



(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 I396689B1

(45)公告日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：098138718

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 13 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/14 美國

61/114,567

2009/04/02 美國

61/166,212

(71)申請人：安美基公司(美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：艾倫 珍妮佛 R ALLEN, JENNIFER R. (US)；鮑比優 馬修 P BOURBEAU, MATTHEW P. (US)；陳寧 CHEN, NING (US)；胡 艾莎 HU, ESSA (US)；昆茲 羅克珊 KUNZ, ROXANNE (US)；倫菲特 雪能 RUMFELT, SHANNON (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2007/129183A2

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：115 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

作為磷酸二酯酶 10 抑制劑之吡嗪衍生物

PYRAZINE DERIVATIVES AS PHOSPHODIESTERASE 10 INHIBITORS

(57)摘要

吡嗪化合物，及含有彼等之組合物，以及製備此種化合物之方法。亦於本文中提供者為治療可藉由抑制 PDE10 而治療之病症或疾病之方法，譬如肥胖、非胰島素依賴性糖尿病、精神分裂症、兩極病症、強迫觀念與強迫行為病症等。

Pyrazine compounds, and compositions containing them, and processes for preparing such compounds. Provided herein also are methods of treating disorders or diseases treatable by inhibition of PDE10, such as obesity, non-insulin dependent diabetes, schizophrenia, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, and the like.

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記

※ 申請案號：98138718

※ 申請日：98.11.13

※IPC 分類：

C07D	487/04	2006.01
C07D	401/14	2006.01
C07D	413/14	2006.01
C07D	403/14	2006.01
C07D	405/14	2006.01
C07D	417/14	2006.01
A61K	31/497	2006.01
A61K	31/4985	2006.01
A61P	25/18	2006.01
A61P	25/00	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

作為磷酸二酯酶10抑制劑之吡嘰衍生物

PYRAZINE DERIVATIVES AS PHOSPHODIESTERASE 10
INHIBITORS

二、中文發明摘要：

吡嘰化合物，及含有彼等之組合物，以及製備此種化合物之方法。亦於本文中提供者為治療可藉由抑制PDE10而治療之病症或疾病之方法，譬如肥胖、非胰島素依賴性糖尿病、精神分裂症、兩極病症、強迫觀念與強迫行為病症等。

三、英文發明摘要：

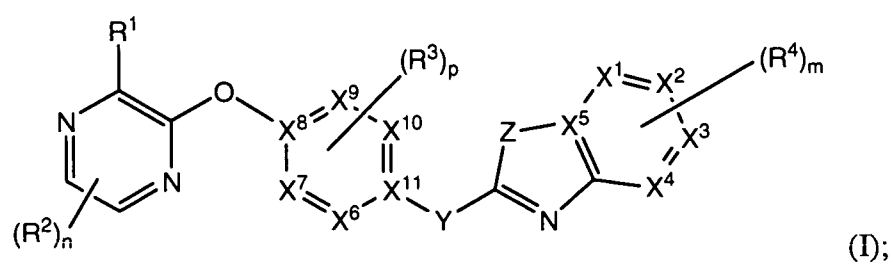
Pyrazine compounds, and compositions containing them, and processes for preparing such compounds. Provided herein also are methods of treating disorders or diseases treatable by inhibition of PDE10, such as obesity, non-insulin dependent diabetes, schizophrenia, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, and the like.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本文中所提供者為某些吡啶化合物，其係為PDE10抑制劑，含有此種化合物之醫藥組合物，及製備此種化合物之方法。亦於本文中提供者為治療可藉由抑制PDE10而治療之病症或疾病之方法，譬如肥胖、非胰島素依賴性糖尿病、精神分裂症、兩極病症、強迫觀念與強迫行為病症等。

【先前技術】

神經遞質與激素，以及其他類型之胞外訊息，譬如光線與氣味，係藉由改變細胞內之環核苷酸單磷酸鹽(cAMP與cGMP)之量而產生胞內訊息。此等胞內信使係改變許多胞內蛋白質之功能。環AMP係調節cAMP依賴性蛋白質激酶(PKA)之活性。PKA會使許多類型之蛋白質，包括離子通道、酵素及轉錄因子磷酸基化，且調節其功能。cGMP發出訊息之下游介體亦包括激酶與離子通道。除了藉由激酶所媒介之作用以外，cAMP與cGMP係直接結合至一些細胞蛋白質，且直接調節其活性。

環狀核苷酸係產生自腺苷基環化酶與甲脒基環化酶之作用，其會使ATP轉化成cAMP，及使GTP轉化成cGMP。胞外訊息，經常透過G蛋白質偶合受體之作用，調節環化酶之活性。或者，cAMP與cGMP之量可藉由調節會使環狀核苷酸降解之酵素活性而被改變。細胞恒定性係藉由刺激誘發之加強後，環狀核苷酸之快速降解而被保持。會使環狀核苷酸降解之酵素係稱為3',5'-環核苷酸專一磷酸二酯酶(PDE)。

十一種PDE基因族群(PDE1-PDE11)已依其獨特胺基酸序列、催化與調節特徵及對小分子抑制劑之敏感性為基礎而被確認。此等族群係被21種基因編碼；而更多接合變種係被轉錄自許多此等基因。各基因族群之表現型式係為獨特。PDE在其對cAMP與cGMP之親和力方面係為不同。不同PDE之活性係藉由不同訊息調節。例如，PDE1係藉由 Ca^{2+} /攜鈣素刺激。PDE2活性係藉由cGMP刺激。PDE3係藉由cGMP抑制。PDE4為cAMP專一，且係專一性地被羅利普蘭(rolipram)抑制。PDE5為cGMP專一。PDE6係被表現於視網膜中。

PDE10序列係利用得自其他PDE基因族群之生物資訊與序列資訊確認(Fujishige等人, *J. Biol. Chem.* 274: 18438-18445, 1999; Loughney等人, *Gene* 234: 109-117, 1999; Soderling等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 7071-7076, 1999)。PDE10基因族群係以其胺基酸序列、功能性質及組織分佈為基礎而區別。人類PDE10基因是很大的，超過200 kb，對於各接合變種具有至多24個外顯子編碼。此胺基酸序列之特徵為兩個GAF功能部位(其係結合cGMP)、一個催化區域及替代地經接合之N與C末端。許多接合變種係為可能，因為至少三種替代表現序列會使N末端編碼，及兩種表現序列會使C末端編碼。PDE10A1為會使cAMP與cGMP兩者水解之779胺基酸蛋白質。關於cAMP與cGMP之 K_m 值係個別為0.05與3.0微莫耳。除了人類變種以外，具有高同系性之數個變種已自大白鼠與老鼠兩種組織與序列數據庫被單離。

PDE10 RNA轉錄本最初係在人類睪丸與腦部中被檢出。後

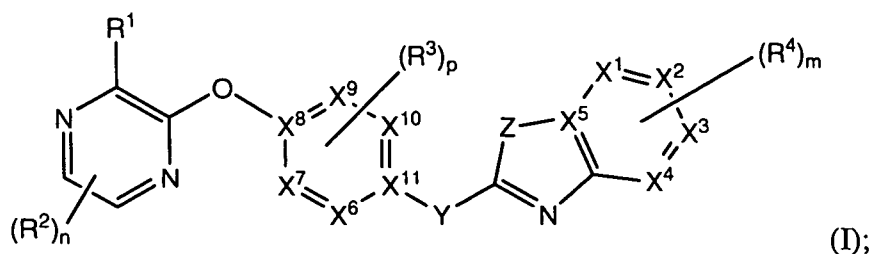
續免疫組織化學分析係顯示PDE10之最高含量係被表現於基底神經節中。明確言之，在嗅結節、尾狀核及阿肯伯氏核中之紋狀體神經元係富含PDE10。Western氏沾吸並未於其他腦部組織中發現PDE10之表現，惟PDE10複合物之免疫沉澱作用在海馬與皮層組織中係為可能。此係指出PDE10在此等其他組織中之表現含量係比在紋狀體神經元中低100倍。於海馬中之表現係被限制於細胞體，然而PDE10係被表現於紋狀體神經元之末端、樹突及軸突中。

PDE10之組織分佈係顯示PDE10抑制劑可用以提升cAMP及/或cGMP在表現PDE10酵素細胞內之含量，例如在包含基底神經節之神經元中，因此可用於治療多種涉及基底神經節之神經精神病學症狀，譬如肥胖、非胰島素依賴性糖尿病、精神分裂症、兩極病症、迷亂性強迫病症等。

【發明內容】

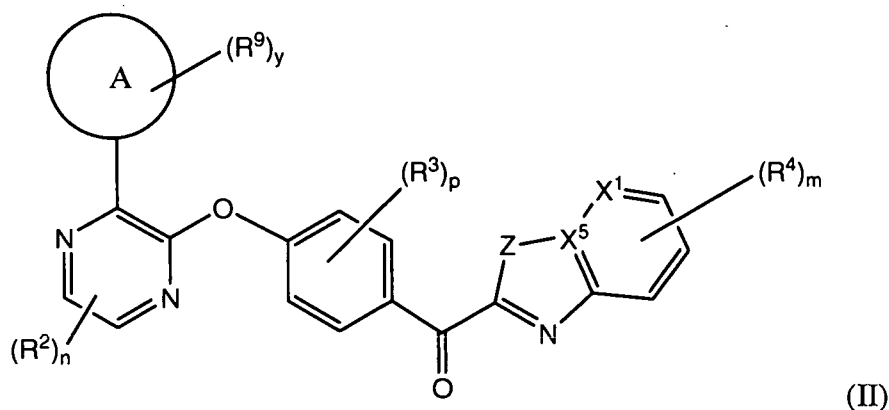
本發明包括一種新穎化合物，其可用於治療疾病，譬如PDE10所媒介之疾病及其他病恙，譬如精神分裂症、兩極病症或強迫觀念與強迫行為病症。因此，本發明亦包括包含此化合物之醫藥組合物，使用本發明之化合物與組合物，治療PDE10所媒介之疾病及其他病恙之方法，譬如精神分裂症、兩極病症或強迫觀念與強迫行為病症，及可用於製備本發明化合物之中間物與方法。

本發明化合物係以下列一般結構表示：



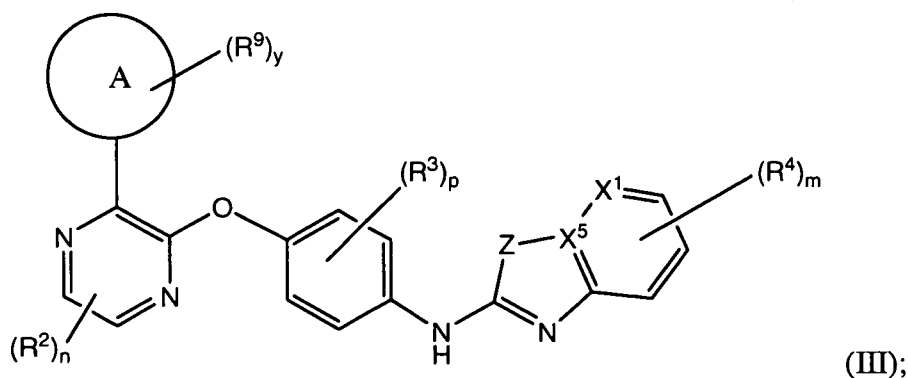
或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, p, R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, Y$ 及 Z 係定義於下文。

其他本發明化合物係以下列一般結構表示：



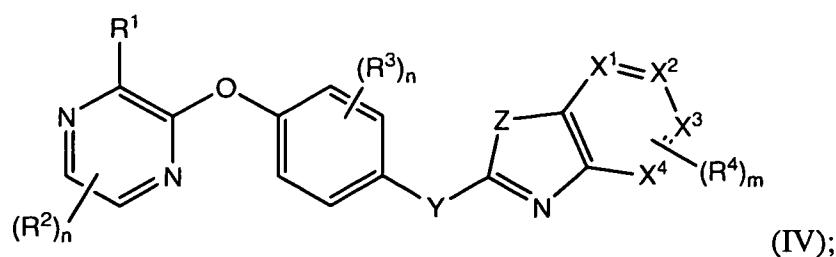
或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, p, y, R^2, R^3, R^4, R^9, X^1, X^5$ 及 Z 係定義於下文。

其他本發明化合物係以下列一般結構表示：



或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, p, y, R^2, R^3, R^4, R^9, X^1, X^5$ 及 Z 係定義於下文。

其他本發明化合物係以下列一般結構表示：

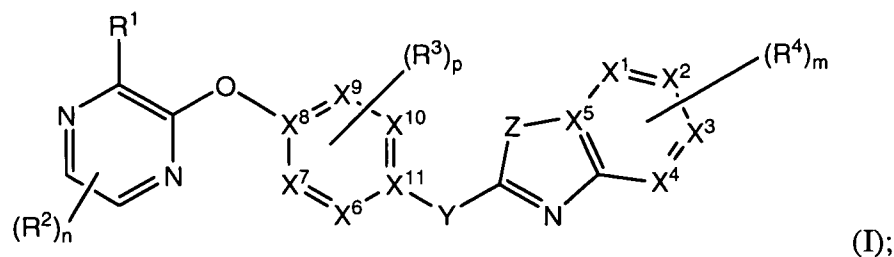


或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3, X^4, Y$ 及 Z 係定義於下文。

前文僅只是摘述本發明之某些方面，既非意欲亦不應將其解釋為以任何方式限制本發明。本文所述之所有專利、專利申請案及其他刊物均據此以其全文併入供參考。

發明詳述

本發明之一方面係關於具有式 (I) 一般結構之化合物：



或其任何藥學上可接受之鹽，其中：

各 X^1, X^2, X^3, X^4 及 X^5 係獨立為 N 或 C；其中 X^1, X^2, X^3 及 X^4 中不超過兩個為 N；

各 X^6, X^7, X^9 及 X^{10} 係獨立為 N 或 C；各 X^8 與 X^{11} 為 C；其中 X^6, X^7, X^9 及 X^{10} 中不超過三個為 N；

Y 為 NH 、 NR^5 、 $CH(OH)$ 、 $C(=O)$ 、 $-CR^aR^b$ 或 CF_2 ；或者， Y 與 R^3 形成 5- 至 6-員環，經稠合至含有該 Y 與 R^3 兩者之環；

Z 為 NH 、 NR^6 、 S 、 SO 、 SO_2 、 O 或 C ；其中當 X^5 為 N 時， Z 僅為 C；

m 為 0, 1, 2, 3 或 4；

n 為 0, 1 或 2 ;

p 為 0, 1 或 2 ;

R¹ 係選自下列組成之組群：

- (a) H、F、Cl、Br、I、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)R^d、-C(=O)-O-R^a、-OR^c、-NR^aR^c、-N(R^c)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)R^c、-C(=O)NR^aR^b 或 -C(=O)NR^aR^c；
- (b) 飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀環，或飽和、部份飽和或不飽和 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員雙環狀環，其中各該環含有 0, 1, 2, 3 或 4 個 N 原子，及 0, 1 或 2 個選自 O 與 S 之原子，且其中各該環係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-NR^aR^c、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)OR^a、R⁷、R⁸ 及 酮基；
- (c) 基團 -L-R⁷，其中 L 為 CH₂、NH、N(C₁₋₄ 烷基)、-C(=O)NR^aR^a (C₁₋₄ 烷基)、O、S、S=O 或 S(=O)₂；
- (d) 被 0, 1, 2 或 3 個基團取代之 C₁₋₆ 烷基，取代基選自 F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、

-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基OR^a、-SR^a、
 -S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、
 -N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、
 -N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基NR^aR^a、
 -NR^aC₂₋₆烷基OR^a、-C₁₋₆烷基NR^aR^a、-C₁₋₆烷基OR^a、R⁸及酮
 基；

R²於各情況中係獨立為F、Cl、Br、CN、OH、OC₁₋₄烷基、
 C₁₋₄烷基或C₁₋₄鹵烷基；

R³於各情況中係獨立為F、Cl、Br、CN、OH、OC₁₋₄烷基、
 C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基或-NR^aC₁₋₄烷基；

R⁴於各情況中係獨立為F、Cl、CH₃、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、
 OR^a或NR^aR^a；

R⁵為C₁₋₈烷基、C₁₋₄鹵烷基、-C(=O)R^b或R^c；

R⁶為C₁₋₈烷基、C₁₋₄鹵烷基、-C(=O)R^b或R^c；

R⁷為飽和、部份飽和或不飽和3-, 4-, 5-, 6-或7-員單環狀或8-,
 9-, 10-, 11-或12-員雙環狀環，含有0, 1, 2或3個N原子，及0
 或1個選自O與S之原子，其係被0, 1, 2或3個基團取代，取
 代基選自F、Cl、Br、C₁₋₆烷基、C₁₋₄鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄
 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a
 、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基
 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、
 -N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)
 NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基
 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基OR^a、-C₁₋₆烷基NR^aR^a、-C₁₋₆烷基OR^a、

$-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 、 R^8 及酮基；

R^8 為 C_{1-6} 烷基，被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^a R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 $NR^a R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2 R^b$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2 R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-NR^a C_{2-6}$ 烷基 $NR^a R^a$ 、 $-NR^a C_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基；

R^a 於各情況下係獨立為 H 或 R^b ；

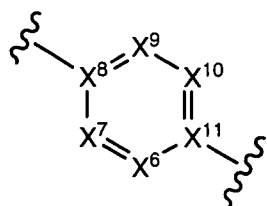
R^b 於各情況下係獨立為苯基、苄基或 C_{1-6} 烷基，該苯基、苄基及 C_{1-6} 烷基係被 0, 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-4}$ 烷基或 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基；

R^c 為 C_{0-4} 烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀或 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員雙環狀環，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0 或 1 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 R^7 、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^a R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 $NR^a R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2 R^b$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、

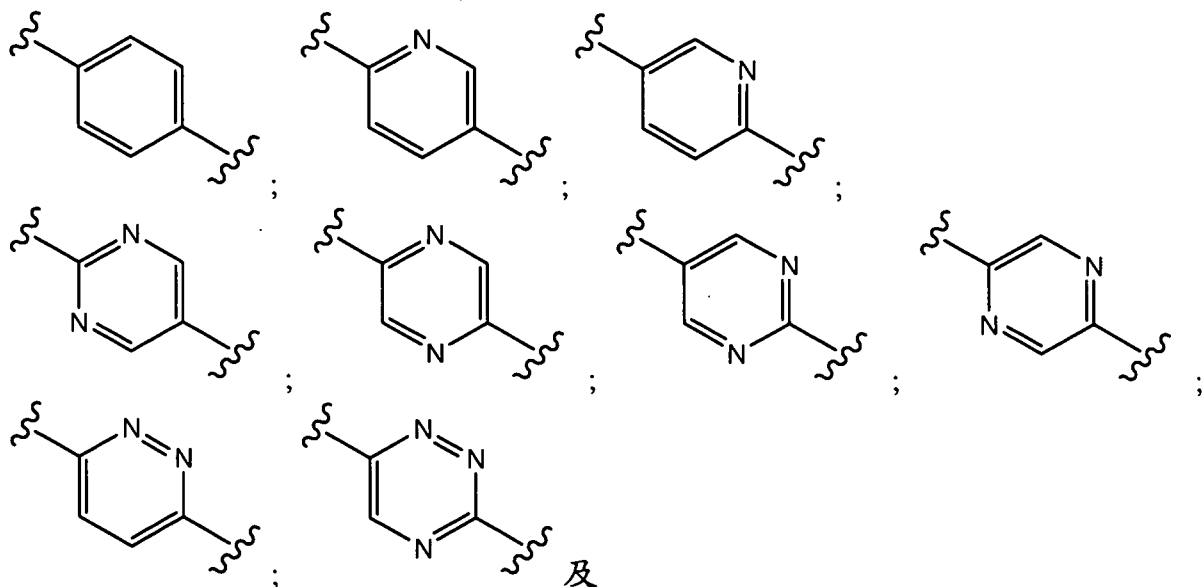
$-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}\text{烷基}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}\text{烷基}\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$
 $\text{烷基}\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$
 $\text{烷基}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 及酮基；且

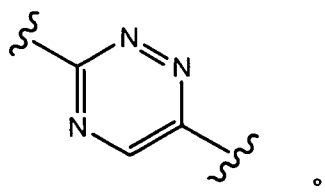
R^d 為氮連結之飽和、部份飽和或不飽和5-、6-或7-員環雜環，含有連結氮及0, 1或2個其他氮原子，且含有0或1個硫或氧原子，該雜環係被0, 1, 2或3個取代基取代，取代基選自酮基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基及 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{C}_{1-4}$ 烷基。

於另一項具體實施例中，以下基團：

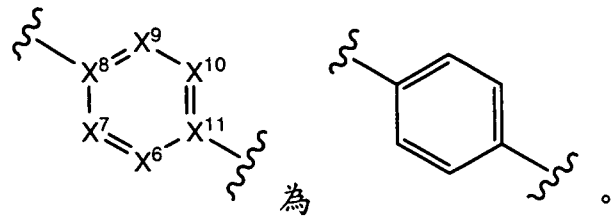


係選自下列組成之組群：

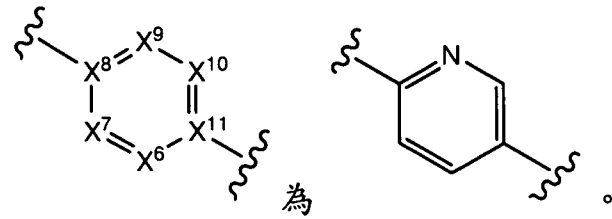




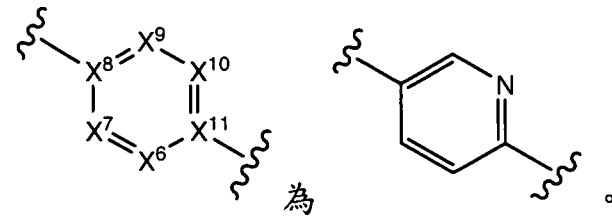
於另一項具體實施例中，以下基團



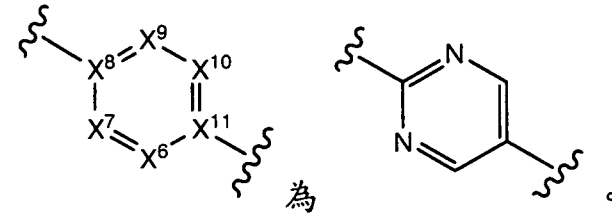
於另一項具體實施例中，以下基團



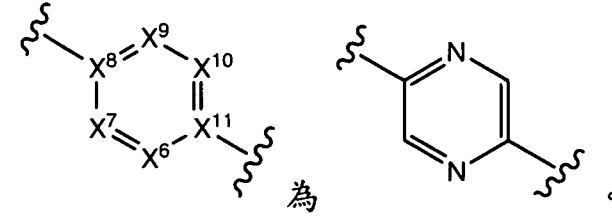
於另一項具體實施例中，以下基團



於另一項具體實施例中，以下基團

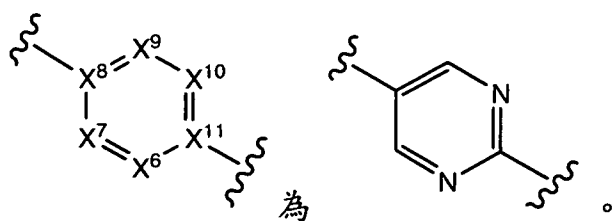


於另一項具體實施例中，以下基團

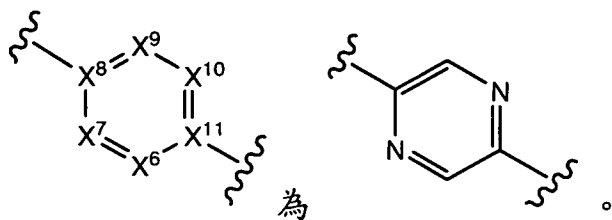


於另一項具體實施例中，以下基團

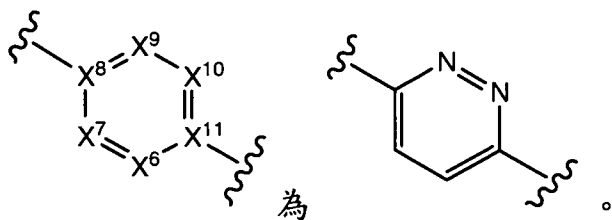




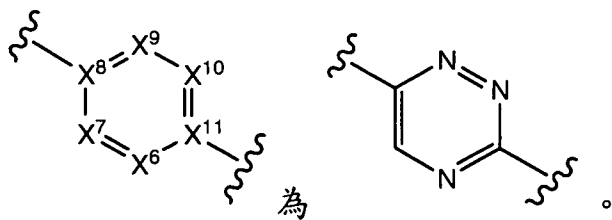
於另一項具體實施例中，以下基團



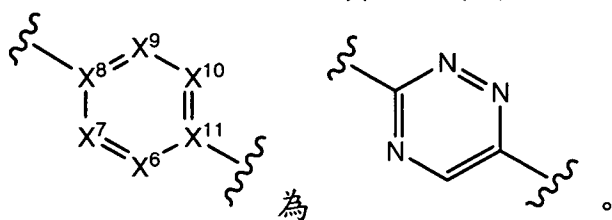
於另一項具體實施例中，以下基團



於另一項具體實施例中，以下基團



於另一項具體實施例中，以下基團



於另一項具體實施例中，Y 為 NH、N-CH₃、CF₂ 或 -C(=O)。

於另一項具體實施例中，Y 為 NH。

於另一項具體實施例中，Y 為 -C(=O)。

於另一項具體實施例中，Y 為 -N-CH₂-C₆H₅-F。

於另一項具體實施例中，Y 為 -CH₂-。

於另一項具體實施例中，Y 與 R³ 形成 5- 至 6-員環，經稠合

至含有該 Y 與 R^3 兩者之環；其中 Y 為 NH，且 R^3 為 C_{1-4} 烷基或 $-NR^a C_{1-4}$ 烷基。

於另一項具體實施例中， X^1 為 N 或 C，且各 X^2 ， X^3 ， X^4 及 X^5 為 C。

於另一項具體實施例中， X^5 為 N。

於另一項具體實施例中， X^5 為 C。

於另一項具體實施例中，Z 為 NH、 $N-C_{1-4}$ 烷基、N-鹵基 C_{1-4} 烷基、S 或 $-C=$ 。

於另一項具體實施例中，Z 為 N 或 $-C=$ 。

於另一項具體實施例中，m 為 0 或 1。

於另一項具體實施例中，n 為 0 或 1。

於另一項具體實施例中，p 為 0 或 1。

於另一項具體實施例中， R^1 係選自下列組成之組群：H、F、Cl、Br、I、 $-OR^a$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-C(=O)-O-R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-OR^c$ 及 $-C(=O)NR^a R^c$ 。

於另一項具體實施例中， R^1 係選自下列組成之組群：H、F、Cl、Br、 $-OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-OR^c$ 及 $-C(=O)NR^a R^c$ 。

於另一項具體實施例中， R^1 係選自下列組成之組群：飽和、部份飽和或不飽和 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀環，其中各該環含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0, 1 或 2 個 O 原子，且其中各該環係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-NR^a R^c$ 、 R^7 、 R^8 及酮基。

於另一項具體實施例中， R^1 係選自下列組成之組群：飽

和、部份飽和或不飽和 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員雙環狀環，其中各該環含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0, 1 或 2 個 O 原子，且其中各該環係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-NR^aR^a、-NR^aR^c、R⁷、R⁸ 及酮基。

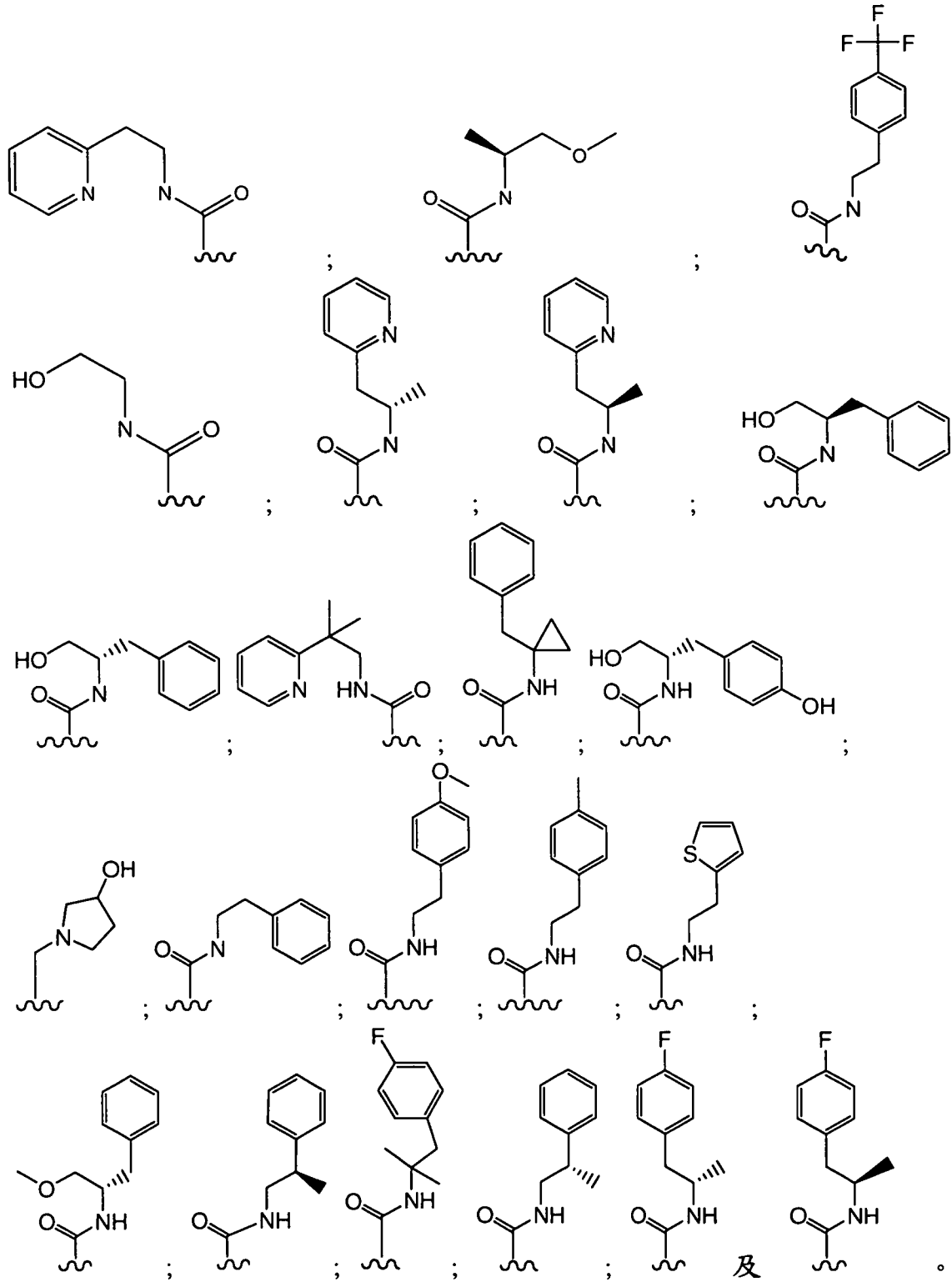
於另一項具體實施例中，R¹ 係選自下列組成之組群：環己基、環戊基、環戊烯基、環己烯基、環庚基、一氮四園基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、吡啶基、嗎福啉基、嘧啶基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫硫代哌喃基、氧螺[3.5]壬基、一氮七園烷基、氧七園基、喹啉基，其全部均被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-SR^a、R⁷ 及酮基。

於另一項具體實施例中，R¹ 為 -L-R⁷，其中 L 為 -CH₂-。

於另一項具體實施例中，R¹ 為 C₁₋₆ 烷基，被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 OR^a、R⁸ 及酮基。

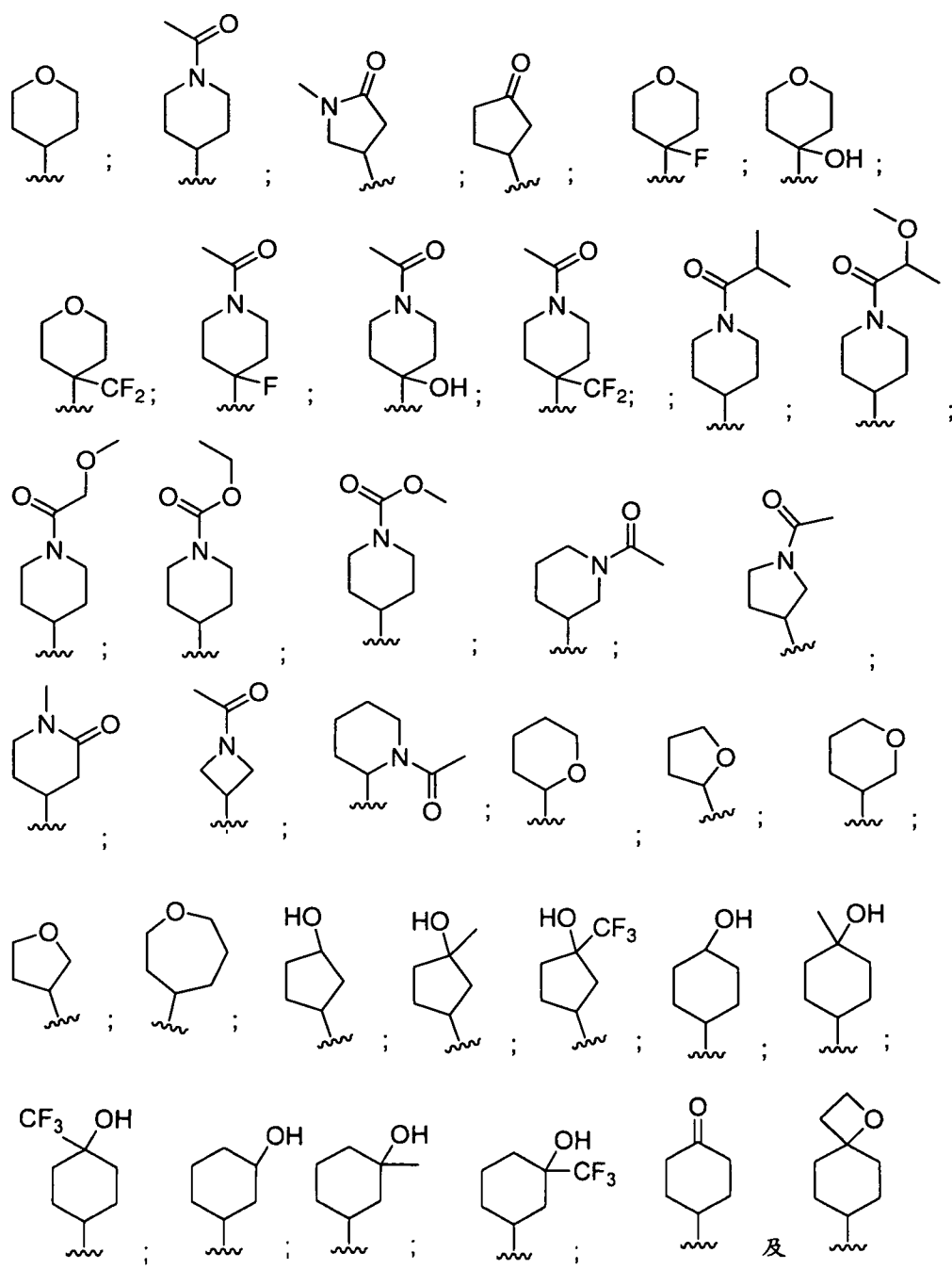
於另一項具體實施例中，R¹ 係選自下列組成之組群：Cl、

Br、I、COOH，



於另一項具體實施例中，R¹係選自下列組成之組群：





於另一項具體實施例中， R^2 於各情況中係獨立為F、Cl、Br、CN、OH、OC₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄鹵烷基。

於另一項具體實施例中， R^3 於各情況中係獨立為F、Cl、Br、CN、OH、OC₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄鹵烷基。

於另一項具體實施例中， R^4 為F。

於另一項具體實施例中， R^5 為甲基。

於另一項具體實施例中， R^6 為甲基。

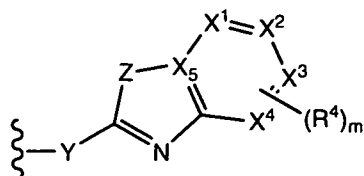
於另一項具體實施例中， R^7 為飽和 3-, 4-, 5- 或 6-員單環狀環，含有 0 或 1 個 N 原子及 0 或 1 個 O 原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 、 R^8 及酮基。

於另一項具體實施例中， R^8 為被 0 或 1 個 $-OR^a$ 取代之 C_{1-6} 烷基。

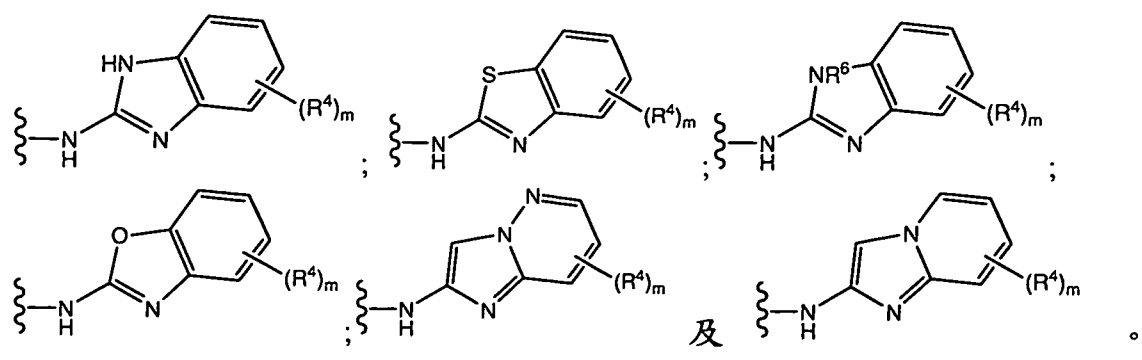
於另一項具體實施例中， R^a 為 H 或被 0 或 1 個 $-OH$ 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-4}$ 烷基或 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基。

於另一項具體實施例中， R^c 為 C_{0-4} 烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和 3-, 5- 或 6-員單環狀環，含有 0 或 1 個 N 原子，及 0 或 1 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0 或 1 個選自 F、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 R^7 或 R^8 之基團取代。

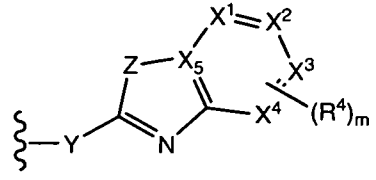
於另一項具體實施例中，下式基團：



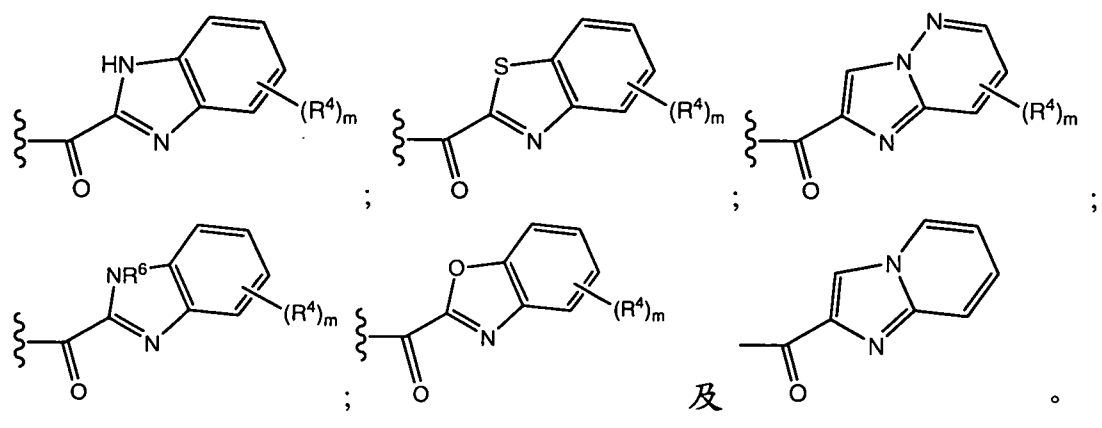
係選自下列組成之組群：



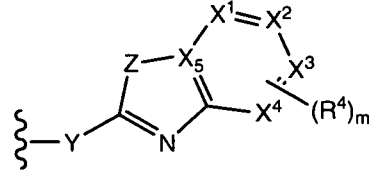
於另一項具體實施例中，下式基團：



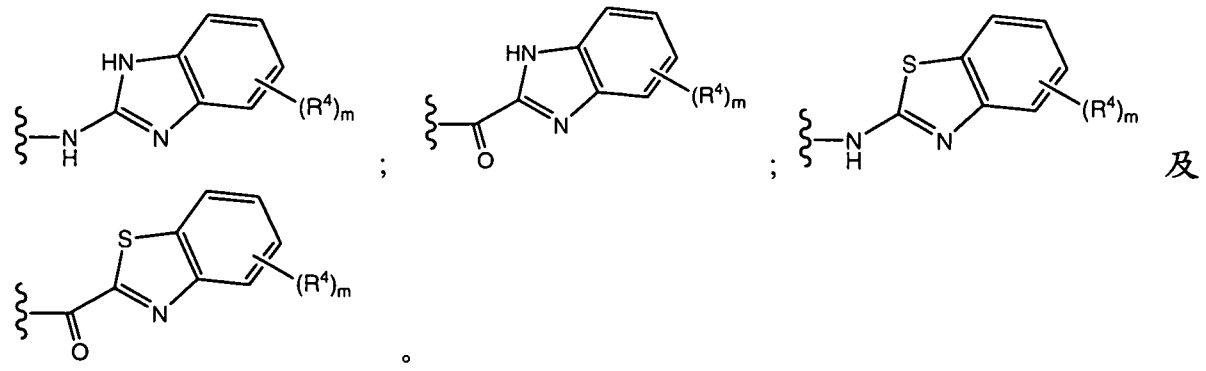
係選自下列組成之組群：



於另一項具體實施例中，下式基團：



係選自下列組成之組群：



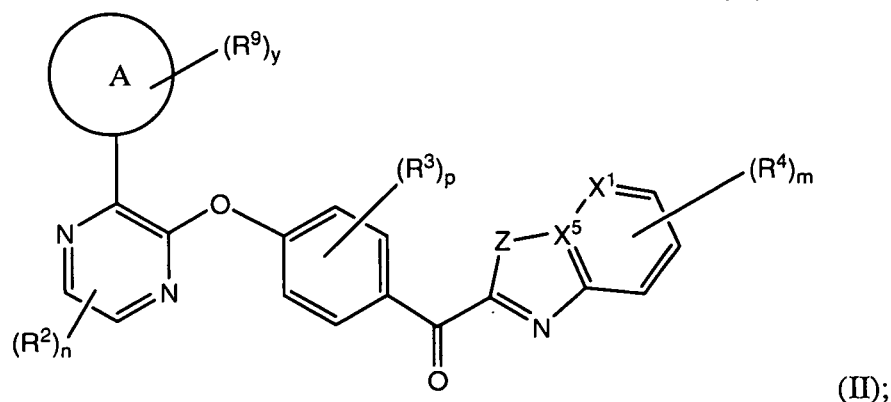
本發明之另一方面係關於一種治療可以PDE10抑制劑治療之症狀之方法，其包括投予本發明化合物之步驟。

本發明之另一方面係關於一種方法，其中可以PDE10抑制劑治療之症狀係選自下列組成之組群：精神病、巴金森氏病、癡呆症、迷亂性強迫病症、遲發運動困難、舞蹈病、抑鬱、心情病症、衝動性、藥癮、注意力不足/活動過度病症(ADHD)、伴隨著巴金森氏病狀態之抑鬱、伴隨著尾狀核或殼狀核疾病之人格改變、伴隨著尾狀核與淡蒼球疾病之癡呆症與躁狂及伴隨著淡蒼球疾病之強迫作用。

本發明之另一方面係關於一種方法，其中可以PDE10抑制劑治療之症狀係選自下列組成之組群：精神分裂症、兩極病症及強迫觀念與強迫行為病症。

本發明之另一方面係關於一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物與藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

本發明之另一方面係關於具有式(II)一般結構之化合物：



或其任何藥學上可接受之鹽，其中：

Z為NH、NR⁶、S或O；

m為0, 1, 2, 3或4；

n為0, 1或2；

p為0, 1或2；

y為0, 1, 2, 3或4；

X^1 為 N 或 C；

X^5 為 N 或 C；

環 A 為碳連結之飽和、碳連結之部份飽和或碳連結之不飽和 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員碳環，含有 0, 1 或 2 個 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子；或氮連結之飽和、氮連結之部份飽和或氮連結之不飽和 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員環雜環，含有連結氮及 0, 1 或 2 個其他 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子，在各該碳環或雜環中；

R^2 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

R^3 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

R^4 於各情況中係獨立為 F、Cl、 CH_3 、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^a 或 NR^aR^a ；

R^5 為 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-C(=O)R^b$ 或 R^c ；

R^6 為 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-C(=O)R^b$ 或 R^c ；

R^7 為飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀或 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員雙環狀環，含有 0, 1, 2, 3 或 4 個 N 原子，及 0 或 1 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)$

NR^aR^a 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基
 NR^aR^a 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 OR^a 、
 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基
 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 R^8 及 酮基；

R^8 為 C_{1-6} 烷基，被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、
 Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 鹵烷基、CN、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{SR}^a$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、
 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷
 基 $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 及 酮基；

R^9 係獨立選自下列組成之組群：H、F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷
 基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$
 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2-6}$
 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、
 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$
 烷基 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、
 R^7 、 R^8 及 酮基；

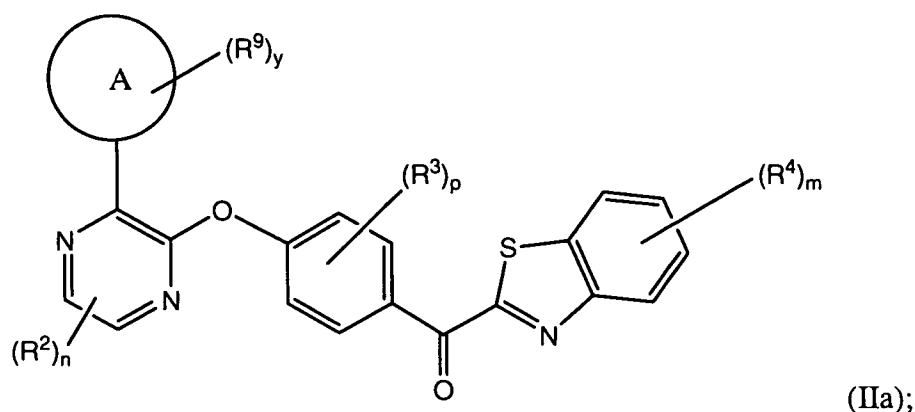
R^a 於各情況下係獨立為 H 或 R^b ；

R^b 於各情況下係獨立為苯基、苣基或 C_{1-6} 烷基，該苯基、苣基及 C_{1-6} 烷基係被 0, 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-4}$ 烷基或 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基；

R^c 為 C_{0-4} 烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀或 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員雙環狀環，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0 或 1 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 R^7 、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基。

於另一項具體實施例中，Z 為 NH、 $N-C_{1-4}$ 烷基或 S。

本發明之另一方面係關於具有式 (IIa) 一般結構之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中 m , n , p , y , R^2 , R^3 , R^4 及 R^9 均如式 (II) 化合物與下文任何其他具體實施例中所定義。

於式 (IIa) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp^3 雜化作用之碳原子結合至吡啶基環。

於式 (IIa) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp^2 雜化作用之碳原子結合至吡啶基環。

於式 (IIa) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp 雜化作用之碳原子結合至吡啶基環。

於式 (IIa) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp^3 雜化作用之氮原子結合至吡啶基環。

於式 (IIa) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp^2 雜化作用之氮原子結合至吡啶基環。

於式 (IIa) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 5-員環飽和雜環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 或酮基取代。

於式 (IIa) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 6-員環飽

和雜環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 或酮基取代。

於式 (IIa) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 4-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 或酮基取代。

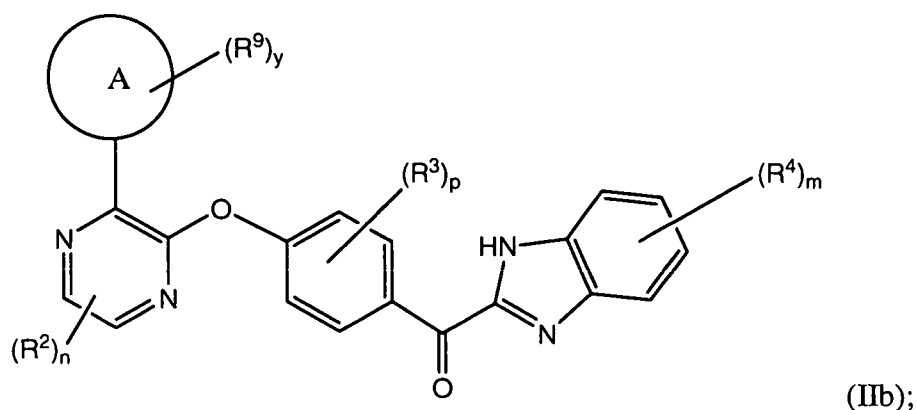
於式 (IIa) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 5-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 或酮基取代。

於式 (IIa) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 6-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 或酮基取代。

於式 (IIa) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 7-員環飽

和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 或酮基取代。

本發明之另一方面係關於具有式 (IIb) 一般結構之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中 m , n , p , y , R^2 , R^3 , R^4 及 R^9 均如式 (II) 化合物與下文任何其他具體實施例中所定義。

於式 (IIb) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp^3 雜化作用之碳原子結合至吡啶基環。

於式 (IIb) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp^2 雜化作用之碳原子結合至吡啶基環。

於式 (IIb) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp 雜化作用之碳原子結合至吡啶基環。

於式 (IIb) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp^3 雜化作用之氮原子結合至吡啶基環。

於式 (IIb) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp^2 雜化作用之氮原子結合至吡啶基環。

於式 (IIb) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 5-員環飽和雜環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 或酮基取代。

於式 (IIb) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 6-員環飽和雜環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 或酮基取代。

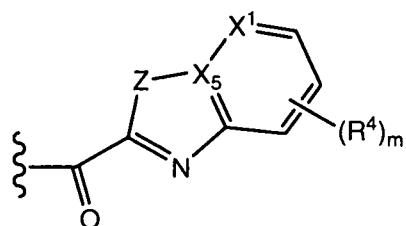
於式 (IIb) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 4-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 或酮基取代。

於式 (IIb) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 5-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 或酮基取代。

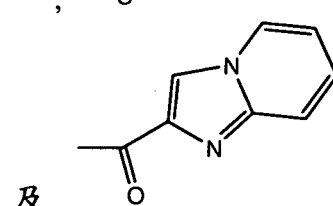
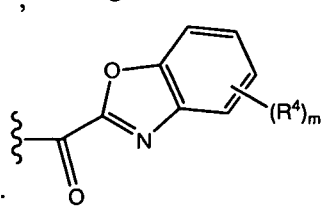
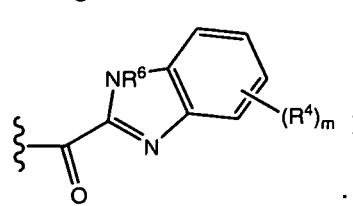
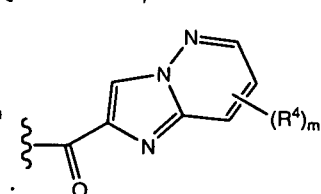
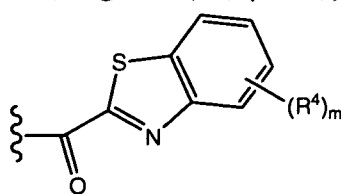
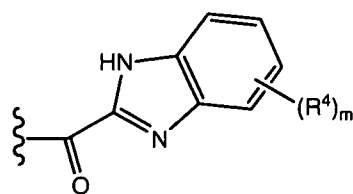
於式 (IIb) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 6-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 或酮基取代。

於式 (IIb) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 7-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 或酮基取代。

於另一項具體實施例中，下式基團：



係選自下列組成之組群：



於另一項具體實施例中，環 A 為碳連結之飽和、部份飽和或不飽和 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員碳環，含有 0, 1 或 2 個 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子。

於另一項具體實施例中，環A為碳連結之飽和4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員碳環，含有0, 1 或 2個N原子，且含有0 或 1個S 或 O 原子。

於另一項具體實施例中，環A為氮連結之飽和4-, 5-, 6-, 7-員碳環，含有0, 1 或 2個N原子，且含有0 或 1個S 或 O 原子。

於另一項具體實施例中，環A為氮連結之部份飽和4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-員碳環，含有0, 1 或 2個N原子，且含有0 或 1個S 或 O 原子。

於另一項具體實施例中，環A為氮連結之不飽和4-, 5-, 6-, 8-, 10- 或 12-員碳環，含有0, 1 或 2個N原子，且含有0 或 1個S 或 O 原子。

於另一項具體實施例中，環A係選自下列組成之組群：環己基、環戊基、環戊烯基、環己烯基及環庚基。

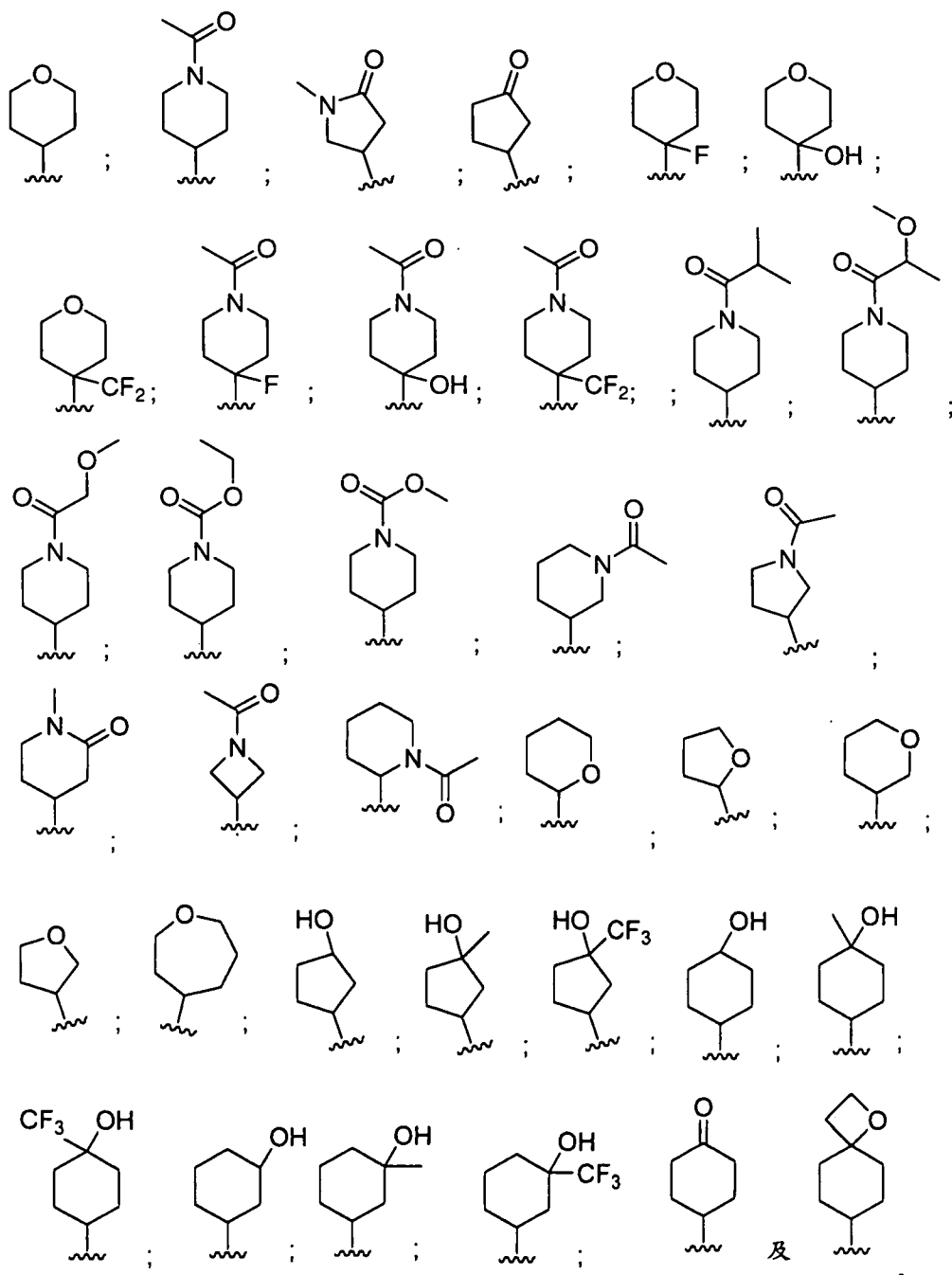
於另一項具體實施例中，環A係選自下列組成之組群：一氮四圓基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、吡唑基、嗎福啉基、嘧啶基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基及四氫硫代哌喃基。

