6 、 Y^5 -C(S)- Y^6 、 Y^5 -C(O)O- Y^6 、或 Y^5 -OC(O)- Y^6 ；

Y^4 為 C_1 - C_4 -伸烷基、 Y^5 -S(O)_q- Y^6 、 Y^5 -C(O)- Y^6 、 Y^5 -C(S)- Y^6 、

$Y^5-C(O)O-Y^6$ 、或 $Y^5-OC(O)-Y^6$ ；

Y^5 為單鍵或 C_1-C_4 -伸烷基；

Y^6 為單鍵或 C_1-C_4 -伸烷基；

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 及 Z^5 彼此獨立地選自單鍵、 C_1-C_4 -伸烷基、 Y^5-O-Y^6 、 $Y^5-S(O)_q-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)-Y^6$ 、 $Y^5-C(S)-Y^6$ 、 $Y^5-C(O)O-Y^6$ 、 $Y^5-OC(O)-Y^6$ 及 $Y^5-N(R^z)-Y^4$ ；

R^x 係選自由以下組成之群：氫、 C_1-C_8 -烷基、 C_2-C_8 -烯基、 C_2-C_8 -炔基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_5-C_8 -環烯基、 C_3-C_8 -環烷基- C_1-C_4 -烷基(其中前述6種取代基可未經取代、經部分或完全鹵化或帶有1、2或3個基團 R^y)、苯基及苯基- C_1-C_4 -烷基(其中苯基及苯基- C_1-C_4 -烷基係未經取代或可帶有1、2、3或4個基團 R^{yy})；

R^y 係選自由以下組成之群：氰基、OH、 OR^{y2} 、 $S(O)_qR^{y3}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{y4}$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{y5}$ 、 $OC(O)R^{y6}$ 、 $Y^1-NR^{y7}R^{y8}$ 、 $Y^1-N(R^{y9})-Y^3-NR^{y7}R^{y8}$ 及 $Y^1-N(R^{y9})-Y^2-R^{y0}$ ；

R^{yy} 係選自由以下組成之群：氰基、鹵素、 R^{y1} 、OH、 OR^{y2} 、 $S(O)_qR^{y3}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{y4}$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR^{y5}$ 、 $OC(O)R^{y6}$ 、 $Y^1-NR^{y7}R^{y8}$ 、 $Y^1-N(R^{y9})-Y^3-NR^{y7}R^{y8}$ 及 $Y^1-N(R^{y9})-Y^2-R^{y0}$ ；

R^{y0} 、 R^{y2} 、 R^{y3} 、 R^{y4} 、 R^{y5} 及 R^{y6} 彼此獨立選自由以下組成之群： C_1-C_8 -烷基、 C_2-C_8 -烯基、 C_2-C_8 -炔基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_5-C_8 -環烯基、 C_3-C_8 -環烷基- C_1-C_4 -烷基、及C鍵結之5-至8-員雜環基(其為飽和或部份不飽和且包含作為環成員之1或2個雜原子部分，該等雜原子部分係選自由O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、NH或N- $(C_1-C_4$ -烷基)組成之群)；

R^{y7} 與 R^{y8} 係如針對 R^{y0} 所定義，或係與其所附接的氮原子共同形成N鍵結之5-至8-員雜環基，其為飽和或部分不飽和且除氮原子外尚可包含作為環成員之1或2個其他雜原子部分，該等雜原

