



(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 I659022 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：106131641

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 14 日

(51)Int. Cl.：

C07D235/28 (2006.01)**C07D401/12 (2006.01)****C07D405/14 (2006.01)****C07D409/14 (2006.01)****C07D413/14 (2006.01)****A61K31/4184(2006.01)****A61K31/4439(2006.01)****A61K31/517 (2006.01)****A61P25/00 (2006.01)**

(30)優先權：2016/09/14 美國

62/394,479

(71)申請人：國立臺灣大學(中華民國) NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY (TW)

臺北市羅斯福路 4 段 1 號

國立交通大學(中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)

新竹市大學路 1001 號

財團法人國家衛生研究院(中華民國) NATIONAL HEALTH RESEARCH
INSTITUTES (TW)

苗栗縣竹南鎮科研路 35 號

(72)發明人：曾宇鳳 TSENG, YUFENG JANE (TW)；劉玉麗 LIU, YU LI (TW)；孫仲銘 SUN,
CHUNG MING (TW)；賴文崧 LAI, WEN SUNG (TW)；劉智民 LIU, CHIH MIN
(TW)；胡海國 HWU, HAI GWO (TW)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2015/168346A1

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：3 共 137 頁

(54)名稱

作為 D-胺基酸氧化酶(DAAO)抑制劑之新穎經取代苯并咪唑衍生物

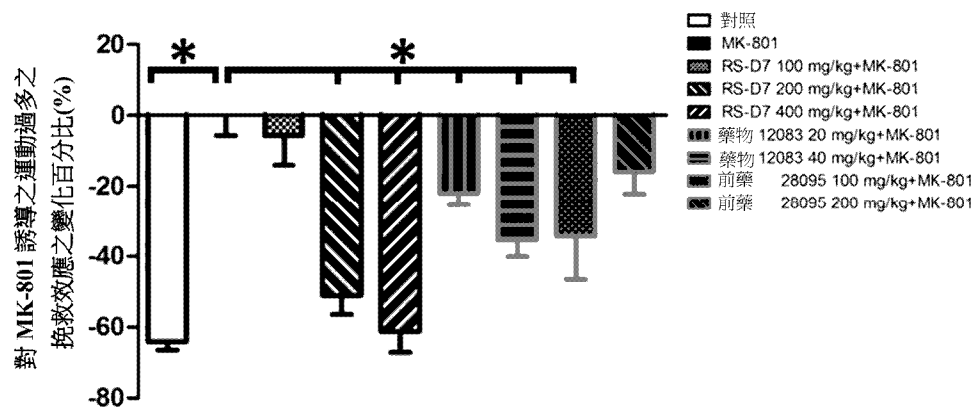
NOVEL SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AS D-AMINO ACID OXIDASE (DAAO)
INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供用作 DAAO 抑制劑且用於治療及/或預防神經病症之新穎經取代苯并咪唑衍生物。

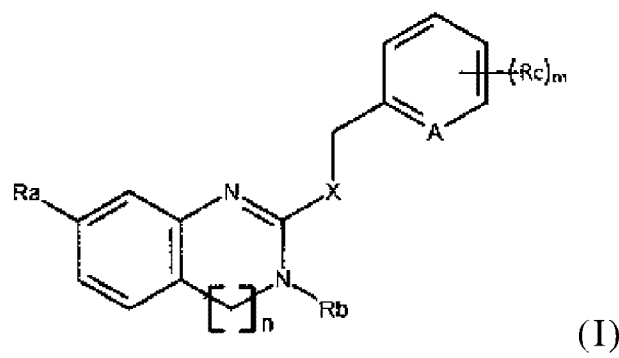
The present invention provides novel substituted benzimidazole derivatives used as DAAO inhibitors
and for treatment and/or prevention of neurological disorders.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為D-胺基酸氧化酶(DAAO)抑制劑之新穎經取代苯并咪唑衍生物

【英文發明名稱】

NOVEL SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AS D-AMINO ACID OXIDASE (DAAO) INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於D-胺基酸氧化酶(DAAO)抑制劑。具體而言，本發明提供用作DAAO抑制劑且用於治療及/或預防神經病症之新穎經取代苯并咪唑衍生物。

【先前技術】

已報導麩胺酸鹽傳遞對N-甲基-D-天冬胺酸(NMDA)受體之異常調控機制為精神分裂症之神經病理學之一。該受體係由NMDA受體1 (NR1)及NR2之兩個結構亞單位構成之異四聚體。調節NMDA受體之甘胺酸結合位點可改良精神分裂症中之認知功能及負性症狀。發現D-胺基酸氧化酶(DAAO)參與NMDA受體之活化過程。DAAO之受質、尤其D-絲胺酸可作為共激動劑結合至NMDA受體之甘胺酸位點。此進而可在開放NMDA受體之鈣通道中調控該受體。已發現D-絲胺酸抑制大鼠海馬體神經元中之 α -胺基-3-羥基-5-甲基-4-異噁唑丙酸(AMPA)受體介導之電流。因此，假設DAAO與精神分裂症之發病機制相關。由於NMDA受體亦參與情感病症，因此抑制DAAO有可能可提高NMDA之功能且改良精神分裂症及抑鬱情感病症之症狀。

已知之DAAO抑制劑包括苯甲酸、吡咯-2-甲酸及吡啶-2-甲酸。文獻

中已闡述用於治療神經變性疾病及神經毒性損傷之吡啶衍生物且具體而言某些吡啶-2-甲酸酯。EP 396124揭示用於治療或管控由CNS病症或創傷事件引起之神經毒性損傷或者治療或管控神經變性疾病之吡啶-2-甲酸酯及衍生物。美國專利第5,373,018號、第5,374,649號、第5,686,461號、第5,962,496號及第6,100,289號揭示使用吡啶衍生物治療神經毒性損傷及神經變性疾病。WO 03/039540揭示DAAO抑制劑(包括吡啶-2-甲酸)及增強學習、記憶及認知之方法，以及治療神經變性病之方法。專利申請案第WO/2005/089753號揭示苯并咪唑類似物及治療精神病症(例如精神分裂症)之方法。WO/2015/168346揭示作為DAAO抑制劑之已知化合物之清單。

業內需要研發具有DAAO抑制效應之候選藥物以治療各種神經及身體病症。

【發明內容】

本發明係關於用作DAAO抑制劑及用於治療及/或預防神經病症之經取代苯并咪唑衍生物清單。

本發明提供具有下式(I)之化合物，其中每一取代基於本文中闡述。

本發明亦提供包含本發明之化合物之醫藥組合物。

本發明亦提供抑制DAAO之方法，其包含使細胞與本發明之化合物接觸。

本發明亦提供治療或預防個體中與DAAO抑制相關之疾病之方法，其包含向該個體投與有效量之本發明之化合物。

在一些實施例中，疾病係精神分裂症及情感性精神分裂症之症狀領域、抑鬱、妥瑞氏症候群(Tourette Syndrome)、創傷後壓力病症

(PTSD)、強迫行為病症(OCD)、痛覺缺失、與神經變性疾病相關之記憶及/或認知喪失或為神經變性疾病特徵之神經元功能喪失。某些實施例包括輕度認知損害(MCI)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)及精神分裂症。

【圖式簡單說明】

圖1顯示與MK-801組相比，不同劑量之RS-D7、藥物12083及前藥28095可挽救MK-801誘導之運動過多。

圖2顯示在急性MK-801注射後，不同劑量之RS-D7、藥物12083及前藥28095挽救失樂症。

圖3顯示在急性MK-801注射後，PPI顯著降低。

【實施方式】

除非上下文另外明確指示，否則如本文及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a、an)」及「該」包括複數個指示物。在本文中針對物理性質(例如分子量)或化學性質(例如化學式)使用範圍時，意欲包括其中之範圍及具體實施例之所有組合及亞組合。除非明確指示僅指替代或除非替代互相排斥，否則術語「或」係指「及/或」。術語「約」在提及數字或數字範圍時意指，所提及數字或數字範圍係在實驗變異性內(或在統計學實驗誤差內)之近似值。術語「包含(comprising)」(及諸如「包含(comprise或comprises)」或「具有(having)」或「包括(including)」之相關術語)並不意欲排除以下情形：例如，在其他某些實施例中，本文中所闡述之任一物質組成、組合物、方法或製程或諸如此類之實施例可「由所闡述之特徵組成」或「基本上由所闡述之特徵組成」。

定義

「烷基」係指直鏈或具支鏈烴鏈基團，其僅由碳及氫原子組成，不含不飽和，具有1至15個碳原子(例如C₁-C₁₅烷基)。在某些實施例中，烷基包含1至13個碳原子(例如C₁-C₁₃烷基)。在某些實施例中，烷基包含1至8個碳原子(例如C₁-C₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含1至5個碳原子(例如C₁-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含1至4個碳原子(例如C₁-C₄烷基)。在其他實施例中，烷基包含1至3個碳原子(例如C₁-C₃烷基)。在其他實施例中，烷基包含1至2個碳原子(例如C₁-C₂烷基)。在其他實施例中，烷基包含1個碳原子(例如C₁烷基)。在其他實施例中，烷基包含5至15個碳原子(例如C₅-C₁₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含5至8個碳原子(例如C₅-C₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含2至5個碳原子(例如C₂-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含3至5個碳原子(例如C₃-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基係選自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(第二丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基藉由單鍵附接至分子之其他部分。除非在本說明書中另外明確說明，否則烷基視情況由一或多個取代基取代。

「烷氧基」係指藉助式-O-烷基之氧原子鍵結之基團，其中烷基係如上文所定義之烷基鏈。

「烯基」係指僅由碳及氫原子組成、含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至12個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含2至8個碳原子。在其他實施例中，烯基包含2至4個碳原子。烯基藉由單鍵附接至分子之其他部分，例如乙烯基(ethenyl) (亦即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(亦即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及諸如此

類。除非在本說明書中另外明確說明，否則烯基視情況由一或多個取代基取代。

「炔基」係指僅由碳及氫原子組成、含有至少一個碳-碳三鍵、具有2至12個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，炔基包含2至8個碳原子。在其他實施例中，炔基具有2至4個碳原子。炔基藉由單鍵附接至分子之其他部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及諸如此類。除非在本說明書中另外明確說明，否則炔基視情況由一或多個取代基取代。

「芳基」係指在芳香族單環或多環烴環系中，由環碳原子去除氫原子所衍生之基團。芳香族單環或多環烴環系僅含有氫及來自5至18個碳原子之碳，其中環系中之至少一個環完全不飽和，即根據赫克爾(Huckel)理論其含有環狀、非定域 $(4n+2)$ π -電子系統。衍生成芳基之環系包括(但不限於)諸如苯、萸、二氫萸、萸、四氫萸及萸之基團。除非在本說明書中另外明確說明，否則術語「芳基」或前綴「ar-」(例如在「芳烷基」中)意欲包括視情況由一或多個獨立地選自以下之取代基取代之芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b--OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b--N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b--N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)、 $-R^b--$

$S(O).sub_tR^a$ (其中 t 係1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 係1或2)，其中每一 R^a 獨立地係氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，每一 $R.sup.b$ 獨立地係直接鍵或直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 $R.sup.c$ 係直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指示，否則以上取代基中之每一者均未經取代。

「雜芳基」係指包含2至17個碳原子及1至6個選自氮、氧及硫之雜原子之衍生自3至18員芳香族環基團之基團。如本文中所使用，雜芳基可係單環、二環、三環或四環環系，其中環系中之至少一個環完全不飽和，即根據赫克爾理論其含有環狀、非定域 $(4n+2)$ π -電子系統。雜芳基包括稠合或橋接環系。雜芳基中之一或多個雜原子視情況經氧化。一或多個氮原子(若存在)視情況經四級銨化。雜芳基藉助環之任一原子附接至分子之其他部分。雜芳基之實例包括(但不限於)氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呋基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二氧雜環己基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothieryl)(苯并噻吩基(benzothiophenyl))、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、吡啶基、環戊[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]噻吩基、5,6-二氫苯并[h]吡啶基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚[1,2-c]噻嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃並[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-

六氫環辛[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]噻嗪基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、二氫吲哚基、異二氫吲哚基、異喹啉基、吲嗪基、異噁唑基、5,8-橋亞甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉基、蔡啶基、1,6-蔡啶酮基、噁二唑基、2-側氧基氮呋基、噁唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、吡嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、喹唑啉基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]噻嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及噻吩基(thiophenyl)(亦即噻吩基(thienyl))。除非在本說明書中另外明確說明，否則術語「雜芳基」意欲包括如上文所定義之雜芳基，其視情況由一或多個選自以下之取代基取代：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、鹵烯基、鹵炔基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、 $-R^b--OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b--N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b--N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、-

$R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 係 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_{\text{sub}t}R^a$ (其中 t 係 1 或 2) 及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 係 1 或 2)，其中每一 R^a 獨立地係氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，每一 $R^{\text{sup.b}}$ 獨立地係直接鍵或直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 $R^{\text{sup.c}}$ 係直鏈或具支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指示，否則以上取代基中之每一者均未經取代。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指自醫藥上可接受之無毒鹼或酸(包括無機或有機鹼及無機或有機酸)製備之鹽。涵蓋於術語「醫藥上可接受之鹽」內之鹼性化合物之鹽係指本發明之化合物之無毒鹽，該等無毒鹽通常係藉由使游離鹼與適宜有機或無機酸反應來製備。本發明之鹼性化合物之代表性鹽包括(但不限於)以下：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、右旋樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、克拉維酸(clavulanate)、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二乙基乙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二鹽酸鹽、十二烷基硫酸鹽、依地酸鹽(edetate)、乙二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、乙磺酸鹽(ethanesulfonate)、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡庚酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇醯基對胺基苯基砷酸鹽(glycollylarsanilate)、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、哈胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、異菸鹼酸鹽、羥乙基磺酸鹽(isethionate)、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、甲磺酸

鹽、黏酸鹽、2-萘磺酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡萄糖胺銨鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate)(雙羥萘酸鹽(embonate))、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽、庚二酸鹽、苯基丙酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、8-氯茶酸鹽(teoclalate)、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物、三氟乙酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及諸如此類。此外，在本發明之化合物攜帶酸性部分之情形下，其適宜醫藥上可接受之鹽包括(但不限於)衍生自無機鹼之鹽，包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、二價錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及諸如此類。亦包括銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。衍生自醫藥上可接受之有機無毒鹼之鹽包含以下之鹽：一級、二級及三級胺、環胺、二環己基胺及鹼性離子交換樹脂，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基六氫吡啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、哈胺、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡萄糖胺、嗎啉、六氫吡嗪、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌吟、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺丁三醇及諸如此類。亦包括可用諸如以下之試劑四級銨化之鹼性含氮基團：低碳數烷基鹵化物，例如甲基、乙基、丙基及丁基之鹵化物、溴化物及碘化物；硫酸二烷基酯，如硫酸二甲基酯、硫酸二乙基酯、硫酸二丁基酯及硫酸二戊基酯；長鏈鹵化物，例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基之鹵化物、溴化物及碘化物；芳烷基鹵化物，如苄基溴化物及苄基溴化物及其他。

術語「個體」包括活的有機體，例如人類、猴、母牛、綿羊、馬、

豬、牛、山羊、狗、貓、小鼠、大鼠、培養細胞及其轉基因物種。在較佳實施例中，個體係人。

術語「投與」包括容許本發明之活性成分實施其預期功能之投與途徑。

術語「治療(treat或treatment)」係指降低疾病或病狀之效應之方法。治療亦可係指降低疾病或病狀本身之根本病因而非僅症狀之方法。治療可為自天然程度之任何降低且可為(但不限於)疾病、病狀或疾病或病狀之症狀之完全消除。

術語「預防(prevent、prevention或preventing)」意指抑制或避免與靶標疾病相關之症狀。

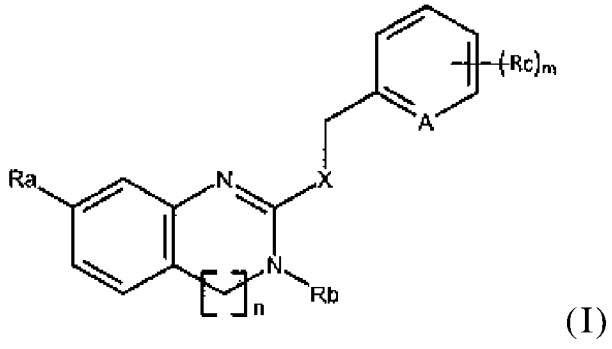
片語「治療有效量」係指以適用於任何醫學治療之合理益處/風險比有效產生期望治療效應之化合物、材料或包含本發明之化合物之組合物之量。

術語「神經病症」係指哺乳動物之中樞或周邊神經系統之任何不期望之病狀。術語「神經病症」包括神經變性疾病(例如，阿茲海默氏病、帕金森氏病及肌肉萎縮性脊髓側索硬化)、神經精神病學疾病(例如精神分裂症及焦慮，例如一般性焦慮病症)。例示性神經病症包括MLS (小腦性運動失調)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、唐氏症候群(Down syndrome)、多發性梗塞失智症、癲癇狀態、挫傷性損傷(例如脊髓損傷及頭部損傷)、病毒感染誘導之神經變性(例如AIDS、腦病變)、癲癇、良性健忘、閉合性顱腦損傷、睡眠病症、抑鬱(例如，雙極性病症)、失智症、運動病症、精神病、酒精中毒、創傷後壓力病症及諸如此類。「神經病症」亦包括與該病症相關之任何不期望之病狀。舉例而言，治療神經變性

病症之方法包括治療與神經變性病變相關之記憶喪失及/或認知喪失之方法。此方法亦將包括治療或預防為神經變性病變特徵之神經元功能喪失。

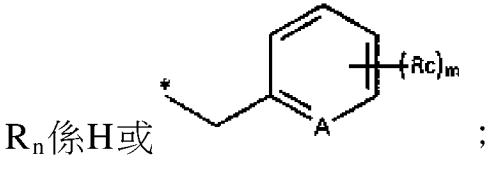
本發明之化合物

在一態樣中，本發明提供式(I)化合物：



其中n係0或1，

X係-S-、-S(=O)-或-NR_n-；其中



A係-CH、-CR_c或N；

R_a係-C(=O)OR_{a1}、-OR_{a2}、-O-C(=O)R_{a3}或-O-C(=O)-T-OR_{a4}；其中

R_{a1}係H或直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基；

R_{a2}係H、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、磷酸根、二芳基磷酸根或O-保護基團；

R_{a3}及R_{a4}獨立地係保護基團、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₂₋₁₅烯基、-T-C₃₋₁₀環烷基、-T-NHR_{a3p}、-T-C₃₋₁₀環烯基、-T-C₆₋₁₀芳基、-T-C₅₋₁₀雜芳基、-T-NH-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基、-T-金剛烷基或-C₁₋₃伸烷基-C₆₋₁₀芳基，其中該伸烷基經-T-NHR_{a3p}取代；

R_{a3p}係H或N-保護基團；

R_b係H、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₂₋₁₅烯基、C₁₋₃烷氧

基- C_{1-15} 烷基-、- T' - C_{3-10} 環烷基、- T' - C_{3-10} 環烯基、- T' - C_{6-10} 芳基或- T' - C_{5-10} 雜芳基；

R_c 各自獨立地係直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷氧基、未經保護或經保護之羥基或- C_{1-10} 伸烷基-Y- C_{6-10} 雜芳基，其中-Y-係- CH_2 -、-NH-、-O-或-S-；

符號*表示鍵結位置；

m係0至4之整數；

-T-係不存在、 C_{1-3} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基；

- T' -係 C_{1-3} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基；且

其中雜芳基含有至少一個雜原子，每一雜原子獨立地係S、N或O；

其中烷基、烯基、烷氧基、環烷基、芳基、雜芳基、伸烷基及伸烯基各自獨立地未經取代或經至少一個取代基取代；

其中取代基各自獨立地係鹵素、保護基團、經保護或未經保護之胺基、硝基、亞硝基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基或直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷基；且

當 R_b 係H時，則包括互變異構物，

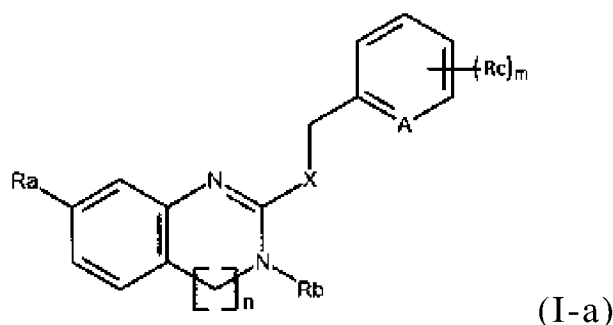
條件係

當X係-S-或-S(=O)-、 R_a 係-OR_{a2}且 R_{a2} 係H或直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基時，則A係-CH或-CR_c；

當X係-S-或-S(=O)-且 R_a 係-C(=O)OR_{a1}時， R_b 係直鏈或具支鏈 C_{6-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{6-15} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-15} 烷基-、- T' - C_{3-10} 環烷基、- T' - C_{3-10} 環烯基、- T' - C_{6-10} 芳基或- T' - C_{5-10} 雜芳基；

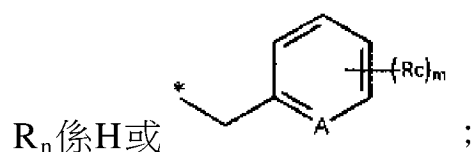
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本發明提供式(I-a)化合物：



其中n係0或1，

X係-S-、-S(=O)-或-NR_n-；其中



A係-CH、-CR_c或N；

R_a係-C(=O)OR_{a1}、-OR_{a2}、-O-C(=O)R_{a3}或-O-C(=O)-T-OR_{a4}；其中

R_{a1}係H或直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基；

R_{a2}係H、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、二芳基膦酸根或O-保護基團；

R_{a3}及R_{a4}獨立地係保護基團、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₂₋₁₅烯基、-T-C₃₋₁₀環烷基、-T-NHR_{a3p}、-T-C₃₋₁₀環烯基、-T-C₆₋₁₀芳基、-T-C₅₋₁₀雜芳基、-T-NH-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基或-T-金剛烷基；

R_{a3p}係H或N-保護基團；

R_b係H、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₂₋₁₅烯基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₁₅烷基-、-T'-C₃₋₁₀環烷基、-T'-C₃₋₁₀環烯基、-T'-C₆₋₁₀芳基或-T'-C₅₋₁₀雜芳基；

R_c各自獨立地係直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷氧基、未經保護或經保護之羥基或-C₁₋₁₀伸烷基-Y-C₆₋₁₀雜芳基，其中-Y-係-CH₂-、-NH-、-O-或-S-；

符號*表示鍵結位置；

m係0至4之整數；

-T-係不存在、 C_{1-3} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基；

-T'-係 C_{1-3} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基；且

其中雜芳基含有至少一個雜原子，每一雜原子獨立地係S、N或O；

其中烷基、烯基、烷氧基、環烷基、芳基、雜芳基、伸烷基及伸烯基各自獨立地未經取代或經至少一個取代基取代；

其中取代基各自獨立地係鹵素、保護基團、經保護或未經保護之胺基、硝基、亞硝基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷基且

當 R_b 係H時，則包括互變異構物，

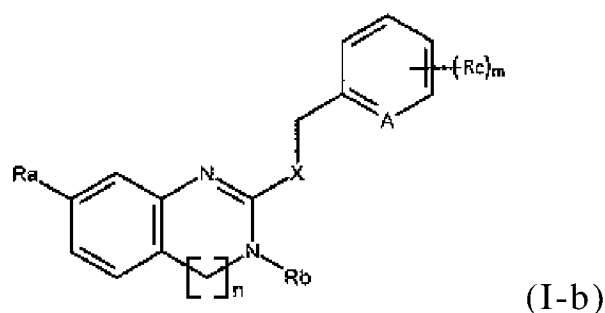
條件係

當X係-S-或-S(=O)-、 R_a 係-OR_{a2}且 R_{a2} 係H或直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基時，則A係-CH或-CR_c；

當X係-S-或-S(=O)-且 R_a 係-C(=O)OR_{a1}時， R_b 係直鏈或具支鏈 C_{6-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{6-15} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-15} 烷基-、-T'- C_{3-10} 環烷基、-T'- C_{3-10} 環烯基、-T'- C_{6-10} 芳基或-T'- C_{5-10} 雜芳基；

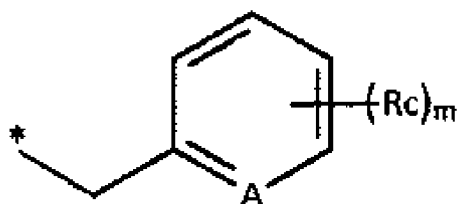
或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本發明提供式(I-b)化合物，



其中n係0或1，

X係-S-、-S(=O)-或-NR_n-；



R_n係H或；

A係-CH、-CR_c或N；

R_a係-C(=O)OR_{a1}、-OR_{a2}或-O-C(=O)R_{a3}；其中

R_{a1}係H或直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基；

R_{a2}係H、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、膦酸根、二芳基膦酸根或O-保護基團；

R_{a3}係-T-NHR_{a3p}、-T-NH-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基或-C₁₋₃伸烷基-C₆₋₁₀芳基，其中伸烷基經-T-NHR_{a3p}取代；

R_{a3p}係H或N-保護基團；

R_b係H、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₁₀烷基-、-T'-C₃₋₁₀環烷基、-T'-C₃₋₁₀環烯基、-T'-C₆₋₁₀芳基或-T'-C₅₋₁₀雜芳基；

R_c各自獨立地係直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷氧基、未經保護或經保護之羥基或-C₁₋₁₀伸烷基-Y-C₆₋₁₀雜芳基，其中-Y-係-CH₂-、-NH-、-O-或-S-；

符號*表示鍵結位置；

m係0至4之整數；

-T-係不存在、C₁₋₃伸烷基或C₂₋₃伸烯基；

-T'-係C₁₋₃伸烷基；且

其中雜芳基含有至少一個雜原子，每一雜原子獨立地係S、N或O；

其中烷基、烯基、烷氧基、環烷基、芳基及雜芳基各自獨立地未經取代或經至少一個取代基取代；

其中取代基各自獨立地係鹵素、經保護或未經保護之胺基、硝基、亞硝基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷基；且

當 R_b 係H時，則包括互變異構物，

條件係

當X係-S-或-S(=O)-、 R_a 係-OR_{a2}且 R_{a2} 係H或直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基時，則A係-CH或-CR_c；

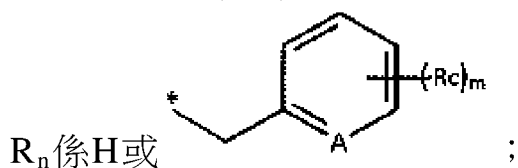
當X係-S-或-S(=O)-且 R_a 係-C(=O)OR_{a1}時， R_b 係直鏈或具支鏈 C_{6-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{6-15} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-15} 烷基-、-T'- C_{3-10} 環烷基、-T'- C_{3-10} 環烯基、-T'- C_{6-10} 芳基或-T'- C_{5-10} 雜芳基；

或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本發明提供式(I)化合物，

其中n係0或1；

X係-S-、-S(=O)-或-NR_n-；其中



A係-CH、-CR_c或N；

R_a 係-OR_{a2}、-O-C(=O)R_{a3}或-O-C(=O)-T-OR_{a4}；其中

R_{a2} 係H、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、膦酸根、二芳基膦酸根或O-保護基團；

