



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I478924 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：100109761

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/03/26

歐洲專利局

10158011.6

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：山查茲 魯本 阿凡瑞茲 (ES)；柏利卻爾 科雷德 BLEICHER, KONRAD (DE)；

福洛爾 亞歷山大 FLOHR, ALEXANDER (DE)；高畢 路卡 GOBBI, LUCA

(CH)；賓登 卡崔 葛洛克 ZBINDEN, KATRIN GROEBKE (CH)；柯納 瑪西雅

斯 KOERNER, MATTHIAS (DE)；庫恩 布萊德 KUHN, BERND (CH)；彼得斯

詹士 烏伊 PETERS, JENS-UWE (DE)；路朵夫 馬庫斯 RUDOLPH, MARKUS

(DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 200835481

TW 201000481

CN 1529597A

WO 01/90108A1

審查人員：林美君

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 195 頁

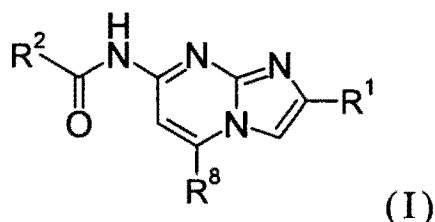
(54)名稱

咪唑并嘧啶衍生物

IMIDAZOPYRIMIDINE DERIVATIVES

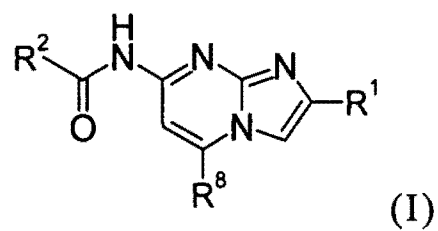
(57)摘要

本發明係關於新穎之式(I)咪唑并嘧啶衍生物，

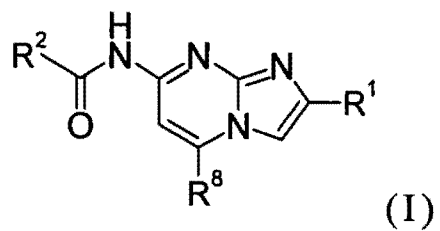


其中 R¹、R² 及 R⁸ 如說明書及申請專利範圍中所定義，以及其生理學上可接受之鹽及酯。此等化合物抑制 PDE10A 且可用作藥物。

The invention is concerned with novel imidazopyrimidine derivatives of formula (I)



wherein R^1 , R^2 and R^8 are as defined in the description and in the claims, as well as physiologically acceptable salts and esters thereof. These compounds inhibit PDE10A and can be used as medicaments.



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 100109761

※申請日： 100-03-22

※IPC 分類：A61K 31/519 (2006.01)

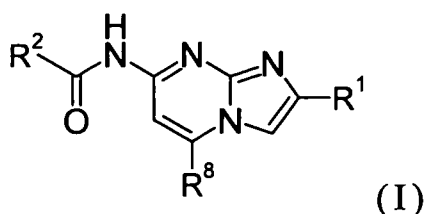
一、發明名稱：(中文/英文)

咪唑并嘧啶衍生物

IMIDAZOPYRIMIDINE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

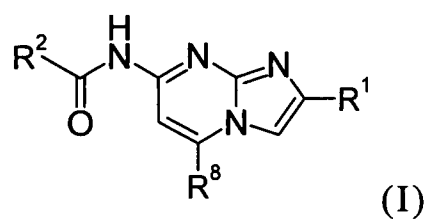
本發明係關於新穎之式(I)咪唑并嘧啶衍生物，



其中 R¹、R² 及 R⁸ 如說明書及申請專利範圍中所定義，以及其生理學上可接受之鹽及酯。此等化合物抑制 PDE10A 且可用作藥物。

三、英文發明摘要：

The invention is concerned with novel imidazopyrimidine derivatives of formula (I)



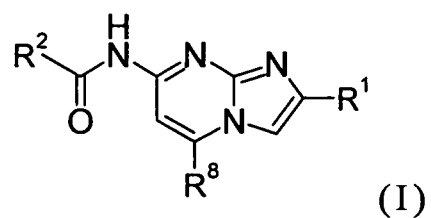
wherein R¹, R² and R⁸ are as defined in the description and in the claims, as well as physiologically acceptable salts and esters thereof. These compounds inhibit PDE10A and can be used as medicaments.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

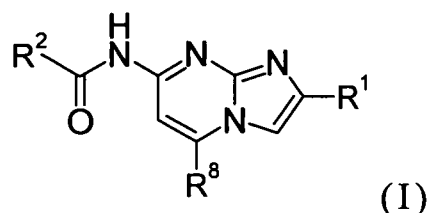
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式(I)之新穎咪唑并嘧啶衍生物



其中

R^1 為苯基或噻吩基，其中該苯基及該噻吩基視情況經1至3個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：羥基、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基、低碳烷氧基低碳烷基、 $-OC(O)-$ 低碳烷基、 $-OCH_2C(O)-$ 低碳烷氧基及苯基；

R^2 為具有1至3個獨立選自N及O之雜原子的5或6員單環雜芳基，其中該雜芳基視情況經1至3個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：

$$-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-N\begin{matrix} \nearrow R^3 \\ \searrow R^{3'} \end{matrix}$$

、鹵素、羥

基、硝基、低碳烷基、低碳烯基、低碳烷氧基、低碳烷氧基 $-C(O)-$ 、低碳羥基烷基、低碳鹵烷基、低碳烷氧基低碳烷基、低碳烷基 $-C(O)-$ 、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基及視情況經雜芳基取代之胺基，其中 R^2 之兩個取代基與其所連接之該雜芳基一起可形成9或10員雙環；

R^3 及 $R^{3'}$ 獨立為氫、低碳烷基、低碳羥基烷基、低碳氰基烷

基、低碳鹵烷基、低碳烷氧基、低碳烷基、環烷基、氰基、環烷基、雜環基或芳基，其中該低碳烷基視情況經低碳鹵烷氧基、環烷基、芳基或雜芳基取代，其中該雜芳基視情況經1至3個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、硝基、氰基、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳烷氧基及環烷基，且其中該雜環基視情況經低碳烷基取代，或

R^3 及 $R^{3'}$ 與其所連接之氮原子一起形成雜環基、2,5-二氫-1H-吡咯、2-甲基-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑或2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷，其中該雜環基視情況經1至3個鹵素、羥基、側氧基、低碳烷基或雜芳基取代；

R^8 為氫、低碳烷基、低碳烷氧基或低碳烷氧基、低碳烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

此外，本發明係關於用於製造上述化合物之方法、含有該等化合物之醫藥製劑以及此等化合物用於製造醫藥製劑之用途。

【先前技術】

精神分裂症為一種進行性及破壞性神經疾病，其特徵為諸如妄想、幻覺、思維障礙及精神病之間歇性正性症狀，及諸如情感冷淡、注意力缺失及社交退縮之永久性負性症狀，以及認知障礙(Lewis DA及Lieberman JA, *Neuron*, 28:325-33, 2000)。幾十年來，研究集中於「多巴胺激導性機能亢進」假設，此產生包含阻斷多巴胺激導性系統之治

療干預 (Vandenberg RJ及Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 5(4): 507-518, 2001; Nakazato A及Okuyama S等人, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(1): 75-98, 2000)。此藥理學方法除改善精神分裂症患者之正性症狀外，應對負性及認知症狀不佳，而該等症狀恰為功能結果之最佳預測 (Sharma T., *Br.J. Psychiatry*, 174(增刊28): 1999, 44-51)。此外，目前抗精神病治療與如體重增加、錐體外症狀或對葡萄糖及脂質代謝有影響之不良作用相關聯，此與其非特异性藥理學有關。

總之，仍需要開發具有改良之功效及安全概況的新抗精神病藥。20世紀60年代中期提出一種精神分裂症補充模型，該模型係基於由如非競爭性NMDA受體拮抗劑苯環利定(phencyclidine, PCP)及相關藥劑(氯胺酮(ketamine))之化合物阻斷麩胺酸系統所引起的迷幻作用。有趣地，在健康志願者中，PCP誘發之迷幻作用合併正性及負性症狀以及認知功能障礙，因此酷似患者之精神分裂症(Javitt DC等人, *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679, 1999)。

環狀核苷酸環單磷酸腺苷(cAMP)及環單磷酸鳥苷(cGMP)為負責介導多種胞外信號(包括神經傳遞素、光及激素)之生物反應的普遍存在的第二信使。cAMP及cGMP藉由活化cAMP及cGMP依賴性激酶，接著磷酸化與調節突觸傳輸、神經元分化及存活相關之蛋白質，來調節尤其中樞神經系統之神經元中之多種胞內過程。

控制胞內環狀核苷酸含量及因此控制環狀核苷酸信號傳

導之關鍵機制為經磷酸二酯酶水解3',5'-磷酸二酯鍵。磷酸二酯酶(PDE)為人類中由21種不同基因編碼之廣泛表現酶家族，各基因編碼若干剪接變異體(Beavo, J., *Physiol. Rev.* 1995, 75, 725-748; Conti, M., Jin, S.L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1999, 63, 1-38; Soderling, S.H., Beavo, J.A., *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000, 12, 174-179; Manallack, D.T.等人, *J. Med.Chem.* 2005, 48(10), 3449-3462)。

PDE家族的不同之處在於其對環狀核苷酸的受質特異性、其調節機制及其對抑制劑的敏感性。此外，其有差別地位於生物體中、器官的細胞之間及甚至細胞內。此等差異導致PDE家族與多種生理學功能之相關性有差異。

PDE10A為由單個基因編碼之雙受質PDE，如1999年三個各別研究組所報導(Fujishige K.等人, *Eur J Biochem* (1999) 266(3): 1118-1127; Soderling S.H.等人, *Proc Natl Acad Sci USA* (1999) 96(12): 7071-7076; Loughney K.等人, *Gene* (1999) 234(1): 109-117)。PDE10A的胺基酸序列(779 aa)、組織特異性表現型式、對cAMP及cGMP之親和力以及特定及通用抑制劑對PDE活性之作用不同於此多基因家族之其他成員。

PDE10A為任何PDE家族中分佈最受限制者之一，其主要表現於腦中，尤其阿肯伯氏核(nucleus accumbens)及尾殼核中。此外，丘腦、嗅球、海馬區及額葉皮質顯示中等PDE10A表現量。已表明所有此等大腦區域均與精神分裂

症及精神病之病理生理學有關，說明PDE10A在此破壞性精神病中具有關鍵作用。在中樞神經系統外，在周邊組織，如甲狀腺、腦下腺、分泌胰島素之胰細胞及睪丸中亦觀測到PDE10A轉錄表現(Fujishige, K.等人, *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438-18445, Sweet, L. (2005) WO 2005/012485)。另一方面，僅在腸神經節、睪丸及附睪精子中觀測到PDE10A蛋白質之表現(Coskran T.M等人, *J. Histochem. Cytochem.* 2006, 54 (11), 1205-1213)。

在紋狀體中，mRNA與蛋白質皆僅在含GABA(γ -胺基丁酸)之中型棘狀投射神經元中表現，使得其成為治療中樞神經系統疾病的有吸引力目標(Fujishige, K.等人, *Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127; Seeger, T.F.等人, *Brain Res.* 2003, 985, 113-126)。紋狀體中型棘狀神經元為哺乳動物腦之基底神經節迴路中資訊整合的主要輸入部位及第一部位。基底神經節為一系列互連皮質下核，其整合廣泛分佈之皮質輸入與多巴胺激導性信號傳導以計劃及執行相關運動及認知模式，同時抑制不欲或不相關模式(Graybiel, A.M. *Curr. Biol.* 2000, 10, R509-R511 (2000))。

已使用罌粟鹼(一種相對特異性PDE10A抑制劑)及PDE10A基因剔除小鼠研究此酶的生理學及PDE10A抑制的可能治療效用。以藥理學方式或經由基因中斷抑制此酶可使活性降低及對精神運動刺激物之反應降低。抑制亦降低作為預測臨床抗精神病活性之行為反應的條件性回避反應(Siuciak, J.A.等人, *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 386-

396 ; Siuciak, J.A.等人, *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 374-385)。

此外, PDE10A抑制具有改良與精神分裂症有關之負性及認知症狀的潛力。實際上, 罌粟鹼已顯示削弱大鼠中由PCP亞慢性處理誘發之外維度轉移學習缺陷(一種NMDA受體功能不足的動物模式)(Rodefer, J.S.等人, *Eur. J. Neuroscience* 2005, 2, : 1070-1076)。此外, PDE10A2缺乏小鼠中已觀測到社會互動提高(Sano, H. *J. Neurochem.* 2008, 105, 546-556)。

可以PDE10A抑制劑治療之疾病包括(但不限於)認為由基底神經節功能障礙、中樞神經系統之其他部分功能障礙及其他PDE10A表現組織功能障礙部分介導的疾病。詳言之, 若抑制PDE10A可具有治療作用, 則疾病可得到治療。

此等疾病包括(但不限於)某些精神失常(諸如精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症或物質誘發之精神失常)、焦慮症(諸如恐慌症、強迫症、急性壓力症或廣泛性焦慮症)、強迫症、藥物成癮、運動障礙(諸如帕金森氏病(Parkinson's disease)或腿不寧症候群)、認知缺陷病症(諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)或多梗塞性癡呆)、情緒障礙(諸如抑鬱症或躁鬱症)、或神經精神病狀(諸如精神病、注意力缺乏/過動症(ADHD)或相關注意力障礙)。

【發明內容】

本發明之化合物藉由調節cAMP信號傳導系統亦適於治療糖尿病及相關病症，諸如肥胖症。

PDE10A抑制劑藉由提高cAMP及cGMP含量亦可適用於預防神經元發生細胞凋亡，因此可能具有消炎特性。可以PDE10A抑制劑治療之神經退化性病變包括(但不限於)如阿茲海默氏病、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏病、多發性硬化症、中風或脊髓損傷。

癌細胞生長由cAMP及cGMP抑制。因此，藉由提高cAMP及cGMP，PDE10A抑制劑亦可用於治療不同實體腫瘤及惡性血液病，諸如腎細胞癌或乳癌。

除非另外指出，否則闡述以下定義以在本文中說明及定義用於描述本發明之各種術語的含義及範疇。

應注意，除非上下文另外明確規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍所用之單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。

術語「一或多個」在指示取代基數目時意謂自一個取代基至最高可能數目之取代，亦即一個氫經取代基置換至所有氫經取代基置換。

在本說明書中，使用術語「低碳」意謂由1至7個、更特定言之1至4個碳原子組成的基團。

術語「鹵素」係指氟、氯、溴及碘，更特定言之氟、氯及溴。

單獨或與其他基團組合之術語「烷基」係指具有1至20個碳原子、更特定言之1至16個碳原子、更特定言之1至10

個碳原子的分支鏈或直鏈單價飽和脂族烴基。

單獨或與其他基團組合之術語「低碳烷基」係指具有1至7個碳原子、更特定言之1至4個碳原子的分支鏈或直鏈單價烷基。此術語進一步例示為諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基及其類似基團之基團。

單獨或與其他基團組合之術語「烯基」係指包含烯鍵及至多20個、較佳至多16個碳原子的直鏈或分支鏈烴基。術語「低碳烯基」係指包含烯鍵及至多7個、較佳至多4個碳原子的直鏈或分支鏈烴基，諸如乙烯基或2-丙烯基。

單獨或與其他基團組合之術語「環烷基」係指具有3至10個碳原子、更特定言之3至6個碳原子的單價碳環基團，諸如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

術語「氟基環烷基」係指環烷基經氟基單取代或多取代。氟基環烷基之實例為例如1-氟基環丙基。

單獨或與其他基團組合之術語「低碳鹵烷基」係指低碳烷基經鹵素、尤其氟單取代或多取代。低碳鹵烷基之實例為例如 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 CF_3CH_2- 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2-$ 、 $(\text{CF}_3)_2\text{CH}-$ 及 $\text{CF}_2\text{H}-\text{CH}_2-$ 。

術語「烷氧基」係指基團 $\text{R}'-\text{O}-$ ，其中 R' 為烷基。單獨或與其他基團組合之術語「低碳烷氧基」係指基團 $\text{R}'-\text{O}-$ ，其中 R' 為低碳烷基。

術語「低碳烷氧基低碳烷基」係指低碳烷基經低碳烷氧基單取代或多取代。低碳烷氧基低碳烷基之實例為例

如 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 。

術語「低碳羥基烷基」係指如上文所定義之低碳烷基經 1 至 3 個羥基取代。低碳羥基烷基之實例為例如羥基-甲基、2-羥基-乙基、羥基丙基、3-羥基-丙基、2-羥基-丙基、3-羥基-丙-2-基、2,3-二羥基-丙基及 1,3-二羥基-丙-2-基。

術語「低碳鹵烷氧基」係指具有式低碳鹵烷基-O-之基團。

術語「低碳氰基烷基」係指如上文所定義之低碳烷基經 1 至 3 個氰基取代。低碳氰基烷基之實例為例如氰基甲基及氰基乙基。

術語「胺基」係指具有氮原子及兩個氫原子的單價基團(表示為 $-\text{NH}_2$)。

當提及雜環基上之取代基時，術語「側氧基」意謂氧原子連接於雜環基環。藉此，「側氧基」可置換碳原子上的兩個氫原子，或可僅連接於硫，使得硫以氧化形式存在，亦即具有 1 或 2 個氧。

術語「雜環基」係指含有 1、2 或 3 個獨立選自 N、O 及 S 之環雜原子且其餘環原子為碳原子的 4 至 6 員單價飽和單環，其中連接點可經碳原子或雜原子。雜環基之實例為例如嗎啉基、四氫吡喃基及吡啶基。

術語「芳基」係指單價芳族烴環。更特定言之，芳基包括 6 至 10 個碳原子。芳基之實例為例如苯基及萘基。

術語「雜芳基」係指包含 1 至 4 個獨立選自氮、氧及/或

硫之原子的芳族 5 或 6 員單環或 9 或 10 員雙環，諸如呋喃基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、喹啉基及異喹啉基。雜芳基之實例為吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基或咪唑基。

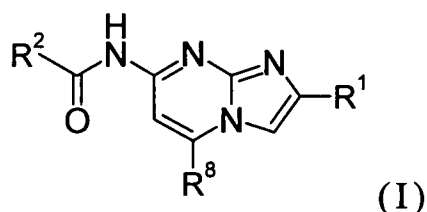
術語「雙環」係指兩個環，其中該兩個環稠合。各環獨立為芳環或非芳族環。在特定實施例中，兩個環皆為芳環。在特定實施例中，兩個環皆為非芳族環。在特定實施例中，一個環為芳環且一個環為非芳族環。

式(I)化合物可形成醫藥學上可接受之鹽。該等醫藥學上可接受之鹽的實例為式(I)化合物與生理學上相容之無機酸形成的鹽，該等無機酸諸如鹽酸、硫酸、亞硫酸或磷酸；或與有機酸形成的鹽，該等有機酸諸如甲烷磺酸、對甲苯磺酸、乙酸、乳酸、三氟乙酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、酒石酸、丁二酸或水楊酸。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指該等鹽。包含酸基(諸如 COOH 基團)之式(I)化合物另外可與鹼形成鹽。該等鹽之實例為鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽及銨鹽，諸如 Na 鹽、K 鹽、Ca 鹽及三甲基銨鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」亦指該等鹽。特定鹽為藉由添加酸獲得之鹽。

術語「醫藥學上可接受之酯」涵蓋羧基轉化為酯之式(I)化合物衍生物。低碳烷酯、羥基-低碳烷酯、低碳烷氧基-

低碳烷酯、胺基-低碳烷酯、單或二-低碳烷基-胺基-低碳烷酯、N-嗎啉基-低碳烷酯、N-吡咯啉基-低碳烷酯、N-哌啶基-低碳烷酯、N-哌嗪基-低碳烷酯、低碳烷基-N-哌嗪基-低碳烷酯及芳烷酯為適合酯之實例。特定酯為甲酯、乙酯、丙酯、丁酯及苯甲酯。術語「醫藥學上可接受之酯」另外涵蓋羧基經無機或有機酸(諸如硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、順丁烯二酸、乙酸、丁二酸、酒石酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸及其類似酸)轉化為相應酯之式(I)化合物，其對活生物體無毒。

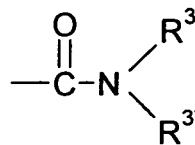
詳言之，本發明係關於式(I)化合物



其中

R^1 為苯基或噻吩基，其中該苯基及該噻吩基視情況經1至3個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：羧基、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基、低碳烷氧基低碳烷基、 $-OC(O)-$ 低碳烷基、 $-OCH_2C(O)-$ 低碳烷氧基及苯基；

R^2 為具有1至3個獨立選自N及O之雜原子的5或6員單環雜芳基，其中該雜芳基視情況經1至3個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：



、鹵素、羧

基、硝基、低碳烷基、低碳烯基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-C(O)-、低碳羥基烷基、低碳鹵烷基、低碳烷氧基低碳烷基、低碳烷基-C(O)-、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基及視情況經雜芳基取代之胺基，其中R²之兩個取代基與其所連接之該雜芳基一起可形成9或10員雙環；

R³及R^{3'}獨立為氫、低碳烷基、低碳羥基烷基、低碳氰基烷基、低碳鹵烷基、低碳烷氧基低碳烷基、環烷基、氰基環烷基、雜環基或芳基，其中該低碳烷基視情況經低碳鹵烷氧基、環烷基、芳基或雜芳基取代，其中該雜芳基視情況經1至3個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、硝基、氰基、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳烷氧基及環烷基，且其中該雜環基視情況經低碳烷基取代，或

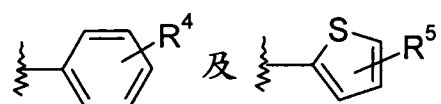
R³及R^{3'}與其所連接之氮原子一起形成雜環基、2,5-二氫-1H-吡咯、2-甲基-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑或2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷，其中該雜環基視情況經1至3個鹵素、羥基、側氧基、低碳烷基或雜芳基取代；

R⁸ 為氫、低碳烷基、低碳烷氧基或低碳烷氧基低碳烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

式(I)化合物可具有一或多個不對稱C原子，因此可以對映異構體混合物、立體異構體混合物或光學純化合物形式存在。

本發明之一特定實施例係關於如上文所述之式(I)化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：

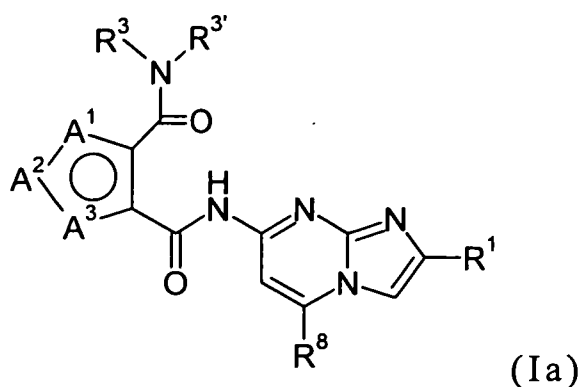


其中 R^4 為氫、羥基、鹵素、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -低碳烷基、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ -低碳烷氧基或苯基，且 R^5 為鹵素。更特定言之， R^4 為氫、羥基、氯、氟、溴、甲氧基、氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 或苯基，且 R^5 為氯。更特定言之， R^1 為苯基、3-氯-苯基、3-氟苯基、3-溴苯基、4-氟-苯基、3-甲氧基-苯基、3-三氟甲氧基-苯基、5-氯-噻吩-2-基、3-(氟甲氧基)苯基、3-羥基-苯基、3-(2-氟乙氧基)苯基、3-乙醯氧基苯基、3-乙醯氧基甲氧基苯基、聯苯-3-基。

特定式(I)化合物在實例中以個別化合物以及其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之酯形式描述。此外，如下文所述之特定實例中發現之取代基個別地構成本發明之特定實施例。

本發明之另一實施例係關於如上文所述之式(I)化合物，其中 R^8 為氫或低碳烷氧基低碳烷基，更特定言之為氫或甲氧基甲基，更特定言之為氫。

本發明之另一實施例係關於式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽



其中

A^1 為 $-NH-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ 或 $-CH=$ ；

A^2 為 $-N=$ 或 $-NR^{6'}$ ；

A^3 為 $-N=$ 、 $-NR^{6''}$ 或 $-CH=$ ；

R^6 為低碳烷基；

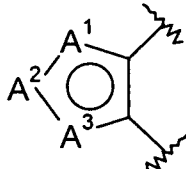
$R^{6'}$ 為低碳烷基；

$R^{6''}$ 為低碳烷基或低碳烯基；

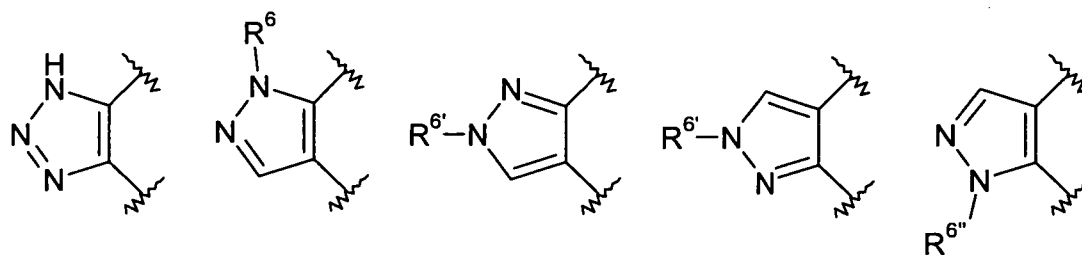
R^1 為苯基或噻吩基，其中該苯基及該噻吩基視情況經 1 至 3 個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：羥基、鹵素、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、 $-OC(O)-$ 低碳烷基、 $-OCH_2C(O)-$ 低碳烷氧基及苯基；

R^3 及 $R^{3'}$ 獨立為氫、低碳烷基、低碳羥基烷基、低碳氰基烷基、低碳鹵烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、環烷基、氰基環烷基、雜環基或芳基，其中該低碳烷基視情況經低碳鹵烷氧基、環烷基、芳基或雜芳基取代，其中該雜芳基視情況經 1 至 3 個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、硝基、氰基、低碳烷基、低碳鹵烷基、低碳烷氧基及環烷基，且其中該雜環基視情況經低碳烷基取代，或

R^3 及 $R^{3'}$ 與其所連接之氮原子一起形成雜環基、2,5-二氫-1H-吡咯、2-甲基-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑或2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷，其中該雜環基視情況經1至3個鹵素、羥基、側氧基、低碳烷基或雜芳基取代；
 R^8 為氫、低碳烷基、低碳烷氧基或低碳烷氧基低碳烷基。

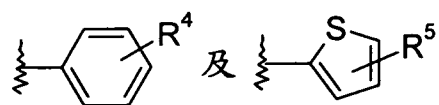
更特定言之，式(Ia)之  係選自由以下組成之

群：



其中 R^6 為低碳烷基，更特定言之為甲基； $R^{6'}$ 為低碳烷基，更特定言之為甲基； $R^{6''}$ 為低碳烷基或低碳烯基，更特定言之為甲基、乙基或烯丙基。

本發明之一特定實施例係關於如上文所述之式(Ia)化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：



其中 R^4 為氫、羥基、鹵素、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、-OC(O)-低碳烷基、-OCH₂C(O)-低碳烷氧基或苯基，