於另一項具體實施例中，環A係選自下列組成之組群：氧螺[3.5]壬基、一氮七圓烷基、氧七圓基及喹啉基。

於另一項具體實施例中，環A係選自下列組成之組群：環己基、環戊基、環戊烯基、環己烯基、環庚基、一氮四圓基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、吡唑基、嗎福啉基、嘧啶基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫硫代哌喃基、氧螺[3.5]

壬基、一氮七園烷基、氧七園基、喹啉基，其全部均被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、C₁₋₆烷基、C₁₋₄鹵烷基、-OR^a、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-SR^a、R⁷及酮基。

於另一項具體實施例中，環A係選自下列組成之組群：



於另一項具體實施例中，m為0或1。

於另一項具體實施例中，n為0或1。

於另一項具體實施例中，p為0或1。

於另一項具體實施例中， y 為 0, 1, 2 或 3。

於另一項具體實施例中， R^9 係選自下列組成之組群：H、F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^c$ 、 R^7 、 R^8 及酮基。

於另一項具體實施例中， R^2 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基。

於另一項具體實施例中， R^3 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基。於另一項具體實施例中， R^4 為 F。

於另一項具體實施例中， R^6 為甲基。

於另一項具體實施例中， R^7 為飽和 5- 或 6- 員單環狀環，含有 0 或 1 個 N 原子與 0 或 1 個 O 原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 、 R^8 及酮基。

於另一項具體實施例中， R^8 為被 0 或 1 個 $-OR^a$ 取代之 C_{1-6} 烷基。

於另一項具體實施例中， R^a 為 H 或被 0 或 1 個 $-OH$ 取代之

C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-4}$ 烷基或 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基。

於另一項具體實施例中， R^c 為 C_{0-4} 烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和 3-, 5- 或 6-員單環狀環，含有 0 或 1 個 N 原子，及 0 或 1 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0 或 1 個選自 C_{1-6} 烷基、 R^7 或 $-OR^a$ 之基團取代。

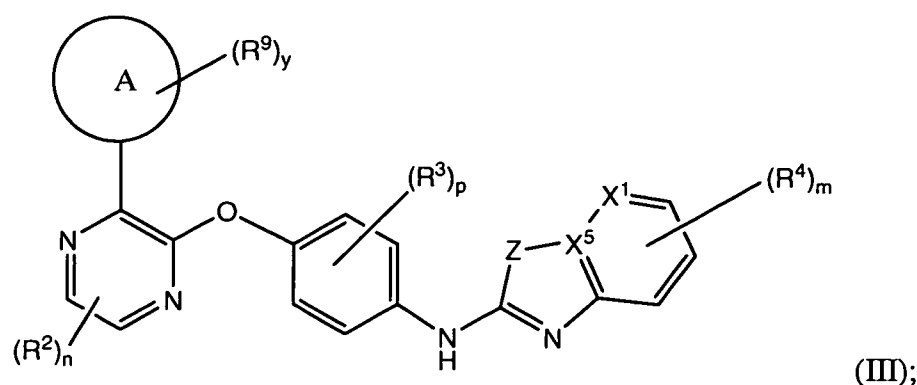
本發明之另一方面係關於一種治療可以 PDE10 抑制劑治療之症狀之方法，其包括投予式 (II) 化合物之步驟。

本發明之另一方面係關於一種治療可以 PDE10 抑制劑治療之症狀之方法，其包括投予式 (II) 化合物之步驟；其中該症狀係選自下列組成之組群：精神病、巴金森氏病、癡呆症、迷亂性強迫病症、遲發運動困難、舞蹈病、抑鬱、心情病症、衝動性、藥癮、注意力不足/活動過度病症 (ADHD)、伴隨著巴金森氏病狀態之抑鬱、伴隨著尾狀核或殼狀核疾病之人格改變、伴隨著尾狀核與淡蒼球疾病之癡呆症與躁狂及伴隨著淡蒼球疾病之強迫作用。

本發明之另一方面係關於一種治療可以 PDE10 抑制劑治療之症狀之方法，其包括投予式 (II) 化合物之步驟；其中該症狀係選自下列組成之組群：精神分裂症、兩極病症及強迫觀念與強迫行為病症。

本發明之另一方面係關於一種醫藥組合物，其包含式 (II) 化合物與藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

本發明之另一方面係關於具有式 (III) 一般結構之化合物：



或其任何藥學上可接受之鹽，其中：

Z 為 NH、NR⁶、S 或 O；

m 為 0, 1, 2, 3 或 4；

n 為 0, 1 或 2；

p 為 0, 1 或 2；

y 為 0, 1, 2, 3 或 4；

X¹ 為 N 或 C；

X⁵ 為 N 或 C；

環 A 為碳連結之飽和、碳連結之部份飽和或碳連結之不飽和 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員碳環，含有 0, 1 或 2 個 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子；或氮連結之飽和、氮連結之部份飽和或氮連結之不飽和 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員環雜環，含有連結氮及 0, 1 或 2 個其他 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子，在各該碳環或雜環中；

R² 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、OC₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 鹵烷基；

R³ 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、OC₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 鹵烷基；

R⁴ 於各情況中係獨立為 F、Cl、CH₃、CN、CF₃、CHF₂、

CH_2F 、 OR^a 或 NR^aR^a ；

R^5 為 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 或 R^c ；

R^6 為 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 或 R^c ；

R^7 為飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀或 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員雙環狀環，含有 0, 1, 2, 3 或 4 個 N 原子，及 0 或 1 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 R^8 及酮基；

R^8 為 C_{1-6} 烷基，被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、

-C₁₋₆ 烷基 C(=O)OR^a 及 酮基；

R⁹ 係獨立選自下列組成之組群：H、F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-NR^aR^c、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)OR^a、R⁷、R⁸ 及 酮基；

R^a 於各情況下係獨立為 H 或 R^b；

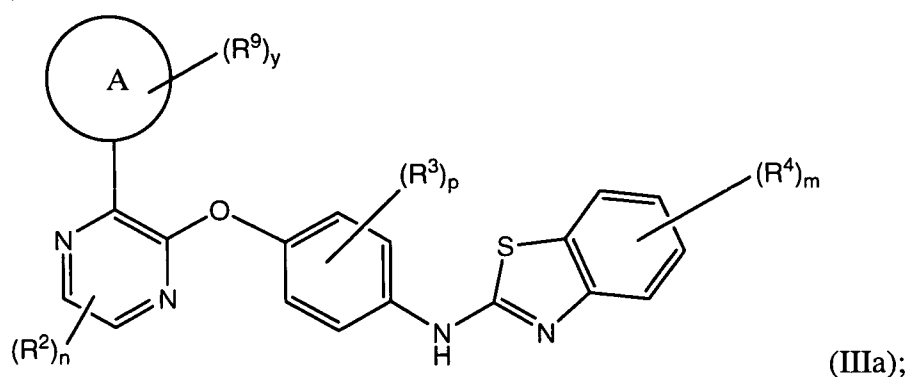
R^b 於各情況下係獨立為苯基、苄基或 C₁₋₆ 烷基，該苯基、苄基及 C₁₋₆ 烷基係被 0, 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 鹵烷基、-OH、-OC₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-OC(=O)C₁₋₄ 烷基或 -N(C₁₋₄ 烷基)C₁₋₄ 烷基；

R^c 為 C₀₋₄ 烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀或 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員雙環狀環，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0 或 1 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、R⁷、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、

-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、
-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基OR^a、
-C₁₋₆烷基NR^aR^a、-C₁₋₆烷基OR^a、-C₁₋₆烷基N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆
烷基OC(=O)R^b、-C₁₋₆烷基C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆烷基C(=O)OR^a及
酮基。

於另一項具體實施例中，Z為NH、N-C₁₋₄烷基或S。

本發明之另一方面係關於具有式(IIIa)一般結構之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中m, n, p, y, R², R³, R⁴及R⁹均如式(III)化合物與下文任何其他具體實施例中所定義。

於式(IIIa)化合物之一項具體實施例中，環A係經由具有sp³雜化作用之碳原子結合至吡啶基環。

於式(IIIa)化合物之一項具體實施例中，環A係經由具有sp²雜化作用之碳原子結合至吡啶基環。

於式(IIIa)化合物之一項具體實施例中，環A係經由具有sp雜化作用之碳原子結合至吡啶基環。

於式(IIIa)化合物之一項具體實施例中，環A係經由具有sp³雜化作用之氮原子結合至吡啶基環。

於式(IIIa)化合物之一項具體實施例中，環A係經由具有

sp² 雜化作用之氮原子結合至吡啶基環。

於式 (IIIa) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 5-員環飽和雜環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基取代。

於式 (IIIa) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 6-員環飽和雜環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基取代。

於式 (IIIa) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 4-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基取代。

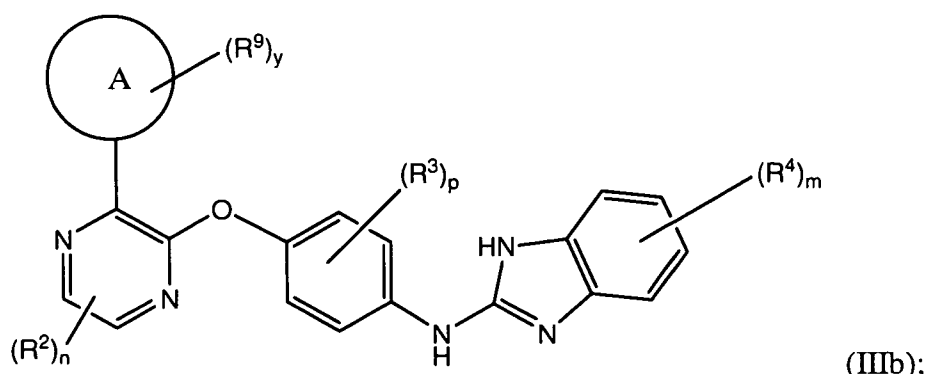
於式 (IIIa) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 5-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$

及酮基取代。

於式 (IIIa) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 6-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基取代。

於式 (IIIa) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 7-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基取代。

本發明之另一方面係關於具有式 (IIIb) 一般結構之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中 m , n , p , y , R^2 , R^3 , R^4 及 R^9 均如式 (III) 化合物與下文任何其他具體實施例中所定義。

於式 (IIIb) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp^3 雜化作用之碳原子結合至吡啶基環。

於式 (IIIb) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp^2 雜化作用之碳原子結合至吡啶基環。

於式 (IIIb) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp 雜化作用之碳原子結合至吡啶基環。

於式 (IIIb) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp^3 雜化作用之氮原子結合至吡啶基環。

於式 (IIIb) 化合物之一項具體實施例中，環 A 係經由具有 sp^2 雜化作用之氮原子結合至吡啶基環。

於式 (IIIb) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 5-員環飽和雜環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基取代。

於式 (IIIb) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 6-員環飽和雜環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基取代。

於式 (IIIb) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 4-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、

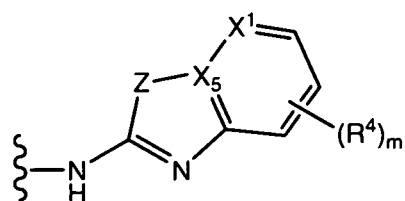
$-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基取代。

於式 (IIIb) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 5-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基取代。

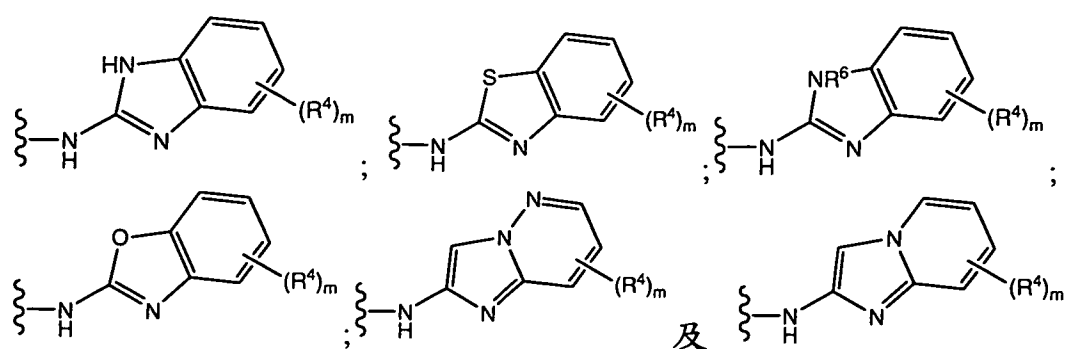
於式 (IIIb) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 6-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基取代。

於式 (IIIb) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 7-員環飽和碳環，其係視情況被 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基取代。

於另一項具體實施例中，下式基團：



係選自下列組成之組群：



於另一項具體實施例中，環A為碳連結之飽和、部份飽和或不飽和4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員碳環，含有0, 1 或 2個N原子，且含有0 或 1個S 或 O 原子。

於另一項具體實施例中，環A為碳連結之飽和4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員碳環，含有0, 1 或 2個N原子，且含有0 或 1個S 或 O 原子。

於另一項具體實施例中，環A為氮連結之飽和4-, 5-, 6-, 7-員碳環，含有0, 1 或 2個N原子，且含有0 或 1個S 或 O 原子。

於另一項具體實施例中，環A為氮連結之部份飽和4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-員碳環，含有0, 1 或 2個N原子，且含有0 或 1個S 或 O 原子。

於另一項具體實施例中，環A為氮連結之不飽和4-, 5-, 6-, 8-, 10- 或 12-員碳環，含有0, 1 或 2個N原子，且含有0 或 1個S 或 O 原子。

於另一項具體實施例中，環A係選自下列組成之組群：環己基、環戊基、環戊烯基、環己烯基及環庚基。

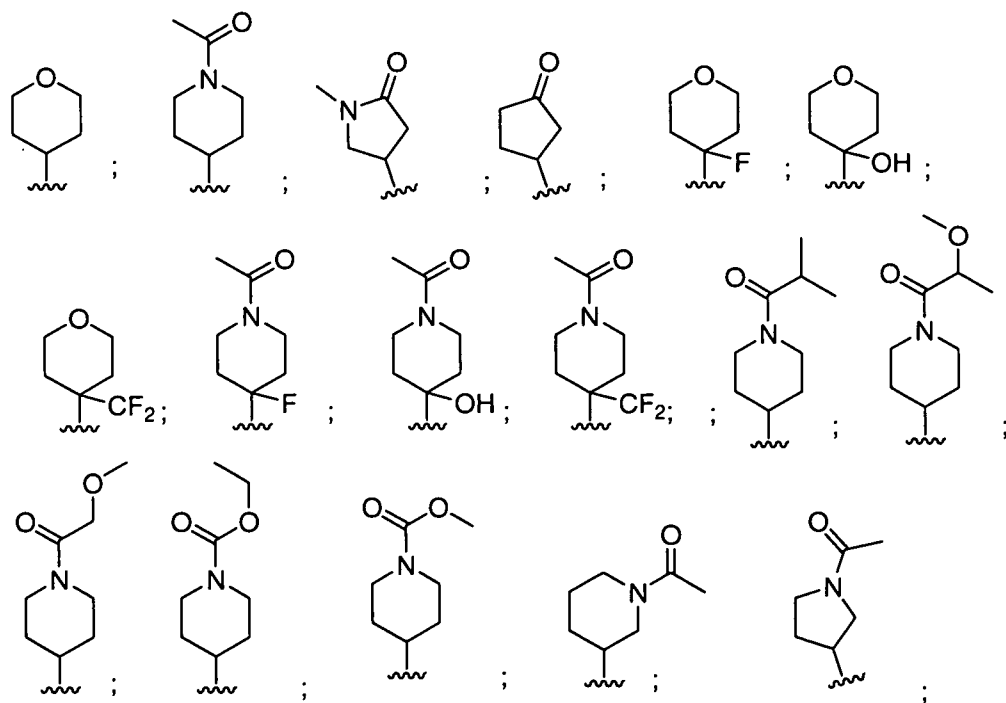
於另一項具體實施例中，環A係選自下列組成之組群：一氮四園基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、吡唑基、嗎福啉基、嘧啶基、六氫吡咩基、六氫吡啶基、二氫哌喃基、四

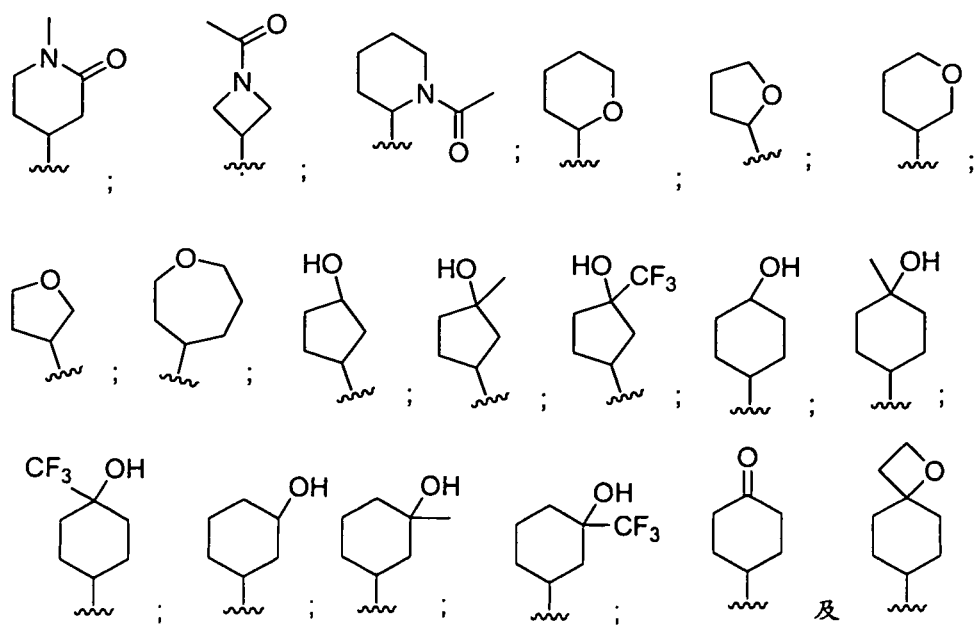
氮哌喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基及四氫硫代哌喃基。

於另一項具體實施例中，環A係選自下列組成之組群：
氧螺[3.5]壬基、一氮七圓烷基、氧七圓基及喹啉基。

於另一項具體實施例中，環A係選自下列組成之組群：
環己基、環戊基、環戊烯基、環己烯基、環庚基、一氮四圓基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、吡啶基、嗎福啉基、嘧啶基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、二氮哌喃基、四氮哌喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫硫代哌喃基、氧螺[3.5]壬基、一氮七圓烷基、氧七圓基、喹啉基，其全部均被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、C₁₋₆烷基、C₁₋₄鹵烷基、-OR^a、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-SR^a、R⁷及酮基。

於另一項具體實施例中，環A係選自下列組成之組群：





於另一項具體實施例中， m 為0或1。

於另一項具體實施例中， n 為0或1。

於另一項具體實施例中， p 為0或1。

於另一項具體實施例中， y 為0, 1, 2或3。

於另一項具體實施例中， R^9 係選自下列組成之組群：H、F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^c$ 、 R^7 、 R^8 及酮基。

於另一項具體實施例中， R^2 於各情況中係獨立為F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基。

於另一項具體實施例中， R^3 於各情況中係獨立為F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基。於另一項具體實施例中， R^4 為F。

於另一項具體實施例中， R^6 為甲基。

於另一項具體實施例中， R^7 為飽和5-或6-員單環狀環，含有0或1個N原子與0或1個O原子，其係被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、

-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、
-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、
-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、
-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、
-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、
-NR^aC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆
烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆
烷基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)OR^a、R⁸及酮基。

於另一項具體實施例中，R⁸為被0或1個-OR^a取代之C₁₋₆烷基。

於另一項具體實施例中，R^a為H或被0或1個-OH取代之C₁₋₆烷基、-OC₁₋₄烷基、-OC(=O)C₁₋₄烷基或-N(C₁₋₄烷基)C₁₋₄烷基。

於另一項具體實施例中，R^c為C₀₋₄烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和3-, 5-或6-員單環狀環，含有0或1個N原子，及0或1個選自O與S之原子，其係被0或1個選自C₁₋₆烷基、R⁷或-OR^a之基團取代。

本發明之另一方面係關於一種治療可以PDE10抑制劑治療之症狀之方法，其包括投予式(III)化合物之步驟。

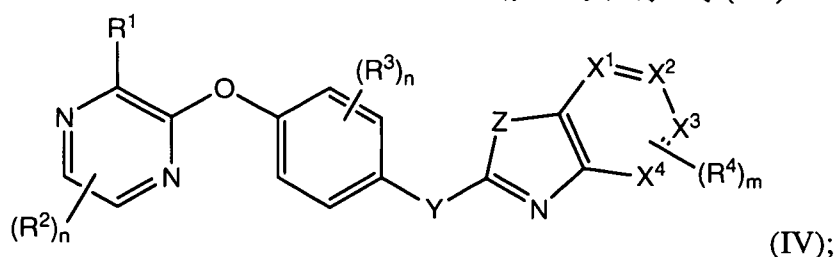
本發明之另一方面係關於一種治療可以PDE10抑制劑治療之症狀之方法，其包括投予式(III)化合物之步驟；其中該症狀係選自下列組成之組群：精神病、巴金森氏病、癡呆症、迷亂性強迫病症、遲發運動困難、舞蹈病、抑鬱、心情病症、衝動性、藥癮、注意力不足/活動過度病症(ADHD)、

伴隨著巴金森氏病狀態之抑鬱、伴隨著尾狀核或殼核疾病之人格改變、伴隨著尾狀核與淡蒼球疾病之癡呆症與躁狂及伴隨著淡蒼球疾病之強迫作用。

本發明之另一方面係關於一種治療可以 PDE10 抑制劑治療之症狀之方法，其包括投予式 (III) 化合物之步驟；其中該症狀係選自下列組成之組群：精神分裂症、兩極病症及強迫觀念與強迫行為病症。

本發明之另一方面係關於一種醫藥組合物，其包含式 (III) 化合物與藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

本發明之另一方面係關於具有式 (IV) 一般結構之化合物：



或其任何藥學上可接受之鹽，其中：

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 C；

X^3 為 N 或 C；

X^4 為 N 或 C；其中 X^1 , X^2 , X^3 及 X^4 中不超過兩個為 N；

Y 為 NH、 NR^5 或 $C(=O)$ ；

Z 為 NH、 NR^6 、S 或 O；

m 為 0, 1 或 2；

n 於各情況中係獨立為 0, 1 或 2；

R^1 係選自 H、F、Cl、Br、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 及 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^aR^c$ 、

$-N(R^c)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^c$ 及 $-C(=O)NR^aR^c$ ；或 R^1 為 $-L-R^7$ ，其中 L 為 CH_2 、 NH 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 O 、 S 、 $S=O$ 或 $S(=O)_2$ ；且 R^7 為飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀或 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員雙環狀環，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0 或 1 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、 CN 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基；

R^2 於各情況中係獨立為 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 OH 、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

R^3 於各情況中係獨立為 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 OH 、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

R^4 於各情況中係獨立為 F 、 Me 或 CN ；

R^5 為 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基或 $-C(=O)R^b$ ；

R^6 為 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基或 $-C(=O)R^b$ ；

R^a 於各情況下係獨立為 H 或 R^b ；

R^b 於各情況下係獨立為苯基、苣基或 C_{1-6} 烷基，該苯基、苣基及 C_{1-6} 烷基係被 0, 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自

鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基及 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基；

R^c 為 C_{0-1} 烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和3-, 4-, 5-, 6-或7-員單環狀或8-, 9-, 10-, 11-或12-員雙環狀環，含有0, 1, 2或3個N原子，及0或1個選自O與S之原子，其係被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基；且

R^d 為氮連結之飽和、部份飽和或不飽和5-, 6-或7-員環雜環，含有連結氮及0, 1或2個其他氮原子，且含有0或1個硫或氧原子，該雜環係被0, 1, 2或3個取代基取代，取代基選自酮基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基及 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基。

於另一項具體實施例中，Z為NH。

於另一項具體實施例中，Z為 NR^6 。

於另一項具體實施例中，Z為S。

於另一項具體實施例中，Z為O。

於另一項具體實施例中，Y為NH。

於另一項具體實施例中，Y 為 NR^5 。

於另一項具體實施例中，Y 為 C(=O) 。

於另一項具體實施例中， X^1 為 N。

於另一項具體實施例中， X^2 為 N。

於另一項具體實施例中， X^3 為 N。

於另一項具體實施例中， X^4 為 N。

於另一項具體實施例中， $\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3$ 及 X^4 全為 C。

於另一項具體實施例中， R^1 為 C_{3-4} 烷基，被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-\text{C(=O)R}^b$ 、 $-\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C(=NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC(=O)R}^b$ 、 $-\text{OC(=O)NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S(=O)R}^b$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{C(=O)R}^b$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{C(=NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{S(=O)}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{S(=O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 OR^a 及酮基。

於另一項具體實施例中， R^1 係選自六氫吡啶、六氫吡嘧、四氫吡咯、嗎福啉、吡啶及嘓啶，其全部均被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-\text{C(=O)R}^b$ 、 $-\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C(=NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC(=O)R}^b$ 、 $-\text{OC(=O)NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S(=O)R}^b$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{C(=O)R}^b$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{C(=NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{S(=O)}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N(R}^a)\text{S(=O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、

$-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 OR^a 及酮基。

於另一項具體實施例中， R^1 為苯基，其全部均被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 OR^a 及酮基。

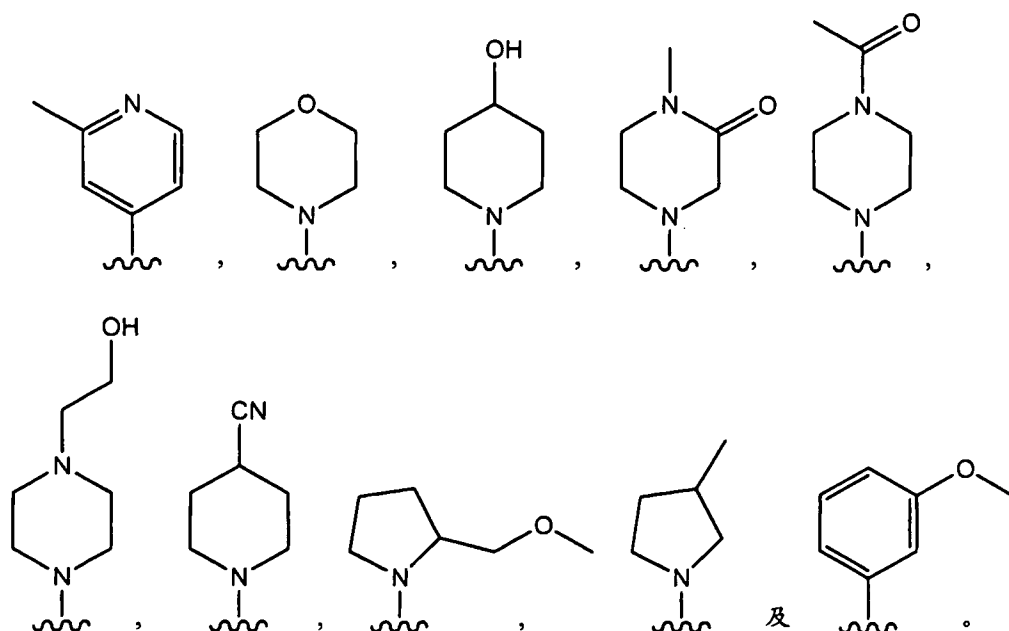
於另一項具體實施例中， R^1 係選自六氫吡啶、六氫吡嘧、四氫吡咯及嗎福啉，其全部均被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 OR^a 及酮基。

於另一項具體實施例中， R^1 係選自吡啶與嘧啶，其每一個係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、

-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、
-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基OR^a、-SR^a、
-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、
-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、
-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基NR^aR^a、
-NR^aC₂₋₆烷基OR^a、-C₁₋₆烷基NR^aR^a、-C₁₋₆烷基OR^a及酮基。

於另一項具體實施例中，R¹為飽和5-或6-員碳環，被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、C₁₋₆烷基、C₁₋₄鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、
-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、
-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、
-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、
-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基OR^a、
-C₁₋₆烷基NR^aR^a、-C₁₋₆烷基OR^a及酮基。

於另一項具體實施例中，R¹係選自



於另一項具體實施例中， m 為0。

於另一項具體實施例中， m 為1，且 R^4 為F。

於另一項具體實施例中， m 為2；且 R^4 為F。

於另一項具體實施例中， n 為0。

本發明之另一方面係關於一種使用有效量之任何上述具體實施例，治療精神分裂症、兩極病症或強迫觀念與強迫行為病症之方法。

本發明之另一方面係關於一種在病患中治療可藉由抑制PDE10治療之病症之方法，此方法包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含有效量之根據任何上述具體實施例之化合物。

本發明之另一方面係關於一種醫藥組合物，其包含式(IV)化合物與藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

本發明之另一方面係關於根據任何上述具體實施例之化合物作為藥劑之用途。

本發明之另一方面係關於根據任何上述具體實施例之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療精神分裂症、兩極病症或強迫觀念與強迫行為病症。

本發明之另一方面係關於選自下列所組成之組群之化合物：

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(S)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；
[4-(3-氯-吡啶-2-基氧基)-苯基]-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲
酮；

(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)苯
基)甲酮；

(1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)
苯基)甲酮；

4-(3-(4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)二氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基)
嗎福啉；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(2-羥丙-2-基)六氫吡啶-1-基)吡
啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-羥基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基
氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基
氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-
基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)
苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)
苯基)甲酮；

(R)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-
基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2,6-二甲基嗎福啉基)吡啶-2-基

氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-甲腈；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-3-基胺基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(4-(3-(1,4-氧氮七元-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(甲氧基甲基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-甲酮；

2-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)醋酸乙酯；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(6,7-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶

-5(4H)-基)吡 咩 -2-基 氧基)苯基)甲 酮；

(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-基)(4-(3-(4-甲 氧基 六 氫 吡 啶 -1-基)吡 咩 -2-基 氧基)苯基)甲 酮；

8-(3-(4-(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-羰 基)苯 氧基)吡 咩 -2-基)-2-甲 基 -2,8-二 氮 螺 [4.5]癸 -1-酮；

(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-基)(4-(3-(4-嗎 福 啉 基 六 氫 吡 啶 -1-基)吡 咩 -2-基 氧基)苯基)甲 酮；

(±)-(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-基)(4-(3-(3-羥 基 四 氫 吡 咯 -1-基)吡 咩 -2-基 氧基)苯基)甲 酮；

4-(3-(4-(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-羰 基)苯 氧基)吡 咩 -2-基)-1-甲 基 六 氫 吡 咩 -2-酮；

(S)-(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-基)(4-(3-(2-(羥 甲 基)四 氫 吡 咯 -1-基)吡 咩 -2-基 氧基)苯基)甲 酮；

(S)-(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-基)(4-(3-(3-(羥 甲 基)四 氫 吡 咯 -1-基)吡 咩 -2-基 氧基)苯基)甲 酮；

(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-基)(4-(3-(3-甲 基 -5,6-二 氫 -[1,2,4]三 唑 并 [4,3-a]吡 咩 -7(8H)-基)吡 咩 -2-基 氧基)苯基)甲 酮；

(R)-(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-基)(4-(3-(3-(羥 甲 基)四 氫 吡 咯 -1-基)吡 咩 -2-基 氧基)苯基)甲 酮；

(S)-(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-基)(4-(3-(2-(甲 氧基 甲 基)四 氫 吡 咯 -1-基)吡 咩 -2-基 氧基)苯基)甲 酮；

(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-基)(4-(3-(4-(2-羥 乙 基)六 氫 吡 啶 -1-基)吡 咩 -2-基 氧基)苯基)甲 酮；

(±)-1-(3-(4-(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-羰 基)苯 氧基)吡 咩 -2-基)六 氫 吡

啖-3-甲腈；

(±)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氢吡咯-3-甲腈；

1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-4-羧酸乙酯；

(±)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氢吡咯-3-羧酸甲酯；

(±)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-3-羧酸乙酯；

(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)四氢吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(S)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羧基四氢吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(1-羧乙基)六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-4-羧酸；

(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(2-羧乙基)六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(羧甲基)六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(2-羧丙-2-基)六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(±)-4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-6-甲基

六氫吡咩-2-酮；

(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)(4-(3-嗎福啉吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(4-(3-氯基吡咩-2-基氧基)苯基)(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲酮；

(4-(3-氯基吡咩-2-基氧基)苯基)(7-氯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲酮；

(4-(3-氯基吡咩-2-基氧基)苯基)(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基-1-氮四環-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(S)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-3-基胺基)吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

(S)-2-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)四氫吡咯-2-基)丙-2-醇；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)-4-甲基六氫吡啶-4-醇；

苯并[d]噻唑-2-基(4-(3-嗎福啉吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

N-(4-(3-氯基吡咩-2-基氧基)苯基)-6-氯基苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-嗎福啉吡咩-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

5-氯-N-(4-(3-嗎福啉吡咩-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

N-(4-(3-嗎福啉吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

2-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡啶-4-基)丙-2-醇；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡啶-4-醇；

N-(4-(3-(四氫吡咯-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡啶-3-醇；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡啶-4-甲腈；

1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡咩-1-基)乙酮；

N-(4-(3-(4-甲基六氫吡咩-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

2-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡啶-4-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

N-(4-(3-(2,6-二甲基嗎福啉基)吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-((3-(1,1-二氧化-4-硫代嗎福啉基)-2-吡咩基)氧基)苯基)-1,3-苯并噻唑-2-胺；

(S)-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)四氫吡咯-2-基)甲醇；

N-(4-(3-(一氫四圓-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-

胺；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-1,4-二氮-3-羧酸；

2-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-6,7-二氮吡啶-1-基)乙醇；

N-(4-(3-(6,7-二氮-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-6,7-二氮吡啶-4-羧酰胺；

N-(4-(3-(2-甲基-6,7-二氮-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-1,4-二氮-3-羧酸甲酯；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-6,7-二氮吡啶-3-甲腈；

(R)-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-6,7-二氮吡啶-3-基)甲醇；

2-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-6,7-二氮吡啶-4-基)乙醇；

N-(4-(3-(4-(甲氧基甲基)-6,7-二氮吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(3-(甲氧基甲基)-6,7-二氮吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-6,7-二氮吡啶

-4-基)甲醇；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-2-酮；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-異丙基六氫吡啶-2-酮；

N-(4-(3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-一氫四圓-3-甲腈；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-6-甲基六氫吡啶-2-酮；

1-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)乙醇；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-羧酸甲酯；

(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-2-基)甲醇；

N-(4-(3-(3-(甲氧基甲基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-7-氟基苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-6-氟基苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-氟基苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)-2-氟苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲腈；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基喹啉-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(5-氟基-2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(5-氟基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲腈；

4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯；

4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲酸；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(噻啉-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(噻啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(4-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲酮；

2-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-4,4-二甲基環己-2-烯酮；

1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮；

(1-(2-氟基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)-3-氟基苯氧基)吡啶-2-基)環己-2-烯酮；

(外消旋)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)-3-氟基苯氧基)吡啶-2-基)環己-2-烯醇；

N-(4-(3-(6-嗎福啉基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(4-嗎福啉基苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(6-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

5-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)甲基吡啶腈；

N-(4-(3-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(6-氯基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

(5-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)吡啶-2-基)甲醇；

N-(4-(3-(喹啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(3-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

7-氟-N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

6-氟-N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

5-氟-N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(2-氟基-4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(2-氟基-4-(3-(2-氟基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)-3-氟基苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-甲氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-異丙氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-異丁氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-苯氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(丁-2-炔基氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-嗎福啉基乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(四氢吡咯-1-基)乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(二甲胺基)乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(1-甲基四氢吡咯-2-基)乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-4-基甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(吡啶-3-基)丙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-丙氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(6-氟基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(6-氟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(5-氟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(四氫-2H-嘧啶-3-基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮；

1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(4-甲氧基-1-環己烯-1-基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮；

1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(順式-4-羥基環己基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮；與1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(反式-4-羥基環己基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮；

(外消旋)-順式-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基環己基)吡

吡-2-基氧基)苯基)甲酮；

(外消旋)-反式-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基環己基)吡
吡-2-基氧基)苯基)甲酮；

(外消旋)-順式-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡
-2-基)環己醇；

(外消旋)-反式-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡
-2-基)環己醇；

N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-3-基)吡-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻
唑-2-胺；

(外消旋)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡-2-基)
環己酮；

4-(2-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-3-基)環己酮；
(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基)吡
-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)吡
-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(環氧己烷-4-基)吡-2-基氧基)
苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4,4-二氟環己-1-烯基)吡-2-基
氧基)苯基)甲酮；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡-2-基)四氫-2H-呋
喃-4-甲脞；

N-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡-2-基氧基)苯基)苯
并[d]噻唑-2-胺；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫-2H-哌喃-4-醇；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-氟基四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

N-(4-(3-(4-氟基四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-第三-丁基 4-甲酯；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯；

N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

7-甲氧基-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

(外消旋)-3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)環己酮；

4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫-2H-哌喃-4-甲腈；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫-2H-哌喃-4-羧酸甲酯；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

6-氟-N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(2-氟基-4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(2-氟基-4-(吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

7-氟-N-(4-(吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

5-氟-N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

5-氟-N-(4-(吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-環戊基吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

N-(4-(3-(四氫呋喃-3-基)吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1H-苯并[d]咪唑-2-基(4-(3-(四氫-2H-硫代呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

N-(4-(3-環戊基吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(1-(2-氟基乙基)六氫吡啶-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯；

1-(4-(3-(4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)(羟基)甲基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲醇；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(六氢吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)全氟化乙酮；

1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-甲氧基乙酮；

1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-甲氧基乙酮；

1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮；

1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮；

N-(4-(3-(1-(2-氟基乙基)六氢吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(1-甲基六氢吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

醋酸 1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)-1-酮基丙烷-2-基酯；

1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-羟丙-1-酮；

1-(3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-1-基)乙酮；

1-(3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

2-甲氧基-1-(4-(3-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

醋酸 2-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-酮基乙酯；

1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-(二甲胺基)乙酮；

1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-(二甲胺基)乙酮；

3-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-3-酮基丙烷脒；

1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)-2-氟基苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(6-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

1-(3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)一氫四環-1-基)乙酮；

1-(3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮；

4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-甲基六氫吡啶-2-酮；

3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-苯乙基吡啶-2-羧醯胺；

3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯乙基)吡啶-2-羧醯胺；

(S)-3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(1-甲氧基丙-2-基)吡啶-2-羧醯胺；

3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)吡啶-2-羧醯胺；

3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(2-羥乙基)吡啶-2-羧醯胺；

(外消旋)-3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(1-(吡啶-2-基)丙-2-基)吡啶-2-羧醯胺；

3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(1-苄基環丙基)吡啶-2-羧醯胺；

(R)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-甲腈；

(S)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-甲腈；

(R)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-3-羧酸乙酯；

(S)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-3-羧酸乙酯；

(S)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-羧酸甲酯；

(R)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-羧酸甲酯；

(R)-4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-6-甲基六氫吡啶-2-酮；

(S)-4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-6-甲基六氫吡啶-2-酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1R,3S)-3-羥基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1S,3R)-3-羥基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1S,3R)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇；

(1R,3S)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1S,3S)-3-羥基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1R,3R)-3-羥基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1S,3S)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇；

(1R,3R)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇；

(R)-1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮；

(S)-1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮；

(R)-1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮；

(S)-1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮；

(R)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己酮；

(S)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己酮；或

其任何藥學上可接受之鹽。

本發明化合物一般而言可具有數個不對稱中心，且典型上係以外消旋混合物形式描繪。本發明係意欲涵蓋外消旋混合物、部份外消旋混合物及個別對掌異構物與非對映異構物。

本發明係包括所有藥學上可接受之以同位素方式標識之本發明化合物，其中一或多個原子係被具有相同原子序，但原子質量或質量數不同於天然中佔優勢之原子質量或質量數之原子置換。

適合加入本發明化合物中之同位素之實例，包括但不限

於以下同位素，氫，譬如 ^2H 與 ^3H ，碳，譬如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ，氯，譬如 ^{38}Cl ，氟，譬如 ^{18}F ，碘，譬如 ^{123}I 與 ^{125}I ，氮，譬如 ^{13}N 與 ^{15}N ，氧，譬如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ，磷，譬如 ^{32}P ，及硫，譬如 ^{35}S 。

某些以同位素方式標識之本發明化合物，例如併入放射性同位素者，可用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚，意即 ^3H ，與碳-14，意即 ^{14}C ，鑒於其易於併入與立即偵測裝置，故特別可用於此項目的。

以較重質同位素取代，譬如氘，意即 ^2H ，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益，例如增加之活體內半生期或降低之劑量需要量，因此在一些情況中可能較佳。

以陽電子發射同位素取代，譬如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N ，可用於陽電子發射表面形態(PET)研究，以檢驗受質受體佔領。

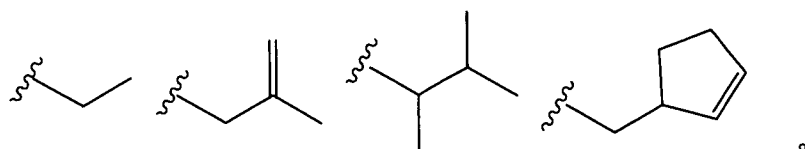
以同位素方式標識之本發明化合物，可一般性地藉熟諳此藝者已知之習用技術，或藉類似隨文所附實例與製備中所述之方法，使用適當以同位素方式標識之試劑替代先前所採用之未經標識試劑而製成。

根據本發明之藥學上可接受之溶劑合物包括其中結晶化作用之溶劑可以同位素方式所取代者，例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

本發明之特殊具體實施例係包括在下文實例中所舉例之化合物及其藥學上可接受之鹽、複合物、溶劑合物、多晶型物、立體異構物、新陳代謝產物、前體藥物及其他衍生

物。除非另有指明，否則下述定義係適用於本專利說明書與請求項中所發現之術語：

" $C_{\alpha-\beta}$ 烷基" 係意謂包含最少 α 個且最多 β 個碳原子之烷基，呈分枝狀、環狀或線性關係或此三種之任何組合，其中 α 與 β 表示整數。在此段落中所述之烷基亦可含有一或兩個雙或參鍵。 C_0 烷基之指稱係表示直接鍵結。 C_{1-6} 烷基之實例包括但不限於下列：



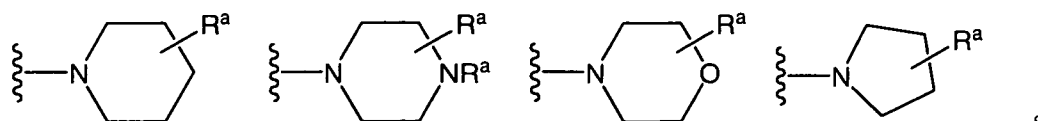
"苯并基團"，單獨或併用，係意謂二價基團 $C_4H_4=$ ，其中一個代表為 $-CH=CH-CH=CH-$ ，當以近位方式連接至另一個環時，其係形成苯狀環--例如四氫萘、吡啶等。

"酮基" 與 "硫酮基" 術語係個別表示基團 $=O$ (如在羰基中) 與 $=S$ (如在硫代羰基中)。

"鹵基" 或 "鹵素" 係意謂選自 F、Cl、Br 及 I 之鹵原子。

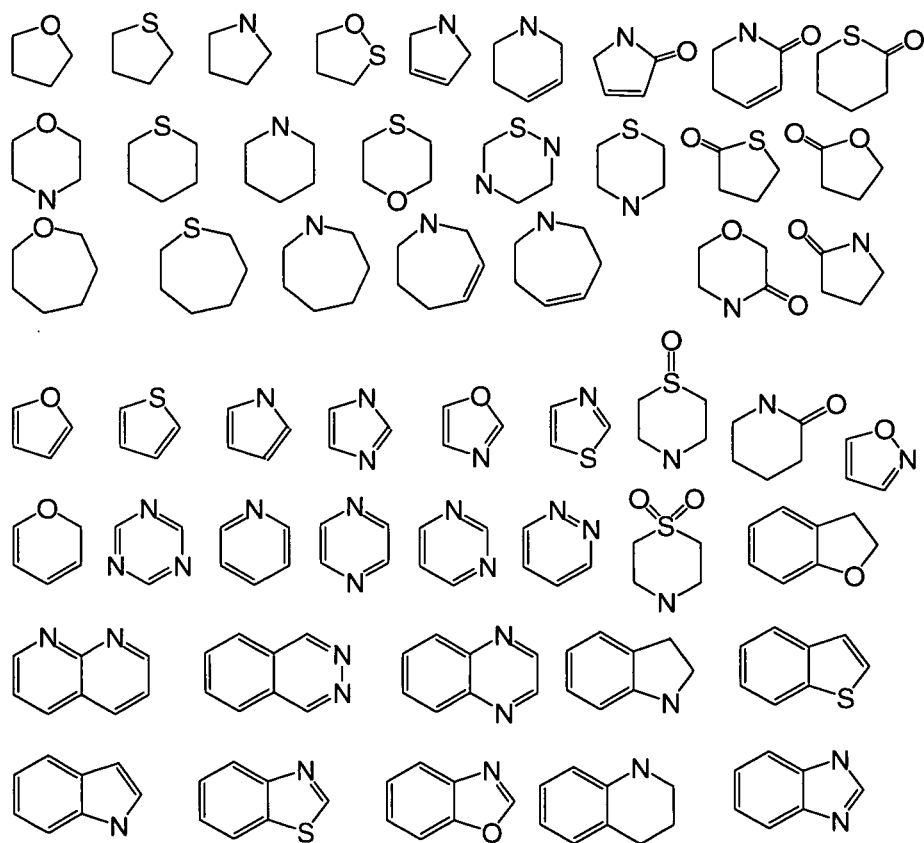
" $C_{\alpha-\beta}$ 鹵烷基" 係意謂如上文所述之烷基，其中連接至烷基鏈之任何數目--至少一個--氫原子係被 F、Cl、Br 或 I 置換。

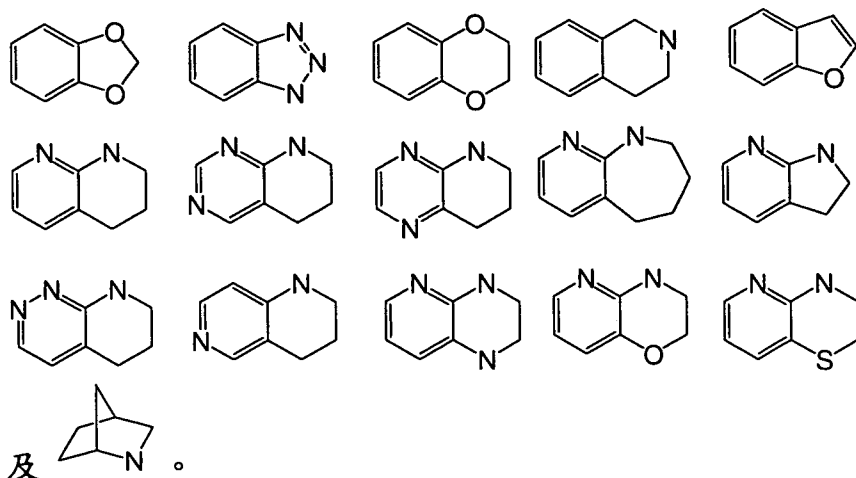
基團 $N(R^a)R^a$ 及其類似基團係包括其中兩個 R^a 基團一起形成環之取代基，視情況包含 N、O 或 S 原子，且包括一些基團，譬如：



基團 $N(C_{\alpha-\beta} \text{ 烷基})C_{\alpha-\beta} \text{ 烷基}$ ，其中 α 與 β 均如上文定義，係包括其中兩個 $C_{\alpha-\beta}$ 烷基一起形成環之取代基，視情況包

"雜環"係意謂一種環，其包含至少一個碳原子及至少一個選自N、O及S之其他原子。可於請求項中發現之雜環之實例包括但不限於下列：





"藥學上可接受之鹽"係意謂藉習用方式所製成之鹽，且係為熟諳此藝者所習知。"藥理學上可接受之鹽"係包括無機與有機酸類之鹼性鹽，該酸類包括但不限於鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、蘋果酸、醋酸、草酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、反丁烯二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、柳酸、苯甲酸、苯基醋酸、苯乙醇酸等。當本發明化合物包含酸性官能基譬如羧基時，則對於羧基之適當藥學上可接受之陽離子對係為熟諳此藝者所習知，且包括鹼金屬、鹼土金屬、銨、四級銨陽離子等。關於"藥理學上可接受鹽"之其他實例，可參閱下文與 Berge 等人, J. Pharm. Sci. 66: 1 (1977)。

"飽和、部份飽和或不飽和"係包括以氫飽和之取代基、以氫完全不飽和之取代基及以氫部份飽和之取代基。

"脫離基"一般係指可容易地被親核基團，譬如胺、硫醇或醇親核基團置換之基團。此種脫離基係為此項技藝中所習知。此種脫離基之實例包括但不限於N-羥基琥珀醯亞胺、N-羥基苯并三唑、鹵化物、三氟甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽等。較佳脫離基係在適當情況下指示於本文中。

"保護基"一般係指此項技藝中所習知之基團，其係用以防止經選擇之反應性基團(譬如羧基、胺基、羥基、巰基等)遭受不想要之反應，譬如親核性、親電子性、氧化作用、還原作用等。較佳保護基係在適當情況下指示於本文中。胺基保護基之實例包括但不限於芳烷基、經取代之芳烷基、環烯基烷基與經取代之環烯基烷基、烯丙基、經取代之烯丙基、醯基、烷氧羰基、芳烷氧基羰基、矽烷基等。芳烷基之實例包括但不限於苄基、鄰-甲苄基、三苯甲基及二苯甲基，其可視情況被鹵素、烷基、烷氧基、羥基、硝基、醯基胺基、醯基等取代，與鹽，譬如鎘與鉍鹽。芳基之實例包括苯基、萘基、氫茛基、蔥基、9-(9-苯基芴基)、菲基、四甲苯基等。環烯基烷基或經取代之環烯基烷基之實例較佳係具有6-10個碳原子，包括但不限於環己烯基甲基等。適當醯基、烷氧羰基及芳烷氧基羰基包括苄氧羰基、第三-丁氧羰基、異丁氧羰基、苯甲醯基、經取代之苯甲醯基、丁醯基、乙醯基、三氯乙醯基、三氯乙醯基、酞醯基等。保護基之混合物可用以保護相同胺基，譬如一級胺基可被芳烷基與芳烷氧基羰基兩者保護。胺基保護基亦可與彼等所連接之氮形成雜環，例如1,2-雙(亞甲基)苯、鄰苯二甲醯亞胺基、琥珀醯亞胺醯基、順丁烯二醯亞胺基等，且其中此等雜環族基團可進一步包含鄰接芳基與環烷基環。此外，雜環族基團可經單-、二-或三-取代，譬如硝基鄰苯二甲醯亞胺基。胺基亦可被保護抵抗不想要之反應，譬如氧化作用，經過加成鹽之形成，譬如鹽酸鹽、甲苯磺酸、三氟醋

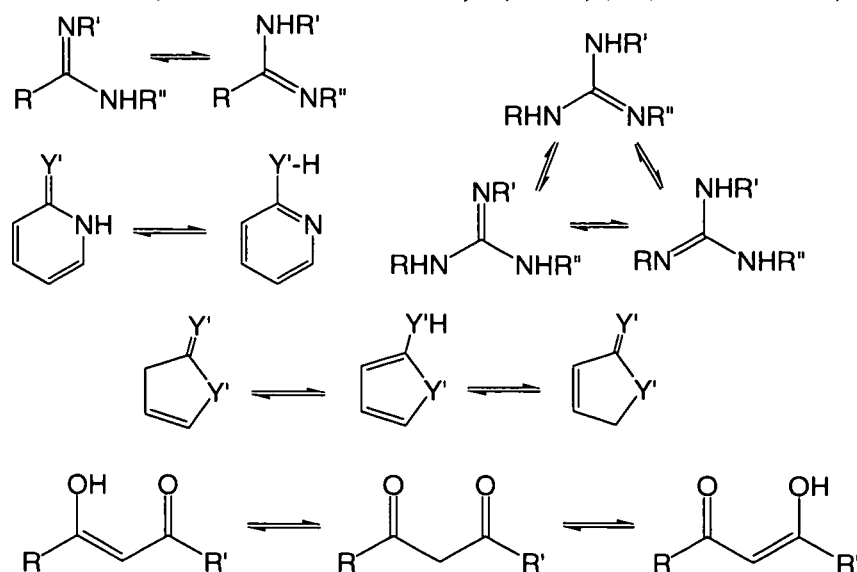
酸等。許多胺基保護基亦適合保護羧基、羥基及巰基。例如芳烷基。烷基亦為保護羥基與巰基之適當基團，譬如第三-丁基。

矽烷基保護基為視情況被一或多個烷基、芳基及芳烷基取代之矽原子。適當矽烷基保護基包括但不限於三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三-丁基二甲基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、1,2-雙(二甲基矽烷基)苯、1,2-雙(二甲基矽烷基)乙烷及二苯甲基矽烷基。胺基之矽烷基化作用係提供單-或二-矽烷胺基。胺基醇化合物之矽烷基化作用可導致N,N,O-三矽烷基衍生物。自矽烷基醚官能基移除矽烷基官能基，係容易地經由以例如金屬氫氧化物或氟化銨試劑處理而達成，以不連續反應步驟或當場在與醇基之反應期間。適當矽烷基化劑係為例如氯化三甲基矽烷、氯化第三-丁基-二甲基矽烷、氯化苯基二甲基矽烷、氯化二苯甲基矽烷或其與咪唑或DMF之組合產物。關於胺類之矽烷基化作用與矽烷基保護基移除之方法係為熟諳此藝者所習知。自相應胺基酸類、胺基酸鹽類或胺基酸酯類製備此等胺衍生物之方法，亦為熟諳有機化學(包括胺基酸/胺基酸酯或胺基醇化學)技藝者所習知。