R_{a3} 及 R_{a4} 獨立地係保護基團、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈

C_{2-15} 烯基、 $-T-C_{3-10}$ 環烷基、 $-T-NHR_{a3p}$ 、 $-T-C_{3-10}$ 環烯基、 $-T-C_{6-10}$ 芳基、 $-T-C_{5-10}$ 雜芳基、 $-T-NH-C(=O)-O-C_{1-10}$ 烷基、 $-T$ -金剛烷基或 $-C_{1-3}$ 伸烷基- C_{6-10} 芳基，其中伸烷基經 $-T-NHR_{a3p}$ 取代；

R_{a3p} 係H或N-保護基團；

R_b 係H、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{2-15} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-15} 烷基-、 $-T'-C_{3-10}$ 環烷基、 $-T'-C_{3-10}$ 環烯基、 $-T'-C_{6-10}$ 芳基或 $-T'-C_{5-10}$ 雜芳基；

R_c 各自獨立地係直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷氧基、未經保護或經保護之羥基或 $-C_{1-10}$ 伸烷基- $Y-C_{6-10}$ 雜芳基，其中 $-Y$ -係 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

符號*表示鍵結位置；

m 係0至4之整數；

$-T$ -係不存在、 C_{1-3} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基；

$-T'$ -係 C_{1-3} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基；且

其中雜芳基含有至少一個雜原子，每一雜原子獨立地係S、N或O；

其中烷基、烯基、烷氧基、環烷基、芳基、雜芳基、伸烷基及伸烯基各自獨立地未經取代或經至少一個取代基取代；

其中取代基各自獨立地係鹵素、保護基團、經保護或未經保護之胺基、硝基、亞硝基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基或直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷基；且

當 R_b 係H時，則包括互變異構物，

條件係

當X係 $-S-$ 或 $-S(=O)-$ 、 R_a 係 $-OR_{a2}$ 且 R_{a2} 係H或直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基

時，則A係-CH或- CR_c ；

或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中

n係0；

X係-S(=O)-；

A係N；

R_a 係- OR_{a2} 、-O-C(=O) R_{a3} 或-O-C(=O)-T- OR_{a4} ，其中 R_{a2} 係H、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、膦酸根、二芳基膦酸根或O-保護基團；

R_{a3} 及 R_{a4} 獨立地係保護基團、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{2-15} 烯基、-T- C_{3-10} 環烷基、-T-NH R_{a3p} 、-T- C_{3-10} 環烯基、-T- C_{6-10} 芳基、-T- C_{5-10} 雜芳基、-T-NH-C(=O)-O- C_{1-10} 烷基、-T-金剛烷基或- C_{1-3} 伸烷基- C_{6-10} 芳基，其中伸烷基經-T-NH R_{a3p} 取代； R_{a3p} 係H或N-保護基團；

R_b 係H；

m係3；且

R_c 各自獨立地係直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷氧基；

或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，n係0。

在一個實施例中，m係0至3之整數。

在一些實施例中， R_a 係-C(=O)OH；-C(=O)O C_{1-4} 烷基；H；- OR_{a2} ，其中 R_{a2} 係H、直鏈或具支鏈 C_{1-10} 烷基或O-保護基團；-O-C(=O) R_{a3} ，其中 R_{a3} 獨立地係第三丁基保護基團；未經取代或由鹵素、第三丁基保護基團或經保護胺基取代之直鏈或具支鏈 C_{1-10} 烷基；直鏈或具支鏈 C_{2-10} 烯基；

C₁₋₄烷氧基；C₃₋₁₀環烷基；-C₁₋₃伸烷基-C₃₋₁₀環烷基；-C₃₋₁₀環烯基；未經取代或由C₁₋₁₀烷基、硝基、C₁₋₁₅烷氧基或鹵素取代之-C₆₋₁₀芳基；未經取代或由C₁₋₁₀烷氧基取代之-C₅₋₁₀雜芳基；C₂₋₃伸烯基-C₆₋₁₀芳基，其中C₆₋₁₀芳基未經取代或由鹵素取代；-C₁₋₃伸烷基-NH--C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基；或金剛烷基；或-O-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基。

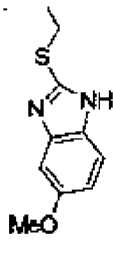
在一些實施例中，R_a係-O-C₁₋₁₀烷基；-O-保護基團或-O-C(=O)R_{a3}，其中R_{a3}係第三丁基保護基團；金剛烷基；未經取代或由鹵素或第三丁基保護基團取代之直鏈或具支鏈C₁₋₁₀烷基；C₁₋₄烷氧基；未經取代或由C₁₋₁₀烷基、硝基、C₁₋₁₅烷氧基或鹵素取代之-C₆₋₁₀芳基；C₃₋₁₀環烷基；-C₃₋₁₀環烯基；直鏈或具支鏈C₂₋₁₀烯基；-C₅₋₁₀雜芳基；-C₁₋₃伸烷基-C₃₋₁₀環烷基；C₂₋₃伸烯基-C₆₋₁₀芳基，其中C₆₋₁₀芳基未經取代或由鹵素取代；-O-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基。在一些實施例中，R_a係-O-C₁₋₄烷基、-O-第三丁基氧基羰基保護基團或-O-C(=O)R_{a3}，其中R_{a3}係第三丁基保護基團；金剛烷基；未經取代或由鹵素或第三丁基保護基團取代之直鏈或具支鏈C₁₋₈烷基；C₁₋₄烷氧基；未經取代或由C₁₋₆烷基、硝基、C₁₋₄烷氧基或鹵素取代之-苯基；C₃₋₆環烷基；-C₃₋₆環烯基；直鏈或具支鏈C₂₋₆烯基；-C₅₋₆雜芳基；-C₁₋₃伸烷基-C₃₋₆環烷基；C₂₋₃伸烯基-苯基，其中苯基未經取代或由鹵素取代；-O-C(=O)-O-C₁₋₄烷基。在一些其他實施例中，C₃₋₆環烷基係環丙基或環己基。在一些其他實施例中，-C₃₋₁₀環烯基係環己烯基。

在一些其他實施例中，雜芳基係吡咯啉基、吡咯啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、吡唑基、咪唑基、四氫呋喃基、呋喃基、二氧戊環基、四氫苯硫基、苯硫基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、噻唑基、氧硫雜環戊基、六氫吡啶基、吡啶基、六氫吡嗪基、嗒嗪基、噻

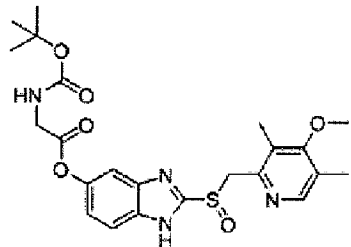
啖基、吡嗪基、四氫吡喃基、吡喃基、二噁烷基、噻烷基、噻喃基、嗎啉基、噁嗪基或噻嗪基。在其他實施例中，雜芳基係呋喃基、異噁唑基或苯硫基。

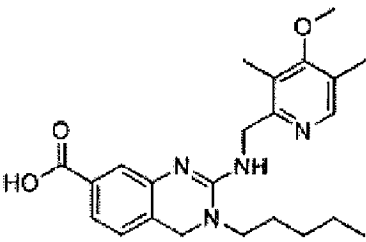
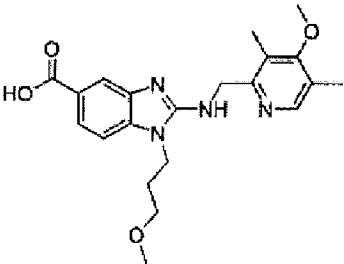
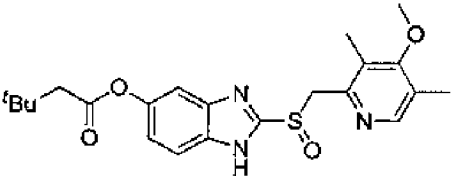
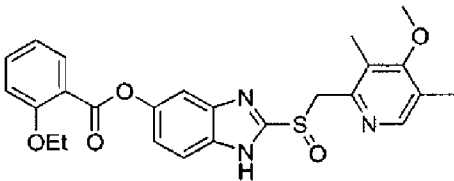
在一些實施例中， R_a 係-OH、-COOH、-O-磷酸根、-O-C₁₋₆烷基或-O-C(=O)-C₁₋₆烷基、-O-C(=O)-C₁₋₄伸烷基-NH(Fmoc或Boc保護基團)或-O-C(=O)-NH-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基。

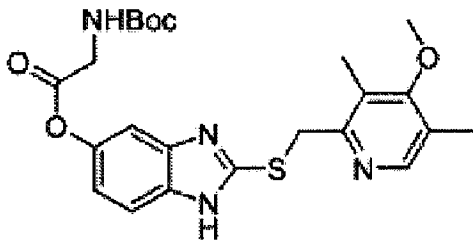
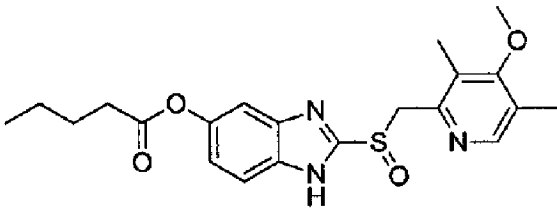
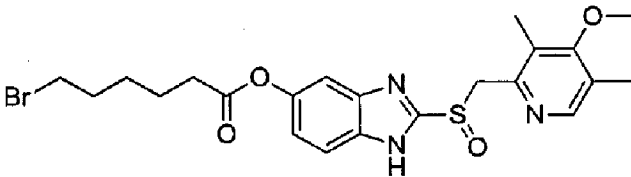
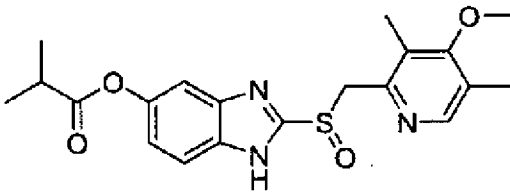
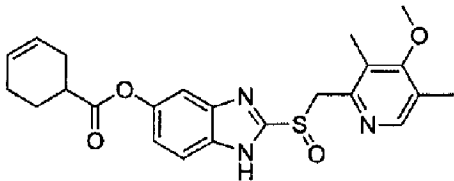
在一些實施例中， R_c 各自獨立地係直鏈或具支鏈C₁₋₆烷基或直鏈或具支鏈C₁₋₆烷氧基。在一些實施例中， R_c 各自獨立地係鹵素、直鏈或具支鏈C₁₋₆烷基、直鏈或具支鏈C₁₋₆烷氧基或-C₁₋₁₀伸烯基-Y-C₆₋₁₀雜芳基；其中Y係S且C₆₋₁₀雜芳基未經取代或由C₁₋₁₅烷基(較佳C₁₋₄烷基)、C₁₋₁₅烯基(較佳C₂₋₄烷基)、C₁₋₁₅烷氧基(較佳C₁₋₄烷氧基)、-OH、-NH₂、-NO₂或鹵素取

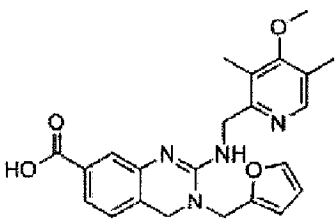
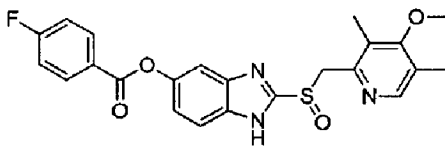
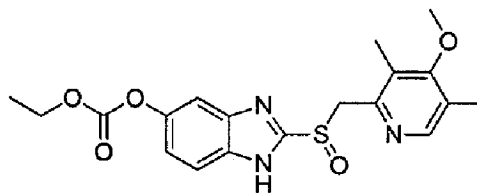
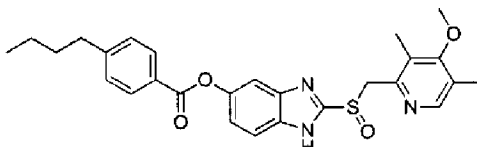
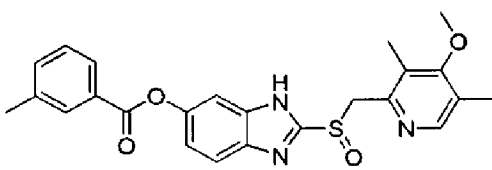
代。在另一實施例中，-C₁₋₁₀伸烯基-Y-C₆₋₁₀雜芳基係。

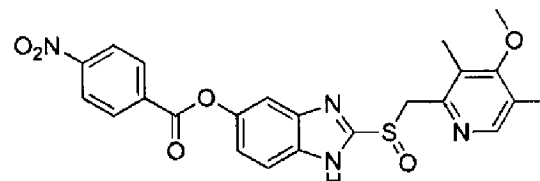
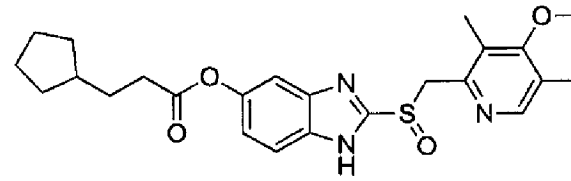
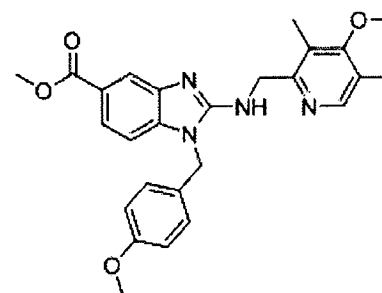
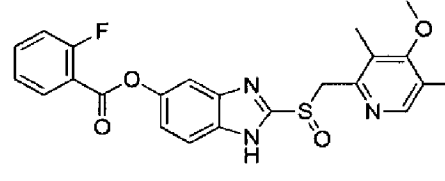
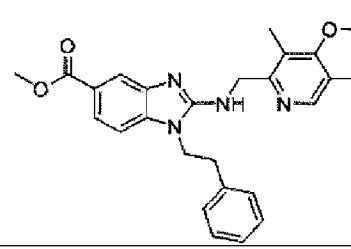
在一些實施例中，本發明之化合物係選自由以下組成之群：

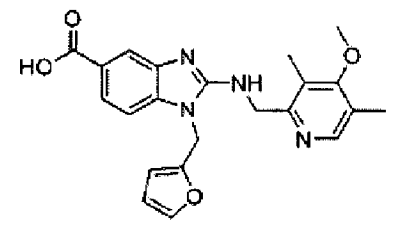
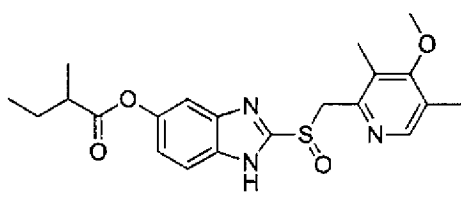
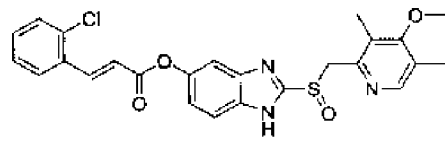
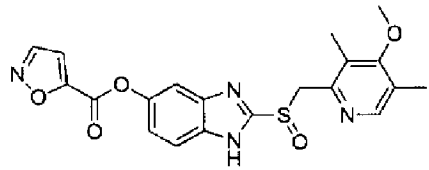
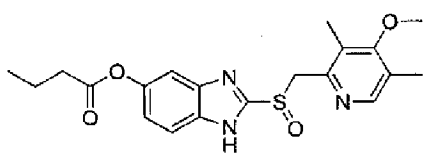
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
13001	488.56	 2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基酯

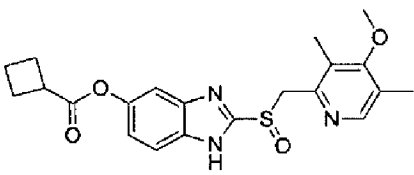
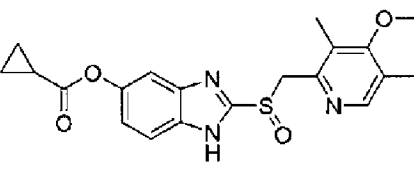
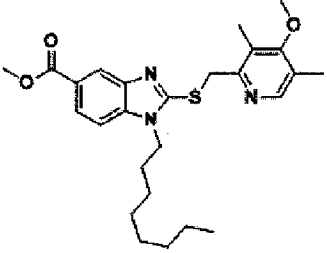
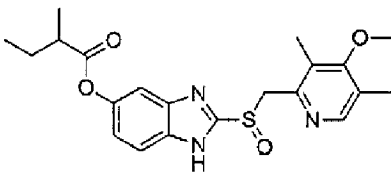
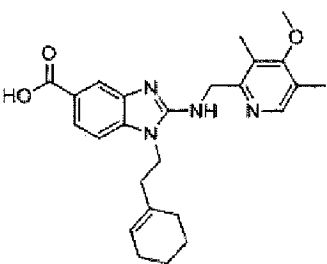
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
26090	410.52	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-戊基-3,4-二氫喹唑啉-7-甲酸
21115	398.46	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
25030	429.17	 (3,3-二甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
28096	479.55	 (2-乙氧基苯甲酸2-(((5-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

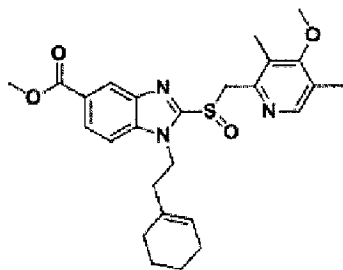
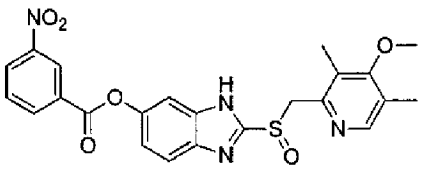
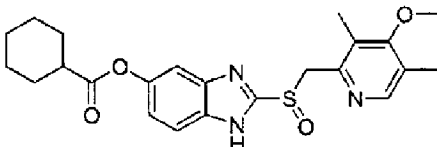
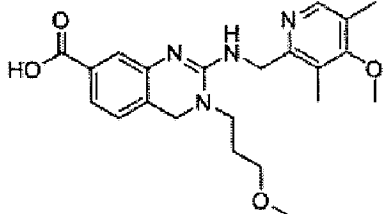
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
12093	472.56	 (第三丁氧基羰基)甘胺酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯
25016	415.16	 (戊酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
12130	508.43	 (6-溴己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
27077	401.48	 異丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯
27079	449.52	 環己-3-烯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲

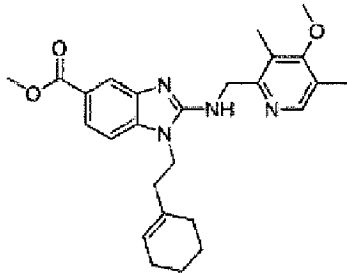
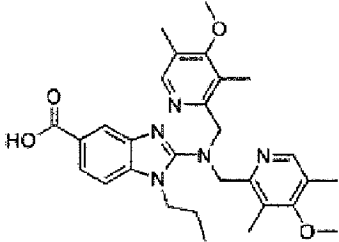
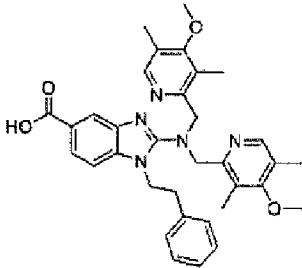
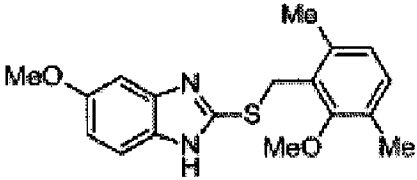
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
		基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯
26089	420.47	 3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3,4-二氫喹唑啉-7-甲酸
21129	453.12	 (4-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
25032	403.12	 (碳酸 (2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)酯乙基酯)
26098	491.61	 (4-丁基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21127	449.14	 (3-甲基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

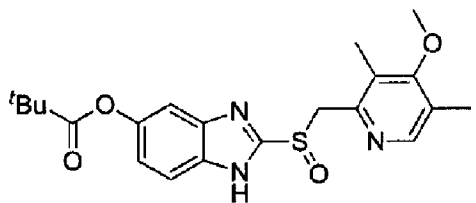
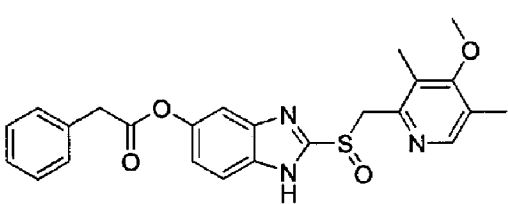
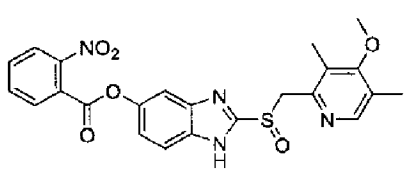
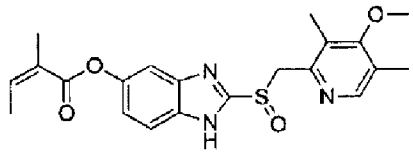
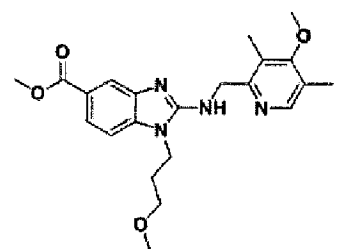
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
25017	480.11	 (4-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
12128	455.18	 (3-環戊基丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26071	460.53	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
11021	453.12	 (2-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21118	444.22	

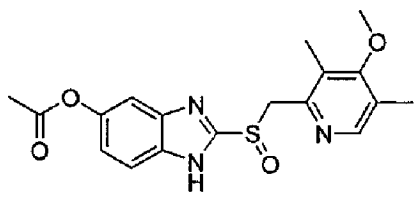
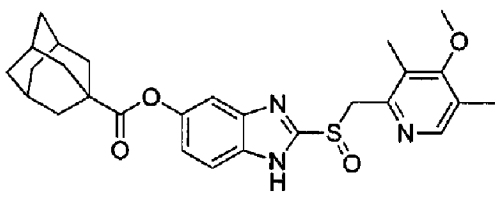
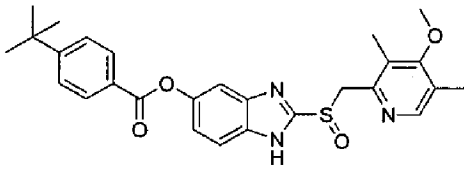
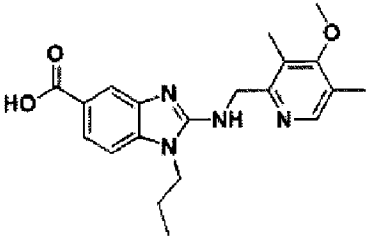
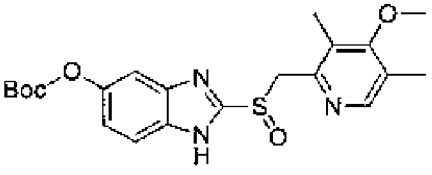
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
		2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
26070	406.44	 1-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
25029	415.16	 (2-甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
12129	495.98	 ((E)-3-(2-氯苯基)丙烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
11023	426.10	 (異噁唑-5-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26096	401.48	 (丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

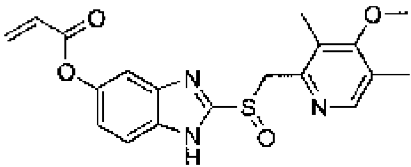
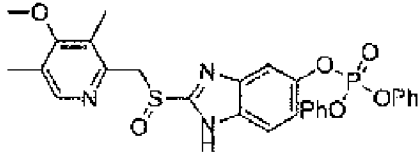
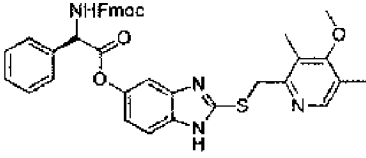
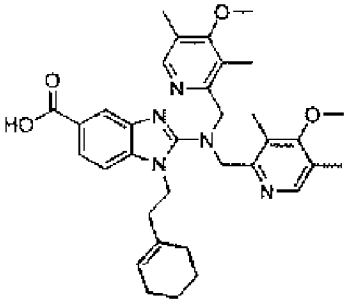
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
		基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
25027	413.14	 (環丁烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
28092	399.13	 (環丙烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
12088	469.64	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1-辛基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
12127	415.5	 (2-甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21117	434.54	

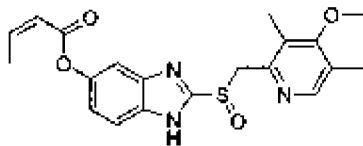
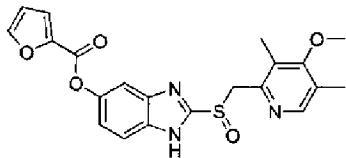
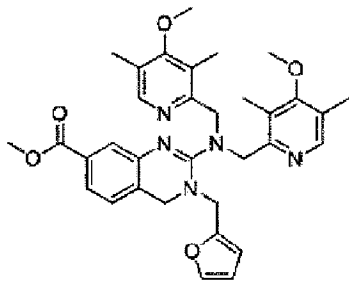
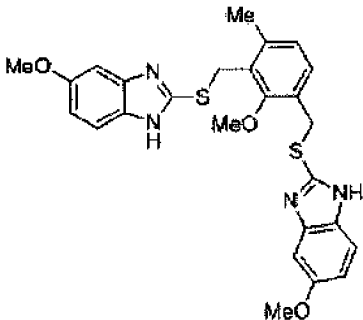
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
		1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
12084	481.61	 1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
21126	480.11	 (3-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26097	441.55	 (環己烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21110	412.49	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫喹唑啉-7-甲酸

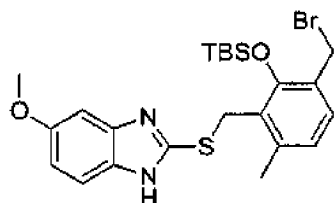
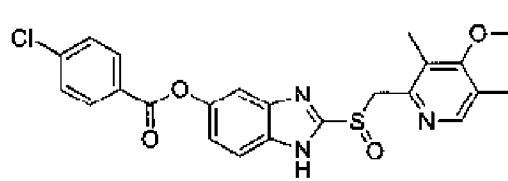
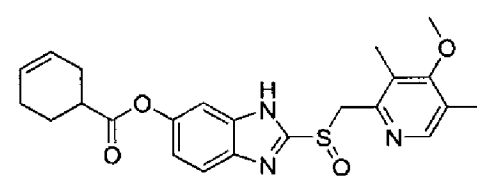
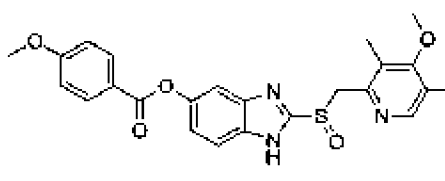
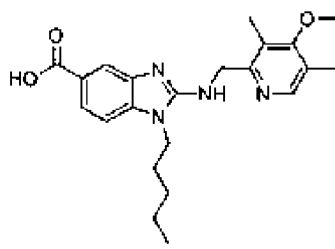
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
21116	448.57	 1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
21120	517.27	 2-(雙((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
21121	579.28	 2-(雙((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
22138	328.43	 5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑

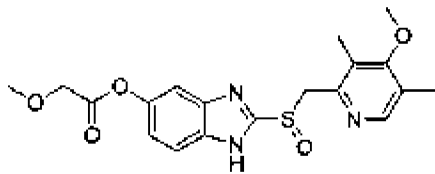
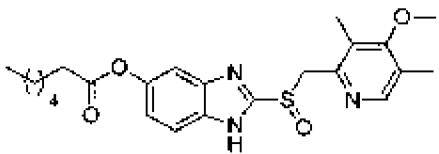
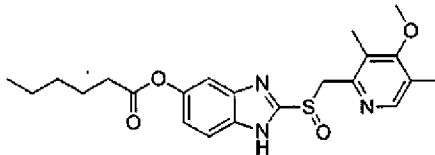
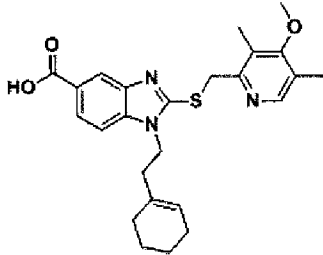
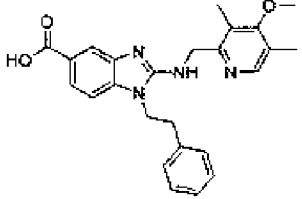
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
25015	415.16	 (新戊酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
28094	449.52	 (2-苯基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
28091	480.11	 (2-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21130	413.14	 ((Z)-2-甲基丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21103	412.49	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(3-甲

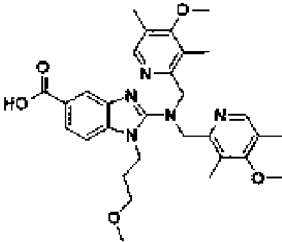
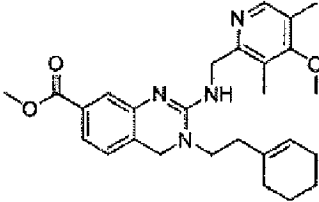
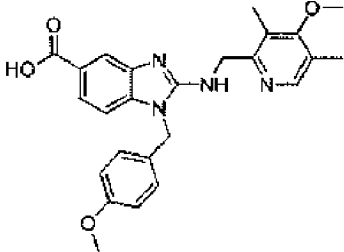
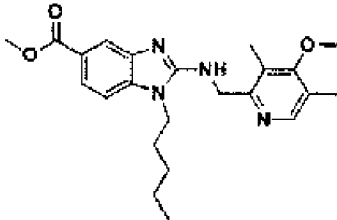
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
		氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
21122	373.11	 (乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
11022	493.62	 ((3r,5r,7r)-金剛烷-1-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
11030	491.61	 (4-(第三丁基)苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21102	368.44	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
21132	431.15	

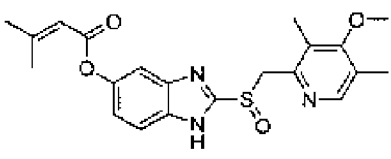
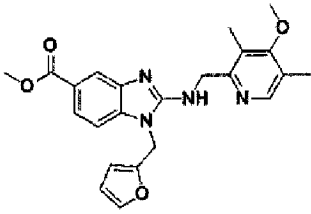
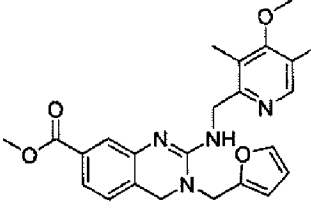
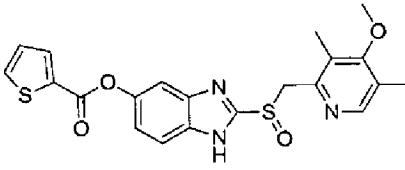
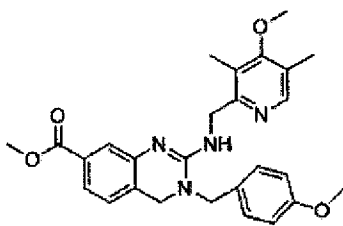
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
		碳酸 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)酯第三丁基酯
12123	385.44	 (丙烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
13084	563.56	 磷酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯二苯基酯
12094	670.78	 (S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-苯基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H苯并[d]-咪唑-5-基酯
21105	583.73	 2-(雙((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

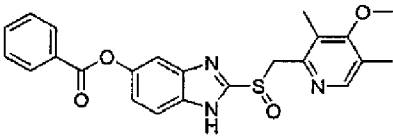
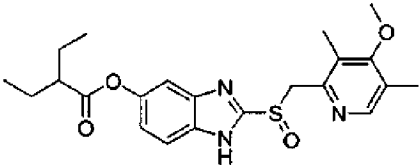
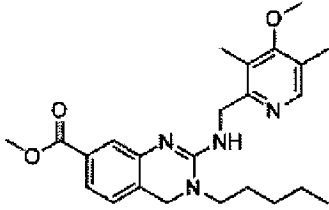
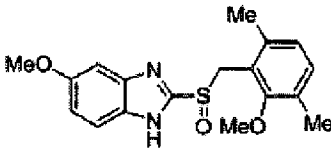
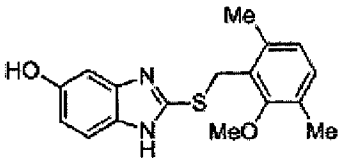
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
12124	399.46	 ((Z)-丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
12122	425.46	 (呋喃-2-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26072	583.69	 2-(雙((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-(呋喃-2-基甲基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯
22140	506.14	 2,2'-(((2-甲氧基-4-甲基-1,3-伸苯基)雙(亞甲基))雙(硫烷二基))雙(5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑)

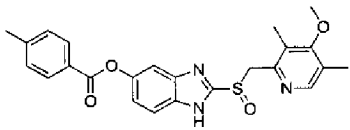
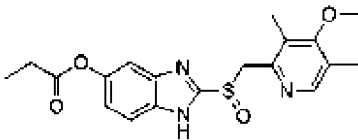
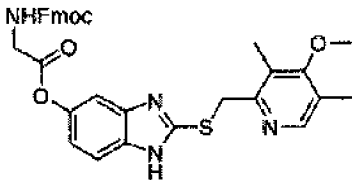
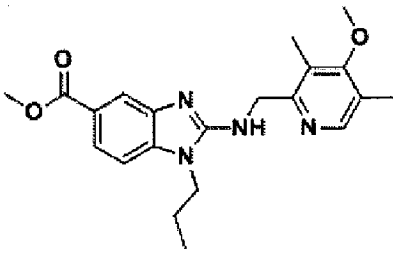
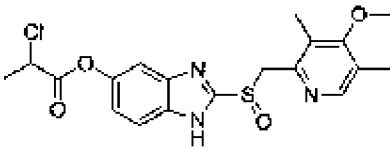
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
21133	506.11	 2-((3-(溴甲基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-6-甲基苄基)硫基)-5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑
21125	469.09	 4-氯苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯
27078	439.53	 (環己-3-烯-1-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
11020	465.13	 (4-甲氧基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26076	396.49	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-戊基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

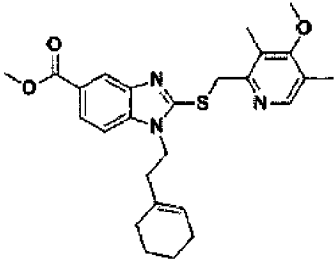
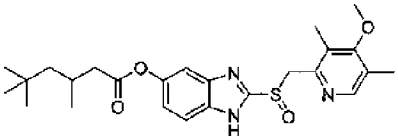
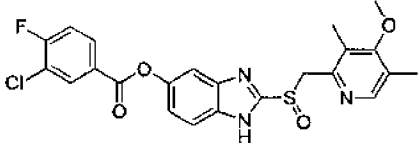
NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
25031	403.12	 (2-甲氧基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21128	443.19	 庚酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯
27076	429.53	 己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯
12083	451.58	 1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
21119	430.20	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-苯乙

NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
		基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
21104	547.65	 2-((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
21106	462.59	 3-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯
26077	446.51	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸
26066	410.52	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-戊基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
12125	413.49	 (3-甲基丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26065	420.46	 1-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
26079	434.50	 3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3,4-二氫喹唑啉-7-甲酸甲基酯
25028	441.08	 (噻吩-2-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26092	474.56	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-(4-甲

NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
		氧基苄基)-3,4-二氫喹唑啉-7-甲酸甲基酯
21124	435.13	 (苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
28093	429.53	 (2-乙基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
26091	424.55	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-戊基-3,4-二氫喹唑啉-7-甲酸甲基酯
22139	344.11	 5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑
22141	314.1	 2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-醇

NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
28087	449.14	 (4-甲基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
21123	387.13	 (丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
12092	594.69	 (((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘胺酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯
21098	382.46	 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
21131	421.09	 (2-氯丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

NCTU-SUN-ID	M.W.	化學結構
12082	465.61	 1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯
28095	471.61	 (3,5,5-三甲基己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)
11031	487.93	 (3-氯-4-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

或其醫藥上可接受之鹽。

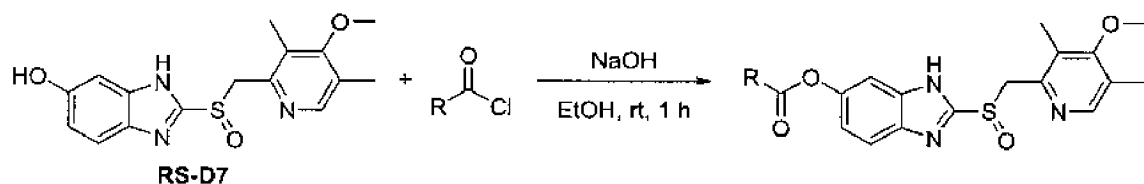
本發明涵蓋式I、式I-a及式I-b之化合物之所有立體異構形式。式I、式I-a及式I-b之化合物中所存在之不對稱中心均可彼此獨立地具有(R)構形或(S)構形。當至手性碳之鍵在本發明之結構式中繪示為直線時，應理解，手性碳之(R)及(S)構形二者且由此其兩種鏡像異構物及混合物涵蓋於式內。當繪示特定構形時，意指該鏡像異構物(該中心處之(R)或(S))。類似地，當在對於手性碳無手性指定之情形下陳述化合物名稱時，應理解，該名稱涵蓋手性碳之(R)及(S)構形二者且由此其個別鏡像異構物及混合物。

本發明化合物包括所有可能的鏡像異構物及非鏡像異構物及兩種或更多種立體異構物之混合物(例如鏡像異構物及/或非鏡像異構物以所有比率之混合物)。因此，鏡像異構物係本發明之一個標的，呈鏡像異構純形式(左旋鏡像體及右旋鏡像體二者)、呈外消旋物形式及呈該兩種鏡像異構物之所有比率之混合物形式。在順式/反式異構現象之情形下，本發明包括順式形式及反式形式二者以及該等形式以所有比率之混合物。若期望，可藉由習用方法分離混合物(例如藉由層析或結晶)、藉由使用用於合成之立體化學一致之起始材料或藉由立體選擇性合成來製備個別立體異構物。視情況可在分離立體異構物之前實施衍生化。立體異構物之混合物之分離可在式I、式I-a及式I-b之化合物之合成期間之中間步驟實施或其可在最終外消旋產物上進行。絕對立體化學可藉由結晶產物或結晶中間體(若需要，用含有已知構形之立體中心之試劑衍生)之X射線結晶學來確定。倘若本發明之化合物能夠互變異構物化，則所有個別互變異構物以及其混合物均包括於本發明之範圍內。本發明包括所有此等異構物，以及此等外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物及互變異構物之鹽、溶劑合物(包括水合物)及溶劑合鹽以及其混合物。

本發明之化合物之一般製備程序

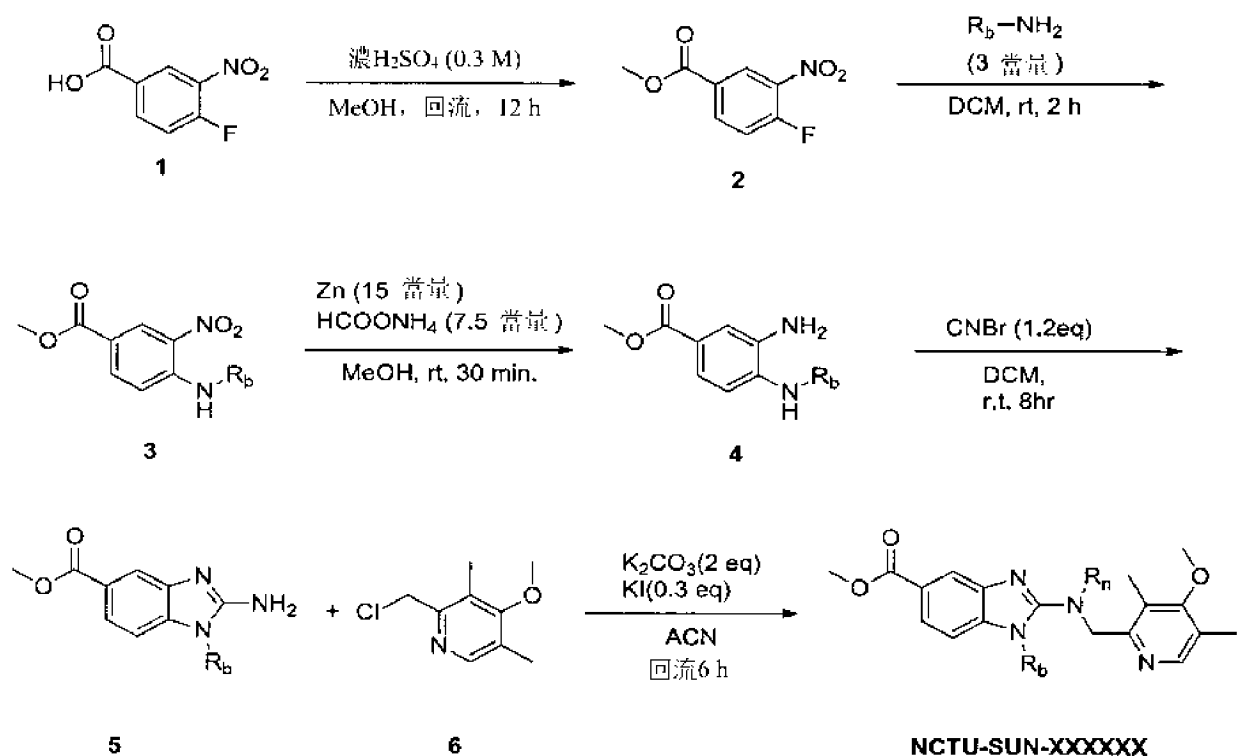
本發明之式(I)化合物係根據一般化學合成程序來製備。於下文圖解說明本發明之化合物之實施例之製備。

自RS-D7製備本發明之化合物之合成方案及程序

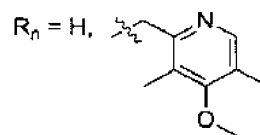


R係-R_{a3}或-T-OR_{a4}。

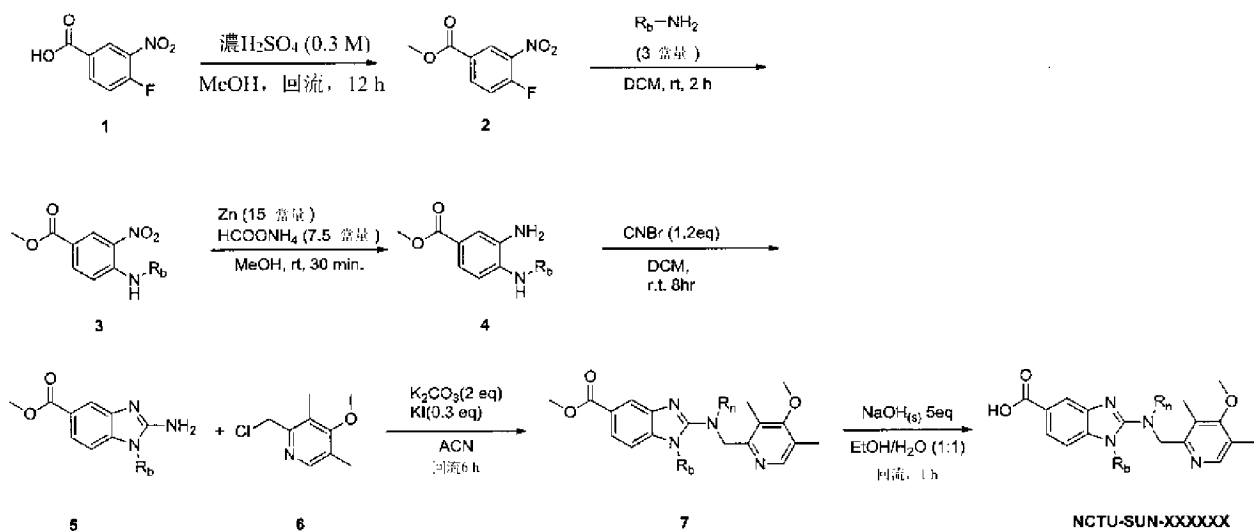
NCTU-SUN-26065系列之製備之合成方案及程序



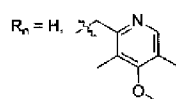
R₆= H, 直鏈或具支鏈C1-15烷基, 直鏈或具支鏈C2-15烯基, C1-3烷氧基-C1-15烷基, -T-C3-10環烷基, -T-C3-10環烯基, -T-C6-10芳基或-T-C5-10雜芳基



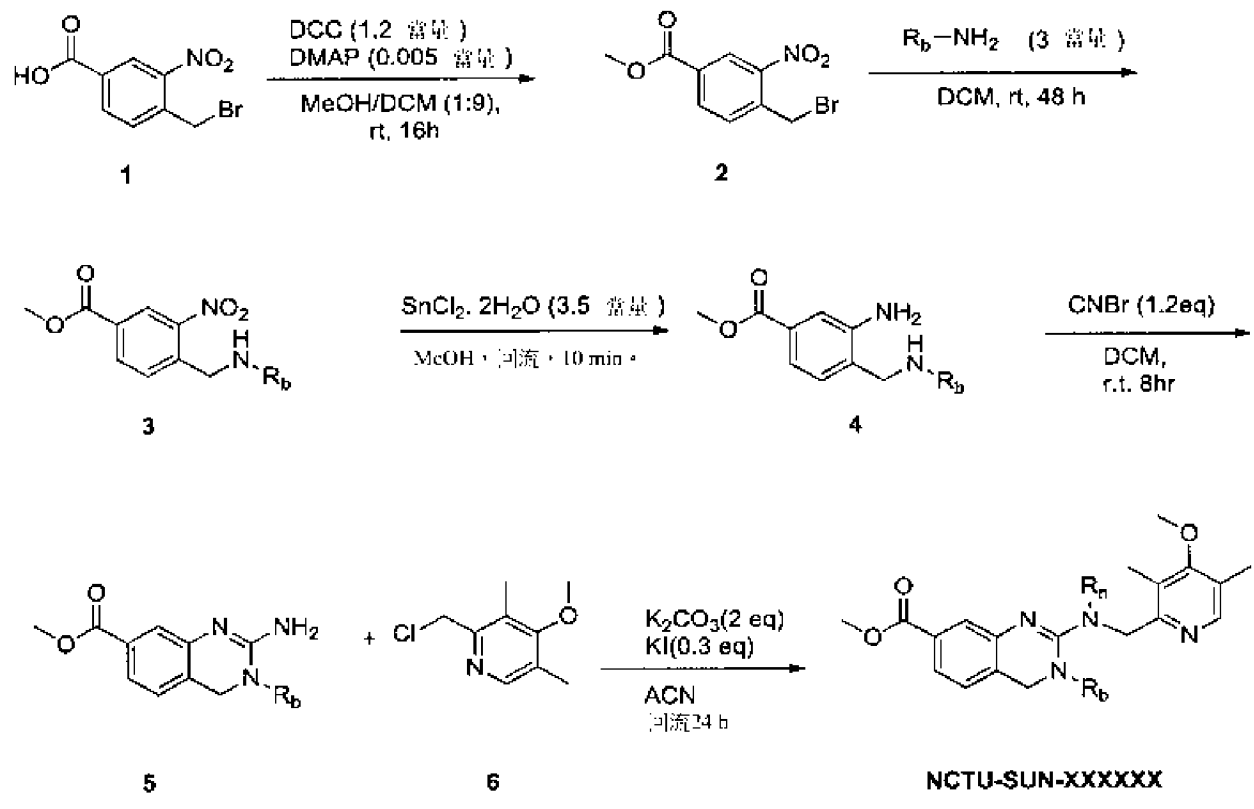
NCTU-SUN-26070系列之製備之合成方案及程序



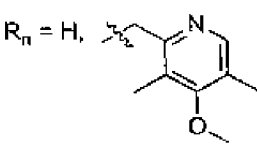
R₆=H, 直鏈或其支鏈C1-15烷基, 直鏈或其支鏈C2-15烯基, C1-3烷氧基-C1-15烷基, -丁-C2-10環烷基, -丁-C3-10環烯基, -丁-C6-10芳基或-丁-C5-10雜芳基



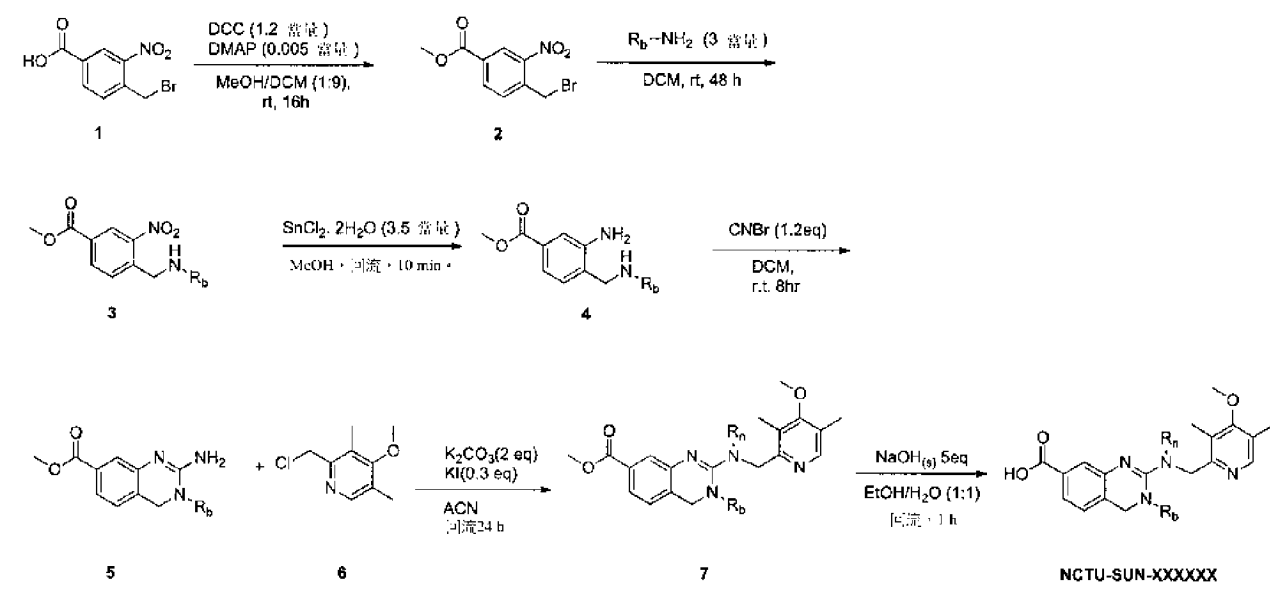
NCTU-SUN-26079系列之製備之合成方案及程序



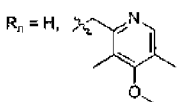
$R_b = H$, 直鏈或其支鏈C1-15烷基、直鏈或其支鏈C2-15烯基、C1-3烷氧基-C1-15烷基、-T-C3-10環烷基、-T-C3-10環烯基、-T-C6-10芳基或-T-C5-10雜芳基



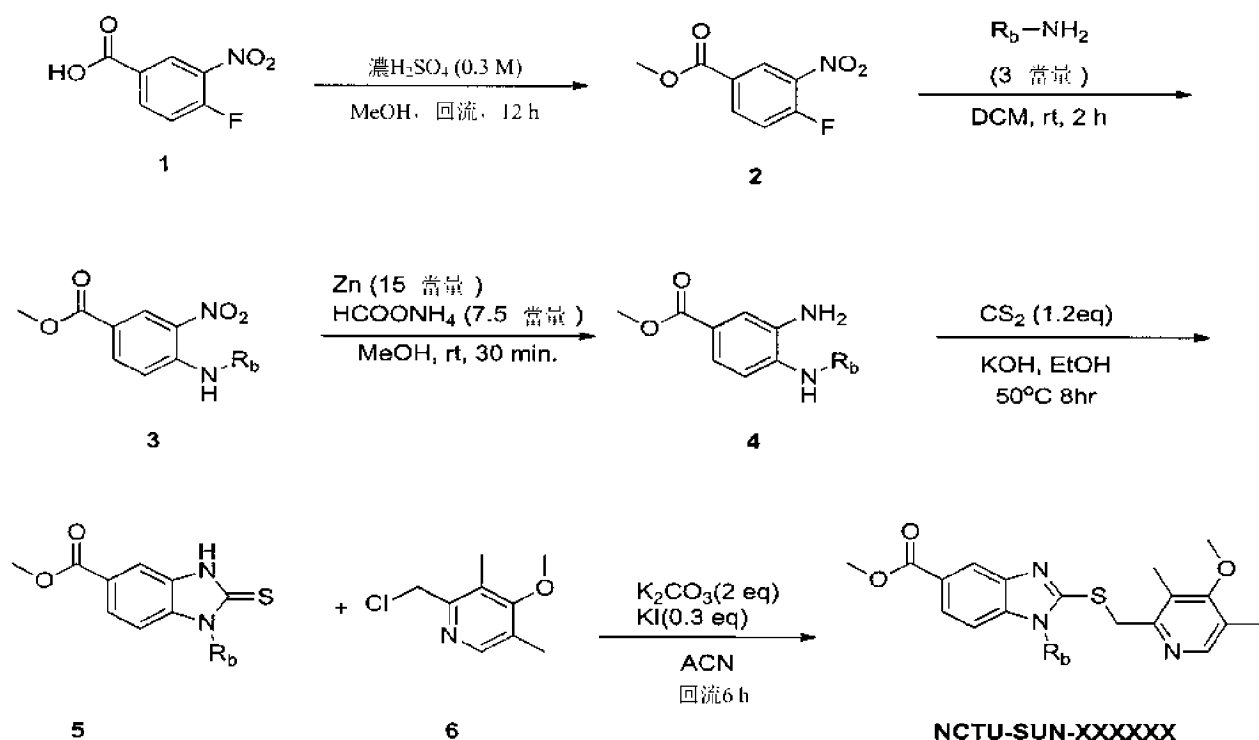
NCTU-SUN-26089系列之製備之合成方案及程序



$R_b = H$, 直鏈或其支鏈C1-15烷基、直鏈或其支鏈C2-15烯基、C1-3烷氧基-C1-15烷基、-T-C3-10環烷基、-T-C3-10環烯基、-T-C6-10芳基或-T-C5-10雜芳基