且 R^5 為鹵素。更特定言之， R^4 為氫、羥基、氯、氟、溴、甲氧基、氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 或苯基，且 R^5 為氯。更特定言之， R^1 為苯基、3-氯-苯基、3-氟苯基、3-溴苯基、4-氯-苯基、3-甲氧基-苯基、3-三氟甲氧基-苯基、5-氯-噻吩-2-基、3-(氟甲氧基)苯基、3-羥基-苯基、3-(2-氟乙氧基)苯基、3-乙醯氧基苯基、3-乙醯氧基甲氧基苯基、聯苯-3-基。

本發明之另一實施例係關於如上文所述之式(Ia)化合物，其中 R^3 及 $R^{3'}$ 獨立為氫、甲基、環丙基甲基、氰基甲基、噁唑-2-基甲基、噁唑-4-基甲基、異噁唑-5-基甲基、3-甲基異噁唑-5-基甲基、5-甲基異噁唑-3-基甲基、3-乙基異噁唑-5-基甲基、2-環丙基-5-甲基噁唑-4-基甲基、3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基甲基、5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基甲基、3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基甲基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基甲基、1H-吡唑-5-基甲基、1,3-二甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基甲基、5-甲基-1H-吡唑-3-基甲基、1-甲基-1H-吡唑-3-基甲基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基甲基、1-丙基-1H-吡唑-3-基甲基、5-環丙基-1H-吡唑-3-基甲基、2-甲基噻唑-4-基甲基、5-甲基噻唑-2-基甲基、4-氰基噻唑-2-基甲基、1H-四唑-5-基甲基、吡啶-2-基甲基、吡啶-4-基甲基、5-溴吡啶-2-基甲基、6-氯吡啶-3-基甲基、5-甲基吡啶-2-基甲基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基甲基、2-甲氧基吡啶-3-基甲基、6-氰基吡啶-3-基甲基、咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基、咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基甲基、苯并[d]噁唑-2-

基甲基、乙基、2-羥基-乙基、2-氟基-乙基、2-羥基-1-甲基-乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟-乙基、2-甲氧基-乙基、2-(2-氟乙氧基)乙基、1-(吡啶-3-基)乙基、丙基、異丙基、3-羥基-丙基、2-羥基-丙基、3,3,3-三氟丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、異丁基、第三丁基、3-甲氧基-丙基、環丙基、1-氟基環丙基、環丁基、氧雜環丁烷-3-基、3-甲基氧雜環丁烷-3-基、四氫-呋喃-3-基、苯基或苯甲基，或 R^3 及 $R^{3'}$ 與其所連接之氮原子一起形成氮雜環丁烷環、3-氟氮雜環丁烷環、3,3-二氟-氮雜環丁烷環、3-羥基-氮雜環丁烷環、吡咯啶環、2-甲基吡咯啶環、2,5-二氫-1H-吡咯環、哌啶環、嗎啉環、1,1-二側氧基-1,4-硫代嗎啉環、3-(吡啶-3-基)嗎啉環、2-甲基-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶環、2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷環。

特定式(Ia)化合物為選自由以下組成之群的化合物：

5-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

1H-[1,2,3]三唑-4,5-二甲酸5-(乙基-甲基-醯胺)4-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-甲基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}4-甲基醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{[2-(4-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}4-甲基醯胺，

4-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-乙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-(1,1-二側氧基-1λ6-硫代嗎啉-4-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(3-羥基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(3-甲氧基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]4-[(四氫-呋喃-3-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二乙基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-4-(吡咯啉-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-乙基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-環丙基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-4-(哌啶-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(異丙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(甲基-丙基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]4-丙基醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-環丙基甲基-醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-環丁基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-異丙基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-甲基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

1H-[1,2,3]三唑-4,5-二甲酸5-甲基醯胺4-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

1-甲基-1H-吡唑-3,4-二甲酸3-(乙基-甲基-醯胺)4-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

1-甲基-1H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-乙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-氰基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(異丁基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(5-氯-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基醯胺 3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-羥基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

N5-(2-(3-羥基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基醯胺 3-{[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}，

N4-乙基-N5-(2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-乙基-N5-(2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N5-(2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-乙基-N5-(2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

乙酸3-(7-(4-(二甲基胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯酯，

N5-(2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(2-氟乙基)-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基}-醯胺)4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]，

N4-乙基-N5-(2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{[2-(3-氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]，

2-(3-(7-(4-(乙基(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯氧基)乙酸甲酯，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]3-{[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基醯胺3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基}-醯胺)，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸{2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基}-醯胺，

N4-(2-氟乙基)-N5-(2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

乙酸3-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯酯，

N4-(2-(2-氟乙氧基)乙基)-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{[2-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]，

N4-(2-氟乙基)-N5-(2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(2-(2-氟乙氧基)乙基)-N5-(2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(2-(2-氟乙氧基)乙基)-N5-(2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(2-氟乙基)-N5-(2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-

基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-(噁唑-4-基甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((1H-吡唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

4-(2,5-二氫-1H-吡咯-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，

4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，

1-甲基-4-(2-甲基吡咯啉-1-羰基)-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-溴苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(氰基甲基)-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-烯丙基-4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，

1-甲基-N4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-(噁唑-2-基甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(2-氟乙基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-

基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(氰基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(聯苯-3-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

N4-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(異噁唑-5-基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-4-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷-6-羰基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，

1-甲基-N4-苯基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4,1-二甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(吡

啉-2-基甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-4-(3-(吡啶-3-基)嗎啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，

N4-第三丁基-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(1-(吡啶-3-基)乙基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((1,3-二甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N5-(氧雜環丁烷-3-基)-N4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-1,2,3-三唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((6-氟基吡啶-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(1-氟基環丙基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N5-(5-(甲氧基甲基)-2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((1H-四唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]

嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N5-(2-甲氧基乙基)-N4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-1,2,3-三唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((4-氰基噻唑-2-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((5-環丙基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N5-丙基-1H-1,2,3-三唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N5-環丙基-N4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-1,2,3-

三唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((3-乙基異噁唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-苯甲基-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-((1-丙基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((2-環丙基-5-甲基噁唑-4-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-4-(2-甲基-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，

N4-(苯并[d]噁唑-2-基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯

基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，
或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係關於如上文所定義之式(Ia)化合物，其中 R^1 為苯基或噻吩基，其中該苯基及該噻吩基視情況經鹵素或低碳烷氧基取代； R^3 及 $R^{3'}$ 獨立為低碳烷基或低碳烷氧基，或 R^3 及 $R^{3'}$ 與其所連接之氮原子一起形成氮雜環丁烷環、吡咯啉環或哌啶環，其中該氮雜環丁烷環視情況經1或2個獨立選自由羥基及鹵素組成之群的取代基取代。

特定式(Ia)化合物為選自由以下組成之群的化合物：

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-甲基-4-(吡咯啉-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-4-(哌啶-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-乙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

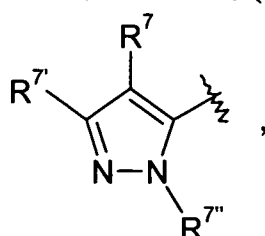
4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(5-氯-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係關於如上文所述之式(I)化合物或

其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為



其中

R^7 為氫、鹵素、低碳烷氧基-C(O)-或雜芳基，更特定言之為氫、溴、氯、乙氧羰基或異噁唑-5-基；

$R^{7'}$ 為氫、低碳烷基或硝基，更特定言之為氫、甲基或硝基；

$R^{7''}$ 為低碳烷基、環烷基或芳基，更特定言之為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基、環戊基或苯基。

特定式(I)化合物為選自由以下組成之群的化合物：

4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-苯基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-溴-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2-乙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2-丙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-丁基-4-氯-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-第二丁基-4-氯-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2-異丁基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-異丁基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-環戊基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-乙基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-異丙基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-異噁唑-5-基-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

1-乙基-5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯，

或其醫藥學上可接受之鹽。

特定式(I)化合物為選自由以下組成之群的化合物：

異噁唑-5-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

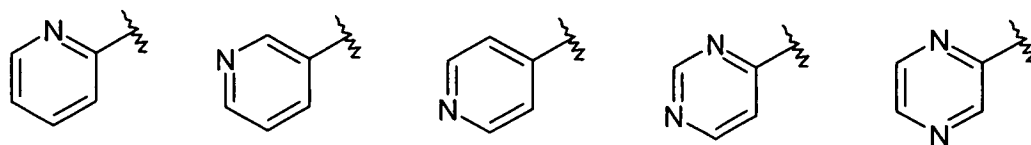
4,5,6,7-四氫-苯并[d]異噁唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-甲酸甲酯，

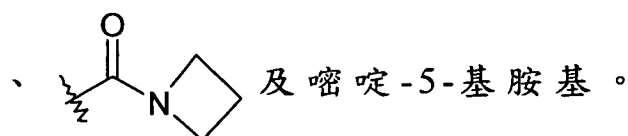
1-甲基-3-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係關於如上文所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為選自由以下組成之群的6員雜芳基：



其中該雜芳基經1至3個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：溴、氯、甲基、甲氧基、環丙基、 $-C(O)NHCH_2CF_3$



特定式(I)化合物為選自由以下組成之群的化合物：

3,6-二甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-氯-N-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-異菸鹼醯胺，

6-氯-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

6-甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

5-溴-3-甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-溴-3,6-二甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

6-甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

吡嗪-2,3-二甲酸2-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯

胺]3-[(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺]，

2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-菸鹼醯胺，

6-環丙基-3-(嘧啶-5-基胺基)-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲氧基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)菸鹼醯胺，

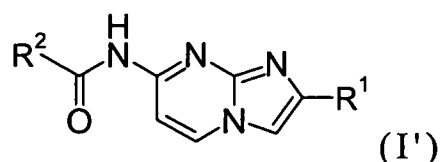
5-氯-2-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)嘧啶-4-甲醯胺，

2-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)異菸鹼醯胺，

2-氯-6-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)異菸鹼醯胺，

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係關於式(I')化合物



其中

R^1 為苯基或噻吩基，其中該苯基及該噻吩基視情況經1至3個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷氧基低碳烷基；

R^2 為具有1至3個獨立選自N及O之雜原子的5或6員單環雜芳基，其中該雜芳基視情況經1至3個獨立選自由以

下組成之群的取代基取代： $\text{—C(=O)—N(R}^3\text{)(R}^{3'})\text{—}$ 、鹵素、羥

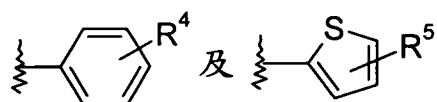
基、硝基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-C(O)-、低碳羥基烷基、低碳鹵烷基、低碳烷氧基
低碳烷基、低碳烷基-C(O)-、環烷基、雜環基、芳
基、雜芳基及視情況經雜芳基取代之胺基，其中R²之
兩個取代基與其所連接之該雜芳基一起可形成9或10
員雙環；

R³及R^{3'}獨立為氫、視情況經環烷基取代之低碳烷基、低碳
羥基烷基、低碳氰基烷基、低碳鹵烷基、低碳烷氧基
低碳烷基、環烷基或雜環基，或

R³及R^{3'}與其所連接之氮原子一起形成視情況經1至3個鹵
素、羥基或側氧基取代之雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之一特定實施例係關於如上文所述之式(I')化合
物，其中R¹係選自由以下組成之群：

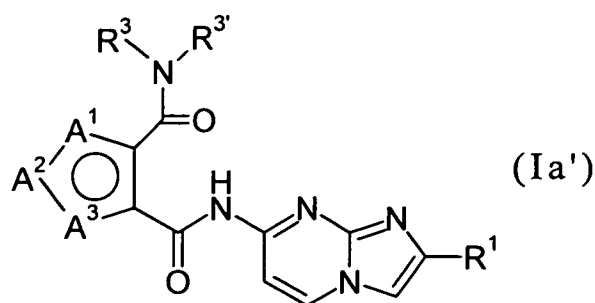


其中

R⁴ 為氫、鹵素、低碳烷氧基或低碳鹵烷氧基；

R⁵ 為鹵素。

本發明之另一實施例係關於式(Ia')化合物



其中

A¹ 為 -NH-、-N=、-NR⁶- 或 -CH=；

A² 為 -N= 或 -NR^{6'}-；

A³ 為 -N=、-NR^{6''}- 或 -CH=；

R⁶ 為低碳烷基；

R^{6'} 為低碳烷基；

R^{6''} 為低碳烷基；

R¹ 為苯基或噻吩基，其中該苯基及該噻吩基視情況經 1 至 3 個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、低碳烷氧基及低碳鹵烷氧基；

R³ 及 R^{3'} 獨立為氫、視情況經環烷基取代之低碳烷基、低碳羥基烷基、低碳氰基烷基、低碳烷氧基低碳烷基、環烷基或雜環基，或

R³ 及 R^{3'} 與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1 或 2 個鹵素、羥基或側氧基取代之雜環基。

特定式 (Ia') 化合物為選自由以下組成之群的化合物：

5-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

1H-[1,2,3]三唑-4,5-二甲酸5-(乙基-甲基-醯胺)4-[(2-苯基-

咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-甲基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}4-甲基醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{[2-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}4-甲基醯胺，

4-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-乙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-(1,1-二側氧基-1λ6-硫代嗎啉-4-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(3-羥基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(3-甲氧基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-

7-基)-醯胺]4-[(四氫-呋喃-3-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二乙基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-4-(吡咯啶-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-乙基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-環丙基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-4-(哌啶-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(異丙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯

基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(甲基-丙基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]4-丙基醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-環丙基甲基-醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-環丁基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-異丙基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-甲基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

1H-[1,2,3]三唑-4,5-二甲酸5-甲基醯胺4-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

1-甲基-1H-吡唑-3,4-二甲酸3-(乙基-甲基-醯胺)4-[(2-苯基-

咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

1-甲基-1H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-乙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-氰基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(異丁基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(5-氯-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係關於如上文所述之式(Ia')化合物，

其中

R^1 為苯基或噻吩基，其中該苯基及該噻吩基視情況經鹵素或低碳烷氧基取代；

R^3 及 $R^{3'}$ 獨立為低碳烷基或低碳烷氧基低碳烷基，或

R^3 及 $R^{3'}$ 與其所連接之氮原子一起形成氮雜環丁烷環或吡咯啉環。

特定式(Ia')化合物為選自由以下組成之群的化合物：

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-甲基-4-(吡咯啉-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-乙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

或其醫藥學上可接受之鹽。

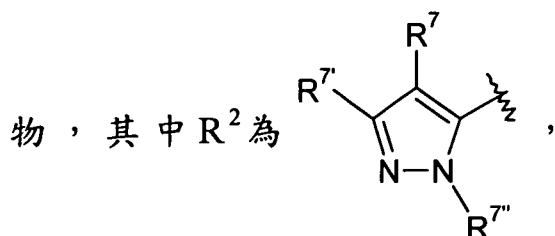
特定式(Ia')化合物為選自由以下組成之群的化合物：

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(5-氯-噻

吩-2-基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係關於如上文所述之式(I')化合物，



其中

R⁷ 為氫、鹵素、低碳烷氧基-C(O)-或雜芳基；

R^{7'} 為氫、低碳烷基或硝基；

R^{7''} 為低碳烷基、環烷基或芳基。

特定式(I')化合物為選自由以下組成之群的化合物：

4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-苯基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-溴-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2-乙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2-丙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-

基)-醯胺，

2-丁基-4-氯-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-第二丁基-4-氯-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2-異丁基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-異丁基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-環戊基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-乙基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-異丙基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-異噁唑-5-基-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

1-乙基-5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)胺甲醯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯，

或其醫藥學上可接受之鹽。

特定式(I')化合物為選自由以下組成之群的化合物：

異噁唑-5-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

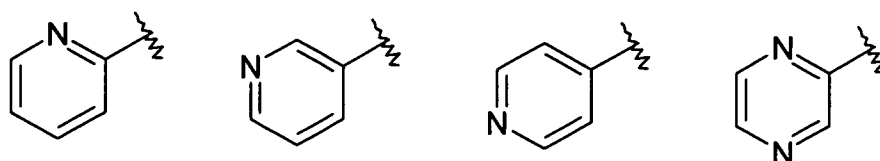
4,5,6,7-四氫-苯并[d]異噁唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-甲酸甲酯，

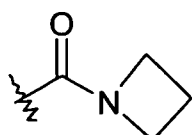
1-甲基-3-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係關於如上文所述之式(I')化合物，其中 R^2 為選自由以下組成之群的6員雜芳基：



其中該雜芳基經1至3個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：溴、氯、甲基、甲氧基、環丙基、 $-C(O)NHCH_2CF_3$

、及嘧啶-5-基胺基。

特定式(I')化合物為選自由以下組成之群的化合物：

3,6-二甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-氯-N-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-異菸鹼醯胺，

6-氯-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

6-甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

5-溴-3-甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-

醯胺，

4-溴-3,6-二甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

6-甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

吡嗪-2,3-二甲酸2-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]3-[(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺]，

2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-菸鹼醯胺，

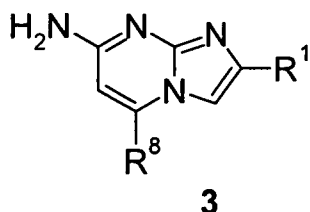
6-環丙基-3-(嘧啶-5-基胺基)-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

或其醫藥學上可接受之鹽。

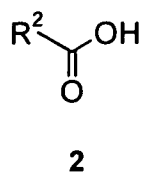
應瞭解，本發明之通式(I)化合物可在官能基處衍生以提供能夠在活體內轉化回母體化合物之衍生物。

本發明進一步關於製造如上文所定義之式(I)化合物的方法，該方法包含：

使式3化合物



與式2化合物反應



其中 R^1 、 R^2 及 R^8 如上文所定義，且需要時，將化合物轉化為其醫藥學上可接受之鹽。

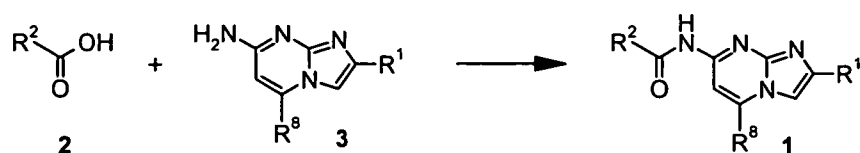
上文所述之反應可在如說明書及實例中所述之條件或熟習此項技術者熟知的條件下進行。

式2及3化合物可藉由此項技術中已知或如下文所述之方法或與其類似之方法製備。

本發明亦關於藉由如上文所述之方法製備的如上文所定義之式(I)化合物。

式1化合物可根據流程1自構建基塊2及3製備。通常稱為醯胺偶合之轉化可以若干方式實現。在一方法中，酸2經諸如四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲(TBTU)或丙基膦酸酐之偶合試劑活化，且藉由添加胺3轉化成所要產物1。在另一方法中，酸2藉由轉換為酸氯化物，例如藉由與亞硫酰氯反應而活化。接著藉由添加胺3使酸氯化物轉化成所要產物1。一般添加例如二異丙基乙胺(DIPEA)之鹼來結合釋放之HCl。

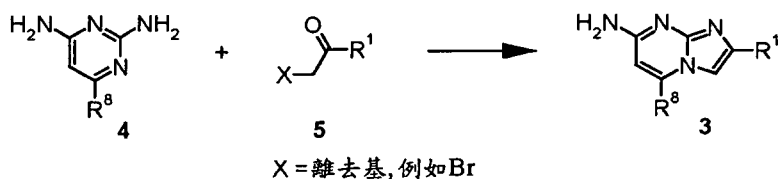
流程 1



式3化合物可根據流程2製備：使2,4-二胺基嘓啶(4)與化

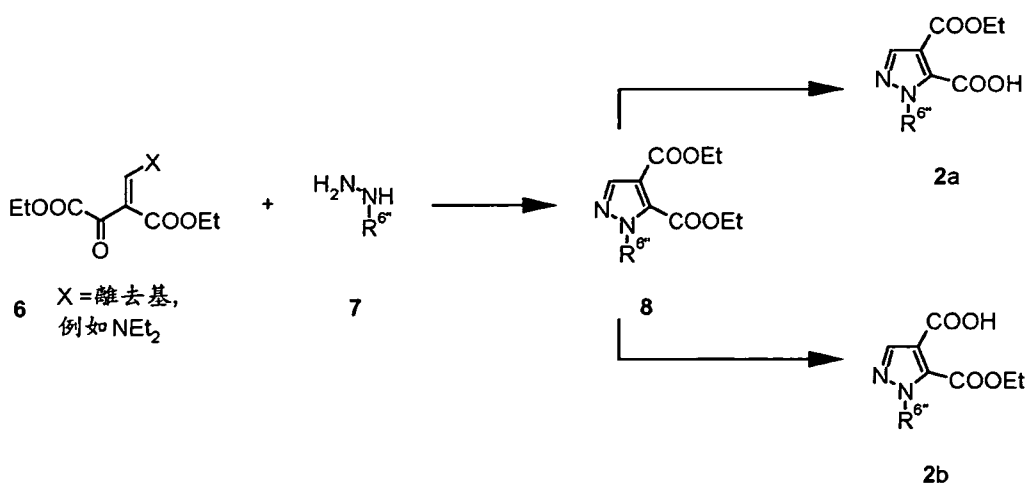
合物 5(諸如(經取代)2-溴苯乙酮或諸如(經取代)2-溴-1-噻吩-2-基-乙酮)在適合鹼(諸如 NaHCO_3)下反應，獲得 3。2,4-二氨基嘓啶 4 可購得；化合物 5 可購得，或可藉由此項技術中熟知之方法製備。

流程 2



式 2 化合物(其中 R^2 為吡唑基羧酸衍生物)可根據流程 3 製備，其中 $\text{R}^{6''}$ 如上文所定義：化合物 6 與肼 7 或其鹽反應，得到吡唑 8(類似於 A. Hanzlowsky, B. Jelencic, S. Recnik, J. Svete, A. Golobic, B. Stanovnik *J. Heterocyclic Chem.* 2003, 40(3), 487-498 之方法)。將二酯 8 選擇性單皂化，視反應條件而定，產生化合物 2a 或其異構體化合物 2b。

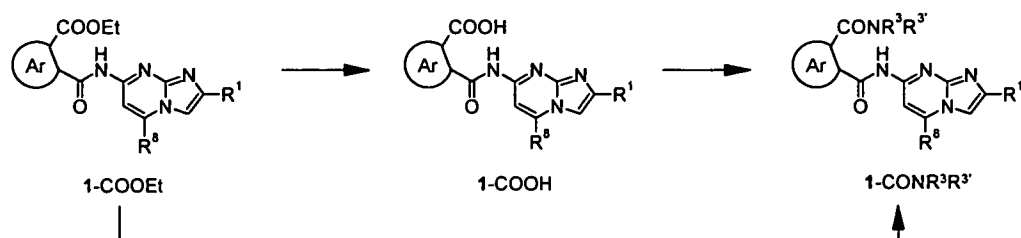
流程 3



式 1 化合物(其中 R^2 為低碳烷氧羰基取代之雜芳環)可根

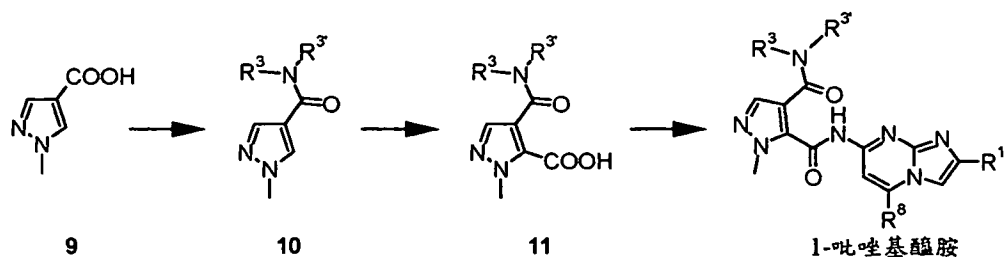
據流程4進一步轉換，其中 R^3 及 $R^{3'}$ 如上文所定義。舉例而言，通式1-COOEt化合物可藉由適合方法，例如藉由與KOH反應而皂化，得到1-COOH。在以適合試劑(諸如TBTU)活化後，1-COOH可以一級胺或二級胺轉化成1-CONR³R^{3'}。或者，1-COOEt可例如藉由與胺(諸如甲胺)反應直接轉化成1-CONR³R^{3'}。

流程4



或者，式1化合物(其中 R^2 為醯胺取代之吡唑環)可根據流程5獲得：在以適合試劑(諸如TBTU)活化後，1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(9)可以一級胺或二級胺轉化成10。可添加適合鹼，諸如三乙胺。以適合試劑(諸如tBuLi)金屬取代，隨後與CO₂反應，獲得羧酸11。可在金屬取代步驟中添加複合劑(諸如五甲基二伸乙基三胺)。非常類似於流程1，使11與3偶合，得到1-吡唑基醯胺。

流程5



所有反應通常均在適合溶劑及氫氣或氮氣氛圍下進行。

可藉由熟習此項技術者已知之標準方法，例如藉由將式(I)化合物溶解於適合溶劑(諸如二噁烷或THF)中，且添加適當量之相應酸，獲得與酸形成之相應鹽。產物一般可藉由過濾或層析分離。可藉由以鹼處理式(I)化合物，將該化合物轉化成與該鹼形成之醫藥學上可接受之鹽。一種形成此類鹽之可能方法為例如藉由向化合物於適合溶劑(例如乙醇、乙醇-水混合物、四氫呋喃-水混合物)中之溶液中添加 $1/n$ 當量鹼性鹽，諸如 $M(OH)_n$ ，其中M為金屬或銨陽離子，且n為氫氧根陰離子數，且藉由蒸發或凍乾移除溶劑。

可例如藉由使用例如縮合試劑(諸如六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)磷(BOP)、N,N-二環己基碳化二亞胺(DCC)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)或四氟硼酸O-(1,2-二氫-2-側氧基-1-吡啶基)-N,N,N,N-四-甲基銻(TPTU))，以適合醇處理分子中存在之適合羧基，或藉由與適合醇在酸性條件下，例如在強無機酸(如鹽酸、硫酸及其類似酸)存在下直接反應，將式(I)化合物轉化成醫藥學上可接受之酯。可藉由類似方法，用適合酸將具有羥基之化合物轉化為酯。

因為實例中未描述製備方法，所以可根據類似方法或根據上文所述之方法製備式(I)化合物以及所有中間產物。起始物質可購得，為此項技術中已知，或可藉由此項技術中已知之方法或與其類似之方法製備。

如上文所述，已發現本發明之新穎化合物抑制PDE10A活性。因此本發明之化合物可單獨或與其他藥物組合用於治療及/或預防由PDE10A抑制劑調節之疾病。此等疾病包括(但不限於)某些精神失常(諸如精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症或物質誘發之精神失常)、焦慮症(諸如恐慌症、強迫症、急性壓力症或廣泛性焦慮症)、藥物成癮、運動障礙(諸如帕金森氏病或腿不寧症候群)、認知缺陷病症(諸如阿茲海默氏病或多梗塞性癡呆)、情緒障礙(諸如抑鬱症或躁鬱症)、或神經精神病狀(諸如精神病、注意力缺乏/過動症(ADHD)或相關注意力障礙)。其他病症為糖尿病及相關病症(諸如2型糖尿病)、神經退化性病症(諸如阿茲海默氏病、亨廷頓氏病、帕金森氏病、多發性硬化症、中風或脊髓損傷)、實體腫瘤及惡性血液病(諸如腎細胞癌或乳癌)。