保護基係在不會影響分子其餘部份之條件下被移除。此等方法係為此項技藝中所習知，且包括酸水解作用、氫解作用等。較佳方法係涉及移除保護基，譬如移除苄氧羰基，藉由氫解作用，利用鈹/碳，在適當溶劑系統中，譬如醇、醋酸等或其混合物。第三-丁氧羰基保護基可利用無機或有

機酸，譬如 HCl 或三氟醋酸，在適當溶劑系統譬如二氧陸園或二氯甲烷中被移除。所形成之胺基鹽可容易地被中和，而產生自由態胺。羧基保護基，譬如甲基、乙基、苄基、第三-丁基、4-甲氧苄基甲基等，可在熟諳此藝者所習知之水解作用與氫解作用條件下被移除。

應注意的是，本發明化合物可含有可以互變異構形式存在之基團，譬如環狀與非環狀脛與胍基團、雜原子取代之雜芳基 ($Y' = O, S, NR$) 等，其係說明於下述實例中：



且雖然一種形式係被命名、描述、顯示及/或請求於本文中，但所有互變異構形式係意欲被固有地包含在此種名稱、描述、顯示及/或請求項中。

本發明化合物之前體藥物亦意欲被本發明涵蓋在內。前體藥物為活性或不活性化合物，其係在前體藥物對病患之投藥後，經過活體內生理作用，譬如水解作用、新陳代謝作用等，於化學上被改質成本發明化合物。涉及製造與使用前體藥物之適合性與技術係為熟諳此藝者所習知。關於涉及酯類之前體藥物之一般討論，可參閱 Svensson 與 Tunek

藥物代謝作用回顧 165 (1988)，及 Bundgaard 前體藥物之設計，Elsevier (1985)。經遮蔽之羧酸根陰離子之實例包括多種酯類，譬如烷基(例如甲基、乙基)、環烷基(例如環己基)、芳烷基(例如苄基、對-甲氧基苄基)及烷羰基氧基烷基(例如三甲基乙醯基氧基甲基)。胺類已被遮蔽成為芳基羰基氧基甲基取代之衍生物，其係在活體內藉由酯酶分裂，釋出自由態藥物與甲醛(Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989))。而且，含有酸性NH基團(譬如咪唑、醯亞胺、吡啶等)之藥物已以N-醯氧基甲基遮蔽(Bundgaard 前體藥物之設計，Elsevier (1985))

。羥基已被遮蔽成為酯類與醚類。EP 039,051 (Sloan 與 Little, 4/11/81)係揭示 Mannich 鹼異羥肪酸前體藥物，其製備及用途。

本專利說明書與請求項係含有物種之清單，使用"選自...及..."與"係為...或..."(有時被稱為 Markush 基團)之語文。當此語文係被使用於本申請案中時，除非另有述及，否則其係意謂包括整體基團或其任何單一成員或其任何亞組。此語文之使用係僅只是為了速記目的，而非意謂以任何方式限制個別構件或亞組之移除，按需要而定。

利用性與使用方法

本文中所提供者為藉由抑制 PDE10 酵素治療病症或疾病之方法。此方法通常包括以下步驟，對有需要之病患投予治療上有效量之本發明化合物或其個別立體異構物、立體異構物之混合物或藥學上可接受之鹽或溶劑合物，以治療該病症或疾病。

在某些具體實施例中，本發明係提供如本文中所述之化

合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療可藉由抑制 PDE10 治療之病症或疾病。

本發明化合物會抑制 PDE10 酵素活性，且因此係提升 cAMP 或 cGMP 在表現 PDE10 之細胞內之含量。因此，PDE10 酵素活性之抑制可用於治療因細胞中不足量之 cAMP 或 cGMP 所造成之疾病。PDE10 抑制劑亦在提升 cAMP 或 cGMP 之量高於正常含量會造成治療效果之情況中有利。PDE10 之抑制劑可用以治療末梢與中樞神經系統之病症、心血管疾病、癌症、胃腸疾病、內分泌疾病及泌尿道疾病。

可以 PDE10 抑制劑，單獨或併用其他藥物治療之適應徵，係包括但不限於被認為是部份藉由基底神經節、額葉前部皮質及海馬所媒介之疾病。此等適應徵包括精神病、巴金森氏病、癡呆症、迷亂性強迫病症、遲發運動困難、舞蹈病、抑鬱、心情病症、衝動性、藥癮、注意力不足/活動過度病症 (ADHD)、伴隨著巴金森氏病狀態之抑鬱、伴隨著尾狀核或殼狀核疾病之人格改變、伴隨著尾狀核與淡蒼球疾病之癡呆症與躁狂及伴隨著淡蒼球疾病之強迫作用。

精神病為會影響個體之現實認知之病症。精神病之特徵為妄想與幻覺。本發明化合物係適用於治療患有所有形式精神病之病患，包括但不限於精神分裂症、晚期展開精神分裂症、情感分裂病症、前驅症狀精神分裂症及兩極病症。治療可針對精神分裂症之陽性病徵以及認知力不足與陰性病徵。關於 PDE10 抑制劑之其他適應徵，包括由於藥物濫用 (包括安非他命與 PCP) 所造成之精神病、腦炎、酒精中毒、

癲癇、狼瘡、肉狀瘤病、腦部腫瘤、多發性硬化、具有Lewy氏體之癡呆症或低血糖。其他精神病學病症，例如創傷後壓力病症(PTSD)與分裂人格，亦可以PDE10抑制劑治療。

強迫觀念與強迫行為病症(OCD)已被連結至額紋狀體神經元途徑之不足上(Saxena等人, Br. J. Psychiatry Suppl, 35: 26-37, 1998)。在此等途徑中之神經元係投射至會表現PDE10之紋狀體神經元。PDE10抑制劑會造成cAMP在此等神經元中被提升；cAMP之升高會造成CREB磷醯化作用增加，且藉以改善此等神經元之功能性狀態。因此，本發明化合物係適用於OCD之適應徵。OCD在一些情況中可由於會在基底神經節中造成自身免疫反應之鏈球菌感染所造成(Giedd等人, Am J Psychiatry. 157: 281-283, 2000)。由於PDE10抑制劑可充作神經保護角色，故PDE10抑制劑之投藥可防止重複鏈球菌感染後對基底神經節之傷害，且藉以防止OCD之發展。

於腦部中，咸認在神經元內之cAMP或cGMP含量係與記憶品質有關聯，尤其是長期記憶。在不希望被任何特定機制束縛下，係提出由於PDE10會使cAMP或cGMP降解，故此酵素之含量係影響動物中之記憶，例如在人類中。會抑制cAMP磷酸二酯酶(PDE)之化合物可因此增加cAMP之胞內含量，其係依次活化會使轉錄因子(cAMP回應結合蛋白質)磷醯基化之蛋白質激酶。經磷醯基化之轉錄因子係接著結合至DNA啟動子序列，以活化在長期記憶中重要之基因。此種基因愈具活性，長期記憶愈良好。因此，藉由抑制磷酸二酯酶，可增強長期記憶。

癡呆症為包含記憶喪失與其他和記憶分開之智能損害之疾病。本發明化合物係適用於治療患有因所有形式癡呆症引起之記憶力減弱之病患。癡呆症係根據其原因分類，且包括：神經變性癡呆症(例如阿耳滋海默氏病、巴金森氏病、亨丁頓氏病、Pick氏病)、血管(例如梗塞、出血、心臟病症)、混合之血管與阿耳滋海默氏病、細菌腦膜炎、Creutzfeld-Jacob疾病、多發性硬化、外傷性(例如硬膜下血腫或外傷性腦部傷害)、感染(例如HIV)、遺傳性(Down氏徵候簇)、毒性(例如重金屬、酒精、某些藥物)、代謝性(例如維生素B12或葉酸鹽缺乏)、CNS缺氧、Cushing氏病、精神病(例如抑鬱與精神分裂症)及水腦症。

記憶力減弱之症狀係藉由學習新資訊能力之減弱及/或無法回憶先前所學習之資訊作為表象。本發明包括處理與癡呆症分開之記憶喪失之方法，包括溫和認知力減弱(MCI)及與年齡有關聯之認知力衰退。本發明包括治療由於疾病所造成之記憶力減弱之方法。記憶力減弱為癡呆症之初期徵候，且亦可為與以下疾病有關聯之病徵，譬如阿耳滋海默氏病、精神分裂症、巴金森氏病、亨丁頓氏病、Pick氏病、Creutzfeld-Jakob疾病、HIV、心血管疾病及頭部損傷，以及與年齡有關聯之認知力衰退。本發明化合物係適用於治療由於例如阿耳滋海默氏病、多發性硬化、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、多發性系統萎縮症(MSA)、精神分裂症、巴金森氏病、亨丁頓氏病、Pick氏病、Creutzfeld-Jakob疾病、抑鬱、老化、頭部損傷、中風、脊髓損傷、CNS缺氧、大腦

衰老、糖尿病有關聯之認知力減弱、源自早期曝露麻醉劑之記憶不足、多發性梗塞癱瘓症，及其他神經病症狀，包括急性神經元疾病，以及HIV與心血管疾病所致之記憶力減弱。

本發明化合物亦適用於治療一種稱為聚麩醯胺重複疾病之病症。此等疾病係共有一種共同之致病突變型。在基因組內會使胺基酸麩醯胺編碼之CAG重複之擴大，會導致具有擴大聚麩醯胺區域之突變蛋白質之生產。例如，亨丁頓氏病已被連結至蛋白質亨丁素之突變。在未患有亨丁頓氏病之個體中，亨丁素具有含約8至31個麩醯胺殘基之聚麩醯胺區域。對於患有亨丁頓氏病之個體，亨丁素具有具超過37個麩醯胺殘基之聚麩醯胺區域。除了亨丁頓氏病(HD)之外，其他已知之聚麩醯胺重複疾病與有關聯之蛋白質包括齒狀紅核蒼白球肌萎縮症DRPLA (atrophin-1)；脊髓與小腦失調症類型-1 (ataxin-1)；脊髓與小腦失調症類型-2 (ataxin-2)；脊髓與小腦失調症類型-3 (亦稱為Machado-Joseph疾病或MJD) (ataxin-3)；脊髓與小腦失調症類型-6 (α 1a-電壓依賴性鈣通道)；脊髓與小腦失調症類型-7 (ataxin-7)；及脊髓與延髓肌肉萎縮症(SBMA，亦稱為Kennedy疾病)。

基底神經節對於調節運動神經元之功能係為重要；基底神經節之病症會造成移動病症。在與基底神經節功能有關聯之移動病症中最顯著者係為巴金生氏病 (Obeso 等人, Neurology. 62(1 補充 1): S17-30, 2004)。與基底神經節之機能障礙有關聯之其他移動病症包括遲發運動困難、進行性核上

麻痺與大腦麻痺、腎上腺基底變性、多發性系統萎縮症、Wilson 疾病、肌緊張不足、抽搐及舞蹈病。本發明化合物亦適合用以治療與基底神經節神經元之機能障礙有關聯之移動病症。

PDE10 抑制劑可用於提升 cAMP 或 cGMP 含量，且防止神經元經歷細胞凋零。PDE10 抑制劑可藉由提升神經膠質細胞中之 cAMP 而為消炎性。抗細胞凋零與消炎性質之組合，以及對於胞突接合可塑性與神經生成之正作用，係使得此等化合物可用以治療由於任何疾病或損傷所造成之神經變性，包括中風、脊髓損傷、阿耳滋海默氏病、多發性硬化、肌萎縮性側索硬化症 (ALS) 及多發性系統萎縮症 (MSA)。

影響基底神經節之自身免疫疾病或傳染性疾病可能會造成基底神經節之病症，包括 ADHD、OCD、抽搐、杜萊德 (Tourette) 氏疾病、Sydenham 舞蹈病。此外，對腦部之任何損傷可潛在地傷害基底神經節，包括中風、代謝異常、肝病、多發性硬化、感染、腫瘤、藥物劑量過度或副作用及頭部損傷。因此，本發明化合物可藉由一些作用之組合，包括增加之胞突接合可塑性、神經生成、消炎、神經細胞再生作用及降低之細胞凋零，用以停止疾病進展或恢復腦部中受到傷害之線路。

一些癌細胞之生長係藉由 cAMP 與 cGMP 抑制。於轉變時，細胞可藉由表現 PDE10，且降低細胞內 cAMP 或 cGMP 之量而變成癌性。在此等類型之癌細胞中，PDE10 活性之抑制係藉由提升 cAMP 而抑制細胞生長。在一些情況中，PDE10 可被

表現於經轉變之癌細胞中，但不在母細胞系中。於經轉變之腎癌細胞中，PDE10係被表現，且PDE10抑制劑會降低培養物中細胞之生長速率。同樣地，乳癌細胞係藉由投予PDE10抑制劑而被抑制。許多其他類型之癌細胞亦可藉由PDE10之抑制而對生長遏制為敏感。因此，於本發明中所揭示之化合物可用以停止會表現PDE10之癌細胞生長。

本發明化合物亦適用於治療糖尿病及相關病症，譬如肥胖，其方式是集中在cAMP發出訊息系統之調節上。藉由抑制PDE-10，尤其是PDE-10A，cAMP之胞內含量係被增加，於是增加含胰島素分泌顆粒之釋出，因此增加胰島素分泌。參閱，例如WO 2005/012485，其係據此以其全文併入供參考。式(I)化合物亦可用以治療於美國專利申請案公報案號2006/019975中所揭示之疾病，其揭示內容係以其全文併於本文供參考。

測試

本發明化合物之PDE10抑制活性可例如使用下文生物學實例中所述之活體外與活體內檢測法測試。

投藥與醫藥組合物

一般而言，本發明化合物可以治療上有效量，藉由關於充當類似利用性之藥劑之任何所接受之投藥模式投予。本發明化合物，意即活性成份，其實際量係依許多因素而定，譬如欲被治療疾病之嚴重性、病患之年齡與相對健康情況、所使用化合物之功效、投藥之途徑與形式及其他因素。

式(I)化合物之治療上有效量之範圍可涵蓋每天大約0.1-

1000 毫克；較佳為 0.5 至 250 毫克/天，更佳為每天 3.5 毫克至 70 毫克。

一般而言，本發明化合物可以醫藥組合物，藉任一種下列途徑投藥：口腔、系統(例如經皮、鼻內或藉由栓劑)或非經腸(例如肌內、靜脈內或皮下)投藥。較佳投藥方式為口服，使用合宜每日劑量服法，其可根據疾患程度作調整。組合物可採取片劑、丸劑、膠囊、半固體、粉末、持續釋出配方、溶液、懸浮液、酏劑、氣溶膠或任何其他適當組合物之形式。

配方之選擇係依各種因素而定，譬如藥物投藥之模式(例如對於口服投藥，呈片劑、丸劑或膠囊形式之配方係為較佳)與藥物之生物利用率。近來，醫藥配方已被發展，尤其是針對顯示不良生物利用率之藥物，其係以生物利用率可藉由增加表面積(意即降低粒子大小)而被增加之原理為基礎。例如，美國專利 4,107,288 係描述一種醫藥配方，其具有 10 至 1,000 毫微米大小範圍內之粒子，其中活性物質係被承載於巨分子之經交聯基質上。美國專利 5,145,684 係描述醫藥配方之製造，其中藥物係於表面改質劑存在下被粉碎成毫微粒子(平均粒子大小為 400 毫微米)，然後分散於液體媒質中，而得顯示非常高生物利用率之醫藥配方。

此等組合物一般而言係包含本發明化合物，且併用至少一種藥學上可接受之賦形劑。可接受之賦形劑為無毒性，幫助投藥，且不會不利地影響本發明化合物之治療利益。此種賦形劑可為任何固體、液體、半固體，或在氣溶膠組

合物之情況中，為氣態賦形劑，其係為熟諳此藝者一般可取得。

固體醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、乾燥脫脂牛奶等。液體與半固體賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇，及各種油類，包括石油、動物、植物或合成來源者，例如花生油、大豆油、礦油、芝麻油等。較佳液體載劑，特別是用於可注射溶液，係包括水、鹽水、右旋糖水溶液及二醇類。

壓縮氣體可用以分散本發明化合物，呈氣溶膠形式。適合此項目的之惰性氣體為氮、二氧化碳等。

其他適當醫藥賦形劑及其配方係描述於Remington氏醫藥科學, Gennaro, A. R. (Mack 出版公司, 第18版, 1995) 中。

化合物在配方中之含量可於熟諳此藝者所採用之全範圍內改變。典型上，此配方於重量百分比(重量%)基準下係含有約0.01-99.99重量%本發明化合物，以總配方為基準，而其餘部份係為一或多種適當醫藥賦形劑。化合物較佳係於約1-80重量%之含量下存在。

化合物可以單獨活性劑投藥，或併用其他藥劑，譬如用於治療精神病，尤其是精神分裂症與兩極病症、強迫觀念與強迫行為病症、巴金森氏病、阿耳滋海默氏病、認知力減弱及/或記憶喪失之其他藥劑，例如菸鹼酸 α -7催動劑、PDE4抑制劑、其他PDE10抑制劑、鈣通道阻斷劑、蠅蕈鹼

m1 與 m2 調制劑、腺苷受體調制劑、安帕素 (ampakines)、NMDA-R 調制劑、mGluR 調制劑、多巴胺調制劑、血清素調制劑、類大麻苷調制劑及膽鹼酯酶抑制劑 (例如多梟佩吉 (donepezil)、利發史替明 (rivastigimine) 及雪花蓮胺)。在此種組合中，各活性成份可根據其常用劑量範圍或低於其常用劑量範圍之劑量投藥，且可同時或相繼地投藥。

適合與本發明化合物合併之藥物係包括但不限於其他適當精神分裂症藥物，譬如可洛札利 (Clozaril)、吉普瑞克沙 (Zyprexa)、瑞培里酮 (Risperidone) 及色奎爾 (Seroquel)；兩極病症藥物，包括但不限於鋰、吉普瑞克沙 (Zyprexa) 及迭巴寇特 (Depakote)；巴金森氏病藥物，包括但不限於左旋多巴、溴隱亭 (Parlodel)、伯馬克斯 (Permax)、米拉佩斯 (Mirapex)、塔斯馬 (Tasmar)、甲硝噻唑、可馬定 (Kemadin)、安坦 (Artane) 及可真亭 (Cogentin)；用於治療阿耳滋海默氏病之藥劑，包括但不限於瑞米尼爾 (Reminyl)、康葛尼斯 (Cognex)、阿利謝普特 (Aricept)、也西隆 (Exelon)、阿卡提諾 (Akatinol)、新多平 (Neotropin)、也得普利 (Eldepryl)、雌激素及可利喹啉 (Cliquinol)；用於治療癡呆症之藥劑，包括但不限於甲硫噻吡、鹵哌啶酮、瑞培里酮 (Risperidone)、康葛尼斯 (Cognex)、阿利謝普特 (Aricept) 及也西隆 (Exelon)；用於治療癲癇之藥劑，包括但不限於代蘭汀 (Dilantin)、魯米諾 (Luminol)、特葛瑞醇 (Tegretol)、迭巴寇特 (Depakote)、二丙基醋酸鈉 (Depakene)、乙琥胺、神經素 (Neurontin)、巴比塔 (Barbita)、索非通 (Solfeton) 及非巴妥 (Felbatol)；用於治療多發性硬化之藥劑，包括但不限於迭特

羅 (Detrol)、代卓片 (Ditropan) XL、氧基康亭 (OxyContin)、貝他色隆 (Betaseron)、阿凡尼斯 (Avonex)、偶氮硫普林 (Azothioprine)、胺甲喋呤及可巴斯松 (Copaxone)；用於治療亨丁頓氏病之藥劑，包括但不限於阿米替林 (Amitriptyline)、丙咪吡、迪史皮胺 (Despiramine)、諾三替林 (Nortriptyline)、帕西汀 (Paroxetine)、氟西汀 (Fluoxetine)、西卓林 (Setraline)、特拉苯吡 (Terabenazine)、鹵哌啶酮、氯丙吡、甲硫噻吡、蘇普來得 (Sulpride)、奎爾替平 (Quetiapine)、氯氮平 (Clozapine) 及瑞培里酮 (Risperidone)；可用於治療糖尿病之藥劑，包括但不限於 PPAR 配位體 (例如催動劑、拮抗劑，譬如若西葛塔宗 (Rosiglitazone)、卓葛塔宗 (Troglitazone) 及皮歐葛塔宗 (Pioglitazone))、胰島素促分泌素 (例如磺醯脲藥物，譬如葛來布賴得 (Glyburide)、葛利美皮利得 (Glimepiride)、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲及葛利皮再得 (Glipizide) 以及非磺醯基促分泌素)、 α -葡萄糖苷酶抑制劑 (譬如阿卡糖 (Acarbose)、米葛利妥 (Miglitol) 及沃葛利糖 (Voglibose))、胰島素敏化劑 (譬如 PPAR- γ 催動劑，例如葛塔宗類 (glitazones)；雙縮脲類、PTP-1B 抑制劑、DPP-IV 抑制劑及 11 β -HSD 抑制劑)、肝葡萄糖輸出降低化合物 (譬如胰高血糖素拮抗劑與美塔明 (metformin)，例如葡萄糖基噬菌體與葡萄糖基噬菌體 XR)、胰島素與胰島素衍生物 (胰島素之長與短效形式兩者及配方)；及抗肥胖藥物，包括但不限於 β -3 催動劑、CB-1 催動劑、神經肽 Y5 抑制劑、睫狀神經營養因子與衍生物 (例如約克索活素 (Axokine))、食慾抑制劑 (例如希布拉胺 (Sibutramine)) 及脂肪酶抑制劑 (例如奧麗斯特 (Orlistat))。

【實施方式】

實驗

除非另有指明，否則所有物質係得自市售供應商，且使用之而無需進一步純化。所有份數均為重量比，且溫度係以攝氏度數表示，除非另有指出。所有微波輔助反應係以得自 BiotageTM 之 Smith SynthesizerTM 進行。所有化合物係顯示與其所指定結構一致之 NMR 光譜。熔點係在 Buchi 裝置上測得，且未經校正。質譜數據係藉由電噴霧離子化作用技術測得。當藉高性能液相層析法測定時，所有實例均被純化至 >90% 純度。除非另有述及，否則反應係在室溫下操作。

使用下列縮寫：

DCM-	二氯甲烷
DMSO-	二甲亞砜
DMF-	N,N-二甲基甲醯胺
THF-	四氫呋喃
Et ₂ O-	乙醚
EtOAc-	醋酸乙酯
MeOH-	甲醇
EtOH-	乙醇
IPA-	異丙醇
Me-	甲基
MeCN-	乙腈
MeI-	碘甲烷
NMP-	1-甲基-2-四氫吡咯酮

DCM-	二氯甲烷
TFA-	三氟醋酸
MTBE-	甲基第三-丁基醚
DIPEA-	二異丙基乙胺
HBTU-	六氟磷酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨
HATU-	六氟磷酸 O-(7-偶氮基苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂
Sat.-	飽和
h-	小時
min-	分鐘
mL-	毫升
g-	克
mg-	毫克

數據索引：

"+" 係指從 1.0 μM 開始且在 5.0 μM 下終止之範圍內之 IC_{50} 值；

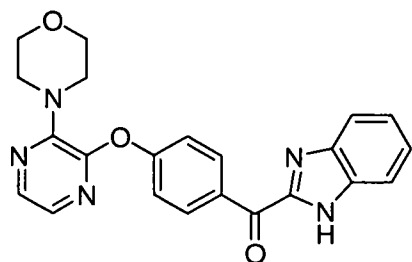
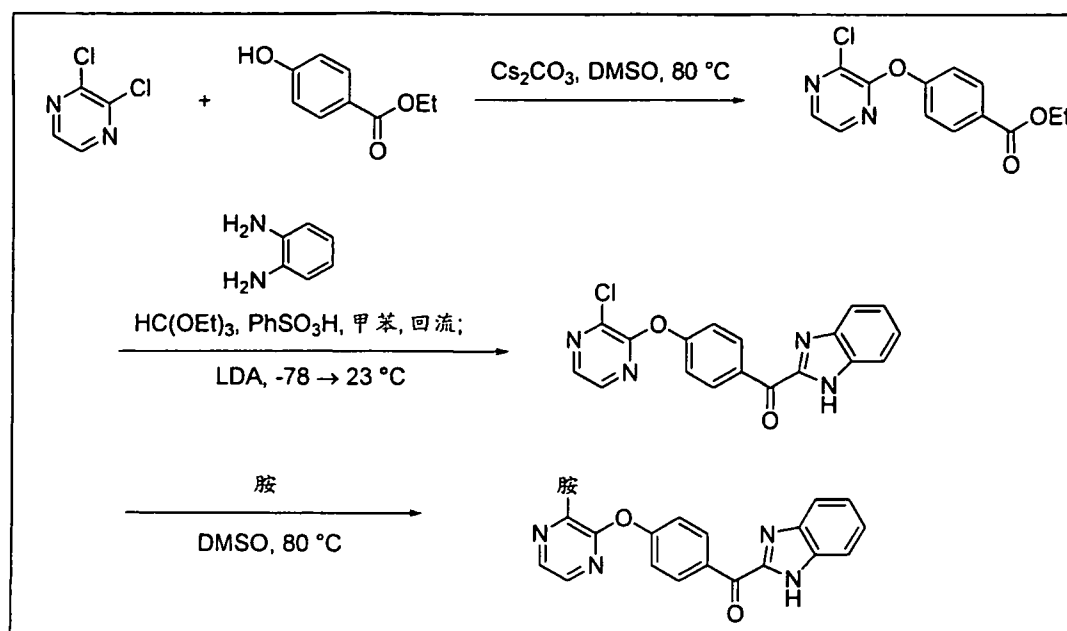
"++" 係指從 250 nM 開始且在 1.0 μM 下終止之範圍內之 IC_{50} 值；

"+++" 係指從 100 nM 開始且在 250 nM 下終止之範圍內之 IC_{50} 值；

"++++" 係指從 25 nM 開始且在 100 nM 下終止之範圍內之 IC_{50} 值；

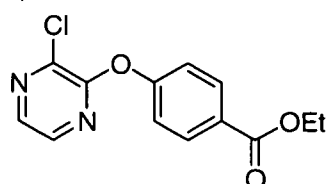
"+++++" 係指低於 25 nM 之 IC_{50} 值。

圖式 1



實例 1: (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)苯基) 甲酮

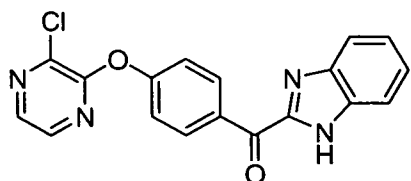
甲酮



步驟 1. 4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯甲酸乙酯

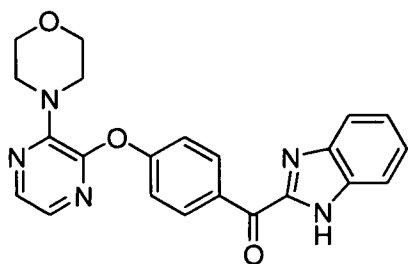
於 4-羥苯甲酸乙酯 (55.21 克，332.3 毫莫耳) 與 2,3-二氯吡啶 (49.50 克，332.3 毫莫耳) 在 DMSO (300 毫升) 中之溶液內，添加碳酸鉯 (129.9 克，398.7 毫莫耳)。將混合物加熱至 70°C，直到起始物質被消耗為止。使混合物冷卻至室溫，以水與 DCM 稀釋，分離液層，並將水層以 DCM 萃取 (2x)。將合併之有機物質以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。將

粗製物質以大量甲醇洗滌，並乾燥，而得4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯甲酸乙酯。



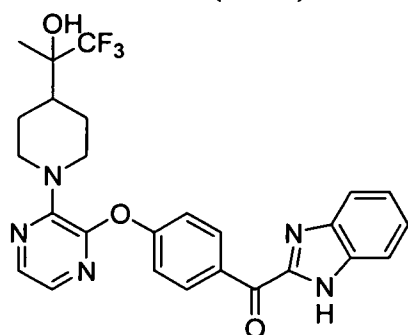
步驟 2. (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-甲酮

將苯-1,2-二胺(1.5克，14毫莫耳)、原甲酸三乙酯(5.7毫升，37毫莫耳)及苯磺酸(0.075克，0.47毫莫耳)在甲苯(15毫升)中之溶液加熱至回流，歷經4小時，接著，慢慢地蒸餾，以移除一半溶劑。然後，使混合物冷卻至室溫，並以二異丙基胺中和，接著，添加4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯甲酸乙酯(4.3克，15毫莫耳)在THF(15毫升)中之溶液。使混合物冷卻至 -78°C ，且添加1.2當量之LDA(9.2毫升，17毫莫耳)。於 -78°C 下熟成1.5小時後，混合物係在1.5小時後溫熱至室溫，接著添加2N HCl，並將混合物攪拌30分鐘。在攪拌之後，以1N NaOH將混合物調整至pH 9。添加醋酸乙酯，並分離液層，以醋酸乙酯萃取(3x)水溶液，且將合併之有機物質以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。在以MeOH處理時，猛然析出黃色固體，將其過濾，並收集，獲得(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮。

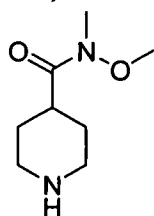


步驟 3. (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)-苯基)甲酮

將 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-甲酮 (23.00 克, 65.6 毫莫耳) 與 嗎福啉 (17.2 毫升, 197 毫莫耳) 之溶液, 在 DMSO (165 毫升) 中加熱至 90°C。於起始物質完全消耗後, 將熱溶液滴入冰水中, 其會造成黃色固體沉澱。將固體在煮沸之 EtOH (600 毫升) 中配成漿液, 並添加足夠四氫呋喃, 以使固體完全溶解。將溶液轉移至冷凍庫, 供結晶化作用。藉過濾收集固體, 及風乾, 獲得 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮。MS (ESI, 正離子) m/z : 402.1 (M+1). IC50 (uM) +++++。



實例 2: (S)-(1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮



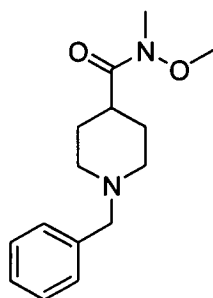
步驟 1. N-甲氧基-N-甲基六氫吡啶-4-羧醯胺

在 25-30°C 下, 於六氫吡啶-4-羧酸 (100 克, 775 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (400 毫升) 與水 (100 毫升) 中之混合物內, 添加三乙胺 (135 毫升, 969 毫莫耳), 並攪拌 15 分鐘。然後添加 110 克

boc 酐。將其在相同溫度下攪拌過夜。於反應完成後，在真空下移除溶劑。使殘留物藉由以 EtOAc 稀釋，且以 H₂O (1000 毫升)洗滌而純化。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及在真空下濃縮，而得 1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-羧酸產物。

於 1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-羧酸 (50 克，218 毫莫耳) 在 DCM (500 毫升)中之溶液內，添加 1,1-羰基二咪唑 (46 克，284 毫莫耳)，並將反應混合物在 25-30°C 下攪拌 1 小時。接著添加 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽 (30 克，306 毫莫耳)，且將所形成之混合物在 25-30°C 下攪拌 15 小時。於反應完成後，將反應混合物以 DCM 稀釋，並以水、飽和 NaHCO₃ 溶液及 10% NaOH 溶液洗滌。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及在真空下濃縮，而得純 4-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯產物。

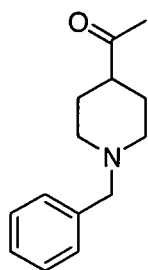
於 4-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (50 克，182 毫莫耳)在 DCM (400 毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸 (150 毫升)，並將所形成之混合物於 25-30°C 下攪拌 6 小時。在反應完成後，於減壓下移除溶劑，而得 40 克 N-甲氧基-N-甲基六氫吡啶-4-羧醯胺產物。[M+1] = 173.04



步驟 2. 1-苄基-N-甲氧基-N-甲基六氫吡啶-4-羧醯胺

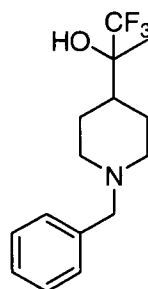
於 N-甲氧基-N-甲基六氫吡啶-4-羧醯胺 (40 克，232 毫莫耳)

在丙酮(400 毫升)中之溶液內，添加溴化苄(42 毫升，349 毫莫耳)與 K_2CO_3 (64 克，465 毫莫耳)，並將反應混合物在 $80^\circ C$ 及回流下攪拌 16 小時。於反應完成後，過濾反應混合物，且在減壓下移除丙酮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化(以己烷中之 50% 醋酸乙酯溶離)，而得 1-苄基-N-甲氧基-N-甲基六氫吡啶-4-羧醯胺產物。[M+1] = 263.15



步驟 3. 1-(1-苄基六氫吡啶-4-基)乙酮

於 1-苄基-N-甲氧基-N-甲基六氫吡啶-4-羧醯胺(11.5 克，44 毫莫耳)在乙醚(150 毫升)中之經攪拌溶液內，在 $0^\circ C$ 下，逐滴添加溴化甲基鎂(15.7 克，132 毫莫耳)，歷經 10 分鐘。將所形成之混合物於 $25-30^\circ C$ 下攪拌 2 小時。在反應完成後，將混合物以 EtOAc 與飽和 NH_4Cl 溶液處理。以鹽水洗滌已分離之有機層，並以無水硫酸鈉脫水乾燥，及在真空下濃縮，而得 1-(1-苄基六氫吡啶-4-基)乙酮產物。[M+1] = 218.1

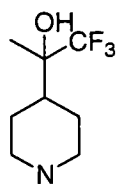


步驟 4. 2-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

於醋酸鉀(0.19 克，1 毫莫耳)在二甲基甲醯胺(2 毫升)中之經攪拌溶液內，添加 1-(1-苄基六氫吡啶-4-基)乙酮(0.5 克，2.3

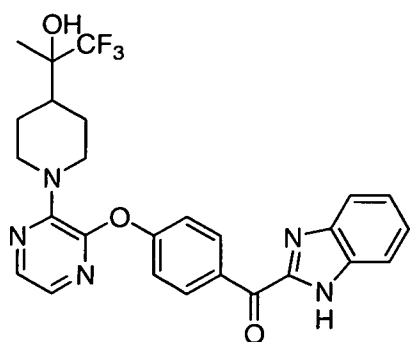
毫莫耳)在二甲基甲醯胺(2毫升)與 CF_3SiMe_3 (0.67 毫升, 4.6 毫莫耳)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。於反應完成後,以飽和 NH_4Cl 水溶液使反應混合物淬滅。將混合物以醋酸乙酯萃取,並以無水硫酸鈉脫水乾燥,及在真空下濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化,而得1-苄基-4-(1,1,1-三氟-2-(三甲基矽烷基氧基)丙-2-基)六氫吡啶產物。

在室溫下,於1-苄基-4-(1,1,1-三氟-2-(三甲基矽烷基氧基)丙-2-基)六氫吡啶(3克, 8.3 毫莫耳)在 THF (30 毫升)中之經攪拌溶液內,慢慢添加氟化四丁基銨(3.2克, 12.4 毫莫耳)。將反應混合物攪拌3小時。於反應完成後,以飽和氟化銨溶液使混合物淬滅,以醋酸乙酯萃取。將有機層以鹽水溶液洗滌,並以無水硫酸鈉脫水乾燥,及在真空下濃縮,而得2-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇產物。 $[\text{M}+1] = 288.15$



步驟 5. 1,1,1-三氟-2-(六氫吡啶-4-基)丙-2-醇

在氫大氣下,於2-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇在甲醇中之經攪拌溶液(25毫升)內,添加鈀/碳(150毫克, 3.26 毫莫耳)。將所形成之混合物於回流及 65°C 下攪拌6小時。在反應完成後,過濾混合物,及在真空下濃縮,而得1,1,1-三氟-2-(六氫吡啶-4-基)丙-2-醇。 $[\text{M}+\text{H}] = 198.06$

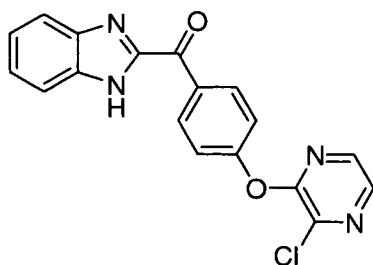
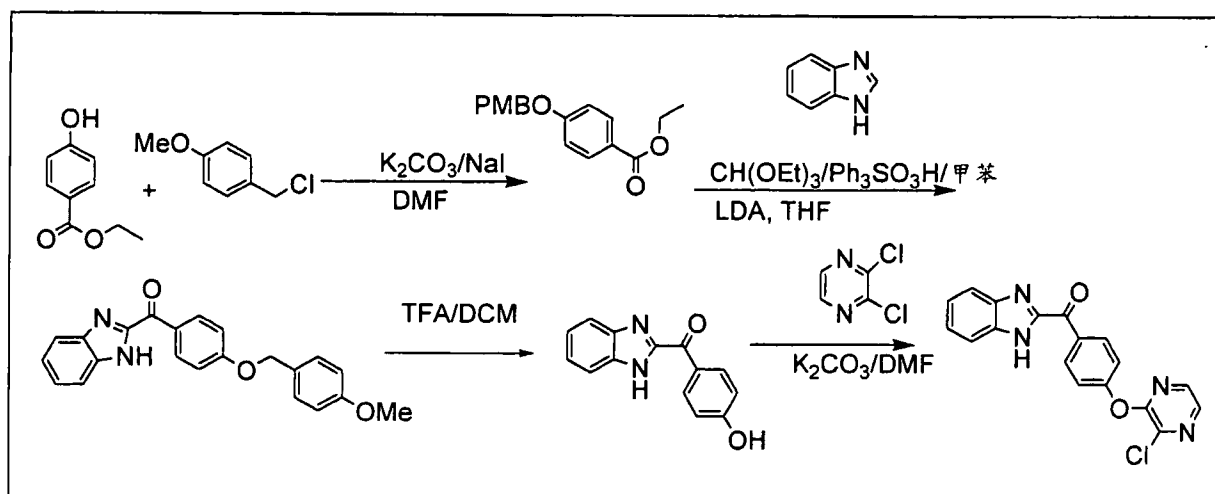


步驟 6. (S)-(1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮

如同實例 1 步驟 3，以提供產物。MS (ESI, 正離子) m/z:

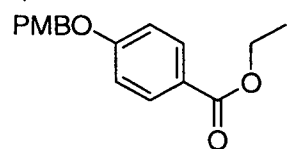
512 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

圖式 2



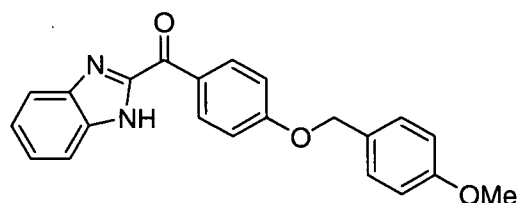
實例 3: (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)

甲酮



步驟 1: 4-(4-甲氧基苄氧基)苯甲酸乙酯

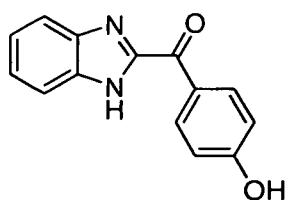
在環境溫度下，於4-羥基苯甲酸乙酯(530克，3.19莫耳)在DMF(6升)中之經攪拌溶液內，添加 K_2CO_3 粉末(1102克，7.97莫耳，2.5當量)、NaI(1195克，7.97莫耳，2.5當量)及PMB-Cl(599.4克，3.83莫耳，1.2當量)。將反應混合物於氮大氣下在50°C下加熱過夜。使反應混合物冷卻至環境溫度，並將冰水(9升)添加至反應混合物中。過濾所形成之固體，且以水(5升)洗滌，在真空下於40°C下乾燥，獲得產物。



步驟2：(1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)甲酮

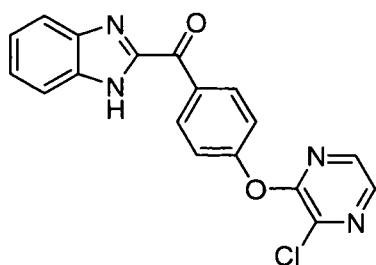
將苯并咪唑(450克，3.81莫耳)、原甲酸三乙酯(1129.3克，7.62莫耳，2.0當量)及苯磺酸(16克)在甲苯(4升)中之溶液加熱至回流，並藉蒸餾移除一半溶劑。再一次添加甲苯(3升)，且藉由緩慢蒸餾移除2升。使反應混合物冷卻，以二異丙基胺(55毫升)中和，且於其中添加THF(4升)與2(1200克，4.2莫耳，1.1當量)。使混合物冷卻至-78°C，並於其中逐滴添加LDA(2.32升，2M，在THF/己烷/乙苯中，4.5莫耳，1.2當量)，歷經3小時。於添加後，將反應混合物於-78°C下攪拌2小時。接著，使其溫熱至環境溫度，添加2N HCl水溶液(3.9升)，且將混合物攪拌2小時。分離液層，將有機層以10% $NaHCO_3$ 水溶液與鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得2177克粗製物，為油狀物。於此粗製物中，添加MTBE(3升)與己烷(250毫升)，並在冷室中留置過夜。過濾所形成之

固體，且以 MTBE，接著以 10% EtOAc/ 己烷洗滌，獲得產物。



步驟 3：(1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-羥苯基)甲酮

於化合物 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)甲酮 (268 克，0.75 莫耳) 在二氯甲烷 (2.7 升) 中之漿液內，在環境溫度下，使用添液漏斗慢慢添加 TFA (289 毫升，3.75 莫耳，5.0 當量)。將反應物在環境溫度下攪拌 16 小時。反應混合物之 LCMS 分析顯現出反應已完成。以飽和 NaHCO_3 水溶液使反應混合物中和至 $\text{pH}=7-8$ ，並攪拌 20 分鐘。過濾所形成之固體，且以水洗滌，及在真空烘箱下於 45°C 下乾燥，獲得產物。

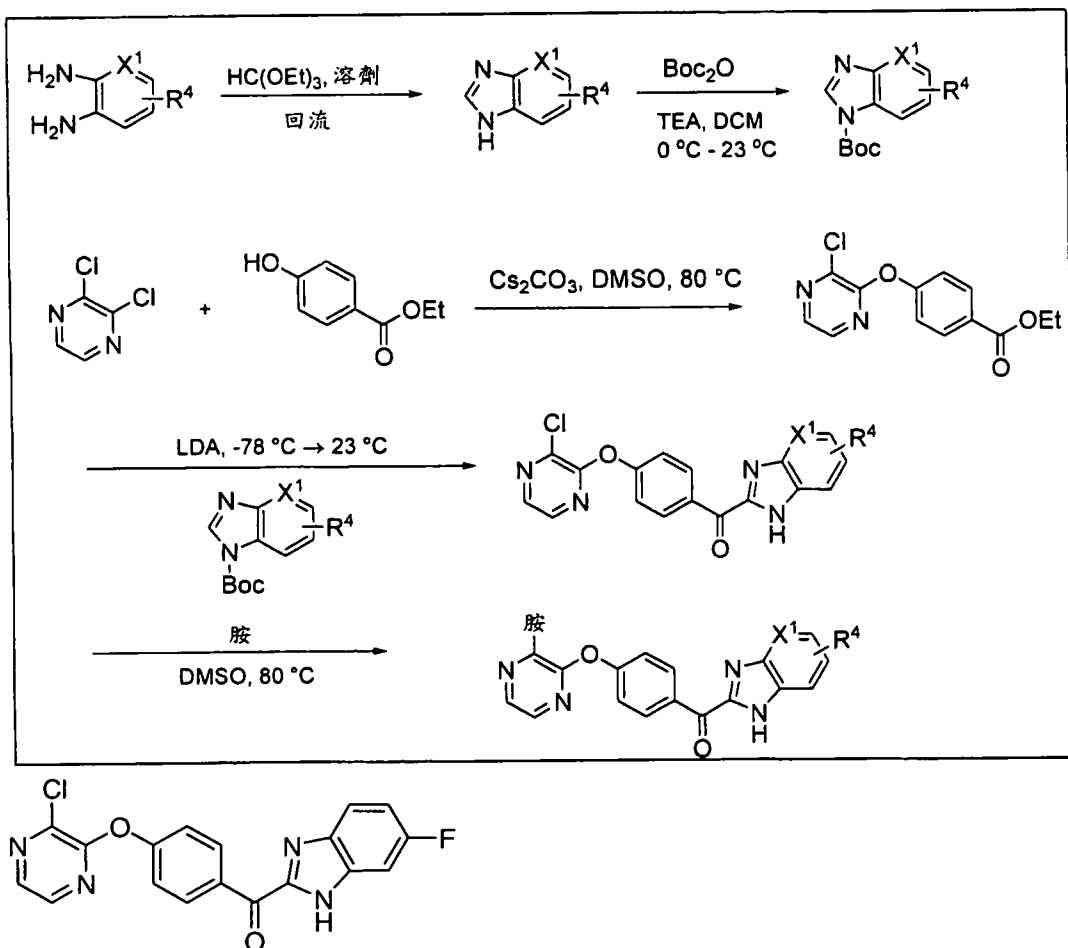


步驟 4：(1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮

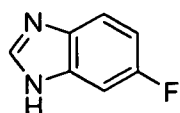
於化合物 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-羥苯基)甲酮 (100 克，0.42 莫耳) 在無水 DMF (1.1 升) 中之溶液內，添加 K_2CO_3 (145 克，1.05 莫耳，2.5 當量) 與 2,3-二氯吡啶 (75.08 克，0.50 莫耳，1.2 當量)。將反應物在 90°C 下攪拌 18 小時。反應混合物之 LCMS 分析顯示反應已完成。使反應混合物冷卻至環境溫度，並添加冰水 (3 升)，攪拌 30 分鐘。過濾所形成之固體，且以水

(3 升)，接著以 MTBE (2 x 500 毫升) 洗滌，及在真空下乾燥。將固體以 50% MTBE/DCM 在 50°C 下處理 1 小時，並熱過濾，以 50% MTBE/DCM 洗滌，及在真空下乾燥過夜，獲得產物。使母液與 50% MTBE/DCM 一起回流 2 小時，且熱過濾，及以 50% MTBE/DCM 洗滌，以獲得另一批次之產物。MS (ESI, 正離子) m/z : 351.0 (M+1). IC₅₀ (uM) +。

圖式 3

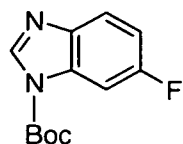


實例 4：[4-(3-氯-吡啶-2-基氧基)-苯基]-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮



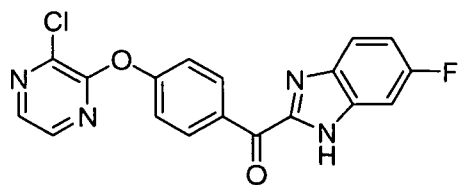
步驟 1. 6-氟基-1H-苯并咪唑

於 4-氟-苯-1,2-二胺 (10 克, 79.4 毫莫耳) 與原甲酸三乙酯 (117 毫升, 793 毫莫耳) 之溶液中, 添加數滴乙醇, 並使反應混合物在 150°C 下回流過夜。使反應混合物濃縮, 且將殘留物直接取至下一步驟。[M+H] = 137。



步驟 2. 6-氟-苯并咪唑-1-羧酸第三-丁酯

在 5°C 下, 於 6-氟基-1H-苯并咪唑 (21.5 克, 159 毫莫耳) 與三乙胺 (34.2 毫升, 237 毫莫耳) 在 DCM (200 毫升) 中之溶液內, 添加二碳酸二-第三-丁酯 (41.3 毫升, 190 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。接著, 將反應物以 DCM (100 毫升) 稀釋, 且以水 (3 x 50 毫升) 洗滌。使有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄), 及濃縮。使粗產物藉由矽膠 (100-200 網目) 管柱純化, 使用 5-10% 醋酸乙酯-己烷作為溶離劑, 獲得標題化合物。[M+H] = 237。

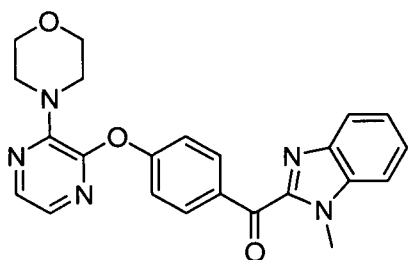
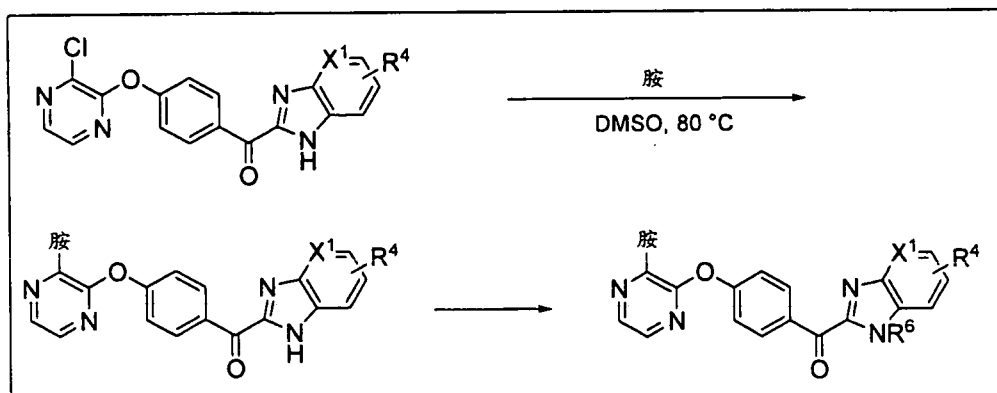


步驟 3. [4-(3-氯-吡啶-2-基氧基)-苯基]-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮

使 4-(3-氯-吡啶-2-基氧基)-苯甲酸乙酯 (20 克, 84.7 毫莫耳) 與 6-氟基苯并咪唑-1-羧酸第三-丁酯 (21.2 克, 76.3 毫莫耳) 在剛乾燥之 THF (150 毫升) 中之溶液冷卻至 -78°C。將 LiHMDS (106 毫升, 106 毫莫耳) 慢慢添加至其中, 歷經 1.2 小時。將反應混合物在相同溫度下攪拌 3.5 小時。使反應物來到 -20°C

，並藉由添加 2N HCl 慢慢地使反應淬滅，直到 pH 3-4 為止。將所形成之混合物在室溫下攪拌 1 小時，以醋酸乙酯 (3 x 200 毫升) 萃取，且以水 (2 x 100 毫升) 洗滌。使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。於粗產物中，添加甲醇 (70 毫升)。在攪拌 1 小時後，藉過濾收集固體，而得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 369.2 ($M+1$). IC_{50} (μM) +。

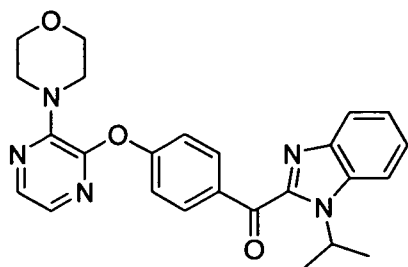
圖式 4



實例 5：(1-甲基-1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮

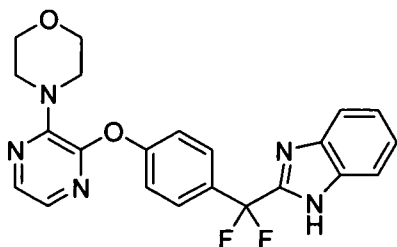
於如根據圖式 3 所製成之 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基-氧基)苯基)甲酮 (0.2 克，0.5 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之懸浮液內，添加碳酸鉀 (0.2 克，0.7 毫莫耳) 與碘甲烷 (0.04 毫升，0.6 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。LC/MS 顯示完全轉化。化合物係在 MeOH 中猛然析出。過濾所形成之橘色固體，並以大量 MeOH 沖洗。使固體藉真

空泵乾燥過夜，而得(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮。MS (ESI, 正離子) m/z : 416.1.(M+1). IC50 (uM) +++++。



實例 6：(1-異丙基-1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮

將(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)-苯基)甲酮(115 毫克，286 微莫耳)、碳酸鉀(79.2 毫克，573 微莫耳)及2-碘化丙烷(97.4 毫克，573 微莫耳)在DMF (2 毫升)中之混合物攪拌過夜。添加另外之碘化異丙烷，直到起始物質被消耗為止。將混合物以水與醋酸乙酯稀釋。分離液層，並以醋酸乙酯萃取水層，且將合併之有機物質以鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉由Biotage™，10-30%丙酮/己烷梯度液純化，獲得(1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮。MS (ESI, 正離子) m/z : 444.1 (M+1). IC50 (uM) +++++。



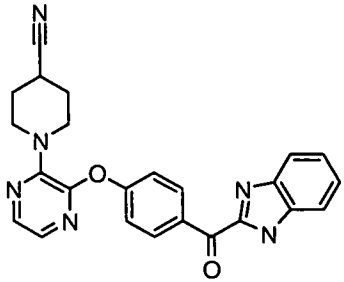
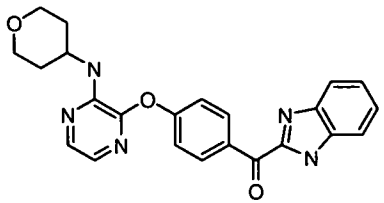
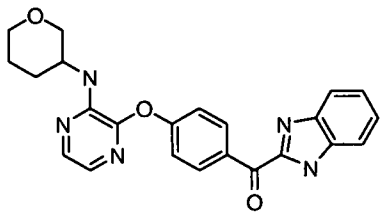
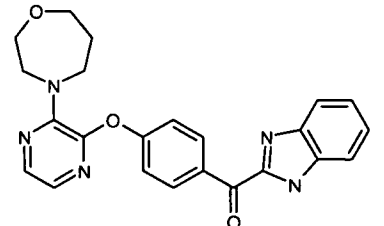
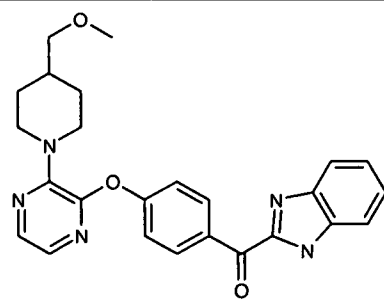
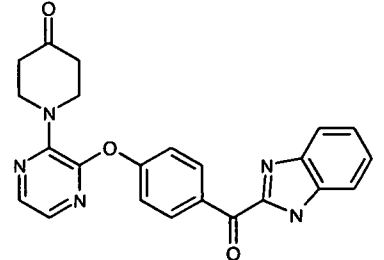
實例 7：4-(3-(4-((1H-苯并[D]咪唑-2-基)二氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基)嗎福啉

使 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮 (155 毫克, 0.387 毫莫耳) 在氯仿 (15.500 毫升) 中之溶液冷卻至 0°C, 並添加 DAST (1.023 毫升, 7.74 毫莫耳)。移除冰浴, 且使反應物溫熱至室溫。以水使反應淬滅, 並以二氯甲烷稀釋混合物。於液層分離後, 將水層以 DCM 萃取。以鹽水洗滌合併之有機層, 以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化, 獲得 4-(3-(4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)二氯甲基)苯氧基)吡咩-2-基)嗎福啉。MS (ESI, 正離子) m/z: 423.0 (M+1). IC₅₀ (uM) +++。