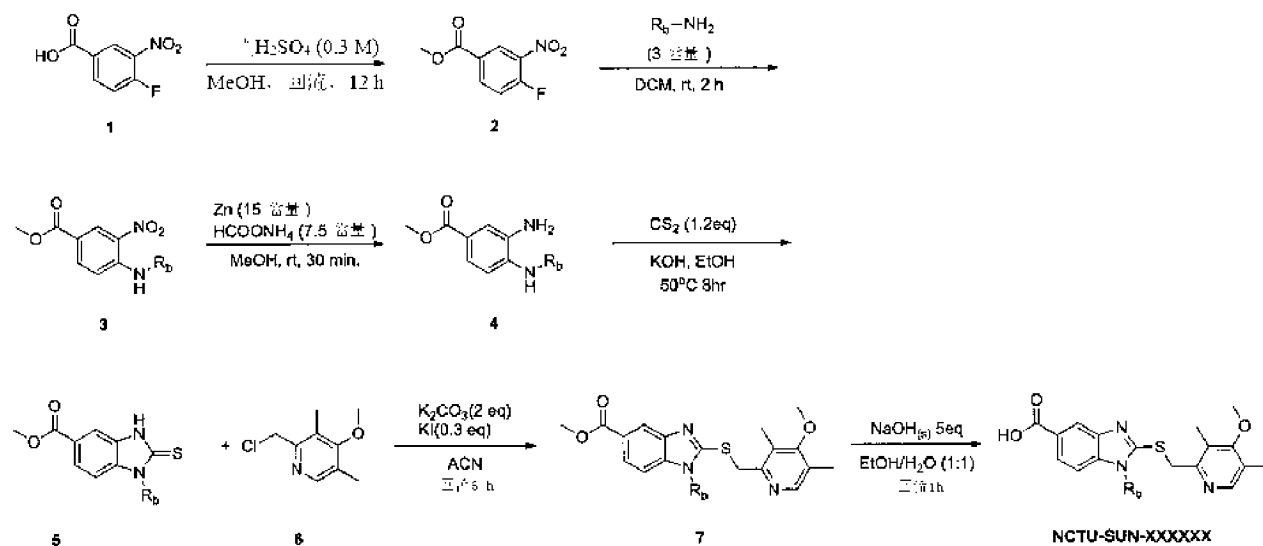


NCTU-SUN-12082系列之製備之合成方案及程序



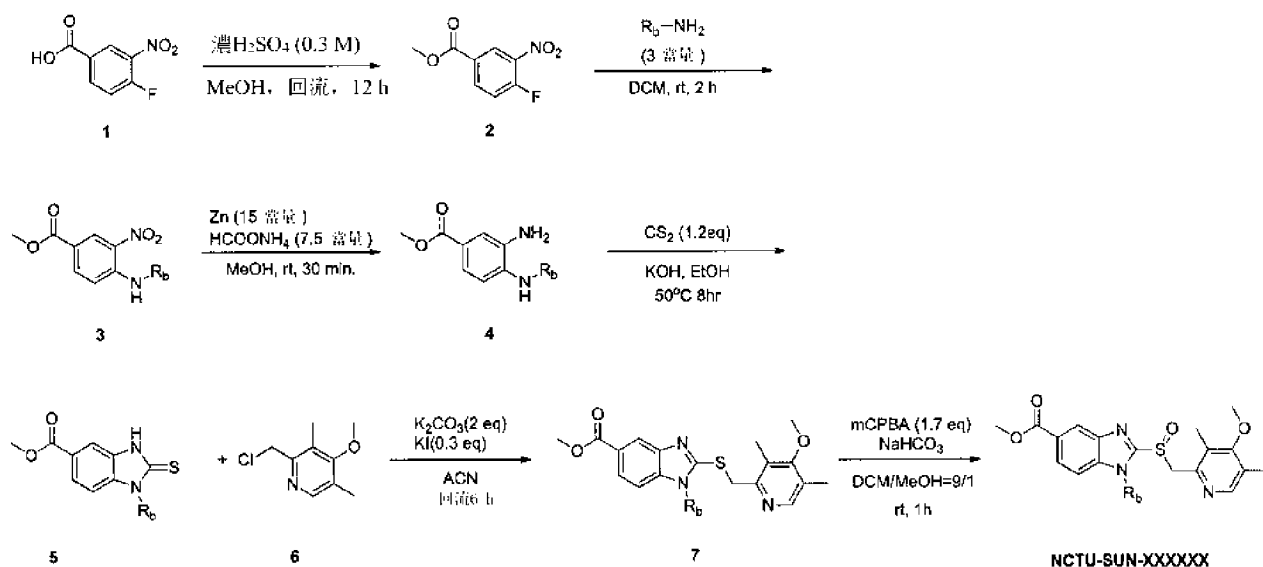
R_b = H、直鏈或具支鏈C1-15烷基、直鏈或具支鏈C2-15烯基、C1-3烷氧基-C1-15烷基、-T'-C3-10環烷基、-T'-C3-10環烯基、-T'-C6-10芳基或-T'-C5-10雜芳基

NCTU-SUN-12083系列之製備之合成方案及程序



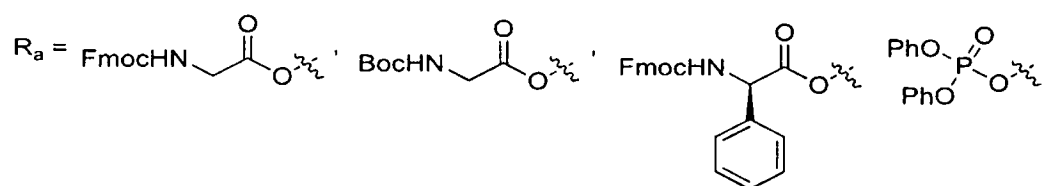
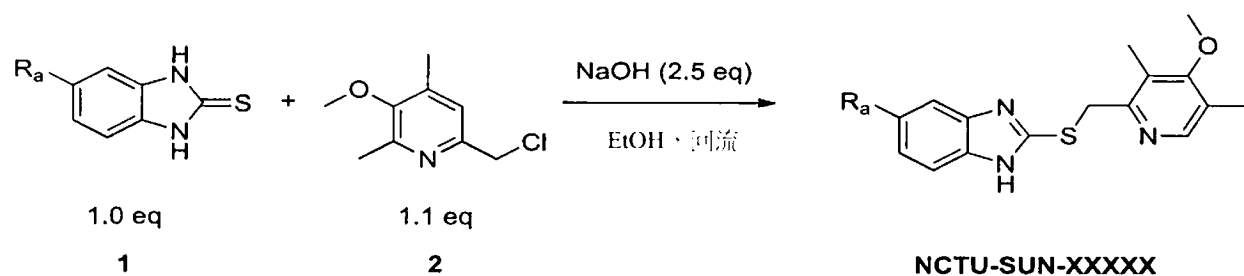
R_b = H、直鏈或具支鏈C1-15烷基、直鏈或具支鏈C2-15烯基、C1-3烷氧基-C1-15烷基、-T'-C3-10環烷基、-T'-C3-10環烯基、-T'-C6-10芳基或-T'-C5-10雜芳基

NCTU-SUN-12084之製備之合成方案及程序

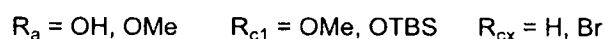
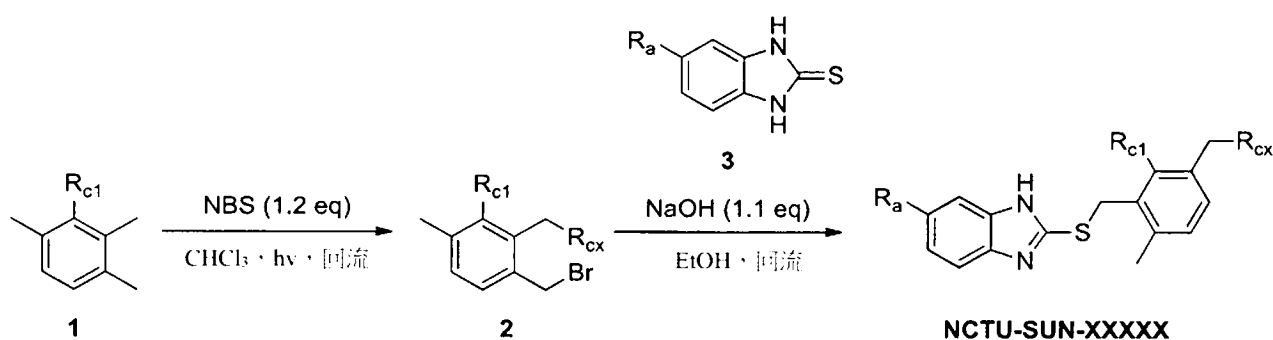


R₁= H、苄基或具支鏈C1-15烷基、苄基或具支鏈C2-15烯基、C1-3烷氧基-C1-15烷基、-T'-C3-10環烷基、-T'-C3-10環烯基、-T'-C6-10芳基或-T'-C5-10雜芳基

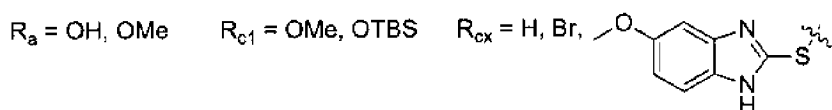
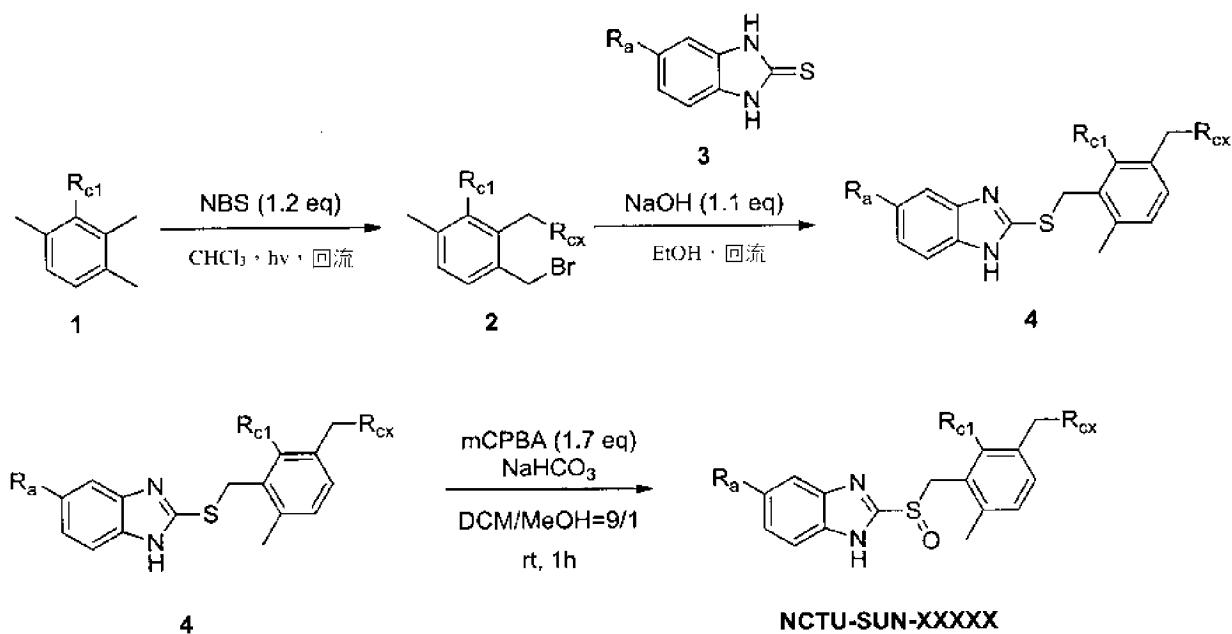
NCTU-SUN-12092系列之製備之合成方案及程序



NCTU-SUN-22138系列之製備之合成方案及程序



NCTU-SUN-22139之製備之合成方案及程序



應用

本發明之化合物可用於治療或預防任何疾病及/或病狀，其中調節D-絲胺酸及/或其氧化產物之含量對改善症狀有效。抑制酶可使得D-絲胺酸含量增加且毒性D-絲胺酸氧化產物之形成降低。因此，本發明提供治療或預防神經病症之方法及增強學習、記憶及/或認知之方法。本發明亦提供治療或預防由DAAO抑制介導之疾病之方法；該疾病較佳係精神分裂症及

情感性精神分裂症之症狀領域、抑鬱、妥瑞氏症候群、創傷後壓力病症(PTSD)、強迫行為病症(OCD)、痛覺缺失、與神經變性疾病相關之記憶及/或認知喪失或為神經變性疾病特徵之神經元功能喪失。在一些實施例中，精神分裂症及情感性精神分裂症之症狀領域包括負性、認知、抑鬱、正性及一般精神病理學症狀領域。在另一實施例中，與DAAO抑制相關之疾病係輕度認知損害(MCI)、阿茲海默氏病、帕金森氏病或精神分裂症。在一些實施例中，與DAAO抑制相關之疾病係疼痛、運動失調或抽搐。在一些實施例中，本發明之化合物可用於治療或預防與神經變性疾病相關之記憶及/或認知喪失(例如，阿茲海默氏病及精神分裂症)並預防為神經變性疾病特徵之神經元功能喪失。另外，提供治療或預防疼痛、運動失調及抽搐之方法。

在一些實施例中，本文中所闡述之化合物之有效量係在以下範圍內：約0.5 mg/kg體重至約20 g/kg、約1 mg/kg體重至約20 g/kg、約2 mg/kg體重至約20 g/kg、約4 mg/kg體重至約20 g/kg、約6 mg/kg體重至約20 g/kg、約8 mg/kg體重至約20 g/kg、約10 mg/kg體重至約20 g/kg、約12 mg/kg體重至約20 g/kg、約14 mg/kg體重至約20 g/kg、約16 mg/kg體重至約20 g/kg、約0.5 mg/kg體重至約15 g/kg、約0.5 mg/kg體重至約12 g/kg、約0.5 mg/kg體重至約10 g/kg、約0.5 mg/kg體重至約8 g/kg、約0.5 mg/kg體重至約6 g/kg、約2 mg/kg體重至約15 g/kg、約2 mg/kg體重至約12 g/kg、約2 mg/kg體重至約10 g/kg、約2 mg/kg體重至約7 g/kg、約2 mg/kg體重至約5 g/kg、約5 mg/kg體重至約15 g/kg或約5 mg/kg體重至約10 g/kg體重。

醫藥組合物

本發明之另一態樣提供醫藥組合物，其包含式I化合物(或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)及醫藥上可接受之載劑。術語「組合物」(如在醫藥組合物中)意欲涵蓋包含一或多種活性成分及構成載劑之一或多種惰性成分(醫藥上可接受之賦形劑)之產物，以及任何直接或間接自以下獲得之產物：任兩種或更多種成分之組合、複合或聚集，或一或多種成分之解離，或一或多種成分之其他類型之反應或相互作用。因此，本發明之醫藥組合物涵蓋藉由將式I化合物、其他活性成份及醫藥上可接受之賦形劑混合製得之任何組合物。

本發明之醫藥組合物包含作為活性成分之由式I表示之化合物(或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)、醫藥上可接受之載劑及視情況其他治療成分或佐劑。該等組合物包括適於經口、經直腸、局部及非經腸(包括皮下、肌內及靜脈內)投與之組合物，但在任何給定情形下，最適宜之途徑將取決於具體宿主及為此投與活性成分之病狀之性質及嚴重程度。醫藥組合物宜呈單位劑型且可藉由製藥業內熟知之任何方法來製備。

活性成分可呈固體劑型(例如膠囊、錠劑、糖錠劑、糖衣錠、顆粒及粉末)或以液體劑型(例如酏劑、糖漿、乳液、分散液及懸浮液)以經口方式投與。活性成分亦可呈無菌液體劑型(例如分散液、懸浮液或溶液)以非經腸方式投與。亦可採用其他劑型投與活性成分，如：用於局部投與之軟膏劑、霜劑、滴劑、經皮貼劑或粉末，如：用於投藥至眼部之眼用溶液或懸浮液形成物(即滴眼劑)，如：用於吸入或鼻內投與之氣溶膠噴霧或粉末組合物，或如：用於經直腸或經陰道投與之霜劑、軟膏劑、噴霧或栓劑。

對於局部施加，可將活性成分或其醫藥組合物調配成含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分之適宜軟膏劑。用於局部投與活性成分或

其醫藥組合物之載劑包括(但不限於)：礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟、糖(例如乳糖)及水。或者，可將醫藥組合物調配成含有懸浮或溶解於一或多種醫藥上可接受之載劑中之活性成分或其醫藥組合物之適宜洗劑或霜劑中。適宜載劑包括(但不限於)礦物油、去水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蠟、鯨蠟醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

端視欲治療之具體病狀、病症或疾病而定，活性成分或其醫藥組合物可與其他治療劑一起投藥。彼等其他藥劑可作為多劑量方案之一部分，由活性成分或其醫藥組合物依任一順序依序投藥(連續或間歇投與)。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與活性成分或其醫藥組合物混合在一起(同時或併行投與)。

對於經口投與，可用於本發明中之醫藥組合物可採取以下形式：溶液、懸浮液、錠劑、丸劑、膠囊、粉末、顆粒、半固體、持續釋放調配物、酏劑、氣溶膠及諸如此類。含有各種賦形劑(例如檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸鈣)之錠劑可連同各種崩解劑(例如澱粉(較佳地馬鈴薯或樹薯澱粉)及某些複雜矽酸鹽)一起、連同結合劑(例如聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖、明膠及阿拉伯膠)一起使用。另外，潤滑劑(例如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石)通常極可用於壓錠目的。亦採用相似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑；就此而言，較佳材料亦包括乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇。當期望經口投與水性懸浮液及/或酏劑時，可將本發明之活性成分或其醫藥組合物與各種甜味劑、矯味劑、著色劑、乳化劑及/或懸浮劑以及稀釋劑(例如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各種組合)組合。

如本文中所使用之術語「非經腸」係指包括靜脈內、肌內、腹膜內、胸骨內、皮下、髓內及關節內注射及輸注之投與模式。非經腸注射之醫藥組合物可包含醫藥上可接受之無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液以及在即將使用前重構成為無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。水性溶液尤其適於靜脈內、肌內、皮下及腹膜內注射目的。就此而言，所採用之無菌水性介質均可容易地藉由熟習此項技術者所熟知之標準技術獲得。適宜水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇及諸如此類)、羧甲基纖維素及其適宜混合物、植物油(例如橄欖油)及可注射之有機酯(例如油酸乙酯)。例如，可藉由使用諸如卵磷脂之包覆材料，藉由維持所需粒徑(在分散液之情形下)且藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。

可用於本發明中之醫藥組合物亦可含有佐劑，例如(但不限於)防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。微生物作用之預防可藉由納入各種抗細菌及抗真菌劑來確保，例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及諸如此類。亦可期望包括等滲劑，例如糖、氯化鈉及諸如此類。可藉由納入延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)達成可注射醫藥形式之延長吸收。

當採用鞘內或硬膜外途徑時，尤其可用藉由緩慢輸注之投與。業內已知可用於以規定速率遞送化合物之多種可植入或可體內安裝之幫浦。

除活性化合物以外，懸浮液亦可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇及去水山梨醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍膠以及其混合物。

出於經皮(例如，局部)投與之目的，製備在其他方面類似於上述非經腸溶液之稀的無菌水性或部分水性溶液(濃度通常為約0.1%至5%)。

可用於本發明中之醫藥組合物亦可藉由經鼻氣溶膠或吸入來投與。此等組合物可根據醫藥調配領域所熟知之技術來製備且可製備為鹽水溶液，其採用苯甲醇或其他適宜防腐劑、吸收促進劑(用於增強生物利用度)、氟碳化合物及/或其他習用增溶劑或分散劑。

用於經直腸或經陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將活性成分或其醫藥組合物與適宜無刺激性賦形劑或載劑(例如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在室溫下為固體但在體溫下為液體，且因此可在直腸或陰道腔內融化並釋放藥物。

其他醫藥上可接受之載劑包括(但不限於)無毒固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、囊封材料或任何類型之調配助劑，包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(例如人類血清白蛋白)、緩衝物質(例如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(例如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠質二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烷基吡咯啉酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、聚乙二醇及羊毛脂。

固體醫藥賦形劑包括(但不限於)澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、氯化鈉、脫脂乳粉及諸如此類。液體及半固體賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇及各種油，包括石油、動物油、植物油或合成來源之彼等，例如，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。較佳液體載劑、尤其可注射溶液包括水、鹽水、右旋糖水溶液及二醇。

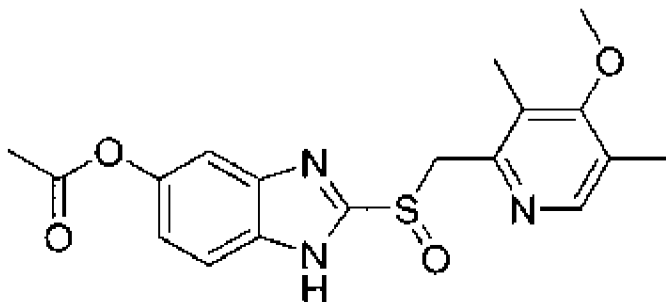
熟習此項技術者已知或鑒於本揭示內容將明瞭製備具有一定量之活

性成分之各種醫藥組合物之方法。其他適宜醫藥賦形劑及其調配物闡述於 Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin 編輯, Mack Publishing Company, 第19版, 1995年中。

據信, 無需進一步詳細闡述, 熟習此項技術者即可基於前文闡述最大程度地利用本發明。因此, 應將以下實例解釋為僅具有說明性且不以任何方式限制本發明之範圍。

實例

實例1-1 NCTU-SUN-21122 : (乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基酯)

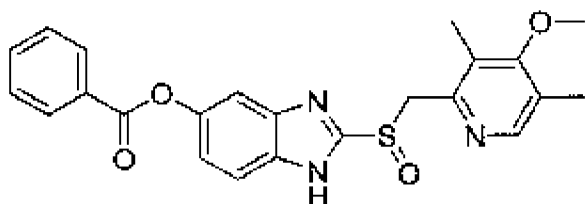


向RS-D7 (0.1 g, 0.30 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液添加NaOH (0.90 mmol), 並將反應混合物在氮中攪拌5-10分鐘。然後在0°C下(於冰浴中)添加乙醯氯(0.60 mmol)。攪拌5-10分鐘之後, 使反應升溫至室溫且再攪拌1小時。利用乙酸乙酯及純水萃取反應。使有機層經MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮以產生反應混合物。藉由矽膠管柱層析純化反應混合物以獲得純產物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)。

LRMS (ESI⁺) *m/z* : 374.1 (M+H)⁺。

實例1-2 NCTU-SUN-21124：(苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

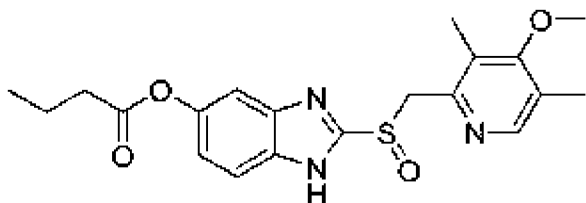


除乙醯氯由苄基氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 3H), 7.27 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 436.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-3 NCTU-SUN-26096：(丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)



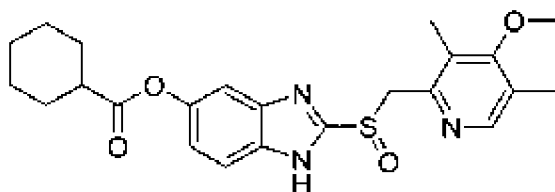
除乙醯氯由丁醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.77 (h, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 402.1 (M+H) $^+$ 。

實例1-4 NCTU-SUN-26097：(環己烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡

啞-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

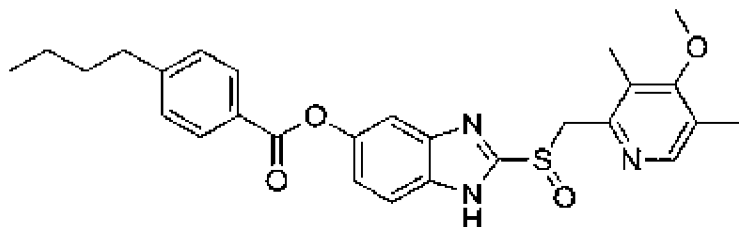


除乙醯氯由六氫苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.64 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.24 (s, 7H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.69 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 3H), 1.42 (q, $J = 11.8$ Hz, 2H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 442.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-5 NCTU-SUN-26098 : (4-丁基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啞-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)



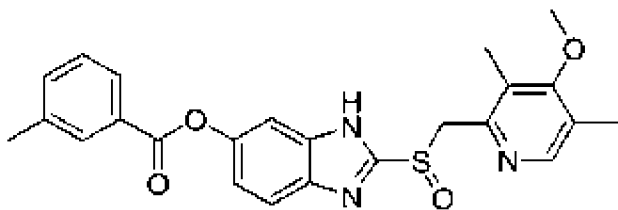
除乙醯氯由4-丁基苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 1.66 (q, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.47 - 1.28 (m, 3H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 492.1 (M+H) $^+$ 。

實例1-6 NCTU-SUN-21127 : (3-甲基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基

吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

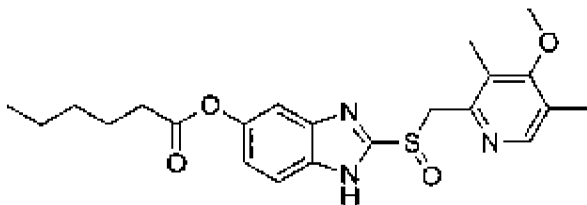


除乙醯氯由間甲基苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 450.1 (M+H) $^+$ 。

實例1-7 NCTU-SUN-27076：己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯



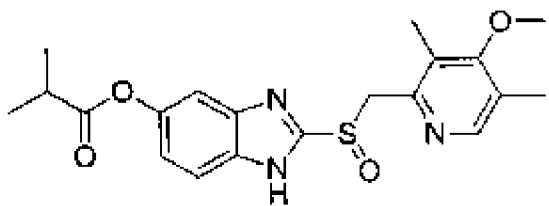
除乙醯氯由己醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.75 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.41 (h, J = 7.9, 7.5 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 430.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-8 NCTU-SUN-27077：異丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-

基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

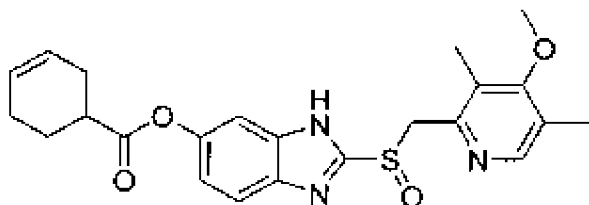


除乙醯氯由異丁醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 6H), 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 402.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-9 NCTU-SUN-27078 : (環己-3-烯-1-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)



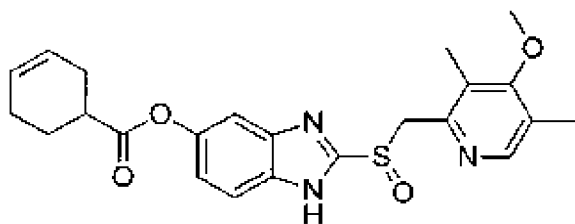
除乙醯氯由環己-3-烯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.78 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.96 - 2.80 (m, 2H), 2.54 - 2.30 (m, 3H), 2.22 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H), 1.95 - 1.72 (m, 2H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 440.1 (M+H) $^+$ 。

實例1-10 NCTU-SUN-27079 : 環己-3-烯甲酰胺2-(((4-甲氧基-3,5-二

甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

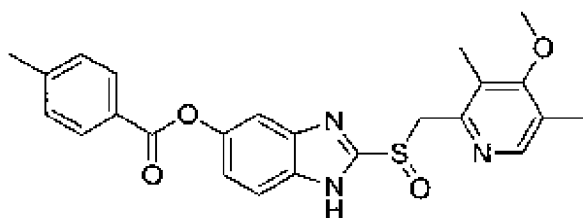


除乙醯氯由2-甲基苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.20 - 8.17 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 7.4, 3.4 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.26 (s, 4H), 2.25 (s, 4H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 450.1 (M+H) $^+$ 。

實例1-11 NCTU-SUN-28087 : (4-甲基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)