因此本發明亦關於包含如上文定義之化合物及醫藥學上可接受之載劑及/或佐劑的醫藥組合物。

本發明同樣涵蓋如上文所述之化合物，其用作治療活性物質，尤其用作治療及/或預防由PDE10A抑制劑調節之疾病的治療活性物質，特別用作治療及/或預防以下各病之治療活性物質：精神失常、精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發之精神失常、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥物成癮、運動障礙、帕金森氏病、腿不寧症候群、認知缺陷病症、阿茲海默氏病、多梗塞性癡呆、情緒

障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力缺乏/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病症、亨廷頓氏病、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、惡性血液病、腎細胞癌及乳癌。

在另一實施例中，本發明係關於治療性及/或預防性處理由PDE10A抑制劑調節之疾病，尤其治療性及/或預防性處理以下各病之方法：精神失常、精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發之精神失常、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥物成癮、運動障礙、帕金森氏病、腿不寧症候群、認知缺陷病症、阿茲海默氏病、多梗塞性癱瘓、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力缺乏/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病症、亨廷頓氏病、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、惡性血液病、腎細胞癌及乳癌，該方法包含向人類或動物投與如上文所定義之化合物。

本發明亦涵蓋如上文所定義之化合物之用途，其係用於治療性及/或預防性處理由PDE10A抑制劑調節之疾病，尤其治療性及/或預防性處理精神失常、精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發之精神失常、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥物成癮、運動障礙、帕金森氏病、

腿不寧症候群、認知缺陷病症、阿茲海默氏病、多梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力缺乏/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病症、亨廷頓氏病、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、惡性血液病、腎細胞癌及乳癌。

本發明亦關於如上文所述之化合物之用途，其係用於製備用以治療性及/或預防性處理由PDE10A抑制劑調節之疾病，尤其治療性及/或預防性處理以下各病之藥物：精神失常、精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發之精神失常、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥物成癮、運動障礙、帕金森氏病、腿不寧症候群、認知缺陷病症、阿茲海默氏病、多梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力缺乏/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病症、亨廷頓氏病、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、惡性血液病、腎細胞癌及乳癌。該等藥物包含如上文所述之化合物。

在另一實施例中，本發明係關於如上文所定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療或預防精神失常、精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發之精神失常、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥物成癮、運

動障礙、帕金森氏病、腿不寧症候群、認知缺陷病症、阿茲海默氏病、多梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力缺乏/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病症、亨廷頓氏病、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、惡性血液病、腎細胞癌或乳癌。

特別指示預防及/或治療精神分裂症。亦特別指示預防及/或治療與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀。

進行以下測試以確定本發明化合物之活性。本發明化合物之PDE10活性使用類似於先前所述之基於閃爍近接檢測 (SPA) 之方法 (Fawcett, L. 等人, Proc Natl Acad Sci USA (2000) 97(7): 3702-3707) 測定。

在96孔微量滴定板中進行人類PDE10A全長分析法。50 μ l 反應混合物含有20 mM HEPES pH=7.5/10 mM MgCl₂/0.05 mg/ml BSA(Sigma, 目錄號A-7906)、50 nM cGMP(Sigma, 目錄號G6129)及50 nM [³H]-cGMP(GE Healthcare, 目錄號TRK392 S.A. 13.2Ci/mmol)、每孔3.75 ng PDE10A酶(Enzo Life Science, Lausen, 瑞士, 目錄號SE-534), 含或不含指定測試化合物。使用一系列濃度之可能抑制劑產生用於計算達到50%效用時之抑制劑濃度(例如IC₅₀, 為抑制50% PDE10A活性時的競爭劑濃度)數據。在無酶存在下測試非特異性活性。藉由添加受質溶液(cGMP及[³H]-cGMP)開始反應且在室溫下進行20分鐘。藉由添加25 μ l含YSi-SPA閃爍

珠粒 (GE Healthcare, 目錄號 RPNQ0150) 之 18 mM 硫酸鋅溶液 (停止試劑) 終止反應。震盪 1 小時後, 分析板在 170 g 下離心 1 分鐘, 使珠粒沈降。隨後, 在 Perkin Elmer TopCount 閃爍板讀取器上量測放射性計數。

式 (I) 化合物之 IC_{50} 值低於 10 μM , 更特定言之低於 5 μM , 更特定言之低於 1 μM 。下表顯示一些實例之數據。

實例	PDE10A 抑制 IC_{50} [$\mu mol/l$]
2	0.9513
3	0.097
4	0.6709
5	0.0268
6	0.3841
7	0.1404
8	0.0647
9	0.0446
10	0.105
11	0.1053
12	0.0188
13	0.0479
14	0.1252
15	0.7485
16	0.0821
17	0.0283
18	0.1475
19	0.5529
20	0.6431
21	0.3136
22	0.042

實例	PDE10A抑制 IC ₅₀ [μmol/l]
23	0.0643
24	0.3207
25	0.324
26	0.024
27	0.1627
28	0.2509
29	0.0033
30	0.0331
32	0.0228
34	0.035
36	0.032
38	0.0229
39	0.0864
43	0.8996
44	0.8128
45	0.0083
46	0.7848
47	0.0152
48	0.0035
49	0.0019
50	0.0244
51	0.0148
52	0.0029
53	0.0236
54	0.0343
55	0.0085
56	0.0173
57	0.023
58	0.0273

實例	PDE10A抑制 IC ₅₀ [μmol/l]
59	0.0211
60	0.0806
61	0.0235
62	0.0129
63	0.0048
64	0.0065
65	0.0348
66	0.0115
67	0.0257
68	0.0377
69	0.0044
70	0.0332
71	0.0176
72	0.4634
73	0.0028
74	0.004
75	0.0049
77	0.0063
78	0.1246
79	0.2467
80	0.4963
81	0.7034
82	0.0034
83	0.0034
84	0.0038
85	0.004
86	0.0052
87	0.0055
88	0.0057

實例	PDE10A抑制 IC ₅₀ [μmol/l]
89	0.0061
90	0.0061
91	0.0061
92	0.0065
93	0.0083
94	0.0112
95	0.0122
96	0.0126
97	0.0147
98	0.0147
99	0.019
100	0.0218
101	0.022
102	0.0279
103	0.0287
104	0.0296
105	0.0366
106	0.0433
107	0.0519
108	0.0817
109	0.089
110	0.2219
111	0.3644
112	0.0013
113	0.0026
114	0.0028
115	0.0051
116	0.0051
117	0.0062

實例	PDE10A抑制 IC ₅₀ [μmol/l]
118	0.0119
119	0.0133
120	0.0137
121	0.0167
122	0.0169
123	0.0173
124	0.0177
125	0.0187
126	0.0247
127	0.0259
128	0.026
129	0.0332
130	0.0349
131	0.0351
132	0.0486
133	0.0522
134	0.0576
135	0.0641
136	0.0997
137	0.1173
138	0.1305
139	0.1484
140	0.1506
141	0.1509
142	0.1517
143	0.162
144	0.1984
145	0.2105
146	0.2123

實例	PDE10A抑制 IC ₅₀ [μmol/l]
147	0.2345
148	0.2439
149	0.2602
150	0.2634
151	0.2875
152	0.3022
153	0.3053
154	0.3148
155	0.346
156	0.359
157	0.3895
158	0.427
159	0.4508
160	0.4585
161	0.5471
162	0.6236
163	0.636
164	0.725
165	0.7759
166	0.8121
167	0.8247
168	0.8654
169	0.9633
170	0.9693
171	0.9886

式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可例如以用於腸內、非經腸或局部投與之醫藥製劑形式用作藥物。舉例而言，其可例如以錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬及軟明

膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式經口投與，例如以栓劑形式直腸投與，例如以注射溶液或懸浮液或輸注溶液形式非經腸投與，或例如以軟膏、乳膏或油液形式局部投與。

醫藥製劑可依任何熟習此項技術者熟悉之方式，藉由使所述式(I)化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽視需要與其他具有治療價值之物質組合，連同適合之無毒、惰性、治療上相容固體或液體載劑材料及必要時常見醫藥佐劑一起形成蓋倫投藥劑型來製備。

適合載劑材料不僅為無機載劑材料，而且亦為有機載劑材料。因此，例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽可用作錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊之載劑材料。適用於軟明膠膠囊之載劑材料為例如植物油、蠟、脂肪及半固體及液體多元醇(然而，視活性成分之性質而定，在軟明膠膠囊之情形下可能不需要載劑)。適用於製備溶液及糖漿之載劑材料為例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖及其類似物。適用於注射溶液之載劑材料為例如水、醇、多元醇、甘油及植物油。適用於栓劑之載劑物質為例如天然油或硬化油、蠟、脂肪及半液體或液體多元醇。適用於局部製劑之載劑材料為甘油酯、半合成及合成甘油酯、氫化油、液體蠟、液體石蠟、液體脂肪醇、固醇、聚乙二醇及纖維素衍生物。

常見穩定劑、防腐劑、濕潤劑及乳化劑、稠度改良劑、風味改良劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝物質、增溶劑、著色劑及遮蔽劑及抗氧化劑均可考慮用作醫藥佐劑。

式(I)化合物之劑量可視待控制之疾病、患者之年齡及個別病狀及投與模式而定在廣泛範圍內變化，且當然應配合各種特定狀況下之個別要求。對於成年患者，可考慮約0.1至2000 mg，尤其約1至500 mg之日劑量。視疾病嚴重程度及精確藥物動力學概況而定，可以投與一或若干個日劑量單位(例如以1至3個劑量單位)之化合物。

醫藥製劑宜含有約0.1-500 mg，更特定言之1-200 mg式(I)化合物。

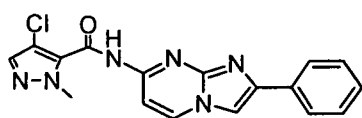
【實施方式】

以下實例用於更詳細地說明本發明。然而，不希望其以任何方式限制本發明之範疇。

實例

實例1

4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺



步驟1：2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺

將溴苯乙酮(2.71 g, 14 mmol)添加至2,4-二氨基嘧啶(1.00 g, 9 mmol)於丙酮(40 ml)中之溶液中，且混合物加熱至回流，持續5小時。過濾經冷卻之懸浮液，洗滌沈澱物(丙酮)，接著在10 ml水與15 ml NH₄OH(25%)之混合物中攪拌15分鐘。過濾懸浮液，洗滌(水)，且真空乾燥。粗

產物 (1.9 g, 全收量) 未經進一步純化即用於下一步驟中。

MS (m/e)=211.1 [M+H⁺]。

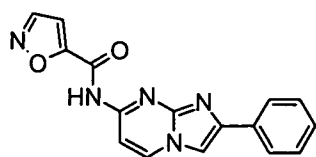
步驟2：4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

將 TBTU (四氯硼酸 2-[1H-苯并三唑-1-基]-1,1,3,3-四甲基鎂, 180 mg, 0.56 mmol) 及二異丙基乙胺 (181 mg, 1.4 mmol) 添加至 4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (ArtChem, 75 mg, 0.47 mmol) 於 DMF (2 ml) 中之溶液中, 且攪拌混合物 30 分鐘。將 2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺 (100 mg, 0.48 mmol) 添加至黑色溶液中, 且在室溫下攪拌混合物隔夜。由於轉化不完全, 所以添加額外量之 4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺、TBTU 及二異丙基乙胺, 且再攪拌混合物 24 小時。反應混合物溶解於乙酸乙酯中, 洗滌(水), 乾燥 (Na₂SO₄) 及減壓濃縮。藉由製備型 HPLC (254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18, 操作時間: 7 min, 流動速率: 30 ml/min, 梯度: 0.0 min: 95/5 H₂O/CH₃CN; 0.5 min: 95/5 H₂O/CH₃CN; 4.5 min: 5/95 H₂O/CH₃CN; 6.9 min: 5/95 H₂O/CH₃CN; 7 min: 95/5 H₂O/CH₃CN) 自殘餘物獲得標題化合物 (17 mg, 10%)。

MS (m/e)=353.2 [M+H⁺]。

實例 2

異噁唑-5-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

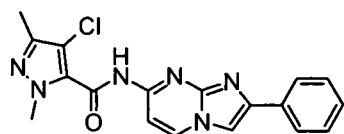


將三乙胺及5-乙基-異噁唑-3-羰基氯添加至2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺(實例1，步驟1)於二氯甲烷中之溶液中，且在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由製備型HPLC(254 nm，Agilent Zorbax XdB-C18，操作時間：7 min，流動速率：30 ml/min，梯度：0.0 min：95/5 H₂O/CH₃CN；0.5 min：95/5 H₂O/CH₃CN；4.5 min：5/95 H₂O/CH₃CN；6.9 min：5/95 H₂O/CH₃CN；7 min：95/5 H₂O/CH₃CN)自混合物分離標題化合物(29 mg，16%)。

MS (m/e)=306.3 [M+H⁺]。

實例3

4-氯-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺



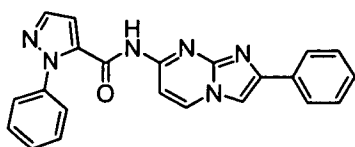
將4-氯-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(100 mg，0.57 mmol)及二異丙基乙胺(369 mg，2.86 mmol)添加至2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺(實例1，步驟1，100 mg，0.48 mmol)於乙酸乙酯(3 ml)中之溶液中。在0°C下，向混合物中逐滴添加丙基膦酸酐(1-丙烷膦酸環酐，乙酸乙酯中50%，0.7 ml，2.5當量)。在0°C下攪拌30分鐘後，在室溫下攪拌混合

物隔夜。混合物溶解於乙酸乙酯中，洗滌(水)，乾燥(Na_2SO_4)及減壓濃縮。藉由製備型HPLC(254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18, 操作時間: 7 min, 流動速率: 30 ml/min, 梯度: 0.0 min: 95/5 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; 0.5 min: 95/5 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; 4.5 min: 5/95 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; 6.9 min: 5/95 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; 7 min: 95/5 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$)自殘餘物獲得標題化合物(16 mg, 9%)。

MS (m/e)=367.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

實例 4

2-苯基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-
醯胺

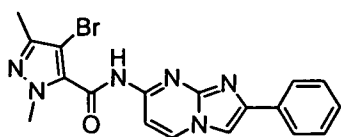


類似於實例 3，自 4-氯-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸獲得
標題化合物。

MS (m/e)=381.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

實例 5

4-溴-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧
啶-7-基)-醯胺



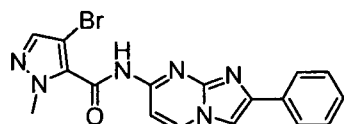
類似於實例 3，自 4-溴-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸獲得

標題化合物。

MS (m/e)=411.2 [M+H⁺]。

實例 6

4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

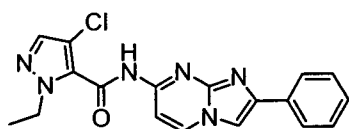


類似於實例 3，自 4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸獲得標題化合物。

MS (m/e)=397.2 [M+H⁺]。

實例 7

4-氯-2-乙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

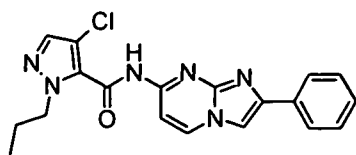


類似於實例 3，自 4-氯-2-乙基-2H-吡唑-3-甲酸(ArtChem)獲得標題化合物。

MS (m/e)=367.2 [M+H⁺]。

實例 8

4-氯-2-丙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

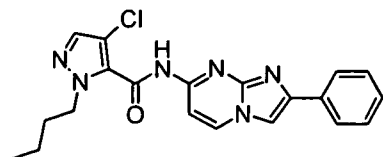


類似於實例3，自4-氯-2-丙基-2H-吡唑-3-甲酸(ArtChem)獲得標題化合物。

MS (m/e)=381.2 [M+H⁺]。

實例9

2-丁基-4-氯-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

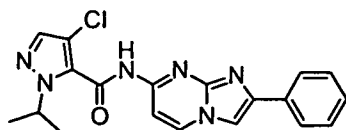


類似於實例3，自4-氯-2-丁基-2H-吡唑-3-甲酸(ArtChem)獲得標題化合物。

MS (m/e)=395.1 [M+H⁺]。

實例10

4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

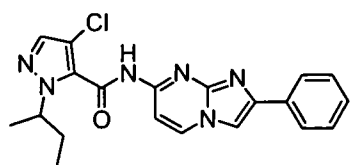


類似於實例3，自4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-甲酸(ArtChem)獲得標題化合物。

MS (m/e)=381.3 [M+H⁺]。

實例 11

2-第二丁基-4-氯-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

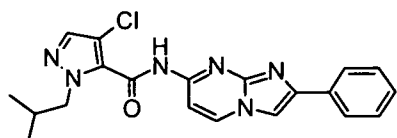


類似於實例 3，自 2-第二丁基-4-氯-2H-吡唑-3-甲酸 (ArtChem)獲得標題化合物。

MS (m/e)=395.2 [M+H⁺]。

實例 12

4-氯-2-異丁基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

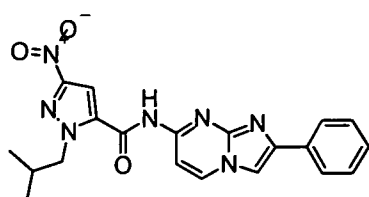


類似於實例 3，自 4-氯-2-異丁基-2H-吡唑-3-甲酸 (ArtChem)獲得標題化合物。

MS (m/e)=395.1 [M+H⁺]。

實例 13

2-異丁基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

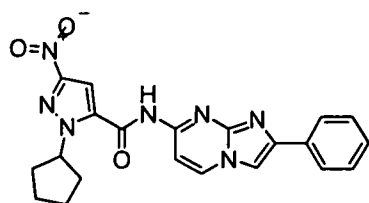


類似於實例 3，自 2-異丁基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸 (ArtChem) 獲得標題化合物。

MS (m/e)=406.3 [M+H⁺]。

實例 14

2-環戊基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

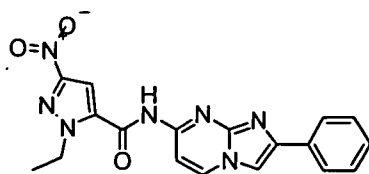


類似於實例 3，自 2-環戊基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸 (ArtChem) 獲得標題化合物。

MS (m/e)=418.3 [M+H⁺]。

實例 15

2-乙基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺



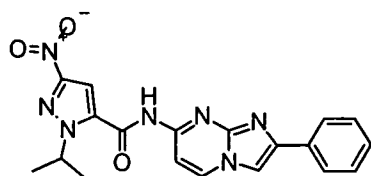
類似於實例 3，自 2-乙基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸 (ArtChem) 獲得標題化合物。

MS (m/e)=378.3 [M+H⁺]。

實例 16

2-異丙基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧

啉-7-基)-醯胺

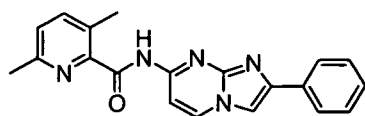


類似於實例 3，自 2-異丙基-5-硝基-2H-吡啶-3-甲酸 (ArtChem) 獲得標題化合物。

MS (m/e)=392.2 [$M+H^+$]。

實例 17

3,6-二甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺



步驟 1：3,6-二甲基-吡啶-2-甲酸甲酯

在室溫下，將 2M 三甲基矽烷基重氮甲烷之乙醚溶液 (5.7 ml, 11.4 mmol, 1.4 當量) 逐滴添加至 3,6-二甲基-吡啶-2-甲酸 (含有氯化鉀) (3.07 g, 25%, 8.12 mmol, 1 當量) 於苯 (24 ml) 及甲醇 (8 ml) 中之懸浮液中，且在室溫下攪拌黃色懸浮液 1.5 小時。黃色混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌一次，以水洗滌一次，以鹽水洗滌一次，以硫酸鎂乾燥且真空移除溶劑。藉由 20 g Silicycle 二氧化矽濾芯上層析 (溶離劑庚烷/乙酸乙酯 5-40% 20 min) 來純化殘餘物 (914 mg)，得到呈無色液體狀之 3,6-二甲基-吡啶-2-甲酸甲酯 (714 mg, 53.2%)。

MS (m/e)=166.3 [M+H⁺]。

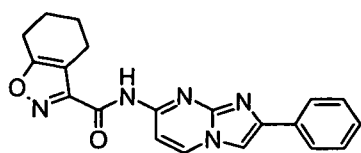
步驟2：3,6-二甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

在室溫下，向2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺(實例1，步驟1，80 mg，0.38 mmol)於二噁烷(3 ml)中之白色懸浮液中添加2M三甲基鋁之甲苯溶液(0.8 ml，1.52 mmol，4當量)。在室溫下攪拌混合物45分鐘。接著添加3,6-二甲基-吡啶-2-甲酸甲酯(63 mg，0.38 mmol，1當量)於二噁烷(0.4 ml)中之溶液，且使淡褐色溶液回流隔夜。將褐色溶液裝載至2 g 二氧化矽上，且藉由在12 g RediSep 二氧化矽濾芯上層析(溶離劑庚烷/乙酸乙酯30-70% 15 min)來純化，得到呈白色固體狀之3,6-二甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶甲醯胺(57 mg，43.6%)。

MS (m/e)=344.2 [M+H⁺]。

實例 18

4,5,6,7-四氫-苯并[d]異噁唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

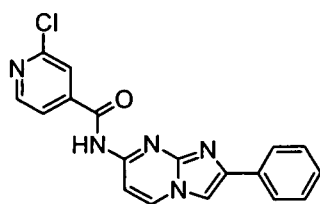


類似於實例3，自4,5,6,7-四氫-1,2-苯并異噁唑-3-甲酸(ArtChem)獲得標題化合物。

MS (m/e)=360.3 [M+H⁺]。

實例 19

2-氯-N-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-異菸鹼醯胺

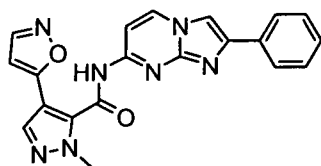


類似於實例3，自2-氯異菸鹼酸獲得標題化合物。

MS (m/e)=350.3 [M+H⁺]。

實例20

4-異噁唑-5-基-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

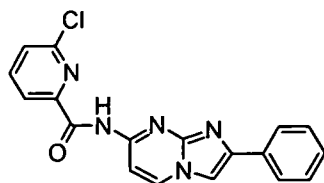


類似於實例3，自4-(5-異噁唑基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸獲得標題化合物。

MS (m/e)=386.1 [M+H⁺]。

實例21

6-氯-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

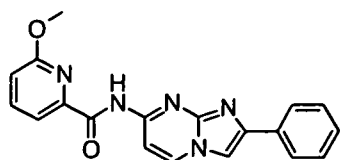


類似於實例3，自6-氯吡啶甲酸獲得標題化合物。

MS (m/e)=350.1 [M+H⁺]。

實例 22

6-甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

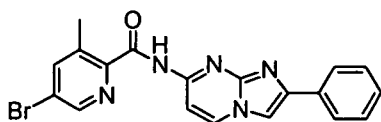


類似於實例 3，自 6-甲氧基吡啶甲酸獲得標題化合物。

MS (m/e)=346.1 [M+H⁺]。

實例 23

5-溴-3-甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺



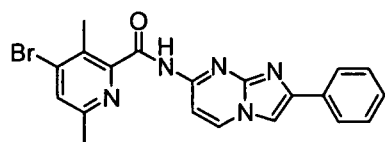
向 2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-胺(實例 1，步驟 1，80 mg，0.381 mmol)於二噁烷(5 ml)中之經氫氣淨化之溶液中添加三甲基鋁溶液(0.571 ml，1.14 mmol，3當量)。在室溫下攪拌所得溶液 1 小時。接著添加 5-溴-3-甲基吡啶甲酸甲酯(88 mg，0.381 mmol)，且混合物加熱至回流，且攪拌 18 小時。藉由 20 g SiO₂管柱上之急驟層析，使用二氯甲烷/甲醇 0-10%作為溶離劑，自粗產物分離標題化合物(84 mg, 54%)。

MS (m/e)=408.2 [M+H⁺]。

實例 24

4-溴-3,6-二甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-

基)-醯胺



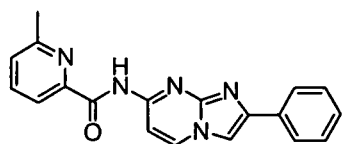
類似於實例 23，自 4-溴-3,6-二甲基吡啶甲酸乙酯獲得標題化合物。

(4-溴-3,6-二甲基吡啶甲酸乙酯可藉由 G. Jaeschke, W. Spooren, E. Vieira, PCT國際申請案 WO 2007093542之方法製備。)

MS (m/e)=424.0 [M+H⁺]

實例 25

6-甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

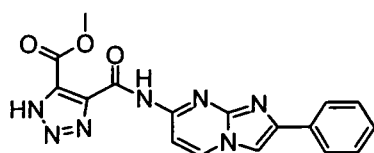


類似於實例 23，自 4-溴-3,6-二甲基吡啶甲酸乙酯獲得標題化合物。

MS (m/e)=330.2 [M+H⁺]

實例 26

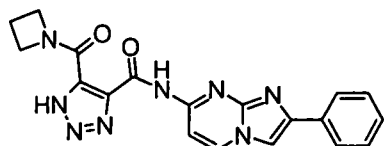
5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-甲酸甲酯



類似於實例3，自1H-[1,2,3]三唑-4,5-二甲酸5-甲酯獲得標題化合物。(1H-[1,2,3]三唑-4,5-二甲酸5-甲酯可藉由J. Aszodi, M. Lampilas, B. Musicki, D. A. Rowlands, P. Collette, PCT國際申請案WO 2002100860之方法製備。)
MS (m/e)=364.1 [M+H⁺]

實例27

5-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺



步驟1：5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-甲酸

將NaOH(3 N, 1.47 ml)添加至5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-甲酸甲酯(實例26, 800 mg, 2.2 mmol)於甲醇/THF=1:1(16 ml)中之溶液中，且在室溫下攪拌混合物6小時。混合物以HCl(2N)酸化(pH=3)，攪拌懸浮液15分鐘，且過濾。真空乾燥沈澱之標題化合物(590 mg, 77%)，且未經進一步純化即用於下一步驟中。

MS (m/e)=348.3 [M-H⁺]

步驟2：5-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

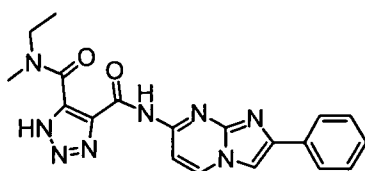
將二異丙基乙胺(89 mg, 0.69 mmol)及TBTU(88 mg,

0.27 mmol)添加至5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)胺甲醯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(80 mg, 0.23 mmol)於DMF(1 ml)中之溶液中,且在室溫下攪拌深褐色溶液30分鐘。添加氮雜環丁烷(39 mg, 0.68 mmol),且在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由製備型HPLC(254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18, 操作時間: 7 min, 流動速率: 30 ml/min, 梯度: 0.0 min: 95/5 H₂O/CH₃CN; 0.5 min: 95/5 H₂O/CH₃CN; 4.5 min: 5/95 H₂O/CH₃CN; 6.9 min: 5/95 H₂O/CH₃CN; 7 min: 95/5 H₂O/CH₃CN)自反應混合物獲得標題化合物(25 mg, 28%)。