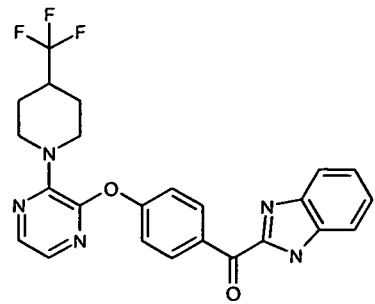
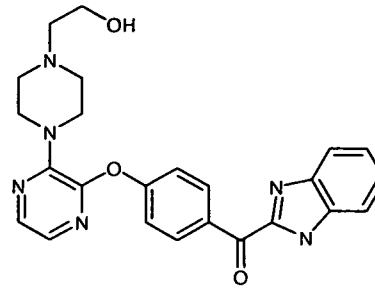
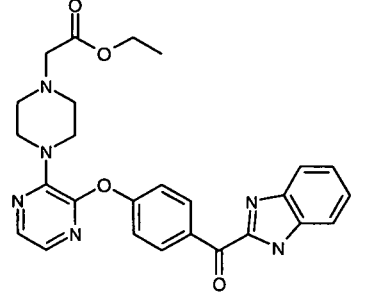
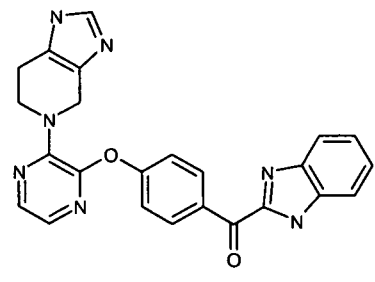
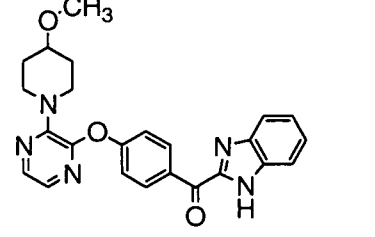
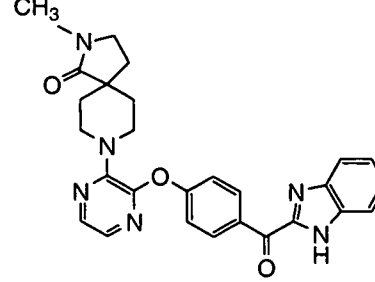
表 (IA): 實例 8 至 56 係於下方表列出:

實例 #	結構	IUPAC 名稱	MS
8		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(2-羥丙-2-基)六氫吡啶-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮	458
9		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-羥基六氫吡啶-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮	416
10		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基六氫吡啶-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮	416

實例 #	結構	IUPAC名稱	MS
11		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	430
12		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	386
13		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	400
14		(R)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	430
15		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2,6-二甲基嗎福啉基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	430
16		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	415
17		1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	443

實例 #	結構	IUPAC名稱	MS
18		1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-甲腈	425
19		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基胺基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	416
20		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-3-基胺基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	416
21		(4-(3-(1,4-氧氮七元-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲酮	416
22		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(甲氧基甲基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	444
23		1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-酮	414

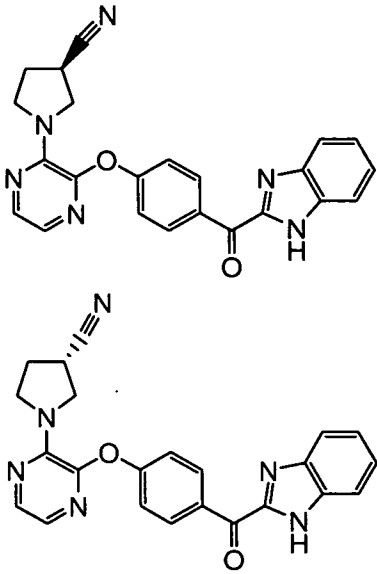
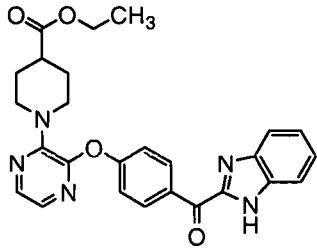
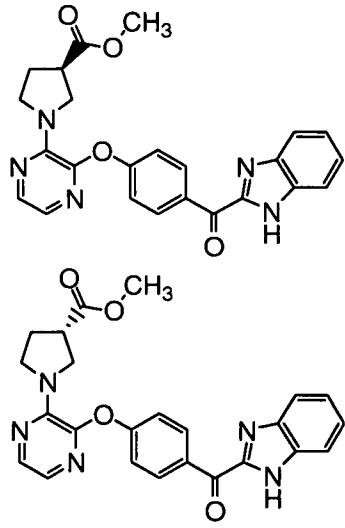


實例 #	結構	IUPAC名稱	MS
24		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	468
25		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	445
26		2-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)醋酸乙酯	487
27		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(6,7-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	438
28		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	430
29		8-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲基-2,8-二氫螺[4.5]癸-1-酮	483

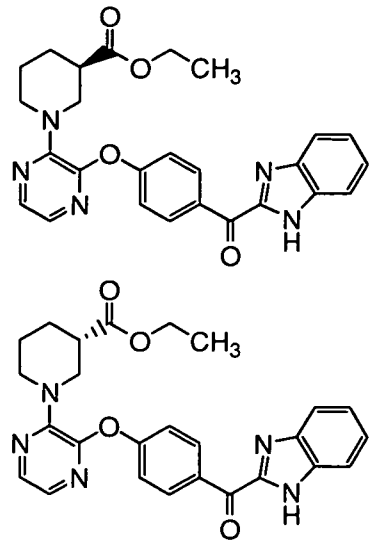
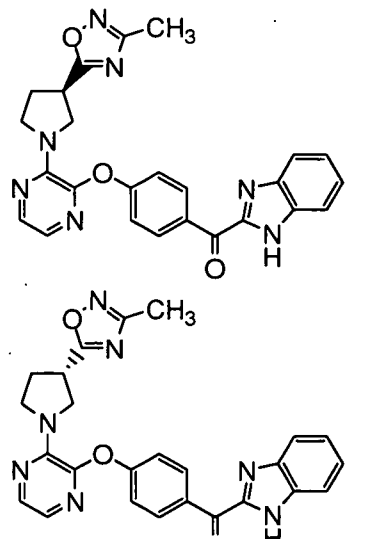
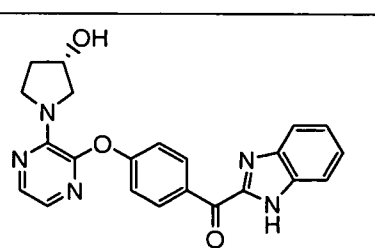
實例 #	結構	IUPAC名稱	MS
30		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-嗎福啉基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	485
31		(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	402
32		4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-甲基六氫吡啶-2-酮	429
33		(S)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(羥甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	416
34		(S)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(羥甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	416

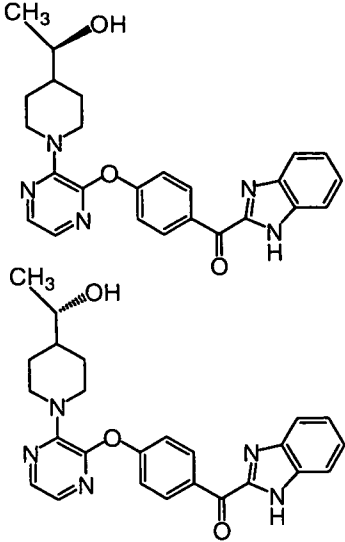
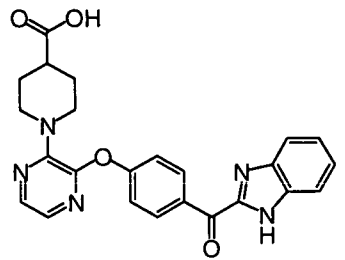
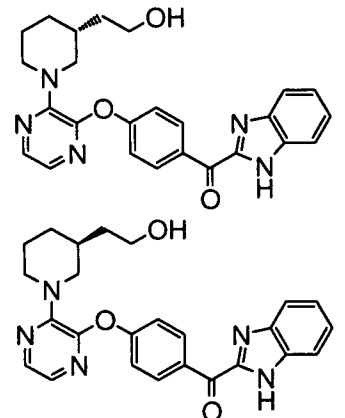
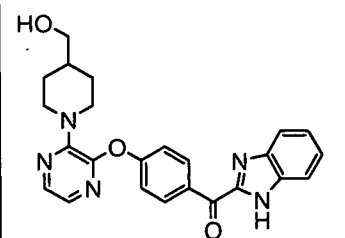


實例 #	結構	IUPAC 名稱	MS
35		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-甲基-5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7(8H)-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	453
36		(R)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	416
37		(S)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	430
38		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	444
39		(±)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-3-腈	425

實例 #	結構	IUPAC名稱	MS
40		(±)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-甲腈	411
41		1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸乙酯	472
42		(±)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-羧酸甲酯	444



實例 #	結構	IUPAC名稱	MS
43		(±)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-3-羧酸乙酯	472
44		(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	468
45		(S)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	402

實例 #	結構	IUPAC名稱	MS
46		(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(1-羥乙基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	444
47		1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羧基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸	444
48		(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	444
49		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(羥甲基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	430



實例 #	結構	IUPAC名稱	MS
50		(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(2-羥丙-2-基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	458
51		(±)-4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-6-甲基六氫吡啶-2-酮	429
52		(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	403
53		(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲酮	352
54		(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)(7-氯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲酮	369
55		(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲酮	365

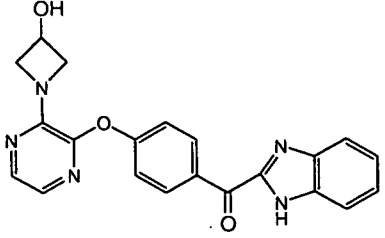
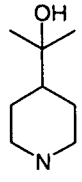
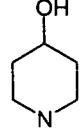
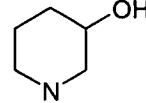
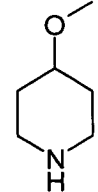
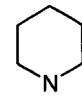
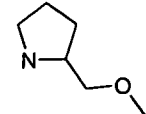
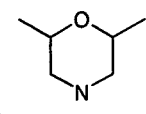
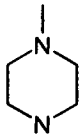
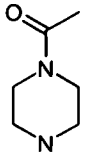
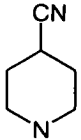
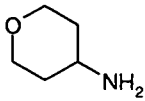
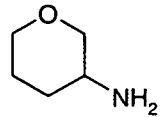
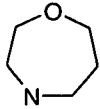
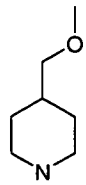
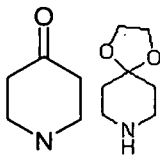
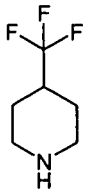
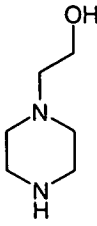
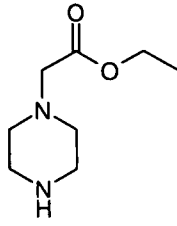
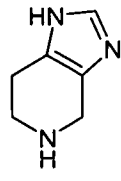
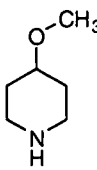
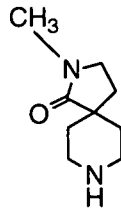
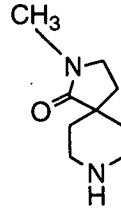
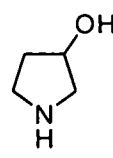
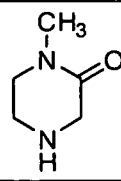
實例 #	結構	IUPAC名稱	MS
56		(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羟基-1-苯基-4-氧-1H-苯并咪唑-2-基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	388

表 (IB) 實例 8 至 56 之製備係於下方表列出：

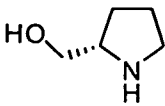
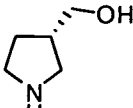
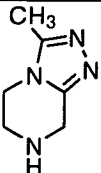
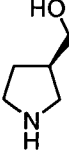
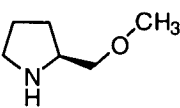
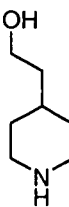
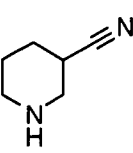
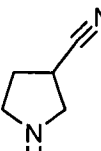
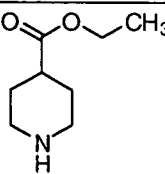
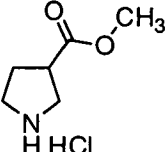
實例 #	合成圖式	與主要途徑 相同與否之情況	試劑差異
8	1	相同	
9	1	相同	
10	1	相同	
11	1	1 當量 TEA, 90°C, 1.5 小時, 並未密封	
12	1	相同	
13	1	相同	
14	1	70°C, 5 小時, 並未密封	
15	1	90°C, 9 小時, 並未密封	

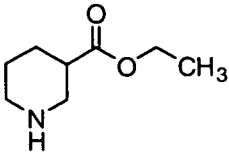
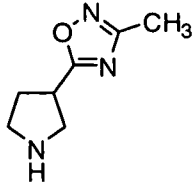
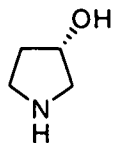
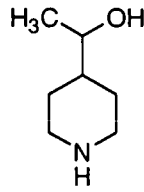
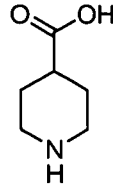
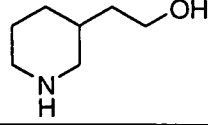
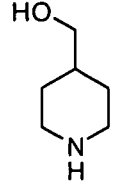
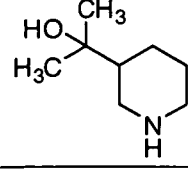
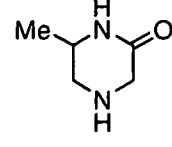


實例 #	合成圖式	與主要途徑 相同與否之情況	試劑差異
16	1	相同	
17	1	相同	
18	1	相同	
19	1	iPr ₂ NEt, 200°C, 微波	
20	1	K ₂ CO ₃ , 200°C, 微波	
21	1	70°C, 5 小時, 並未密封	
22	1	70°C, 5 小時, 並未密封	
23	1	(1) Cs ₂ CO ₃ , 90°C (2) TFA	
24	1	相同	

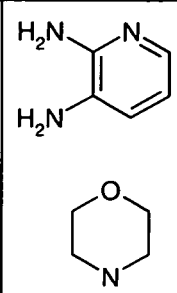
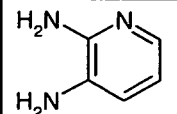
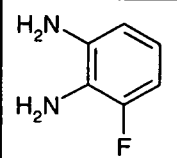
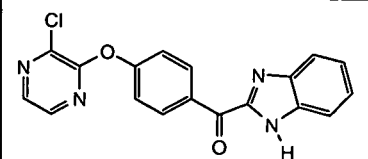
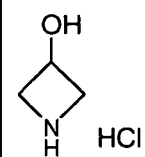
實例#	合成圖式	與主要途徑 相同與否之情況	試劑差異
25	1	相同	
26	1	相同	
27	1	相同	
28	1	將1.0當量之三乙胺 添加至反應物中	
29	1	將3.0當量之碳酸鉀 添加至反應物中	
30	1	將3.0當量之碳酸鉀 添加至反應物中	
31	1	相同	
32	1	將1.0當量之三乙胺 添加至反應物中	



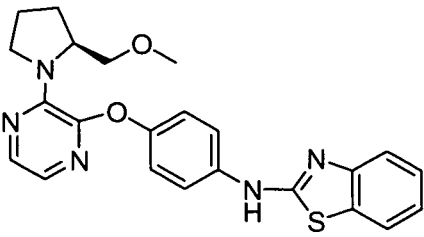
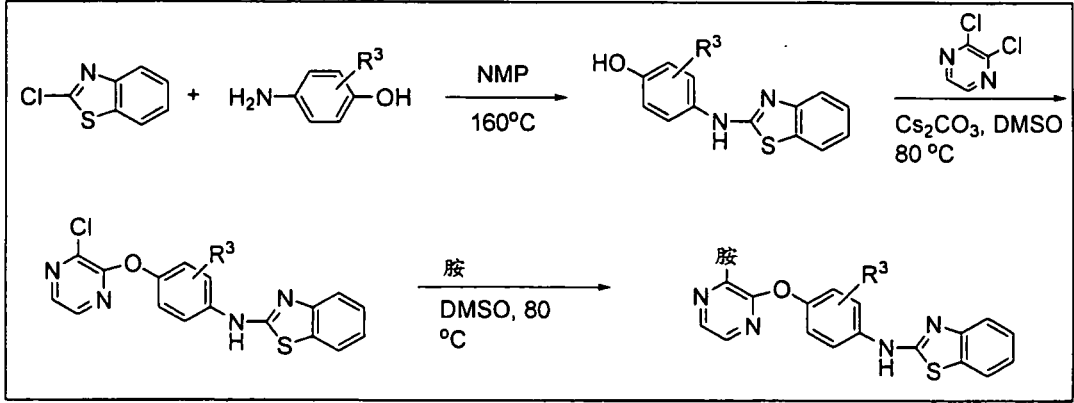
實例 #	合成圖式	與主要途徑 相同與否之情況	試劑差異
33	1	將1.0當量之三乙胺 添加至反應物中	
34	1	將4.5當量之三乙胺 添加至反應物中	
35	1	將1.0當量之三乙胺 添加至反應物中	
36	1	將1.0當量之三乙胺 添加至反應物中	
37	1	將1.0當量之三乙胺 添加至反應物中	
38	1	將1.0當量之三乙胺 添加至反應物中	
39	1	相同	
40	1	將1.0當量之三乙胺 添加至反應物中	
41	1	將3.0當量之三乙胺 添加至反應物中	
42	1	將3.0當量之三乙胺 添加至反應物中	

實例 #	合成圖式	與主要途徑 相同與否之情況	試劑差異
43	1	相同	
44	1	相同	
45	1	相同	
46	1	相同	
47	1	處理：HCl	
48	1	相同	
49	1	相同	
50	1	將6.0當量之三乙胺 添加至反應物中	
51	1	相同	

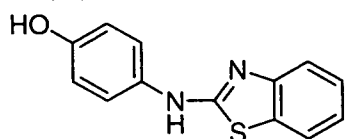


實例#	合成圖式	與主要途徑 相同與否之情況	試劑差異
52	1	相同	
53	1	相同	
54	1	相同	
55	4	相同	
56	1	Cs ₂ CO ₃ , NMP, 135°C	

圖式 5

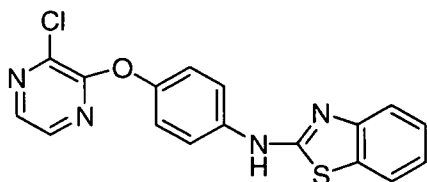


實例 57：(S)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[D]噻唑-2-胺



步驟 1. 4-(苯并[D]噻唑-2-基胺基)酚

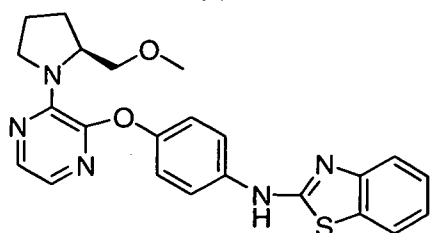
將 2-氯基苯并噻唑 (2.47 毫升，20 毫莫耳) 與 4-胺基酚 (2.18 克，20.0 毫莫耳) 在 N-甲基四氫吡咯酮 (16 毫升) 中之溶液，於 160°C 下加熱 7 小時。以 2N NaOH 水溶液使反應混合物淬滅，然後以 EtOAc 萃取。以 2N NaOH 洗滌有機層。於合併之水層中，添加 5N HCl 水溶液，直到 pH 6 為止，接著，將產物以 EtOAc 萃取 (2x)，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮。使粗產物溶於 MeOH 中，並以 SiO₂ 處理。經過 Redi-Sep[®] 預填充矽膠管柱 (120 克) 層析，以 0% 至 50% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，提供 4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)酚，為黃褐色固體。



步驟 2. N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[D]噻唑-2-胺

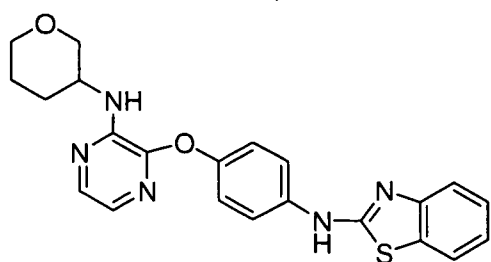
於 4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)酚 (3.1 克，12.8 毫莫耳) 與 2,3-二氯吡啶 (2.29 克，15.4 毫莫耳) 在 DMSO (35 毫升) 中之溶液內，添加碳酸鉀 (5.0 克，15.4 毫莫耳)。將反應混合物加熱至 80 °C，歷經 2 小時。使混合物冷卻至室溫，以 EtOAc 與鹽水稀釋。以 EtOAc 萃取 (2x) 水層，並使合併之有機物質以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物經過 Redi-Sep[®] 預填充矽膠管柱 (120 克) 層析，以 0% 至 100% EtOAc 在己烷中之梯度液

溶離，以提供 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺，為淡黃褐色固體。



步驟 3. (S)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[D]噻唑-2-胺

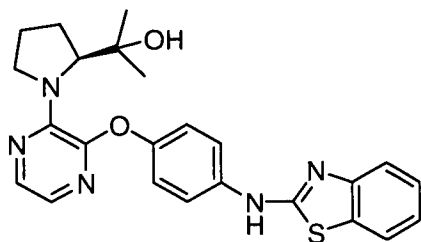
於 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺 (180 毫克，0.51 毫莫耳) 在 DMSO (2 毫升) 中之溶液內，添加 (s)-(+)-2-(甲氧基甲基)-四氫吡咯 (0.29 毫升，2.55 毫莫耳)。將反應混合物在 80°C 下加熱 16 小時。使反應混合物於 EtOAc 與鹽水之間作分液處理。將水層以 EtOAc 逆萃取 (2x)，且使合併之有機物質脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮。使粗產物經過 Redi-Sep® 預填充矽膠管柱 (40 克) 層析，以 0% 至 40% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，接著為逆相製備型 HPLC，使用 Phenomenex Gemini™ 管柱 (10 微米，C18，110Å，150 x 30 毫米)，CH₃CN/H₂O 中之 0.1% TFA 作為流動相，梯度液 10% 至 90%，歷經 15 分鐘，然後以 Si-碳酸酯樹脂處理，以提供 (S)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺，為灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 434.1 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。



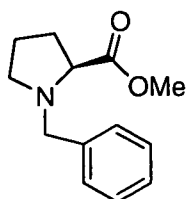
實例 58：N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-3-基胺基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺

於微波小玻璃瓶中，裝填異丙醇(2毫升)中之N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺(0.25克，0.71毫莫耳)、四氫-2H-呋喃-3-胺鹽酸鹽(0.19克，1.4毫莫耳)及DIPEA(0.49毫升，2.8毫莫耳)。將反應物攪拌，並在Discover[®]型微波反應器(CEM，Matthews，NC)中於200°C下加熱30分鐘(200瓦特，PowermaxTM特徵性功能開啟)，接著於相同溫度下另外15分鐘。使反應混合物於EtOAc與鹽水之間作分液處理。以EtOAc萃取(3x)水層，且使合併之有機物質脫水乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。使粗產物經過Redi-Sep[®]預填充矽膠管柱(40克)層析，以0%至50% EtOAc在己烷中之梯度液溶離，以提供N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-3-基胺基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺，為灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 420.0 (M+1). IC50 (uM)

++++。

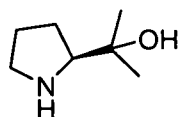


實例 59：(S)-2-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-2-基)丙-2-醇



步驟 1. (S)-1-苄基四氫吡咯-2-羧酸甲酯

使 1-脯胺酸甲酯鹽酸鹽 (5.8 克, 35 毫莫耳) 懸浮於 DCM (40 毫升) 中, 於其中添加三乙胺 (12 毫升, 84 毫莫耳)。在攪拌 10 分鐘後, 濾出所形成之沉澱物, 並以 DCM (5 毫升) 洗滌。於濾液中添加溴化苄 (5.0 毫升, 42 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。以 EtOAc 稀釋反應混合物, 且以水與鹽水洗滌, 脫水乾燥 (Na₂SO₄), 及濃縮。使粗產物經過 Redi-Sep[®] 預填充矽膠管柱 (120 克) 層析, 以 0% 至 25% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離, 以提供 (S)-1-苄基四氫吡咯-2-羧酸甲酯, 為無色油。MS (ESI, 正離子) m/z: 220.0 (M+1)。

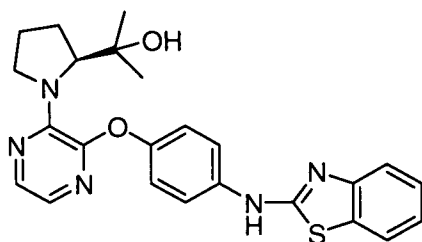


步驟 2. (S)-2-(1-苄基四氫吡咯-2-基)丙-2-醇

於 0°C 下, 將四氫呋喃中之氯化甲基鎂 3.0M 溶液 (24 毫升, 71 毫莫耳) 慢慢地注入 (S)-1-苄基四氫吡咯-2-羧酸甲酯 (3.87 克, 18 毫莫耳) 在無水 THF (50 毫升) 中之溶液內。將反應混合物在該溫度下攪拌 3.5 小時。以飽和 NH₄Cl 使反應淬滅, 並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機層以水與鹽水洗滌, 脫水乾燥 (Na₂SO₄), 及濃縮。使殘留物經過 Redi-Sep[®] 預填充矽膠管柱 (120 克) 層析, 以 0% 至 50% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離, 以提供 (S)-2-(1-苄基四氫吡咯-2-基)丙-2-醇, 為透明油。

於 (S)-2-(1-苄基四氫吡咯-2-基)丙-2-醇 (1.38 克, 6.29 毫莫耳) 在 MeOH (50 毫升) 中之溶液內, 添加氫氧化鈣, 20 重量% pd (乾重為基準) 於碳上, 經潤濕, degussa 型 e101 ne/w (230 毫克, 1.64 毫莫耳) 與冰醋酸 (690 微升, 12.0 毫莫耳)。將反應混合

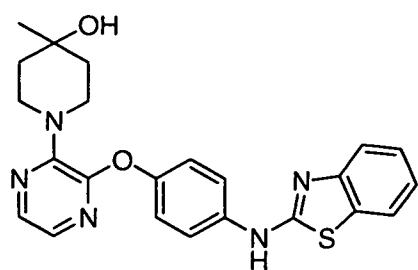
物在室溫及 1 大氣壓之 H_2 下攪拌 24 小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，並以 MeOH 洗滌。蒸發溶劑，且使殘留物於 2N NaOH 與 EtOAc 之間作分液處理。以 EtOAc 萃取 (2x) 水層，並使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。使粗產物經過 Redi-Sep® 預填充矽膠管柱 (40 克) 層析，以 50% 至 100% MeOH 在 EtOAc 中之梯度液溶離，以提供 (S)-2-(四氫吡咯-2-基)丙-2-醇，為橘色油。



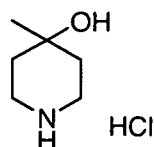
步驟 3. (S)-2-(1-(3-(4-(苯并 [D]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-2-基)丙-2-醇

於 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)苯并 [d]噻唑-2-胺 (180 毫克，507 微莫耳) 在 DMSO (2 毫升) 中之溶液內，添加 (S)-2-(四氫吡咯-2-基)丙-2-醇 (216 毫克，1674 微莫耳)。將反應混合物在 80°C 下加熱 16 小時，接著於 100°C 下 72 小時。

使反應混合物於 EtOAc 與鹽水之間作分液處理。將水層以 EtOAc 逆萃取 (2x)，且使合併之有機物質脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。使粗產物經過 Redi-Sep® 預填充矽膠管柱 (40 克) 層析，以 0% 至 40% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，以提供 (S)-2-(1-(3-(4-(苯并 [d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-2-基)丙-2-醇，為黃褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 448.1 (M+1). IC50 (uM) +++++。

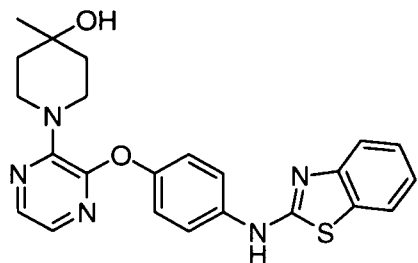


實例 60：1-(3-(4-(苯并[D]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-4-甲基六氫吡啶-4-醇



步驟 1. 4-甲基六氫吡啶-4-醇鹽酸鹽

於 4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (1.0 克，4.6 毫莫耳) 中，添加乙醚中之氯化氫 1.0M 溶液 (4.6 毫升，4.6 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。使反應混合物濃縮下降，獲得黃色油，將其直接使用於下一步驟。

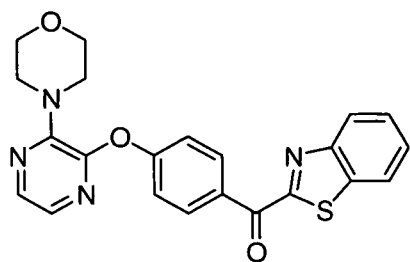


步驟 2：1-(3-(4-(苯并[D]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-4-甲基六氫吡啶-4-醇

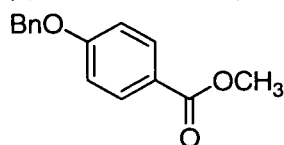
將得自前一步驟之粗製物質以醚/DCM 研製。將溶劑傾析，並使殘留物濃縮，獲得淡黃色固體。於其中添加 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺 (180 毫克，0.507 毫莫耳)、碳酸鉍 (496 毫克，1.522 毫莫耳) 及 DMSO (2.0 毫升)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 16 小時。使反應混合物於 EtOAc 與鹽水之間作分液處理。將水層以 EtOAc 逆萃取 (2x)，且使

合併之 EtOAc 層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。使粗製物質溶於 DCM 中，並藉由經過 Redi-Sep[®] 預填充矽膠管柱 (40 克) 層析而純化，以 0% 至 70% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，以提供 1-(3-(4-(苯并 [d] 噻唑 -2-基氨基) 苯氧基) 吡啶 -2-基) -4-甲基六氫吡啶 -4-醇，為淡黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 434.1 (M+1).

IC₅₀ (uM) ++++++。

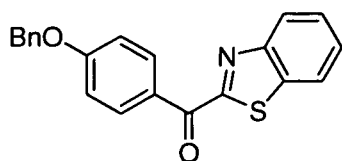


實例 61: 苯并 [D] 噻唑 -2-基 (4-(3-嗎福啉吡啶 -2-基氧基) 苯基) 甲酮



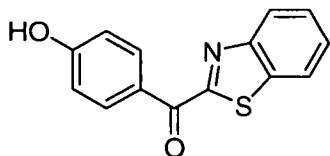
步驟 1. 4-苄氧基-苯甲酸甲酯

於 2 升雙頸圓底燒瓶中，裝填 4-羥基苯甲酸甲酯 (100 克，0.657 莫耳) 與 500 毫升 DMF。添加碳酸鉀 (180 克，1.3 莫耳)，並使混合物冷卻至 0°C。將溴化苄 (77 毫升，0.66 莫耳) 逐滴添加至反應混合物中，且激烈攪拌 30 分鐘。在添加完成後，將反應混合物在室溫下攪拌 8 小時，接著以 500 毫升水稀釋。藉過濾收集所沉澱之固體，及以水洗滌。在真空烘箱中乾燥過夜，提供標題化合物。



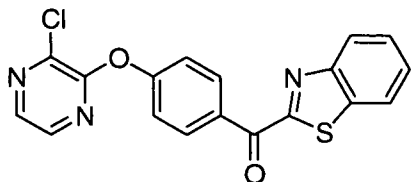
步驟 2. 苯并 [D] 噻唑 -2-基 (4-(苄氧基) 苯基) 甲酮

於 100 毫升圓底燒瓶中，添加 4-苄氧基-苯甲酸甲酯 (0.8 克，3.1 毫莫耳) 與 苯并噻唑 (312 毫克，3.1 毫莫耳)，接著為無水 THF。使反應混合物冷卻至 -70°C 後，慢慢添加 LDA (15.2 毫升，1.6M，18.6 毫莫耳)，歷經 5 分鐘。將反應混合物在 -70°C 下攪拌 2 小時。以 1N HCl 使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取。將水溶液以 EtOAc 逆萃取，且將合併之有機物質以鹽水洗滌，且脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮，而得 苯并 [d]噻唑 -2-基 (4-(苄氧基)苯基)甲酮。



步驟 3. 苯并 [D]噻唑 -2-基 (4-羥苯基)甲酮

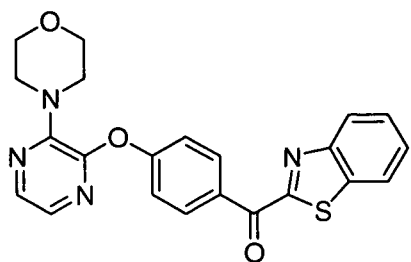
於 1 升圓底燒瓶中，裝填三氟化硼乙醚化物 (101.2 克，312 毫莫耳) 與 硫化二甲烷 (112 克，809 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (300 毫升) 中之溶液。將 苯并 [d]噻唑 -2-基 (4-(苄氧基)苯基)甲酮 (30 克，86.9 毫莫耳) 慢慢添加至混合物中，並將所形成之溶液於室溫下攪拌 72 小時。然後，以水使反應混合物淬滅，且以 CH_2Cl_2 稀釋。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。使粗產物藉矽膠管柱層析，以己烷與醋酸乙酯純化，獲得 苯并 [d]噻唑 -2-基 (4-羥苯基)甲酮。[M+H] = 256。



步驟 4：苯并 [D]噻唑 -2-基 (4-(3-氯基吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮

於 250 毫升圓底燒瓶中，裝填 苯并 [d]噻唑 -2-基 (4-羥苯基)

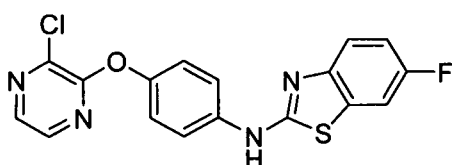
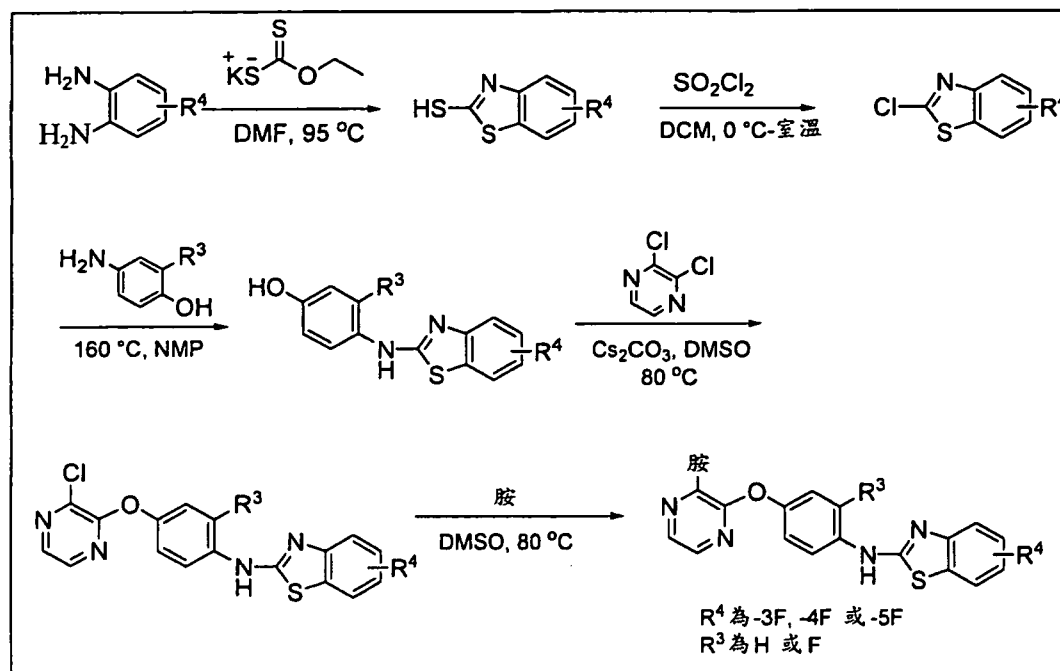
甲酮(6.0 克, 23.5 毫莫耳)、2,3-二氯-吡啶(3.48 克, 23.5 毫莫耳)、DMSO (60 毫升)及碳酸鉍(15 克, 47 毫莫耳)。將反應混合物在 90°C 下攪拌 6 小時。以冷水稀釋反應混合物, 並藉過濾收集沉澱物。使粗產物藉矽膠管柱層析, 以己烷與醋酸乙酯純化, 而得標題化合物。[M+H] = 368。



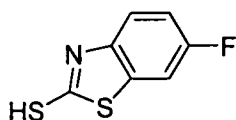
步驟 5. 苯并 [D]噻唑 -2-基 (4-(3-嗎福啉吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮

於苯并 [d]噻唑 -2-基 (4-(3-氯基吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮(185 毫克, 0.503 毫莫耳)在 DMSO (2 毫升)中之溶液內, 添加嗎福啉(219 微升, 2.52 毫莫耳)。將反應混合物在 100°C 下加熱 2 小時。使反應混合物於 EtOAc 與鹽水之間作分液處理。藉過濾收集所形成之沉澱物, 以 EtOAc 與水洗滌, 乾燥, 以提供苯并 [d]噻唑 -2-基 (4-(3-嗎福啉吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮, 為淡黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 419.0. IC50 (uM) ++。

圖式 6

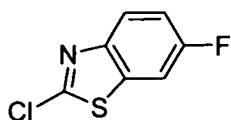


實例 62：N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-6-氟基苯并 [D]噻唑-2-胺



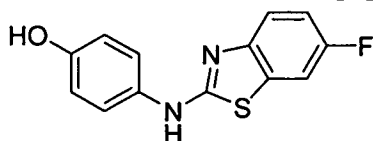
步驟 -1. 6-氟基苯并 [D]噻唑-2-硫醇

於氮氣下，使 4-氟基苯-1,2-二胺(10.0 克，0.077 莫耳)與碳二硫代酸 O-乙酯鉀(37.1 克，0.234 莫耳)溶於無水 DMF (150 毫升)中，並加熱至 95°C，歷經 12 小時。使反應物冷卻至室溫，並添加 200 毫升水，接著添加 5N HCl，以獲得沉澱物。在攪拌 1 小時後，藉過濾收集沉澱物，以水洗滌，及在真空下乾燥 2 小時。然後，將粗製化合物以氯仿洗滌，並乾燥，而得 6-氟基苯并 [d]噻唑-2-硫醇，為黃色固體。



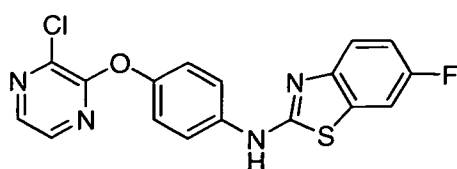
步驟-2. 2-氯基-6-氟基苯并[D]噻唑

於氮氣下，使 6-氟基苯并[d]噻唑-2-硫醇(14.0 克，0.075 莫耳)懸浮於無水 DCM (100 毫升) 中，並冷卻至 0°C。然後逐滴添加二氯化硫磺(18.5 毫升)，且使反應物溫熱至室溫，及攪拌 1 小時。接著，將反應混合物傾倒在碎冰上，並以 DCM (4 x 300 毫升) 萃取。賦予合併之有機萃液鹽水洗滌(2 x 150 毫升)，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使粗製化合物藉管柱層析純化(矽膠 100-200 網目；3-7% 醋酸乙酯在己烷中)，以提供 2-氯基-6-氟基苯并[d]噻唑，為白色固體。



步驟-3. 4-(6-氟基苯并[D]噻唑-2-基胺基)酚

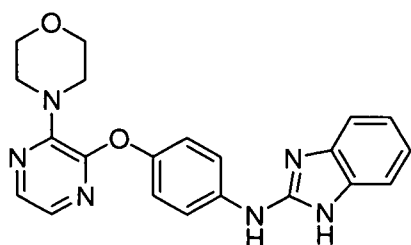
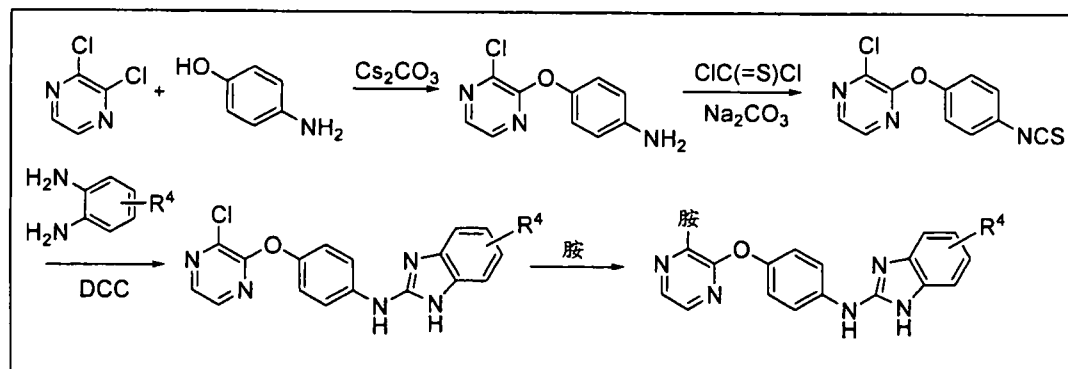
將 NMP (50 毫升) 中之 2-氯基-6-氟基苯并[d]噻唑(7.0 克，0.037 莫耳)與 4-胺基酚(4.0 克，0.037 莫耳)於 160°C 下加熱 7 小時。以 2N NaOH (100 毫升)使反應淬滅，然後以 EtOAc (2 x 100 毫升)萃取。將有機層以 2N NaOH (50 毫升)洗滌，且於合併之水層中，添加 5N HCl，直到 pH 6 為止，接著以 EtOAc (3 x 200 毫升)萃取。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使粗製物藉管柱層析純化(矽膠 100-200 網目；80% 醋酸乙酯在己烷中)，而得 4-(6-氟基苯并[d]噻唑-2-基胺基)酚，為白色固體。



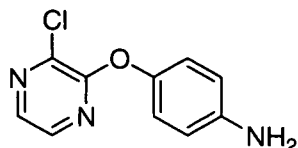
步驟-4. N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-6-氟基苯并[D]噻唑-2-胺

於 4-(6-氟基苯并[d]噻唑-2-基胺基)酚 (7.5 克，0.028 莫耳) 與 2,3-二氯吡啶 (5.0 克，0.034 莫耳) 在 DMSO (35 毫升) 中之溶液內，添加碳酸銨 (11.0 克，0.034 莫耳)。將混合物加熱至 80℃，歷經 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並以水 (350 毫升) 稀釋。以 EtOAc (4 x 300 毫升) 萃取水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化 (矽膠 100-200 網目；30-60% 醋酸乙酯在己烷中)，獲得 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-6-氟基苯并[d]噻唑-2-胺，為白色固體。[M+H] = 372.8. IC₅₀ (uM) +。

圖式 7

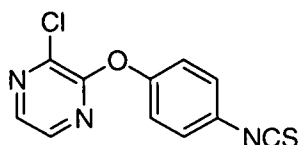


實例 63：N-(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[D]咪唑-2-胺



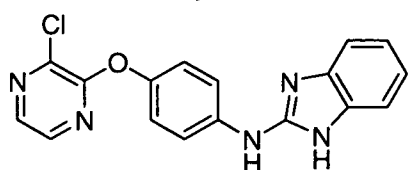
步驟 1. 4-(3-氯基吡啉-2-基氧基)苯胺

將 2,3-二氯吡啉 (470 毫克, 3155 微莫耳) 與 4-胺基酚 (344 毫克, 3155 微莫耳) 及 碳酸鉀 (1233 毫克, 3786 微莫耳) 在 DMSO (5 毫升) 中合併, 且加熱至 70°C。3 小時後, 使混合物冷卻至室溫, 轉移至分液漏斗, 以醋酸乙酯與水沖洗, 分離液層, 並將水溶液以醋酸乙酯萃取 (3x)。以鹽水沖洗合併之有機物質, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而產生褐色固體, 使其繼續進行無需純化。



步驟 2. 氯基-3-(4-異氰硫基苯氧基)吡啉

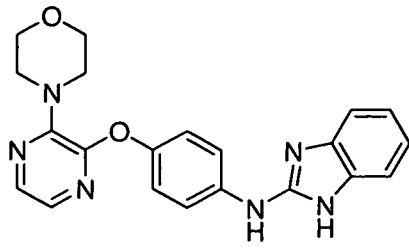
於 4-(3-氯基吡啉-2-基氧基)苯胺 (620 毫克, 2797 微莫耳) 與 碳酸鈉 (652 毫克, 6154 微莫耳) 在氯仿 (10 毫升) 中之混合物內, 添加硫代光氣 (236 微升, 3077 微莫耳)。溶液轉變成混濁, 並於室溫下攪拌過夜。溶劑已蒸發, 故使殘留物返回溶於氯仿中, 且藉過濾移除固體。收集濾液, 及經由旋轉蒸發移除溶劑, 而得所要之產物, 為褐色固體, 使用之而無需進一步純化。



步驟 3. N-(4-(3-氯基吡啉-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[D]咪唑-2-胺

將 2-氯基-3-(4-異氰硫基苯氧基)吡啉 (190 毫克, 721 微莫耳)、苯-1,2-二胺 (93.5 毫克, 865 微莫耳) 及 N,N'-二環己基碳化二亞胺 (223 毫克, 1081 微莫耳) 在 THF (1.5 毫升) 中之混合物,

於 75°C 下加熱 1.5 小時。使混合物冷卻至室溫，以 DCM 稀釋，並吸附至矽膠上，以供純化，使用 20-100% EtOAc/ 己烷梯度液，而得所要之產物。



步驟 4. N-(4-(3-嗎福啉吡咩-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[D]咪唑-2-胺

將 DMSO 中之 N-(4-(3-氯基吡咩-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺 (191 毫克，565 微莫耳) 與嗎福啉 (74 微升，848 微莫耳) 加熱至 80°C。3 小時後，起始物質殘留，故添加另外之嗎福啉 (74 微升，848 微莫耳)，並將混合物加熱過夜。然後，將熱溶液傾倒在冰水上，其會造成褐色固體沉澱。藉過濾收集固體，洗滌，及乾燥，而得所要之產物。MS (ESI, 正離子) m/z: 389.1 (M+1). IC50 (uM) +++++。

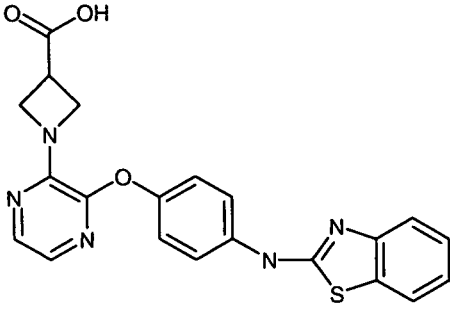
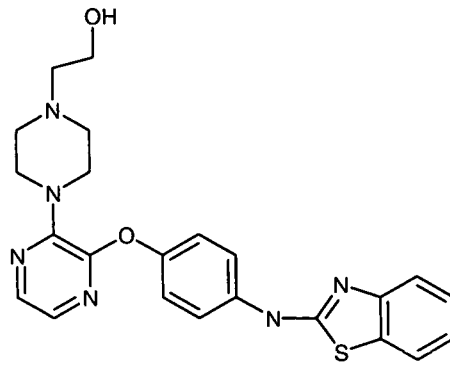
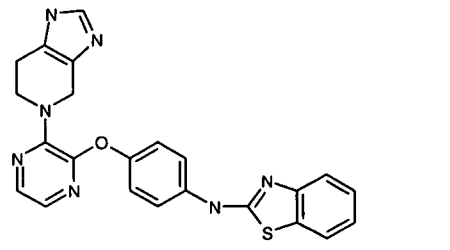
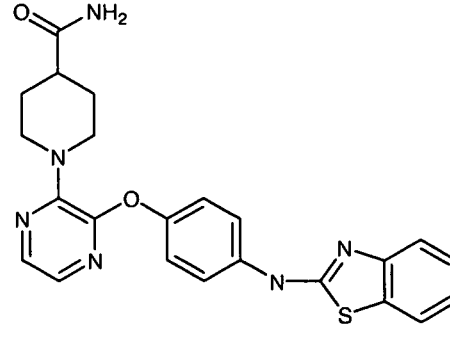
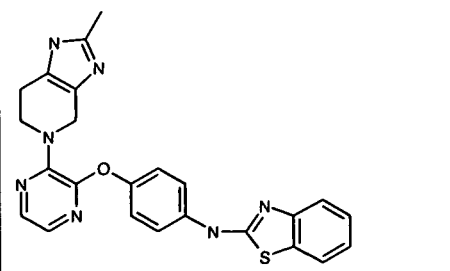
表 (IIA) 實例 64 至 103 係於下方表列出：

實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
64		++++	5-氟-N-(4-(3-嗎福啉吡咩-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺	407
65		+++++	N-(4-(3-嗎福啉吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	406

實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
66		+++++	2-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)丙-2-醇	462
67		+++++	1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-醇	420
68		++++	N-(4-(3-(四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	390
69		+++++	1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-3-醇	420
70		+++++	1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-甲腈	429
71		++++	1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	447



實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
72		++++	N-(4-(3-(4-甲基六氫吡 咩-1-基)吡咩-2-基氧 基)苯基)苯并[d]噻唑 -2-胺	419
73		++	2-(1-(3-(4-(苯并[d]噻 唑-2-基胺基)苯氧基) 吡咩-2-基)六氫吡啶-4- 基)-1,1,1-三氟丙-2-醇	516
74		++++	N-(4-(3-(2,6-二甲基嗎 福啶基)吡咩-2-基氧 基)苯基)苯并[d]噻唑 -2-胺	434
75		++	N-(4-(3-(1,1-二氧化 -4-硫代嗎福啶基)-2-吡 咩基)氧基)苯基)-1,3- 苯并噻唑-2-胺	454
76		+++++	(S)-(1-(3-(4-(苯并[d]噻 唑-2-基胺基)苯氧基) 吡咩-2-基)四氫吡咯-2- 基)甲醇	420
77		++++	N-(4-(3-(一氮四圓-1- 基)吡咩-2-基氧基)苯 基)苯并[d]噻唑-2-胺	376

實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
78		+++++	1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)一氮四圓-3-羧酸	420
79		+++++	2-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙醇	449
80		++++	N-(4-(3-(6,7-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	442
81		+++++	1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧醯胺	447
82		+++	N-(4-(3-(2-甲基-6,7-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	456



實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
83		+++++	1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)一氮四圓-3-羧酸甲酯	434
84		+++++	1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-甲腈	415
85		+++++	(R)-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-基)甲醇	420
86		++++	2-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)乙醇	448
87		++++	N-(4-(3-(4-(甲氧基甲基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	448

實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
88		+++++	N-(4-(3-(3-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	434
89		+++++	(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)甲醇	434
90		+++++	4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-2-酮	434
91		++++	4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-異丙基六氫吡啶-2-酮	461
92		+++++	N-(4-(3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	434



實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC 名稱	MS
93		++++	1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-4-甲脞	401
94		+++++	4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-6-甲基六氫吡啶-2-酮	433
95		++++	1-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)乙醇	448
96		+++++	1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-羧酸甲酯	448
97		+++++	(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-2-基)甲醇	434

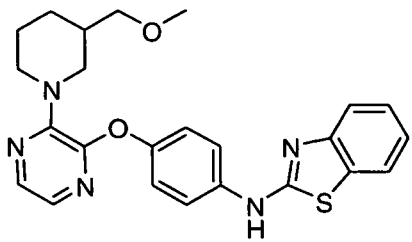
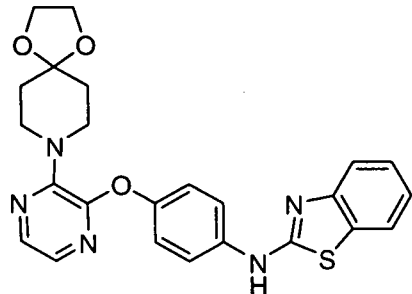
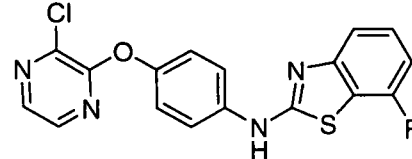
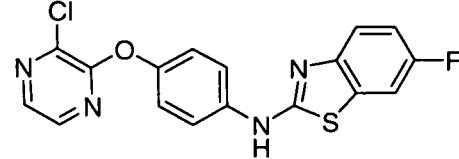
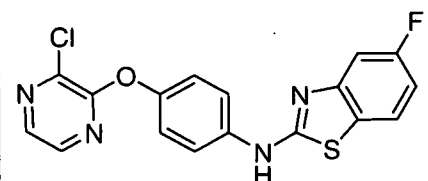
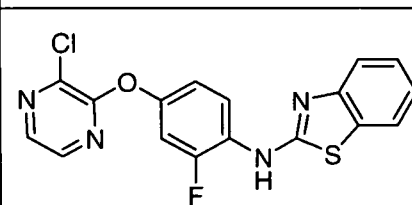
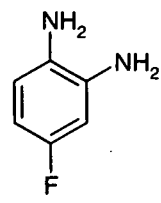
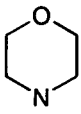
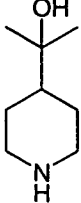
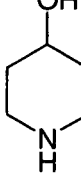
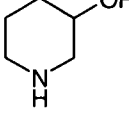
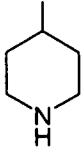
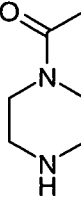
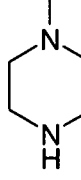
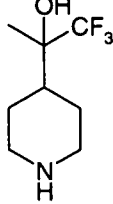
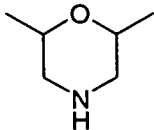
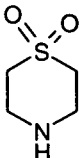
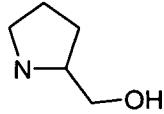
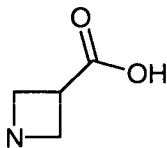
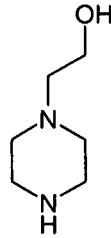
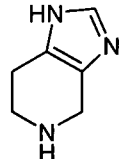
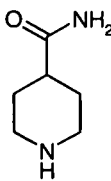
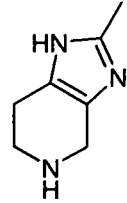
實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
98		++++	N-(4-(3-(3-(甲氧基甲基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	448
99		++++	N-(4-(3-(1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	462
100		+	N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-7-氟基苯并[d]噻唑-2-胺	372
101		+	N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-6-氟基苯并[d]噻唑-2-胺	372
102		+	N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-氟基苯并[d]噻唑-2-胺	372
103		+	N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)-2-氟基苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	372

表 (IIB) 實例 64 至 103 之製備係於下方表列出：

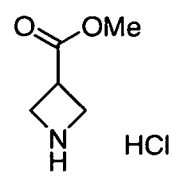
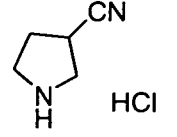
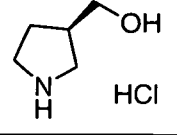
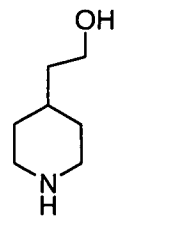
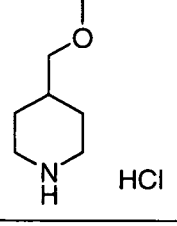
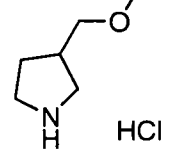
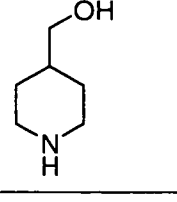
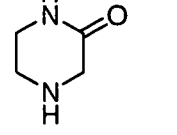
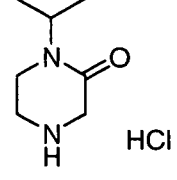
實例#	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
64	7	相同	