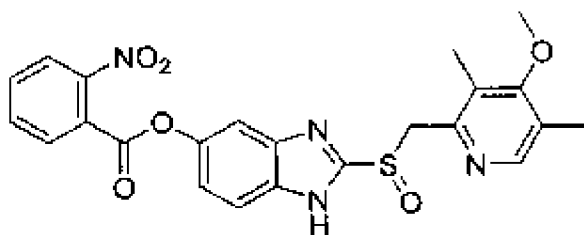
除乙醯氯由4-甲基苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 450.1 (M+H) $^+$ 。

實例1-12 NCTU-SUN-28091 : (2-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二

甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

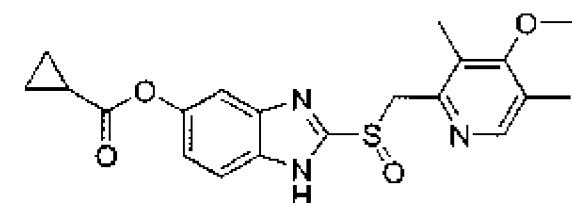


除乙醯氯由2-硝基苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.16 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H), 8.10 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.96 (td, $J = 7.5, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (td, $J = 7.8, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.75 (dd, $J = 13.7, 5.7\text{ Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.20 (s, 6H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 481.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-13 NCTU-SUN-28092 : (環丙烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲

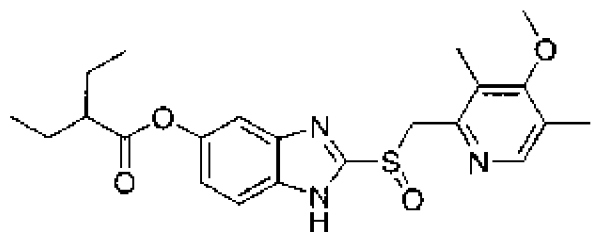


除乙醯氯由環丙烷甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.8, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 4.73 (dd, $J = 13.7, 2.5\text{ Hz}$, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.92 (dt, $J = 12.5, 6.3\text{ Hz}$, 1H), 1.08 (s, 2H), 1.06 (s, 2H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 400.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-14 NCTU-SUN-28093 : (2-乙基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

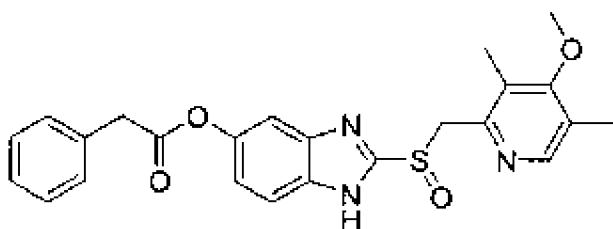


除乙醯氯由2-乙基丁醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 28.8, 13.7$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.51 (tt, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.74 (m, 4H), 1.04 (t, 7.5Hz, 6H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 430.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-15 NCTU-SUN-28094 : (2-苯基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

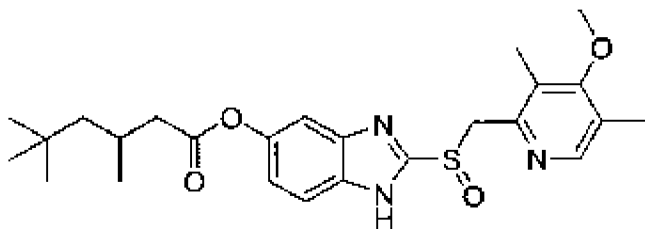


除乙醯氯由2-苯基乙醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 13.7, 19.2$ Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 450.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-16 **NCTU-SUN-28095** : (3,5,5-三甲基己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

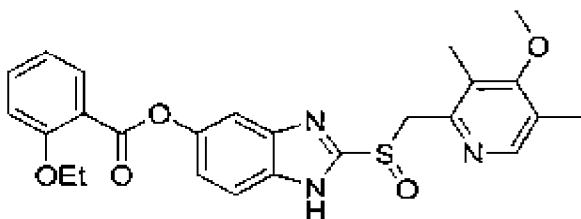


除乙醯氯由3,5,5-三甲基己醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 29.0, 13.7$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.61 (dd, $J = 15.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 15.0, 7.9$ Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.43 (dd, $J = 14.1, 4.0$ Hz, 1H), 1.23 (dd, $J = 14.1, 6.5$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 472.1 (M+H) $^+$ 。

實例1-17 **NCTU-SUN-28096** : (2-乙氧基苯甲酸2-(((5-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)



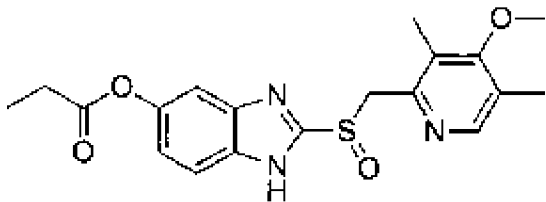
除乙醯氯由2-乙氧基苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.8, 1\text{H}$), 7.58 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.5, 1\text{H}$), 4.80 (dd, $J = 23.0, 13.7$ Hz, 2H), 4.19 (q, $J =$

7.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

LRMS (ESI⁺) m/z : 480.1 (M+H)⁺。

實例1-18 NCTU-SUN-21123 : (丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

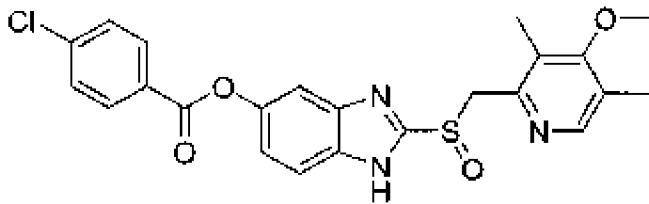


除乙醯氯由丙醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 388.2 (M+H)⁺。

實例1-19 NCTU-SUN-21125 : (4-氯苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

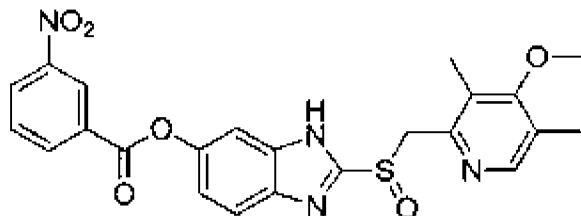


除乙醯氯由4-氯苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.33 - 8.12 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 0H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 0H), 4.74 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.25 (d, $J = 6.00$ Hz, 2H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 470.2 (M+H)⁺。

實例1-20 NCTU-SUN-21126 : (3-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基酯)

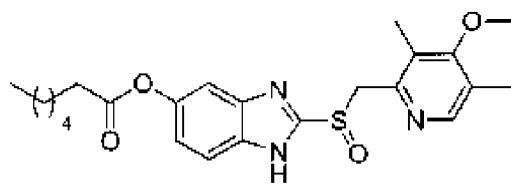


除乙醯氯由3-硝基苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 - 8.56 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 481.2 (M+H)⁺。

實例1-21 NCTU-SUN-21128 : 庚酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基酯

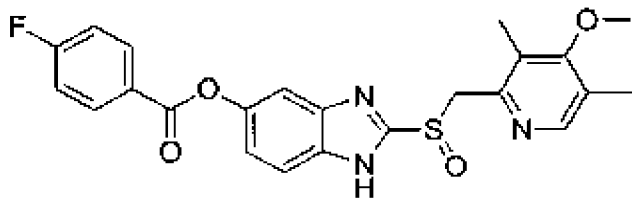


除乙醯氯由庚醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.81 - 1.68 (m, 3H), 1.53 - 1.25 (m, 8H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 444.3 (M+H)⁺。

實例1-22 NCTU-SUN-21129 : (4-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

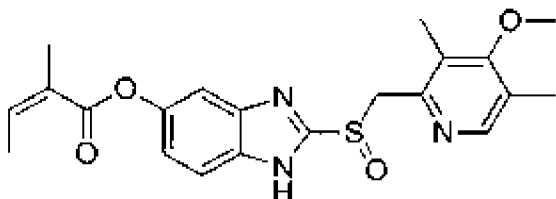


除乙醯氯由4-氟苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.30 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 454.1 (M+H)⁺。

實例1-23 NCTU-SUN-21130 : ((*Z*)-2-甲基丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

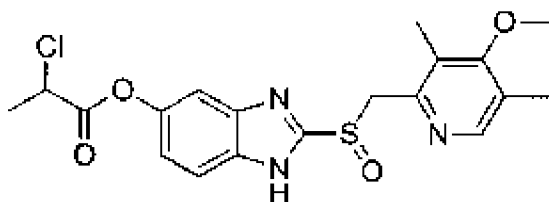


除乙醯氯由(*Z*)-2-甲基丁-2-烯醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.01 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (d, J = 2.6 Hz, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 414.2 (M+H)⁺。

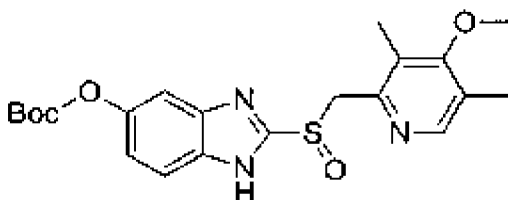
實例1-24 NCTU-SUN-21131 : (2-氯丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-

2-(基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

除乙醯氯由2-氯丙醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.71 (s, 4H), 2.22 (s, 6H), 1.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 422.1 (M+H) $^+$ 。

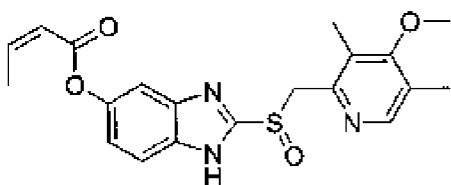
實例1-25 NCTU-SUN-21132：碳酸 (2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)酯第三丁基酯

除乙醯氯由氯甲酸第三丁基酯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.9$, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.54 (s, 9H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 432.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-26 NCTU-SUN-12124：((Z)-丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)酯)

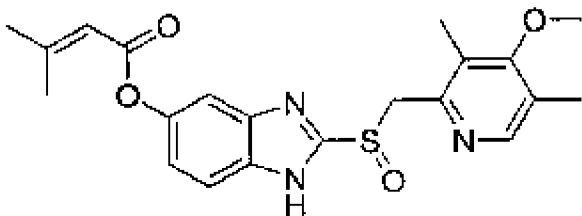


除乙醯氯由(Z)-丁-2-烯醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 2.2, 0.4$ Hz, 1H), 7.19 (dq, $J = 15.5, 6.9$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.13 (dq, $J = 15.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.76 - 4.67 (q, $J = 13.6, 2H$), 3.74 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 400.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-27 **NCTU-SUN-12125** : (3-甲基丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)



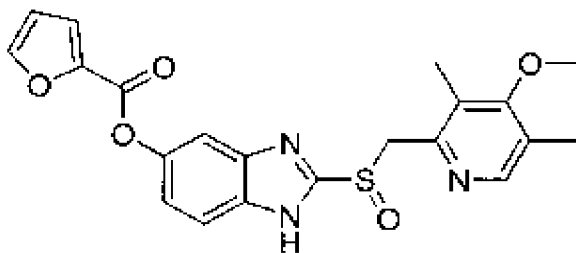
除乙醯氯由3-甲基丁-2-烯醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.98 (dt, $J = 2.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.02 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 414.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-28 **NCTU-SUN-12122** : (呋喃-2-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲

基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

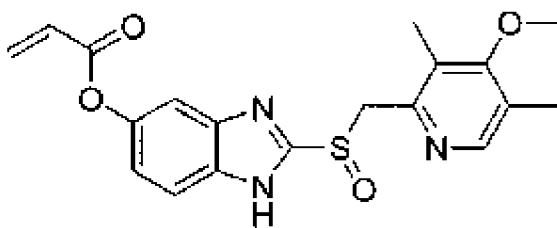


除乙醯氯由呋喃-2-甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 3.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.74 (q, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 426.1 (M+H) $^+$ 。

實例1-29 NCTU-SUN-12123：(丙烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)



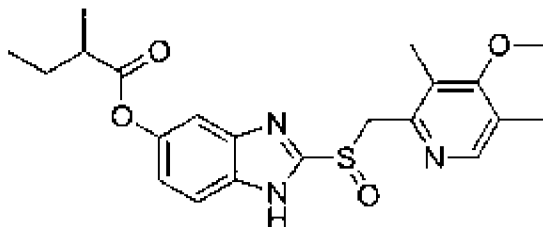
除乙醯氯由丙烯酸醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 17.3, 10.4$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.73 (q, $J = 13.6$, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.24 (s,

3H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 386.1 (M+H)⁺。

實例1-30 NCTU-SUN-12127 : (2-甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

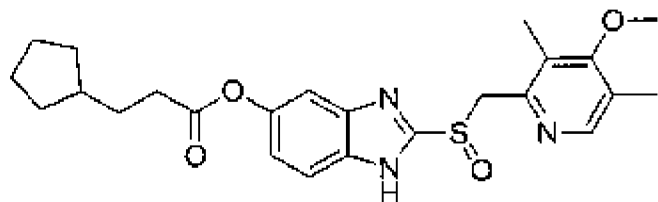


除乙醯氯由2-甲基丁醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 4.80 - 4.68 (q, J = 13.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 416.1 (M+H)⁺。

實例1-31 NCTU-SUN-12128 : (3-環戊基丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)



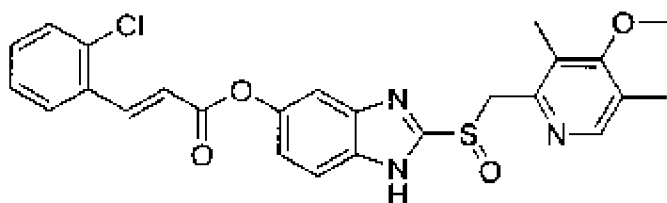
除乙醯氯由環戊烷甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.78 - 4.66

(q, $J = 13.6$, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.94 - 1.81 (m, 3H), 1.77 (dd, $J = 14.9$, 7.4 Hz, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 5H), 1.23 - 1.13 (m, 2H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 456.1 (M+H)⁺。

實例1-32 **NCTU-SUN-12129** : ((E)-3-(2-氯苯基)丙烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基酯)

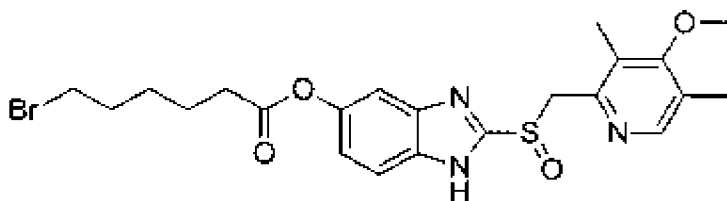


除乙醯氯由2-氯苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.26 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 8.7$, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.81 - 4.70 (q, $J = 13.6$, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 496.0 (M+H)⁺。

實例1-33 **NCTU-SUN-12130** : (6-溴己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基酯)

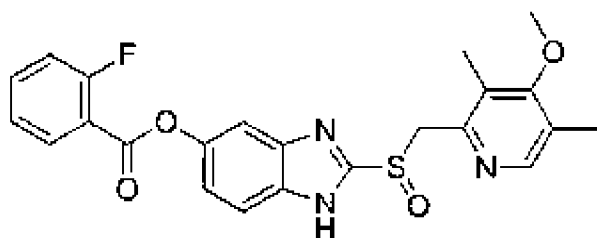


除乙醯氯由6-溴己醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.77 - 4.68 (q, $J = 13.6$, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.35 (s, 6H) 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 508.1 (M+H) $^+$ 。

實例1-34 **NCTU-SUN-11021** : (2-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

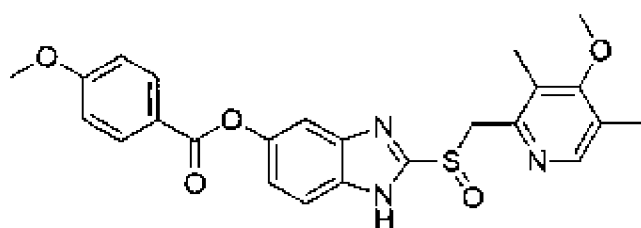


除乙醯氯由2-氟苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.24 - 8.13 (m, 2H), 7.78 (dddd, $J = 8.4, 7.4, 4.9, 1.8$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 454.1 (M+H) $^+$ 。

實例1-35 **NCTU-SUN-11020** : (4-甲氧基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

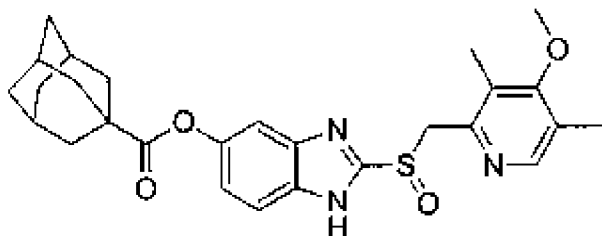


除乙醯氯由4-甲氧基苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.76-7.84 (m, 3H), 7.74 (dd, J = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.2, 0.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 466.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-36 **NCTU-SUN-11022** : ((3r,5r,7r)-金剛烷-1-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

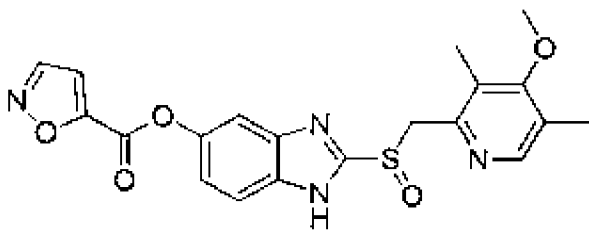


除乙醯氯由金剛烷-1-甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 15H)

LRMS (ESI $^+$) m/z : 494.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-37 **NCTU-SUN-11023** : (異噁唑-5-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

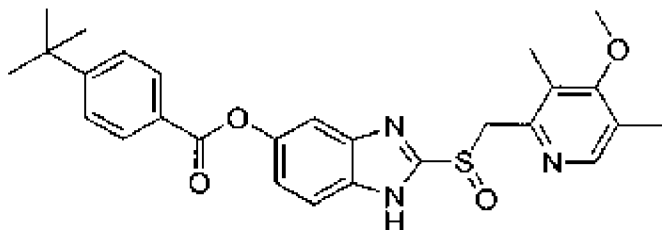


除乙醯氯由異噁唑-5-甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.76 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.86 - 4.72 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 427.0 (M+H) $^+$ 。

實例1-38 **NCTU-SUN-11030** : (4-(第三丁基)苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

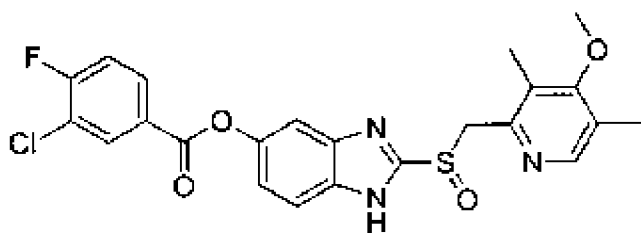


除乙醯氯由4-(第三丁基)苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H) 7.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 492.1 (M+H) $^+$ 。

實例1-39 **NCTU-SUN-11031** : (3-氯-4-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

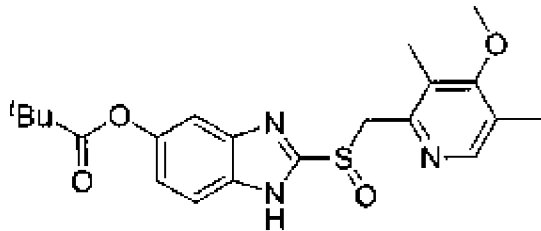


除乙醯氯由4-氯-3-氟苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.34 (dd, $J = 7.2, 2.2$ Hz, 1H), 8.24 (ddd, $J = 8.7, 4.7, 2.2$ Hz, 1H), 8.18 (t, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 2.3, 0.6$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 488.0 (M+H) $^+$ 。

實例1-40 **NCTU-SUN-25015** : (新戊酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)



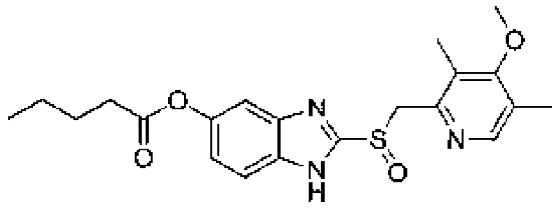
除乙醯氯由新戊醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H), 1.37 (s, 9H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 416.1 (M+H) $^+$ 。

實例1-41 **NCTU-SUN-25016** : (戊酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-

2-(基)甲基)亞磺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

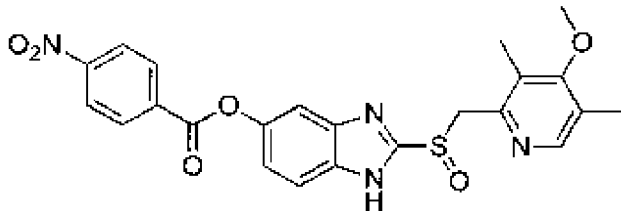


除乙醯氯由戊醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.96 - 4.55 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.21 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H), 1.83 - 1.64 (m, 2H), 1.46 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 416.1 (M+H) $^+$ 。

實例1-42 NCTU-SUN-25017 : (4-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)



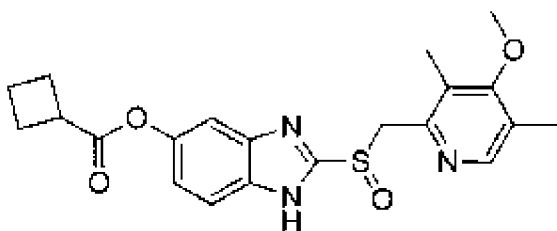
除乙醯氯由4-硝基苯甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 4H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 481.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-43 NCTU-SUN-25027 : (環丁烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲

基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

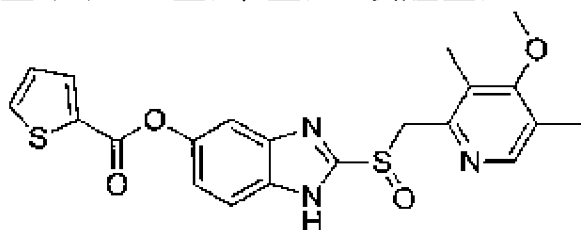


除乙醯氯由環丁烷甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.39 (dt, $J = 29.5, 9.1$ Hz, 4H), 2.24 (d, $J = 2.9$ Hz, 5H), 2.05 (m, $J = 2.4$ Hz, 2H)。

LRMS (ESI $^+$) m/z : 414.2 (M+H) $^+$ 。

實例1-44 NCTU-SUN-25028 : (噻吩-2-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

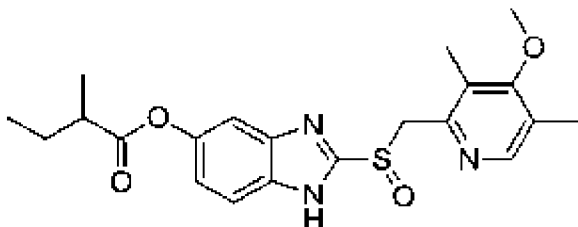


除乙醯氯由噻吩-2-甲醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 3.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 2.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 6H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 442.2 (M+H)⁺。

實例1-45 **NCTU-SUN-25029** : (2-甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

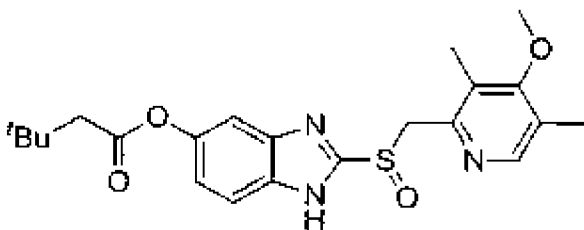


除乙醯氯由2-甲基丁醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.7, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.76 - 4.52 (m, 2H), 3.74 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.69 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.92 - 1.75 (m, 1H), 1.65 (dddd, J = 13.7, 7.4, 6.3, 1.1 Hz, 1H), 1.29 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 3H), 1.04 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 3H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 416.1 (M+H)⁺。

實例1-46 **NCTU-SUN-25030** : (3,3-二甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)



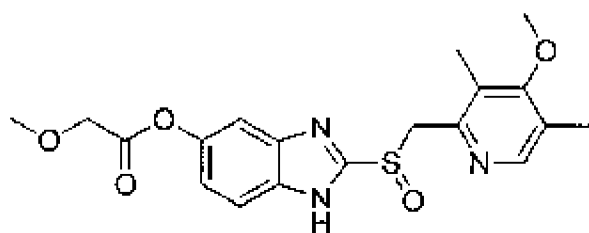
除乙醯氯由3,3-二甲基丁醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H),

4.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.24 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H), 1.15 (s, 9H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 430.1 (M+H)⁺。

實例1-47 **NCTU-SUN-25031** : (2-甲氧基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基酯)

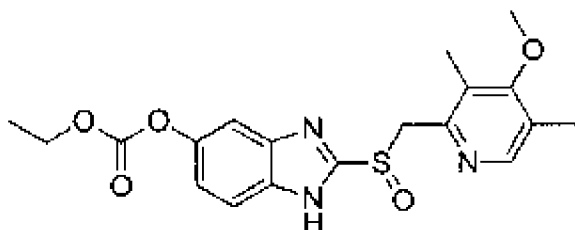


除乙醯氯由2-甲氧基乙醯氯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 2.24 (d, $J = 2.5$ Hz, 6H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 404.0 (M+H)⁺。

實例1-48 **NCTU-SUN-25032** (碳酸(2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)酯乙基酯)



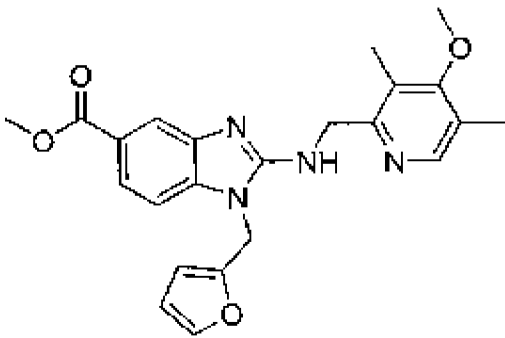
除乙醯氯由氯甲酸乙基酯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J =$

2.6 Hz, 2H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.23 (s, 7H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H)。

LRMS (ESI⁺) m/z : 404.0 (M+H)⁺。

實例2-1 26065 : 1-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯



向4-氟-3-硝基苯甲酸**1** (5.0 g, 27.0 mmol)於無水MeOH (30 mL)中之溶液添加H₂SO₄ (5 mL, 0.3 M)，並將反應混合物加熱至回流持續12 h。將溶劑在減壓下去除，將粗製反應混合物溶解於EtOAc (150 mL)中，利用飽和NaHCO₃ (20 mL × 2)、水(10 mL × 2)及鹽水(10 mL)洗滌。使EtOAc層經無水MgSO₄乾燥並蒸發，獲得呈白色固體之4-氟-3-硝基苯甲酸甲基酯**2** (95%)。

將於無水CH₂Cl₂ (50 mL)中之化合物**2** (2.0 g, 10.2 mmol)及2-胺基甲基呋喃(3當量)在室溫下攪拌2 h。反應完成後，將溶劑去除並藉由急速管柱層析純化粗產物以得到硝基苯甲酸酯**3** (90%)。

向化合物**3** (2.0 g, 4.8 mmol)於無水MeOH (100 mL)中之溶液添加鋅塵(15當量，71.4 mmol)及甲酸銨(7.5當量，35.7 mmol)，並將所得反應混合物在室溫下攪拌30 min。在反應完成後，藉助矽藻土床過濾Zn塵，蒸發濾液並將產物溶解於CH₂Cl₂ (100 mL)中。將沈澱之甲酸銨過濾出並將溶劑蒸發以提供化合物**4** (92%)。