MS (m/e)=389.3 [M+H⁺]。

實例 28

1H-[1,2,3]三唑-4,5-二甲酸5-(乙基-甲基-醯胺)4-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

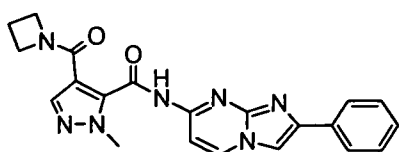


類似於實例 27, 自乙基甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=391.2 [M+H⁺]。

實例 29

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺



步驟1：2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸二乙酯

在氫氣氛圍下，將甲胛(1.15 g, 25 mmol)及HCl(水中36.5%, 2.5 ml)添加至2-二甲基胺基亞甲基-3-側氧基-丁二酸二乙酯(6.07 g, 25 mmol, 藉由Hanzlowsky等人, *J. Heterocyclic Chem.* 2003, 40(3), 487-498之方法獲得)於乙醇(200 ml)中之溶液中。混合物加熱至60°C, 直至HPLC分析表明起始物質消失(2小時)。蒸發溶劑, 且將殘餘物溶解於二氯甲烷中且洗滌(水)。乾燥(Na_2SO_4)有機層, 蒸發溶劑且藉由管柱層析(矽膠, 庚烷: 乙酸乙酯=100:0-60:40)自混合物分離標題化合物(2.06 mg, 36%)。(亦可分離出區位異構1-甲基-1H-吡唑-3,4-二甲酸二乙酯, 且藉由NOE- ^1H -NMR可與所要產物相區別)。MS (m/e)=227.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

步驟2：2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-乙酯

(密切類似於Pérez等人, 西班牙專利申請案ES 493459之方法製備此化合物)。將2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸二乙酯(2.06 g, 9.1 mmol)懸浮於NaOH溶液(0.5M水溶液, 20 ml, 10 mmol)中且加熱至回流(30分鐘)。若此後如HPLC控制所指示轉化不完全, 則以30分鐘時間間隔添加少量NaOH。冷卻反應混合物, 且添加HCl, 且再攪拌30分鐘(室溫)。過濾沈澱物, 洗滌(少量水), 且真空乾燥。獲得呈白色固體狀之標題化合物(1.27 g, 70%), 且未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (m/e)=198 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

步驟3：5-羧基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

使2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-乙酯(6.00 g)與亞硫醯氯

(82.8 g)之混合物回流4小時。減壓移除過量亞硫醯氯；所得粗產物(7.26 g，理論純度約60%，66%)未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟4：1-甲基-5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

將5-氯羰基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(3.60 g，理論純度60%，10 mmol)緩慢添加至2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-胺(實例1，步驟1，2.52 g，12 mmol)及三乙胺(2.02 g，20 mmol)於二氯甲烷(50 ml)中之冷(0°C)溶液中，且在室溫下攪拌懸浮液隔夜。混合物溶解於二氯甲烷中且以水洗滌。乾燥合併之有機層(Na_2SO_4)，過濾，且減壓蒸發溶劑。藉由管柱層析(矽膠，庚烷：乙酸乙酯=100:0-60:40)自殘餘物分離標題化合物(2.75 g，71%)。

MS (m/e)=391.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

步驟5：1-甲基-5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-4-甲酸

將NaOH(3 N，6.9 ml)添加至1-甲基-5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(2.70 g，6.9 mmol)於THF/乙醇=1:1(40 ml)中之溶液中，且在室溫下攪拌混合物隔夜。將水(10 ml)及HCl(濃，約3 ml)添加至冷(0°C)混合物中，直至混合物之pH值為3。將懸浮液攪拌15分鐘，且過濾。沈澱物以少量水洗滌，且真空乾燥。由此獲得之產物(910 mg，36%)未經進一步純化即用於下一步驟中。

MS (m/e)=361.3 [M-H⁺]。

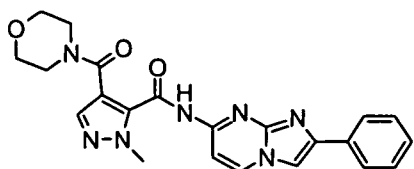
步驟6：4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

將TBTU(213 mg, 0.66 mmol)及二異丙基乙胺(214 mg, 1.66 mmol)添加至1-甲基-5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-4-甲酸(200 mg, 0.55 mmol)於DMF(2 ml)中之溶液中，且攪拌混合物30分鐘。添加氮雜環丁烷(95 mg, 1.66 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加水(6 ml)，且在室溫下攪拌懸浮液15分鐘，接著過濾。將沈澱物懸浮於DMF(2 ml)與甲醇(1 ml)之混合物中。攪拌懸浮液15分鐘，且過濾。真空乾燥所得標題化合物。

MS (m/e)=402.4 [M+H⁺]。

實例 30

2-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

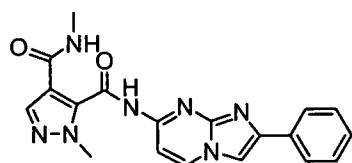


類似於實例 29，在最後步驟中使用嗎啉獲得標題化合物。

MS (m/e)=432.3 [M+H⁺]。

實例 31

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-甲基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

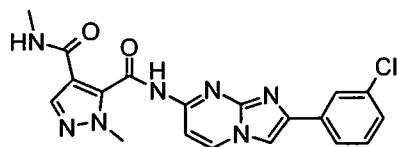


將甲胺(2 N 甲醇溶液，1.54 ml，3.1 mmol)添加至1-甲基-5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(實例 29，步驟 4，100 mg，0.26 mmol)於 THF(1.5 ml)中之溶液中，且在室溫下攪拌混合物過週末。蒸發溶劑，將 DMF(1.5 ml)添加至殘餘物中，且攪拌混合物 5 分鐘。藉由過濾收集沈澱之標題化合物(20 mg，21%)，且真空移除殘餘 DMF。

MS (m/e)=376.4 [M+H⁺]。

實例 32

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}4-甲基醯胺



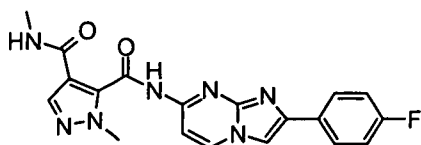
類似於實例 31，自 5-[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯製備標題化合物。類似於實例 29，在步驟 4 中使用 2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺，製備 5-[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]

嘧啶-7-基胺甲醯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯。類似於實例1步驟1，自2-溴-1-(3-氯-苯基)-乙酮製備2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺。

MS (m/e)=410.2 [M+H⁺]。

實例 33

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{[2-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}4-甲基醯胺

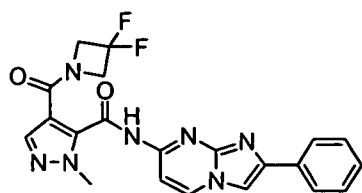


類似於實例31，自5-[2-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯製備標題化合物。類似於實例29，在步驟4中使用2-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺，製備5-[2-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯。類似於實例1步驟1，自2-溴-1-(4-氟-苯基)-乙酮製備2-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺。

MS (m/e)=394.1 [M+H⁺]。

實例 34

4-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

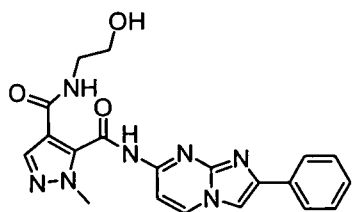


類似於實例 29，在最後步驟中使用 3,3-二氟-氮雜環丁烷獲得標題化合物。

MS (m/e)=438.3 [M+H⁺]。

實例 35

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-羥基-乙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

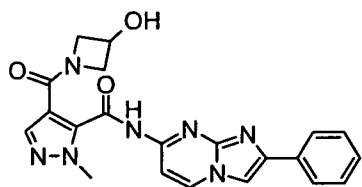


類似於實例 29，在最後步驟中使用 2-氨基-乙醇獲得標題化合物。

MS (m/e)=406.4 [M+H⁺]。

實例 36

4-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺



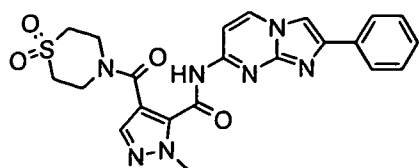
類似於實例 29，在最後步驟中使用氮雜環丁-3-醇獲得標題化合物。

MS (m/e)=418.3 [M+H⁺]。

實例 37

4-(1,1-二側氧基-1λ6-硫代嗎啉-4-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-

甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

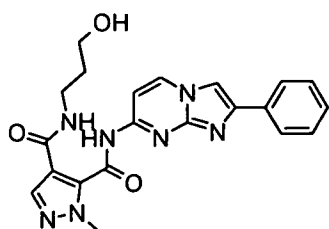


類似於實例 29，在最後步驟中使用硫代嗎啉 1,1-二氧化物獲得標題化合物。

MS (m/e)=480.2 [M+H⁺]。

實例 38

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(3-羥基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

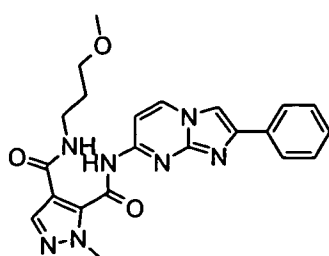


類似於實例 29，在最後步驟中使用 3-氨基-丙-1-醇獲得標題化合物。

MS (m/e)=420.2 [M+H⁺]。

實例 39

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(3-甲氧基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

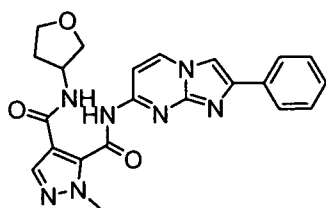


類似於實例 29，在最後步驟中使用 3-甲氧基-丙胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=434.3 [M+H⁺]。

實例 40

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]4-[(四氫-呋喃-3-基)-醯胺]

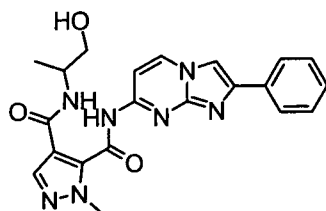


類似於實例 29，在最後步驟中使用四氫呋喃-3-基胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=432.3 [M+H⁺]。

實例 41

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

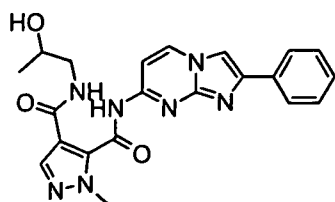


類似於實例 29，在最後步驟中使用 2-氨基-丙-1-醇獲得標題化合物。

MS (m/e)=420.1 [M+H⁺]。

實例 42

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-羥基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

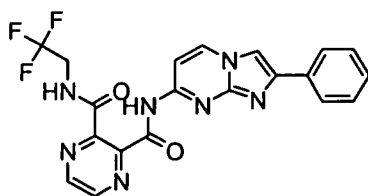


類似於實例 29，在最後步驟中使用 1-胺基-丙-2-醇獲得標題化合物。

MS (m/e)=420.2 [M+H⁺].

實例 43

吡嗪-2,3-二甲酸 2-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]3-[(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺]



步驟 1：3-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-吡嗪-2-甲酸

將呋喃并[3,4-b]吡嗪-5,7-二酮 (736 mg, 4.9 mmol) 及 DMAP (58 mg, 催化劑) 添加至 2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺 (實例 1, 步驟 1, 1.00 g, 4.8 mmol) 於 DMF (25 ml) 中之溶液中。混合物加熱至 78°C 隔夜，且冷卻至室溫。藉由過濾收集所形成之沈澱物，且真空移除殘餘溶劑。由此獲得之粗產物 (800 mg, 47%) 未經進一步純化即用於下一步

驟中。

MS (m/e)=361.3 [M+H⁺]。

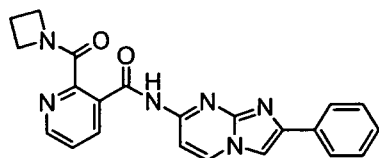
步驟2：吡嗪-2,3-二甲酸2-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]3-[(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺]

在可密封管中，將TBTU(75 mg, 0.23 mmol)、3-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-吡嗪-2-甲酸(70 mg, 0.19 mmol)及二異丙基乙胺(75 mg, 0.58 mmol)溶解於DMF(2 ml)中，且在室溫下振盪1小時。接著添加三氟乙胺(23 mg, 0.23 mmol)，且在室溫下振盪混合物隔夜。藉由製備型HPLC(254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18, 操作時間：7 min, 流動速率：30 ml/min, 梯度：0.0 min：95/5 H₂O/CH₃CN；0.5 min：95/5 H₂O/CH₃CN；4.5 min：5/95 H₂O/CH₃CN；6.9 min：5/95 H₂O/CH₃CN；7 min：95/5 H₂O/CH₃CN)自反應混合物分離標題化合物。

MS (m/e)=442.2 [M+H⁺]。

實例44

2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-菸鹼醯胺



步驟1：3-氯羰基-吡啶-2-甲酸甲酯

將吡啶-2,3-二甲酸2-甲酯(500 mg, 2.76 mmol)溶解於亞硫醯氯(8.21 g, 68 mmol)中，且加熱至回流，持續4小

時。真空移除過濾亞硫醯氯。所得粗產物(620 mg, 理論純度60%, 68%產率)未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2: 3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-(吡啶-2-[甲酸甲酯]-3-羰基)-胺甲醯基]-吡啶-2-甲酸甲酯

將3-氯羰基-吡啶-2-甲酸甲酯(620 mg, 3.1 mmol)緩慢添加至2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺(步驟1, 實例1, 470 mg, 2.2 mmol)及三乙胺(566 mg)於二氯甲烷(7 ml)中之溶液中, 且在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物以額外二氯甲烷稀釋, 且以水洗滌。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機層, 蒸發溶劑, 且藉由管柱層析法(矽膠, 二氯甲烷: 甲醇=50:50-0:100)自殘餘物獲得標題化合物(490 mg, 49%)。

MS (m/e)=374.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

步驟3: 3-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-吡啶-2-甲酸

將NaOH(3 N, 2.2 ml, 6.6 mmol)添加至3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-(吡啶-2-[甲酸甲酯]-3-羰基)-胺甲醯基]-吡啶-2-甲酸甲酯(1.18 g, 2.2 mmol)於甲醇/THF=1:1中之溶液中, 且在室溫下攪拌混合物5小時。藉由添加HCl(濃)將混合物酸化至pH=3, 且減壓蒸發揮發性溶劑。將水添加至所得懸浮液中, 且在室溫下攪拌混合物15分鐘。藉由過濾收集沈澱物, 以水洗滌且真空乾燥。由此獲得之產物(290 mg, 37%)未經進一步純化即用於下一步驟中。

MS (m/e)=358.3 $[\text{M}-\text{H}^+]$ 。

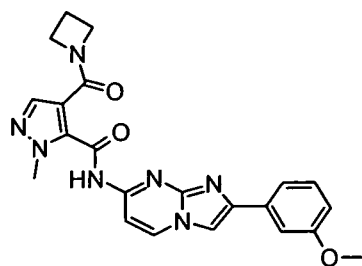
步驟4：2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-菸鹼醯胺

將TBTU(107 mg, 0.33 mmol)、3-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-吡啶-2-甲酸(70 mg, 0.19 mmol)及二異丙基乙胺(108 mg, 0.3 mmol)溶解於DMF(1 ml)中，且在室溫下振盪30分鐘。接著添加氮雜環丁烷(48 mg, 0.84 mmol)，且在室溫下振盪混合物隔夜。藉由製備型HPLC(254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18, 操作時間：7 min, 流動速率：30 ml/min, 梯度：0.0 min：95/5 H₂O/CH₃CN；0.5 min：95/5 H₂O/CH₃CN；4.5 min：5/95 H₂O/CH₃CN；6.9 min：5/95 H₂O/CH₃CN；7 min：95/5 H₂O/CH₃CN)自反應混合物分離標題化合物(9 mg, 8%)。

MS (m/e)=399.2 [M+H⁺]。

實例 45

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺



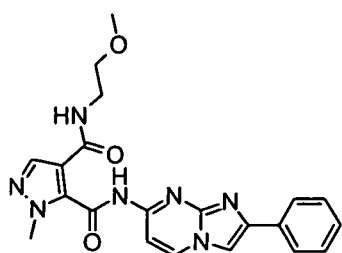
類似於實例29，在第一步驟中使用2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺製備標題化合物。可類似於實例1步驟1，自2-溴-1-(3-甲氧基-苯基)-乙酮製備2-(3-甲氧基-

苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺。

MS (m/e)=432.2 [M+H⁺]。

實例 46

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-甲氧基-乙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

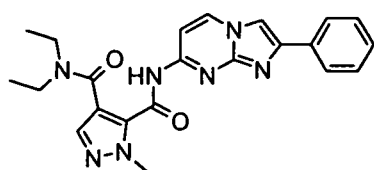


類似於實例 29，在最後步驟中使用 2-甲氧基-乙胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=420.2 [M+H⁺]。

實例 47

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二乙基醯胺 3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]



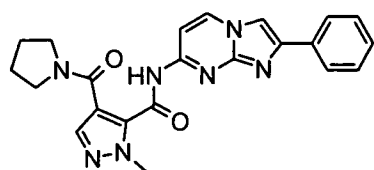
類似於實例 29，在最後步驟中使用二乙胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=418.3 [M+H⁺]。

實例 48

2-甲基-4-(吡咯啶-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 (2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

[1,2-a] 嘧啶-7-基)-醯胺

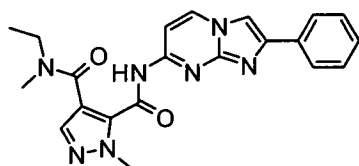


類似於實例 29，在最後步驟中使用吡咯啉獲得標題化合物。

MS (m/e)=416.3 [M+H⁺]

實例 49

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

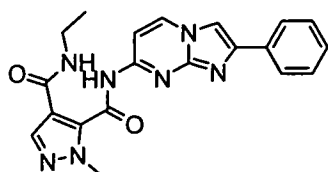


類似於實例 29，在最後步驟中使用乙基甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=404.4 [M+H⁺]

實例 50

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-乙基醯胺 3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]



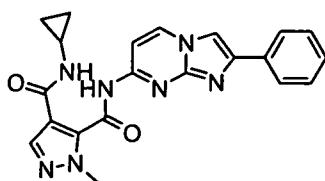
類似於實例 29，在最後步驟中使用乙胺獲得標題化合物。

物。

MS (m/e)=390.3 [M+H⁺]。

實例 51

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-環丙基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

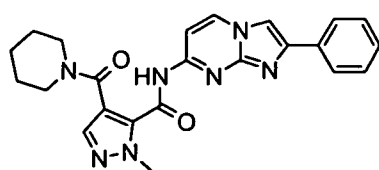


類似於實例 29，在最後步驟中使用環丙胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=402.4 [M+H⁺]。

實例 52

2-甲基-4-(哌啶-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

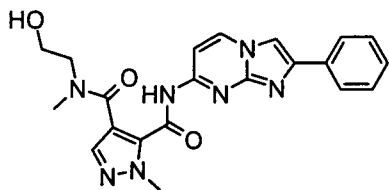


類似於實例 29，在最後步驟中使用哌啶獲得標題化合物。

MS (m/e)=430.4 [M+H⁺]。

實例 53

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

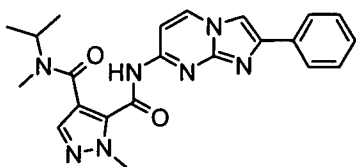


類似於實例 29，在最後步驟中使用 2-甲胺基-乙醇獲得標題化合物。

MS (m/e)=420.2 [M+H⁺]。

實例 54

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(異丙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

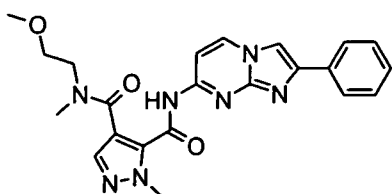


類似於實例 29，在最後步驟中使用異丙基-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=418.3 [M+H⁺]。

實例 55

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

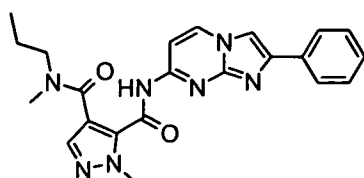


類似於實例 29，在最後步驟中使用 (2-甲氧基-乙基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=434.4 [M+H⁺]。

實例 56

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(甲基-丙基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

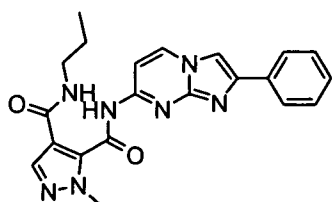


類似於實例 29，在最後步驟中使用甲基-丙胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=418.3 [M+H⁺]。

實例 57

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]4-丙基醯胺

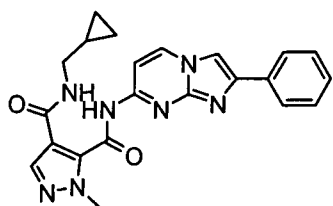


類似於實例 29，在最後步驟中使用丙胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=404.4 [M+H⁺]。

實例 58

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-環丙基甲基-醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

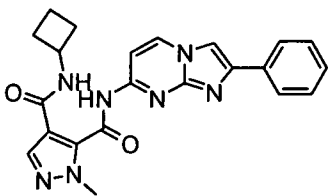


類似於實例 29，在最後步驟中使用環丙基甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=416.4 [M+H⁺]。

實例 59

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-環丁基醯胺 3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

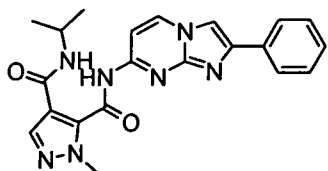


類似於實例 29，在最後步驟中使用環丁胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=416.4 [M+H⁺]。

實例 60

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-異丙基醯胺 3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]



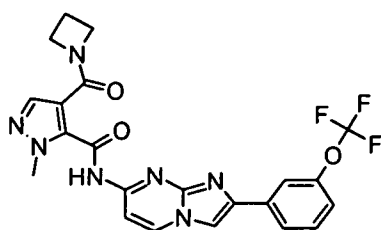
類似於實例 29，在最後步驟中使用異丙胺獲得標題化合物。

物。

MS (m/e)=404.4 [M+H⁺]

實例 61

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺

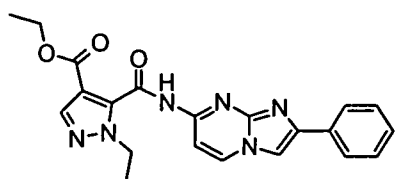


類似於實例 29，使用 2-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺製備標題化合物。可類似於實例 1 步驟 1，自 2-溴-1-(3-三氟甲氧基-苯基)-乙酮製備 2-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺。

MS (m/e)=486.3 [M+H⁺]

實例 62

1-乙基-5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



步驟 1：2H-吡唑-3,4-二甲酸二乙酯

在氫氣氛圍下，將單水合胼鹽酸鹽(1.91 g，28 mmol)及 HCl(水中 36.5%，2.8 ml)添加至 2-二甲基胺基亞甲基-3-側

氧基-丁二酸二乙酯(6.8 g, 28 mmol)於乙醇(100 ml)中之溶液。將混合物加熱至60°C (3小時)。蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於二氯甲烷中且洗滌(水)。乾燥(Na_2SO_4)有機層，蒸發溶劑且藉由管柱層析(矽膠，庚烷：乙酸乙酯=100:0-60:40)自混合物分離標題化合物(1.81 mg, 31%)。

MS (m/e)=383.3 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

步驟2：2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸二乙酯

藉由將鈉(240 mg)溶解於乙醇(30 ml)中新鮮製備乙醇鈉溶液。將2H-吡唑-3,4-二甲酸二乙酯(800 mg, 3.77 mmol)溶解於此乙醇鈉溶液(11 ml)中，且在室溫下攪拌10分鐘，隨後逐滴添加碘乙烷(1.4 g, 9 mmol)。添加完成後，將混合物加熱至回流，直至消耗掉所有起始物質(1小時)。接著蒸發溶劑，將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且洗滌(水)。乾燥(Na_2SO_4)有機層，蒸發，且藉由管柱層析(矽膠，庚烷：乙酸乙酯=100:0-60:40)自混合物分離標題化合物(280 mg, 31%)。(亦可分離出區位異構1-乙基-1H-吡唑-3,4-二甲酸二乙酯，且藉由NOE- ^1H -NMR可與所要產物相區別。)

MS (m/e)=241.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

步驟3：2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-乙酯

將2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸二乙酯(280 mg, 1.2 mmol)懸浮於NaOH溶液(0.5 M水溶液，2.8 ml)中，且在室溫下攪拌，直至HPLC分析指示起始物質消耗掉(4小時)。添加HCl(1 N, 1 ml)，且以乙酸乙酯萃取混合物。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機層，蒸發，且藉由管柱層析(矽膠，庚

烷：乙酸乙酯=100:0-60:40)自混合物分離標題化合物(200 mg, 81%)。MS (m/e)=211.1 [M-H⁺]。

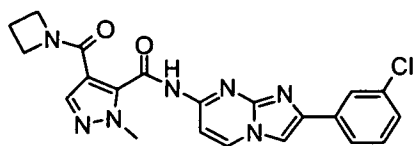
步驟4：1-乙基-5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲酯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

將TBTU(1.1 g)及二異丙基乙胺(1.1 g)添加至2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-乙酯(610 mg)於DMF(7 ml)中之溶液中，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。將2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺(實例1，步驟1，725 mg)添加至淡黃色溶液中，且在室溫下攪拌混合物過週末。添加水(15 ml)，且再攪拌混合物15分鐘。為純化，將沈澱物懸浮於DMF(5 ml)及水(10 ml)中，且過濾；此過程重複4次。真空乾燥由此獲得之標題化合物(150 mg, 13%)。

MS (m/e)=405.4 [M+H⁺]。

實例 63

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺

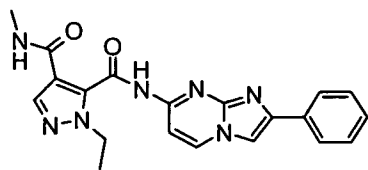


類似於實例29，在第一步驟中使用2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺製備標題化合物。可類似於實例1步驟1，自2-溴-1-(3-氯-苯基)-乙酮製備2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺。

MS (m/e)=436.2 [M+H⁺]。

實例 64

2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-甲基鹽胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-鹽胺]



步驟1：5-(氯羰基)-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

將2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-乙酯(實例62，步驟3，1.47 g，6.93 mmol)與亞硫鹽氯(19.0 g，11.6 ml，159 mmol)組合，獲得淡黃色溶液。在回流下攪拌反應混合物5小時。減壓移除過量亞硫鹽氯，且真空移除殘餘之亞硫鹽氯。標題化合物(1.6 g，預計純度37%，37%產率)未經進一步純化即用於下一步驟中。

MS (m/e)=390.3 [M+H⁺]。

步驟2：1-乙基-5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲鹽基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

將2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-胺(實例1，步驟1，648 mg，3.08 mmol)及三乙胺(519 mg，715 μl，5.13 mmol)與二氯甲烷(15 ml)組合，獲得淡褐色溶液。用二氯甲烷稀釋5-(氯羰基)-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.6 g，2.57 mmol)且在0°C下逐滴添加。攪拌反應物隔夜。反應混合物倒至20 mL水中，且以二氯甲烷(2×50 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由急驟層析(矽膠，50 g，含