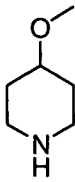
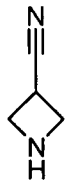
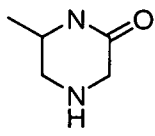
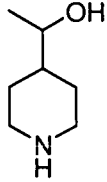
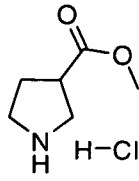
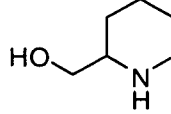
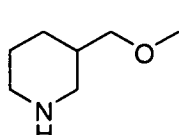
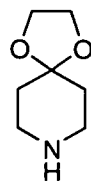
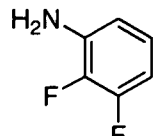
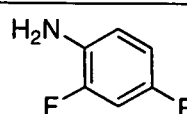


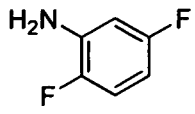
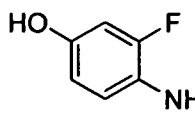
實例 #	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
65	5	相同	
66	5	相同	
67	5	相同	
68	5	相同	
69	5	相同	
70	5	相同	
71	5	相同	
72	5	相同	
73	5	相同	

實例 #	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
74	5	相同	
75	5	相同	
76	5	相同	
77	5	相同	
78	5	相同	
79	5	相同	
80	5	相同	
81	5	相同	
82	5	相同	

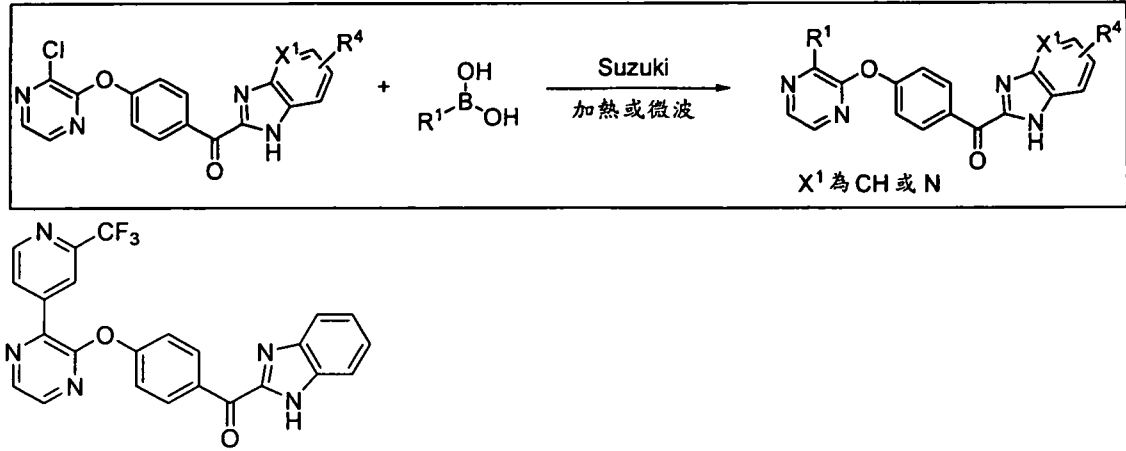


實例 #	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
83	5	Cs_2CO_3	 <chem>COC(=O)C1CCNC1</chem> HCl
84	5	Cs_2CO_3	 <chem>N#CC1CCNC1</chem> HCl
85	5	Cs_2CO_3	 <chem>OC[C@H]1CCNC1</chem> HCl
86	5	相同	 <chem>OC[C@H]1CCNCC1</chem>
87	5	Cs_2CO_3	 <chem>COC[C@H]1CCNCC1</chem> HCl
88	5	Cs_2CO_3	 <chem>COC[C@H]1CCNC1</chem> HCl
89	5	相同	 <chem>OC[C@H]1CCNCC1</chem>
90	5	相同	 <chem>O=C1CNCCN1</chem>
91	5	Cs_2CO_3	 <chem>CC(C)N1C(=O)CNCC1</chem> HCl

實例#	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
92	5	相同	
93	5	Cs_2CO_3	 HCl
94	5	相同	
95	5	相同	
96	5	Cs_2CO_3	 H-Cl
97	5	相同	
98	5	相同	
99	5	相同	
100	6	相同	
101	6	相同	

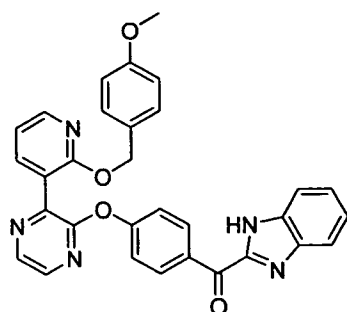
實例#	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
102	6	相同	
103	6	相同	

圖式 8

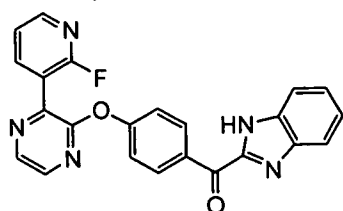


實例 104：(1H-苯并 [D]咪唑 -2-基)(4-(3-(2-(三氟甲基)吡啶 -4-基)吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮

將 (1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-(3-氯基吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮 (300 毫克，0.855 毫莫耳)、磷酸鉀 (545 毫克，2.57 毫莫耳)、2-(三氟甲基)吡啶 -4-基二羥基硼烷 (490 毫克，2.57 毫莫耳) 及雙-[4-(二-第三-丁基磷基)-N,N-二甲基苯胺]二氯化鈹 (121 毫克，0.171 毫莫耳) 在二甲氧基乙烷中之混合物加熱至 80°C。在完成之後，使反應混合物冷卻至室溫，其會造成固體沉澱，將其藉過濾收集，及乾燥，獲得 (1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-(3-(2-(三氟甲基)吡啶 -4-基)吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮。MS (ESI, 正離子) m/z：461.0 (M+1). IC50 (uM) +++++。

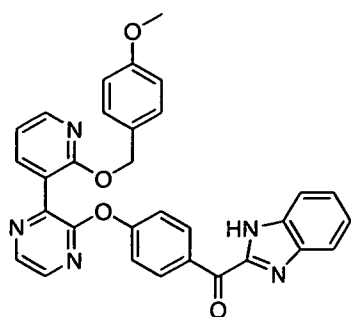


實例 105：(1H-苯并 [D]咪唑 -2-基)(4-(3-(2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶 -3-基)吡嗪 -2-基氧基)苯基)甲酮



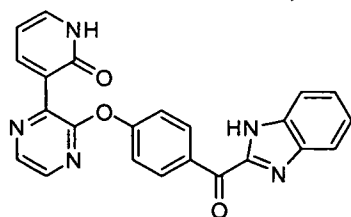
步驟 1. (1H-苯并 [D]咪唑 -2-基)(4-(3-(2-氟基吡啶 -3-基)吡嗪 -2-基氧基)苯基)甲酮

於微波安全 30 毫升管件中，裝填 1,4-二氧陸圖中之(1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-(3-氟基吡嗪 -2-基氧基)苯基)甲酮(0.500 克，1.43 毫莫耳)、2-氟基吡啶 -3-基二羥基硼烷(0.241 克，1.71 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0)(0.165 克，0.143 毫莫耳)及碳酸鈉單水合物之 2M 溶液(2.14 毫升，4.28 毫莫耳)。將燒瓶密封，並在微波中加熱至 150°C，歷經 45 分鐘。將反應混合物以 DCM (75 毫升)稀釋，以水與鹽水洗滌。使其以硫酸鎂脫水乾燥，濃縮，及在真空中乾燥。使其懸浮於 DCM/MeOH 中，並攪拌。藉過濾收集不溶性物質，自煮沸之 MeOH 與己烷再結晶過夜，接著在真空烘箱中乾燥，而得(1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-(3-(2-氟基吡啶 -3-基)吡嗪 -2-基氧基)苯基)甲酮，為黃色固體。LC/MS：MS (ESI, 正離子) m/z：412.1 (M+1)。



步驟 .2. (1H-苯并 [D]咪唑 -2-基)(4-(3-(2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶 -3-基)吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮

在 6 毫升管件中，於 (1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-(3-(2-氟基吡啶 -3-基)吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮 (200 毫克， 0.486 毫莫耳) 與 4-甲氧基苄甲醇 (0.905 毫升， 7.29 毫莫耳) 在 甲苯中之混合物內，添加 2-甲基 -2-丙醇中之第三 -丁醇鉀 1.0M 溶液 (2.431 毫升， 2.431 毫莫耳)。將反應物加熱至 80°C。7 分鐘後，藉 LC/MS 發現產物之混合物。將混合物以 DCM (30 毫升) 稀釋，並以水 (3 x 25 毫升) 與鹽水 (30 毫升) 洗滌。使其以硫酸鎂脫水乾燥，濃縮，及在真空中乾燥。將其藉急驟式層析純化 (40 克 SiliaSep 預填充矽膠管柱，溶離劑： 0-40% EtOAc 在己烷中)，獲得 (1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-(3-(2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶 -3-基)吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮。MS (ESI, 正離子) m/z: 532.0 (M+1)。



實例 106： 3-(3-(4-(1H-苯并 [D]咪唑 -2-羰基)苯氧基)吡啶 -2-基)吡啶 -2(1H)-酮

在 50 毫升圓底燒瓶中，於 (1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-(3-(2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶 -3-基)吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮 (0.050 克，

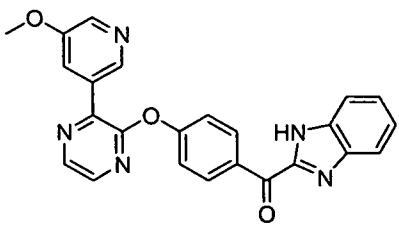
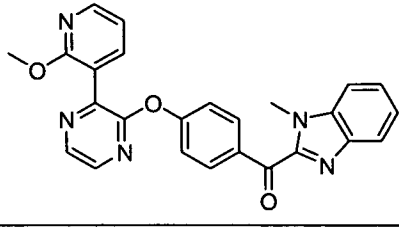
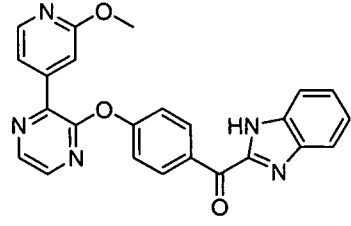
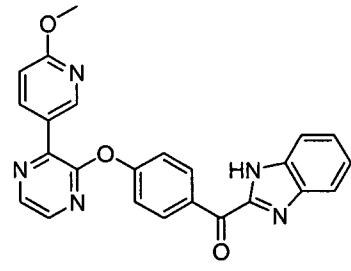
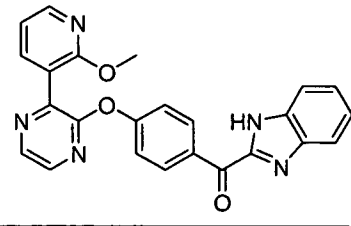
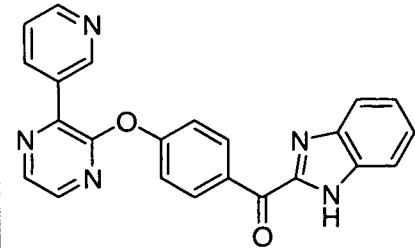
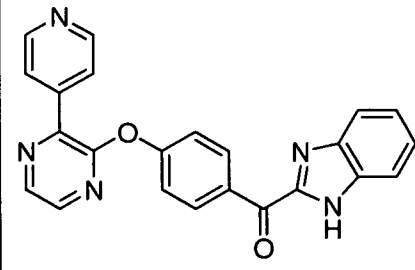
0.094 毫莫耳) 在 DCM/ 水中之懸浮液內，添加 DDQ (0.026 克，0.113 毫莫耳) 與二氧陸園 (1 毫升)。將混合物在 60°C 下攪拌 16 小時。以飽和 NaHCO₃ 稀釋混合物，並以 DCM (3 x 25 毫升) 萃取。將合併之有機層以飽和 NaHCO₃ 與鹽水洗滌。收集不溶性物質，以乙醇洗滌，過濾，及在真空中乾燥，而得 3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)吡啶-2(1H)-酮。MS (ESI, 正離子) m/z: 410.2 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

表 (IIIA) 實例 107 至 134 係於下方表列出：

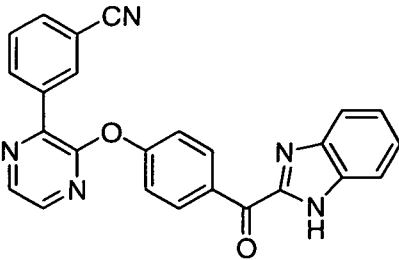
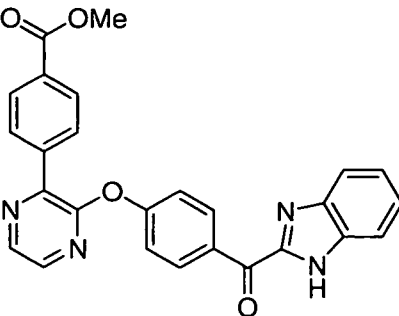
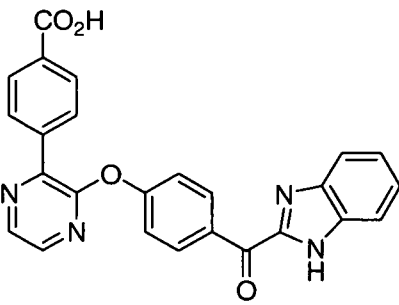
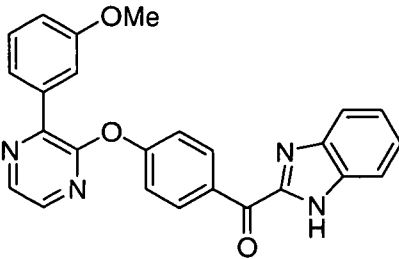
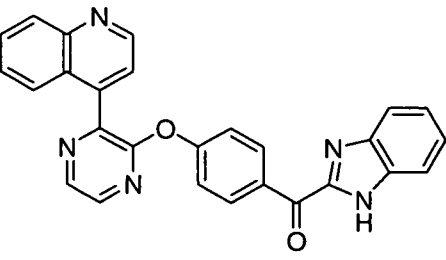
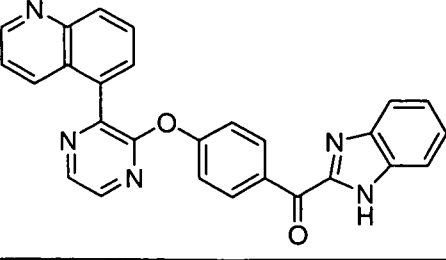
實例 #	結構	IC ₅₀ (uM)	IUPAC 名稱	MS
107		+++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(2-甲基吡啶-4-基) 吡啶-2-基氧基)苯基) 甲酮	408
108		+++++	4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑 -2-羰基)苯氧基)吡啶-2- 基)苯甲腈	418
109		++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(2-甲基吡啶-3-基) 吡啶-2-基氧基)苯基) 甲酮	408
110		++++	(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑 -2-基)(4-(3-(2-甲基吡啶 -3-基)吡啶-2-基氧基)苯 基)甲酮	422



實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC 名稱	MS
111		++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(2,6-二甲氧基吡啶 -3-基)吡啶-2-基氧基) 苯基)甲酮	454
112		++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(4-甲氧基吡啶-3- 基)吡啶-2-基氧基)苯基) 甲酮	424
113		++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(3-甲氧基吡啶-4- 基)吡啶-2-基氧基)苯基) 甲酮	424
114		++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(2-甲氧基苯基)吡 -2-基氧基)苯基)甲酮	423
115		+++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(2-甲氧基喹啉-3- 基)吡啶-2-基氧基)苯基) 甲酮	474
116		+++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(5-氟基-2-甲氧基 吡啶-3-基)吡啶-2-基氧 基)苯基)甲酮	442
117		++++	(5-氟基-1H-苯并[d]咪唑 -2-基)(4-(3-(2-甲氧基吡 啶-3-基)吡啶-2-基氧基) 苯基)甲酮	442

實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
118		+++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基) 甲酮	424
119		+++++	(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基) (1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲酮	438
120		+++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基) 甲酮	424
121		+++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基) 甲酮	424
122		+++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基) 甲酮	424
123		+++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	394
124		+++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	394



實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
125		+++++	3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲腈	418
126		+++++	4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯	451
127		+++++	4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲酸	437
128		+++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(3-甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	423
129		++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(喹啉-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	444
130		++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基) (4-(3-(喹啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	444

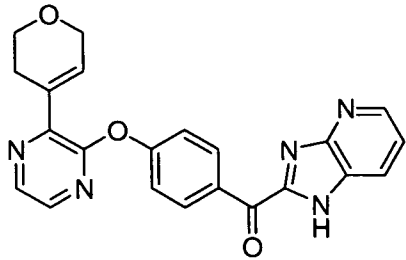
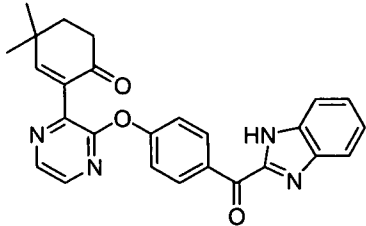
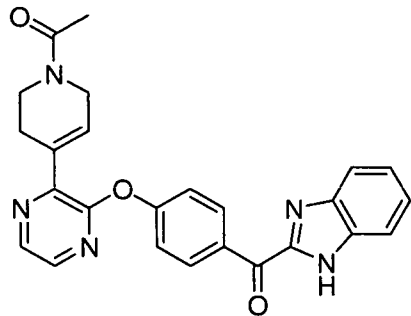
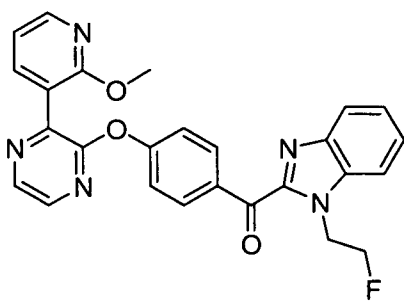
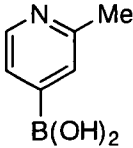
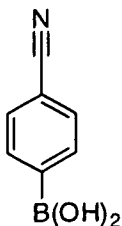
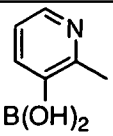
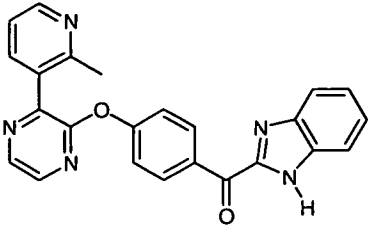
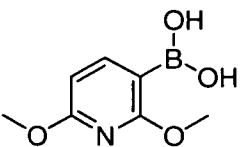
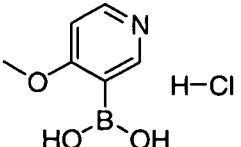
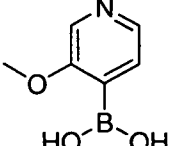
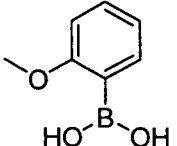
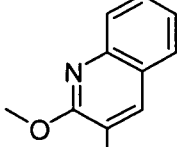
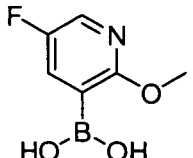
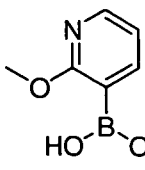
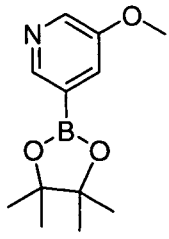
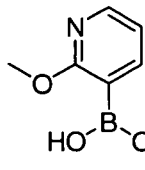
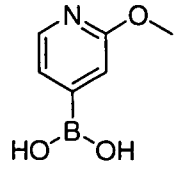
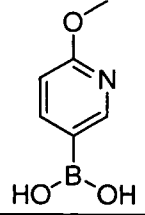
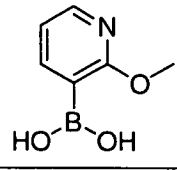
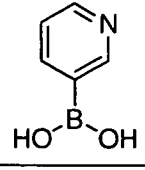
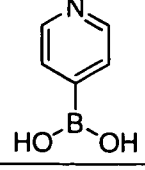
實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC 名稱	MS
131		++++	(4-(3-(3,6-二氫-2H-咪嗪-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲酮	400
132		++++	2-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-4,4-二甲基環己-2-烯酮	439
133		+++++	1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮	440
134		+++++	(1-(2-氟基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	470

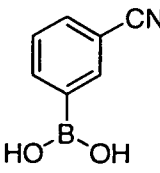
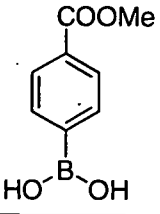
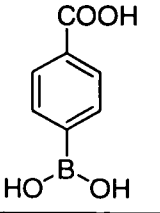
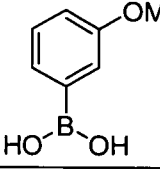
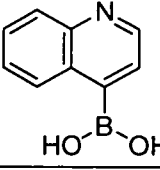
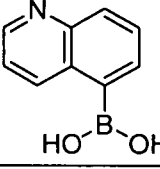
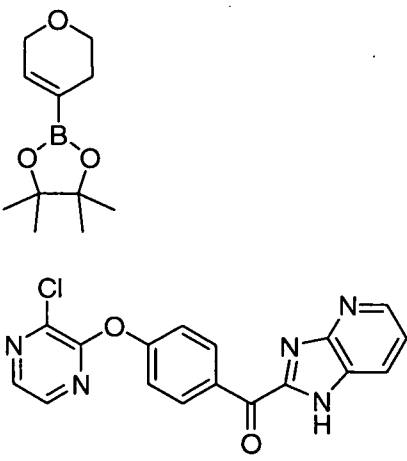
表 (IIIB) 實例 107 至 134 之製備係於下方表列出：

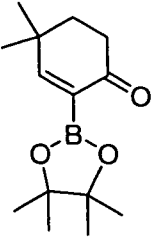
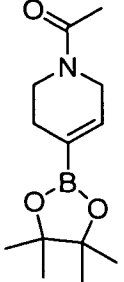
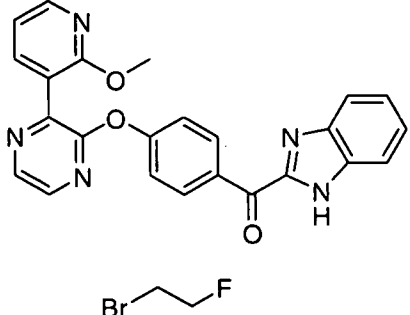
實例 #	合成圖式	與主要途徑相同與否之情況	試劑差異
107	8	相同	
108	8	相同	



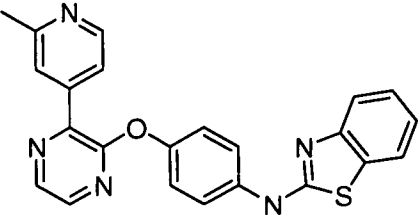
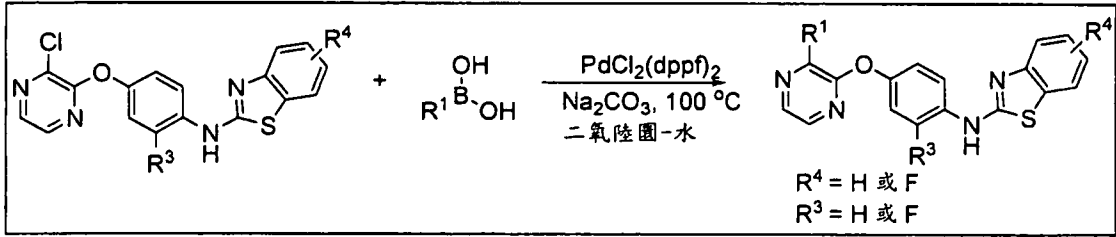
實例 #	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
109	8	相同	 <chem>CC1=CC=C(CO)N=C1</chem>
110	4	相同	 <chem>CC1=CC=C(C2=CN=CN=C2OC(=O)C3=CC=C4C(=C3)C(=O)N5C=CC=CC=C5N4)N=C1</chem>
111	8	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Na_2CO_3 , 140°C , 微波	 <chem>COC1=CC=C(CO)N=C1OC</chem>
112	8	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, K_2CO_3 , 140°C , 微波	 <chem>COC1=CC=C(CO)N=C1</chem>
113	8	T : 130°C	 <chem>COC1=CC=C(CO)N=C1</chem>
114	8	K_3PO_4 , A-Phos, 150°C , 微波	 <chem>COC1=CC=C(CO)N=C1</chem>
115	8	K_3PO_4 , A-Phos, 150°C , 微波	 <chem>COC1=CC=C(CO)N=C1</chem>
116	8	K_3PO_4 , A-Phos, 150°C , 微波	 <chem>COC1=CC=C(CO)N=C1</chem>

實例#	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
117	8	K_3PO_4 , A-Phos, 150°C, 微波	 HO-B-OH, 不同酮基苯并咪唑
118	8	K_3PO_4 , A-Phos, 150°C, 微波	
119	8	K_3PO_4 , A-Phos, 150°C, 微波	 HO-B-OH 不同酮基苯并咪唑
120	8	K_3PO_4 , A-Phos, 150°C, 微波	 HO-B-OH
121	8	K_3PO_4 , A-Phos, 150°C, 微波	 HO-B-OH
122	8	K_3PO_4 , A-Phos, 150°C, 微波	 HO-B-OH
123	8	$PdCl_2$ (tBu_2PhP) ₂ , KOAc, 100°C	 HO-B-OH
124	8	$PdCl_2$ (tBu_2PhP) ₂ , KOAc, 100°C	 HO-B-OH

實例 #	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
125	8	PdCl_2 ($t\text{Bu}_2\text{PhP}$) $_2$, KOAc, 100°C	
126	8	PdCl_2 ($t\text{Bu}_2\text{PhP}$) $_2$, KOAc, 100°C	
127	8	LiOH, THF/H ₂ O	
128	8	PdCl_2 ($t\text{Bu}_2\text{PhP}$) $_2$, KOAc, 100°C	
129	8	PdCl_2 ($t\text{Bu}_2\text{PhP}$) $_2$, KOAc, 100°C	
130	8	PdCl_2 ($t\text{Bu}_2\text{PhP}$) $_2$, KOAc, 100°C	
131	8	PdCl_2 (PPh ₃) $_2$, Na ₂ CO ₃ ,	

實例#	合成圖式	與主要途徑相同與否之情況	試劑差異
132	8	$\text{PdCl}_2(^t\text{Bu}_3\text{P})_2$, K_2CO_3 , 150°C , 微波	
133	8	$\text{PdCl}_2(^t\text{Bu}_2\text{PhP})_2$, KOAc , 100°C	
134	4	相同	

圖式 9

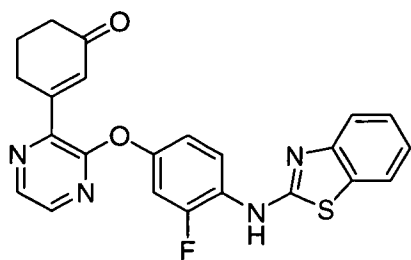


實例 135: N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并 [D] 噻唑-2-胺

使 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)苯并 [d]噻唑-2-胺 (180 毫克, 0.507 毫莫耳)、2-甲基吡啶-4-基二羥基硼烷 (278 毫克,



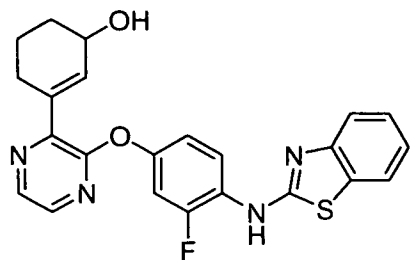
2.03 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加成物 (41.4 毫克, 0.051 毫莫耳) 及碳酸鈉 (323 毫克, 3.04 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (3 毫升) 與水 (2 毫升) 中之懸浮液以氫噴射 5 分鐘, 接著加熱至 100°C , 歷經 2 小時。使反應混合物於 EtOAc 與 1M NaOH 之間作分液處理。以 EtOAc 萃取 (2x) 水層, 並使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮。使粗製物質吸附至矽膠上, 且藉由經過 Redi-Sep 預填充矽膠管柱 (40 克) 層析而純化, 以 0% 至 70% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離, 以提供 N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺, 為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 412.0 (M+1). IC_{50} (uM) +++++。



實例 136: 3-(3-(4-(苯并[D]噻唑-2-基胺基)-3-氟基苯氧基)吡啶-2-基)環己-2-烯酮

將 N-(4-(3-氟基吡啶-2-基氧基)-2-氟苯基)苯并[d]噻唑-2-胺 (2098 毫克, 5.63 毫莫耳)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)環己-2-烯酮 (1000 毫克, 4.50 毫莫耳)、二氯雙(三苯膦)鈹 (ii) (316 毫克, 0.450 毫莫耳) 及碳酸鈉 (1432 毫克, 13.51 毫莫耳) 在 DME/ H_2O /EtOH (7:3:2, 36 毫升) 中之混合物加熱至 140°C , 歷經 3 小時。添加水 (100 毫升), 並將反應混合物以 EtAOc (3 x 100 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌, 且以硫酸鈉脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮, 獲得 3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-

基胺基)-3-氟基苯氧基)吡啶-2-基)環己-2-烯酮。MS (ESI, 正離子) m/z : 433.0 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

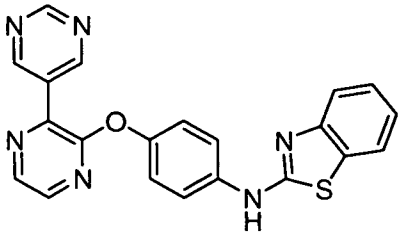
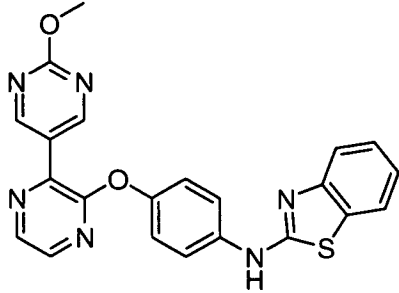
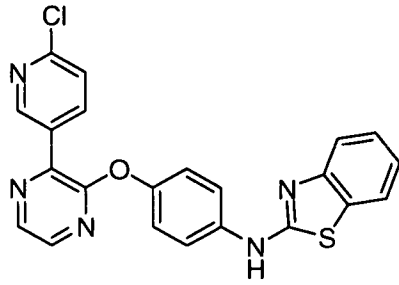
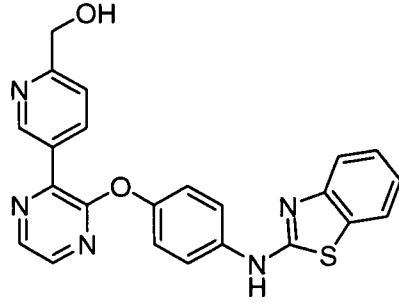
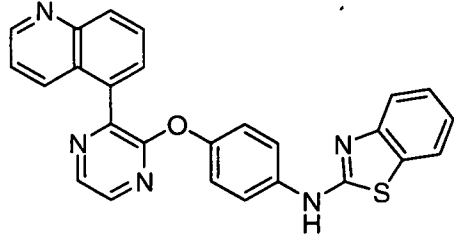
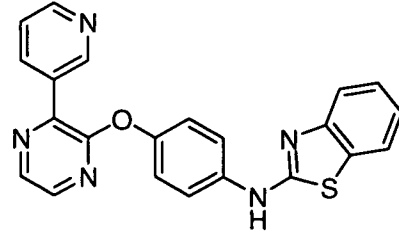


實例 137：(外消旋)-3-(3-(4-(苯并[D]噻唑-2-基胺基)-3-氟基苯氧基)吡啶-2-基)環己-2-烯醇

於室溫下，將四氫硼酸鈉(157 毫克，4.16 毫莫耳)添加至 3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)-3-氟基苯氧基)吡啶-2-基)環己-2-烯酮(600 毫克，1.387 毫莫耳)在 MeOH (20 毫升)中之懸浮液內。將混合物於室溫下攪拌 1 小時，然後在冰水浴中冷卻。添加飽和氯化銨水溶液(5 毫升)，伴隨著蒸餾水(100 毫升)。以 EtOAc (2 x 100 毫升)萃取所形成之混合物，並將合併之有機層以鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮，接著於矽膠上急驟式層析(30% 至 60% EtOAc 在己烷中)，獲得(外消旋)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)-3-氟基苯氧基)吡啶-2-基)環己-2-烯醇，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 435.0 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

表 (IVA)：實例 138 至 159 係於下方表列出：

實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
138		+++	N-(4-(3-(6-嗎福啉基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	483
139		+++	N-(4-(3-(4-嗎福啉基苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	482
140		+++++	N-(4-(3-(6-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	412
141		+++++	N-(4-(3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	437
142		+++++	5-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)甲基吡啶腈	423

實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
143		+++++	N-(4-(3-(吡啶-5-基)吡 啶-2-基氧基)苯基)苯 并[d]噻唑-2-胺	399
144		+++++	N-(4-(3-(2-甲氧基嘧啶 -5-基)吡啶-2-基氧基) 苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	429
145		+++++	N-(4-(3-(6-氯基吡啶-3- 基)吡啶-2-基氧基)苯 基)苯并[d]噻唑-2-胺	432
146		++++	(5-(3-(4-(苯并[d]噻唑 -2-基氨基)苯氧基)吡 啶-2-基)吡啶-2-基) 甲醇	428
147		++++	N-(4-(3-(喹啉-5-基)吡 啶-2-基氧基)苯基)苯 并[d]噻唑-2-胺	448
148		+++++	N-(4-(3-(吡啶-3-基)吡 啶-2-基氧基)苯基)苯 并[d]噻唑-2-胺	398



實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
149		+++++	N-(4-(3-(3-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	428
150		++++	N-(4-(3-(3-甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	427
151		++++	7-氟-N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	446
152		+++++	N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	428
153		++++	6-氟-N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	446
154		++++	5-氟-N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	446
155		+++++	N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	428

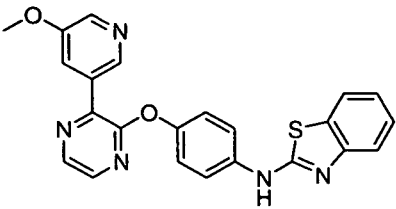
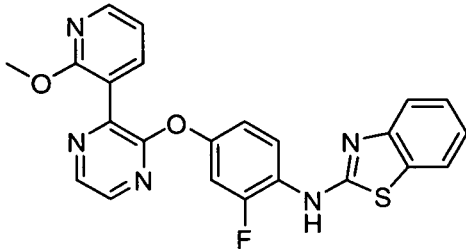
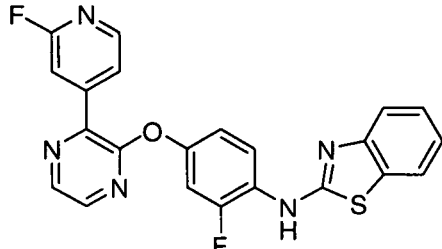
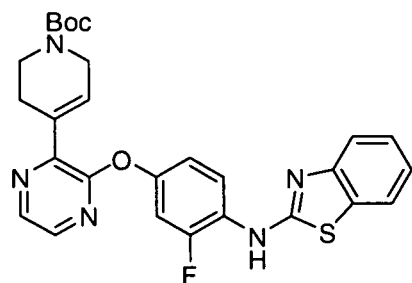
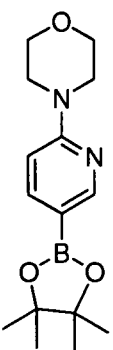
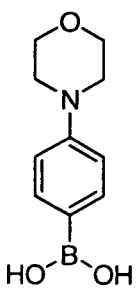
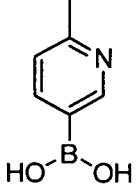
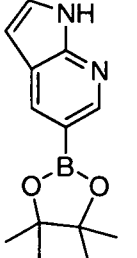
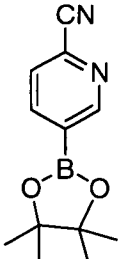
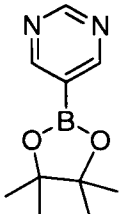
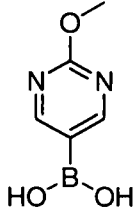
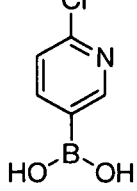
實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC 名稱	MS
156		++++	N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	428
157		++++	N-(2-氟基-4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	446
158		++++	N-(2-氟基-4-(3-(2-氟基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	434
159		+++++	4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)-3-氟基苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯	520

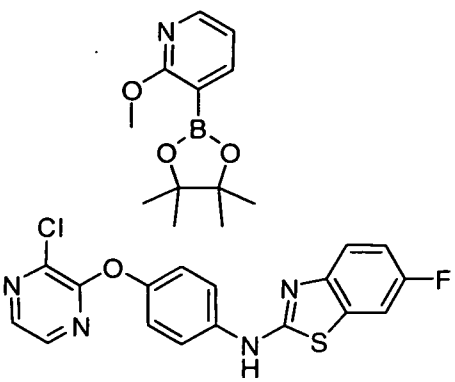
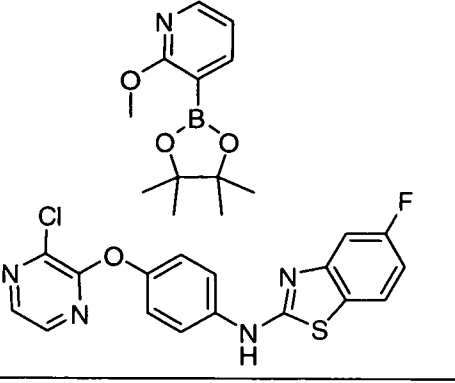
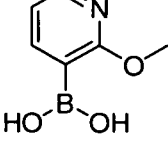
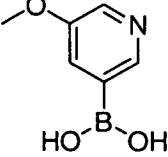
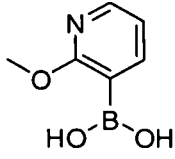
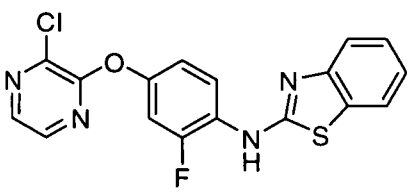
表 (IVB)：實例 138 至 159 之製備係於下方表列出：

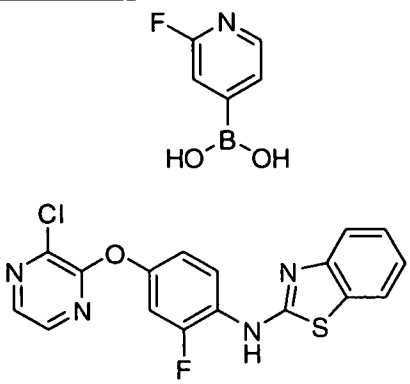
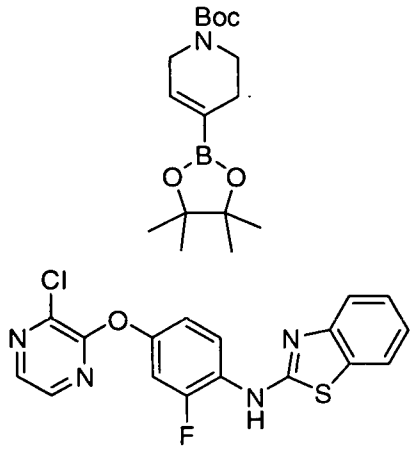
實例 #	合成圖式	與主要途徑相同與否之情況	試劑差異
138	9	相同	



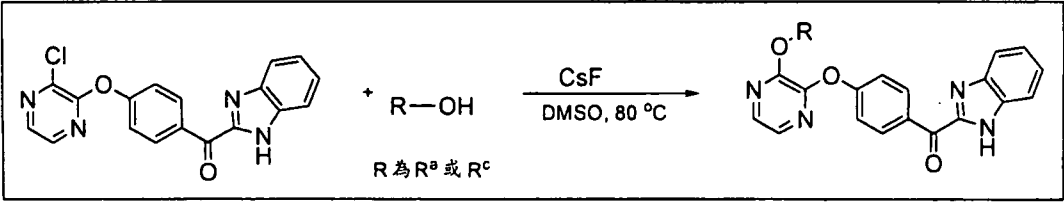
實例 #	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
139	9	相同	
140	9	相同	
141	9	相同	
142	9	相同	
143	9	相同	
144	9	相同	
145	9	相同	

實例 #	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
146	9	相同	
147	9	相同	
148	9	相同	
149	9	KOAc, A-Phos, 130°C	
150	9	相同	
151	9	相同	
152	9	相同	

實例#	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
153	9	相同	
154	9	相同	
155	9	$K_3 PO_4$, A-Phos, 150°C, 微波	
156	9	$K_3 PO_4$, A-Phos, 150°C, 微波	
157	9	$(Ph_3 P)_2 PdCl_2$, 120°C, 微波	 

實例#	合成圖式	與主要途徑相同與否之情況	試劑差異
158	9	$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$, 100°C, 微波	
159	9	$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$, 140°C, 微波	

圖式 10



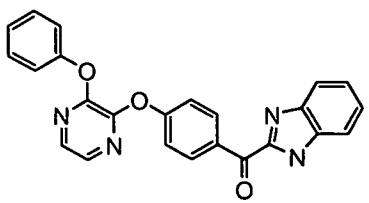
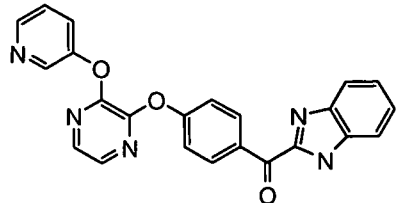
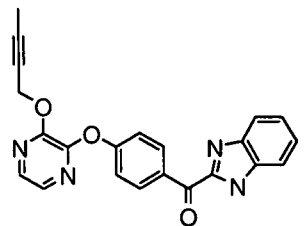
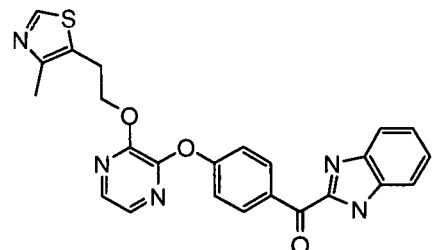
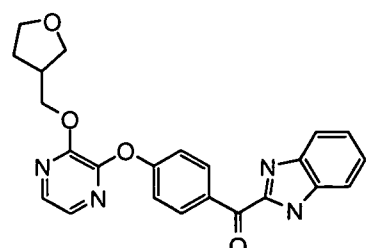
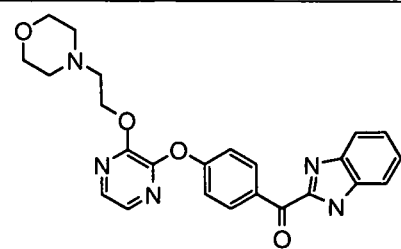
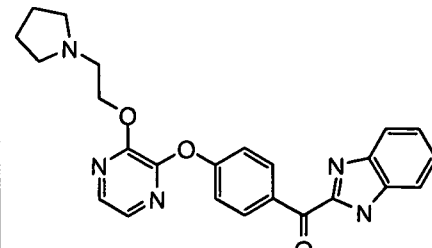
一般程序：

於8毫升小玻璃瓶中，添加醇(4當量，2毫莫耳)、CsF (304毫克，4當量，2毫莫耳)及(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮(175毫克，500微莫耳)在6毫升無水DMSO中之溶液。將小玻璃瓶加蓋，並在80°C下加熱12小時。使反應混合物冷卻至室溫，且過濾，以移除不溶性物質。使化合物藉HPLC純化。



表 (VA)：實例 160 至 180 係於下方表列出：

實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS (M+1)
160		+	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-甲氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	347
161		+	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-異丙氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	375
162		+	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-異丁氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	389
163		++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	387
164		++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	415
165		++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	391
166		++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	424

實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS (M+1)
167		+++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-苯氧基吡唑-2-基氧基)苯基)甲酮	409
168		+++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-3-基氧基)吡唑-2-基氧基)苯基)甲酮	410
169		+++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(丁-2-炔基氧基)吡唑-2-基氧基)苯基)甲酮	385
170		+++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙氧基)吡唑-2-基氧基)苯基)甲酮	458
171		+++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)吡唑-2-基氧基)苯基)甲酮	417
172		+++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-嗎福啉基乙氧基)吡唑-2-基氧基)苯基)甲酮	446
173		+++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)吡唑-2-基氧基)苯基)甲酮	430

實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS (M+1)
174		+++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(二甲胺基)乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	404
175		+++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	444
176		+++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-4-基甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	424
177		++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	438
178		++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(吡啶-3-基)丙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	452
179		+++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	424

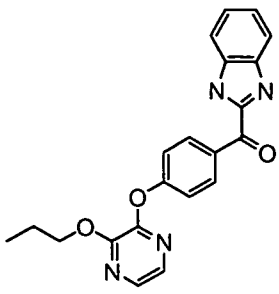
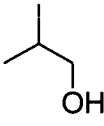
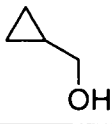
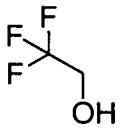
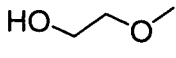
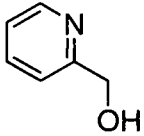
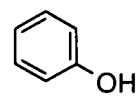
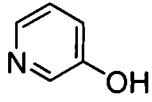
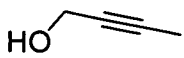
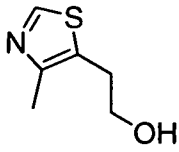
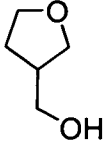
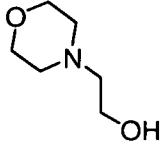
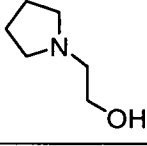
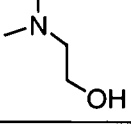
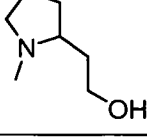
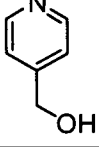
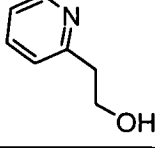
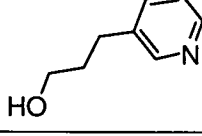
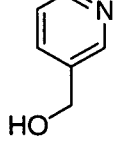
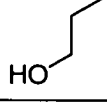
實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS (M+1)
180		+	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-丙氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	375

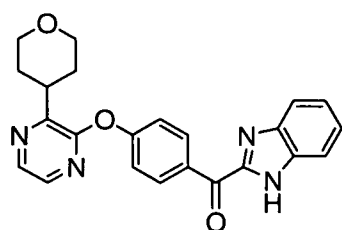
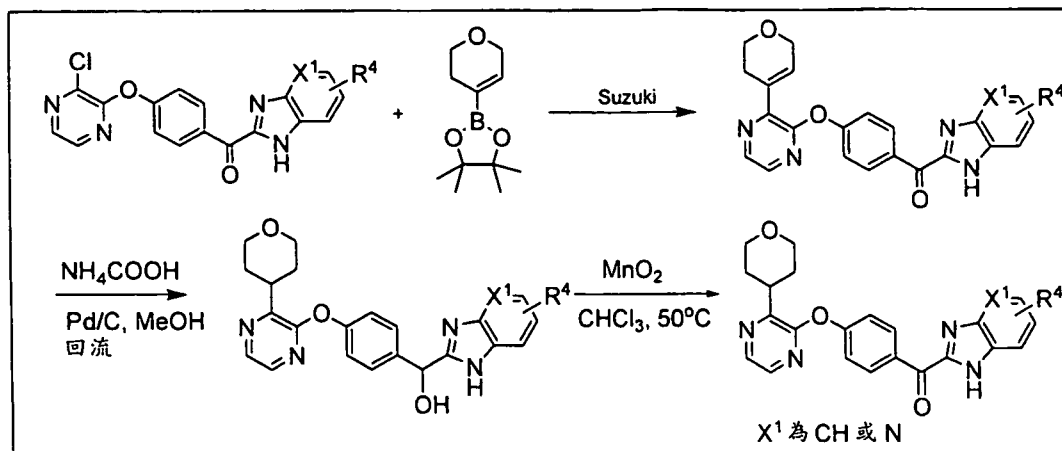
表 (VB)：實例 160 至 180 之製備係於下方表列出：

實例 #	合成圖式	與主要途徑相同與否之情況	試劑差異
160	10	相同	
161	10	相同	
162	10	相同	
163	10	相同	
164	10	相同	
165	10	相同	
166	10	相同	
167	10	相同	
168	10	相同	
169	10	相同	

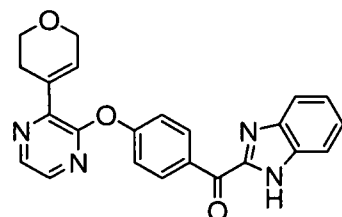


實例#	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
170	10	相同	
171	10	相同	
172	10	相同	
173	10	相同	
174	10	相同	
175	10	相同	
176	10	相同	
177	10	相同	
178	10	相同	
179	10	相同	
180	10	相同	

圖式 11



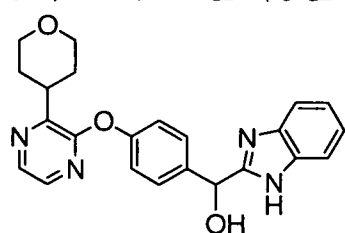
實例 181. (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮



步驟 1. (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(3,6-二氫-2H-呋喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮

於透明 150 毫升耐壓管中，裝填(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮(1.00 克，2.85 毫莫耳)、2-(3,6-二氫-2H-呋喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園(2.396 克，11.40 毫莫耳)、雙-[4-(二-第三-丁基膦基)-N,N-二甲基苯胺]二氯化鈣(0.101 克，0.143 毫莫耳)、醋酸鉀(0.616 克，6.27 毫莫耳)、二氧陸園(9 毫升)及水(1.000 毫升)。將反應燒瓶以氮沖洗，並加蓋。將反應物加熱至 100°C，歷經 16 小時。然後，使反

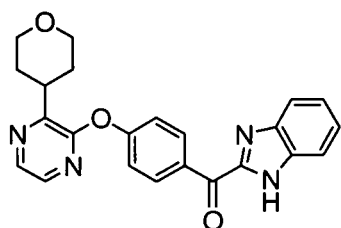
應物冷卻降至室溫，且以醋酸乙酯(50毫升)與水(50毫升)進行分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液，接著以水，然後以鹽水洗滌(2x)。接著，使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，然後過濾。使揮發性物質降至較小體積，並濾出已沉澱析出之固體。使所獲得之濾餅懸浮於熱 MeOH 中，過濾，及乾燥，而得 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮，為黃色固體。[M+1] 398.9



步驟 2. (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲醇

於裝有磁攪拌棒燒瓶之 1 升厚壁容器中，裝填 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮 (1.00 克，2.26 毫莫耳)、甲酸銨 (3.16 克，50 毫莫耳)、THF (125 毫升) 及 MeOH (125 毫升)。使氮起泡進入混合物，歷經 15 分鐘。使混合物保持於氮氣下，並以 Pd/C (0.267 克，0.251 毫莫耳) 處理。將容器加蓋，且將反應物在 75°C 下攪拌。5 小時後，使反應物冷卻至室溫。液份係經由 LC-MS 分析顯示反應不完全。使反應物經過矽藻土過濾，並將濾液轉移返回至反應容器。於氮氣下，將另外 4.15 克甲酸銨與 0.350 克 10% Pd/C 添加至反應物中。將容器再一次加蓋，且加熱至 75°C 過夜。使反應物冷卻下降，及經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空下減體積。將所得之殘留物以 DCM 與水分配。將有機

層以飽和碳酸氫鈉水溶液，接著以水，然後以鹽水洗滌(2x)。接著，使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，減體積，在真空下移除揮發性物質。將所得之殘留物以熱 MeOH 研製，過濾，及在真空烘箱中乾燥，而得(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲醇，為白色固體。[M+1] 402.9。



步驟 3. (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮

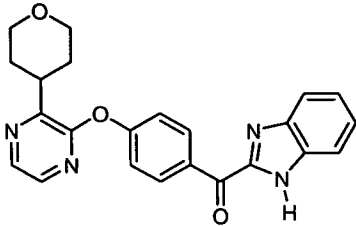
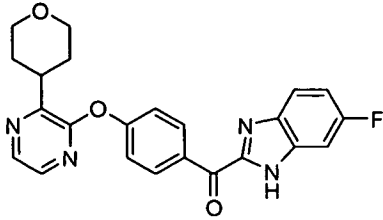
於氮氣下，將(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-吡啶-2-基氧基)苯基)甲醇(0.50克，1.24毫莫耳)在氯仿(7.5毫升)與丙酮(4.00毫升)中之混合物，以一份二氧化錳(0.504克，6.21毫莫耳)處理。將反應物加熱至50°C。40分鐘後，使反應物經過Celite™墊過濾。將濾液以飽和碳酸氫鈉水溶液，以水，接著以鹽水洗滌(2x)。然後，使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，並於矽膠上藉管柱層析純化，使用30至80%醋酸乙酯在己烷中之梯度液。使純溶離份在真空下減體積，且將所獲得之固體在1:1 EtOAc: 醚中配成漿液，過濾，及在真空下乾燥，而得(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 400.9 (M+1). IC50 (uM) +++++。

表 (VIA)：實例 182 至 185 係於下方表列出：

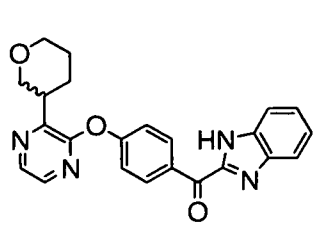
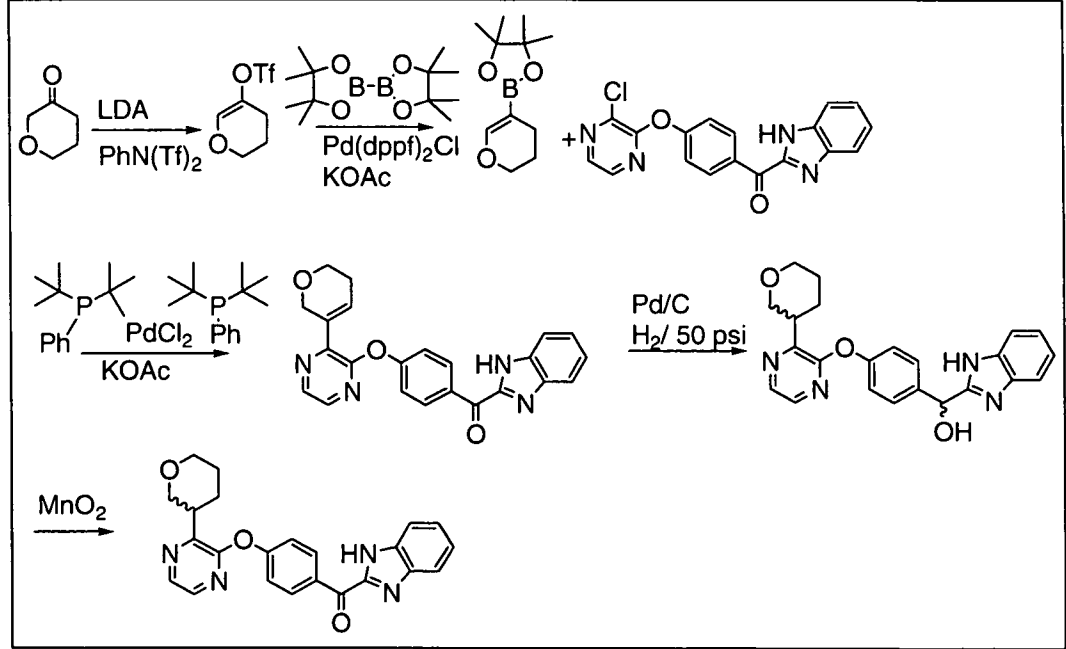
實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
182		+++++	(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咻-2-基氧基)苯基)甲酮	401.9
183		+++++	(6-氟基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咻-2-基氧基)苯基)甲酮	419
184		+++++	(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咻-2-基氧基)苯基)甲酮	415
185		+++++	(6-氟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咻-2-基氧基)苯基)甲酮與 (5-氟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咻-2-基氧基)苯基)甲酮	433