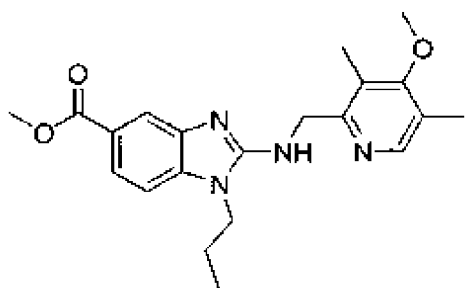
使用DCM溶解化合物**4** (1.0 g, 4.0 mmol)，然後添加1.2當量CNBr以在室溫下反應。8小時之後可利用DCM及水萃取混合物。將溶劑去除並藉由急速管柱層析純化粗產物以得到**5** (60%)。

向2-胺基-1-(呋喃-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯**5** (0.05 g, 0.18 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (0.0497 g, 0.36 mmol)及KI (0.0089 g, 0.054 mmol)，之後添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶**6** (0.041 g, 0.22 mmol)，並使反應混合物回流6小時。6 h之後，將溶劑蒸發，並將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)稀釋且用EtOAc (3* 10 mL)萃取。

將合併之有機相用飽和鹽水(30 mL)洗滌。藉由矽膠管柱層析使用8%甲醇/ EtOAc純化粗產物，獲得0.053 g呈白色固體之純產物**NCTU-SUN-26065** (71%)。

¹H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 8.34 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz，氯仿-*d*) δ 166.75, 153.88, 142.73, 133.38, 128.36, 124.86, 124.00, 110.60, 109.61, 109.04, 108.26, 77.22, 61.46, 52.24, 38.50, 31.90, 29.67, 29.33, 22.66, 14.64, 14.09, 11.39; LRMS (ESI+): *m/z* 422.3 (M+H)⁺。

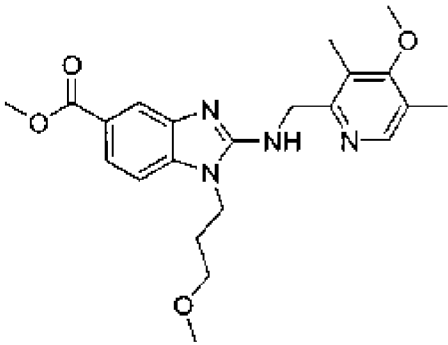
實例2-2 21098 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯



除胺由丙-1-胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 13.8$ Hz, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, 甲醇- d_4) δ 164.54, 148.32, 134.44, 126.25, 124.69, 124.43, 109.95, 108.43, 59.29, 51.27, 45.10, 43.91, 29.31, 20.86, 11.90, 9.78, 9.16; LRMS (ESI+): m/z 383.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例2-3 21103：2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

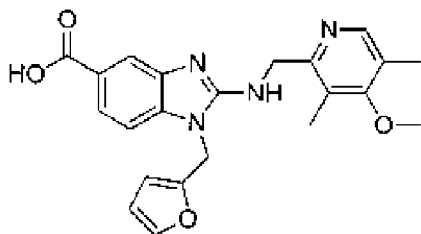


除胺由3-甲氧基丙-1-胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.10 (s, 1H), 7.90 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (dt, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.58

(d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 3.73 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 3.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 2.19 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 6H), 1.96 (p, $J = 6.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, 甲醇- d_4) δ 167.93, 164.20, 155.50, 153.88, 147.84, 141.23, 138.15, 125.49, 124.19, 122.68, 121.59, 116.14, 106.85, 68.04, 59.16, 57.48, 50.95, 45.26, 38.49, 28.17, 11.97, 9.08; LRMS (ESI+): m/z 413.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例2-4 26070：1-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



向4-氟-3-硝基苯甲酸**1** (5.0 g, 27.0 mmol)於無水MeOH (30 mL)中之溶液添加 H_2SO_4 (5 mL, 0.3 M)，並將反應混合物加熱至回流持續12 h。將溶劑在減壓下去除，將粗製反應混合物溶解於EtOAc (150 mL)中，利用飽和 NaHCO_3 (20 mL $\times$ 2)、水(10 mL $\times$ 2)及鹽水(10 mL)洗滌。使EtOAc層經無水 MgSO_4 乾燥並蒸發，獲得呈白色固體之4-氟-3-硝基苯甲酸甲基酯**2** (95%)。

將於無水 CH_2Cl_2 (50 mL)中之化合物**2** (2.0 g, 10.2 mmol)及呋喃-2-基甲胺(3當量)在室溫下攪拌2 h。反應完成後，將溶劑去除並藉由急速管柱層析純化粗產物以得到硝基苯甲酸酯**3** (90%)。

向化合物**3** (2.0 g, 4.8 mmol)於無水MeOH (100 mL)中之溶液添加鋅塵(15當量, 71.4 mmol)及甲酸銨(7.5當量, 35.7 mmol)，並將所得反應混合物在室溫下攪拌30 min。在反應完成後，藉助矽藻土床過濾Zn塵，

蒸發濾液並將產物溶解於CH₂Cl₂ (100 mL)中。將沈澱之甲酸銨過濾出並將溶劑蒸發以提供化合物**4** (92%)。

使用DCM溶解化合物**4** (1.0 g, 4.0 mmol)，然後添加1.2當量CNBr以在室溫下反應。8小時之後可利用DCM及水萃取混合物。將溶劑去除並藉由急速管柱層析純化粗產物以得到**5** (60%)。

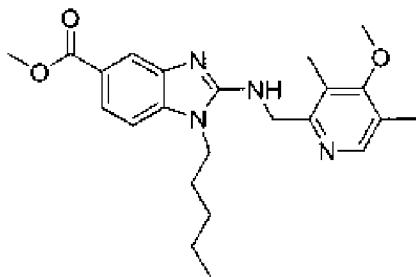
向2-胺基-1-(呋喃-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯**5** (0.05 g, 0.18 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (0.0497 g, 0.36 mmol)及KI (0.0089 g, 0.054 mmol)，之後添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶**6** (0.041 g, 0.22 mmol)，並使反應混合物回流6小時。6 h之後，將溶劑蒸發，並將反應混合物用飽和 NaHCO₃水溶液(10 mL)稀釋且用EtOAc (3* 10 mL)萃取。將合併之有機相用飽和鹽水(30 mL)洗滌。藉由矽膠管柱層析使用8%甲醇/ EtOAc純化粗產物，獲得1-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯**7**。

且在回流條件下向1-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯**7** (0.053g, 0.126 mmol)於EtOH/H₂O (1/1, 3mL)中之溶液添加NaOH (0.0251 g, 0.63 mmol)。1 h之後，將溶劑蒸發，並將反應混合物用飽和HCl水溶液(10 mL)稀釋且用EtOAc (3* 10 mL)萃取。將合併之有機相用飽和鹽水(10 mL)洗滌。藉由矽膠管柱層析使用20%甲醇/ EtOAc純化粗產物，獲得0.030 g呈白色固體之純產物(65%)。

LRMS (ESI+) : m/z 407.2 (M+H)⁺。

實例2-5 26066 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-戊

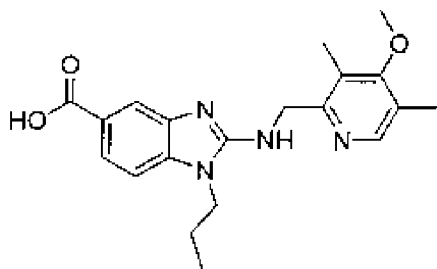
基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯



除胺由戊-1-胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.44 - 1.29 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); LRMS (ESI+): m/z 411.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例2-6 21102：2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

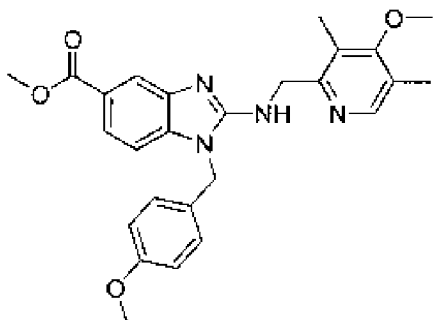


除胺由丙-1-胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-4中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 150.03,

148.40 , 130.63 , 126.40 , 125.74 , 111.55 , 109.87 , 59.38 , 45.34 , 44.56 , 20.95 , 11.93 , 9.68 , 9.17 ; LRMS (ESI+) : m/z 369.2 ($M+H$)⁺ 。

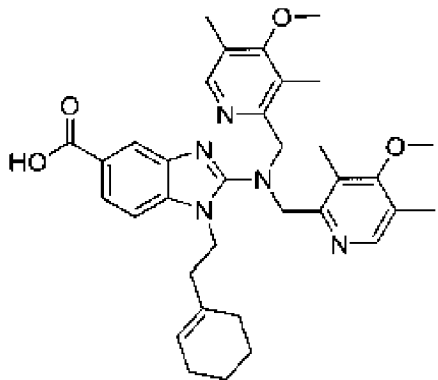
實例2-7 26071 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯



除胺由(4-甲氧基苄基)甲胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz , 甲醇-*d*₄) δ 8.02 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ; LRMS (ESI+) : m/z 461.2 ($M+H$)⁺ 。

實例2-8 21105 : 2-(雙((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

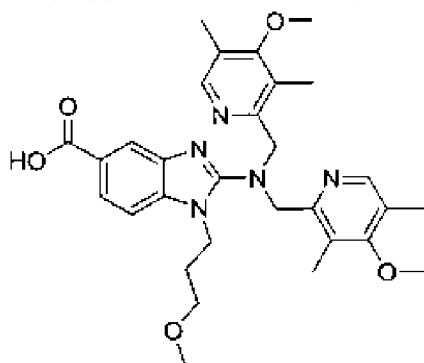


除胺由2-(環己-1-烯-1-基)乙胺代替以外，其他反應物及製備步驟均

與實例2-4中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.77 (s, 4H), 4.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 6H), 2.29 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.18 (d, $J = 21.8$ Hz, 12H), 1.76 (s, 4H), 1.49 - 1.36 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, 甲醇- d_4) δ 156.95, 145.93, 139.17, 131.88, 130.28, 125.53, 118.06, 117.75, 117.05, 115.18, 114.79, 110.01, 100.70, 51.25, 46.58, 35.22, 28.52, 19.80, 16.65, 14.33, 13.64, 3.99, 1.48; LRMS (ESI+): m/z 584.3 (M+H) $^+$ 。

實例2-9 21104：2-(雙((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

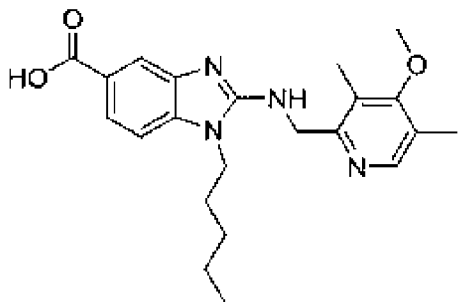


除胺由3-甲氧基丙-1-胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-4中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 4.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.20 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 2.05 (s, 6H), 1.94 - 1.88 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 168.52, 163.68, 158.90, 155.26, 148.49, 141.33, 125.19, 125.04, 124.05, 122.18, 118.11, 109.15, 69.30, 60.07,

58.30 , 54.87 , 41.74 , 29.10 , 13.24 , 10.68 ; LRMS (ESI+) : m/z 548.3 (M+H)⁺ 。

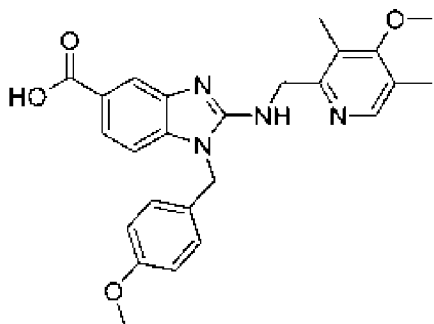
實例2-10 26076 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-戊基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



除胺由戊-1-胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-4中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.30 (dq, *J* = 6.7, 3.3 Hz, 4H), 0.90 - 0.73 (m, 3H) ; LRMS (ESI+) : m/z 397.2 (M+H)⁺ 。

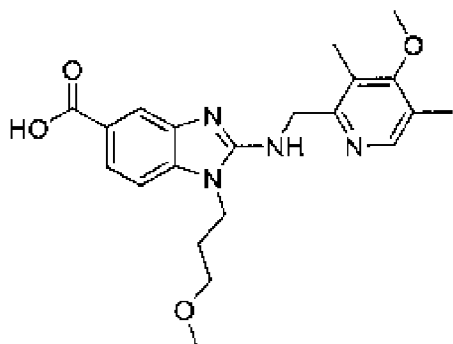
實例2-11 26077 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



除胺由(4-甲氧基苄基)甲胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-4中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

LRMS (ESI+) : m/z 447.2 (M+H)⁺。

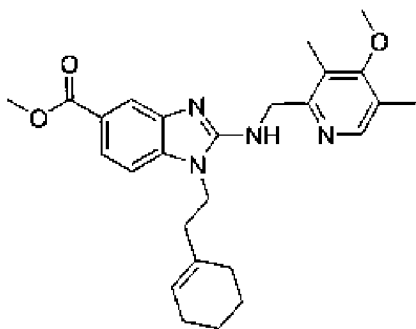
實例2-12 21115 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



除胺由3-甲氧基丙-1-胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-4中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.20 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.34 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 169.05, 152.95, 147.73, 136.45, 132.73, 127.94, 127.04, 126.46, 125.88, 114.80, 110.19, 69.41, 60.81, 58.69, 46.10, 41.07, 28.74, 13.36, 10.48; LRMS (ESI+) : m/z 399.2 (M+H)⁺。

實例2-13 21116 : 1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

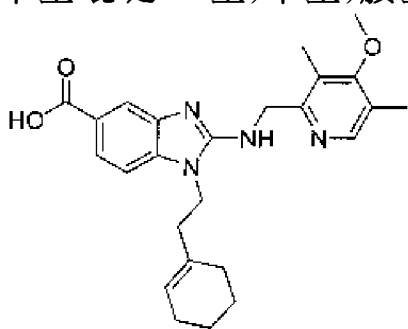


除胺由2-(環己-1-烯-1-基)乙胺代替以外，其他反應物及製備步驟均

與實例2-1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.70 (dt, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.33 (dt, $J = 4.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 4.17 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 3.79 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (h, $J = 1.8$ Hz, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.51 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.42 - 1.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, 丙酮- d_6) δ 167.29, 163.89, 155.45, 154.37, 148.06, 142.70, 138.71, 133.89, 125.06, 124.16, 123.65, 122.50, 120.86, 116.95, 107.03, 59.48, 50.95, 45.16, 41.27, 36.41, 29.18, 8.99, 28.79, 28.11, 24.91, 22.61, 21.81, 12.36, 9.35。

實例2-14 21117 : 1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

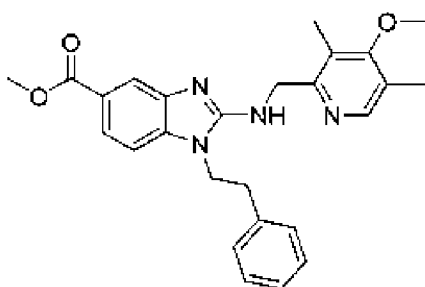


除胺由2-(環己-1-烯-1-基)乙胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-4中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.61 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.69 (s,

3H), 2.28 - 2.13 (m, 8H), 1.90 (s, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.38 (dq, $J = 31.9$, 5.4 Hz, 4H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168.24 , 155.18 , 155.12 , 147.74 , 141.57 , 137.88 , 133.55 , 124.39 , 123.56 , 123.09 , 123.01 , 120.32 , 115.84 , 106.77 , 59.43 , 45.42 , 40.30 , 35.64 , 27.52 , 24.33 , 21.97 , 21.29 , 12.55 , 9.85 。

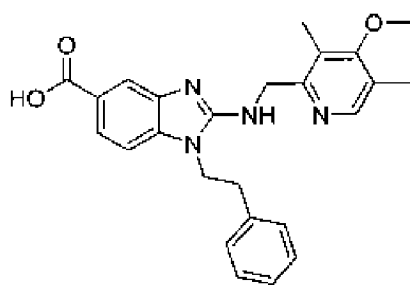
實例2-15 21118 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯



除胺由2-苯基乙胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz , 甲醇- d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.10 (dt, $J = 16.2$, 7.1 Hz, 5H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.57 (s, 3H), 4.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 25.8$ Hz, 6H), 3.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 6H) ; ^{13}C NMR (101 MHz , 甲醇- d_4) δ 169.48 , 165.74 , 156.92 , 155.57 , 149.24 , 142.52 , 139.50 , 139.30 , 130.05 , 129.59 , 127.73 , 127.01 , 125.84 , 123.98 , 122.90 , 117.45 , 108.52 , 60.62 , 52.38 , 49.85 , 46.69 , 44.97 , 40.00 , 39.79 , 39.58 , 39.37 , 39.16 , 35.62 , 13.36 , 10.56 ; LRMS (ESI+) : m/z 445.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

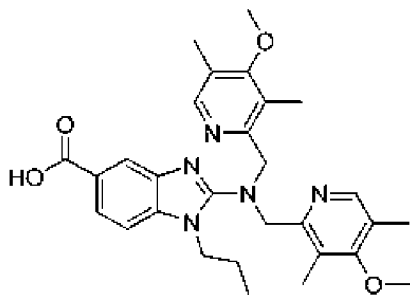
實例2-16 21119 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



除胺由2-苯基乙胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-4中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 6H), 4.73 (s, 2H), 4.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.29 (d, $J = 14.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, 甲醇- d_4) δ 169.15, 167.25, 153.40, 153.06, 148.02, 138.56, 136.34, 130.16, 129.70, 128.21, 128.04, 127.16, 126.66, 126.02, 114.72, 110.61, 61.03, 46.15, 45.80, 34.84, 13.58, 10.68。

實例2-17 21120 : 2-(雙((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

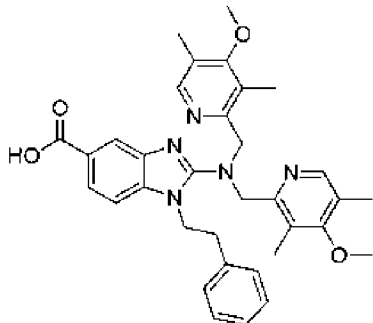


除胺由丙-1-胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-4中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.63 (s, 4H), 4.11 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.08 (d, $J = 17.4$ Hz, 12H),

1.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 0.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

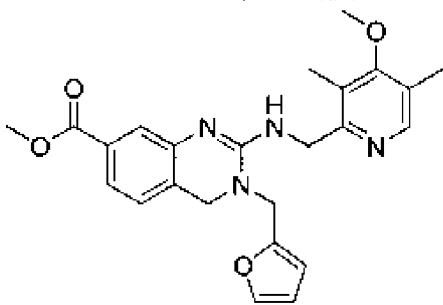
實例2-18 21121：2-(雙((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-苄基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



除胺由2-苄基乙胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例2-4中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 4.64 (s, 4H), 4.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.59 (s, 6H), 2.97 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.07 (d, $J = 11.5$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168.15, 163.34, 154.81, 148.03, 140.97, 138.79, 138.04, 128.79, 128.39, 126.52, 124.88, 124.76, 123.79, 122.04, 117.97, 109.35, 59.74, 55.15, 45.31, 34.51, 12.91, 10.42。

實例3-1 NCTU-SUN-26079：3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲酯



向 4-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸 **1** (5.0 g, 27.0 mmol) 於無水

MeOH/CH₂Cl₂ (3 mL: 30 mL)中之溶液添加DCC (1.2 當量)及DMAP (0.005 當量)，並將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將副產物DCU過濾出並藉由急速管柱層析純化粗製物，獲得呈灰白色固體之4-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸甲基酯**2** (76%)。

將於無水CH₂Cl₂ (50 mL)中之化合物**2** (4.0 g, 14.5 mmol)及2-胺基甲基呋喃(3當量)在室溫下攪拌48小時。在反應完成後，去除溶劑並藉由急速管柱層析純化粗產物以得到硝基苯甲酸酯**3** (82%)。

向化合物**3** (3.65 g, 11.9 mmol)於無水MeOH (100 mL)中之溶液添加SnCl₂·2H₂O (3.5 當量)，並使所得反應混合物回流10分鐘。在反應完成後，藉助矽藻土床過濾副產物並將濾液蒸發。使粗產物在1 N NaOH與乙酸乙酯之間分配。利用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取水層並使合併層經MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮以提供化合物**4** (87%)。

使用DCM溶解化合物**4** (1.0 g, 3.8 mmol)，然後添加1.2當量CNBr以在室溫下反應。8小時之後可利用DCM及水萃取混合物。將溶劑去除並藉由急速管柱層析純化粗產物以得到**5** (60%)。

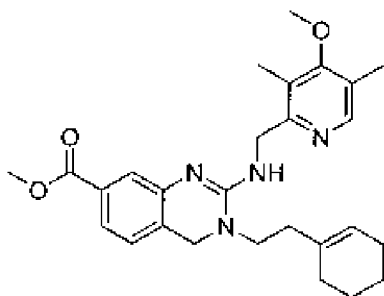
向2-胺基-3-(呋喃-2-基甲基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯**5** (0.3 g, 1.05mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (0.29g, 2.1 mmol)及KI (0.005 g, 0.03 mmol)，之後添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶**6** (0.722 g, 3.89 mmol)，並使反應混合物回流6小時。24小時之後，將溶劑蒸發，並將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)稀釋且用EtOAc (3* 30 mL)萃取。

將合併之有機相用飽和鹽水(30 mL)洗滌。藉由矽膠管柱層析使用8% 甲醇/ EtOAc純化粗產物，獲得0.43 g呈白色固體之純產物NCTU-

SUN-26079 (70%)。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); LRMS (ESI+): m/z 435.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

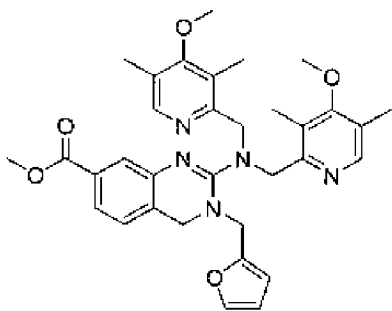
實例3-2 21106: 3-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯



除胺由2-(環己-1-烯-1-基)乙胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例3-1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 4H), 1.43 - 1.36 (m, 2H); LRMS (ESI+): m/z 314.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例3-3 26072: 2-(雙(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-(呋喃-2-基甲基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯

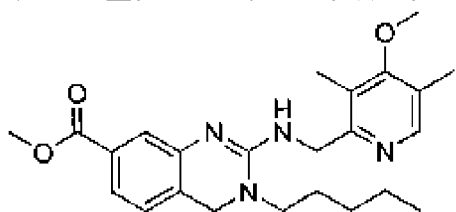


與實例3-1中所闡述相同，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.21 - 8.19 (m, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) ;

LRMS (ESI+) : m/z 584.31 ($M+H$) $^+$ 。

實例3-4 26091 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-戊基-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯

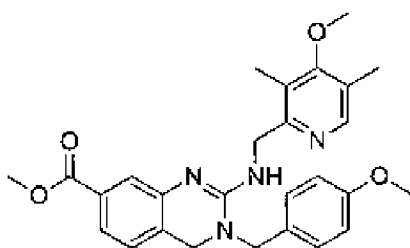


除胺由戊-1-胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例3-1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (p, J = 7.9 Hz, 2H), 1.37 (dp, J = 11.3, 7.1, 6.2 Hz, 4H), 0.96 - 0.83 (m, 3H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, 甲醇- d_4) δ 165.84 , 165.03 ,

155.04 , 152.00 , 148.85 , 137.27 , 130.52 , 128.00 , 126.46 , 125.87 , 125.64 , 124.60 , 116.16 , 59.47 , 51.56 , 50.90 , 50.56 , 47.94 , 28.23 , 26.36 , 22.07 , 12.93 , 12.02 , 9.51 ; LRMS (ESI+) : m/z 425.3 (M+H)⁺ 。

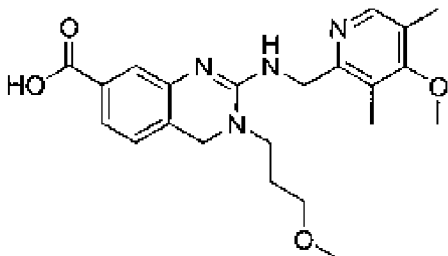
實例3-5 26092 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯



除胺由(4-甲氧基苄基)甲胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例3-1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

¹H NMR (400 MHz , 甲醇-*d*₄) δ 8.09 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) ; LRMS (ESI+) : m/z 475.3 (M+H)⁺ 。

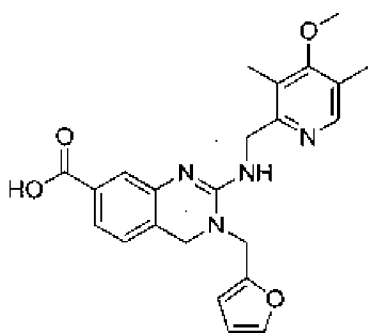
實例3-6 21110 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸



除胺由3-甲氧基丙-1-胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例3-7中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.84 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.51 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 6H), 1.29 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H); LRMS (ESI+): m/z 413.3 ($M+H$) $^+$ 。

實例3-7 26089：3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸



向 4-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸 **1** (5.0 g, 27.0 mmol) 於無水 MeOH/CH₂Cl₂ (3 mL: 30 mL) 中之溶液添加 DCC (1.2 當量) 及 DMAP (0.005 當量)，並將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。將副產物 DCU 過濾出並藉由急速管柱層析純化粗製物，獲得呈灰白色固體之 4-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸甲基酯 **2** (76%)。

將於無水 CH₂Cl₂ (50 mL) 中之化合物 **2** (4.0 g, 14.5 mmol) 及 2-胺基甲基呋喃 (3 當量) 在室溫下攪拌 48 小時。在反應完成後，去除溶劑並藉由急速管柱層析純化粗產物以得到硝基苯甲酸酯 **3** (82%)。

向化合物 **3** (3.65 g, 11.9 mmol) 於無水 MeOH (100 mL) 中之溶液添加 SnCl₂·2H₂O (3.5 當量)，並將所得反應混合物回流 10 min。在反應完成後，藉助矽藻土床過濾副產物並將濾液蒸發。使粗產物在 1 N NaOH 與乙酸乙酯之間分配。利用乙酸乙酯 (3 × 20 mL) 萃取水層並使合併層經

MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮以提供化合物**4** (87%)。

使用DCM溶解化合物**4** (1.0 g, 3.8 mmol)，然後添加1.2當量CNBr以在室溫下反應。8小時之後可利用DCM及水萃取混合物。將溶劑去除並藉由急速管柱層析純化粗產物以得到**5** (60%)。

向2-胺基-3-(呋喃-2-基甲基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯**5** (0.3 g, 1.05mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (0.29g, 2.1 mmol)及KI (0.005 g, 0.03 mmol)，之後添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶**6** (0.722 g, 3.89 mmol)，並使反應混合物回流6小時。24小時之後，將溶劑蒸發，並將反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)稀釋且用EtOAc (3* 30 mL)萃取。

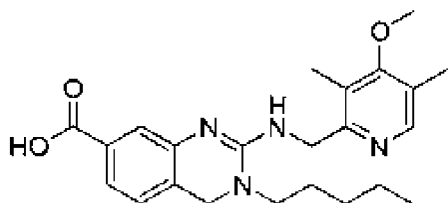
將合併之有機相用飽和鹽水(30 mL)洗滌。藉由矽膠管柱層析使用8%甲醇/ EtOAc純化粗產物以獲得3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯**7** 0.43 g (70%)。