50%至100% EtOAc之庚烷)純化粗物質。雖然所得產物含有雜質醯亞胺(2個酸氯化物加入胺)，但用於下一步驟(其中標題化合物與雜質產生相同產物)。獲得呈淡褐色固體狀之標題化合物(510 mg, 49.1%)。

MS (m/e)=405.4 [M+H⁺]。

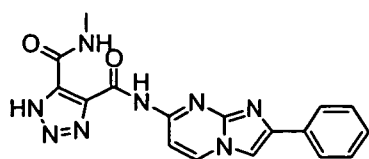
步驟3：2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-甲基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

將甲胺(2 N甲醇溶液, 0.61 ml)添加至1-乙基-5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(33 mg)於THF(0.6 ml)中之溶液，且在室溫下攪拌混合物隔夜。蒸發溶劑，且藉由製備型HPLC(254 nm, Agilent Zorbax XdB-C18, 操作時間：7 min, 流動速率：30 ml/min, 梯度：0.0 min：95/5 H₂O/CH₃CN；0.5 min：95/5 H₂O/CH₃CN；4.5 min：5/95 H₂O/CH₃CN；6.9 min：5/95 H₂O/CH₃CN；7 min：95/5 H₂O/CH₃CN)自殘餘物分離標題化合物(16 mg, 50%)。

MS (m/e)=390.3 [M+H⁺]。

實例 65

1H-[1,2,3]三唑-4,5-二甲酸5-甲基醯胺4-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]



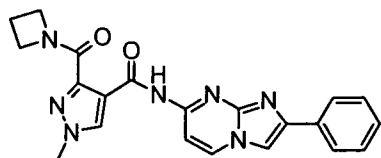
類似於實例 31，自 5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺

甲醯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-甲酸甲酯(實例26)獲得標題化合物。

MS (m/e)=363.2 [M+H⁺]。

實例 66

3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺



步驟1：1-甲基-4-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

在0°C下，將丙基膦酸酐(1-丙烷膦酸環酐，乙酸乙酯中50%，7.4 ml，2.5當量)緩慢添加至2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-胺(實例1，步驟1，1.27 g，6 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-3,4-二甲酸3-乙酯(1.00 g，5 mmol)及乙基二異丙基乙胺(2.0 ml，15 mmol)於乙酸乙酯(20 ml)中之溶液中。在0°C下攪拌混合物30分鐘，隨後在室溫下攪拌48小時。混合物溶解於乙酸乙酯中且以水洗滌。合併之水層調整至pH=9(NaOH)，且以二氯甲烷萃取。合併所有有機層，乾燥(Na₂SO₄)且蒸發。藉由管柱層析(矽膠，庚烷：乙酸乙酯=100:0-80:20)自殘餘物獲得標題化合物(580 mg，29%)。(藉由Pérez等人，西班牙專利申請案ES 493459之方法獲得1-甲基-1H-吡唑-3,4-二甲酸3-乙酯。)

MS (m/e)=391.2 [M+H⁺]。

步驟2：1-甲基-4-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-3-甲酸

將 NaOH(3 N, 1.5 ml) 添加至 1-甲基-4-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(390 mg, 1.5 mmol) 於 THF(5 ml) 與 甲醇(5 ml) 之混合物中之溶液，且在室溫下攪拌混合物 3 小時。添加水(10 ml)，且藉由添加 HCl 酸化混合物(pH=3)。攪拌混合物 30 分鐘且過濾。所得沈澱物以少量水洗滌，且真空乾燥。由此獲得之標題化合物(240 mg, 45%) 對於用於下一步驟而言足夠純。

MS (m/e)=363.3 [M+H⁺]。

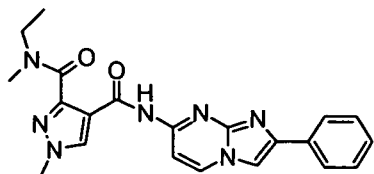
步驟3：3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

類似於實例 29，步驟 6，自 1-甲基-4-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-3-甲酸獲得標題化合物。

MS (m/e)=402.3 [M+H⁺]。

實例 67

1-甲基-1H-吡唑-3,4-二甲酸 3-(乙基-甲基-醯胺)4-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

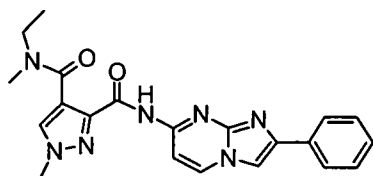


類似於實例 66，自 乙基-甲胺製備標題化合物。

MS (m/e)=404.2 [M+H⁺]。

實例 68

1-甲基-1H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

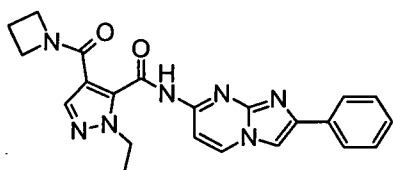


標題化合物係作為實例 67 製備期間之副產物，可能在最終偶合步驟期間經醯亞胺型中間物獲得。

MS (m/e)=404.2 [M+H⁺]。

實例 69

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-乙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺



步驟 1：1-乙基-5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-4-甲酸

類似於實例 29，步驟 5，自 1-乙基-5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(實例 56，步驟 2)製備標題化合物。

MS (m/e)=377.3 [M+H⁺]。

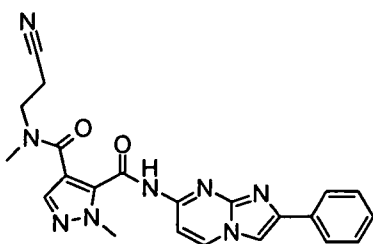
步驟 2：4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-乙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

類似於實例 29，步驟 6，自 1-乙基-5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-4-甲酸製備標題化合物。

MS (m/e)=416.3 [M+H⁺]。

實例 70

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-氰基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

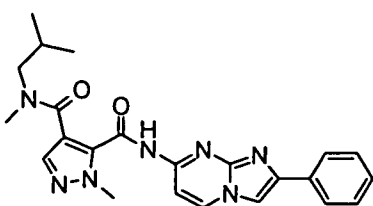


類似於實例 29，步驟 6，自 (2-氰基-乙基)-甲胺製備標題化合物。

MS (m/e)=429.3 [M+H⁺]。

實例 71

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(異丁基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]



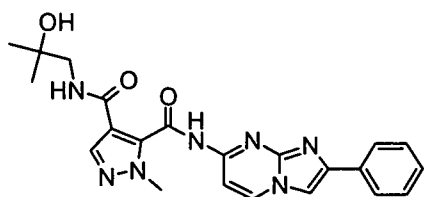
類似於實例 29，步驟 6，自異丁基-甲胺製備標題化合物。

MS (m/e)=432.4 [M+H⁺]。

實例 72

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺]

胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

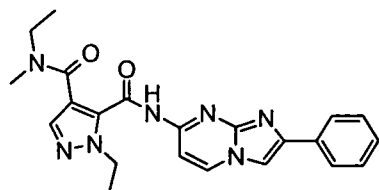


類似於實例 29，步驟 6，自 2-羥基-2-甲基-丙胺製備標題化合物。

MS (m/e)=434.3 [M+H⁺]。

實例 73

2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

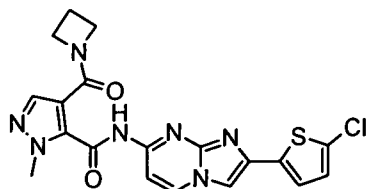


類似於實例 69，步驟 2，自乙基-甲胺製備標題化合物。

MS (m/e)=418.3 [M+H⁺]。

實例 74

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(5-氯-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺



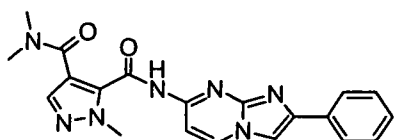
類似於實例 29，使用 2-(5-氯-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-a]

嘧啶-7-基胺製備標題化合物。可類似於實例1，步驟1，自2-溴-1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙酮製備2-(5-氯-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺。

MS (m/e)=442.2 [M+H⁺]。

實例 75

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]

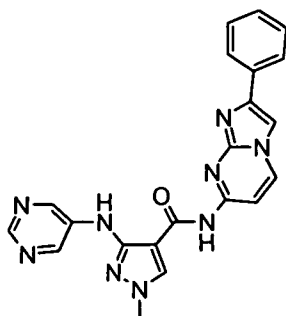


類似於實例29，步驟6，自二甲胺鹽酸鹽製備標題化合物。

MS (m/e)=390.3 [M+H⁺]。

實例 76

1-甲基-3-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺



步驟1：1-甲基-3-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

在氫氣氛圍下，向5-溴吡啶(2.0 g)、3-胺基-1-甲基-1H-

吡啶-4-甲酸乙酯(1.5 g)、 K_2CO_3 (2.2 g)、水(0.33 ml)及鄰二甲苯(20 ml)之混合物中先後添加乙酸鈣(II)(79 mg)及 xantphos(4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃, 256 mg)。混合物加熱至140°C, 持續17小時。冷卻及添加二氯甲烷(50 ml)後, 過濾混合物且真空濃縮。藉由管柱層析(矽膠, 環己烷/乙酸乙酯梯度)自殘餘物獲得標題化合物(1.52 g, 69%)。

MS (m/e)=248.2 $[M+H^+]$ 。

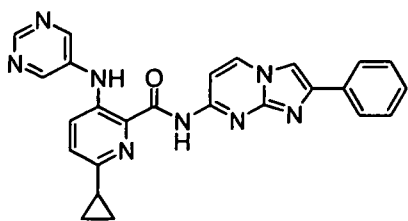
步驟2: 1-甲基-3-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡啶-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

向2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺(實例1, 步驟1, 128 mg)於二噁烷(5 ml)中之經攪拌懸浮液中添加三甲基鋁(2 M 甲苯溶液, 0.3 ml), 且在室溫下攪拌混合物2小時。接著整份添加1-甲基-3-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(50 mg), 且混合物加熱至100°C, 持續17小時。冷卻後, 添加水(0.5 ml), 隨後添加少量甲醇及二氯甲烷, 獲得近乎澄清之溶液。添加一些 $MgSO_4$, 攪拌混合物15分鐘, 且過濾。濃縮濾液, 且藉由管柱層析(矽膠, 二氯甲烷/甲醇梯度)自殘餘物分離標題化合物(23 mg, 28%), 隨後濕磨(甲醇)。

MS (m/e)=412.2 $[M+H^+]$ 。

實例 77

6-環丙基-3-(嘧啶-5-基胺基)-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺



步驟1：6-環丙基-3-(嘧啶-5-基胺基)-吡啶-2-甲酸乙酯

在氫氣氛圍下，向5-溴吡啶(2.5 g)、3-胺基-6-環丙基-吡啶-2-甲酸乙酯(2.32 g)、 K_2CO_3 (2.8 g)、水(0.43 ml)及鄰二甲苯(30 ml)之混合物中添加乙酸鈮(II)(101 mg)，且隨後xantphos(4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃，325 mg)。混合物加熱至140°C，持續17小時。冷卻及添加二氯甲烷(50 ml)後，過濾混合物且真空濃縮。藉由管柱層析(矽膠，環己烷/乙酸乙酯梯度)自殘餘物獲得標題化合物(2.59 g，81%)。

(3-胺基-6-環丙基-吡啶-2-甲酸乙酯可藉由Georg Jaeschke等人，美國專利申請公開案(2006) US 2006199960之方法製備。)

MS (m/e)=285.2 $[M+H^+]$ 。

步驟2：6-環丙基-3-(嘧啶-5-基胺基)-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺

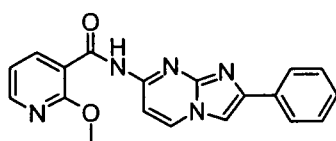
向2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺(實例1，步驟1，111 mg)於二噁烷(5 ml)中之經攪拌懸浮液中添加三甲基鋁(2 M 甲苯溶液，0.26 ml)，且在室溫下攪拌混合物2小時。接著整份添加6-環丙基-3-(嘧啶-5-基胺基)-吡啶-2-甲酸乙酯(50 mg)，且混合物加熱至100°C，持續17小時。冷卻後，添加水(0.5 ml)，隨後添加少量甲醇及二氯甲烷，獲得近乎澄

清之溶液。添加一些 MgSO_4 ，攪拌混合物 15 分鐘，且過濾。濃縮濾液，且藉由管柱層析(矽膠，二氯甲烷/甲醇梯度)自殘餘物分離標題化合物(44 mg, 56%)，隨後濕磨(甲醇)。

MS (m/e)=449.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

實例 78

2-甲氧基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺

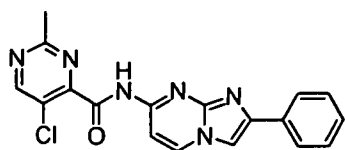


在 60°C 下攪拌 2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-胺 (200 mg, 951 μmol , 當量: 1.00)、2-甲氧基菸鹼酸 (146 mg, 951 μmol , 當量: 1.00)、二異丙基乙胺 (369 mg, 498 μl , 2.85 mmol, 當量: 3) 及 50% 丙基膦酸酐之乙酸乙酯溶液 (1.21 g, 1.12 ml, 1.9 mmol, 當量: 2) 於四氫呋喃 (10 ml) 中之混合物 18 小時。混合物以乙酸乙酯稀釋，且以水洗滌 2 次，且以鹽水洗滌 1 次，分離有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。將粗物質施用至矽膠上且藉由 20 g 矽膠管柱上之急驟層析，使用乙酸乙酯/甲醇 0-10% 作為溶離劑來純化，獲得呈淡黃色固體狀之 2-甲氧基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)菸鹼鹽胺 (36 mg, 11%)。MS: m/e =346.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)，熔點: $225-226^\circ\text{C}$ 。

實例 79

5-氯-2-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)嘧啶-4-甲

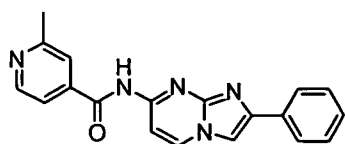
醃 胺



在 25°C 下攪拌 5-氯-2-甲基嘧啶-4-甲酸 (100 mg, 0.579 mmol)、2-苯基咪唑并 [1,2-a] 嘧啶-7-胺 (146 mg, 0.695 mmol, 1.2 當量)、二異丙基乙胺 (304 μ l, 1.74 mmol, 3 當量) 及 50% 丙基膦酸酐之乙酸乙酯溶液 (854 μ l, 1.45 mmol, 2.5 當量) 於四氫呋喃 (6 ml) 中之混合物 1 天。混合物以乙酸乙酯稀釋，且以水洗滌 2 次，經硫酸鎂乾燥有機層且蒸發。藉由 20 g 矽膠管柱上之急驟層析，使用乙酸乙酯 100% 作為溶離劑來純化粗物質，獲得呈黃色固體狀之 5-氯-2-甲基-N-(2-苯基咪唑并 [1,2-a] 嘧啶-7-基) 嘧啶-4-甲醃胺 (64 mg, 30.3%)。MS: $m/e=365.1$ ($M+H^+$)，熔點： $>250^{\circ}\text{C}$ 。

實例 80

2-甲基-N-(2-苯基咪唑并 [1,2-a] 嘧啶-7-基) 異菸鹼醃胺

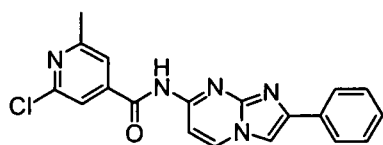


在室溫下攪拌 2-苯基咪唑并 [1,2-a] 嘧啶-7-胺 (156 mg, 0.766 mmol, 1 當量)、2-甲基異菸鹼酸 (116 mg, 0.842 mmol, 1.1 當量)、50% 丙基膦酸酐之乙酸乙酯溶液 (1.13 ml, 1.91 mmol, 2.5 當量) 及乙基二異丙胺 (0.535 ml, 3.06

mmol，4當量)於四氫呋喃(10 ml)中之混合物18小時。接著使溶液回流4小時。混合物以乙酸乙酯稀釋且以飽和碳酸氫鈉水溶液、水洗滌，經硫酸鎂乾燥，且真空移除溶劑。藉由12 g RediSep二氧化矽濾芯上之層析，使用二氯甲烷 + 5% 甲醇作為溶離劑來純化殘餘物，獲得呈黃色固體狀之2-甲基-N-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-異菸鹼鹽胺(45 mg，17.8%)。MS：m/e=330.2 (M+H+)，熔點：255-257°C。

實例 81

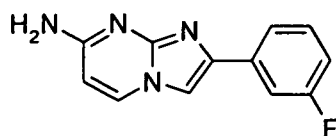
2-氯-6-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)異菸鹼鹽胺



使2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-胺(141 mg，0.671 mmol，1當量)、2-氯-6-甲基異菸鹼酸(127 mg，0.738 mmol，1.1當量)、50%丙基膦酸酐之乙酸乙酯溶液(0.98 ml，1.68 mmol，2.5當量)及乙基二異丙胺(0.47 ml，2.68 mmol，4當量)於四氫呋喃(10 ml)中之混合物回流4小時。混合物以乙酸乙酯稀釋且以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以水洗滌2次，經硫酸鎂乾燥，且真空移除溶劑。藉由20 g Silicycle二氧化矽濾芯上之層析，使用乙酸乙酯作為溶離劑來純化殘餘物，獲得呈黃色固體狀之2-氯-6-甲基-N-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-異菸鹼鹽胺(129 mg，52.9%)(自庚烷/乙酸乙酯 7/3 中結晶)。MS：m/e=364.0 (M+H+)，熔點：148-151°C。

實例 82-111 中使用之式 3 之中間化合物

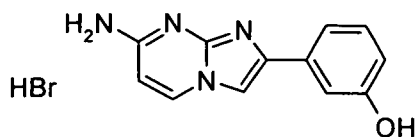
2-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺



將 2-溴-1-(3-氟苯基)乙酮(10.9 g, 50 mmol)添加至 2,4-二氨基嘧啶(3.70 g, 34 mmol)於丙酮(185 ml)中之溶液中，且混合物加熱至回流，持續 6 小時。過濾冷卻之懸浮液且沈澱物以丙酮(50 ml)洗滌。將固體再懸浮於水(35 ml)及 NH₄OH 水溶液(25%，50 ml)中，接著經玻璃纖維紙收集且濾液以 H₂O(75 ml)洗滌。真空乾燥後，獲得呈黃色固體狀之產物(5.56 g, 72%)。

MS (m/z)=229.1 [M+H⁺]。

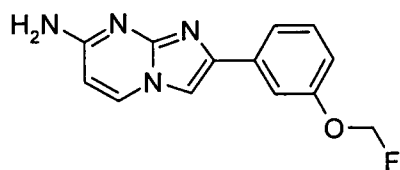
3-(7-氨基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯酚氫溴酸鹽



將 2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺(2.5 g, 10.4 mmol；實例 45 之中間物)與 25 ml HBr 水溶液(48%)組合，獲得淡黃色懸浮液。使反應混合物回流 48 小時。冷卻至室溫後，添加 H₂O 且過濾褐色懸浮液。固體以 H₂O 洗滌，且在高度真空中在 40°C 下乾燥，獲得呈白色固體狀之標題化合物(2.75 g, 86%)。

MS (m/z)=227.2 [M+H⁺]。

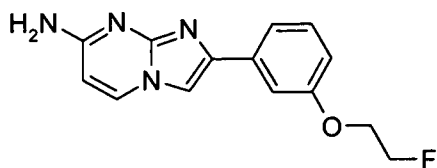
2-(3-氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺



在密封管中，將3-(7-胺基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯酚氫溴酸鹽(260 mg, 0.85 mmol)組合於DMF(3 ml)中，獲得褐色溶液。將甲苯-4-磺酸氟甲酯(249 mg, 1.22 mmol; CAS Nr. 114435-86-8)溶解於DMF中且添加。添加Cs₂CO₃(527 mg, 1.62 mmol)。在氫氣下將反應混合物加熱至70℃，持續9小時，接著在室溫下繼續攪拌隔夜。反應混合物以H₂O(30 ml)稀釋且以EtOAc(3×30 ml)萃取。合併之有機層經乾燥(MgSO₄)且真空濃縮，且藉由急驟層析(50 g SiO₂, DCM/MeOH/NH₃水溶液 140:10:1)純化粗產物。獲得呈黃色固體狀之標題化合物(105 mg, 48%)。

MS (m/z)=259.1 [M+H⁺]。

2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺

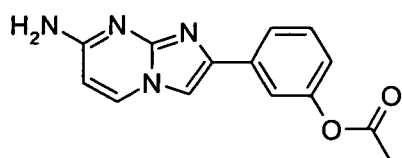


在密封管中，將3-(7-胺基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯酚氫溴酸鹽(800 mg, 2.6 mmol)與DMF(4.0 ml)組合，獲得淡褐色溶液。將1-溴-2-氟乙烷(476 mg, 3.75 mmol)溶解於DMF(4.0 ml)中，且添加Cs₂CO₃(1.62 g, 4.97 mmol)。在

70°C 下攪拌反應混合物 23 小時。將 H₂O (50 ml) 添加至反應混合物中，且產物以 EtOAc (3×40 ml) 萃取。經 MgSO₄ 乾燥後，過濾且真空濃縮，藉由急驟層析 (50 g SiO₂-NH₂ 濾芯，溶離劑：CH₂Cl₂ 至 CH₂Cl₂/MeOH 95:5) 純化粗產物 (橙色油狀物)，獲得標題化合物 (150 mg，21%)。

MS (m/z)=273.1 [M+H⁺]。

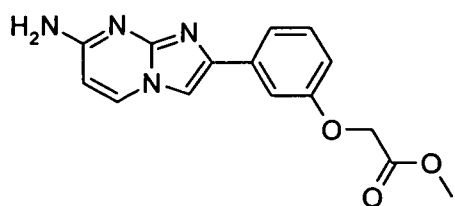
乙酸 3-(7-氨基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯酯



向微波小瓶中添加 3-(7-氨基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯酚氫溴酸鹽 (500 mg，1.63 mmol)、乙酸酐 (199 mg，1.85 μl，1.95 mmol) 及吡啶 (5.00 ml)。將小瓶蓋上蓋子且在 120°C 下微波加熱 15 分鐘。向反應混合物中添加 H₂O，且藉由添加 10% NaHCO₃ 水溶液將 pH 值調整至約 7-8。產物以 CH₂Cl₂ 萃取，接著部分蒸發溶劑，且收集所形成之固體，且藉由急驟層析 (SiO₂ 濾芯；溶離劑：CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 水溶液 140:10:1) 純化。白色固體 (207 mg，45%)。

MS (m/z)=269.1 [M+H⁺]。

[3-(7-氨基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯氧基]-乙酸甲酯



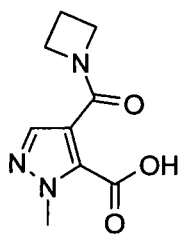
將 3-(7-氨基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯酚氫溴酸鹽 (100

mg, 0.33 mmol) 與 DMF (0.2 ml) 組合，獲得淡褐色懸浮液。添加 2-溴乙酸甲酯 (55 mg, 0.36 mmol) 及 Cs_2CO_3 (424 mg, 1.3 mmol)，且反應混合物在密封管中在 65°C 下攪拌 2 小時。反應混合物直接置於管柱上，且藉由急驟層析 ($\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ 濾芯；溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:05) 分離產物，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物 (57 mg, 58%)。

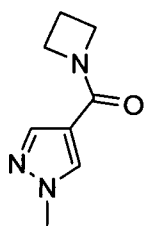
MS (m/z) = 299.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

實例 82-111 中使用之羧酸中間物

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸



步驟 1：氮雜環丁烷-1-基-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-甲酮



將 1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸 (1.0 g, 7.93 mmol; CAS Nr. 5952-92-1) 與 DMF (10.0 ml) 組合，獲得無色溶液。添加 Et_3N (2.41 g, 3.32 ml, 23.8 mmol) 及四氟硼酸 2-(1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲 (TBTU, 2.8 g, 8.72 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。添加氮雜環丁烷 (475 mg, 8.33 mmol) 且繼續攪拌隔夜。在高度真空

下部分移除DMF，向殘餘物中添加H₂O及10% NaHCO₃水溶液，且化合物以EtOAc萃取。經Na₂SO₄乾燥後，過濾且真空濃縮，藉由急驟層析(50 g SiO₂-NH₂濾芯；溶離劑：CH₂Cl₂/MeOH 95:05)純化粗產物。藉由完全蒸發及第二層析自水相分離更多產物。白色固體(971 mg，74%)。

MS (m/z)=166.2 [M+H⁺]。

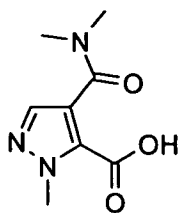
步驟2：4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸

在N₂下將氮雜環丁烷-1-基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(467.2 mg，2.83 mmol)與THF(10.0 ml)組合，獲得無色溶液。添加1,1,4,7,7-五甲基二仲乙基三胺(539 mg，650 μl，3.11 mmol)，使溶液冷卻至-78℃，且逐滴添加含1.6 M *t*BuLi之庚烷(2.65 ml，4.24 mmol，當量：1.50)。攪拌30分鐘後，小心添加過量乾冰。在-78℃下5分鐘後，使黃色懸浮液升溫至室溫。攪拌1小時後，向反應混合物中添加H₂O且進行萃取(CH₂Cl₂)。使用1 N HCl溶液酸化H₂O層，且萃取(CH₂Cl₂)酸。經Na₂SO₄乾燥後，過濾且真空濃縮，且在高度真空下乾燥產物。灰白色固體(496 mg，84%)。

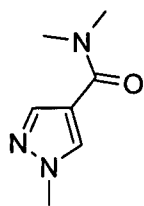
MS (m/z)=210.1 [M+H⁺]。

類似於4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸製備以下羧酸中間物：

4-(二甲基胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸



步驟1：N,N-1-三甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺

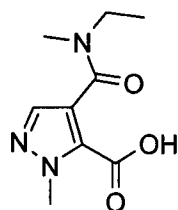


自 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (1.00 g, 7.93 mmol) 及二甲胺鹽酸鹽 (679 mg, 8.33 mmol)。灰白色固體 (1.12 g, 92%)。
MS (m/z)=154.1 [M+H⁺]。

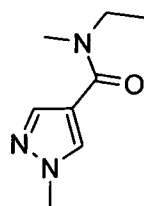
步驟2：4-(二甲基胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸

自 N,N-1-三甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺 (300 mg, 1.96 mmol)。白色固體 (329 mg, 82%)。
MS (m/z)=198.1 [M+H⁺]。

4-(乙基(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸



步驟1：N-乙基-N-1-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺



自 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (1 g, 7.93 mmol) 及 N-甲基乙胺 (492 mg, 715 μ l, 8.33 mmol)。灰白色固體 (995 mg,

75%)。

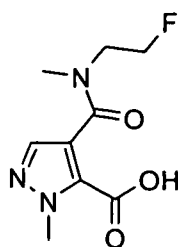
MS (m/z)=168.1 [M+H+]

步驟2：4-(乙基(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸

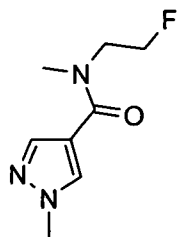
自 N-乙基-N-1-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺 (514.4 mg, 3.08 mmol)。淡褐色固體 (460 mg, 69%)。

MS (m/z)=212.1 [M+H+]