子部分係選自由O、N、S、S(O)、S(O)₂、NH或N-(C₁-C₄-烷基)組成之群，其中雜環基係未經取代或帶有1、2、3或4個選自C₁-C₄-烷基之基團；

R^{y9}為氫或具有對R^{y0}所指定之一種含義；

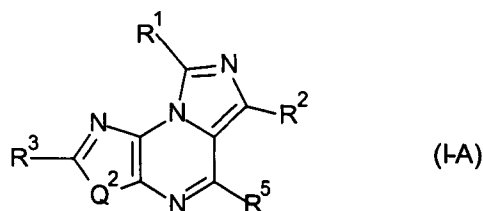
R^{Ar}係選自由以下組成之群：鹵素、氰基、硝基、OH、C(O)NH₂、R^{Ar1}、OR^{Ar2}、S(O)_qR^{Ar3}、C(O)H、C(O)R^{Ar4}、C(O)OH、C(O)OR^{Ar5}、OC(O)R^{Ar6}、Y¹-NR^{Ar7}R^{Ar8}、Y¹-N(R^{Ar9})-Y³-NR^{Ar7}R^{Ar8}、Y¹-N(R^{Ar9})-Y²-R^{Ar0}，其中R^{Ar0}、R^{Ar1}、R^{Ar2}、R^{Ar3}、R^{Ar4}、R^{Ar5}及R^{Ar6}具有針對R¹¹所指定之一種含義，R^{Ar7}與R^{Ar8}係如針對R¹⁷與R¹⁸所定義，及R^{Ar9}具有對R¹⁹所指定之一種含義；

R^z具有對R^x所指定之一種含義；

其N-氧化物、互變異構體、前藥及醫藥上可接受的鹽。

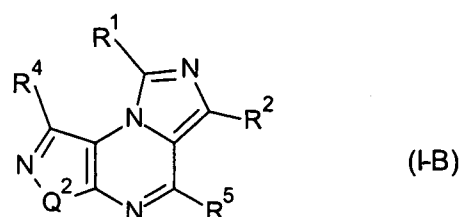
2. 如請求項1之化合物，其中R¹為基團R¹¹或部分Z¹-Ar¹。
3. 如請求項1之化合物，其中R¹為部分Z¹-Ar¹，其中Z¹為單鍵。
4. 如請求項1之化合物，其中R¹為部分Z¹-Ar¹，其中Ar¹係選自由以下組成之群：苯基、噻吩基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基、1,2,4-噁二唑基及吡啶基，其中苯基、噻吩基、吡啶基、異噁唑基、1,2,4-噁二唑基、噻唑基及吡啶基係未經取代或帶有1、2、3或4個相同或不同取代基R^{Ar}。
5. 如前述請求項中任一項之化合物，其中R²為基團R²¹，特別是選自由以下組成之群之基團：三甲基矽烷基、C₁-C₈-烷基、C₃-C₈-環烷基及C₃-C₈-環烷基-C₁-C₄-烷基，其中前述後三個基團可未經取代、經部分或完全鹵化，或其中C₃-C₈-環烷基可帶有1、2或3個基團甲基，及其中R²特定言之係甲基。
6. 如前述請求項中任一項之化合物，其中Q¹為N及X為C-R³。

7. 如請求項6之化合物，其中 R^3 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、 R^{31} 及 OR^{32} 及其中 R^3 特定言之係氫、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷氧基。
8. 如請求項6之化合物，其中 R^3 為基團 Z^3 - Ar^3 。
9. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中 Q^1 為 C - R^4 及 X 為 N 。
10. 如請求項9之化合物，其中 R^4 為氫或鹵素、甲氧基、甲基或乙基，特別是氫。
11. 如請求項6至10中任一項之化合物，其中 Q^2 為 S 。
12. 如請求項6至10中任一項之化合物，其中 Q^2 為 O 。
13. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中 Q^2 為 N 及 X 為 C - R^3 。
14. 如請求項13之化合物，其中 R^3 係選自由氫、鹵素、 R^{31} 及 OR^{32} 組成之群及其中 R^3 特定言之係氫、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷氧基。
15. 如請求項13之化合物，其中 R^3 為基團 Z^3 - Ar^3 。
16. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中 Q^2 為 C - R^4 及 X 為 N 。
17. 如請求項16之化合物，其中 R^4 為氫或鹵素、甲氧基、甲基或乙基，特定言之係氫。
18. 如請求項16之化合物，其中 R^4 為基團 Z^4 - Ar^4 。
19. 如請求項13至18中任一項之化合物，其中 Q^1 為 S 。
20. 如請求項13至18中任一項之化合物，其中 Q^1 為 O 。
21. 如前述請求項中任一項之化合物，其中 Y 為 C - R^5 。
22. 如請求項9之化合物，其中 R^5 為氫、鹵素或基團 R^{51} ，特定言之係甲基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 或 CH_2OH 。
23. 如請求項9之化合物，其中 R^5 為基團 Y^1 - $NR^{57}R^{58}$ 、 Y^1 - $N(R^{59})$ - Y^3 - $NR^{57}R^{58}$ 或 Y^1 - $N(R^{59})$ - Y^2 - R^{55a} 。
24. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中 Y 為 N 。
25. 如請求項1之化合物，其為式I-A之化合物