且在回流條件下向3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯**7** (0.43g, 0.99 mmol)於EtOH/H₂O (1/1, 10mL)中之溶液添加NaOH (0.198 g, 4.95 mmol)。1小時之後，將溶劑蒸發，並將反應混合物用飽和HCl水溶液(30 mL)稀釋且用EtOAc (3* 30 mL)萃取。將合併之有機相用飽和鹽水(30 mL)洗滌。藉由矽膠管柱層析使用20%甲醇/ EtOAc純化粗產物，獲得0.27 g呈白色固體之純產物(65%)。

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),

6.57 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, 甲醇- d_4) δ 171.74, 164.87, 155.39, 151.73, 148.52, 147.49, 143.54, 138.56, 136.13, 126.27, 125.93, 124.64, 124.63, 116.56, 110.30, 109.86, 59.40, 50.46, 47.46, 46.94, 46.47, 11.97, 9.33; LRMS (ESI+): m/z 421.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

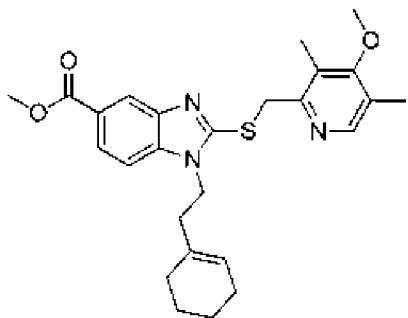
實例3-8 26090：2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-戊基-3,4-二氫喹啉-7-甲酸



除胺由戊-1-胺代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例3-7中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.03 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.43 (tt, $J = 5.7, 2.8$ Hz, 4H), 1.29 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 3H); ; LRMS (ESI+): m/z 411.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例4-1 NCTU-SUN-12082：1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯



向4-氟-3-硝基苯甲酸**1**之溶液添加 H_2SO_4 (5 mL, 0.3 M)，並將反應混合物加熱至回流。在減壓下去除溶劑，將粗製反應混合物溶解於EtOAc中。使EtOAc層經無水 MgSO_4 乾燥並蒸發，獲得呈白色固體之4-氟-3-硝基苯甲酸甲基酯**2**。

將化合物**2**及2-(環己-1-烯-1-基)乙胺在室溫下攪拌2小時。在反應完成後，去除溶劑，並純化粗產物以得到硝基苯甲酸酯**3**。

向化合物**3**之溶液添加鋅塵及甲酸銨，並在室溫下攪拌所得反應混合物。在反應完成後，過濾Zn塵並將濾液蒸發，且將產物溶解於 CH_2Cl_2 中。將沈澱之甲酸銨過濾出並將溶劑蒸發以提供化合物**4**。

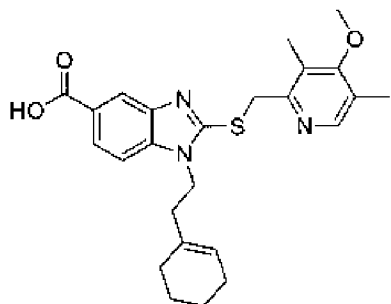
在 50°C 下向化合物**4**之經攪拌溶液添加於乙醇中之二硫化碳及KOH持續8小時。混合物可由乙酸中和並用EtOAc及水萃取。蒸發溶劑並純化粗產物以得到**5**。

向1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-硫酮-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯**5**之溶液添加 K_2CO_3 及KI，之後添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶**6**，並使反應混合物回流。將溶劑蒸發並將反應混合物稀釋且用EtOAc萃取。

將合併之有機相用飽和鹽水洗滌。純化粗產物，獲得0.053 g呈白色固體之純產物**NCTU-SUN-12082** (71%)。

^1H NMR (300 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.24 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.62 - 1.38 (m, 4H)。

實例4-2 12083 : 1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



向4-氟-3-硝基苯甲酸**1**之溶液添加 H_2SO_4 (5 mL, 0.3 M)，並將反應混合物加熱至回流。在減壓下去除溶劑，將粗製反應混合物溶解於EtOAc中。使EtOAc層經無水 MgSO_4 乾燥並蒸發，獲得呈白色固體之4-氟-3-硝基苯甲酸甲基酯**2**。

將化合物**2**及2-(環己-1-烯-1-基)乙胺在室溫下攪拌2 h。反應完成後，將溶劑去除並純化粗產物以得到硝基苯甲酸酯**3**。

向化合物**3**之溶液添加鋅塵及甲酸銨，並在室溫下攪拌所得反應混合物。在反應完成後，過濾Zn塵並將濾液蒸發，且將產物溶解於 CH_2Cl_2 中。將沈澱之甲酸銨過濾出並將溶劑蒸發以提供化合物**4**。

在 50°C 下向化合物**4**之經攪拌溶液添加於乙醇中之二硫化碳及KOH持續8小時。混合物可由乙酸中和並用EtOAc及水萃取。蒸發溶劑並純化粗產物以得到**5**。

向1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-硫酮-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯**5**之溶液添加 K_2CO_3 及KI，之後添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶**6**，並使反應混合物回流。將溶劑蒸發並將反應混合物稀釋且用EtOAc萃取。

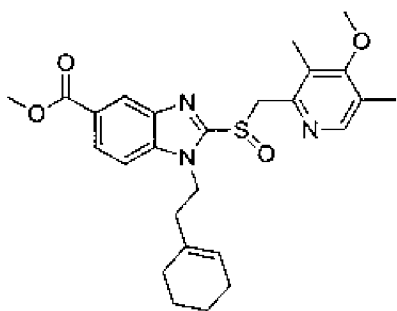
將合併之有機相用飽和鹽水洗滌。純化粗產物，獲得0.053 g 1-(2-

(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯**7** (71%)。

且在回流條件下向1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯**7** (0.053 g, 0.126 mmol)於EtOH/H₂O (1/1, 3 mL)中之溶液添加NaOH (0.0251 g, 0.63 mmol)。1小時之後，將溶劑蒸發，並將反應混合物用飽和HCl水溶液(10 mL)稀釋且用EtOAc (3* 10 mL)萃取。將合併之有機相用飽和鹽水(30 mL)洗滌。藉由矽膠管柱層析使用20%甲醇/ EtOAc純化粗產物，獲得0.030 g呈白色固體之純產物**NCTU-SUN-12083** (65%)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.44 - 2.31 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.62 - 1.39 (m, 4H)。

實例4-3 12084：1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯



向4-氟-3-硝基苯甲酸**1**之溶液添加H₂SO₄ (5 mL, 0.3 M)，並將反應混合物加熱至回流。在減壓下去除溶劑，將粗製反應混合物溶解於EtOAc中。使EtOAc層經無水MgSO₄乾燥並蒸發，獲得呈白色固體之4-氟-3-硝

基苯甲酸甲基酯**2**。

將化合物**2**及2-(環己-1-烯-1-基)乙胺在室溫下攪拌2小時。在反應完成後，去除溶劑，並純化粗產物以得到硝基苯甲酸酯**3**。

向化合物**3**之溶液添加鋅塵及甲酸銨，並在室溫下攪拌所得反應混合物。在反應完成後，過濾Zn塵並將濾液蒸發，且將產物溶解於CH₂Cl₂中。將沈澱之甲酸銨過濾出並將溶劑蒸發以提供化合物**4**。

在50°C下向化合物**4**之經攪拌溶液添加於乙醇中之二硫化碳及KOH持續8小時。混合物可由乙酸中和並用EtOAc及水萃取。蒸發溶劑並純化粗產物以得到**5**。

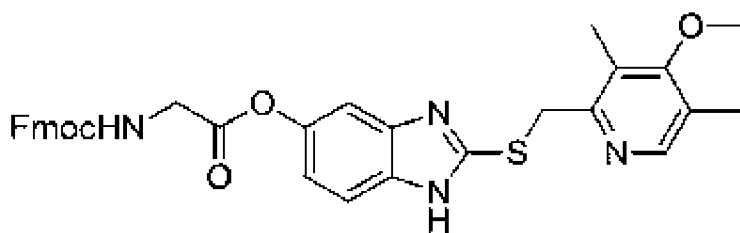
向1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-硫酮-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯**5**之溶液添加K₂CO₃及KI，之後添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶**6**，並使反應混合物回流。將溶劑蒸發並將反應混合物稀釋且用EtOAc萃取。

將合併之有機相用飽和鹽水洗滌。純化粗產物，獲得0.053 g 1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯**7** (71%)。

且於冰浴中向1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯**7** (0.053g, 0.0126 mmol)於DCM/ MeOH (9/1, 4.5 mL)中之溶液添加mCPBA (0.0058 g, 0.034 mmol)。然後，添加NaHCO₃ (0.0007 g, 0.0088 mmol)並移除冰浴。使粗製物在室溫下攪拌1小時。利用DCM (5 mL)洗滌反應混合物。將溶劑蒸發，且獲得0.030 g呈白色固體之純產物**NCTU-SUN-12084** (65%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.03 (q, J = 12.9 Hz, 3H), 4.59 - 4.35 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.58 - 4.36 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.49 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 - 1.78 (m, 4H), 1.51 (m, 4H)。

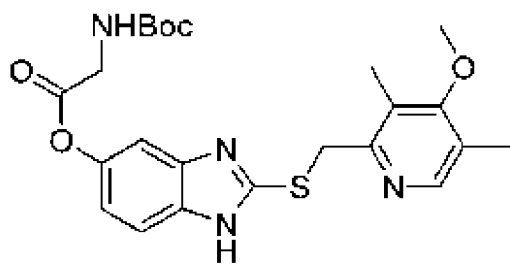
實例5-1 12092：(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘胺酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯



向2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)乙酸2-硫酮-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯**1** (0.08 g, 0.18 mmol)於乙醇(9 mL)中之溶液添加NaOH (0.079 g, 0.198 mmol)，之後添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶**2** (0.367 g, 0.198 mmol)，並使反應混合物回流1小時。一旦反應完成，則將溶劑蒸發並藉由矽膠管柱層析使用2% MeOH/DCM純化粗產物，獲得呈白色固體之純產物**NCTU-SUN-12092** (0.31 g, 54.5%)。

^1H NMR (300 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.14 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.36 - 4.21 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

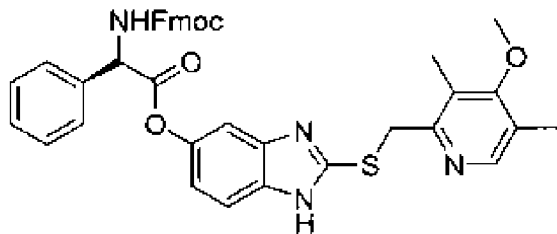
實例5-2 12093：(第三丁氧基羰基)甘胺酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯



除咪唑由2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙酸2-硫酮-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例5-1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.27 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.12 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

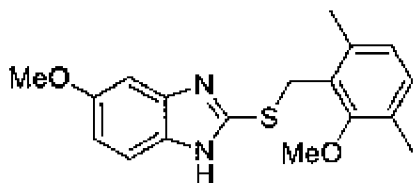
實例5-3 12094：(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-苯基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H苯并[d]-咪唑-5-基酯



除咪唑由(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-苯基乙酸2-硫酮-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯代替以外，其他反應物及製備步驟均與實例5-1中所闡述之彼等類似，得到標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 6H), 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.48 - 4.25 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

實例6-1 NCTU-SUN-22138：5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑

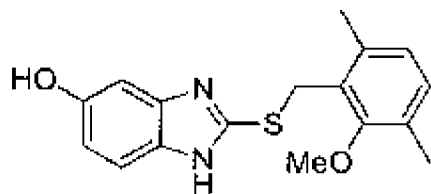


向2-甲氧基-1,3,4-三甲苯**1** (0.3 g, 2.00 mmol)於氯仿(30 mL)中之溶液添加NBS (0.177 g, 1.00 mmol)，且在光誘導反應中，兩個Philips "IR 250 W燈自反應燒瓶所放置之距離使得回流得以維持。一旦反應完成，則將溶劑蒸發並藉由矽膠管柱層析使用己烷純化粗產物以獲得溴化產物**2** (0.092 g, 20%)。

向溴化產物**2** (0.1 g, 0.43 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液添加NaOH (0.017 g, 0.43 mmol)，之後添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶**3** (0.071 g, 0.39 mmol)，並使反應混合物回流1小時。一旦反應完成，則將溶劑蒸發並藉由矽膠管柱層析使用2% MeOH/DCM純化粗產物以獲得NCTU-SUN-22138 (0.077 g, 60%)。

LRMS (ESI+) : m/z 329.2 (M+H)⁺

實例6-2 22141：2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-醇



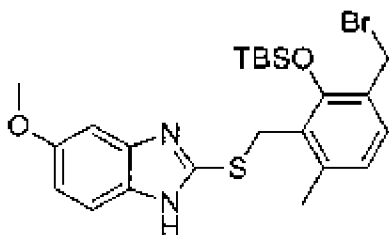
向2-甲氧基-1,3,4-三甲苯**1** (0.3 g, 2.00 mmol)於氯仿(30 mL)中之溶液添加NBS (0.177 g, 1.00 mmol)，且在光誘導反應中，兩個Philips "IR 250 W燈自反應燒瓶所放置之距離使得回流得以維持。一旦反應完成，則

將溶劑蒸發並藉由矽膠管柱層析使用己烷純化粗產物以獲得溴化產物**2** (0.092 g, 20%)。

向溴化產物**2** (0.1 g, 0.43 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液添加NaOH (0.017 g, 0.43 mmol)，之後添加2-(氯甲基)-4-羥基-3,5-二甲基吡啶**3** (0.071 g, 0.39 mmol)，並使反應混合物回流1小時。一旦反應完成，則將溶劑蒸發並藉由矽膠管柱層析使用2% MeOH/DCM純化粗產物以獲得NCTU-SUN-22138 (0.077 g, 60%)。

LRMS (ESI+) : m/z 315.1 (M+H)⁺

實例6-3 21133 : 2-((3-(溴甲基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-6-甲基苄基)硫基)-5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑



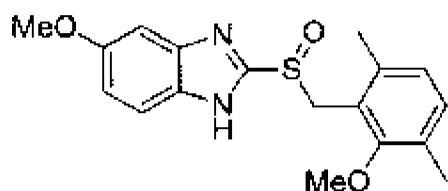
向第三丁基二甲基(2,3,6-三甲基苯氧基)矽烷**1** (1.2 g, 4.7 mmol)於氯仿(50 mL)中之溶液添加NBS (1.7 g, 9.5 mmol)，且在光誘導反應中，兩個Philips "IR 250 W燈自反應燒瓶所放置之距離使得回流得以維持。一旦反應完成，則將溶劑蒸發並藉由矽膠管柱層析使用己烷純化粗產物以獲得二溴化產物**2** (0.31 g, 20%)。

向二溴化產物**2** (0.3 g, 0.90 mmol)於乙醇(9 mL)中之溶液添加NaOH (0.036 g, 0.90 mmol)，之後添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶**3** (0.148 g, 0.82 mmol)，並使反應混合物回流1小時。一旦反應完成，則將溶劑蒸發並藉由矽膠管柱層析使用2% MeOH/DCM純化粗產物以獲得NCTU-SUN-21133 (0.23 g, 60%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 4H), 0.98 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

LRMS (ESI+) : m/z 507.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

實例6-4 22139:5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑



向2-甲氧基-1,3,4-三甲苯**1** (0.3 g, 2.00 mmol)於氯仿(30 mL)中之溶液添加NBS (0.177 g, 1.00 mmol)，且在光誘導反應中，兩個Philips "IR 250 W燈自反應燒瓶所放置之距離使得回流得以維持。一旦反應完成，則將溶劑蒸發並藉由矽膠管柱層析使用己烷純化粗產物以獲得溴化產物**2** (0.092 g, 20%)。

向溴化產物**2** (0.1 g, 0.43 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液添加NaOH (0.017 g, 0.43 mmol)，之後添加2-(氯甲基)-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶**3** (0.071 g, 0.39 mmol)，並使反應混合物回流1小時。一旦反應完成，則將溶劑蒸發並藉由矽膠管柱層析使用2% MeOH/DCM純化粗產物以獲得5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑**3** (0.077 g, 60%)。

且於冰浴中向5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑**3** (0.077g, 0.23 mmol)於DCM/ MeOH (9/1, 10 mL)中之溶液添加mCPBA (0.069g, 0.40 mmol)。然後，添加NaHCO₃ (0.013g, 0.16 mmol)，並移除冰浴。使粗製物在室溫下攪拌1 h。利用DCM (10 mL)洗

滌反應混合物。將溶劑蒸發，且獲得0.047 g呈白色固體之純產物(65%)。

LRMS (ESI+) : m/z 345.1 ($M+H$)⁺

實例11 DAAO酶分析

根據 Oguri 等人 (Oguri, S. , *Screening of d-amino acid oxidase inhibitor by a new multi-assay method. Food chemistry* **2007**, 100 (2), 616)之報導修改DAAO酶活性分析。藉由使用受質D-丙胺酸反應所產生之過氧化氫(H₂O₂)進一步與3-(4-羥基苯基)丙酸(HPPA)反應來量測DAAO活性。藉由H₂O₂及過氧化物酶氧化HPPA以變成螢光二聚體，該二聚體經量測以代表DAAO之活性。

對於豬腎DAO IC₅₀分析，於50 mM D-丙胺酸(溶解於0.2 M Tris-HCl緩衝液(pH 8.3)中)中製備DAO受質。將100 μ l D-丙胺酸溶液與4 μ l (於100%二甲亞砜(DMSO)中)下表中所顯示之不同濃度(範圍為48.83 μ M、97.66 μ M、195.31 μ M、390.63 μ M、781.25 μ M、1.56 mM、3.13 mM、6.25 mM、12.50 mM、25.00 mM及50.00 mM)之候選化合物混合，其中每一反應濃度中最終DMSO濃度為0.167%。於黑色96孔板中使10 μ l D-丙胺酸及候選化合物混合物與220 μ l反應混合母液(Reaction Master Mix)一起在37℃下培育5分鐘。反應混合母液含有110 μ l之5 U/mL豬腎DAO (Sigma-Aldrich, USA)溶液(用0.2 M Tris-HCl緩衝液, pH 8.3溶解)、1.1 mL之15 U/mL過氧化酶溶液(用0.2 M Tris-HCl緩衝液, pH 8.3溶解)、1.1 mL之20 mM HPPA溶液(用0.2 M Tris-HCl緩衝液, pH 8.3溶解)及22 ml之2 M Tris-HCl緩衝液(pH 8.3)用於110個反應分析。

螢光強度(Fs)係藉由320 nm下之輻照激發在405 nm下量測。DAO酶活性愈高，則螢光強度愈高。螢光抑制指標(Fi)係自以下方程式獲得：Fi

= (Fs- F_{藥物})/ (F_{DMSO})，其中螢光藥物空白(F_{藥物})係在藥物混合物溶液中量測(使用0.2 M Tris HCl緩衝液，pH 8.3，不含D-丙胺酸)。DMSO空白(F_{DMSO})係在100% DMSO溶液中量測。

儘管在D-胺基酸氧化酶分析中，由於FAD易於自全酶解離故反應混合物中通常包括FAD，但本發明方法係在無FAD之情形下實施。藉由使用使得DAAO活性抑制50%之抑制濃度(IC₅₀)來比較DAO抑制劑之抑制效應。IC₅₀值係藉由非線性回歸模型使用GraphPad Prism, 第5版(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA)來計算。本發明之候選化合物之DAO IC₅₀分析結果顯示於下表中。

ID	M.W.	pkDAO酶分析	
		IC50 (uM)	IC50 95%置信區間(uM)
CBIO	169.6	0.5827	0.5165至0.6573
RS-D7	331.39	1.1850	0.9970至1.408
12083	451.5811	366.6000	302.2至444.8
21105	583.73	300.8000	223.0至405.9
26072	583.69	236.4000	211.2至264.5
21106	462.59	488.1000	309.4至769.9
21132	431.15	64.1500	60.86至67.61
13084	563.56	181.2000	154.3至212.8
12122	425.4577	12.5400	11.55至13.62
21122	373.1096	21.0900	16.63至26.75
11020	465.13	10.4400	9.549至11.40
12124	399.46	11.1600	10.11至12.32
12125	413.49	13.3100	12.26至14.44
25016	415.16	13.3600	12.39至14.42
28092	399.13	46.7000	41.85至52.10

28094	449.52	21.1100	19.18至23.23
25027	413.1409	21.0000	19.70至22.37

實例12 基於細胞之DAO分析

神經元細胞培養

SK-N-SH神經胚細胞瘤細胞系係購自美國模式培養物保藏所 (American Type Culture Collection，ATCC)。將該細胞系於濕潤氣氛中在 37 °C 及 5% CO₂ 下培養於補充有 10% 胎牛血清、1× NEAA (Invitrogen/GIBCO) 之 MEM 培養基 (Invitrogen/GIBCO, Rockville, MD) 中。使細胞胰蛋白酶化並以 125,000 個細胞/孔之密度以 50 μl 平鋪至黑色 96 孔板 (NUNC 編號 237108) 中，之後進行基於細胞之 DAO 分析。

基於細胞之DAO分析

細胞 DAO 活性分析使用根據 Brandish 等人 (Brandish, P.E., 等人，*A cell-based ultra-high-throughput screening assay for identifying inhibitors of D-amino acid oxidase. J Biomol Screen*, **2006**, 11(5): 第 481-7 頁) 之報導修改之方法。將 SK-N-SH 細胞懸浮於含有 20 mM HEPES 之 HANKS 緩衝溶液 (Invitrogen/GIBCO 編號 14025-092) 之分析緩衝液中。將 D-絲胺酸 (最終濃度 50 mM) 添加於每一孔中作為 DAO 酶之受質。使用 Amplex Red 過氧化氫/過氧化物酶分析套組 (Molecular Probes/Invitrogen, 目錄號 A22188) 量測在 DAO 反應後穿過細胞膜擴散至分析培養基中之 H₂O₂ 產生。在將細胞接種至黑色 96 孔板 (Nunc 編號 237108, Denmark) 中之後，將 50 μl 之 SK-N-SH 細胞 (125,000 個細胞/孔) 與 50 μl 藥物溶液 (所關注最終濃度之 2.5 倍) 混合，並於濕潤氣氛中在 37 °C 及 5% CO₂ 下培育 30 分鐘。30 分鐘後，將 25 μl 含有 D-絲胺酸、辣根過氧化物酶 (HRP) 及 Amplex Red 之 5 倍混合物添加至含有 100 μl 之細胞-藥物混合物之孔中，並於濕潤

氣氛中在37℃及5% CO₂下培育3小時。DMSO之最終濃度低於1%。然後在SpectraMax M2e微量板讀數儀(Molecular Devices, USA)中檢測螢光信號，其中在544 nm下激發且在590 nm下發射。最佳化分析緩衝液在125 µl分析體積中含有50 mM D-絲胺酸、0.625單位HRP及50 µM Amplex Red之最終濃度。本發明之候選化合物之基於細胞之DAO分析結果顯示於下表中。

ID	M.W.	基於細胞之DAO分析			
		SK-N-SH 1.25*10 ⁵ 個細胞/孔(藥物處理3.5小時)			
		最終濃度下正規化至DMSO之相對DAO活性		基於細胞之IC50分析	
		100 uM	10 uM	IC50 (uM)	IC50 95%置信區間(uM)
CBIO	169.6	0.83	1.00	392.30	281.4至547.0
RS-D7	331.39	0.69	1.05	141.00	81.07至245.1
12083	451.5811	0.48	0.62	74.15	27.04至203.4
21105	583.73	0.58	0.89	218.80	98.89至484.3
26072	583.69	0.74	0.87	393.00	215.3至717.2
21106	462.59	0.77	1.02	477.60	245.5至929.2
21132	431.15	0.61	0.94	174.80	137.9至221.7
13084	563.56	0.49	0.71	34.91	21.34至57.09
12122	425.4577	0.57	0.98	146.60	106.1至202.6
21122	373.1096	0.50	0.99	149.40	94.76至235.5
11020	465.13	0.67	0.97	220.90	121.5至401.9
12124	399.46	0.36	0.97	107.60	73.47至157.6
12125	413.49	0.50	0.80	122.20	61.25至243.7
25016	415.16	0.62	1.00	187.60	107.7至326.8
28092	399.13	0.58	0.94	136.40	86.51至215.1

28094	449.52	0.58	1.10	121.50	73.91至199.9
25027	413.1409	0.69	1.15	240.20	142.0至406.3

實例13 治療精神分裂症症狀之功效之動物研究

藥物效能篩選

在C57BL/6小鼠中NMDA-受體拮抗劑MK-801誘導之負性或認知缺陷在充分確立之藥物誘導之精神分裂症小鼠模型中且作為有用之藥理學動物模型以鑑別RS-D7、其類似物及其前藥是否藉助NMDA受體改良症狀。動物

將本研究中所使用之所有野生型(WT)小鼠皆回交至來自國立臺灣大學醫院之實驗動物中心(Laboratory Animal Center of National Taiwan University Hospital)之C57BL/6J背景上，且所有行為檢查均在WT小鼠中進行。為適應實驗室條件，容許小鼠自由獲取食物及水，並於國立臺灣大學心理學系之溫度及濕度控制室中以12小時光-暗循環分組圈養。將所有3月齡內之動物在實驗前一週個別圈養，測試可隨時自由地獲得之食物及水。在實驗開始時，在行為實驗前至少1週每天處置及稱重小鼠。整個動物程序係根據由國立臺灣大學建立之動物照護及使用委員會(Animal Care and Use Committee)批准之方案實施。

用於治療動物之藥物製備

將MK-801溶解於鹽水中並以0.01 ml體積/g體重投與。在使用前將RS-D7及藥物12083 (RS-D7之類似物)新鮮溶解於1% CMC中至濃度為2 mg/ml。在使用前將前藥28095新鮮溶解於NMP:HP-β-CD:H₂O (5:25:70)中至濃度為2 mg/ml。在行為實驗之前25分鐘給予所有動物煤劑(鹽水)或MK-801 (0.2 mg/kg, *i.p.*)。在MK-801投與5分鐘之後經由*P.O.*注射以適當劑量 (0.01 ml體積/g體重)處理煤劑組(1% CMC或NMP:HP-β-CD:H₂O)

及實驗組(RS-D7、藥物12083或前藥28095)二者。

行為實驗程序

為研究RS-D7對負性及認知症狀之治療效應，依序實施包括曠場、蔗糖偏好測試及前脈衝抑制在內之一系列三個行為測試(自第一週至第三週進行)，各測試之間間隔1週。

曠場

為評價自發性活動力，將每一個體置入昏暗照明條件(60 lx)下之曠場設備(25.40*25.40*40.64 cm³, Coulbourn Instruments, Whitehall, PA, USA)之中心。藉由使用Smart視頻追蹤軟體(Panlab, Harvard apparatus, US)經60分鐘時期監測並記錄運動活動參數(包括總行進距離及每10分鐘之行進距離)。為比較不同治療組之治療效應，使用以下公式來計算對MK-801誘導之運動過多之挽救效應之百分比變化： $\% = (\text{藥物之挽救效應} - \text{MK-801效應}) \times 100\% / \text{MK-801效應}$ 。