4-((2-氟乙基)(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸



步驟1：1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(2-氟-乙基)-甲基-醯胺



自 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (1.0 g, 7.93 mmol) 及 2-氟-N-甲基乙胺鹽酸鹽 (991 mg, 8.72 mmol)。黃色油狀物 (1.41 g, 92%)。

MS (m/z)=186.1 [M+H+]

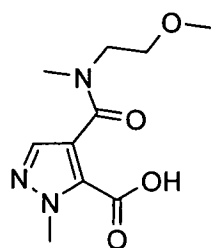
步驟2：4-((2-氟乙基)(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸

自 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(2-氟-乙基)-甲基-醯胺 (500

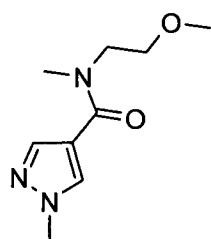
mg, 2.7 mmol)。淡褐色黏稠油狀物(307 mg, 50%)。

MS (m/z)=230.2 [$M+H^+$]。

4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸



步驟1：N-(2-甲氧基乙基)-N-1-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



自1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸(500 mg, 3.96 mmol)及2-甲氧基-N-甲基乙胺(389 mg, 4.36 mmol)。無色液體(580 mg, 74%)。

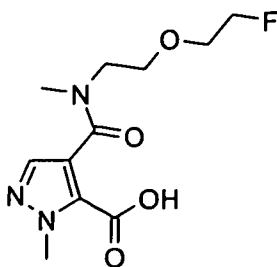
MS (m/z)=198.2 [$M+H^+$]。

步驟2：4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸

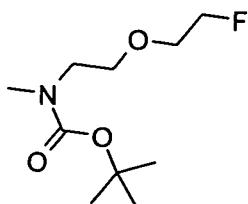
自N-(2-甲氧基乙基)-N-1,1-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(550 mg, 2.79 mmol)。無色蠟狀固體(590 mg, 88%)。

MS (m/z)=240.1 [$M-H^-$]。

4-((2-(2-氟乙氧基)乙基)(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸



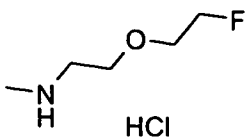
步驟1：[2-(2-氟-乙氧基)-乙基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯



向(2-羥基-乙基)-甲基-胺基甲酸第三丁酯(CAS Nr. 57561-39-4; 2.50 g, 14.3 mmol)於甲苯(35 ml)中之溶液中添加粉末狀KOH(2.8 g, 50 mmol)及Bu₄NHSO₄(0.97 mg, 2.86 mmol)。劇烈攪拌反應混合物且加熱至50℃，同時緩慢添加純1-溴-2-氟-乙烷(2.72 g, 21.4 mmol)。溫度升至80℃且保持3-5小時。反應混合物冷卻至室溫，添加水(50 ml)且以1 N HCl溶液將pH值調整至7。以EtOAc(2×150 ml)萃取，以鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，獲得粗產物。使用EtOAc:己烷(10:90至20:80)，對粗物質進行二氧化矽管柱層析，獲得呈淡黃色液體狀之所要產物(1.2 g, 38%)。

MS (m/z)=122.0 [M-Boc⁺]; 166.2 [M-tBu⁺]。

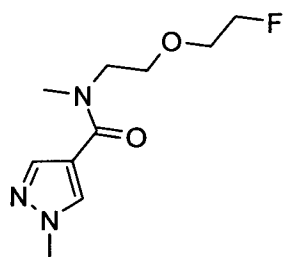
步驟2：[2-(2-氟-乙氧基)-乙基]-甲基-胺鹽酸鹽



在 0°C 下，向 [2-(2-氟-乙氧基)-乙基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (2.00 g, 0.05 mmol) 於無水 1,4-二噁烷 (20 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加含 4M HCl 之 1,4-二噁烷 (22.6 ml, 90 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 5 小時。真空移除揮發物。粗物質以己烷洗滌且真空乾燥，獲得呈淺黃色固體狀之所要產物 [2-(2-氟-乙氧基)-乙基]-甲基-胺鹽酸鹽 (1.2 g, 84%)。

MS (m/z)=122.0 [M+H⁺]。

步驟 3：N-(2-(2-氟乙氧基)乙基)-N-1-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺



自 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (1.00 g, 7.93 mmol) 及 [2-(2-氟-乙氧基)-乙基]-甲基-胺鹽酸鹽。淡黃色油狀物 (1.82 g, 95%)。

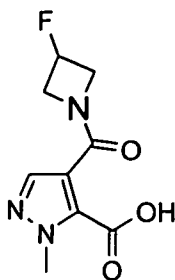
MS (m/z)=230.2 [M+H⁺]。

步驟 4：4-((2-(2-氟乙氧基)乙基)(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸

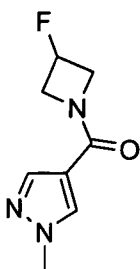
自 N-(2-(2-氟乙氧基)乙基)-N-1-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺 (500 mg, 2.18 mmol)。黃色油狀物 (448 mg, 88%)。

MS (m/z)=272.1 [M-H⁻]。

4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸



步驟1：(3-氟氮雜環丁烷-1-基)(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲酮



自 1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸 (1.0 g, 7.93 mmol) 及 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽 (884 mg, 7.93 mmol)。灰白色固體 (597 mg, 41%)。

MS (*m/z*) = 184.1 [*M*+*H*⁺]。

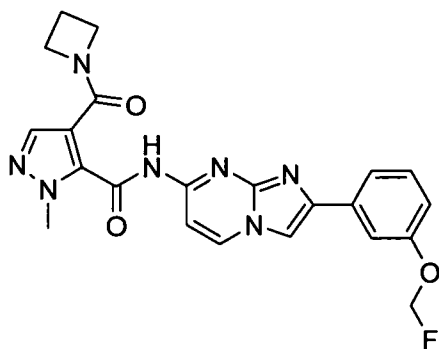
步驟2：4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸

自 (3-氟氮雜環丁烷-1-基)(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲酮 (500 mg, 2.73 mmol)。白色固體 (352 mg, 57%)。

MS (*m/z*) = 226.2 [*M*+*H*⁺]。

實例 82

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-*N*-(2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺

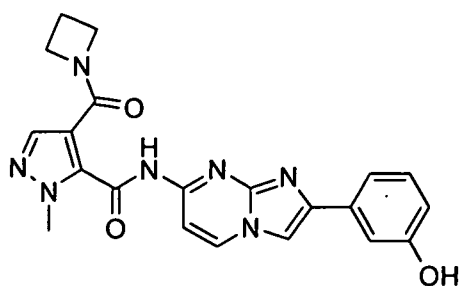


將 2-(3-氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基胺 (100 mg, 0.387 μ mol) 與 EtOAc (2.0 ml) 組合，獲得淡黃色懸浮液。添加 4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸 (97 mg, 465 μ mol) 及 DIPEA (300 mg, 406 μ l, 2.32 mmol)。反應混合物冷卻至 0°C，且逐滴添加正丙基膦酸酐環狀三聚體 (616 mg, 582 μ l, 968 μ mol)。在 0°C 下攪拌 30 分鐘後，反應混合物升溫且在室溫下攪拌隔夜。接著以 10% NaHCO₃ 水溶液稀釋反應混合物且以 EtOAc (3 次) 萃取。乾燥 (MgSO₄) 經合併之有機層且真空濃縮。藉由急驟層析 (10 g SiO₂；溶離劑：CH₂Cl₂ 至 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 140:10:1) 純化粗產物。所得物質溶解於 CH₂Cl₂ 中，且產物與 Et₂O 一起沈澱，濾出，以 Et₂O 洗滌且在高度真空下乾燥隔夜。黃色固體 (89 mg, 47%)。

MS (*m/z*) = 450.2 [M+H⁺]。

實例 83

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2*H*-吡唑-3-甲酸 [2-(3-羥基-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-鹽胺

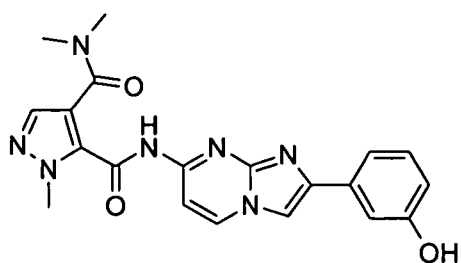


將乙酸3-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)苯酯(實例105; 25 mg, 54.4 μmol)與MeOH(0.7 ml)、CH₂Cl₂(0.2 ml)及H₂O組合，獲得黃色溶液。添加NaHCO₃(4.57 mg, 54.4 μmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。過濾沈澱之淡黃色固體且以MeOH及H₂O洗滌。在高度真空下乾燥隔夜後，獲得呈淡黃色固體狀之產物(13 mg, 56%)。

MS (m/z)=418.2 [$M+H^+$]。

實例 84

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基醯胺3-{[2-(3-羥基-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-醯胺}



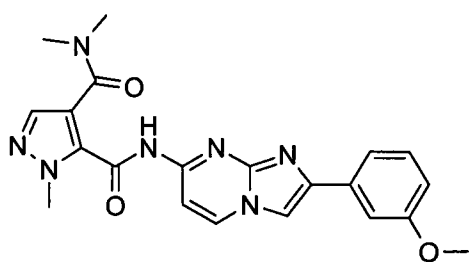
將乙酸3-(7-(4-(二甲基胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)苯酯(實例93, 46.7 mg, 104 μmol)與MeOH(1.5 ml)及H₂O合併，獲得黃色溶液。添加NaHCO₃(8.77 mg, 0.75 ml, 104 μmol)，且在室溫下攪

拌反應混合物隔夜。以 0.1 N HCl 溶液將反應混合物淬滅至 pH 7，蒸發溶劑，直至乾燥，且藉由兩次連續急驟層析 (10 g SiO₂ 濾芯；溶離劑 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 水溶液 140:10:1；接著 10 g SiO₂-NH₂ 濾芯；溶離劑：CH₂Cl₂) 純化殘餘物。淡黃色固體 (18 mg，42%)。

MS (m/z)=406.3 [M+H⁺]。

實例 85

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基鹽胺 3-{[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-鹽胺}

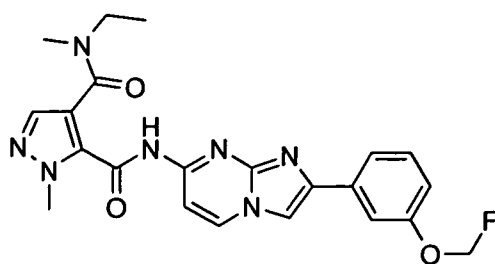


類似於實例 82，自 2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺 (100 mg，416 μmol) 及 4-(二甲基胺甲鹽基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸 (98.5 mg，499 μmol) 製備標題化合物。黃色固體 (86 mg，48%)。

MS (m/z)=420.2 [M+H⁺]。

實例 86

N-4-乙基-N-5-(2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1*H*-吡唑-4,5-二甲鹽胺

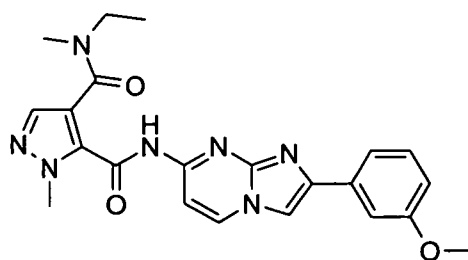


類似於實例 82，自 2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺 (67.0 mg, 259 μmol) 及 4-(乙基(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸 (65.8 mg, 311 μmol) 製備標題化合物。黃色固體 (24 mg, 20%)。

MS (m/z) = 452.2 [$M+H^+$]。

實例 87

N-4-乙基-N-5-(2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基)-N-4,1-二甲基-1*H*-吡唑-4,5-二甲醯胺



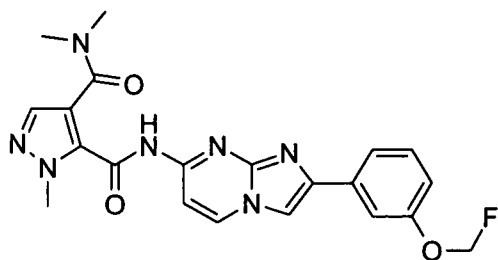
類似於實例 82，自 2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺 (65 mg, 271 μmol) 及 4-(乙基(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸 (68.6 mg, 325 μmol) 製備標題化合物。灰白色固體 (72 mg, 60%)。

MS (m/z) = 434.9 [$M+H^+$]。

實例 88

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基醯胺 3-{[2-(3-氟甲氧基

基-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-醯胺}

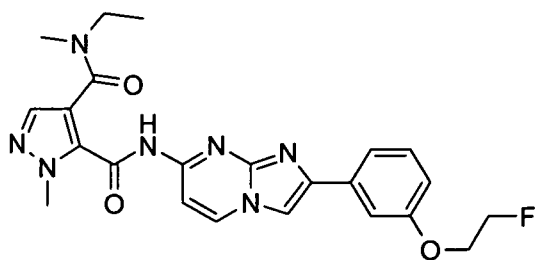


類似於實例 82，自 2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺(105 mg, 407 μmol)及 4-(二甲基胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(96.2 mg, 488 μmol)製備標題化合物。淡黃色固體(114 mg, 64%)。

MS (m/z)=438.2 [$M+H^+$]。

實例 89

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-醯胺)3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基}-醯胺)

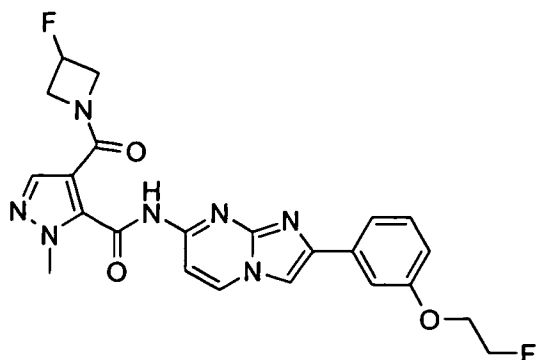


類似於實例 82，自 2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺(100 mg, 367 μmol)及 4-(乙基(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(93.1 mg, 441 μmol)製備標題化合物。黃色固體(49 mg, 29%)。

MS (m/z)=466.2 [$M+H^+$]。

實例 90

4-(3-氟-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2*H*-吡唑-3-甲酸{2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基}-醯胺

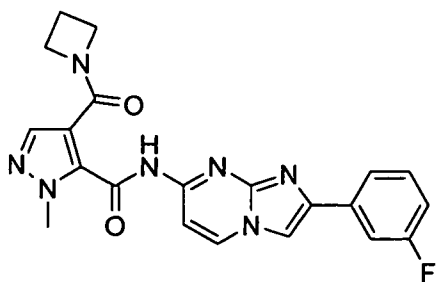


類似於實例 82，自 2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺 (120 mg) 及 4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸 (100 mg, 440 μmol) 製備標題化合物。淡褐色固體 (132 mg, 60%)。

MS (m/z) = 482.2 [$M+H^+$]。

實例 91

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2*H*-吡唑-3-甲酸[2-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-醯胺



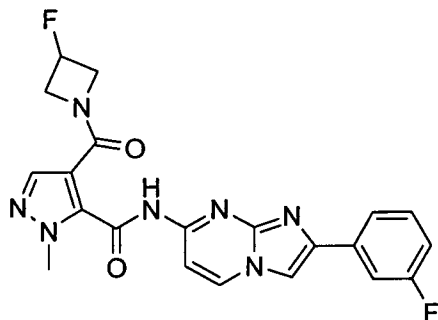
類似於實例 82，自 4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸 (91.7 mg, 438 μmol) 及 2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺 (100 mg, 438 μmol) 製備標題化合物。黃色固

體 (6.5 mg, 3.5%)。

MS (m/z)=420.1 [$M+H^+$]。

實例 92

4-(3-氟-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2*H*-吡唑-3-甲酸 [2-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-醯胺

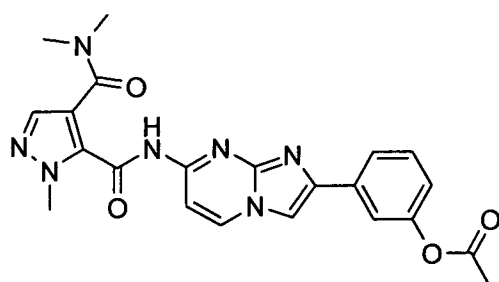


類似於實例 82，自 2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺 (100 mg) 及 4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸 (100 mg, 440 μ mol) 製備標題化合物。黃色固體 (76 mg, 39%)。

MS (m/z)=438.1 [$M+H^+$]。

實例 93

乙酸 3-(7-(4-(二甲基胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)苯酯



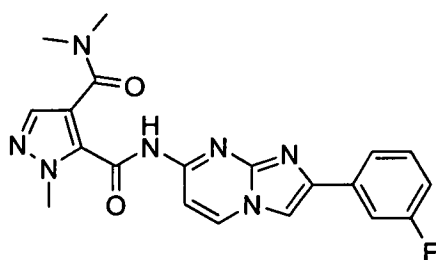
類似於實例 82，步驟 3，自 4-二甲基胺甲醯基-2-甲基-

2H-吡唑-3-甲酸(實例85, 步驟2; 44.1 mg, 224 μmol)及乙酸3-(7-胺基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯酯(50 mg, 186 μmol)製備標題化合物。產率: 53 mg(60%)。黃色固體。

MS (m/z)=448.2 [$M+H^+$]。

實例94

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基醯胺3-{[2-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}

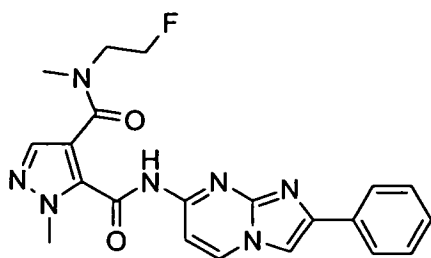


類似於實例82, 自2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-胺(95 mg, 416 μmol)及4-(二甲基胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(98.5 mg, 500 μmol)製備標題化合物。淡黃色固體(31.9 mg, 19%)。

MS (m/z)=408.1 [$M+H^+$]。

實例95

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-氟-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]



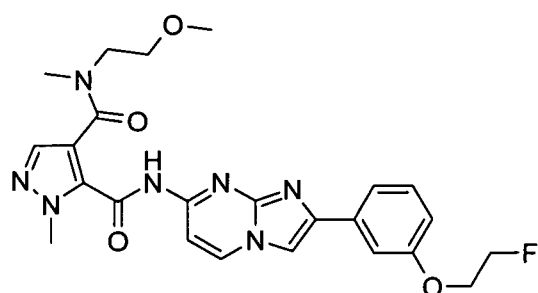
類似於實例82, 自2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-胺(90

mg, 428 μmol)及4-((2-氟乙基)(甲基)胺甲鹽基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(118 mg, 514 μmol)製備標題化合物。淡黃色固體(60 mg, 31%)。

MS (m/z)=422.2 [$M+H^+$]。

實例 96

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基}-醯胺)4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]

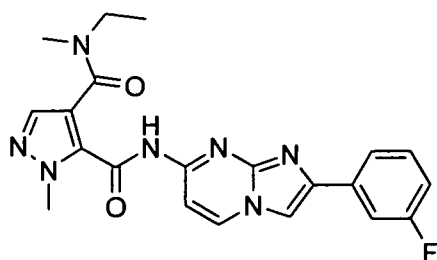


類似於實例 82，自 2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺(100 mg, 367 μmol)及 4-[(2-甲基-乙基)-甲基-胺甲鹽基]-2-甲基-2*H*-吡唑-3-甲酸(106 mg, 441 μmol)製備標題化合物。黃色固體(6.7 mg, 3.1%)。

MS (m/z)=496.2 [$M+H^+$]。

實例 97

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-{[2-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-醯胺}



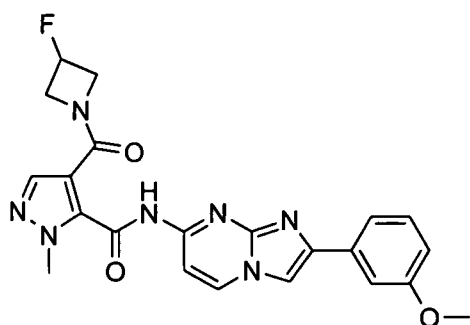
類似於實例 82，自 2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺

(100 mg, 438 μmol)及4-(乙基(甲基)胺甲鹽基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(111 mg, 526 μmol)製備標題化合物。淡黃色固體(7.2 mg, 3.9%)。

MS (m/z)=422.2 [$M+H^+$]。

實例 98

4-(3-氟-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2*H*-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-醯胺

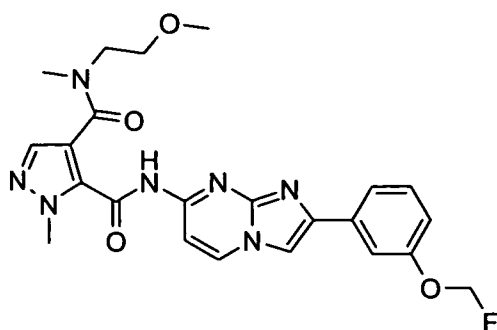


類似於實例 82，自 4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(100 mg, 440 μmol)及2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺(106)製備標題化合物。黃色固體(142 mg, 72%)。

MS (m/z)=450.2 [$M+H^+$]。

實例 99

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸3-{[2-(3-氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-醯胺}4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]

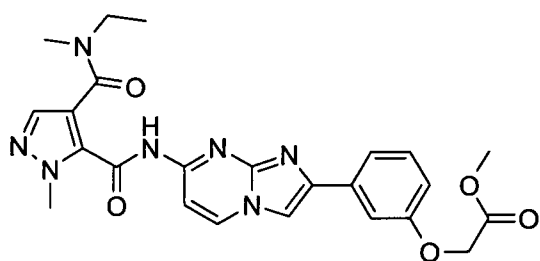


類似於實例 82，自 2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺(100 mg, 387 μmol)及 4-[(2-甲基-乙基)-甲基-胺甲鹽基]-2-甲基-2*H*-吡唑-3-甲酸(112 mg, 465 μmol)製備標題化合物。黃色固體(41 mg, 20%)。

MS (m/z)=482.3 [$M+H^+$]。

實例 100

[3-(7-{[4-(乙基-甲基-胺甲鹽基)-2-甲基-2*H*-吡唑-3-羧基]-胺基}-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)-苯氧基]-乙酸甲酯

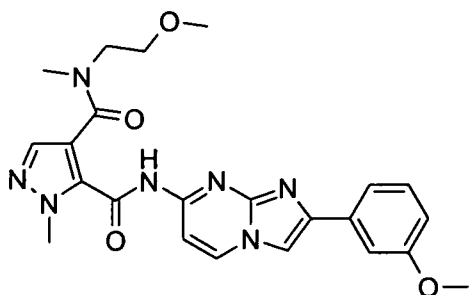


類似於實例 82，自 2-(3-(7-胺基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)苯氧基)乙酸甲酯(105 mg, 352 μmol)及 4-(乙基(甲基)胺甲鹽基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(74.3 mg, 352 μmol)製備標題化合物。淡黃色固體(30 mg, 16%)。

MS (m/z)=492.2 [$M+H^+$]。

實例 101

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-鹽胺]3-{[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-鹽胺}

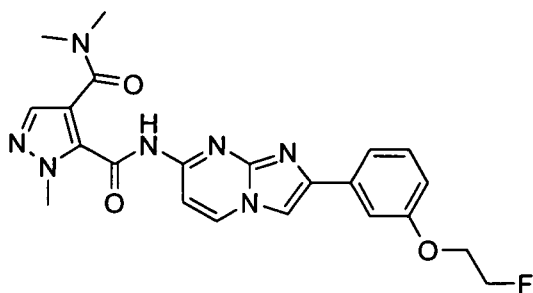


類似於實例 82，自 2-(3-甲氧基苯基)咪唑[1,2-*a*]嘧啶-7-胺 (100 mg, 416 μmol) 及 4-[(2-甲基-乙基)-甲基-胺甲醯基]-2-甲基-2*H*-吡唑-3-甲酸 (120 mg, 499 μmol) 製備標題化合物。淡黃色固體 (79 mg, 38%)。

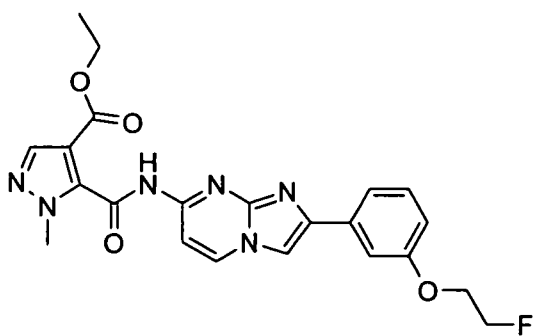
MS (m/z) = 464.2 [$M+H^+$]。

實例 102

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基醯胺 3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基}-醯胺)



步驟 1：5-{2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基胺甲醯基}-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯

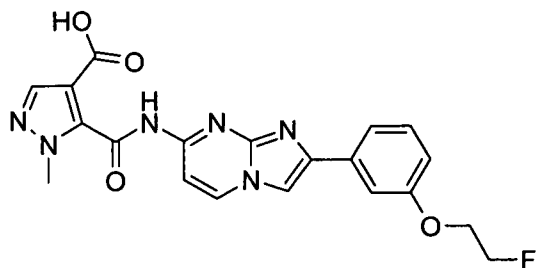


將 2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺 (1 當量) 與 EtOAc (7.50 ml) 組合，獲得淡黃色懸浮液。添加 4-(乙氧羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸 (1 當量) 及 DIPEA (6 當量)。

反應混合物冷卻至 0°C 且逐滴添加正丙基膦酸酐環狀三聚體 (1.17 g, 1.1 ml, 1.84 mmol, 2.50 當量)。在 0°C 下攪拌 30 分鐘後，攪拌反應混合物且升溫至室溫隔夜。反應混合物 (黃色溶液) 倒入 50 ml EtOAc 中且以 H₂O (1×30 ml) 萃取。水層以 DCM (3×20 ml) 反萃取。合併有機層，且以飽和 NaCl 溶液 (1×30 ml) 洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且真空濃縮，獲得黃色固體 (207 mg)。藉由急驟層析 (矽膠 20 g, CH₂Cl₂ 至 50% CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 水溶液 140:10:1) 純化粗物質。黃色固體 (332 mg, 31%)。

MS (m/z)=453.2 [M+H⁺]。

步驟 2：5-{2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基}-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸



將 5-(2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (100 mg, 221 μmol) 與乙醇 (0.570 ml) 及 THF (0.570 ml) 組合，獲得黃色溶液。在室溫下攪拌反應物 6 小時。向懸浮液中添加 H₂O，接著添加 1 N HCl，直至混合物呈酸性 (pH=3)。攪拌懸浮液 30 分鐘，接著過濾反應混合物。真空移除殘餘溶劑。獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物 (73 mg, 78%)。

MS (m/z)=425.2 [M+H⁺]。

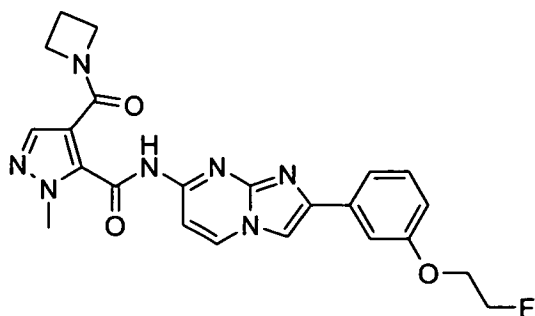
步驟3：2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基醯胺3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基}-醯胺)