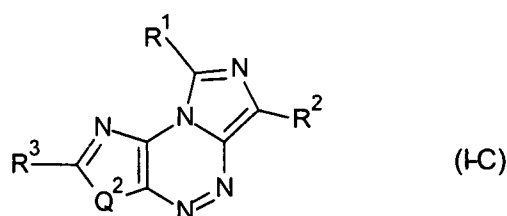
其中 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^5 係如前述請求項中任一項所定義。

26. 如請求項1之化合物，其為式I-B之化合物



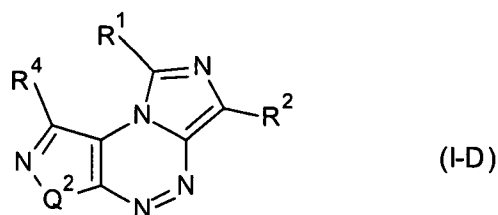
其中 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 及 R^5 係如前述請求項中任一項所定義。

27. 如請求項1之化合物，其為式I-C之化合物



其中 Q^2 、 R^1 、 R^2 及 R^3 係如前述請求項中任一項所定義。

28. 如請求項1之化合物，其為式I-D之化合物



其中 Q^2 、 R^1 、 R^2 及 R^4 係如前述請求項中任一項所定義。

29. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

5,6-二甲基-8-(3-硝基苯基)-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯(as-indacene)

5,6-二甲基-8-(2-甲基吡啶-3-基)-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

5,6-二甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

5,6-二甲基-8-(3-甲基吡啶-4-基)-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

5,6-二甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基)-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

5,6-二甲基-8-溴-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

5,6-二甲基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

2,5,6-三甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

2-甲氧基-5,6-二甲基-8-丙基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

5,6-二甲基-8-丙基-1-硫雜-3,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

3-(5,6-二甲基-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯-8-基)-苯甲醯胺

5,6-二甲基-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-硫雜-1,4,7,8a-四氮雜-二環戊二烯并苯

及其N-氧化物、互變異構體、水合物、前藥及醫藥上可接受的鹽。

30. 如請求項1至29中任一項之化合物，其係用於治療可藉由調節哺乳動物中磷酸二酯酶第10型來治療之選自神經及精神疾病之醫學疾病。
31. 如請求項1至29中任一項之化合物，其係用於治療哺乳動物之藥物濫用。
32. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受的載劑及如請求項1至29中任一項之化合物。
33. 一種用於治療可藉由調節磷酸二酯酶第10型來治療之選自神經及精神疾病之醫學疾病之方法，該方法包括投與有效量之至少一種如請求項1至29中任一項之化合物給有此需要的個體。

34. 如請求項33之方法，其係用於治療、控制、改善哺乳動物之CNS疾病或降低罹患其之風險。
35. 如請求項33之方法，其係用於治療、控制、改善哺乳動物之精神分裂症或降低罹患其之風險。
36. 如請求項33之方法，其係用於治療、控制、改善或降低哺乳動物之與精神分裂症相關聯之認知障礙。
37. 如請求項33之方法，其係用於治療、控制、改善哺乳動物之躁鬱症或降低罹患其之風險。
38. 如請求項1至29中任一項之化合物，其係用於治療、控制、改善哺乳動物之抑鬱症或降低罹患其之風險。
39. 如請求項33之方法，其係用於治療、控制、改善哺乳動物中與阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)相關聯之認知障礙或降低罹患其之風險。
40. 如請求項33之方法，其係用於治療、控制、改善哺乳動物之飲食誘導肥胖或降低罹患其之風險。