與鹽水對照相比，小鼠在急性MK-801注射之後在曠場中展現運動過多。注射200 mg/kg及400 mg/kg RS-D7挽救MK-801誘導之小鼠運動過多。然而，100 mg/kg RS-D7未展示治療效應。此結果表明，在曠場測試中急性RS-D7注射將MK-801誘導之運動過多正規化為精神分裂症之正性症狀。藥物12083以20及40 mg/kg劑量緩和MK-801誘導之運動過多缺陷。100 mg/kg前藥28095緩和MK-801誘導之運動過多。總之，與MK-801組相比，不同劑量之RS-D7、藥物12083及前藥28095可挽救MK-801誘導之運動過多。該等藥物對MK-801誘導之運動過多之挽救效應指示於圖1中。

蔗糖偏好測試

為評價失樂症(精神分裂症之負性症狀之一)，使所有小鼠經歷4天測試。在蔗糖偏好開始時，在所有實驗中所有小鼠自第一天之前一天剝奪水23小時。在第一天時，給予每一小鼠1小時自由獲取2個相同的含有水之瓶子。然後，在第二天更換該2個相同的瓶子，一個填充有1% (wt/vol)蔗糖溶液且另一個填充水。在第三天及第四天，在實驗前每一小鼠接受MK-801及RS-D7治療，且亦自由獲取瓶子1小時。在實驗之後，將2個瓶子稱重以量測蔗糖溶液及水之1小時消耗。使用以下公式來計算蔗糖偏好百分比(SPP)： $\%SPP = \text{蔗糖溶液消耗(g)} \times 100\% / [\text{水消耗(g)} + \text{蔗糖溶液消耗(g)}]$ 。

與鹽水對照相比，在急性MK-801注射之後，在測試小鼠中觀察到蔗糖偏好測試中蔗糖攝入之顯著降低。注射100 mg/kg、200 mg/kg及400 mg/kg RS-D7挽救小鼠中MK-801誘導之失樂症缺陷。20 mg/kg藥物12083及200 mg/kg前藥28095亦使MK-801誘導之失樂症正規化。結果，不同劑量之RS-D7、藥物12083及前藥28095在急性MK-801注射之後挽救失樂症。該等藥物對MK-801誘導之失樂症之挽救效應指示於圖2中。

前脈衝抑制

為評價感覺運動門控功能，利用SR-LAB驚跳設備(San Diego Instruments, San Diego, CA, USA)測試每一小鼠。測試期間之背景雜訊為72 dB。每一工作階段係以5分鐘適應時期起始，之後進行64次試驗，其係由單脈衝(單P)試驗、前脈衝脈衝(pp + P)試驗及無刺激(nostim)試驗組成。單P試驗係40 msec之120 dB白突發雜訊。在pp + P試驗中，120 dB脈衝之前(100 msec)為20 msec之78 dB (PP6)、82 dB (PP10)或90 dB (PP18)之白突發雜訊前脈衝。nostim試驗係僅由背景雜訊組成。工作階段

以單P試驗之6次呈遞之區塊開始並結束。在該兩個區塊之間，其餘52次試驗偽隨機地實施並以平均15 sec (在介於10 sec與20 sec之間變化)之試驗間隔分開。使用公式： $\%PPI = 100 \times [(單P得分) - (pp + P得分)] / (單脈衝得分)$ 將PPI計算為驚跳反應之百分比，其中單脈衝得分係來自52次試驗之中間區塊之單脈衝值之平均值。

急性MK-801注射之小鼠展現聽覺PPI之顯著降低。然而，注射100 mg/kg、200 mg/kg及400 mg/kg RS-D7、20 mg/kg及40 mg/kg藥物12083及100 mg/kg及200 mg/kg前藥28095顯著緩和該等小鼠中MK-801誘導之PPI缺陷。換言之，小鼠在急性MK-801注射之後展示PPI顯著降低，且其可由所有劑量之RS-D7、藥物12083及前藥28095正規化。MK-801誘導之PPI缺陷之恢復速率指示於圖3中。



I659022

【發明摘要】

公告本

【中文發明名稱】

作為D-胺基酸氧化酶(DAAO)抑制劑之新穎經取代苯并咪唑衍生物

【英文發明名稱】

NOVEL SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AS D-AMINO ACID OXIDASE (DAAO) INHIBITORS

【中文】

本發明提供用作DAAO抑制劑且用於治療及/或預防神經病症之新穎經取代苯并咪唑衍生物。

【英文】

The present invention provides novel substituted benzimidazole derivatives used as DAAO inhibitors and for treatment and/or prevention of neurological disorders.

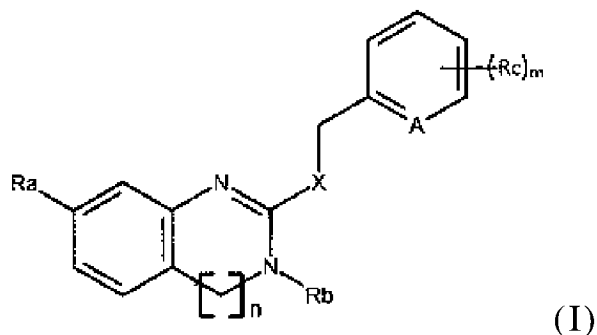
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

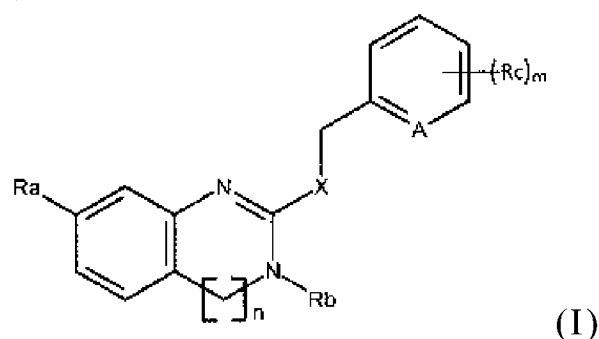
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物，



其中：

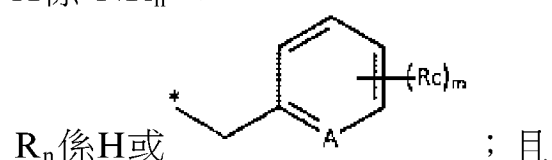
(i) n 係 0，

X 係 -S- 或 -S(=O)-；且

A 係 -CH、-CR_c 或 N；或

(ii) n 係 0 或 1；

X 係 -NR_n-；



A 係 N；

R_a 係 -C(=O)OR_{a1}、-OR_{a2}、-O-C(=O)R_{a3} 或 -O-C(=O)-T-OR_{a4}；其中

R_{a1} 係 H 或直鏈或具支鏈 C₁₋₁₅ 烷基；

R_{a2} 係 H、直鏈或具支鏈 C₁₋₁₅ 烷基、磷酸根、二芳基磷酸根或叔丁氧羰基(Boc)；

R_{a3} 及 R_{a4} 獨立地係保護基團、直鏈或具支鏈 C₁₋₁₅ 烷基、直鏈或具支鏈 C₂₋₁₅ 烯基、-T-C₃₋₁₀ 環烷基、-T-NHR_{a3p}、-T-C₃₋₁₀ 環烯基、-T-C₆₋₁₀ 芳基、-T-C₅₋₁₀ 雜芳基、-T-NH-C(=O)-O-C₁₋₁₀ 烷基、-T-金剛烷基或 -C₁₋₃ 伸烷基-

C₆₋₁₀芳基，其中該伸烷基經-T-NHR_{a3p}取代；

R_{a3p}係H或N-保護基團；

R_b係H、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₂₋₁₅烯基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₁₅烷基-、-T'-C₃₋₁₀環烷基、-T'-C₃₋₁₀環烯基、-T'-C₆₋₁₀芳基或-T'-C₅₋₁₀雜芳基；

R_c各自獨立地係直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷氧基、未經保護或經保護之羥基或-C₁₋₁₀伸烷基-Y-C₆₋₁₀雜芳基，其中-Y-係-CH₂-、-NH-、-O-或-S-；

符號*表示鍵結位置；

m係2至4之整數；

-T-係不存在、C₁₋₃伸烷基或C₂₋₃伸烯基；

-T'-係C₁₋₃伸烷基或C₂₋₃伸烯基；且

其中該雜芳基含有至少一個雜原子，每一雜原子獨立地係S、N或O；

其中該等烷基、烯基、烷氧基、環烷基、芳基、雜芳基、伸烷基及伸烯基各自獨立地未經取代或經至少一個取代基取代；

其中該取代基各自獨立地係鹵素、保護基團、經保護或未經保護之胺基、硝基、亞硝基、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基或直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷氧基或C₃₋₁₀環烷基；且

當R_b係H時，則包括互變異構物，

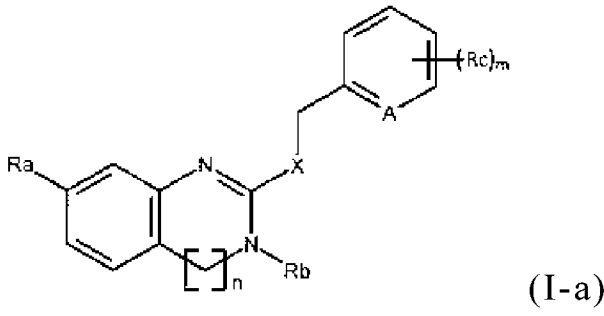
條件係

當X係-S-或-S(=O)-、R_a係-OR_{a2}且R_{a2}係H或直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基時，則A係-CH或-CR_c；

當X係-S-或-S(=O)-且R_a係-C(=O)OR_{a1}時，R_b係直鏈或具支鏈C₆₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₆₋₁₅烯基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₁₅烷基-、-T'-C₃₋₁₀環烷基、-T'-C₃₋₁₀環烯基、-T'-C₆₋₁₀芳基或-T'-C₅₋₁₀雜芳基；
或其醫藥上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物，其係式(I-a)化合物：



其中：

- (i) n係0，
X係-S-或-S(=O)-；且
A係-CH、-CR_c或N；或
- (ii) n係0或1；
X係-NR_n-；
R_n係H或

；且
A係N；

R_a係-C(=O)OR_{a1}、-OR_{a2}、-O-C(=O)R_{a3}或-O-C(=O)-T-OR_{a4}；其中
R_{a1}係H或直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基；
R_{a2}係H、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、二芳基膦酸根或叔丁氧羰基
(Boc)；

R_{a3} 及 R_{a4} 獨立地係保護基團、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{2-15} 烯基、 $-T-C_{3-10}$ 環烷基、 $-T-NHR_{a3p}$ 、 $-T-C_{3-10}$ 環烯基、 $-T-C_{6-10}$ 芳基、 $-T-C_{5-10}$ 雜芳基、 $-T-NH-C(=O)-O-C_{1-10}$ 烷基或 $-T$ -金剛烷基；

R_{a3p} 係H或*N*-保護基團；

R_b 係H、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{2-15} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-15} 烷基-、 $-T'-C_{3-10}$ 環烷基、 $-T'-C_{3-10}$ 環烯基、 $-T'-C_{6-10}$ 芳基或 $-T'-C_{5-10}$ 雜芳基；

R_c 各自獨立地係直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷氧基、未經保護或經保護之羥基或 $-C_{1-10}$ 伸烷基- $Y-C_{6-10}$ 雜芳基，其中 $-Y-$ 係- CH_2- 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

符號*表示鍵結位置；

m 係2至4之整數；

$-T-$ 係不存在、 C_{1-3} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基；

$-T'-$ 係 C_{1-3} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基；且

其中該雜芳基含有至少一個雜原子，每一雜原子獨立地係S、N或O；

其中該等烷基、烯基、烷氧基、環烷基、芳基、雜芳基、伸烷基及伸烯基各自獨立地未經取代或經至少一個取代基取代；

其中該取代基各自獨立地係鹵素、保護基團、經保護或未經保護之胺基、硝基、亞硝基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷基，且

當 R_b 係H時，則包括互變異構物，

條件係

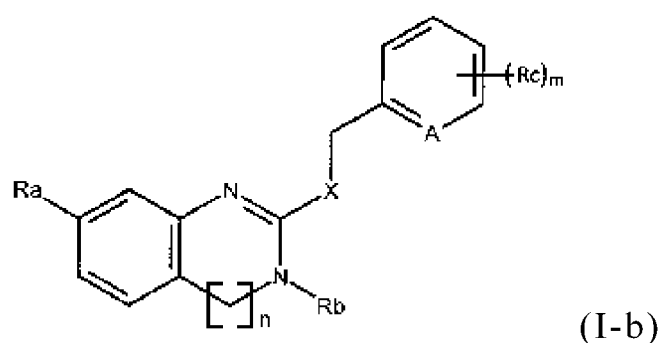
當X係-S-或-S(=O)-、 R_a 係-OR_{a2}且 R_{a2} 係H或直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基時，則A係-CH或-CR_c；

當X係-S-或-S(=O)-且 R_a 係-C(=O)OR_{a1}時， R_b 係直鏈或具支鏈C₆₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₆₋₁₅烯基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₁₅烷基-、-T'-C₃₋₁₀環烷基、-T'-C₃₋₁₀環烯基、-T'-C₆₋₁₀芳基或-T'-C₅₋₁₀雜芳基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項1之化合物，其係式(I-b)化合物：



其中：

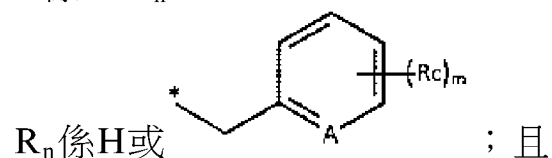
(i) n 係0，

X係-S-或-S(=O)-；且

A係-CH、-CR_c或N；或

(ii) n 係0或1；

X係-NR_n-；



A係N；

R_a 係-C(=O)OR_{a1}、-OR_{a2}或-O-C(=O)R_{a3}；其中

R_{a1} 係H或直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基；

R_{a2} 係 H、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、膦酸根、二芳基膦酸根或叔丁氧羰基(Boc)；

R_{a3} 係 -T-NHR_{a3p}、-T-NH-C(=O)-O- C_{1-10} 烷基或 - C_{1-3} 伸烷基- C_{6-10} 芳基，其中該伸烷基經 -T-NHR_{a3p} 取代；

R_{a3p} 係 H 或 *N*-保護基團；

R_b 係 H、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-15} 烷基-、-T'- C_{3-10} 環烷基、-T'- C_{3-10} 環烯基、-T'- C_{6-10} 芳基或 -T'- C_{5-10} 雜芳基；

R_c 各自獨立地係直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷氧基、未經保護或經保護之羥基或 - C_{1-10} 伸烷基-Y- C_{6-10} 雜芳基，其中 -Y- 係 -CH₂-、-NH-、-O- 或 -S-；

符號*表示鍵結位置；

m 係 2 至 4 之整數；

-T- 係不存在、 C_{1-3} 伸烷基或 C_{2-3} 伸烯基；

-T'- 係 C_{1-3} 伸烷基；且

其中該雜芳基含有至少一個雜原子，每一雜原子獨立地係 S、N 或 O；

其中該等烷基、烯基、烷氧基、環烷基、芳基及雜芳基各自獨立地未經取代或經至少一個取代基取代；

其中該取代基各自獨立地係鹵素、經保護或未經保護之胺基、硝基、亞硝基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷基、直鏈或具支鏈 C_{1-15} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷基；且

當 R_b 係 H 時，則包括互變異構物，

條件係

當X係-S-或-S(=O)-、 R_a 係-OR_{a2}且 R_{a2} 係H或直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基時，則A係-CH或-CR_c；

當X係-S-或-S(=O)-且 R_a 係-C(=O)OR_{a1}時， R_b 係直鏈或具支鏈C₆₋₁₀烷基、直鏈或具支鏈C₆₋₁₅烯基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₁₅烷基-、-T'-C₃₋₁₀環烷基、-T'-C₃₋₁₀環烯基、-T'-C₆₋₁₀芳基或-T'-C₅₋₁₀雜芳基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項1之化合物，

其中：

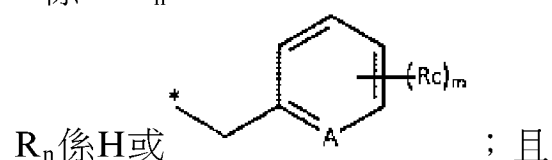
(i) n 係0或1；

X係-S-或-S(=O)-；且

A係-CH、-CR_c或N；或

(ii) n 係0或1；

X係-NR_n-；



A係N；

R_a 係-OR_{a2}、-O-C(=O)R_{a3}或-O-C(=O)-T-OR_{a4}；

R_{a2} 係H、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、膦酸根、二芳基膦酸根或叔丁氧羰基(Boc)；

R_{a3} 及 R_{a4} 獨立地係保護基團、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₂₋₁₅烯基、-T-C₃₋₁₀環烷基、-T-NHR_{a3p}、-T-C₃₋₁₀環烯基、-T-C₆₋₁₀芳基、-T-C₅₋₁₀雜芳基、-T-NH-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基、-T-金剛烷基或-C₁₋₃伸烷基-

C₆₋₁₀芳基，其中該伸烷基經-T-NHR_{a3p}取代；

R_{a3p}係H或N-保護基團；

R_b係H、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₂₋₁₅烯基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₁₅烷基-、-T'-C₃₋₁₀環烷基、-T'-C₃₋₁₀環烯基、-T'-C₆₋₁₀芳基或-T'-C₅₋₁₀雜芳基；

R_c各自獨立地係直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷氧基、未經保護或經保護之羥基或-C₁₋₁₀伸烷基-Y-C₆₋₁₀雜芳基，其中-Y-係-CH₂-、-NH-、-O-或-S-；

符號*表示鍵結位置；

m係2至4之整數；

-T-係不存在、C₁₋₃伸烷基或C₂₋₃伸烯基；

-T'-係C₁₋₃伸烷基或C₂₋₃伸烯基；且

其中該雜芳基含有至少一個雜原子，每一雜原子獨立地係S、N或O；

其中該等烷基、烯基、烷氧基、環烷基、芳基、雜芳基、伸烷基及伸烯基各自獨立地未經取代或經至少一個取代基取代；

其中該取代基各自獨立地係鹵素、保護基團、經保護或未經保護之胺基、硝基、亞硝基、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基或直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷氧基或C₃₋₁₀環烷基；且

當R_b係H時，則包括互變異構物，

條件係

當X係-S-或-S(=O)-、R_a係-OR_{a2}且R_{a2}係H或直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基時，則A係-CH或-CR_c；

或醫藥上可接受之鹽。

【第5項】

如請求項1之化合物，其中

n 係0；

X 係-S(=O)-；

A 係N；

R_a 係-OR_{a2}、-O-C(=O)R_{a3}或-O-C(=O)-T-OR_{a4}，其中R_{a2}係膦酸根、二芳基膦酸根或叔丁氧羰基(Boc)；

R_{a3}及R_{a4}各自獨立地係保護基團、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₂₋₁₅烯基、-T-C₃₋₁₀環烷基、-T-NHR_{a3p}、-T-C₃₋₁₀環烯基、-T-C₆₋₁₀芳基、-T-C₅₋₁₀雜芳基、-T-NH-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基、-T-金剛烷基或-C₁₋₃伸烷基-C₆₋₁₀芳基，其中該伸烷基經-T-NHR_{a3p}取代；R_{a3p}係H或N-保護基團；

R_b係H；

m 係3；且

R_c各自獨立地係直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷基、直鏈或具支鏈C₁₋₁₅烷氧基；

或醫藥上可接受之鹽。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中 n 係0。

【第7項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 m 係2至3之整數。

【第8項】

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R_a 係 $-C(=O)OH$ ； $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基； $-OR_{a2}$ ，其中 R_{a2} 係 H 、直鏈或具支鏈 C_{1-10} 烷基或叔丁氧羰基(Boc)； $-O-C(=O)R_{a3}$ ，其中 R_{a3} 獨立地係第三丁基保護基團；未經取代或由鹵素、第三丁基保護基團或經保護胺基取代之直鏈或具支鏈 C_{1-10} 烷基；直鏈或具支鏈 C_{2-10} 烯基； C_{1-4} 烷氧基； C_{3-10} 環烷基； $-C_{1-3}$ 伸烷基- C_{3-10} 環烷基； $-C_{3-10}$ 環烯基；未經取代或由 C_{1-10} 烷基、硝基、 C_{1-15} 烷氧基或鹵素取代之 $-C_{6-10}$ 芳基；未經取代或由 C_{1-10} 烷氧基取代之 $-C_{5-10}$ 雜芳基； C_{2-3} 伸烯基- C_{6-10} 芳基，其中 C_{6-10} 芳基未經取代或由鹵素取代； $-C_{1-3}$ 伸烷基- $NH-C(=O)-O-C_{1-10}$ 烷基；或金剛烷基；或 $-O-C(=O)-O-C_{1-10}$ 烷基。

【第9項】

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R_a 係 $-O-C_{1-10}$ 烷基； $-O$ -叔丁氧羰基(Boc)或 $-O-C(=O)R_{a3}$ ，其中 R_{a3} 係第三丁基保護基團；金剛烷基；未經取代或由鹵素或第三丁基保護基團取代之直鏈或具支鏈 C_{1-10} 烷基； C_{1-4} 烷氧基；未經取代或由 C_{1-10} 烷基、硝基、 C_{1-15} 烷氧基或鹵素取代之 $-C_{6-10}$ 芳基； C_{3-10} 環烷基； $-C_{3-10}$ 環烯基；直鏈或具支鏈 C_{2-10} 烯基； $-C_{5-10}$ 雜芳基； $-C_{1-3}$ 伸烷基- C_{3-10} 環烷基； C_{2-3} 伸烯基- C_{6-10} 芳基，其中 C_{6-10} 芳基未經取代或由鹵素取代； $-O-C(=O)-O-C_{1-10}$ 烷基。

【第10項】

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R_a 係 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O$ -第三丁基氧基羰基保護基團或 $-O-C(=O)R_{a3}$ ，其中 R_{a3} 係第三丁基保護基團；金剛烷基；未經取代或由鹵素或第三丁基保護基團取代之直鏈或具支鏈 C_{1-8} 烷基； C_{1-4} 烷氧基；未經取代或由 C_{1-6} 烷基、硝基、 C_{1-4} 烷氧基或鹵素取代之 $-$ 苯基； C_{3-6} 環烷基； $-C_{3-6}$ 環烯基；直鏈或具支鏈 C_{2-6} 烯基； $-C_{5-6}$ 雜芳基；

-C₁₋₃伸烷基-C₃₋₆環烷基；C₂₋₃伸烯基-苯基，其中苯基未經取代或由鹵素取代；-O-C(=O)-O-C₁₋₄烷基。

【第11項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中R_a係-OH、-COOH、-O-二芳基磷酸根、-O-C₁₋₆烷基或-O-C(=O)-C₁₋₆烷基、-O-C(=O)-C₁₋₄伸烷基-NH(Fmoc或Boc保護基團)或-O-C(=O)-NH-C(=O)-O-C₁₋₁₀烷基。

【第12項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中R_c各自獨立地係直鏈或具支鏈C₁₋₆烷基、直鏈或具支鏈C₁₋₆烷氧基或-C₁₋₁₀伸烯基-Y-C₆₋₁₀雜芳基；其中Y係S且C₆₋₁₀雜芳基未經取代或由C₁₋₁₅烷基、C₁₋₁₅烯基、C₁₋₁₅烷氧基、-OH、-NH₂、-NO₂或鹵素取代。

【第13項】

如請求項1或2之化合物，其係選自由以下組成之群：

21122：(乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

21124：(苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

26096：(丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

26097：(環己烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

26098：(4-丁基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

21127：(3-甲基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

27076：己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

27077：異丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

27078：(環己-3-烯-1-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

27079：環己-3-烯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

28087：(4-甲基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

28091：(2-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

28092：(環丙烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

28093：(2-乙基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

28094：(2-苯基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

28095：(3,5,5-三甲基己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

28096：(2-乙氧基苯甲酸2-(((5-甲氧基-4,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)

亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

21123：(丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

21125：(4-氯苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

21126：(3-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

21128：庚酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

21129：(4-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

21130：((Z)-2-甲基丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

21131：(2-氯丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

21132：碳酸(2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)酯第三丁基酯

12124：((Z)-丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

12125：(3-甲基丁-2-烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

12122：(呋喃-2-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

12123：(丙烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

12127：(2-甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

12128：(3-環戊基丙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

12129：((E)-3-(2-氯苯基)丙烯酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

12130：(6-溴己酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

11021：(2-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

11020：(4-甲氧基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

11022：((3r,5r,7r)-金剛烷-1-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

11023：(異噁唑-5-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

11030：(4-(第三丁基)苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

11031：(3-氯-4-氟苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

25015：(新戊酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

25016：(戊酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

25017：(4-硝基苯甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

25027：(環丁烷甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

25028：(噻吩-2-甲酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

25029：(2-甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

25030：(3,3-二甲基丁酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)

25031：(2-甲氧基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯)，及

25032：(碳酸(2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)酯乙基酯)

或其醫藥上可接受之鹽。

【第14項】

如請求項1或3之化合物，其係選自由以下組成之群：

12082：1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

12083：1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-

2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

12084 : 1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

12088 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1-辛基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

21098 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

26065 : 1-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

21102 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

21103 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

21104 : 2-(雙((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

26066 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-戊基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

21105 : 2-(雙((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

26070 : 1-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

26071 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

26072：2-(雙((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-(呋喃-2-基甲基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯

21106：3-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯

12092：(((9H-芡-9-基)甲氧基)羰基)甘胺酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

12093：(第三丁氧基羰基)甘胺酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

21110：2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-(3-甲氧基丙基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸

26076：2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-戊基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

26077：2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

12094：(S)-2-((((9H-芡-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-苯基乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯

13001：2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基酯

13084：磷酸2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)亞磺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基酯二苯基酯

26079：3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯

26089：3-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲

基)胺基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸

26090 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-戊基-3,4-二氫喹啉-7-甲酸

26091 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-戊基-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯

26092 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-3-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲基酯

21115 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

21116 : 1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

21117 : 1-(2-(環己-1-烯-1-基)乙基)-2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

21118 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯

21119 : 2-(((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

21120 : 2-(雙((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

21121 : 2-(雙((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)胺基)-1-苯乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

22138 : 5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑

22139：5-甲氧基-2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)亞磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑

22140：2,2'-(((2-甲氧基-4-甲基-1,3-伸苯基)雙(亞甲基))雙(硫烷二基))雙(5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑)

21133：2-((3-(溴甲基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-6-甲基苄基)硫基)-5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑，及

22141：2-((2-甲氧基-3,6-二甲基苄基)硫基)-1H-苯并[d]咪唑-5-醇或其醫藥上可接受之鹽。

【第15項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至14中任一項之化合物。

【第16項】

一種如請求項1至14中任一項之化合物之用途，其用於製備抑制DAAO之藥劑。

【第17項】

一種如請求項1至14中任一項之化合物之用途，其用於製備治療或預防個體中與DAAO抑制相關之疾病之藥劑。

【第18項】

如請求項17之用途，其中該疾病係精神分裂症及情感性精神分裂症之症狀領域、抑鬱、妥瑞氏症候群(Tourette Syndrome)、創傷後壓力病症(PTSD)、強迫行為病症(OCD)、痛覺缺失、與神經變性疾病相關之記憶及/或認知喪失、或為神經變性疾病特徵之神經元功能喪失。

【第19項】

如請求項18之用途，其中精神分裂症及情感性精神分裂症之該等症狀領域包括負性、認知、抑鬱、正性及一般精神病理學症狀領域。

【第20項】

如請求項17之用途，其中該疾病係輕度認知損害(MCI)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)或精神分裂症。

【第21項】

如請求項17之用途，其中該與DAAO抑制相關之疾病係疼痛、運動失調或抽搐。