將二甲胺鹽酸鹽(5.76 mg, 70.7 μmol)與EtOAc(0.700 ml)組合，獲得無色溶液。添加5-(2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(30.0 mg, 70.7 μmol)及DIPEA(54.8 mg, 74.1 μl, 424 μml)。淡黃色懸浮液冷卻至0℃，且逐滴添加正丙基膦酸酐環狀三聚體(112 mg, 177 μmol)。在0℃下攪拌30分鐘後，攪拌反應混合物且升溫至室溫隔夜。以H₂O稀釋後，產物以EtOAc萃取。乾燥(MgSO₄)且蒸發溶劑，獲得粗產物。藉由製備型TLC(矽膠1.0 mm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 140:10:1)純化，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(7.5 mg, 23%)。

MS (m/z)=452.2 [M+H⁺]。

實例 103

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸{2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基}-醯胺



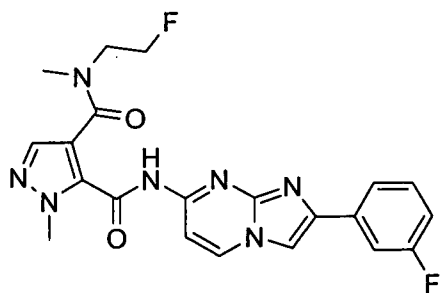
類似於實例 102，自 2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并

[1,2-*a*]嘧啶-7-基胺製備標題化合物。黃色固體。

MS (*m/z*)=464.3 [*M*+*H*⁺]。

實例 104

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-氟-乙基)-甲基-醯胺]3-
{[2-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-醯胺}

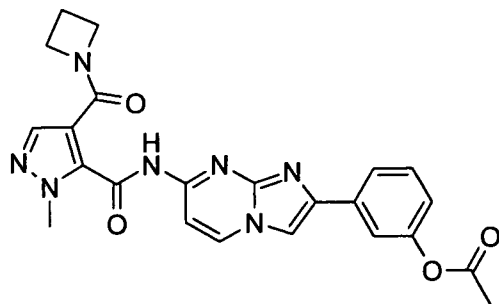


類似於實例 82，自 2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺
(99 mg, 436 μmol)及 4-((2-氟乙基)(甲基)胺甲醯基)-1-甲
基-1*H*-吡唑-5-甲酸(100 mg, 436 μmol)製備標題化合物。
黃色固體(37 mg, 17%)。

MS (*m/z*)=440.2 [*M*+*H*⁺]。

實例 105

乙酸 3-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯
胺基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)苯酯



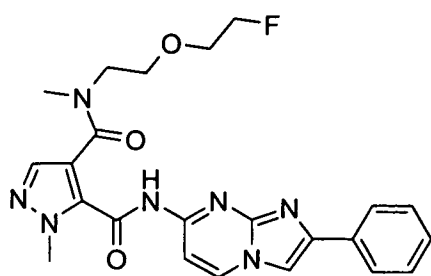
類似於實例 82，步驟 3，自 4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲

基-1*H*-吡唑-5-甲酸 (156 mg, 746 μ mol) 及 乙酸 3-(7-氨基-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)-苯酯 (200 mg, 746 μ mol) 製備標題化合物。產率：158 mg (42%)。黃色泡沫。

MS (*m/z*)=459.2 [*M*+*H*⁺]。

實例 106

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸 4-{[2-(2-氟-乙氧基)-乙基]-甲基-醯胺} 3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基)-醯胺]

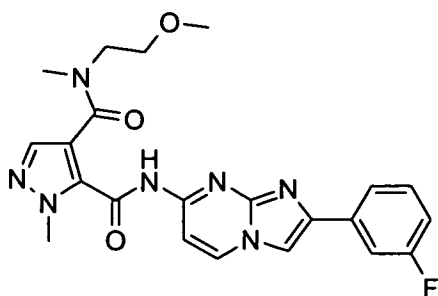


類似於實例 82，自 2-苯基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺 (77, 366 μ mol) 及 4-((2-(2-氟乙氧基)乙基)(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸 (100 mg, 366 μ mol) 製備標題化合物。淡黃色泡沫 (15 mg, 8.1%)。

MS (*m/z*)=466.2 [*M*+*H*⁺]。

實例 107

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸 3-{[2-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-醯胺} 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]

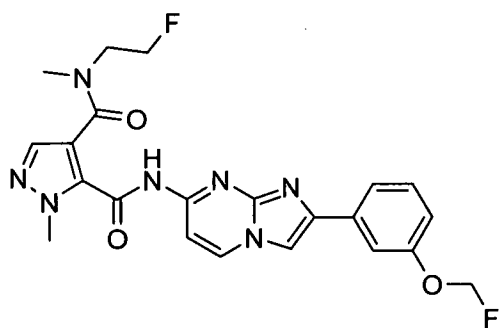


類似於實例 82，自 2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺 (100 mg, 438 μmol) 及 4-[(2-甲基-乙基)-甲基-胺甲鹽基]-2-甲基-2*H*-吡唑-3-甲酸 (127 mg, 526 μmol) 製備標題化合物。黃色固體 (17 mg, 8%)。

MS (m/z) = 452.2 [$M+H^+$]。

實例 108

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-氟-乙基)-甲基-鹽胺]3-[[2-(3-氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-鹽胺}

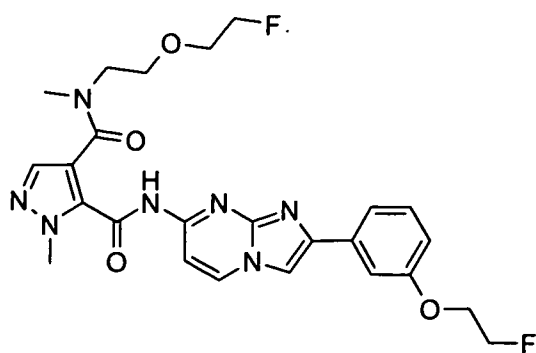


類似於實例 82，自 4-((2-氟乙基)(甲基)胺甲鹽基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸 (89 mg, 387 μmol) 及 2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺 (100 mg, 387 μmol) 製備標題化合物。黃色固體 (4.7 mg, 2%)。

MS (m/z) = 470.1 [$M+H^+$]。

實例 109

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸 4-{[2-(2-氟-乙氧基)-乙基]-甲基-鹽胺}3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基}-鹽胺)

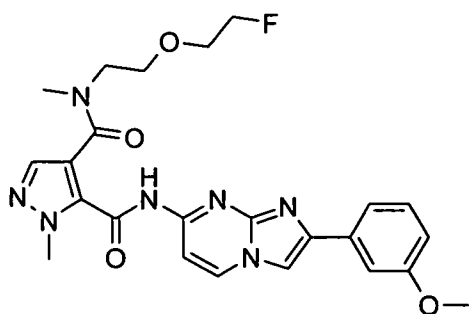


類似於實例 82，自 2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺(100，366 μmol)及 4-((2-(2-氟乙氧基)乙基)(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(100 mg，366 μmol)製備標題化合物。淡黃色泡沫(18 mg，9%)。

MS (m/z)=528.2 [$M+H^+$]。

實例 110

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸 4-{[2-(2-氟乙氧基)-乙基]-甲基-醯胺}3-{[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-醯胺}

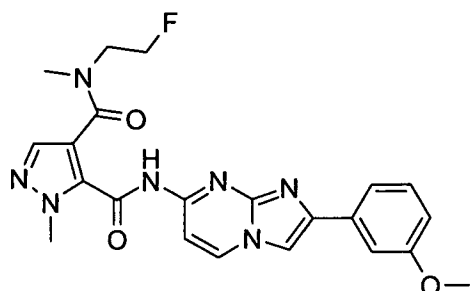


類似於實例 82，自 2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺(88，366 μmol)及 4-((2-(2-氟乙氧基)乙基)(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(100 mg，366 μmol)製備標題化合物。淡黃色泡沫(36 mg，19%)。

MS (m/z)=496.2 [$M+H^+$]。

實例 111

2-甲基-2*H*-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-氟-乙基)-甲基-醯胺]3-
{[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基]-醯胺}

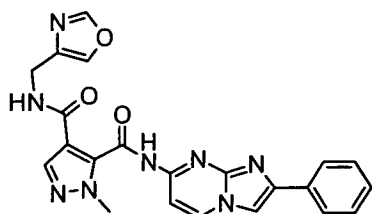


類似於實例 82，自 2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-胺(105, 436 μmol)及 4-((2-氟乙基)(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(100 mg, 436 μmol)製備標題化合物。有色固體(17 mg, 9%)。

MS (m/z)=452.2 [$M+H^+$]。

實例 112

1-甲基-N4-(噁唑-4-基甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-7-基)-1*H*-吡唑-4,5-二甲醯胺

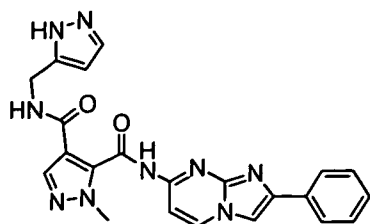


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-噁唑-4-基-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=443.3 [$M+H^+$]。

實例 113

N4-((1H-吡唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

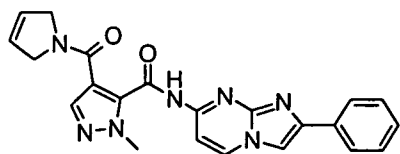


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(2H-吡唑-3-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=442.3 [M+H⁺]。

實例 114

4-(2,5-二氫-1H-吡咯-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺

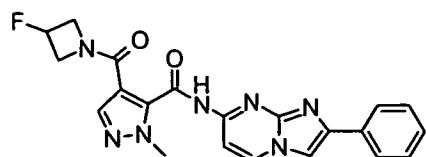


類似於實例 29，在最後步驟中使用 2,5-二氫-1H-吡咯獲得標題化合物。

MS (m/e)=414.3 [M-H⁺]。

實例 115

4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺

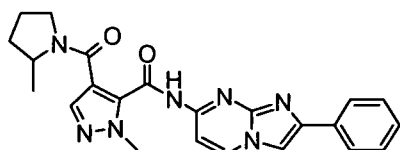


類似於實例 29，在最後步驟中使用 3-氟-氮雜環丁烷獲得標題化合物。

MS (m/e)=420.2 [M+H⁺]。

實例 116

1-甲基-4-(2-甲基吡咯啉-1-羰基)-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺

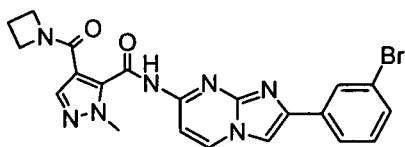


類似於實例 29，在最後步驟中使用 2-甲基-吡咯啉獲得標題化合物。

MS (m/e)=430.3 [M+H⁺]。

實例 117

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-溴苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺

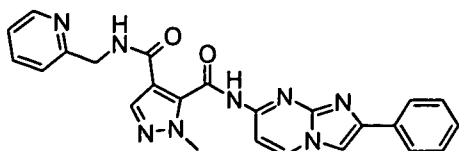


類似於實例 29，在步驟 4 中使用 2-(3-溴-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺獲得標題化合物。類似於實例 1，步驟 1，自 2-溴-1-(3-氯-苯基)-乙酮製備 2-(3-溴-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺。

MS (m/e)=480.2 [M+H⁺]。

實例 118

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

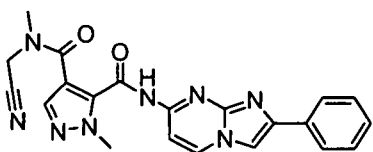


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-吡啶-2-基-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=453.2 [M+H⁺].

實例 119

N4-(氰基甲基)-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

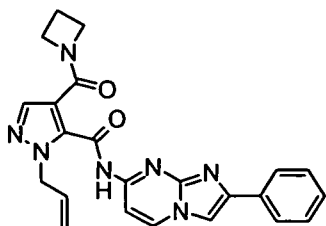


類似於實例 29，在最後步驟中使用甲基胺基-乙腈獲得標題化合物。

MS (m/e)=415.3 [M+H⁺].

實例 120

1-烯丙基-4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺

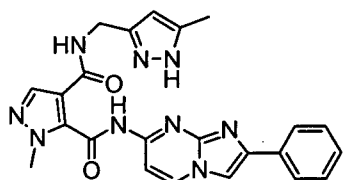


類似於實例 64，自 2-烯丙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-乙酯 (步驟 1) 及 氮雜環丁烷 (步驟 2) 獲得標題化合物。類似於實例 62，在步驟 2 中使用 烯丙基溴 製備 2-烯丙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-乙酯。

MS (m/e)=428.3 [M+H⁺]。

實例 121

1-甲基-N4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

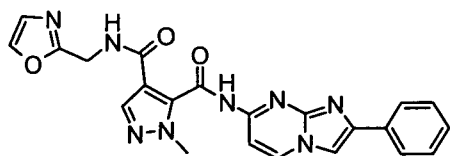


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-甲胺 獲得標題化合物。

MS (m/e)=456.4 [M+H⁺]。

實例 122

1-甲基-N4-(噁唑-2-基甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

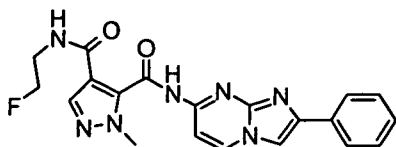


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-噁唑-2-基-甲胺 獲得標題化合物。

MS (m/e)=443.3 [M+H⁺]。

實例 123

N4-(2-氟乙基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

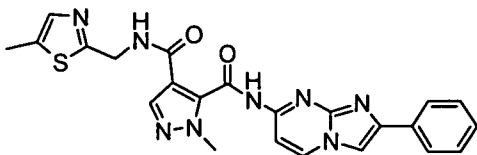


類似於實例 29，在最後步驟中使用 2-氟-乙胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=408.3 [M+H⁺]。

實例 124

1-甲基-N4-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

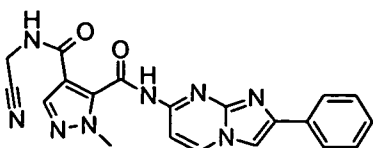


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(5-甲基-噻唑-2-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=473.2 [M+H⁺]。

實例 125

N4-(氰基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

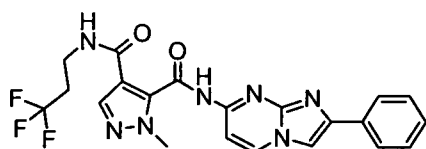


類似於實例 29，在最後步驟中使用胺基-乙腈獲得標題化合物。

MS (m/e)=401.3 [M+H⁺]。

實例 126

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

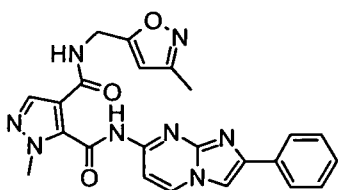


類似於實例 29，在最後步驟中使用 3,3,3-三氟-丙胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=458.2 [M+H⁺]。

實例 127

1-甲基-N4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺



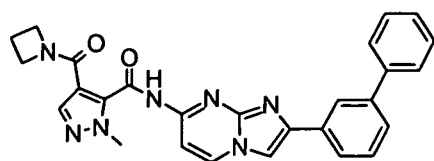
類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(3-甲基-異噁唑-5-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=457.3 [M+H⁺]。

實例 128

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(聯苯-3-基)咪唑并[1,2-a]嘧

啖-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺



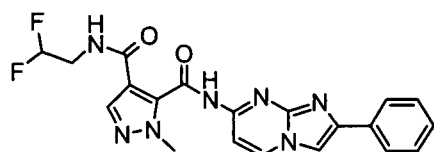
在氬氣氛圍下，在25 mL圓底燒瓶中，將4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-溴苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺(85 mg, 177 μmol , 當量：1.00, 實例117)、苯基醯酸(43.2 mg, 354 μmol , 當量：2)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(14.5 mg, 17.7 μmol , 當量：0.1)及碳酸鉀(73.4 mg, 531 μmol , 當量：3)與DMF(2 mL)及水(0.2 mL)組合，獲得褐色溶液。在100°C下攪拌反應物1小時。HPLC-MS顯示完全轉化。將反應混合物倒入20 mL水中，且以EtOAc(2×25 mL)萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。添加2 mL甲醇後，所要產物結晶。過濾懸浮液，且以0.5 mL MeOH洗滌。真空移除殘餘溶劑。獲得呈淡褐色固體狀之標題化合物(42 mg, 49.7%)。類似於實例29，在第一步驟中使用2-(3-溴-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺製備4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-溴苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺。可類似於實例1，步驟1，自2-溴-1-(3-溴-苯基)-乙酮製備2-(3-溴-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺。

MS (m/e)=478.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

實例129

N4-(2,2-二氯乙基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-

7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

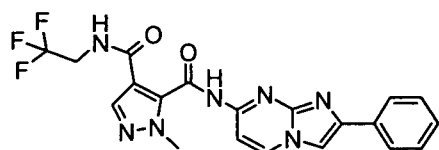


類似於實例 29，在最後步驟中使用 2,2-二氟-乙胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=426.1 [M+H⁺]。

實例 130

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

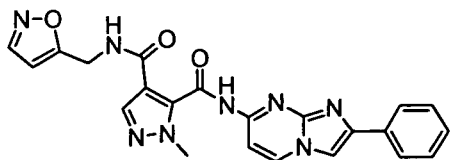


類似於實例 29，在最後步驟中使用 2,2,2-三氟-乙胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=444.2 [M+H⁺]。

實例 131

N4-(異噁唑-5-基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺



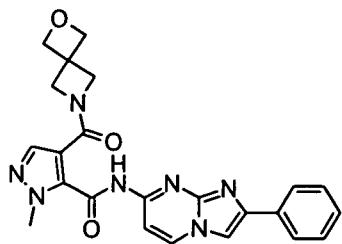
類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-異噁唑-5-基-甲胺

獲得標題化合物。

MS (m/e)=443.4 [M+H⁺]。

實例 132

1-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-4-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷-6-羰基)-1H-吡唑-5-甲醯胺

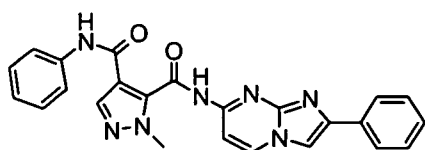


類似於實例 29，在最後步驟中使用 2-氧雜-6-氮-螺[3.3]庚烷獲得標題化合物。

MS (m/e)=444.3 [M+H⁺]。

實例 133

1-甲基-N4-苯基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺



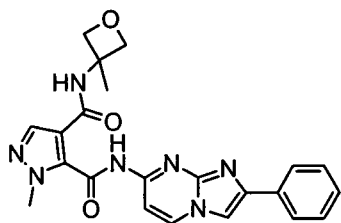
類似於實例 29，在最後步驟中使用苯胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=438.2 [M+H⁺]。

實例 134

1-甲基-N4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-N5-(2-苯基咪唑并

[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

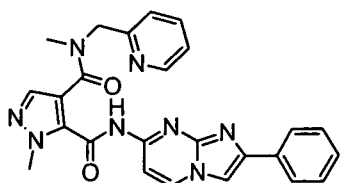


類似於實例 29，在最後步驟中使用 3-甲基-氧雜環丁烷-3-基胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=432.3 [M+H⁺]

實例 135

N4,1-二甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

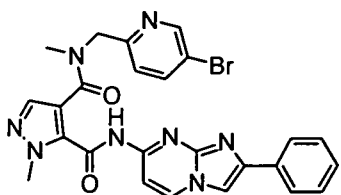


類似於實例 29，在最後步驟中使用 2-基甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=467.3 [M+H⁺]

實例 136

N4-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

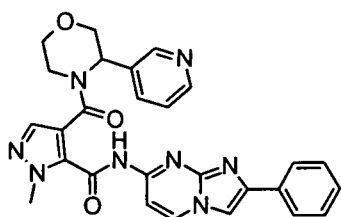


類似於實例 29，在最後步驟中使用 (5-溴-吡啶-2-基甲基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=547.1 [M+H⁺]。

實例 137

1-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-4-(3-(吡啶-3-基)嗎啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲醯胺

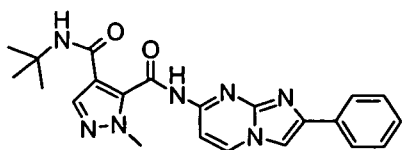


類似於實例 29，在最後步驟中使用 3-吡啶-3-基-嗎啉獲得標題化合物。

MS (m/e)=509.4 [M+H⁺]。

實例 138

N4-第三丁基-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺



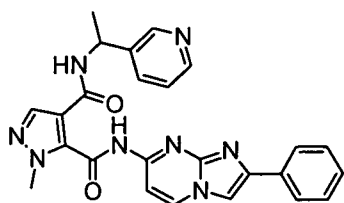
類似於實例 29，在最後步驟中使用第三丁胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=418.3 [M+H⁺]。

實例 139

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(1-(吡啶-3-

基)-乙基)-1H-吡啶-4,5-二甲醯胺

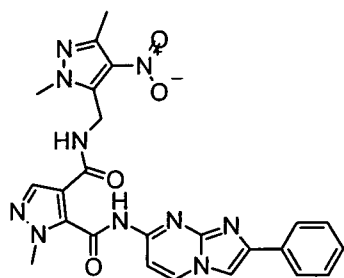


類似於實例 29，在最後步驟中使用甲基-(1-吡啶-3-基-乙基)-胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=467.3 [M+H⁺]。

實例 140

N4-((1,3-二甲基-4-硝基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲醯胺

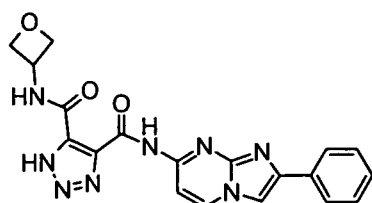


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(2,5-二甲基-4-硝基-2H-吡啶-3-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=515.3 [M+H⁺]。

實例 141

N5-(氧雜環丁烷-3-基)-N4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-1,2,3-三唑-4,5-二甲醯胺

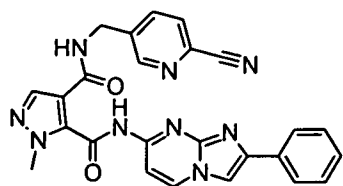


類似於實例 29，在最後步驟中使用氧雜環丁烷-3-基胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=405.3 [M+H⁺]。

實例 142

N4-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

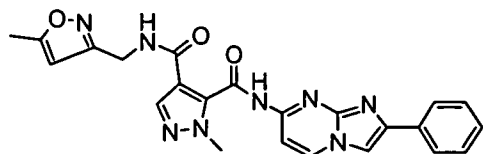


類似於實例 29，在最後步驟中使用 5-氨基甲基-吡啶-2-甲腈獲得標題化合物。

MS (m/e)=490.3 [M+H⁺]。

實例 143

1-甲基-N4-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺



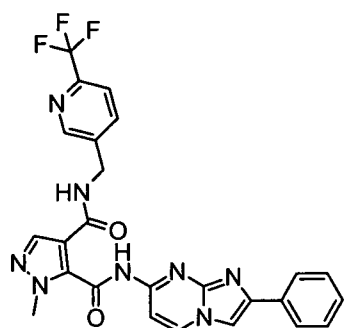
類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(5-甲基-異噁唑-3-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=457.3 [M+H⁺]。

實例 144

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-((6-(三氟

甲基)-吡啶-3-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

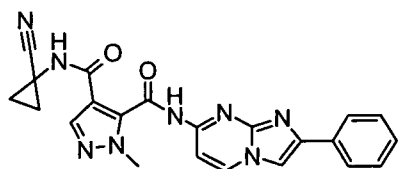


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=521.3 [M+H⁺]。

實例 145

N4-(1-氰基環丙基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

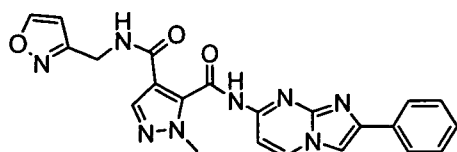


類似於實例 29，在最後步驟中使用 1-氨基-環丙烷甲腈獲得標題化合物。

MS (m/e)=427.2 [M+H⁺]。

實例 146

N4-(異噁唑-3-基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

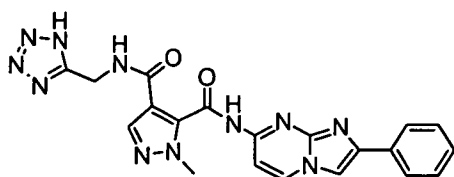


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-異噁唑-3-基-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=443.3 [M+H⁺]

實例 147

N4-((1H-四唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

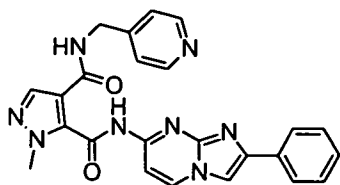


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(1H-四唑-5-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=444.4 [M+H⁺]

實例 148

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺



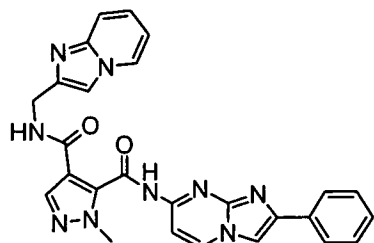
類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-吡啶-4-基-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=453.3 [M+H⁺]

實例 149

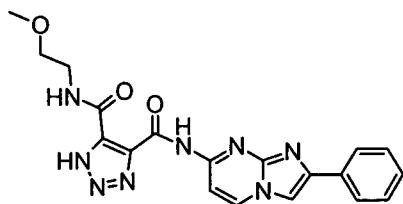
N4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑

并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺



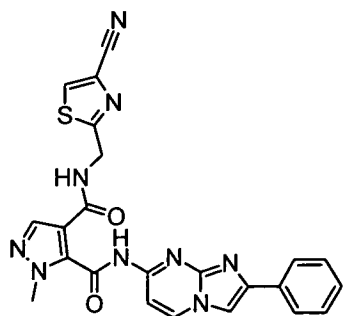
實例 150

N5-(2-甲氧基乙基)-N4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-1,2,3-三唑-4,5-二甲醯胺



實例 151

N4-((4-氰基噻唑-2-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

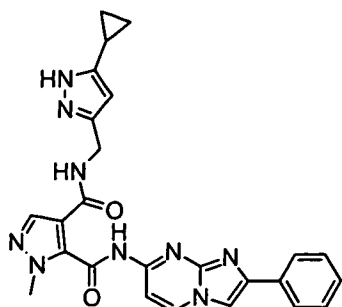


類似於實例 29，在最後步驟中使用 2-胺基甲基-噻唑-4-甲腈獲得標題化合物。

MS (m/e)=484.3 [M+H⁺]。

實例 152

N4-((5-環丙基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

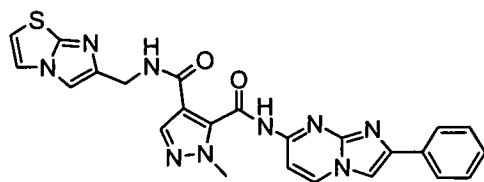


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=456.4 [M+H⁺]。

實例 153

N4-(咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

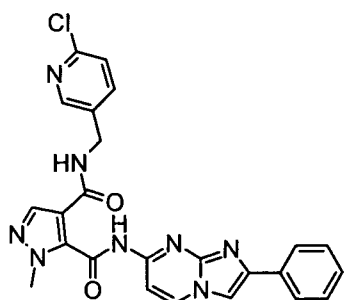


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=498.4 [M+H⁺]。

實例 154

N4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

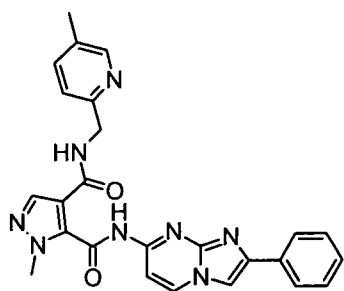


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(6-氯-吡啶-3-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=487.3 [M+H⁺]。