表 (VIB)：實例 182 至 185 之製備係於下方表列出：

實例 #	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
182	11	相同	
183	11	相同	

實例 #	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
184	4	相同	
185	4	相同	

圖式 12



實例 186: 1H-苯并咪唑 -2-基 (4-((3-(四氫 -2H-哌喃 -3-基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮

步驟 1: 三氟甲烷磺酸 3,4-二氫 -2H-哌喃 -5-基酯

使二異丙基胺 (1.7 毫升， 12.0 毫莫耳) 溶於 30 毫升 THF 中，



並冷卻至 -78°C 。將正-丁基鋰(4.8 毫升, 2.5M, 在己烷中)添加至混合物中。5 分鐘後, 慢慢添加 8 毫升 THF 中之二氫-2H-哌喃-3(4H)-酮(1.0 克, 10.0 毫莫耳)。10 分鐘後, 慢慢添加 8 毫升 THF 中之 N-苯基三氟甲烷磺醯亞胺(3.9 克, 11 毫莫耳)。15 分鐘後, 使混合物溫熱至室溫。將混合物攪拌 1.5 小時, 並以 30 毫升 NaHCO_3 水溶液使反應淬滅。然後, 將混合物以 35 毫升醚萃取兩次, 且將合併之有機萃液以 25 毫升鹽水洗滌, 及以 MgSO_4 脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮, 接著於矽膠上急驟式層析(2.5% 至 20% EtOAc/ 己烷), 獲得三氟甲烷磺酸 3,4-二氫-2H-哌喃-5-基酯。

步驟 2: 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)-3,4-二氫-2H-哌喃

於可密封管件中, 使三氟甲烷磺酸 3,4-二氫-2H-哌喃-5-基酯(0.66 克, 2.8 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼(0.79 克, 3.1 毫莫耳)、醋酸鉀(0.84 克, 8.5 毫莫耳)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈮(ii)二氯甲烷複合物(0.070 克, 0.085 毫莫耳)溶於 10 毫升二氧陸圓中。將混合物以氮滌氣, 並密封管件。接著, 將管件加熱至 80°C 。12 小時後, 使混合物冷卻至室溫。將混合物以 40 毫升 EtOAc 稀釋, 且以 10 毫升水與 10 毫升鹽水洗滌, 然後以 MgSO_4 脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮, 接著於矽膠上急驟式層析(1% 至 10% EtOAc/ 己烷), 獲得 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)-3,4-二氫-2H-哌喃。

步驟 3: 1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-2-吡咻基)氧基)苯基)甲酮

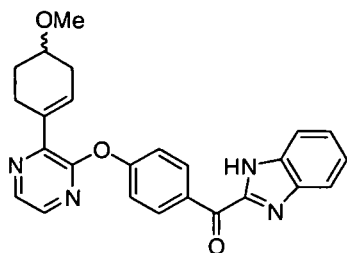
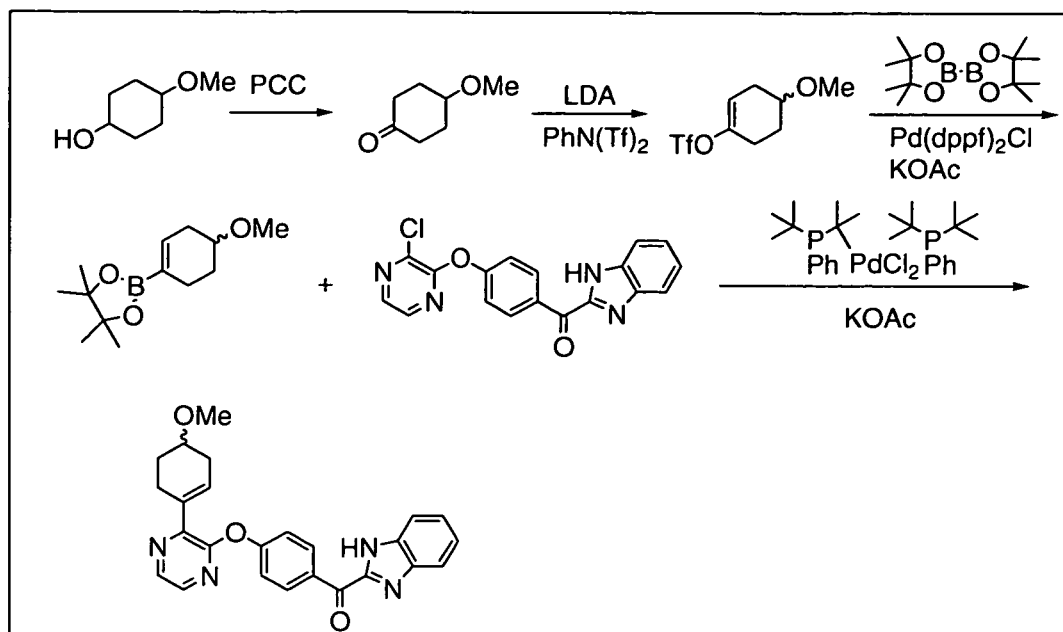
使 1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-氯基-2-吡咻基)氧基)苯基)甲酮

(0.46 克，1.3 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫-2H-哌喃(0.39 克，1.9 毫莫耳)、醋酸鉀(0.99 克，10.0 毫莫耳)及雙[二-第三-丁基(苯基)磷烷]二氯鈹(0.062 克，0.099 毫莫耳)溶於 16 毫升 3:1 MeCN：水中。將混合物以氮滌氣，並將反應物加熱至 100°C。48 小時後，將混合物以 20 毫升水稀釋，且以 20 毫升 9:1 氯仿/異丙醇萃取三次。使合併之有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮，接著於矽膠上急驟式層析(0 至 2% MeOH/二氯甲烷)，獲得 1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-2-吡咩基)氧基)苯基)甲酮。

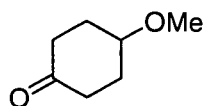
步驟 4 及 5：1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(四氫-2H-哌喃-3-基)-2-吡咩基)氧基)苯基)甲酮

於耐壓管中，使 1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-2-吡咩基)氧基)苯基)甲酮(0.20 克，0.50 毫莫耳)懸浮於 15 毫升 EtOAc 中。添加鈹/碳 10%(0.20 克)。使混合物在 50 psi 下氫化。24 小時後，使混合物經過矽藻土過濾，並以 50 毫升 9:1 氯仿：異丙醇溶離。使產物溶於 10 毫升二氯甲烷中。添加二氧化錳(0.58 克，6.7 毫莫耳)。1 小時後，使混合物經過矽藻土過濾，且在減壓下濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式層析純化(0 至 2% MeOH/二氯甲烷)，獲得 1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(四氫-2H-哌喃-3-基)-2-吡咩基)氧基)苯基)甲酮。MS (ESI, 正離子) m/z：401 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

圖式 13

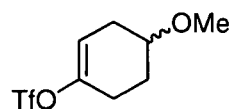


實例 187：1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(4-甲氧基-1-環己烯-1-基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮



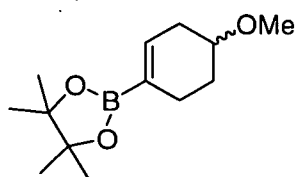
步驟 1. 4-甲氧基環己酮

使 4-甲氧基環己醇 (2.0 克，15.0 毫莫耳) 溶於 150 毫升 DCM 中。添加氯鉻酸吡錠 (5.0 克，23.0 毫莫耳)。60 小時後，使混合物經過 Florisil 填充柱過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物溶於 50 毫升醚中，並經過矽膠充填柱過濾。於減壓下移除溶劑，獲得 4-甲氧基環己酮，為淡黃色油。



步驟 2. 三氟甲烷磺酸 4-甲氧基-1-環己烯-1-基酯

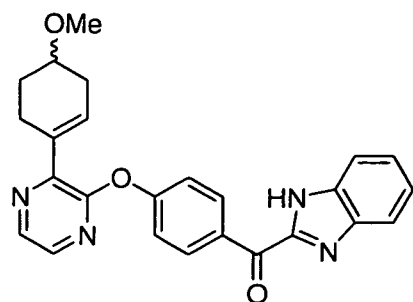
使二異丙基胺(1.5 毫升, 10.0 毫莫耳)溶於 25 毫升 THF 中, 並冷卻至 -78°C 。慢慢添加己烷中之丁基鋰 2.5M (4.1 毫升, 10.0 毫莫耳)。5 分鐘後, 慢慢添加 7 毫升 THF 中之 4-甲氧基環己酮(1.1 克, 8.6 毫莫耳)。10 分鐘後, 慢慢添加 7 毫升 THF 中之正-苯基三氟甲烷磺醯亞胺(3.4 克, 9.4 毫莫耳)。15 分鐘後, 使混合物溫熱至室溫。將混合物攪拌 90 分鐘, 然後, 以 25 毫升 NH_4Cl 水溶液使反應淬滅。接著, 將混合物以 20 毫升水稀釋, 並以 30 毫升醚萃取兩次。使合併之有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮, 接著於矽膠上急驟式層析(1% 至 10% EtOAc/己烷), 獲得三氟甲烷磺酸 4-甲氧基-1-環己烯-1-基酯, 為透明油。



步驟 3. 2-(4-甲氧基-1-環己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園

使三氟甲烷磺酸 4-甲氧基-1-環己烯-1-基酯(1.3 克, 5.0 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼(1.5 克, 6.0 毫莫耳)、醋酸鉀(1.5 克, 15.0 毫莫耳)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈹(ii)二氯甲烷複合物(0.12 克, 0.15 毫莫耳)溶於 25 毫升二氧陸園中。將混合物以氮滌氣, 並加熱至 80°C 。12 小時後, 使混合物冷卻至室溫, 且以 50 毫升 EtOAc 稀釋。將混合物以 10 毫升水與 10 毫升鹽水洗滌, 然後以 MgSO_4 脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮, 接著於矽膠上急驟式層析(1.5 至 10% EtOAc/己烷), 獲得 2-(4-甲氧基-1-環己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

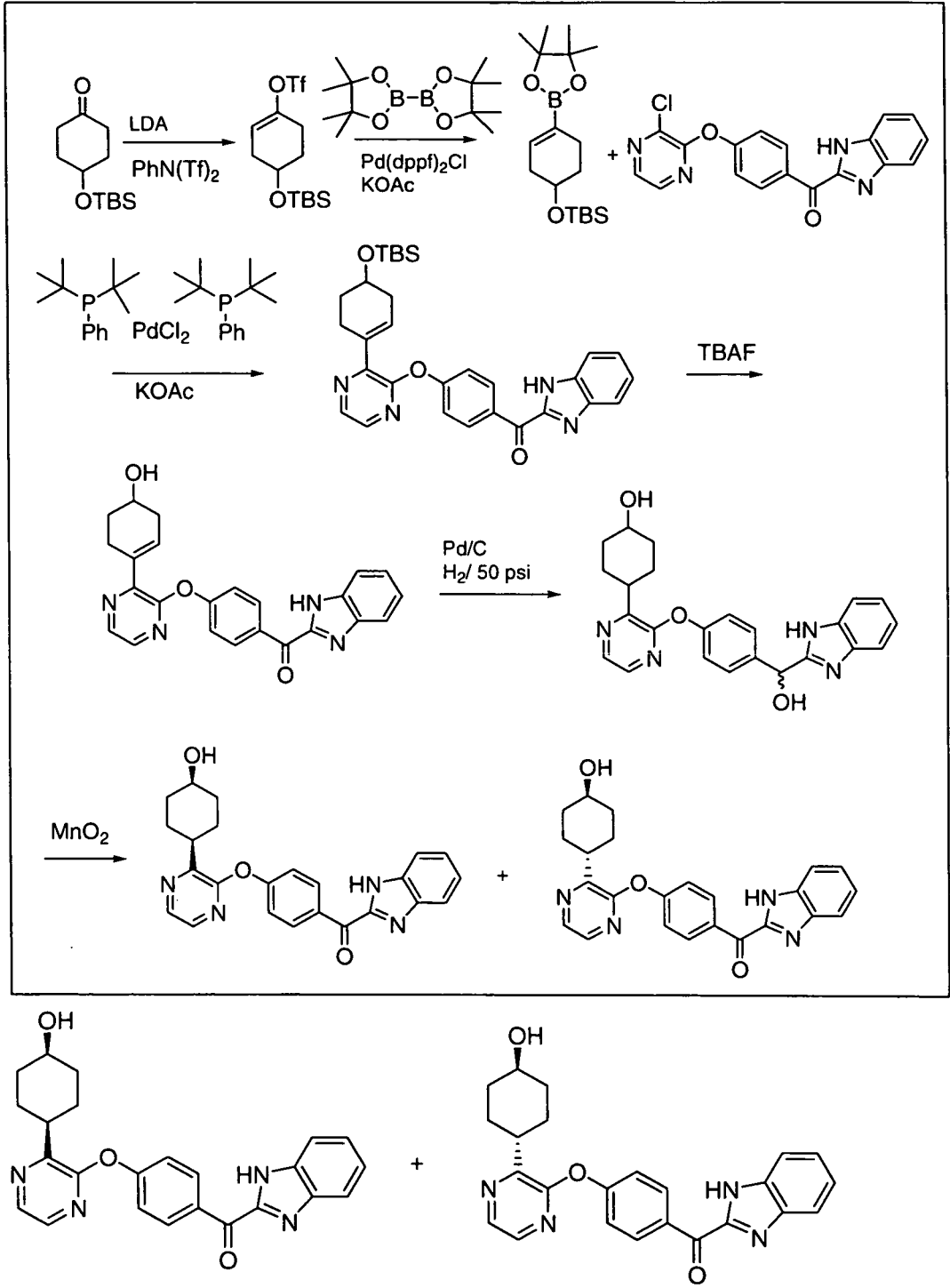
氧硼伍圓，為透明油。



步驟 4. 1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(4-甲氧基-1-環己烯-1-基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮

使(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮(1.0克，2.8毫莫耳)、醋酸鉀(2.1克，21.0毫莫耳)、2-(4-甲氧基-1-環己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓(0.88克，3.7毫莫耳)及雙[二-第三-丁基(苯基)磷烷]二氯鈹(0.13克，0.213毫莫耳)溶於40毫升3:1 MeCN：水中。將混合物以氮滌氣，並加熱至100℃。12小時後，使混合物冷卻至室溫，且以40毫升水稀釋。將混合物以30毫升9:1氯仿：IPA萃取兩次。使合併之有機萃液以MgSO₄脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮，接著於矽膠上急驟式層析(0.5至5% MeOH/DCM)，獲得1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(4-甲氧基-1-環己烯-1-基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮，為黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：427.1 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

圖式 14



實例 188：1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(順式-4-羥基環己基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮與1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(反式-4-羥基環己基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮

步驟 1. 三氟甲磺酸 4-((第三-丁基(二甲基)矽烷基)氧基)-1-



環己烯-1-基酯

使二異丙基胺(1.7 毫升, 12.0 毫莫耳)溶於 30 毫升 THF 中, 並冷卻至 -78°C 。添加正-丁基鋰(4.8 毫升, 2.5M, 在己烷中)。5 分鐘後, 逐滴添加 8 毫升 THF 中之 4-((第三-丁基(二甲基)矽烷基)氧基)環己酮(2.3 克, 10.0 毫莫耳)。10 分鐘後, 逐滴添加 8 毫升 THF 中之正-苯基三氟甲烷磺醯亞胺(4.0 克, 11.0 毫莫耳)。10 分鐘後, 使混合物溫熱至室溫, 並攪拌 12 小時。以 40 毫升 NH_4Cl 水溶液使混合物淬滅, 且以 40 毫升 EtOAc 萃取兩次。將合併之有機萃液以 40 毫升鹽水洗滌, 並以 MgSO_4 脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮, 接著於矽膠上急驟式層析(0 至 5% EtOAc/己烷), 獲得三氟甲烷磺酸 4-((第三-丁基(二甲基)矽烷基)氧基)-1-環己烯-1-基酯。

步驟 2. 第三-丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3-環己烯-1-基)氧基)矽烷

使三氟甲烷磺酸 4-((第三-丁基(二甲基)矽烷基)氧基)-1-環己烯-1-基酯(2.6 克, 7.2 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼(2.2 克, 8.7 毫莫耳)、醋酸鉀(5.3 克, 54.0 毫莫耳)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(0.18 克, 0.22 毫莫耳)溶於 35 毫升二氧陸園中。將混合物以氮滌氣, 並加熱至 80°C 。12 小時後, 將混合物以 75 毫升 EtOAc 與 75 毫升水稀釋。使混合物進行分液處理, 且以 75 毫升 EtOAc 萃取含水部份。將合併之有機萃液以 75 毫升鹽水洗滌, 並以 MgSO_4 脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮, 接著於矽膠上急驟式層析(0.5% 至 2.5 EtOAc/己烷), 獲得第三-丁基二甲基((4-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3-環己烯-1-基)氧基)矽烷。

步驟 3. 1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(4-((第三-丁基(二甲基)矽烷基)氧基)-1-環己烯-1-基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮

使 1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-氯基-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮(0.50 克, 1.4 毫莫耳)、第三-丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3-環己烯-1-基)氧基)矽烷(0.68 克, 2.0 毫莫耳)、醋酸鉀(1.0 克, 11.0 毫莫耳)及雙[二-第三-丁基(苯基)磷烷]二氯鉀(0.066 克, 0.11 毫莫耳)溶於 24 毫升 3:1 MeCN: 水中。將混合物以氮滌氣, 並加熱至 100°C。18 小時後, 將混合物以 30 毫升水稀釋, 且以 25 毫升 9:1 氯仿: 異丙醇萃取三次。使合併之有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮, 接著於矽膠上急驟式層析(5% 至 25% EtOAc/ 己烷), 獲得 1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(4-((第三-丁基-(二甲基)矽烷基)氧基)-1-環己烯-1-基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮。

步驟 4. 1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(4-羥基-1-環己烯-1-基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮

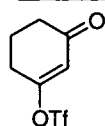
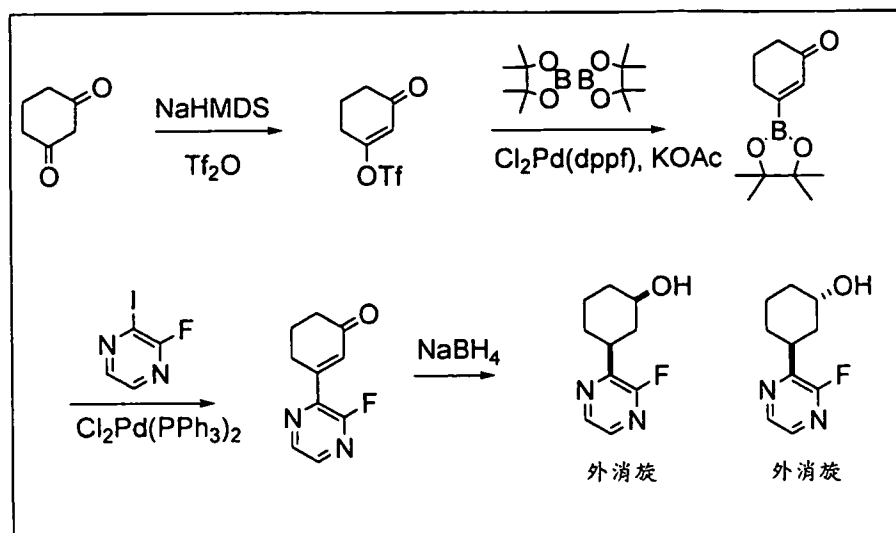
使 1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(4-((第三-丁基(二甲基)矽烷基)氧基)-1-環己烯-1-基)-2-吡啶基)氧基)苯基)甲酮(0.15 克, 0.28 毫莫耳)溶於 5 毫升 THF 中。將氟化四丁基銨(0.34 毫升, 1.0M, 在 THF 中)添加至混合物中。將混合物攪拌 60 小時。以 10 毫升 NH₄Cl 水溶液稀釋混合物。將混合物以 10 毫升 EtOAc 萃取兩次, 且使合併之有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮, 接著於矽膠上急驟式層析(0 至 3% MeOH/ 二氯甲烷), 獲得 1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(4-羥基-1-環己烯-1-基)-2-吡

吡基)氧基)苯基)甲酮。

步驟5. 1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(順式-4-羥基環己基)-2-吡吡基)氧基)苯基)甲酮與1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(反式-4-羥基環己基)-2-吡吡基)氧基)苯基)甲酮

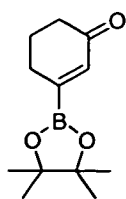
於耐壓管中，使1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(4-羥基-1-環己烯-1-基)-2-吡吡基)氧基)-苯基)甲酮(0.27克，0.66毫莫耳)懸浮於20毫升EtOAc中。添加鈦/碳10%(0.20克)。使混合物在50 psi下氫化。60小時後，使混合物經過矽藻土填充柱過濾，並以50毫升9:1氯仿：異丙醇溶離。於減壓下移除溶劑。使殘留物溶於50毫升二氯甲烷中。使混合物音振5分鐘，以使起始物質溶解。添加二氧化錳(0.84克，9.7毫莫耳)。2小時後，使混合物經過矽藻土過濾，以50毫升9:1氯仿/異丙醇溶離，及在減壓下濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化(0至2.5% MeOH/二氯甲烷)。將共溶離之相同質量之兩種產物單離。使混合物進一步藉由製備型HPLC純化(Phenomenex Gemini管柱[C18，10微米，150x30毫米] 15%至100% MeCN/水，歷經20分鐘，在35毫升/分鐘下)，獲得1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(順式-4-羥基環己基)-2-吡吡基)氧基)苯基)甲酮(MS m/z：401 (M+1)與1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(反式-4-羥基環己基)-2-吡吡基)氧基)苯基)甲酮。MS (ESI, 正離子) m/z：401 (M+1)。IC50 (uM) +++++。

圖式 15A



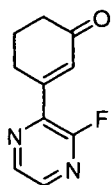
步驟 1：三氟甲烷磺酸 3-酮基環己-1-烯酯

於 -50°C 下，將鈉雙(三甲基矽烷基)胺在四氫呋喃中之 1.0M 溶液 (102 毫升，102 毫莫耳) 逐滴添加至環己烷-1,3-二酮 (11.4 克，102 毫莫耳) 在 THF (200 毫升) 中之溶液內。將混合物在 -50°C 下攪拌 15 分鐘，並經過添液漏斗添加三氟甲烷磺酸酐 (30.1 克，107 毫莫耳)。於添加完成後，使反應混合物慢慢溫熱至室溫。然後，使反應混合物冷卻至 -30°C ，且慢慢添加 200 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液。於減壓下移除溶劑，及將殘留水層以 EtOAc (2 x 400 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮，接著於矽膠上急驟式層析 (0% 至 10% EtOAc 在己烷中)，獲得三氟甲烷磺酸 3-酮基環己-1-烯酯，為黃色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 245.0 ($M+1$)。



步驟 2. 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)環己-2-烯酮

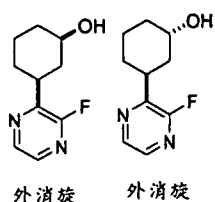
使三氟甲烷磺酸 3-酮基環己-1-烯酯 (9 克, 36.9 毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍園) (10.30 克, 40.5 毫莫耳) 及醋酸鉀 (7.23 克, 73.7 毫莫耳) 懸浮於 100 毫升二氧陸園中。使氫起泡經過反應混合物, 歷經 5 分鐘, 並添加二氯 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵鈹(ii) (2.107 克, 2.58 毫莫耳)。將混合物在 80°C 下攪拌 3 小時, 冷卻至室溫, 及在減壓下濃縮。添加水 (300 毫升), 且以 EtOAc (3 x 200 毫升) 萃取混合物。將合併之有機層藉由鹽水洗滌, 並以硫酸鈉脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮, 接著於矽膠上急驟式層析 (0% 至 20% EtOAc 在己烷中), 獲得 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)環己-2-烯酮, 為無色結晶。



步驟 3. 3-(3-氟基吡啶-2-基)環己-2-烯酮

使 2-氟基-3-碘基吡啶 (2.5 克, 11.16 毫莫耳)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)環己-2-烯酮 (3.10 克, 13.95 毫莫耳) 及碳酸鈉 (3.55 克, 33.5 毫莫耳) 懸浮於 DME (20 毫升) 與蒸餾水 (5 毫升) 中。使氫起泡經過所形成之混合物, 歷經 3 分鐘, 並添加二氯雙(三苯基膦基)鈹(ii) (0.431 克, 0.614 毫莫耳)。將所形成之混合物在 80°C 下攪拌 16 小時, 使反應物冷卻至室

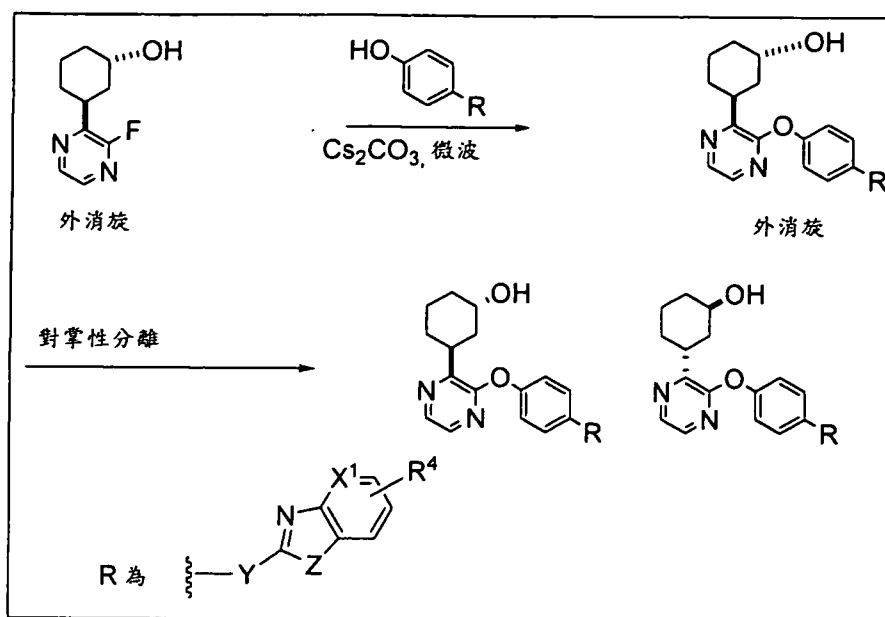
溫，且添加水(200 毫升)。使所形成之混合物在減壓下濃縮，並以 EtOAc (3 x 200 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮，接著於矽膠上急驟式層析(0% 至 20% EtOAc 在己烷中)，獲得 3-(3-氟基吡啶-2-基)環己-2-烯酮，為淡黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 193.1 (M+1)。



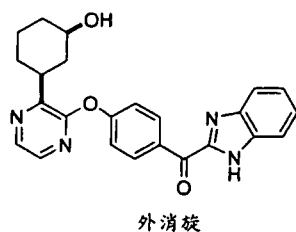
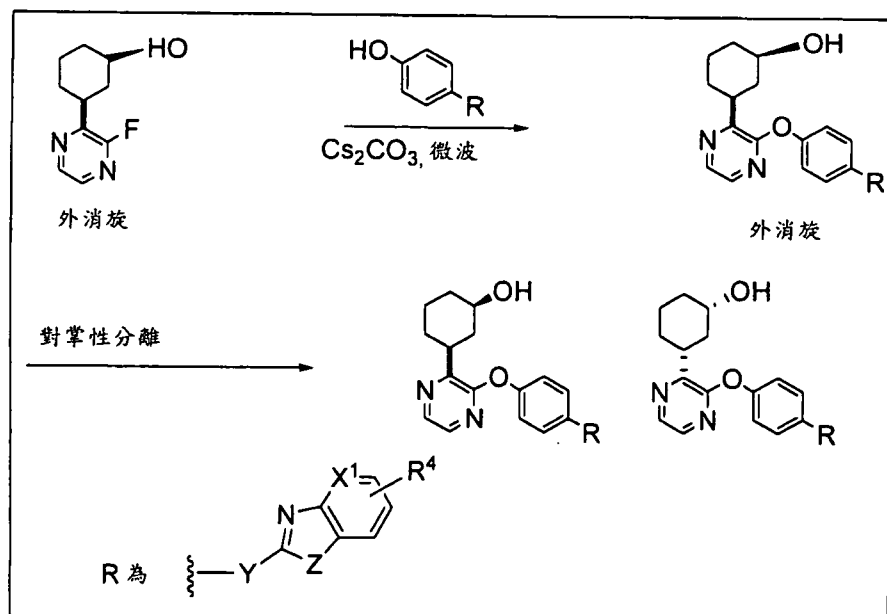
步驟 4. (外消旋)-順式-3-(3-氟基吡啶-2-基)環己醇與(外消旋)-反式-3-(3-氟基吡啶-2-基)環己醇

於室溫下，將硼氫化鈉(295 毫克，7.80 毫莫耳)分次添加至 3-(3-氟基吡啶-2-基)環己-2-烯酮(500 毫克，2.60 毫莫耳)在 MeOH (15 毫升)中之溶液內。於添加完成後，將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。接著，使其在冰水浴中冷卻，逐滴添加飽和氯化銨水溶液(25 毫升)，並以 EtOAc (2 x 100 毫升)萃取所形成之混合物。將合併之有機層以鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮，然後於矽膠上急驟式層析(0% 至 20% EtOAc 在己烷中)，獲得(外消旋)-順式-3-(3-氟基吡啶-2-基)環己醇與(外消旋)-反式-3-(3-氟基吡啶-2-基)環己醇，為無色油類。個別為 MS (ESI, 正離子) m/z : 197.0 (M+1) 與 MS (ESI, 正離子) m/z : 197.0 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

圖式 15B



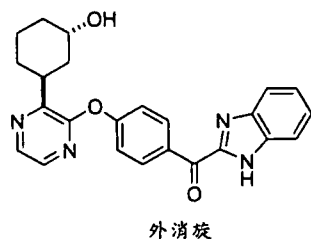
圖式 15C



實例 189：(外消旋)-順式-(1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮

將(外消旋)-順式-3-(3-氟基吡啶-2-基)環己醇(140毫克, 0.713

毫莫耳)、(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-羥苯基)甲酮(340毫克, 1.427毫莫耳)及碳酸鉍(465毫克, 1.427毫莫耳)在NMP(1.8毫升)中之混合物, 於Biotage™微波反應器中, 在180°C下加熱45分鐘。使混合物於H₂O(10毫升)與CH₂Cl₂(20毫升)之間作分液處理, 分離液層, 並將水層以CH₂Cl₂(3 x 20毫升)萃取。使合併之有機層脫水乾燥(MgSO₄), 在減壓下濃縮, 及使所形成之褐色油藉由逆相HPLC純化(Gilson Gemini-NX 10u C18 110A, 100 x 50.0毫米, 10%至95% H₂O/MeCN, 0.1% TFA)。合併含有產物之溶離份, 藉由添加固體Na₂CO₃中和, 並以CH₂Cl₂(3 x 20毫升)萃取。使合併之有機層脫水乾燥(MgSO₄), 及在減壓下濃縮, 以釋出(外消旋)-順式-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮, 為褐色泡沫物。MS (ESI, 正離子) m/z: 415.0 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

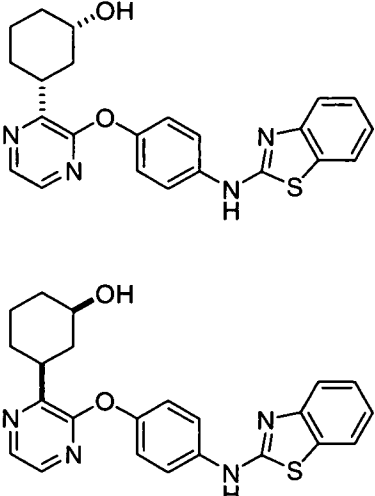
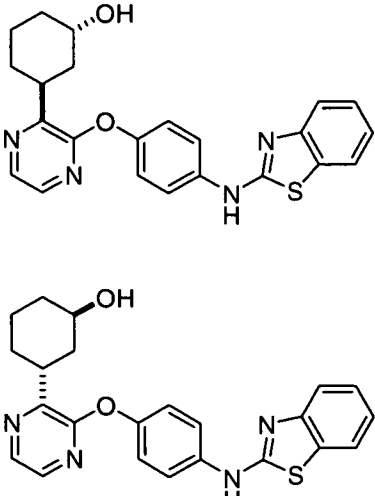


實例 190. (外消旋)-反式-(1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮

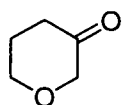
將(外消旋)-反式-3-(3-氟基吡啶-2-基)環己醇(106毫克, 0.540毫莫耳)、(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-羥苯基)甲酮(257毫克, 1.080毫莫耳)及碳酸鉍(352毫克, 1.080毫莫耳)之混合物, 在Biotage™微波反應器中, 於150°C下加熱30分鐘。使混合物於H₂O(10毫升)與CH₂Cl₂(20毫升)之間作分液處理, 分離液層, 並將水層以CH₂Cl₂(3 x 20毫升)萃取。使合併之有機層

脫水乾燥 (MgSO₄)，在減壓下濃縮，及使所形成之褐色油藉由逆相 HPLC 純化 (Gilson Gemini-NX 10u C18 110A，100 x 50.0 毫米，10% 至 95% H₂O/MeCN，0.1% TFA)。合併含有產物之溶離份，藉由添加固體 Na₂CO₃ 中和，並以 CH₂Cl₂ (3 x 20 毫升) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (MgSO₄)，及在減壓下濃縮，以釋出 (外消旋)-反式-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮，為淡黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 415.1 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

表 (VIIA)：實例 191 至 192 係於下方表列出：

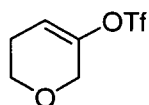
實例 #	結構	IC ₅₀ (uM)	IUPAC 名稱	MS
191		+++++	(外消旋)-順式-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基) 苯氧基)吡啶-2-基) 環己醇	419
192		+++++	(外消旋)-反式-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基) 苯氧基)吡啶-2-基) 環己醇	419

加硼烷四氫呋喃複合物(29.7 毫升，29.7 毫莫耳，1.0M，在 THF 中)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 3 小時，然後，添加 5M 氫氧化鈉水溶液(40 毫升)與 30% 過氧化氫水溶液(20 毫升)之混合物。使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌 3 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且以 EtOAc 萃取(2x)混合物。將合併之有機層以飽和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得四氫-2H-呋喃-3-醇。



步驟 2. 二氫-2H-呋喃-3(4H)-酮

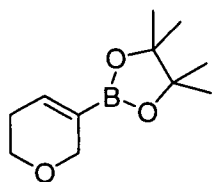
於氯鉻酸吡錠(11.02 克，51.1 毫莫耳)與 3 Å 分子篩(10.00 克)在 DCM (100 毫升)中之經攪拌混合物內，添加四氫-2H-呋喃-3-醇(3.48 克，34.1 毫莫耳)在 DCM (100 毫升)中之溶液。使反應混合物回流 3 小時，然後冷卻至室溫，並在真空中部份濃縮。接著，將混合物以 EtOAc 稀釋，且經過矽藻土過濾。使濾液在真空中濃縮，及藉矽膠層析純化，獲得二氫-2H-呋喃-3(4H)-酮。



步驟 3. 三氟甲烷磺酸 5,6-二氫-2H-呋喃-3-基酯

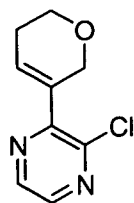
於二異丙基胺(3.06 毫升，21.81 毫莫耳)在 THF (50 毫升)中之經攪拌溶液內，在 -78°C 及氬大氣下，添加丁基鋰(8.73 毫升，21.81 毫莫耳，2.5M，在己烷中)。將混合物攪拌 5 分鐘，然後，經由注射器慢慢添加 THF (15 毫升)中之二氫-2H-呋喃-3(4H)-酮(1.82 克，18.18 毫莫耳)。將混合物再攪拌 15 分鐘，

接著，經由注射器慢慢添加 THF (15 毫升) 中之正-苯基三氟甲烷磺醯亞胺 (7.14 克，20.00 毫莫耳)。然後，將反應混合物於 -78°C 下再攪拌 15 分鐘，接著使其溫熱至室溫，並攪拌 1 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且以 EtOAc 萃取 (2x) 混合物。將合併之有機層以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗製油藉矽膠層析純化，獲得三氟甲烷磺酸 5,6-二氫-2H-哌喃-3-基酯。



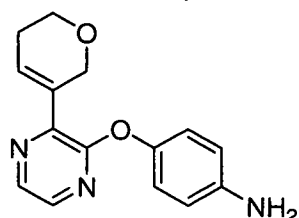
步驟 4. 2-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園

於氬大氣下，將三氟甲烷磺酸 5,6-二氫-2H-哌喃-3-基酯 (1.83 克，7.88 毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍園) (2.20 克，8.67 毫莫耳)、與二氯甲烷之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵] 二氯化鈮 (ii) 複合物 (0.193 克，0.236 毫莫耳) 及醋酸鉀 (1.48 毫升，23.65 毫莫耳) 在二氧陸園 (30 毫升) 中混合。將反應混合物在 80°C 下攪拌 17 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以 EtOAc 萃取。分離有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得 2-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園。



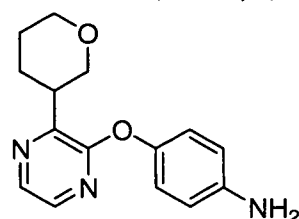
步驟 5. 2-氯基-3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)吡啶

於氮大氣下，將碳酸鈉(6.48 毫升，12.95 毫莫耳，2.0M，在水中)添加至 2,3-二氯吡啶(1.28 毫升，8.63 毫莫耳)、2-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園(0.91 克，4.32 毫莫耳)及肆(三苯膦)鈦(0.50 克，0.43 毫莫耳)在二氧陸園(16 毫升)中之經攪拌混合物內。將反應混合物在 80°C 下攪拌 16 小時，然後冷卻至室溫，並以 EtOAc 稀釋。將混合物以水洗滌，以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得 2-氯基-3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)吡啶。 $[M+1] = 197.0$ 。



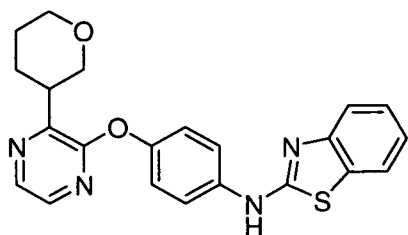
步驟 6. 4-(3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯胺

於微波管件中，將 2-氯基-3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)吡啶(0.13 克，0.68 毫莫耳)、4-胺基酚(0.15 克，1.35 毫莫耳)及碳酸鉍(0.44 克，1.35 毫莫耳)在 DMF (2 毫升)中混合。將管件密封，並置於氮大氣下。將反應混合物在 120°C 下攪拌 2.5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，且以水稀釋。過濾所形成之沉澱物，及以水洗滌，獲得 4-(3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯胺。 $[M+1] = 270.1$ 。



步驟 7. 4-(3-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯胺

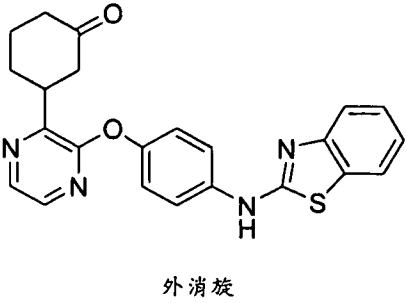
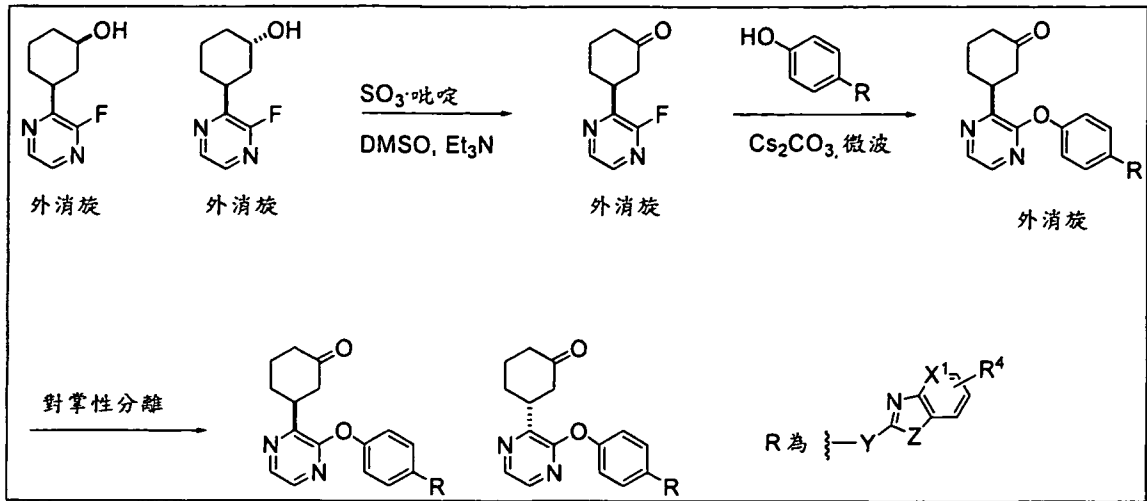
將鈀(10 毫克，0.0094 毫莫耳，10 重量%，於活性碳上)添加至 4-(3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)吡咩-2-基氧基)苯胺(0.16 克，0.59 毫莫耳)在 THF (3 毫升)中之經攪拌溶液內。將反應混合物置於氫大氣(氣瓶)下，並於室溫下攪拌 23 小時。使反應混合物經過矽藻土過濾，且使濾液在真空中濃縮，獲得 4-(3-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡咩-2-基氧基)苯胺。 $[M+1] = 272.1$ 。



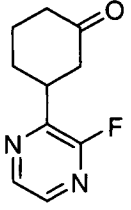
步驟 8. N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺

於微波管件中，將 4-(3-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡咩-2-基氧基)苯胺(0.082 克，0.30 毫莫耳)與 2-氯基苯并噻唑(0.039 毫升，0.30 毫莫耳)在異丙醇(0.50 毫升)中混合。將管件密封，並使反應混合物回流 2.5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以飽和碳酸氫鈉稀釋，且以 EtOAc 萃取(2x)。將合併之有機層以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得 N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 405.1 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

圖式 17



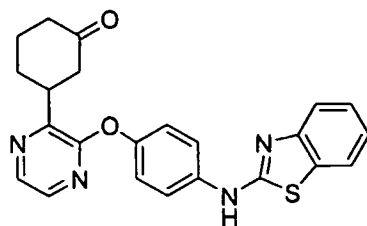
實例 194：(外消旋)-3-(3-(4-(苯并[D]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)環己酮



步驟 1：(外消旋)-3-(3-氟基吡啶-2-基)環己酮

於 0°C 下，將吡啶三氧化硫 (1022 毫克，6.42 毫莫耳) 添加至 (外消旋)-3-(3-氟基吡啶-2-基)環己酮 (535 毫克，2.75 毫莫耳) 與三乙胺 (975 毫克，9.63 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 與 DMSO (20 毫升) 中之混合物內。30 分鐘後，添加水 (100 毫升)，並將所形成之混合物以 DCM (3 x 50 毫升) 萃取。以水與鹽水洗滌有機層，且以硫酸鈉脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮，獲得 (外消旋)-3-(3-氟基吡啶-2-基)環己酮，為白色固體。MS (ESI, 正

離子) m/z : 195.1 (M+1)。

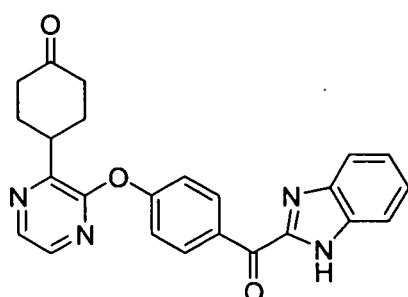
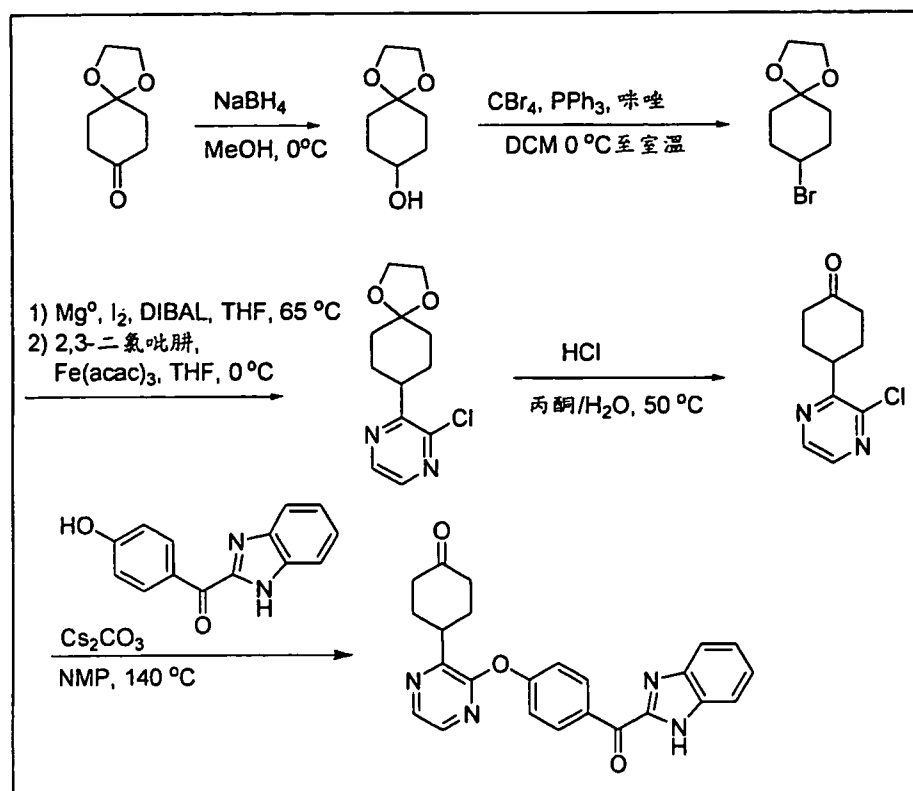


外消旋

步驟2: (外消旋)-3-(3-(4-(苯并[D]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己酮

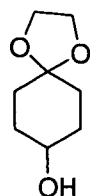
使氫起泡經過(外消旋)3-(3-氟基吡啶-2-基)環己酮(250毫克, 1.287毫莫耳)、碳酸鉍(1258毫克, 3.86毫莫耳)及4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)酚(468毫克, 1.931毫莫耳)在NMP(3毫升)中之混合物, 歷經5分鐘。將混合物加熱至125°C, 歷經3小時, 然後冷卻至室溫。添加蒸餾水(100毫升), 並將所形成之混合物以EtOAc(3 x 50毫升)萃取。以水與鹽水洗滌有機層, 且以硫酸鈉脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮, 接著於矽膠上急驟式層析(20%至50% EtOAc在己烷中), 獲得(外消旋)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己酮, 為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 417.0 (M+1). IC50 (uM) +++++。

圖式 18



實例 195：4-(2-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-3-基)環

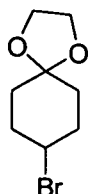
己酮



步驟 1. 1,4-二氧螺[4.5]癸-8-醇

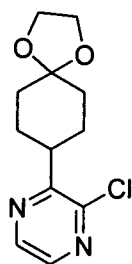
於 0°C 下，將硼氫化鈉 (4.84 克，128 毫莫耳) 以 1 克部份添加至 1,4-二氧螺[4.5]癸-8-酮 (20.0 克，128 毫莫耳) 在 MeOH (400 毫升) 中之溶液內，歷經 30 分鐘。移除冰浴，並將混合物攪

拌另外30分鐘，同時保持混合物之溫度約室溫。然後，於真空中移除溶劑，接著，使所形成之固體懸浮於1:1 Et₂O/EtOAc (400 毫升)中。藉由添加飽和氯化銨水溶液使硼鹽溶解，且分離所形成之液層。將有機層以飽和氯化銨水溶液(2x)、鹽水(1x)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得1,4-二氧螺[4.5]癸-8-醇。



步驟 2. 8-溴基-1,4-二氧螺[4.5]癸烷

於氫氣及0°C下，將四溴化碳(11.0克，33.2毫莫耳)添加至三苯膦(8.70克，33.2毫莫耳)、咪唑(2.47克，36.3毫莫耳)及1,4-二氧螺[4.5]癸-8-醇(5.0克，31.6毫莫耳)在DCM (150 毫升)中之溶液內。移除冰浴，並將混合物在室溫下攪拌24小時。於真空中移除溶劑，而得油狀物，將其藉矽膠層析純化，獲得8-溴基-1,4-二氧螺[4.5]癸烷。

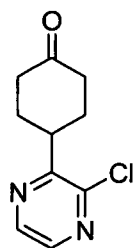


步驟 3. 2-氯基-3-(1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基)吡啶

於氫氣下，將氫化二異丁基鋁(0.34毫升，0.34毫莫耳，1.0M，在甲苯)與碘(0.011克，0.045毫莫耳)添加至鎂鋸屑(0.34克，14.13毫莫耳)與THF (18 毫升)之混合物中。將此混合物加熱至65°C，歷經45分鐘，然後冷卻至室溫。經由注射器

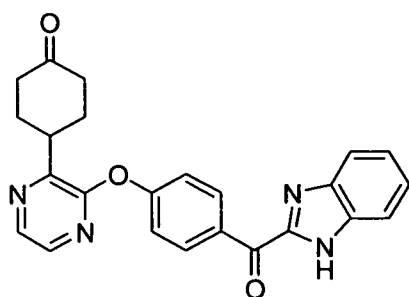
添加 8-溴基-1,4-二氧螺[4.5]癸烷(2.50 克, 11.31 毫莫耳), 接著, 將混合物加熱至回流, 歷經 1 小時, 獲得 1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基溴化鎂。

於 0°C 下, 將此溶液添加至乙醯基丙酮酸鐵(III)(0.061 克, 0.17 毫莫耳)與 2,3-二氯吡啶(514 毫克, 3.45 毫莫耳)在 THF (10 毫升)與 NMP (1.5 毫升)中之混合物內。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時, 以飽和氯化銨水溶液使反應淬滅, 並以 EtOAc 萃取(3x)。使合併之有機萃液以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使所形成之油藉矽膠層析純化, 獲得 2-氯基-3-(1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基)吡啶。[M+1] = 255.1。



步驟 4. 4-(3-氯基吡啶-2-基)環己酮

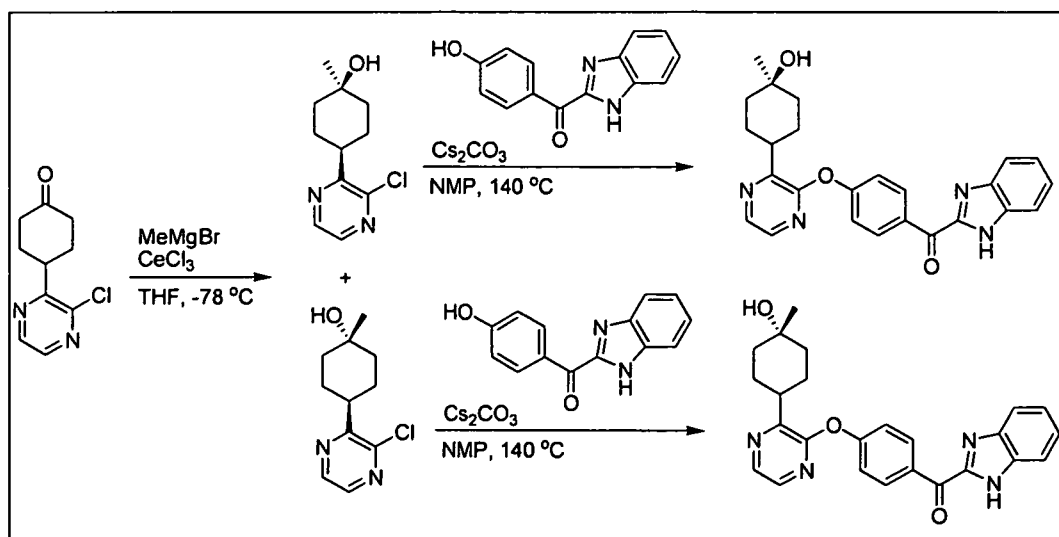
將已溶於丙酮(8 毫升)與 1M 鹽酸水溶液(1.0 毫升, 1.0 毫莫耳)中之 2-氯基-3-(1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基)吡啶(0.29 克, 1.14 毫莫耳)加熱至 50°C, 歷經 4 小時, 然後冷卻至室溫。在真空中移除丙酮, 接著, 將溶液以 EtOAc 稀釋。將此混合物轉移至分液漏斗, 並以飽和碳酸氫鈉水溶液(1x)、鹽水(1x)洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使所形成之油藉矽膠層析純化, 獲得 4-(3-氯基吡啶-2-基)環己酮。

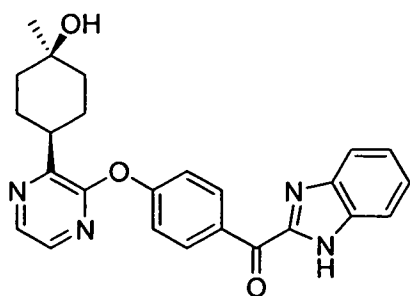


步驟 5. 4-(2-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-3-基)環己酮

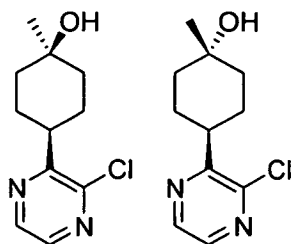
將 4-(3-氯基吡啶-2-基)環己酮(0.10 克, 0.48 毫莫耳)、(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-羥苯基)甲酮(0.34 克, 1.42 毫莫耳)及碳酸鉯(0.46 毫升, 1.42 毫莫耳)在 NMP (1.5 毫升)中混合。將反應混合物置於氮大氣下, 並在 140°C 下攪拌 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 以水稀釋, 且以 EtOAc 萃取。將有機層以 1M 氫氧化鈉水溶液洗滌, 以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化, 獲得 4-(2-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-3-基)環己酮。MS (ESI, 正離子) m/z : 413.1 ($M+1$). IC_{50} (μM) +++++。

圖式 19



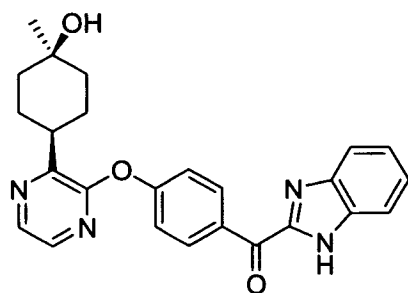


實例 196: (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-((1S,4S)-4-羥基-4-甲基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮



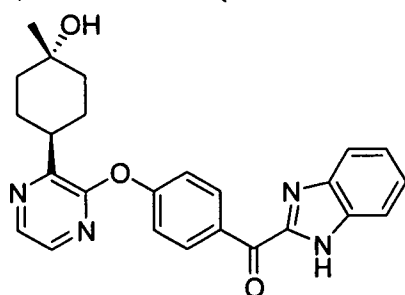
步驟 1. (1S,4S)-4-(3-氯基吡啶-2-基)-1-甲基環己醇與(1R,4R)-4-(3-氯基吡啶-2-基)-1-甲基環己醇

將無水氯化銻(III) (0.20 克, 0.80 毫莫耳)在 THF (2 毫升)中之懸浮液, 於氬大氣及 40°C 下攪拌 2 小時。使此懸浮液冷卻至 -78°C, 並經由注射器逐滴添加溴化甲基鎂(0.27 毫升, 0.80 毫莫耳, 在乙醚中之 3.0M 溶液)。將反應混合物攪拌 30 分鐘, 然後, 經由注射器逐滴添加 THF (0.5 毫升)中之 4-(3-氯基吡啶-2-基)環己酮(0.14 克, 0.665 毫莫耳)。將反應混合物於 -78°C 下再攪拌 1.5 小時, 接著以飽和氯化銨使反應淬滅, 且以 EtOAc 萃取。分離有機層, 以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化, 獲得(1s,4s)-4-(3-氯基吡啶-2-基)-1-甲基環己醇與(1r,4r)-4-(3-氯基吡啶-2-基)-1-甲基環己醇。對兩種異構物之 $[M+1] = 227.1$ 。



步驟 2. (1H-苯并 [D]咪唑 -2-基)(4-(3-((1S,4S)-4-羥基 -4-甲基環己基)吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮

於氮大氣下，將 (1S,4S)-4-(3-氯基吡啶 -2-基)-1-甲基環己醇 (0.060 克，0.27 毫莫耳)、(1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-羥苯基)甲酮 (0.19 克，0.80 毫莫耳)及碳酸鉀 (0.26 毫升，0.79 毫莫耳)在 NMP (0.7 毫升)中混合。將反應混合物在 140°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機層以 1M 氫氧化鈉水溶液洗滌，以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化 (EtOAc/ 己烷)，獲得 (1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-(3-((1S,4S)-4-羥基 -4-甲基環己基)吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮。MS (ESI, 正離子) m/z: 429.2 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

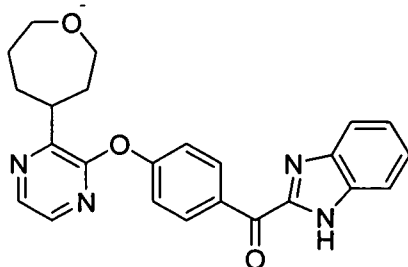
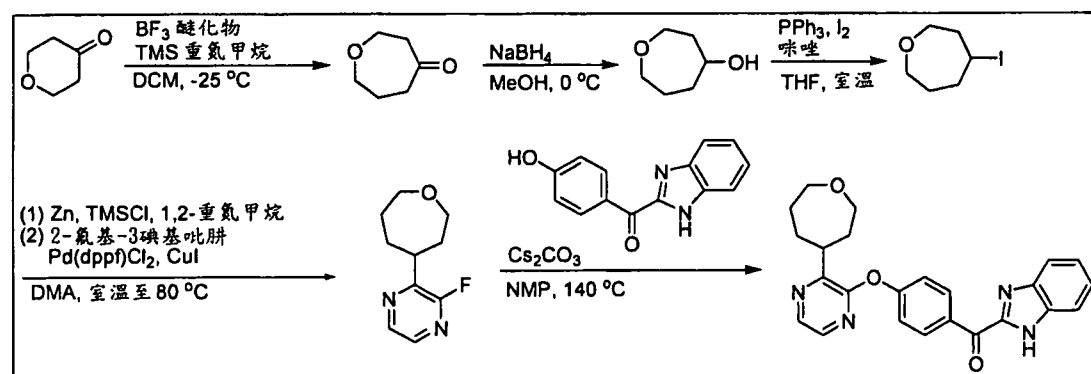


實例 197: (1H-苯并 [D]咪唑 -2-基)(4-(3-((1R,4R)-4-羥基 -4-甲基環己基)吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮

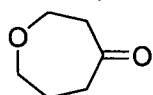
於氮大氣下，將 (1R,4R)-4-(3-氯基吡啶 -2-基)-1-甲基環己醇 (0.05 克，0.22 毫莫耳)、(1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-羥苯基)甲酮

(0.16 克, 0.66 毫莫耳) 及碳酸鉀 (0.22 克, 0.66 毫莫耳) 在 NMP (0.6 毫升) 中混合。將反應混合物在 140°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 以水稀釋, 並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機層以 1M 氫氧化鈉水溶液洗滌, 以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化, 獲得 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1R,4R-4-羥基-4-甲基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮。MS (ESI, 正離子) m/z : 429.2 ($M+1$). IC_{50} (μM) +++++。

圖式 20



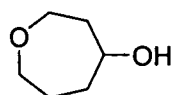
實例 198: (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(環氧己烷-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮



步驟 1. 環氧己烷-4-酮

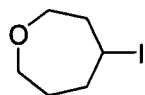
於二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮 (9.23 毫升, 100 毫莫耳) 與三氟化硼乙醚化物 (13.80 毫升, 110 毫莫耳) 在 DCM (400 毫升) 中之經

攪拌溶液內，在 -25°C 下，經由注射器慢慢添加(三甲基矽烷基)重氮甲烷(54.9 毫升，110 毫莫耳，2.0M，在己烷中)。將反應混合物在 -25°C 下攪拌 2.5 小時。以水稀釋反應混合物，並以 DCM 萃取。分離有機層，以 10:1 飽和氯化銨：氫氧化銨洗滌，以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得環氧己烷-4-酮。



步驟 2. 環氧己烷-4-醇

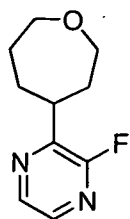
於環氧己烷-4-酮(3.40 克，29.8 毫莫耳)在 MeOH (100 毫升)中之經攪拌溶液內，在 0°C 下，添加硼氫化鈉(1.05 毫升，29.8 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。使反應混合物在真空中濃縮，然後，在 1:1 EtOAc/乙醚與飽和氯化銨之間進行分液處理。分離有機層，並再一次以 1:1 EtOAc/乙醚萃取水層。將合併之有機層以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得環氧己烷-4-醇。



步驟 3. 4-碘基環氧己烷

於 0°C 下，將咪唑(1.58 克，23.14 毫莫耳)、三苯膦(6.07 克，23.14 毫莫耳)及環氧己烷-4-醇(2.24 克，19.28 毫莫耳)在 THF (12 毫升)中混合。經由注射器逐滴添加碘(5.87 克，23.14 毫莫耳)在 THF (12 毫升)中之溶液。使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌 16 小時。以 EtOAc 稀釋反應混合物，且以 2M 亞硫酸

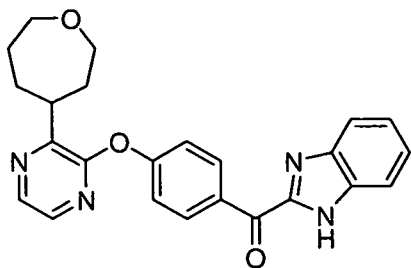
氫鈉水溶液洗滌。分離水層，並再一次以 EtOAc 萃取。將合併之有機層以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得 4-碘基環氧己烷。



步驟 4. 2-氟基-3-(環氧己烷-4-基)吡啶

於室溫及氮大氣下，將氯基三甲基矽烷 (0.11 毫升，0.87 毫莫耳) 與 1,2 二溴乙烷 (0.075 毫升，0.87 毫莫耳) 之混合物慢慢添加至鋅粉 (0.71 克，10.9 毫莫耳) 在 DMA (2 毫升) 中之經攪拌混合物內。將混合物攪拌 15 分鐘，接著，經由注射器逐滴添加 4-碘基環氧己烷 (1.97 克，8.71 毫莫耳) 在 DMA (5 毫升) 中之溶液。將反應混合物於室溫下再攪拌 30 分鐘，然後溫熱至 60°C，歷經 15 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，並於氮大氣下，經由注射器直接添加至 2-氟基-3-碘基吡啶 (1.39 克，6.23 毫莫耳)、碘化銅 (i) (0.12 克，0.62 毫莫耳) 及二氯 (1,1-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵)) 鈀 (ii) (0.25 克，0.31 毫莫耳) 在 DMA (8 毫升) 中之經攪拌混合物內。將反應混合物在 80°C 下攪拌 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以飽和氯化銨使反應淬滅，且以 EtOAc 萃取。分離有機層，以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得 2-氟基-3-(環氧己烷-4-基)吡啶。

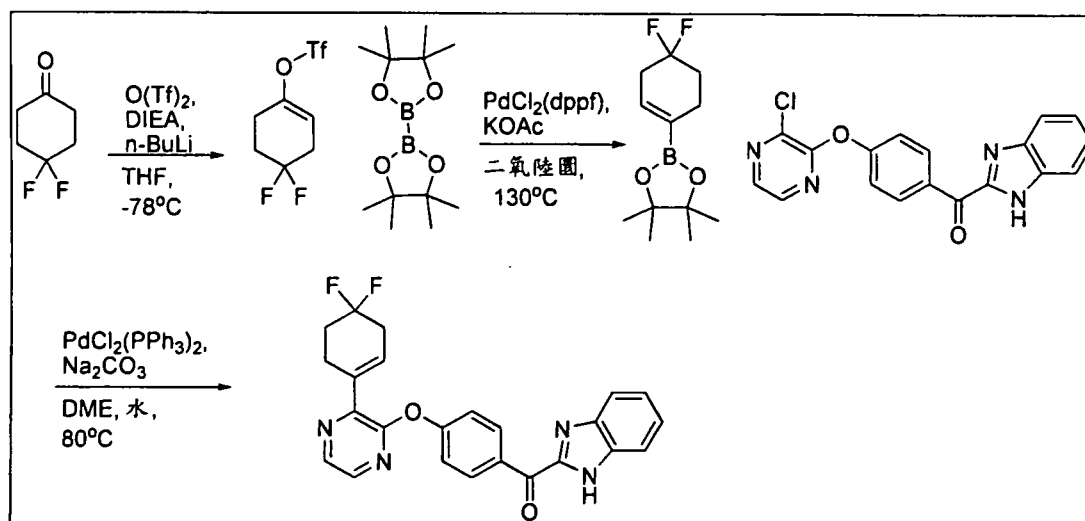
$[M+1] = 197.1$ 。

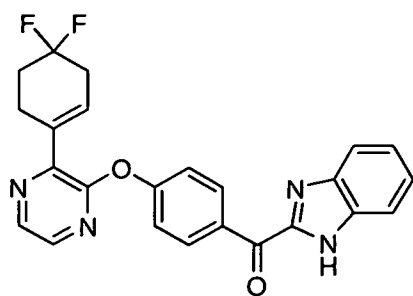


步驟 5. (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(環氧己烷-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮

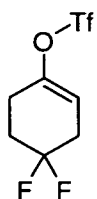
於氮大氣下，將2-氟基-3-(環氧己烷-4-基)吡啶(0.08克，0.40毫莫耳)、(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-羥苯基)甲酮(0.28克，1.19毫莫耳)及碳酸鉍(0.39毫升，1.19毫莫耳)在NMP(1毫升)中混合。將反應混合物在140°C下攪拌6小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以EtOAc萃取(2x)。將合併之有機層以1M氫氧化鈉水溶液洗滌，以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(環氧己烷-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮。MS (ESI, 正離子) m/z : 415.1 (M+1). IC50 (uM) +++++。

圖式 21



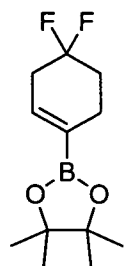


實例 199. (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(4,4-二氟環己-1-烯基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮



步驟 1. 三氟甲烷磺酸 4,4-二氟環己-1-烯酯

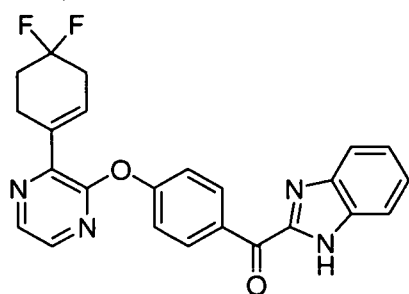
於圓底燒瓶中，添加 THF 中之二異丙基胺 (3.76 毫升，26.8 毫莫耳)。使溫度來到 -78°C ，並逐滴添加正-丁基鋰 (10.74 毫升，26.8 毫莫耳) (2.5M，在己烷中)。使溫度來到 0°C ，且將其攪拌 10 分鐘。使溫度返回至 -78°C ，並添加 4,4-二氟環己酮 (3.0000 克，22.37 毫莫耳)，且將其攪拌。30 分鐘後，添加三氟甲烷磺酸酐 (5.63 毫升，33.6 毫莫耳)，及使溫度慢慢溫熱至室溫。將反應混合物以 50% 氯化鈉溶液稀釋，並以 DCM 萃取。將有機萃液以水、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，以提供三氟甲烷磺酸 4,4-二氟環己-1-烯酯。



步驟 2. 2-(4,4-二氟環己-1-烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園

於密封管中，添加二氧陸園 (75 毫升) 中之三氟甲烷磺酸

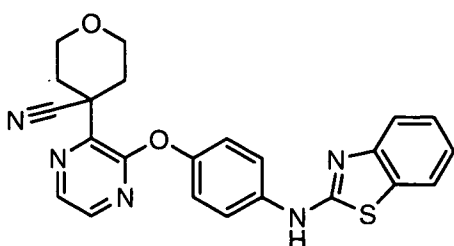
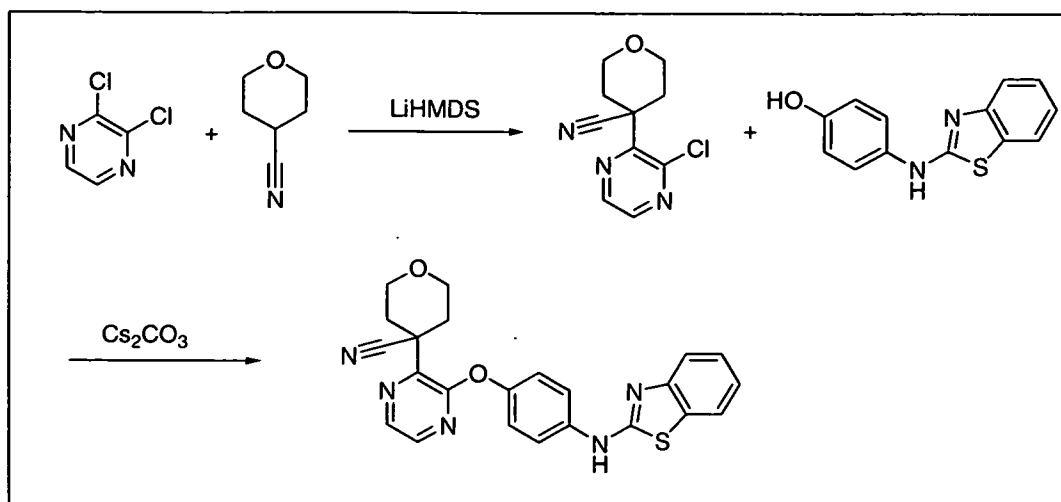
4,4-二氟環己-1-烯酯(5.950 克，22.35 毫莫耳)、雙(品啞可基)二硼(6.81 克，26.8 毫莫耳)、醋酸鉀(3.77 毫升，60.4 毫莫耳)及 dppf (0.867 克，1.565 毫莫耳)，在 130°C 下攪拌過夜。將反應物經由分液漏斗處理。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，且經過 Redi-Sep® 預填充矽膠管柱(40 克)層析，以恒定組成之 DCM 溶離，以提供 2-(4,4-二氟環己-1-烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園。



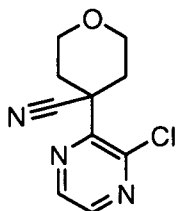
步驟 3. (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(4,4-二氟環己-1-烯基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮

在 80°C 下，於圓底燒瓶中，添加 DME (3.58 毫升)與水(1.192 毫升)中之(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮(0.5018 克，1.431 毫莫耳)、2-(4,4-二氟環己-1-烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園(0.698 克，2.86 毫莫耳)、反式-二氯雙(三苯膦)鉀(II)(0.080 克，0.114 毫莫耳)及碳酸鈉(0.455 克，4.29 毫莫耳)，攪拌過夜。於完成時，移除溶劑。將粗產物藉由逆相製備型 HPLC 純化，使用 Phenomenex Synergi 管柱，4 微米，MAX-RP，80 Å，150 x 30 毫米，CH₃CN/H₂O 中之 0.1% TFA，梯度液 10% 至 100%，歷經 15 分鐘，以提供(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4,4-二氟環己-1-烯基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮。MS (ESI, 正離子) m/z: 433.0 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

圖式 22

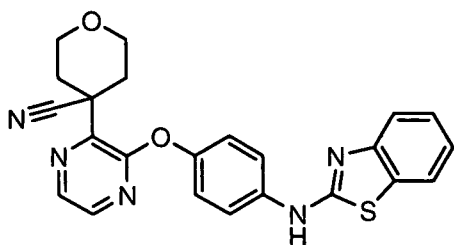


實例 200: 4-(3-(4-(苯并[D]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫-2H-呋喃-4-甲腈



步驟 1: 4-(3-氯基吡啶-2-基)四氫-2H-呋喃-4-甲腈

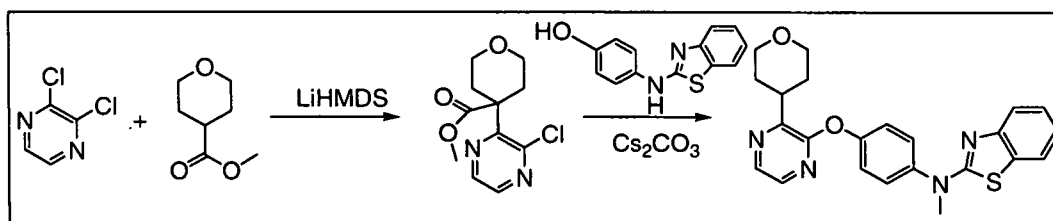
於 2,3-二氯吡啶 (1.219 克, 8.18 毫莫耳) 與 四氫-2H-呋喃-4-甲腈 (1 克, 9.00 毫莫耳) 在 甲苯 (16.36 毫升) 中之溶液內, 在室溫下, 逐滴添加 LiHMDS (18.00 毫升, 18.00 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。以飽和 NH_4Cl 使反應淬滅, 並以 EtOAc 萃取。進行以 Biotage 之兩次純化 (0-10% MeOH/DCM 與 0-100% EtOAc/ 己烷), 以單離產物。



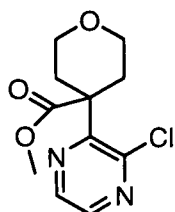
步驟 2：4-(3-(4-(苯并 [D]噻唑 -2-基胺基)苯氧基)吡啶 -2-基)四氫 -2H-吡喃 -4-甲腈

於 4-(苯并 [d]噻唑 -2-基胺基)酚 (0.097 克，0.402 毫莫耳) 與 4-(3-氯基吡啶 -2-基)四氫 -2H-吡喃 -4-甲腈 (0.09 克，0.402 毫莫耳) 在 DMSO (1 毫升) 中之溶液內，添加碳酸鉀 (0.262 克，0.805 毫莫耳)。將所形成之混合物加熱至 60°C 過夜。藉由 Biotage 純化 (0-100% EtOAc/ 己烷)，提供產物。MS (ESI, 正離子) m/z：430.0 (M+1). IC50 (uM) +++++。

圖式 23



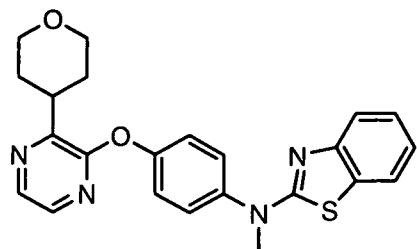
實例 201：N-甲基 -N-(4-(3-(四氫 -2H-吡喃 -4-基)吡啶 -2-基氧基)苯基)苯并 [D]噻唑 -2-胺



步驟 1：4-(3-氯基吡啶 -2-基)四氫 -2H-吡喃 -4-羧酸甲酯

於 2,3-二氯吡啶 (1.45 克，9.73 毫莫耳) 與四氫 -2H-吡喃 -4-羧酸甲酯 (2.60 毫升，19.47 毫莫耳) 在甲苯 (19.47 毫升) 中之溶液內，在室溫下，逐滴添加 LiHMDS (19.47 毫升，19.47 毫莫耳)，

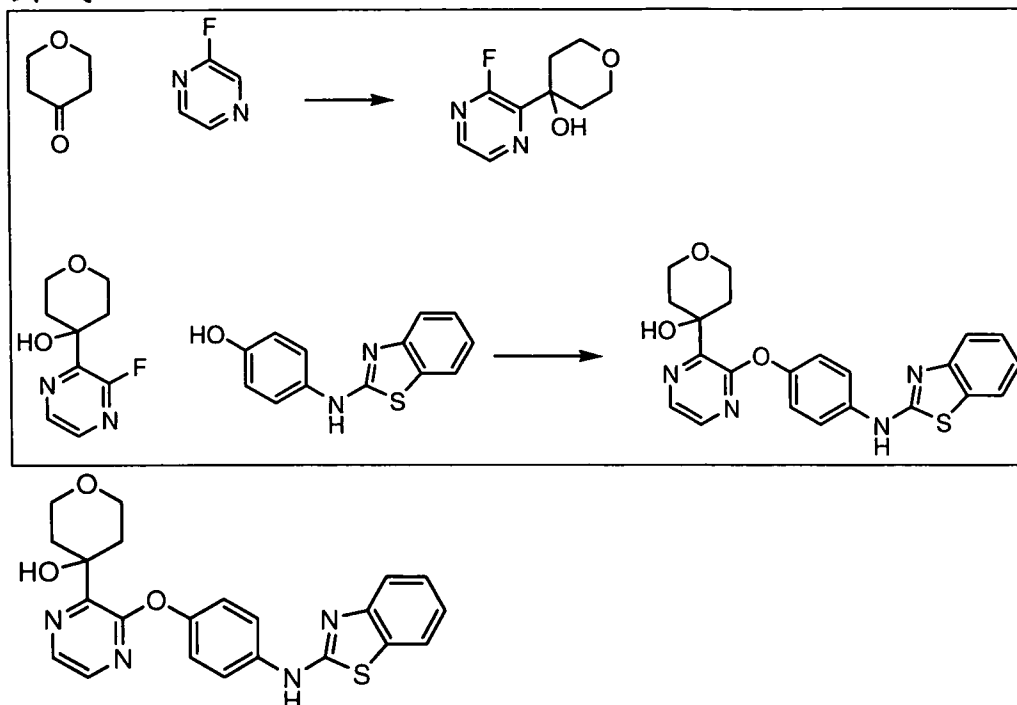
1M 溶液)。在室溫下攪拌過夜後，以飽和 NH_4Cl 溶液使反應淬滅，並以 EtOAc 萃取。藉由 Biotage 純化 (0-10% MeOH/DCM)，製成產物。



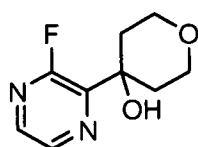
步驟 2: N-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[D]噻唑-2-胺

於 4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)酚 (0.094 克，0.390 毫莫耳) 與 4-(3-氯基吡啶-2-基)四氫-2H-哌喃-4-羧酸甲酯 (0.1 克，0.390 毫莫耳) 在 DMSO (1 毫升) 中之溶液內，添加碳酸鉀 (0.254 克，0.779 毫莫耳)。將所形成之混合物加熱至 163°C ，歷經 ~20 分鐘。使反應混合物冷卻回復至 100°C ，並攪拌過夜。以多次水與鹽水洗滌，進行水溶液處理，以移除 DMSO，且以 DCM 萃取。藉由 Shimadzu 純化 (phenomenex Gemini C18 5 微米 100 x 30 毫米；254 UV；溶劑 A = 0.1% TFA 在水中，溶劑 B = 0.1% TFA 在 ACN 中；梯度液操作：35%B 至 80%B，在 9 分鐘內；1 分鐘，在 80%B 下；流率 = 30 毫升/分鐘；含有質量 418 之 2 個吸收峰：R1 = 3.91 至 4.26 分鐘；R2 = 5.83 至 6.36 分鐘)，而得產物。MS (ESI, 正離子) m/z: 419.0 (M+1). IC50 (uM) +++++。

圖式 24



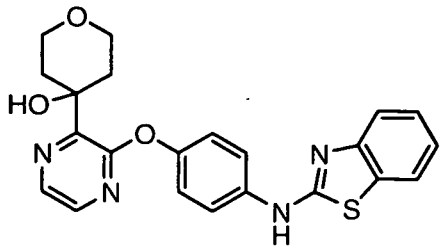
實例 202: 4-(3-(4-(苯并[D]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫-2H-呋喃-4-醇



步驟 1: 4-(3-氟基吡啶-2-基)四氫-2H-呋喃-4-醇

首先，使nbuli (4.49 毫升，11.22 毫莫耳)/己烷在 THF (3 毫升) 中之 2.5M 溶液冷卻至 -78°C 。於已冷卻之溶液中，逐滴添加 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶 (2.065 毫升，12.24 毫莫耳)。然後，將乾冰浴轉換成 0°C 浴。將反應混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘，接著，轉換返回乾冰浴，使反應混合物再冷卻至 -78°C 。於已冷卻之溶液中，逐滴添加 2-氟基吡啶 (1 克，10.20 毫莫耳)。於 -78°C 下攪拌 5 分鐘後，逐滴添加二氫-2H-呋喃-4(3H)-酮 (0.937 毫升，10.20 毫莫耳) 在 0.6 毫升 THF 中之溶液。使所形成之混合物逐漸溫熱至室溫過夜。以飽和 NH_4Cl 使反應淬

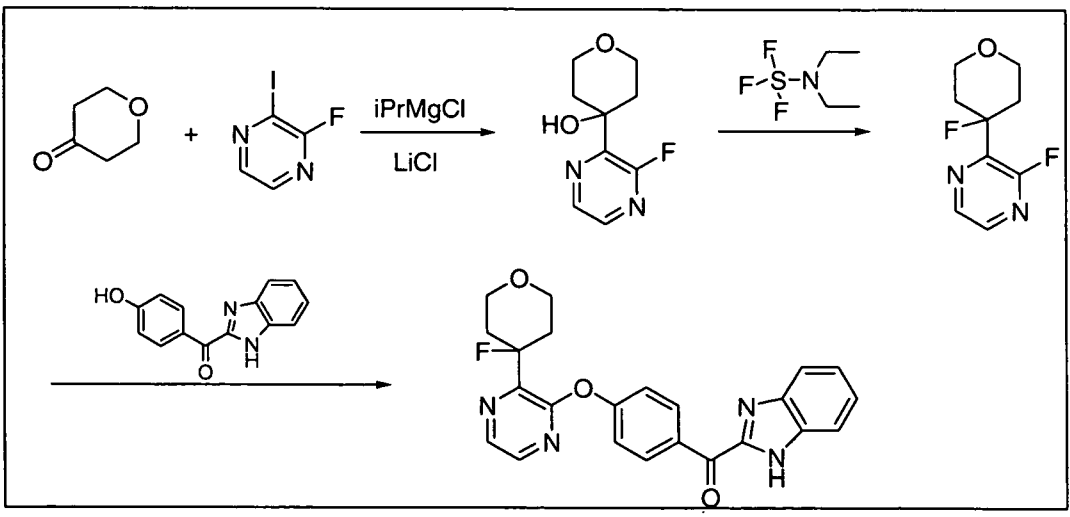
滅，並以 EtOAc 萃取。藉由 Biotage 純化 (0-100% EtOAc/ 己烷)，製成產物。

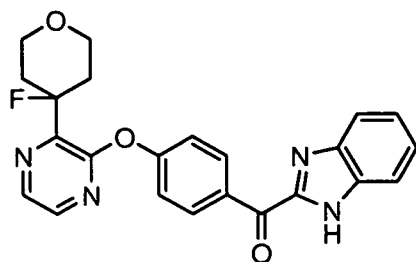


步驟 2：4-(3-(4-(苯并 [D]噻唑 -2-基氨基)苯氧基)吡啶 -2-基)四氫 -2H-吡喃 -4-醇

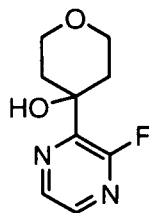
於 4-(3-氟基吡啶 -2-基)四氫 -2H-吡喃 -4-醇 (0.1 克，0.505 毫莫耳) 在 DMSO (1 毫升) 中之溶液內，添加 4-(苯并 [d]噻唑 -2-基氨基)酚 (0.183 克，0.757 毫莫耳) 與碳酸鉀 (0.329 克，1.009 毫莫耳)。將所形成之混合物加熱至 80°C 過夜。以 DCM 稀釋反應混合物，並以交替之水與鹽水洗液洗滌，以移除 DMSO。藉由 Biotage 純化 (0-10% MeOH/DCM)，製成產物。MS (ESI, 正離子) m/z：421.1 (M+1). IC50 (uM) +++++。

圖式 25



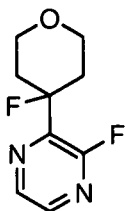


實例 203：(1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(4-氟基四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮



步驟 1：4-(3-氟基吡咩-2-基)四氫-2H-呋喃-4-醇

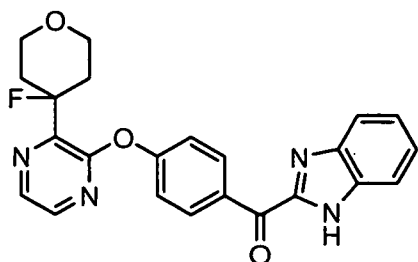
於 2-氟基-3-碘基吡咩 (1 克，4.46 毫莫耳) 在 THF (4.46 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下，添加異丙基氯化鎂氯化鋰複合物，在 THF 中之 1.0M 溶液 (4.87 毫升，4.46 毫莫耳)。將所形成之混合物攪拌 5 分鐘，然後添加二氫-2H-呋喃-4(3H)-酮 (0.410 毫升，4.46 毫莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。藉由 Biotage 純化 (0-100% EtOAc/己烷)，製成產物。



步驟 2：2-氟基-3-(4-氟基四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩

使 4-(3-氟基吡咩-2-基)四氫-2H-呋喃-4-醇 (0.4 克，2.018 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (6.73 毫升) 中之溶液冷卻至 0°C。將 DAST (0.533 毫升，4.04 毫莫耳) 逐滴添加至反應混合物中，並將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。於 0°C 下，將飽和碳酸鈉溶液逐滴添加至反應混合物中，以使反應淬滅。將不均勻混合

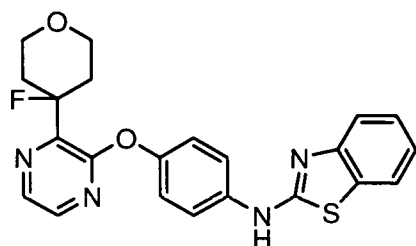
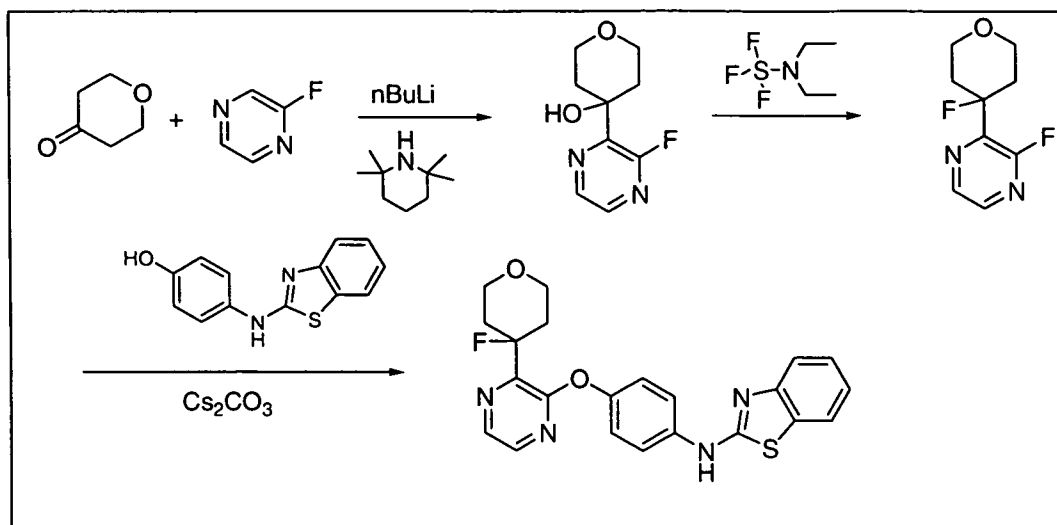
物激烈攪拌1小時，以確保完全使反應淬滅，將混合物轉移至分液漏斗，且於添加更多DCM與飽和重碳酸鹽溶液後，分離液層。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，及旋轉蒸發，以移除揮發性溶劑。



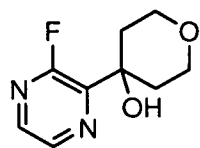
● 步驟3：(1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(4-氟基四氫-2H-咪喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮

於密封管中，將(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-羥苯基)甲酮(0.543克，2.278毫莫耳)、2-氟基-3-(4-氟基四氫-2H-咪喃-4-基)吡啶(0.304克，1.519毫莫耳)、碳酸鉍(0.990克，3.04毫莫耳)及N-甲基-2-四氫吡咯酮(3.04毫升)之溶液加熱至100°C過夜。以DCM之水溶液處理，並以交替之水與鹽水洗液洗滌。使有機層旋轉蒸發，且裝填至Biotage試樣器上。藉由Biotage純化(0-100% EtOAc/己烷，緩慢梯度液，歷經12 CV)。使含有產物之溶離份藉由旋轉蒸發濃縮。將殘留物進一步藉由以EtOH在室溫下研製過夜而純化，以產生產物。MS (ESI, 正離子) m/z: 419.1 (M+1). IC50 (uM) +++++。

圖式 26



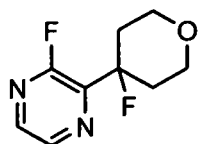
實例 204：N-(4-(3-(4-氟基四氫-2H-呋喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[D]噻唑-2-胺



步驟 1：4-(3-氟基吡啶-2-基)四氫-2H-呋喃-4-醇

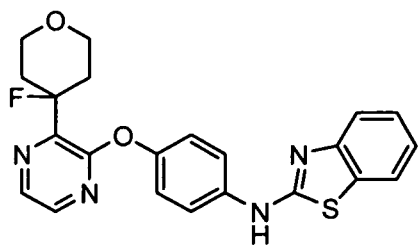
首先，使 nBuLi (4.49 毫升，11.22 毫莫耳)/己烷在 THF (3 毫升) 中之 2.5M 溶液冷卻至 -78°C 。於已冷卻之溶液中，逐滴添加 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶 (2.065 毫升，12.24 毫莫耳)。然後，將乾冰浴轉換成 0°C 浴。將反應混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘，接著轉換返回乾冰浴，以使反應混合物再冷卻至 -78°C 。於已冷卻之溶液中，逐滴添加 2-氟基吡啶 (1 克，10.20 毫莫耳)。於 -78°C 下攪拌 5 分鐘後，逐滴添加二氫-2H-呋喃-4(3H)-酮 (0.937 毫升，10.20 毫莫耳) 在 0.6 毫升 THF 中之溶液。使所形

成之混合物逐漸溫熱至室溫過夜。以飽和 NH_4Cl 使反應淬滅，並以 EtOAc 萃取。藉由 Biotage 純化 (0-100% EtOAc/ 己烷)，製成產物。



步驟 2：2-氟基-3-(4-氟基四氫-2H-呋喃-4-基)吡啶

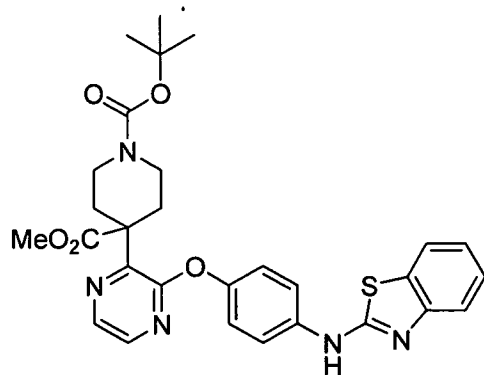
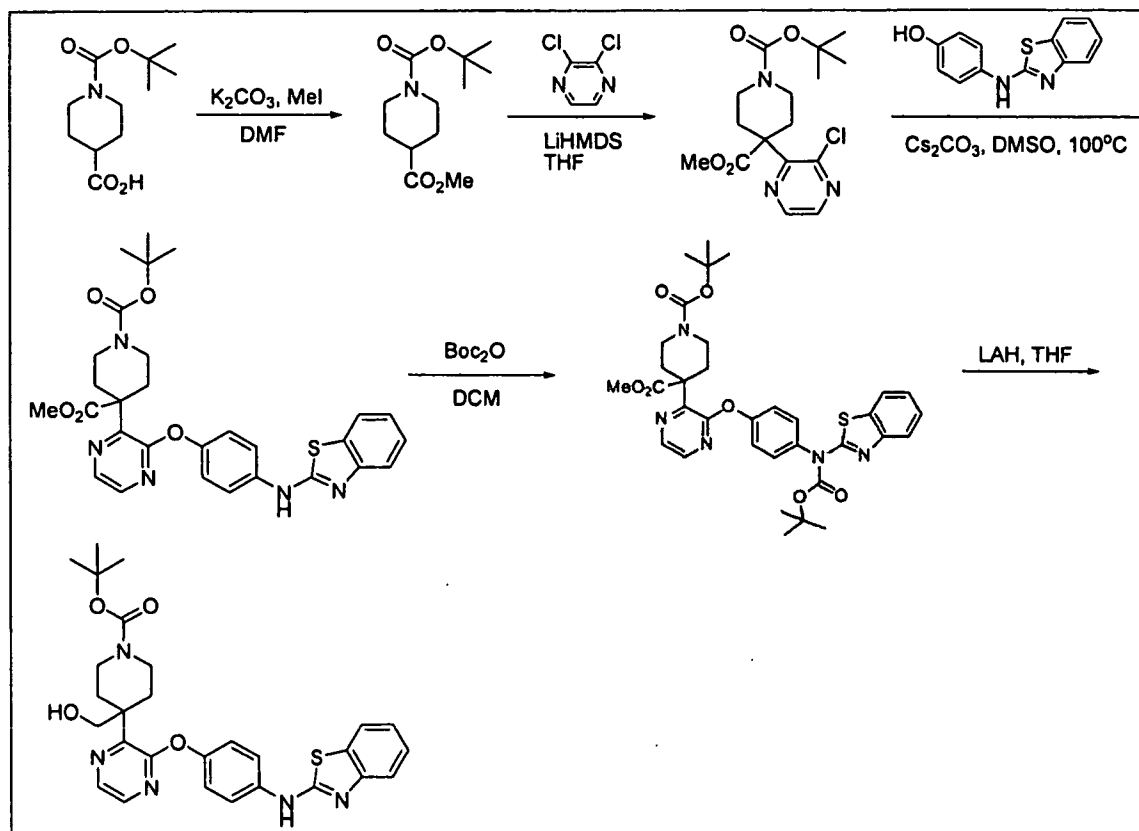
於 4-(3-氟基吡啶-2-基)四氫-2H-呋喃-4-醇 (0.123 克，0.621 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中，已冷卻至 0°C 之溶液內，逐滴添加 dast (0.164 毫升，1.241 毫莫耳)。將所形成之混合物攪拌 2 小時。藉由逐滴添加飽和 NaHCO_3 溶液使反應淬滅，並以 DCM 逆萃取，以產生產物。



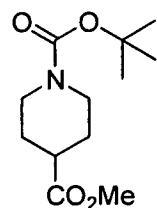
步驟 3：N-(4-(3-(4-氟基四氫-2H-呋喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[D]噻唑-2-胺

於 2-氟基-3-(4-氟基四氫-2H-呋喃-4-基)吡啶 (0.055 克，0.275 毫莫耳) 與 4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)酚 (0.100 克，0.412 毫莫耳) 在 DMSO (0.9 毫升) 中之溶液內，添加碳酸鉍 (0.179 克，0.549 毫莫耳)。將所形成之混合物加熱至 80°C 過夜。使反應混合物於水、鹽水及 DCM 之間作分液處理。將水層以 DCM 逆萃取，並使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。藉由製備型板 TLC 純化 (5% MeOH/DCM)，製成產物。MS (ESI, 正離子) m/z : 423.0 ($M+1$). IC_{50} (μM) +++++。

圖式 27



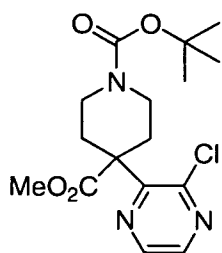
實例 205: 4-(3-(4-(苯并 [D]噻唑 -2-基胺基)苯氧基)吡啶 -2-基)六氫
吡啶 -1,4-二羧酸 1-第三 -丁基 4-甲酯



步驟 1. 六氫吡啶 -1,4-二羧酸 1-第三 -丁基 4-甲酯

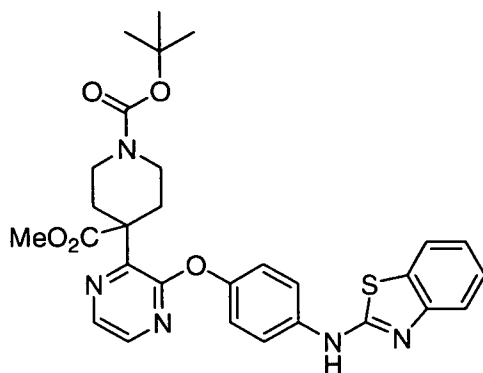
於 1-(第三 -丁氧羰基)六氫吡啶 -4-羧酸 (10.50 克，45.8 毫莫耳) 在 DMF (200 毫升) 中之溶液內，添加碳酸鉀 (6.33 克，45.8

毫莫耳)，接著為碘甲烷(3.42 毫升，55.0 毫莫耳)。將反應物於 N_2 及室溫下攪拌 3 小時。將反應物倒入 10% K_2CO_3 水溶液(500 毫升)中，並以 EtOAc (3 x 150 毫升)萃取。將合併之有機層以飽和 NaCl (2 x 150 毫升)洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，及濃縮，而得六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-第三-丁基 4-甲酯(11.8 克，48.5 毫莫耳，106% 產率)，為淡黃色油。



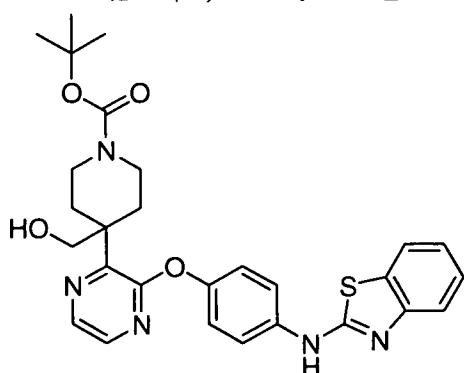
步驟 2. 4-(3-氯基吡啶-2-基)六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-第三-丁基 4-甲酯

於含有 THF (2.5 毫升)中之六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-第三-丁基 4-甲酯(408 毫克，1.678 毫莫耳)與 2,3-二氯吡啶(250 毫克，1.678 毫莫耳)之小玻璃瓶中，在室溫及 N_2 下，逐滴添加 LiHMDS (1.678 毫升，1.678 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物倒入 H_2O (10 毫升)中，並以 EtOAc (3 x 20 毫升)萃取。將合併之有機層以飽和 NaCl (10 毫升)洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，及濃縮。藉由 ISCO 純化(40 克 SiO_2 ，0-75% EtOAc/己烷)，獲得 4-(3-氯基吡啶-2-基)六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-第三-丁基 4-甲酯(565 毫克，1.588 毫莫耳，95% 產率)，為透明無色油。 $[M+Na] = 378.0$

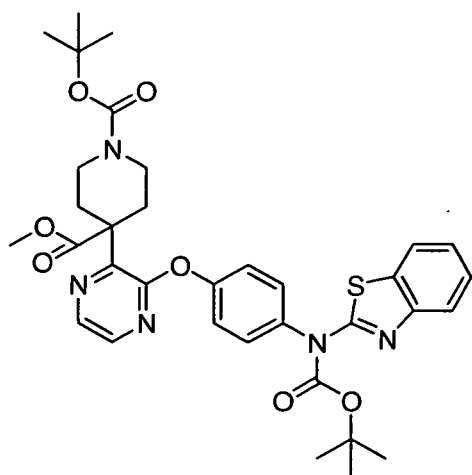


步驟 3. 4-(3-(4-(苯并 [D]噻唑 -2-基胺基)苯氧基)吡啶 -2-基)六 氫吡啶 -1,4-二 羧酸 1-第三 -丁基 4-甲 酯

於具有 4-(3-氯基吡啶 -2-基)六 氫吡啶 -1,4-二 羧酸 1-第三 -丁基 4-甲 酯 (58 毫克， 0.163 毫莫耳)、 4-(苯并 [d]噻唑 -2-基胺基) 酚 (39.5 毫克， 0.163 毫莫耳) 及碳酸鉍 (106 毫克， 0.326 毫莫耳) 之小玻璃瓶中，在 N_2 下，添加 DMSO (1.0 毫升)。將反應物於油浴中加熱至 $100^{\circ}C$ ，歷經 3 小時。使反應物冷卻至室溫，添加至 H_2O (5 毫升) 中，並以 EtOAc (3 x 5 毫升) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 ($MgSO_4$)，及濃縮。使殘留物藉 RPHPLC 純化，獲得 4-(3-(4-(苯并 [d]噻唑 -2-基胺基)苯氧基)吡啶 -2-基)六 氫吡啶 -1,4-二 羧酸 1-第三 -丁基 4-甲 酯 (36 毫克， 0.064 毫莫耳， 39.3% 產率)，為白色固體。 $[M+1] = 562.1$. IC_{50} (uM) +++++。

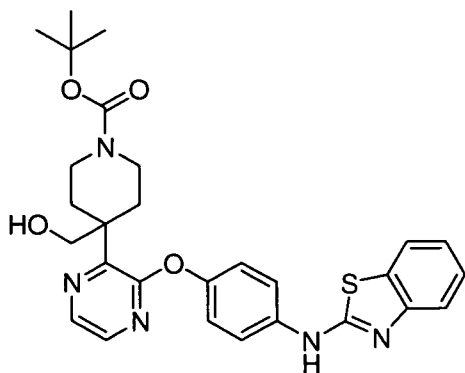


實例 206. 4-(3-(4-(苯并 [D]噻唑 -2-基胺基)苯氧基)吡啶 -2-基)-4-(羥甲基)六 氫吡啶 -1-羧酸 第三 -丁 酯



步驟 1. 4-(3-(4-(苯并[D]噻唑-2-基(第三-丁氧羰基)胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-第三-丁基 4-甲酯

於 4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-第三-丁基 4-甲酯 (266 毫克, 0.474 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之溶液內, 添加 THF 中之 (Boc)₂O 1M (0.5 毫升, 0.500 毫莫耳)。24 小時後, 使粗製反應物吸附至矽膠充填柱上, 並經過 Redi-Sep[®] 預填充矽膠管柱 (12 克) 層析, 以己烷中之 0% 至 50% EtOAc 溶離, 以提供 4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基(第三-丁氧羰基)胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-第三-丁基 4-甲酯 (122 毫克, 0.184 毫莫耳), 為無色油。

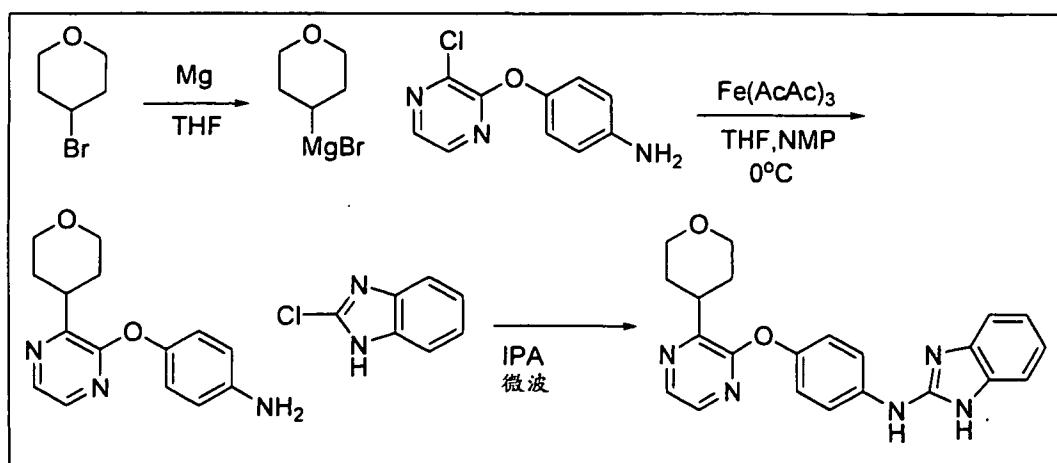


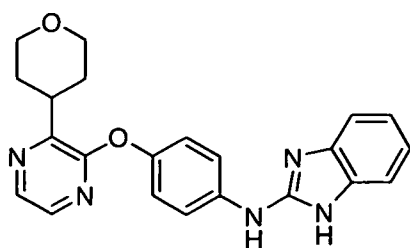
步驟 2. 4-(3-(4-(苯并[D]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

於 4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基(第三-丁氧羰基)胺基)苯氧基)吡

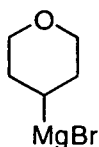
吡啶-2-基)六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-第三-丁基 4-甲酯 (122 毫克, 0.184 毫莫耳) 在無水 THF (5 毫升) 中之冰冷溶液內, 添加 THF 中之 LAH 2M (0.08 毫升, 0.160 毫莫耳)。在攪拌 16 小時後, LC-MS 顯示產物、起始物質、脫 Boc 起始物質及脫 Boc 產物之混合物。將反應物以更多 THF 中之 LAH 2M (0.09 毫升) 處理。4 小時後, LC-MS 顯示一個主峰, 其係與所要之產物減去 Boc 一致 (m/z 534 MH^+)。以飽和 Rochelle 氏鹽使反應淬滅, 並以 EtOAc (10 毫升) 稀釋。將水層以 EtOAc (10 毫升) 萃取, 且使合併之 EtOAc 層在真空中濃縮。使褐色殘留物於 Phenomenex Gemini 管柱 (5 微米, C18, 110 Å, Axia, 100x50 毫米) 上, 藉由逆相製備型 HPLC (Shimadzu) 純化, 在 90 毫升/分鐘下, 以 10% 至 80% MeCN (0.1% TFA) 在水 (0.1% TFA) 中之線性梯度分離, 歷經 20 分鐘, 在凍乾後, 獲得 4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (8.2 毫克), 為 TFA 鹽, 及白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 534.0 ($M+1$). IC_{50} (μM) +++++。

圖式 28



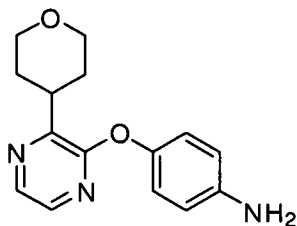


實例 207. N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)-1H-
 苯并[D]咪唑-2-胺



步驟 1. (四氫-2H-哌喃-4-基)溴化鎂

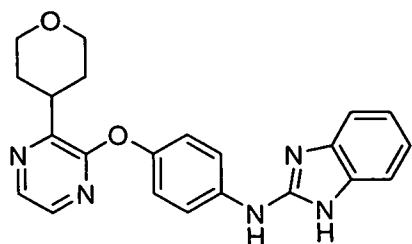
於 Reike 氏鎂在 THF 中之溶液內，在 0°C 下，添加 4-溴基四氫-2H-呋喃 (1.000 克，6.06 毫莫耳)，攪拌 1 小時，以提供 (四氫-2H-呋喃-4-基) 溴化鎂。



步驟 2. 4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺

於圓底燒瓶中，添加已溶於 THF (8.86 毫升) 與 NMP (2.215 毫升) 之混合物中之 4-(3-氯基吡咩-2-基氧基) 苯胺 (1.2276 克，5.54 毫莫耳)。添加乙醯基丙酮酸鐵 (iii) (0.098 克，0.277 毫莫耳)，並使溫度來到 0°C。將 (四氫-2H-呋喃-4-基) 氯化鎂 (8.31 毫升，6.65 毫莫耳) 逐滴添加至反應混合物中。於完成時，以飽和氯化銨溶液使反應淬滅。將反應混合物以水稀釋，且以 EtOAc 萃取。將有機萃液以水、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，且經過 Redi-Sep® 預填充矽膠管柱 (120 克) 層析，以 10% 至 100%

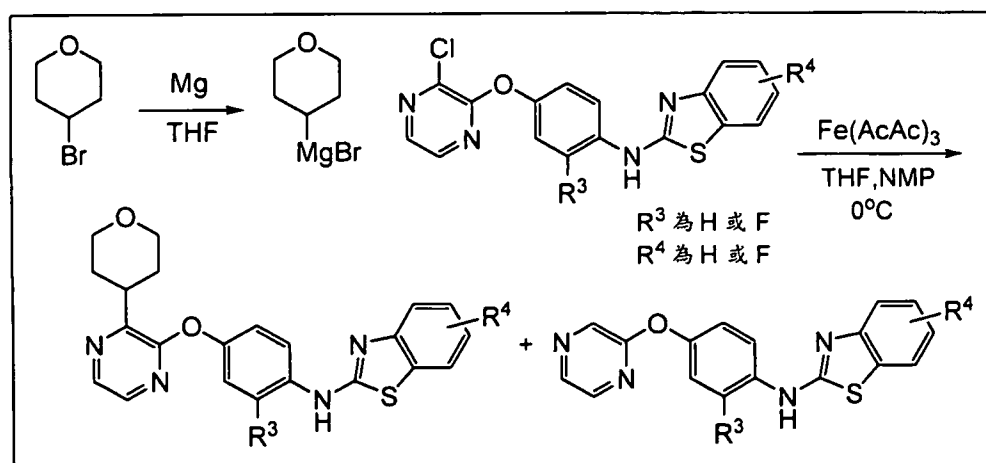
EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，以提供 4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡咻-2-基氧基)苯胺。

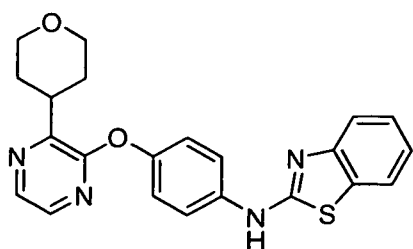


步驟 3. N-(4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡咻-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[D]咪唑-2-胺

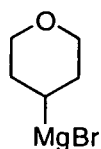
於玻璃微波反應容器中，裝填 IPA 中之 4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡咻-2-基氧基)苯胺 (0.1536 克，0.566 毫莫耳) 與 2-氯基苯并咪唑 (0.095 克，0.623 毫莫耳)。將反應混合物攪拌，並在 Biotage Initiator 微波反應器中於 170°C 下加熱 30 分鐘。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，且經過 Biotage 預填充矽膠管柱 (40S) 層析，以 1% 至 5% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離，以提供 N-(4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡咻-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 388.0 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

圖式 29



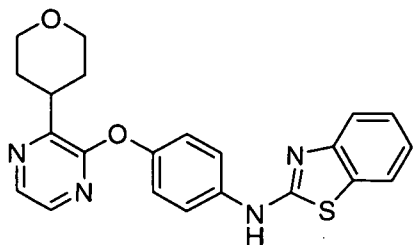


實例 208. N-(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺



步驟 1. (四氫-2H-嘧啶-4-基)溴化鎂

於 Reike 氏鎂在 THF 中之溶液內，在 0°C 下，添加 4-溴基四氫-2H-嘧啶 (1.000 克，6.06 毫莫耳)，攪拌 1 小時，以提供 (四氫-2H-嘧啶-4-基)溴化鎂。