實例 155

1-甲基-N4-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

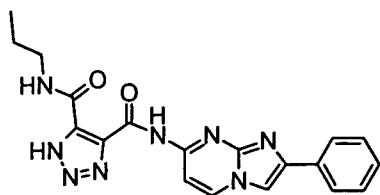


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(5-甲基-吡啶-2-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=467.3 [M+H⁺]。

實例 156

N4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N5-丙基-1H-1,2,3-三唑-4,5-二甲醯胺

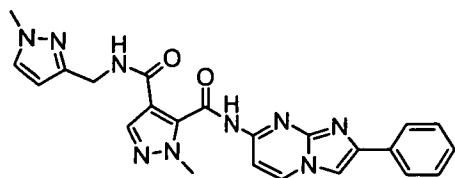


類似於實例 27，在最後步驟中使用丙胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=391.2 [M+H⁺]。

實例 157

1-甲基-N4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

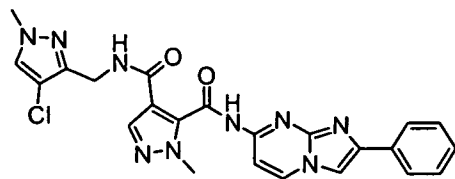


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=456.3 [M+H⁺]。

實例 158

N4-((4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺



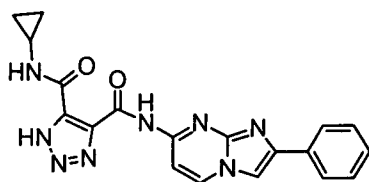
類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=490.3 [M+H⁺]。

實例 159

N5-環丙基-N4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-1,2,3-

三唑-4,5-二甲醯胺

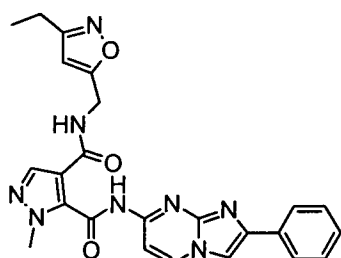


類似於實例 27，在最後步驟中使用環丙胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=391.2 [M+H⁺]。

實例 160

N4-((3-乙基異噁唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

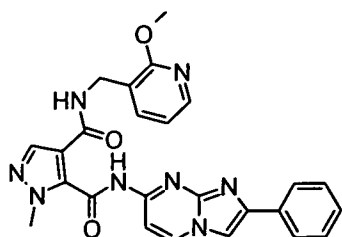


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(3-乙基-異噁唑-5-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=471.2 [M+H⁺]。

實例 161

N4-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

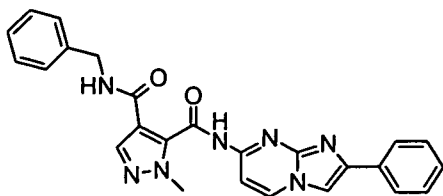


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=483.3 [M+H⁺]。

實例 162

N4-苯甲基-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

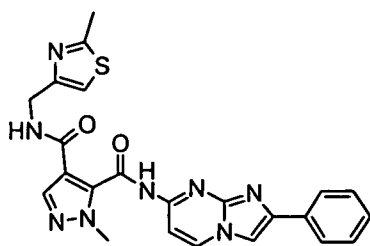


類似於實例 29，在最後步驟中使用苯甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=452.2 [M+H⁺]。

實例 163

1-甲基-N4-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

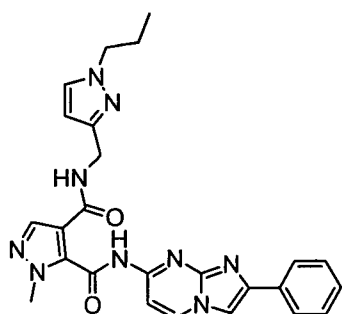


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(2-甲基-噻唑-4-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=473.2 [M+H⁺]。

實例 164

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-((1-丙基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

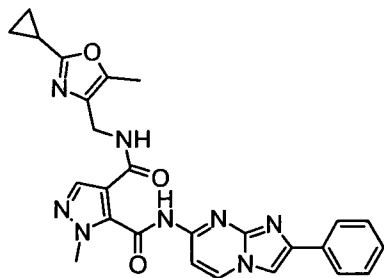


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(1-丙基-1H-吡唑-3-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=484.4 [M+H⁺]。

實例 165

N4-((2-環丙基-5-甲基噁唑-4-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

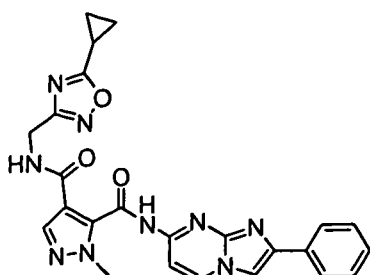


類似於實例 29，在最後步驟中使用 (2-環丙基-5-甲基噁唑-4-基)甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=497.3 [M+H⁺]。

實例 166

N4-((5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

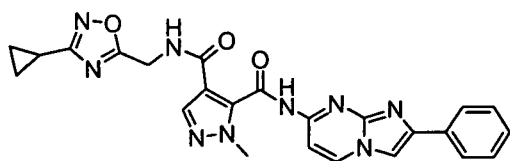


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(5-環丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=484.4 [M+H⁺]。

實例 167

N4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

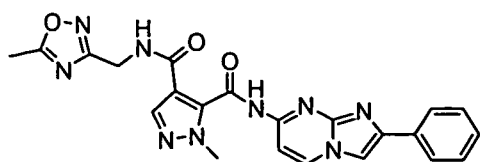


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(3-環丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=484.4 [M+H⁺]。

實例 168

1-甲基-N4-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺



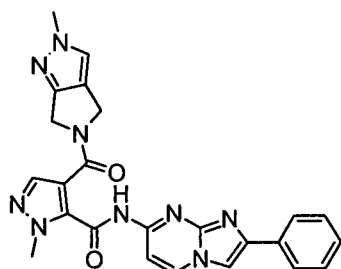
類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(5-甲基-[1,2,4]噁

二唑-3-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=458.4 [M+H⁺]。

實例 169

1-甲基-4-(2-甲基-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-
N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺

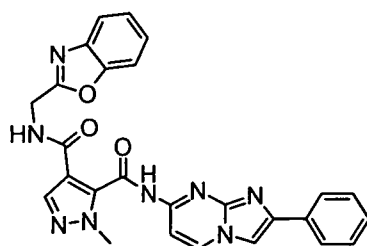


類似於實例 29，在最後步驟中使用 2-甲基-2,4,5,6-四氫-
吡咯并[3,4-c]吡唑獲得標題化合物。

MS (m/e)=468.3 [M+H⁺]。

實例 170

N4-(苯并[d]噁唑-2-基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]
嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺

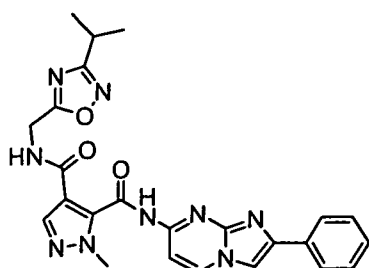


類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-苯并噁唑-2-基-甲
胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=493.3 [M+H⁺]。

實例 171

N4-((3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺



類似於實例 29，在最後步驟中使用 C-(3-異丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲胺獲得標題化合物。

MS (m/e)=486.5 [M+H⁺]。

實例 A

可以習知方式製造含有以下成分之膜衣錠劑：

成分	每個錠劑	
核：		
式(I)化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶纖維素	23.5 mg	43.5 mg
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
聚維酮K30	12.5 mg	15.0 mg
羥基乙酸澱粉鈉	12.5 mg	17.0 mg
硬脂酸鎂	1.5 mg	4.5 mg
(核重量)	120.0 mg	350.0 mg
膜衣：		
羥丙基甲基纖維素	3.5 mg	7.0 mg
聚乙二醇6000	0.8 mg	1.6 mg
滑石	1.3 mg	2.6 mg
氧化鐵(黃色)	0.8 mg	1.6 mg
二氧化鈦	0.8 mg	1.6 mg

篩分活性成分，且與微晶纖維素混合，且混合物以聚乙
烯吡咯啉酮之水溶液粒化。顆粒與羥基乙酸澱粉鈉及硬脂
酸鎂混合，且壓縮產生分別為120 mg或350 mg之核。用上
述膜衣之水溶液/懸浮液塗佈該等核。

實例 B

可以習知方式製造含有以下成分之膠囊：

成分	每個膠囊
式(I)化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg
滑石	5.0 mg

篩分組分，且混合並填充至尺寸2之膠囊中。

實例 C

注射溶液可具有以下組成：

式(I)化合物	3.0 mg
聚乙二醇400	150.0 mg
乙酸	適量補足達pH 5.0
用於注射溶液之水	補足1.0 mL

將活性成分溶解於聚乙二醇400與注射用水(部分)之混
合物中。使用乙酸將pH值調整至5.0。藉由添加剩餘量之
水將體積調整至1.0 mL。過濾溶液，適當過量填充至小瓶
中且滅菌。

實例 D

可以習知方式製造含有以下成分之軟明膠膠囊：

膠囊內含物

式(I)化合物	5.0 mg
黃蠟	8.0 mg
氫化豆油	8.0 mg
部分氫化之植物油	34.0 mg
豆油	110.0 mg
膠囊內含物重量	165.0 mg
明膠膠囊	
明膠	75.0 mg
85%甘油	32.0 mg
Karion 83	8.0 mg(乾物質)
二氧化鈦	0.4 mg
氧化鐵黃	1.1 mg

將活性成分溶解於其他成分之溫熔融物中，且將混合物填充至適當尺寸之軟明膠膠囊中。根據通常程序處理填充之軟明膠膠囊。

實例 E

可以習知方式製造含有以下成分之藥囊：

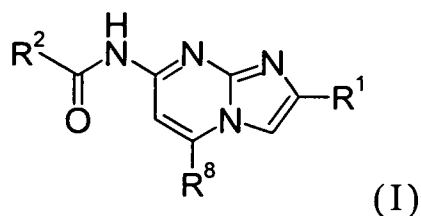
式(I)化合物	50.0 mg
乳糖，細粉狀	1015.0 mg
微晶纖維素(AVICEL PH 102)	1400.0 mg
羧甲基纖維素鈉	14.0 mg
聚乙烯吡咯啉酮K 30	10.0 mg
硬脂酸鎂	10.0 mg
調味添加劑	1.0 mg

將活性成分與乳糖、微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉混合

且以聚乙炔吡咯啉酮於水中之混合物粒化。將顆粒與硬脂酸鎂及調味添加劑混合且填充至藥囊中。

七、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 化合物，

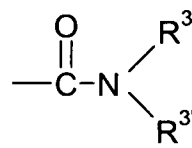


其中

R^1 為苯基或噻吩基，其中該苯基及該噻吩基未經取代或經 1 至 3 個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：羥基、鹵素、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 鹵烷基、 C_{1-7} 鹵烷氧基、 C_{1-7} 烷氧基 C_{1-7} 烷基、 $-OC(O)-C_{1-7}$ 烷基、 $-OCH_2C(O)-C_{1-7}$ 烷氧基及苯基；

R^2 為具有 1 至 3 個獨立選自 N 及 O 之雜原子的 5 或 6 員單環雜芳基，其中該雜芳基未經取代或經 1 至 3 個獨立選

自由以下組成之群的取代基取代：



、鹵素、羥基、硝基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烯基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 烷氧基 $-C(O)-$ 、 C_{1-7} 羥基烷基、 C_{1-7} 鹵烷基、 C_{1-7} 烷氧基 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基 $-C(O)-$ 、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基及未經取代或經雜芳基取代之胺基，其中 R^2 之兩個取代基與其所連接之該雜芳基一起可形成 9 或 10 員雙環；

R^3 及 $R^{3'}$ 獨立為氫、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 羥基烷基、 C_{1-7} 氰基烷基、 C_{1-7} 鹵烷基、 C_{1-7} 烷氧基 C_{1-7} 烷基、環烷基、氰

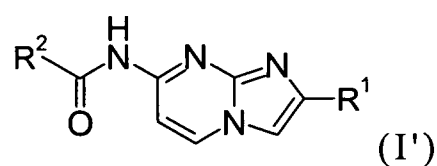
基環烷基、雜環基或芳基，其中該 C_{1-7} 烷基未經取代或經 C_{1-7} 鹵烷基、環烷基、芳基或雜芳基取代，其中該雜芳基未經取代或經 1 至 3 個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、硝基、氰基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 鹵烷基、 C_{1-7} 烷氧基及環烷基，且其中該雜環基未經取代或經 C_{1-7} 烷基取代，或

R^3 及 $R^{3'}$ 與其所連接之氮原子一起形成雜環基、2,5-二氫-1H-吡咯、2-甲基-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑或 2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷，其中該雜環基未經取代或經 1 至 3 個鹵素、羥基、側氧基、 C_{1-7} 烷基或雜芳基取代；

R^8 為氫、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基或 C_{1-7} 烷氧基 C_{1-7} 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 一種式 (I') 化合物，

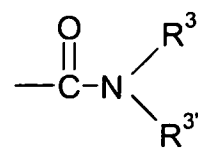


其中

R^1 為苯基或噻吩基，其中該苯基及該噻吩基未經取代或經 1 至 3 個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 鹵烷基、 C_{1-7} 鹵烷氧基及 C_{1-7} 烷氧基 C_{1-7} 烷基；

R^2 為具有 1 至 3 個獨立選自 N 及 O 之雜原子的 5 或 6 員單環

雜芳基，其中該雜芳基未經取代或經1至3個獨立選



自由以下組成之群的取代基取代：

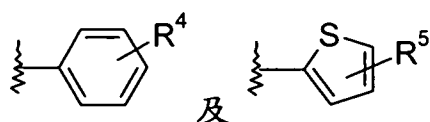
鹵素、羥基、硝基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 烷氧基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_{1-7} 羥基烷基、 C_{1-7} 鹵烷基、 C_{1-7} 烷氧基
 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基- $\text{C}(\text{O})$ -、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基及未經取代或經雜芳基取代之胺基，其中 R^2 之兩個取代基與其所連接之該雜芳基一起可形成9或10員雙環；

R^3 及 $\text{R}^{3'}$ 獨立為氫、未經取代或經環烷基取代之 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 羥基烷基、 C_{1-7} 氰基烷基、 C_{1-7} 鹵烷基、 C_{1-7} 烷氧基
 C_{1-7} 烷基、環烷基或雜環基，或

R^3 及 $\text{R}^{3'}$ 與其所連接之氮原子一起形成未經取代或經1至3個鹵素、羥基或側氧基取代之雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係選自由以下組成之群：

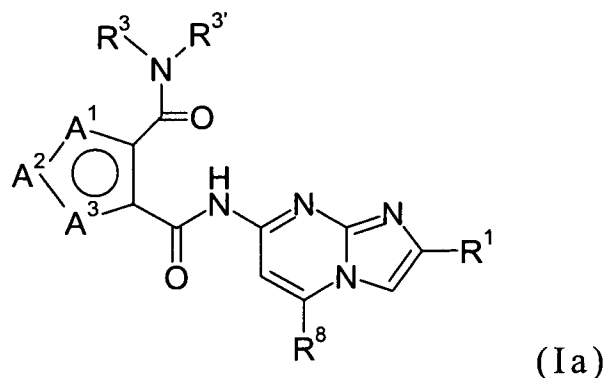


其中

R^4 為氫、羥基、鹵素、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 鹵烷氧基、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-7}$ 烷基、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-7}$ 烷氧基或苯基；

R^5 為鹵素。

4. 如請求項1或3之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫或 C_{1-7} 烷氧基 C_{1-7} 烷基。
5. 如請求項1或3之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式(Ia)



其中

A^1 為 $-NH-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ 或 $-CH=$ ；

A^2 為 $-N=$ 或 $-NR^{6'}$ ；

A^3 為 $-N=$ 、 $-NR^{6''}$ 或 $-CH=$ ；

R^6 為 C_{1-7} 烷基；

$R^{6'}$ 為 C_{1-7} 烷基；

$R^{6''}$ 為 C_{1-7} 烷基或 C_{1-7} 烯基；

R^1 為苯基或噻吩基，其中該苯基及該噻吩基未經取代或經1至3個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：羥基、鹵素、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 鹵烷氧基、 $-OC(O)-C_{1-7}$ 烷基、 $-OCH_2C(O)-C_{1-7}$ 烷氧基及苯基；

R^3 及 $R^{3'}$ 獨立為氫、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 羥基烷基、 C_{1-7} 氰基烷基、 C_{1-7} 鹵烷基、 C_{1-7} 烷氧基 C_{1-7} 烷基、環烷基、氰

基環烷基、雜環基或芳基，其中該 C_{1-7} 烷基未經取代或經 C_{1-7} 鹵烷基、環烷基、芳基或雜芳基取代，其中該雜芳基未經取代或經 1 至 3 個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、硝基、氰基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 鹵烷基、 C_{1-7} 烷氧基及環烷基，且其中該雜環基未經取代或經 C_{1-7} 烷基取代，或

R^3 及 $R^{3'}$ 與其所連接之氮原子一起形成雜環基、2,5-二氫-1H-吡咯、2-甲基-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑或2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷，其中該雜環基未經取代或經 1 至 3 個鹵素、羥基、側氧基、 C_{1-7} 烷基或雜芳基取代；

R^8 為氫、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基或 C_{1-7} 烷氧基 C_{1-7} 烷基。

6. 如請求項 5 之化合物，其係選自由以下組成之群：

5-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

1H-[1,2,3]三唑-4,5-二甲酸 5-(乙基-甲基-醯胺)4-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-甲基醯胺 3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}4-甲基醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{[2-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}4-甲基醯胺，

4-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-乙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-(1,1-二側氧基-1λ6-硫代嗎啉-4-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(3-羥基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(3-甲氧基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]4-[(四氫-呋喃-3-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-1-甲基-乙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二乙基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-4-(吡咯啶-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-乙基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-環丙基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-4-(哌啶-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(異丙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(甲基-丙基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]4-丙基醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-環丙基甲基-醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-環丁基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-異丙基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-甲基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

1H-[1,2,3]三唑-4,5-二甲酸5-甲基醯胺4-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

3-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

1-甲基-1H-吡唑-3,4-二甲酸3-(乙基-甲基-醯胺)4-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

1-甲基-1H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-乙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-氰基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(異丁基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(5-氯-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-羥基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

N5-(2-(3-羥基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基醯胺3-{[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}，

N4-乙基-N5-(2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-乙基-N5-(2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N5-(2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-乙基-N5-(2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

乙酸3-(7-(4-(二甲基胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯酯，

N5-(2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(2-氟乙基)-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基}-醯胺)4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]，

N4-乙基-N5-(2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{[2-(3-氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]，

2-(3-(7-(4-(乙基(甲基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯氧基)乙酸甲酯，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]3-{[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基醯胺3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基}-醯胺)，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸{2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基}-醯胺，

N4-(2-氟乙基)-N5-(2-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

乙酸3-(7-(4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯酯，

N4-(2-(2-氟乙氧基)乙基)-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{[2-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺}4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]，

N4-(2-氟乙基)-N5-(2-(3-(氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(2-(2-氟乙氧基)乙基)-N5-(2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(2-(2-氟乙氧基)乙基)-N5-(2-(3-甲氧基苯基)咪唑并

[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，
 N4-(2-氟乙基)-N5-(2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，
 1-甲基-N4-(噁唑-4-基甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，
 N4-((1H-吡唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，
 4-(2,5-二氫-1H-吡咯-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，
 4-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，
 1-甲基-4-(2-甲基吡咯啉-1-羰基)-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，
 4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(3-溴苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，
 1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，
 N4-(氰基甲基)-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，
 1-烯丙基-4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，
 1-甲基-N4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，
 1-甲基-N4-(噁唑-2-基甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧

啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(2-氟乙基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(氰基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-(聯苯-3-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

N4-(2,2-二氟乙基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(異噁唑-5-基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-4-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷-6-羰基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，

1-甲基-N4-苯基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-N5-(2-苯基咪唑并

[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4,1-二甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-4-(3-(吡啶-3-基)嗎啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，

N4-第三丁基-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(1-(吡啶-3-基)乙基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((1,3-二甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N5-(氧雜環丁烷-3-基)-N4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-1,2,3-三唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-(1-氰基環丙基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N5-(5-(甲氧基甲基)-2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-
 N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺，
 N4-((1H-四唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]
 嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺，
 1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-(吡啶-4-
 基甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺，
 N4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪
 唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺，
 N5-(2-甲氧基乙基)-N4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-
 1H-1,2,3-三唑-4,5-二甲酰胺，
 N4-((4-氰基噻唑-2-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并
 [1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺，
 N4-((5-環丙基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪
 唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺，
 N4-(咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪
 唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺，
 N4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并
 [1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺，
 1-甲基-N4-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并
 [1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺，
 N4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N5-丙基-1H-1,2,3-
 三唑-4,5-二甲酰胺，
 1-甲基-N4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑
 并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺，

N4-((4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N5-環丙基-N4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-1,2,3-三唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((3-乙基異噁唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-苯甲基-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-N4-((1-丙基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((2-環丙基-5-甲基噁唑-4-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-N4-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

1-甲基-4-(2-甲基-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲醯

胺，

N4-(苯并[d]噁唑-2-基甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

N4-((3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-1-甲基-N5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲醯胺，

或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 如請求項5之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，
其中

R^1 為苯基或噻吩基，其中該苯基及該噻吩基未經取代或經鹵素或 C_{1-7} 烷氧基取代；

R^3 及 $R^{3'}$ 獨立為 C_{1-7} 烷基或 C_{1-7} 烷氧基 C_{1-7} 烷基，或

R^3 及 $R^{3'}$ 與其所連接之氮原子一起形成氮雜環丁烷環、吡咯啉環或哌啶環，其中該氮雜環丁烷環未經取代或經1或2個獨立選自由羥基及鹵素組成之群的取代基取代。

8. 如請求項7之化合物，其係選自由以下組成之群：

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-甲基-4-(吡咯啉-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

2-甲基-4-(哌啶-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-醯胺]3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-乙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

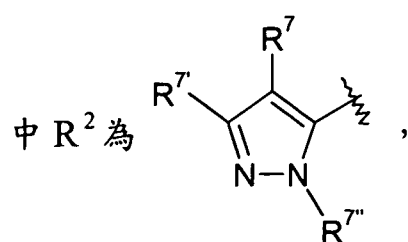
2-乙基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-醯胺)3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(5-氯-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基]-醯胺，

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基醯胺3-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]，

或其醫藥學上可接受之鹽。

9. 如請求項1或3之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其



其中

R^7 為氫、鹵素、 C_{1-7} 烷氧基-C(O)-或雜芳基；

$R^{7'}$ 為氫、 C_{1-7} 烷基或硝基；

$R^{7''}$ 為 C_{1-7} 烷基、環烷基或芳基。

10. 如請求項9之化合物，其係選自由以下組成之群：

4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-苯基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-溴-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2-乙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2-丙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-丁基-4-氯-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2-異丙基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-第二丁基-4-氯-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-氯-2-異丁基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-異丁基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-環戊基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-乙基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-異丙基-5-硝基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-異噁唑-5-基-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

1-乙基-5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯，

或其醫藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項1或3之化合物，其係選自由以下組成之群：

異噁唑-5-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4,5,6,7-四氫-苯并[d]異噁唑-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

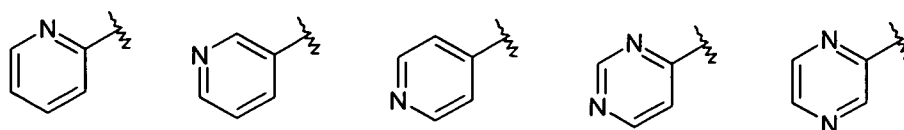
5-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺甲醯基)-3H-[1,2,3]

三唑-4-甲酸甲酯，

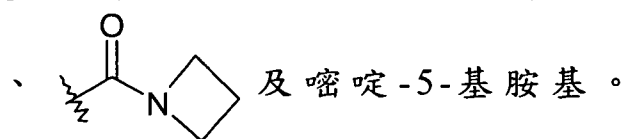
1-甲基-3-(嘧啶-5-基胺基)-1H-吡唑-4-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

或其醫藥學上可接受之鹽。

12. 如請求項1或3之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為選自由以下組成之群的6員雜芳基：



其中該雜芳基經1至3個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：溴、氯、甲基、甲氧基、環丙基、-C(O)NHCH₂CF₃



13. 如請求項12之化合物，其係選自由以下組成之群：

3,6-二甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-氯-N-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-異菸鹼醯胺，

6-氯-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

6-甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

5-溴-3-甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

4-溴-3,6-二甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-

7-基)-醯胺，

6-甲基-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

吡嗪-2,3-二甲酸2-[(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺]3-[(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺]，

2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-菸鹼醯胺，

6-環丙基-3-(嘧啶-5-基胺基)-吡啶-2-甲酸(2-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-醯胺，

2-甲氧基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)菸鹼醯胺，

5-氯-2-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)嘧啶-4-甲醯胺，

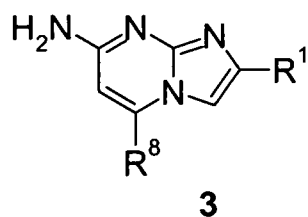
2-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)異菸鹼醯胺，

2-氯-6-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)異菸鹼醯胺，

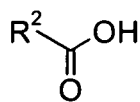
或其醫藥學上可接受之鹽。

14. 一種製造如請求項1至13中任一項之化合物之方法，該方法包含

使式3化合物



與式2化合物反應



2

其中 R^1 、 R^2 及 R^8 如請求項 1 至 12 中任一項所定義，且需要時，將該化合物轉化成其醫藥學上可接受之鹽。

15. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1-13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之載劑及/或佐劑。
16. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作治療活性物質。
17. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係作為用於治療以下各疾病之治療活性物質：
精神失常、精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發之精神失常、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥物成癮、運動障礙、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、腿不寧症候群、認知缺陷病症、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、多梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力缺乏/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、神經退化性病症、亨廷頓氏病 (Huntington's disease)、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤或惡性血液病。
18. 一種如請求項 1 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備用於治療性處理由

PDE10A抑制劑調節之疾病的藥物。

19. 一種如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備用於治療性處理以下各疾病之藥物：精神失常、精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發之精神失常、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥物成癮、運動障礙、帕金森氏病、腿不寧症候群、認知缺陷病症、阿茲海默氏病、多梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力缺乏/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、神經退化性病症、亨廷頓氏病、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤或惡性血液病。
20. 如請求項1至3中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療精神失常、精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發之精神失常、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥物成癮、運動障礙、帕金森氏病、腿不寧症候群、認知缺陷病症、阿茲海默氏病、多梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力缺乏/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、神經退化性病症、亨廷頓氏病、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤或惡性血液病。