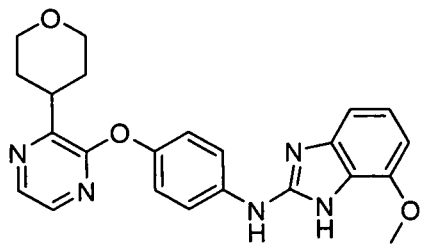
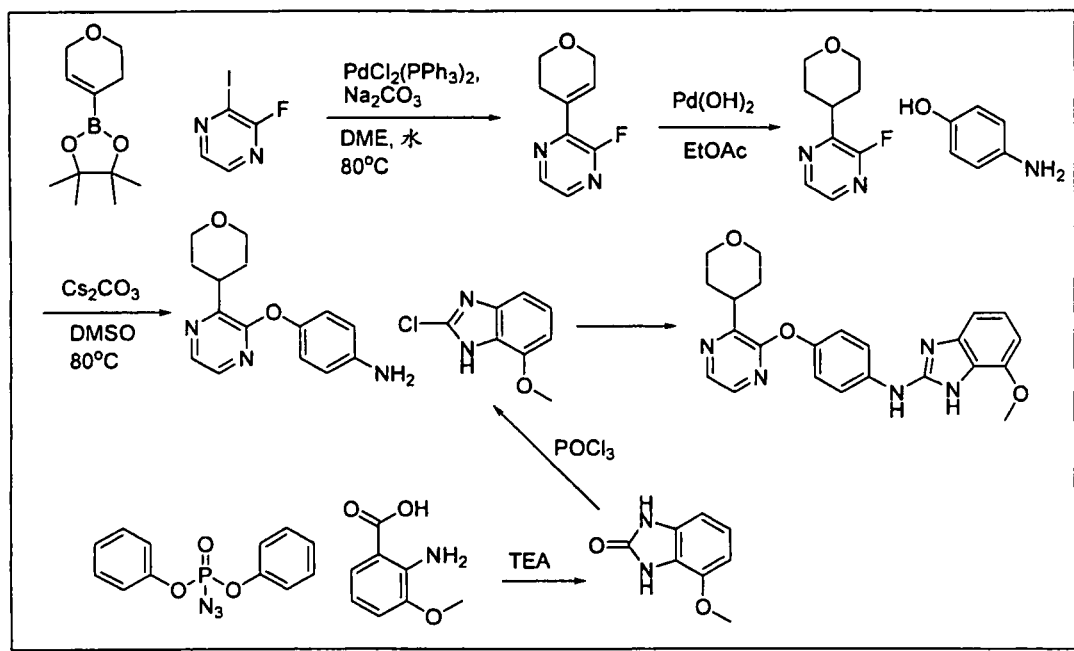


步驟 2. N-(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[D]噻唑-2-胺

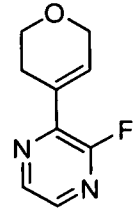
於圓底燒瓶中，添加已溶於 THF (1.353 毫升) 與 NMP (0.338 毫升) 之混合物中之 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺 (0.3000 克，0.846 毫莫耳)。添加乙醯基丙酮酸鐵(III) (0.015 克，0.042 毫莫耳)，並使溫度來到 0°C。將 (四氫-2H-嘧啶-4-基)溴化鎂 (3.70 毫升，2.96 毫莫耳) 逐滴添加至反應物中。以飽和氯化銨使反應淬滅。將反應混合物以水稀釋，且以 EtOAc 萃取。將有機萃液以水、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。LC 顯示 N-(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)

吡 咁 -2-基 氧 基) 苯 基) 苯 并 [d] 噻 唑 -2-胺 與 N-(4-(吡 咁 -2-基 氧 基) 苯 基) 苯 并 [d] 噻 唑 -2-胺 之 形 成 。 使 粗 產 物 吸 附 至 矽 膠 充 填 柱 上 , 且 經 過 Biotage 預 填 充 矽 膠 管 柱 (40S) 層 析 , 以 1% 至 5% MeOH 在 DCM 中 之 梯 度 液 溶 離 , 以 提 供 N-(4-(3-(四 氫 -2H-哌 喃 -4-基) 吡 咁 -2-基 氧 基) 苯 基) 苯 并 [d] 噻 唑 -2-胺 。 MS (ESI, 正 離 子) m/z : 405.0 (M+1). IC50 (uM) +++++ 。

圖 式 30

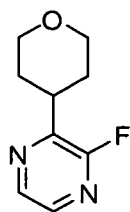


實 例 209. 7-甲 氧 基 -N-(4-(3-(四 氫 -2H-哌 喃 -4-基) 吡 咁 -2-基 氧 基) 苯 基) -1H-苯 并 [D] 咪 唑 -2-胺



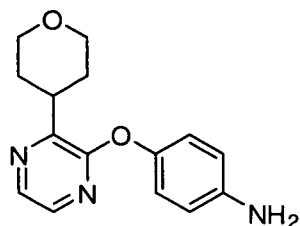
步 驟 1. 2-(3,6-二 氫 -2H-哌 喃 -4-基) -3-氟 基 吡 咁

於玻璃微波小玻瓶中，添加 DME (19.63 毫升) 與水 (4.91 毫升) 中之 2-氟基-3-碘基吡啶 (1.6485 克，7.36 毫莫耳)、2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園 (2.319 克，11.04 毫莫耳)、反式-二氯雙(三苯膦)鈀(II) (0.413 克，0.589 毫莫耳) 及碳酸鈉 (3.90 克，36.8 毫莫耳)，在 80°C 下攪拌過夜。使反應物冷卻至室溫。將反應混合物以水稀釋，且以 DCM 萃取。將有機萃液以水、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，且經過 Biotage 預填充矽膠管柱 (40S) 層析，以 10% 至 100% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，以提供 2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3-氟基吡啶。[M+H] = 181.1。



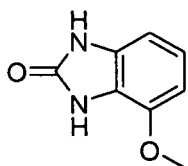
步驟 2. 2-氟基-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶

於圓底燒瓶中，添加 EtOAc (21.75 毫升) 中之 2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3-氟基吡啶 (1.1754 克，6.52 毫莫耳) 與氫氧化鈉 / 碳 (0.458 克，0.652 毫莫耳)。將圓底燒瓶以氫沖洗，然後於真空下放置三次。接著，將氫氣瓶連接至反應物。於攪拌過夜後，使反應物經過矽藻土過濾，以提供 2-氟基-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶。[M+H] = 183.1。



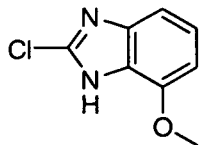
步驟 3. 4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咻-2-基氧基)苯胺

於 110°C 下，在 DMSO 中，於圓底燒瓶中，添加 DMSO (20.39 毫升) 中之 2-氟基-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咻 (1.1147 克，6.12 毫莫耳)、4-胺基酚 (0.801 克，7.34 毫莫耳) 及碳酸鉀 (5.98 克，18.35 毫莫耳)，攪拌過夜。使反應物冷卻至室溫。將反應混合物以水稀釋，並以 DCM 萃取。將有機萃液以 50% 氯化鈉溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，且經過 Biotage 預填充矽膠管柱 (40M) 層析，以 1% 至 5% MeOH 在 DCM 中之梯度液溶離，以提供 4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咻-2-基氧基)苯胺。[M+H] = 272.1。



步驟 4. 4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

於圓底燒瓶中，添加 THF 中之 2-胺基-3-甲氧基苯甲酸 (2.2705 克，13.58 毫莫耳)、疊氮磷酸二苯酯 (3.51 毫升，16.30 毫莫耳) 及三乙胺 (3.79 毫升，27.2 毫莫耳)，在 80°C 下攪拌。於完成時，使反應物冷卻至室溫。蒸發溶劑。使殘留物溶於 DCM 中。將反應混合物以水稀釋，並以 DCM 萃取。發現白色沉澱物係在萃取期間形成。將固體過濾，以提供 4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮。[M+H] = 165.0。

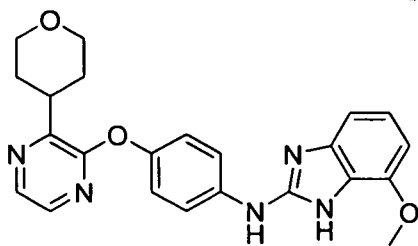


步驟 5. 2-氯基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑

於圓底燒瓶中，添加 4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮



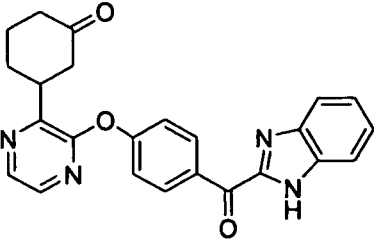
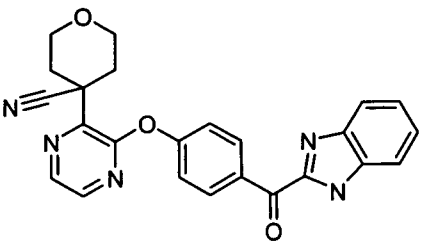
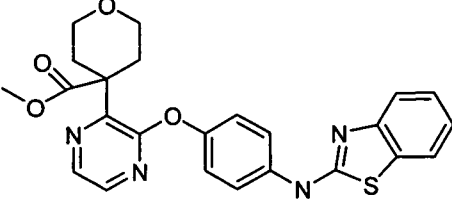
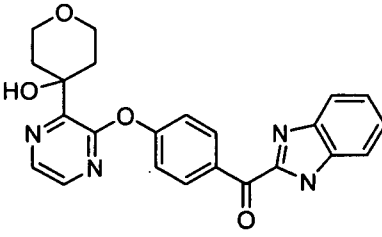
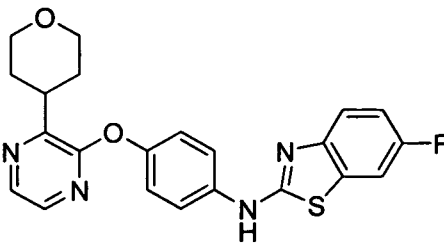
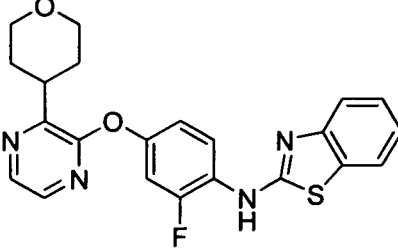
(1.8163 克，11.06 毫莫耳)。添加 POCl_3 (1.031 毫升，11.06 毫莫耳)，並使反應物來到回流。於完成時，蒸發出 POCl_3 。使殘留物溶於 DCM 中。將反應混合物以水與飽和碳酸氫鈉稀釋，且以 DCM 萃取。將有機萃液以飽和碳酸氫鈉溶液、水、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，以提供 2-氯基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑。[M+H] = 182.9。



步驟 6. 7-甲氧基-N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[D]咪唑-2-胺

於玻璃微波反應容器中，裝填異丙基乙醇 (IPA) 中之 4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺 (0.2573 克，0.948 毫莫耳) 與 2-氯基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑 (0.208 克，1.138 毫莫耳)。將反應混合物攪拌，並在 Biotage Initiator 微波反應器中於 170°C 下加熱 30 分鐘。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，且經過 Biotage 預填充矽膠管柱 (40S) 層析，以 10% 至 100% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，以提供 7-甲氧基-N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z: 418.1 (M+1). IC50 (uM) +++++。

表 (VIII A) : 實例 210 至 219 係於下方表列出 :

實例 #	結構	IC ₅₀ (uM)	IUPAC 名稱	MS (M+1)
210	 外消旋	+++++	(外消旋)-3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羧基)苯氧基)吡啶-2-基)環己酮	413
211		+++++	4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羧基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫-2H-哌喃-4-甲腈	426
212		+++++	4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羧基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫-2H-哌喃-4-羧酸甲酯	463
213		+++++	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	417
214		+++++	6-氟-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	423
215		+++++	N-(2-氟基-4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	423

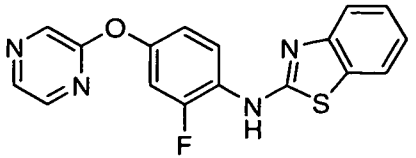
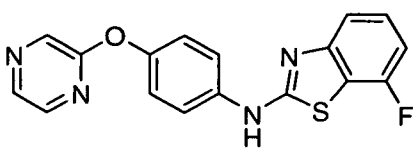
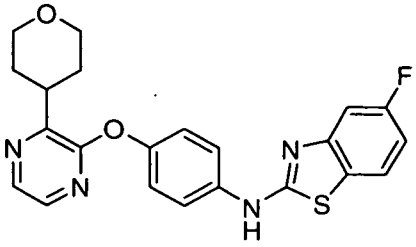
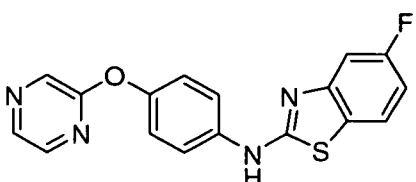
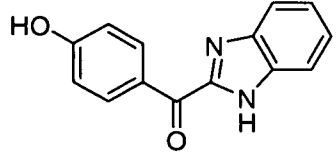
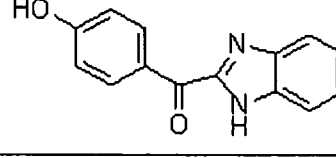
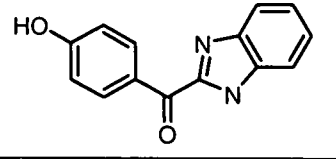
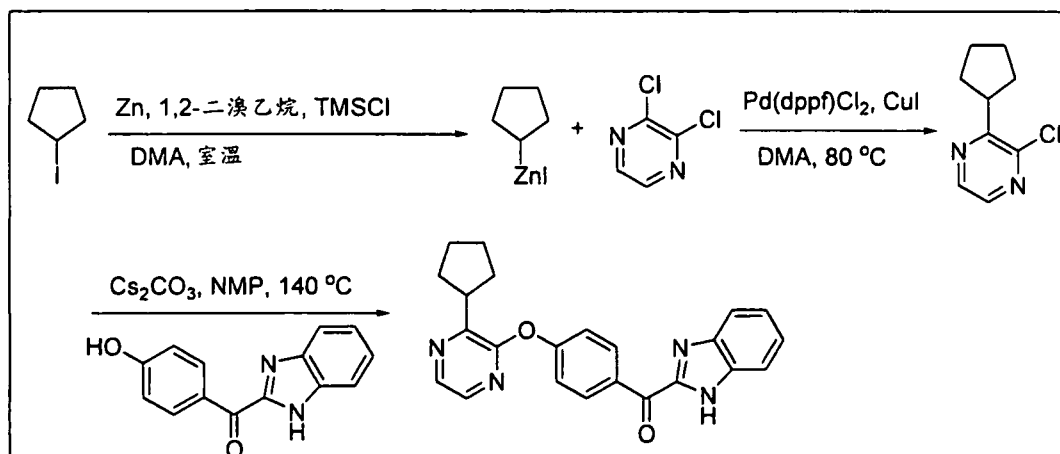
實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS (M+1)
216		+	N-(2-氟基-4-(吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	339
217		+	7-氟-N-(4-(吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	339
218		+++++	5-氟-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	423
219		+	5-氟-N-(4-(吡咩-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	339

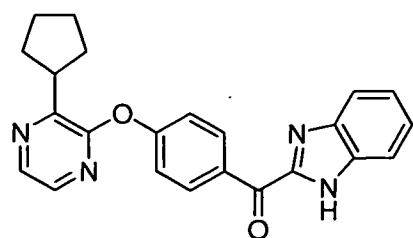
表 (VIIB)：實例 210 至 219 之製備係於下方表列出：

實例 #	合成圖式	與主要途徑相同與否之情況	試劑差異
210	18	反應係在 140°C 下進行	
211	23	降低加熱溫度至 60°C	
212	24	降低加熱溫度至 60°C	相同
213	25	相同	

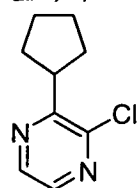
[illegible]

圖式 31



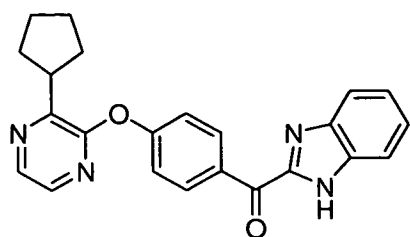


實例 220：(1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-環戊基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮



步驟 1. 2-氯基-3-環戊基吡啶

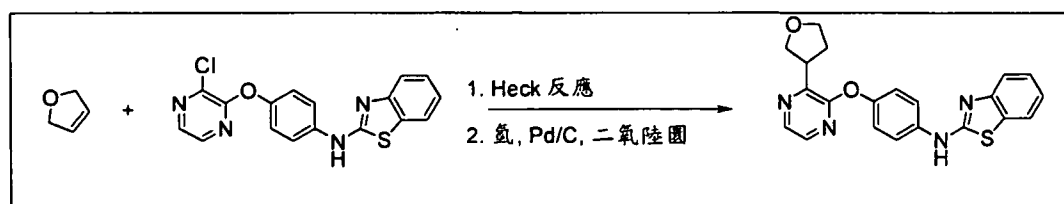
於鋅粉(2.00 克，30.6 毫莫耳)在 N,N-二甲基乙醯胺(20 毫升)中之懸浮液內，逐滴添加氯化三甲基矽烷與 1,2-二溴乙烷(7:5，v/v，0.95 毫升總體積)之混合物，歷經 5 分鐘。將混合物攪拌 15 分鐘，然後，逐滴添加碘化環戊烷(5.00 克，25.5 毫莫耳)，歷經 15 分鐘。將此混合物再攪拌 15 分鐘，接著，於氬大氣下經由注射器添加至碘化銅(I) (0.30 克，1.60 毫莫耳)、二氯(1,1-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵))鈀(II) (0.65 克，0.80 毫莫耳)及 2,3-二氯吡啶(1.66 毫升，16.0 毫莫耳)在 N,N-二甲基乙醯胺(30 毫升)中之混合物內，歷經 5 分鐘。將混合物加熱至 80°C，歷經 7 小時，冷卻至室溫，並於醋酸乙酯與飽和氯化銨水溶液之間作分液處理。分離所形成之液層，且將水層以醋酸乙酯萃取(1x)。將合併之萃液以水(2x)、飽和氯化鈉水溶液(1x)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，獲得 2-氯基-3-環戊基吡啶。



步驟 2. (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-環戊基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮

將 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-羥苯基)甲酮 (0.98 克，4.11 毫莫耳)、碳酸鉀 (1.34 克，4.11 毫莫耳) 及 2-氯基-3-環戊基吡啶 (0.38 克，2.05 毫莫耳) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮 (2 毫升) 中之混合物，於氫氣下加熱至 140°C，歷經 24 小時。使混合物冷卻至室溫，然後，於醋酸乙酯與水之間作分液處理。分離所形成之液層，並將有機層以 1N 氫氧化鈉水溶液 (2x)、飽和氯化鈉水溶液 (1x) 洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之油藉矽膠層析純化，獲得 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-環戊基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮。MS (ESI, 正離子) m/z : 385.2 ($M+1$). IC_{50} (μM) +++++。

圖式 32

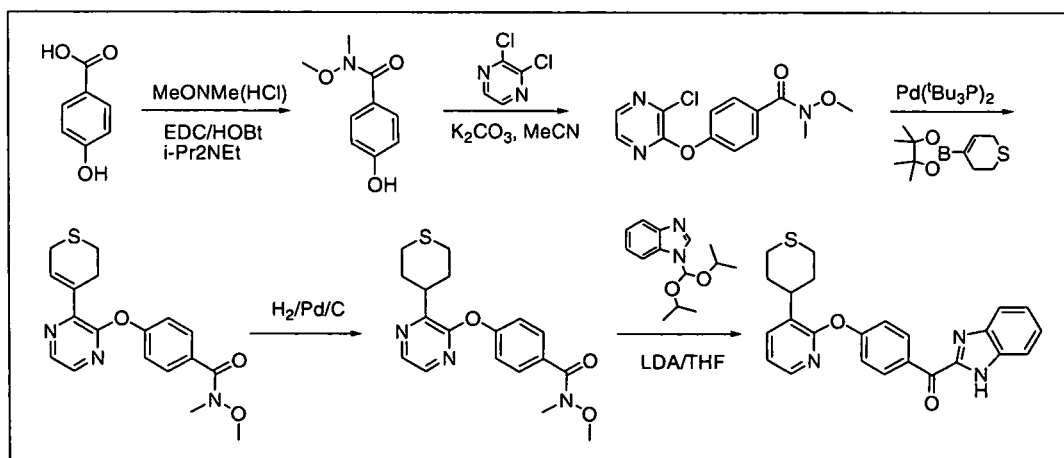


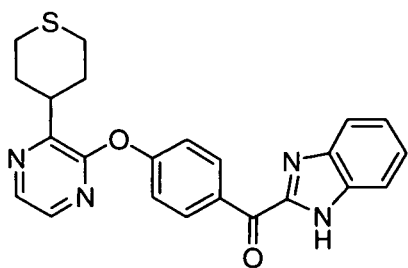
實例 221. N-(4-(3-(四氫呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[D]噻唑-2-胺

將 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺 (0.600 克，1.691 毫莫耳)、2,5-二氫呋喃 (1.25 毫升，16.53 毫莫耳，Aldrich)、雙(三-第三-丁基膦)鈀 (0) (0.092 克，0.180 毫莫耳，

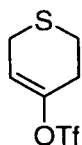
Strem) 及 N-甲基二環己基胺 (0.700 毫升, 3.30 毫莫耳, Aldrich) 在 DMF (5 毫升) 中之混合物, 於氫氣下, 在 20 毫升微波反應容器中密封, 並在 80°C 下以熱方式加熱過夜。於真空中移除溶劑, 且使殘留物溶於二氧陸圓中。於此溶液中, 添加經潤濕之 10% 鈦 / 碳 (0.178 克, 0.167 毫莫耳), 並將混合物抽氣, 且以氫 (1 大氣壓) 滌氣, 及將反應物在室溫下攪拌。在完全轉化時, 將混合物以 MeOH 稀釋, 於矽膠上蒸發, 及藉急驟式層析純化 (Isco (80 克)), 以 MeOH 中之 2M NH₃ : CH₂Cl₂ (0:1→3:97) 溶離, 獲得不純物質。使含有產物之溶離份濃縮, 並藉由逆相 HPLC 純化 (Gilson; Gemini-NX 10 μC18 110A AXIA, 100 x 50 毫米管柱), 以 0.1% TFA-H₂O : 0.1% TFA CH₃CN (9:1→1:9) 溶離。將含有所要產物之溶離份合併, 及在真空中濃縮, 獲得固體。使殘留物溶於 MeOH 中, 且裝填至 SCX II 藥筒上, 以 MeOH, 接著以 MeOH 中之 2M NH₃ 溶離, 獲得黃色結晶性固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 391.0 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

圖式 33



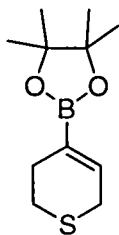


實例 222：1H-苯并[D]咪唑-2-基(4-(3-(四氫-2H-硫代哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮



步驟 1：三氟甲烷磺酸 3,6-二氫-2H-硫代哌喃-4-基酯

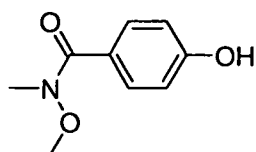
於二氫-2H-硫代哌喃-4(3H)-酮(5.0 克，43.0 毫莫耳)在 THF (30 毫升)中之經攪拌溶液內，在 -78°C 下，逐滴添加 LDA (25.8 毫升，51.6 毫莫耳)。在攪拌 1 小時後，添加 2-(n,n-雙(三氟甲基磺基)胺基)-5-氯吡啶(17.74 克，45.2 毫莫耳)在 THF (50 毫升)中之溶液。然後，使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜，藉由飽和 NH_4Cl 使反應淬滅，以醚萃取 (3x)，以 MgSO_4 脫水乾燥，濃縮，及藉由 ISCO 純化 (0-10% EtOAc/ 己烷)，獲得黃色油。MS $[\text{M}+1]$ ：249.2。



步驟 2：2-(3,6-二氫-2H-硫代哌喃-4-基)4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈

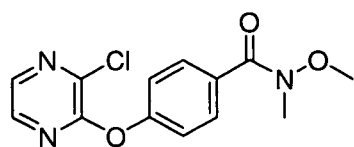
在 24 小時內，將三氟甲烷磺酸 3,6-二氫-2H-硫代哌喃-4-基酯(4.5 克，18.13 毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍圈)(6.90 克，27.2 毫莫耳)、醋酸鉀(5.34 克，54.4 毫莫耳)

耳) 及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (1.480 克, 1.813 毫莫耳) 在對-二氧陸園 / H_2O (10:1, 22 毫升) 中之混合物, 於 100°C 下加熱, 冷卻, 以 EtOAc 稀釋, 以 H_2O 洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 濃縮, 及藉由 ISCO 純化 (0-10% EtOAc/ 己烷), 獲得黃色油。MS $[\text{M}+1]$: 227.1。



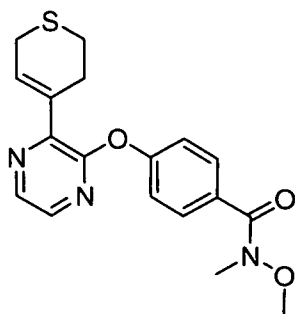
步驟 3: 4-羥基-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺

在 24 小時內, 將 4-羥苯甲酸 (20.29 克, 147 毫莫耳)、N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽 (21.49 克, 220 毫莫耳)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (77 毫升, 441 毫莫耳)、hobt (22.50 克, 147 毫莫耳) 及 EDC (33.8 克, 176 毫莫耳) 在 DMF (100 毫升) 中之混合物, 於室溫下攪拌。添加 H_2O , 以醚萃取 (3x), 以 MgSO_4 脫水乾燥, 濃縮, 及藉由 ISCO 純化 (40% EtOAc/ 己烷), 獲得標題化合物。MS $[\text{M}+1]$: 182.1。



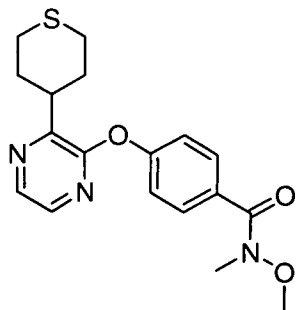
步驟 4: 4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺

在 18 小時內, 將 4-羥基-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (6.50 克, 35.9 毫莫耳)、2,3-二氯吡啶 (6.95 克, 46.6 毫莫耳) 及碳酸鉀 (12.40 克, 90 毫莫耳) 在乙腈 (70 毫升) 中之混合物, 於回流下加熱。使反應混合物冷卻, 濃縮, 溶於 H_2O 中, 以 EtOAc 萃取, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 濃縮, 及藉由 ISCO 純化 (50% EtOAc/ 己烷), 獲得標題化合物。MS $[\text{M}+1]$: 294.1。



步驟 5：4-(3-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)吡啶-2-基氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺

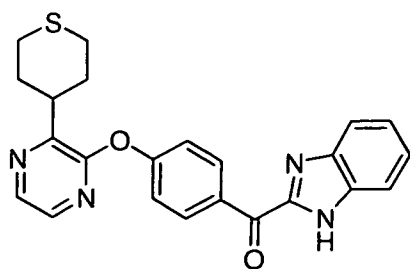
在 4 小時內，將 4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (1.4 克，4.77 毫莫耳)、2-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園 (1.132 克，5.01 毫莫耳)、碳酸鉀 (1.976 克，14.30 毫莫耳) 及雙(三-第三-丁基膦)鉀 (0) (0.244 克，0.477 毫莫耳) 在對-二氧陸園/ H_2O (10:1，11 毫升) 中之混合物加熱至 $120^{\circ}C$ ，冷卻，溶於 H_2O 中，以 EtOAc 萃取 (3x)，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，濃縮，及藉由 ISCO 純化 (50% EtOAc/己烷)，獲得標題化合物。MS $[M+1]$: 358.1。



步驟 6：N-甲氧基-N-甲基-4-(3-(四氫-2H-硫代吡喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯甲醯胺

在 72 小時內，使 4-(3-(3,6-二氫-2H-硫代吡喃-4-基)吡啶-2-基氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (0.500 克，1.399 毫莫耳) 在 MeOH (10 毫升) 中之溶液，於室溫下，在 10% Pd/C (0.200 毫克) 中氫化。濾出固體，並使濾液濃縮，及藉由 ISCO 純化 (3%

MeOH/DCM)，而得標題化合物。MS [M+1]：360.1。



步驟 7: 1H-苯并 [D]咪唑 -2-基 (4-(3-(四氫 -2H-硫代吡喃 -4-基)吡啶 -2-基氧基)苯基)甲酮

將 1H-苯并 [d]咪唑 (0.039 克，0.334 毫莫耳)、三異丙氧基甲烷 (0.529 克，2.78 毫莫耳)、苯磺酸 (2.200 毫克，0.014 毫莫耳) 在甲苯 (5 毫升) 中之混合物，於回流下加熱 3 小時。使混合物冷卻，以二異丙基胺 (0.1 毫升) 中和，濃縮至乾涸，並以 1 毫升 THF 稀釋。將上述溶液添加至 N-甲氧基-N-甲基-4-(3-(四氫-2H-硫代吡喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯甲醯胺 (0.100 克，0.278 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之經攪拌混合物內。使所形成之混合物冷卻至 0°C，並逐滴添加 LDA (0.167 毫升，0.334 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，以飽和 NH₄Cl 使反應淬滅，以 EtOAc 萃取 (3x)，以 MgSO₄ 脫水乾燥，濃縮，及藉由 ISCO 純化 (0-5% MeOH/DCM)，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：416.1 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

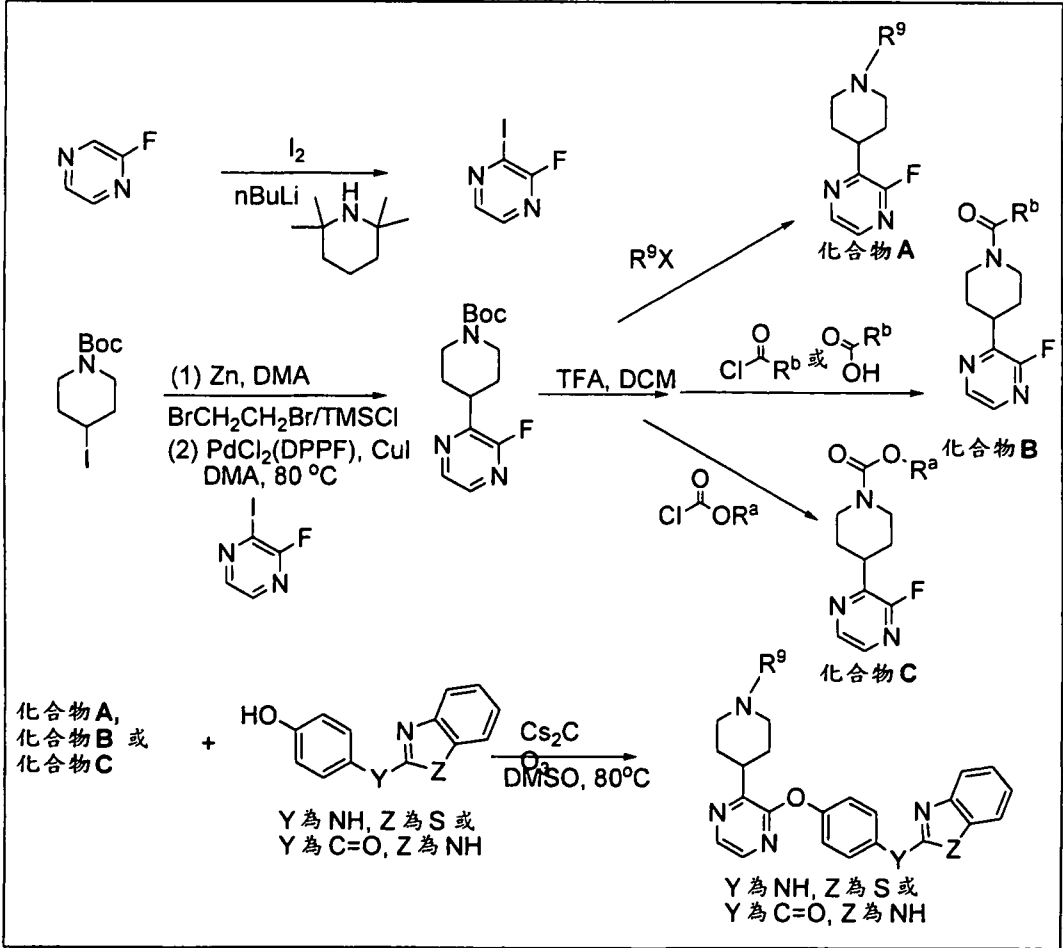
表 (IXA)：實例 223 係於下方表列出：

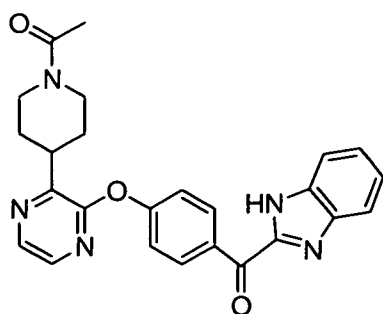
實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC 名稱	MS
223		+++++	N-(4-(3-環戊基吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	389

表 (IXB)：實例 223 之製備係於下方表列出：

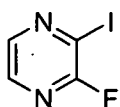
實例 #	合成圖式	與主要途徑相同與否之情況	試劑差異
223	30	120°C	

圖式 34



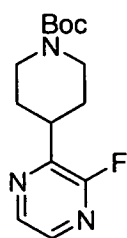


實例 224：1-(4-(3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟 1. 2-氟基-3-碘基吡啶

將丁基鋰溶液(2.5M，在己烷中，881 毫升，2.01 莫耳)與 1.5 升無水 THF 加入經火焰乾燥過之 5.0 升圓底燒瓶中。使燒瓶冷卻至 -50°C ，並逐滴添加 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶(312.0 毫升，2.20 莫耳)。使反應混合物溫熱至 0°C ，無需取出冷浴，且在該溫度下保持 20 分鐘。然後，使反應物冷卻至 -78°C ，並逐滴添加 150 毫升 THF 中之 2-氟基吡啶(180 克，1.84 莫耳)。使混合物在 -78°C 下保持 5 分鐘。逐滴添加 500 毫升 THF 中之碘(464 克，1.84 莫耳)，且使反應混合物在 -78°C 下保持 1 小時。於 -78°C 下，藉由添加 250 毫升濃 HCl、250 毫升 MeOH 及 250 毫升 THF 使反應淬滅。接著移除冷浴，及添加亞硫酸氫鈉水溶液，以除去微量未反應之碘。蒸發溶劑，並殘留物以水稀釋，且調整至 pH 8。將混合物以醋酸乙酯(3 x 1.5 升)萃取。使合併之醋酸乙酯層以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化(矽膠：100-200 網目，溶劑：10% EtOAc/己烷)，而得標題化合物，為白色固體。

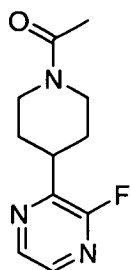


步驟 2：4-(3-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

於經烘箱乾燥過之 25 毫升圓底燒瓶中，裝填無水 DMA (1 毫升)、鋅粉 (0.430 克，6.58 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌，同時，慢慢添加氯基三甲基矽烷 (0.07 毫升，0.553 毫莫耳) 與 1,2-二溴乙烷 (0.05 毫升，0.580 毫莫耳) 之混合物。使所形成之漿液熟成 15 分鐘。將正-boc-4-碘-六氫吡啶 (1.65 克，5.30 毫莫耳) 在 DMA (2.6 毫升) 中之溶液慢慢添加至上述混合物中。伴隨著逐漸添加碘化物，鋅漿液係以放熱方式反應。於攪拌 30 分鐘後，使所形成之乳白色溶液冷卻至室溫，並直接使用於下一步驟。

在經烘箱乾燥過之燒瓶中，裝填 2-氟基-3-碘基吡啶 (0.829 克，3.70 毫莫耳)、與二氯甲烷之 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯化鈹(ii)複合物 (0.091 克，0.111 毫莫耳)、碘化銅(i) (0.042 克，0.222 毫莫耳) 及 DMA (3 毫升)。使所形成之混合物以交替之真空/氮滌氣而脫氣。將得自前一步驟之 (1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基)碘化鋅(II) (1.951 克，5.18 毫莫耳) 溶液過濾至混合物中。使其再一次脫氣，然後加熱至 80°C，並攪拌 16 小時。於冷卻至室溫後，將反應混合物以甲基第三-丁基醚 (13 毫升) 與 1N NH₄Cl (13 毫升) 處理。使有機層於 EtOAc 與 1N NH₄Cl 之間作分液處理。並以 EtOAc 逆萃取 (2x) 水層。將合併之有機層以水、鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，

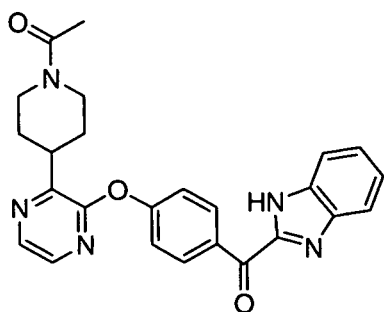
及濃縮。使粗製物質經過 Redi-Sep 預填充矽膠管柱(40 克)層析，以 0% 至 20% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，以提供 4-(3-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為橘色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 226.0 (M-56)。



步驟 3. 1-(4-(3-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

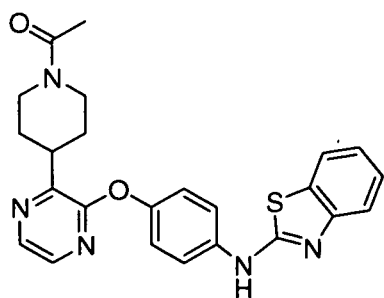
在已溶於 DCM (5 毫升) 中之 4-(3-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.658 克, 2.34 毫莫耳) 內，逐滴添加三氟醋酸 99% (1.39 毫升, 18.7 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。蒸發溶劑，並於殘留物中，添加 DCM，接著蒸發。重複此方法兩次。使殘留物再溶於 DCM 中，且以固體 NaHCO_3 處理。將混合物攪拌 1 小時，過濾，及濃縮。將橘色油直接使用於下列步驟。

在已溶於 DCM (5 毫升) 中之 2-氟基-3-(六氫吡啶-4-基)吡啶 (0.311 克, 1.716 毫莫耳) 內，添加三乙胺 (0.286 毫升, 2.06 毫莫耳)，然後為試藥級氯化乙醯 (0.134 毫升, 1.89 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，接著，於 DCM 與水之間作分液處理。以 DCM 萃取 (3x) 水層，並將合併之有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮，而得 1-(4-(3-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮，為黃色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 224.0 (M-56)。



步驟 4. 1-(4-(3-(4-(1H-苯并 [D]咪唑 -2-羰基)苯氧基)吡啶 -2-基)六氫吡啶 -1-基)乙酮

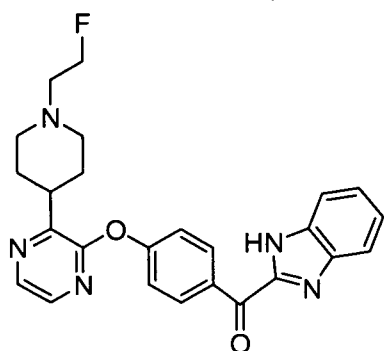
將 (1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-羥苯基)甲酮 (0.16 克， 0.67 毫莫耳)、 1-(4-(3-氟基吡啶 -2-基)六氫吡啶 -1-基)乙酮 (0.1 克， 0.45 毫莫耳) 及碳酸鉍 (0.22 克， 0.67 毫莫耳) 在 DMSO (1.5 毫升) 中之混合物， 於 80°C 下加熱 20 小時。 於冷卻至室溫後， 使反應混合物於 EtOAc 與鹽水之間作分液處理。 將水層以 EtOAc 逆萃取 (2x)， 並使合併之有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄)， 及濃縮。 使粗製物質藉由經過 Redi-Sep 預填充矽膠管柱 (40 克) 層析而純化， 以 0% 至 100% EtOAc 在己烷中之梯度液， 接著以 EtOAc 中之 5% MeOH 溶離， 以提供 1-(4-(3-(4-(1H-苯并 [d]咪唑 -2-羰基)苯氧基)吡啶 -2-基)六氫吡啶 -1-基)乙酮， 為灰白色固體。 MS (ESI, 正離子) m/z: 442.1 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。



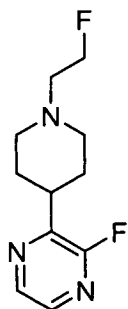
實例 225: 1-(4-(3-(4-(苯并 [D]噻唑 -2-基胺基)苯氧基)吡啶 -2-基)六氫吡啶 -1-基)乙酮

將 4-(苯并 [d]噻唑 -2-基胺基)酚 (91 毫克， 0.38 毫莫耳)、 1-(4-(3-

氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮(56毫克, 0.25毫莫耳)及碳酸鉍(123毫克, 0.38毫莫耳)在DMSO (0.85毫升)中之混合物, 於80°C下加熱16小時。於冷卻至室溫後, 使反應混合物於EtOAc與鹽水之間作分液處理。將水層以EtOAc逆萃取(2x), 且使合併之有機層脫水乾燥(Na_2SO_4), 及濃縮。使粗製物質藉由經過Redi-Sep預填充矽膠管柱(40克)層析而純化, 以0%至100% EtOAc在己烷中之梯度液, 然後以EtOAc中之3% MeOH溶離, 接著為逆相製備型HPLC, 使用Germini C18 5 μM 管柱, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 中之0.1% TFA, 梯度液10%至100%, 歷經15分鐘, 然後以Si碳酸酯樹脂中和, 以提供1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基), 為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 445.9 ($\text{M}+1$). IC_{50} (μM) +++++。



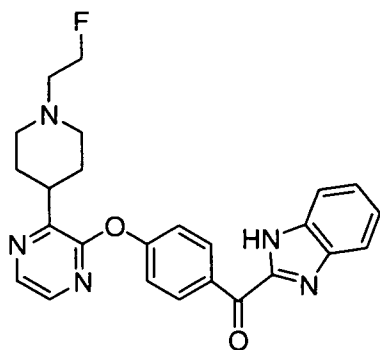
實例 226: (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(1-(2-氟基乙基)六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮



步驟 1. 2-氟基-3-(1-(2-氟基乙基)六氫吡啶-4-基)吡啶

於含有 2-氟基-3-(六氫吡啶-4-基)吡啶 2,2,2-三氟醋酸鹽 (0.2 克, 0.68 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.12 毫升, 1.5 毫莫耳) 之玻璃微波小玻璃瓶中, 添加甲苯磺酸 2-氟基乙酯 (0.22 毫升, 1.0 毫莫耳) 與乙腈 (2.5 毫升)。將反應混合物攪拌, 並在 Discover® 型微波反應器 (CEM, Matthews, NC) 中於 120°C 下加熱 10 分鐘 (300 瓦特, Powermax 特徵性功能開啟), 然後在相同溫度下另外 10 分鐘。LCMS 顯示所要之產物形成 104960-15-1。

使反應混合物於 EtOAc 與水之間作分液處理。將水層以 EtOAc 逆萃取 (3x), 並以鹽水洗滌合併之有機層, 脫水乾燥 (Na₂SO₄), 且濃縮, 及直接使用於下列步驟。

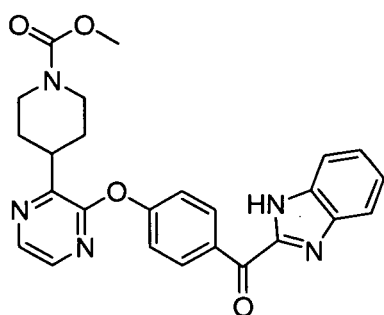


步驟 2. (1H-苯并 [D]咪唑 -2-基)(4-(3-(1-(2-氟基乙基)六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮

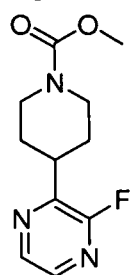
將 (1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-羥苯基)甲酮 (78 毫克, 0.326 毫莫耳)、2-氟基-3-(1-(2-氟基乙基)六氫吡啶-4-基)吡啶 (37 毫克, 0.163 毫莫耳) 及碳酸鉀 (106 毫克, 0.326 毫莫耳) 在 DMSO (0.5 毫升) 中之混合物, 於 80°C 下加熱 20 小時。使反應混合物於 EtOAc 與鹽水之間作分液處理。將水層以 EtOAc 逆萃取 (3x), 並使合併之有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄), 及濃縮。使粗製物質藉由經過 Redi-Sep 預填充矽膠管柱 (40 克) 層析而純化, 以 0%

至 100% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，接著為逆相製備型 HPLC，使用 Phenomenex Gemini 管柱，10 微米，C18，110 Å，150 x 30 毫米，CH₃CN/H₂O 中之 0.1% TFA，梯度液 5% 至 95%，歷經 15 分鐘，然後為中和作用，以提供 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(1-(2-氟基乙基)六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 446.1 (M+1). IC₅₀ (uM)

+++++。



實例 227：4-(3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯

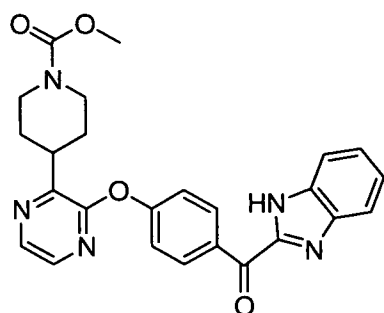


步驟 1. 4-(3-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯

在已溶於 DCM (2.5 毫升) 中之 2-氟基-3-(六氫吡啶-4-基)吡啶 2,2,2-三氟醋酸鹽 (0.2 克，0.68 毫莫耳) 內，添加三乙胺 (0.24 毫升，1.7 毫莫耳) 與氯甲酸甲酯 (63 微升，0.81 毫莫耳)。將反應混合物在室溫及 N₂ 下攪拌 2 小時。

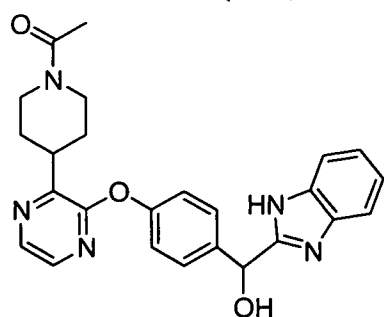
使反應混合物於飽和 NaHCO₃ 與 DCM 之間作分液處理。將水層以 DCM 逆萃取 (3x)，並以鹽水洗滌合併之 DCM 層，脫水

乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮，而得 4-(3-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯，為橘色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 240.1 (M+1)。



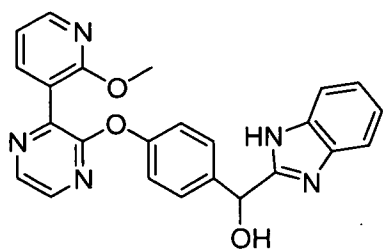
步驟 2. 4-(3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯

將 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-羥苯基)甲酮 (112 毫克, 0.468 毫莫耳)、4-(3-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯 (56 毫克, 0.23 毫莫耳) 及碳酸鉍 (153 毫克, 0.468 毫莫耳) 在 DMSO (0.8 毫升) 中之混合物，於 80°C 下加熱 20 小時。使反應混合物於 EtOAc 與鹽水之間作分液處理。將水層以 EtOAc 逆萃取 (3x)，且使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。使粗製物質藉由經過 Redi-Sep 預填充矽膠管柱 (12 克) 層析而純化，以 0% 至 100% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，以提供 4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 458.1 (M+1). IC_{50} (μM) +++++。



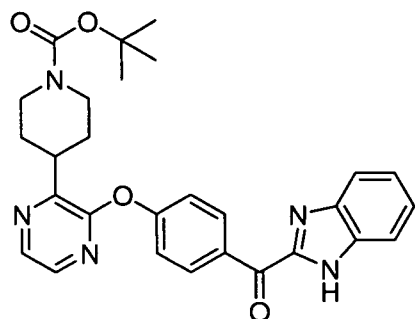
實例 228: 1-(4-(3-(4-((1H-苯并[D]咪唑-2-基)(羥基)甲基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

於 1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮(100 毫克, 0.23 毫莫耳)在 THF (4.5 毫升)中之溶液內, 添加氫氧化鈣, 20 重量% Pd (乾重為基準)於碳上, 經潤濕, degussa 型 e101 ne/w (31.8 毫克, 0.045 毫莫耳)。將反應混合物在室溫及 1 大氣壓之 H_2 下攪拌 40 小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾, 並以 THF 洗滌。將濾液以混合物 1N NaOH 與鹽水洗滌。以 EtOAc 與 MeOH 萃取 (3x) 水層, 且使合併之有機物質脫水乾燥, 及濃縮。將粗製物質藉由逆相製備型 HPLC 純化, 使用 Phenomenex Gemini 管柱, 10 微米, C18, 110 Å, 150 x 30 毫米, CH_3CN/H_2O 中之 0.1% TFA, 梯度液 5% 至 95%, 歷經 15 分鐘, 接著為中和作用, 以提供 1-(4-(3-(4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)(羥基)甲基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮, 為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 444.0 (M+1). IC_{50} (uM) +++++。



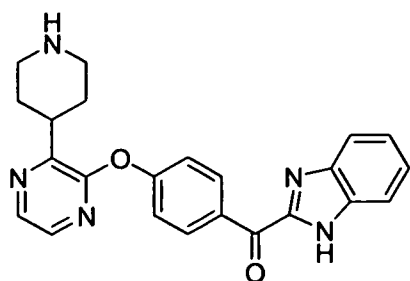
實例 229: (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲醇

如同先前實例, 以提供化合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 426.0 (M+1). IC_{50} (uM) +++++。



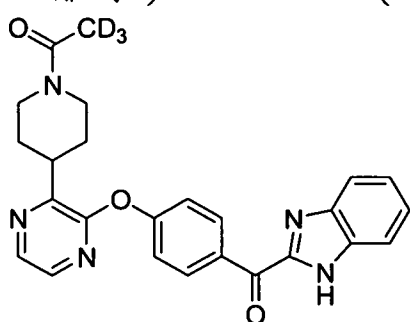
4

44



步驟 2. (1H-苯并 [D]咪唑 -2-基)(4-(3-(六 氫吡啶 -4-基)吡啶 -2-基 氧基)苯基)甲 酮

於含有 4-(3-(4-(1H-苯并 [d]咪唑 -2-羰基)苯氧基)吡啶 -2-基)六 氫吡啶 -1-羧酸第三 -丁酯 (230 毫克, 0.460 毫莫耳) 之燒瓶中, 添加氯仿 (5 毫升) 與 2,2,2-三 氟醋酸 (0.709 毫升, 9.21 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 18 小時。使溶液濃縮, 接著, 殘留三 氟醋酸藉由自甲苯 (5 毫升 x 2) 濃縮而共沸移除。經由溶於 MeOH 中, 且施加至 5 克 Bondesil-SCX 離子交換管柱, 使粗製鹽自由態鹼化。產物以 MeOH 中之 NH_3 (2.0M) 之溶離, 及含有產物之溶離份之濃縮, 獲得 (1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-(3-(六 氫吡啶 -4-基)吡啶 -2-基 氧基)苯基)甲 酮, 為褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 400.0 (M+1). IC_{50} (μM) +++++。



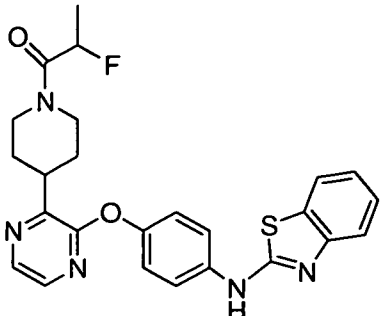
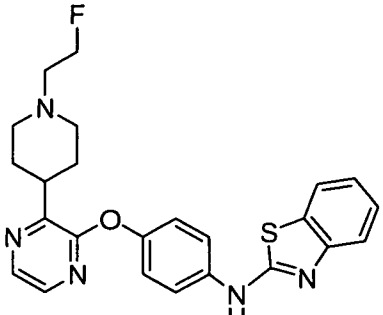
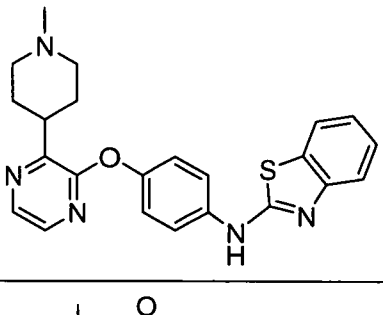
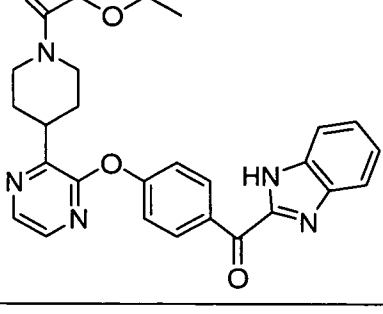
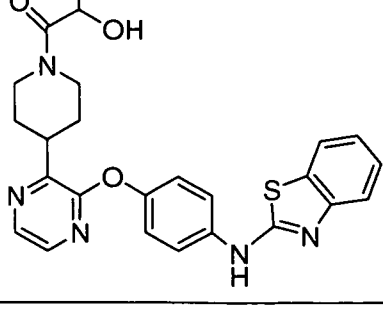
實例 231: 1-(4-(3-(4-(1H-苯并 [D]咪唑 -2-羰基)苯氧基)吡啶 -2-基)六 氫吡啶 -1-基)全 氘 乙 酮

於含有 (1H-苯并 [d]咪唑 -2-基)(4-(3-(六 氫吡啶 -4-基)吡啶 -2-基 氧基)苯基)甲 酮 (60 毫克, 0.150 毫莫耳) 之燒瓶中, 添加二 氯

甲烷(2 毫升)、三乙胺(0.021 毫升, 0.150 毫莫耳)、三氯醋酸(10.16 微升, 0.180 毫莫耳)及 HATU (57.1 毫克, 0.150 毫莫耳)。在攪拌 16 小時後, 使反應物濃縮, 並溶於最少 MeOH 中。使溶液藉由逆相製備型 HPLC 純化, 獲得 1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)全氟乙酮, 為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 445.1 (M+1). IC50 (uM) +++++。

表 (XA): 實例 232 至 248 係於下方表列出：

實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
232		+++++	1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-甲氧基乙酮	472
233		+++++	1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-甲氧基乙酮	476
234		+++++	1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮	474

實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
235		+++++	1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮	478.1
236		+++++	N-(4-(3-(1-(2-氟基乙基)六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	450.0
237		+++++	N-(4-(3-(1-甲基六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺	418.1
238		+++++	醋酸1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羧基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-1-酮基丙烷-2-基酯	514.1
239		+++++	1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-羥丙-1-酮	476.1

實例#	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
240		+++++	1-(3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-1-基)乙酮	428.1
241		+++++	1-(3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-1-基)乙酮	432.0
242		+++++	1-(4-(3-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	456.0
243		+++++	2-甲氧基-1-(4-(3-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	486.0
244		+++++	醋酸2-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-酮基乙酯	500.1



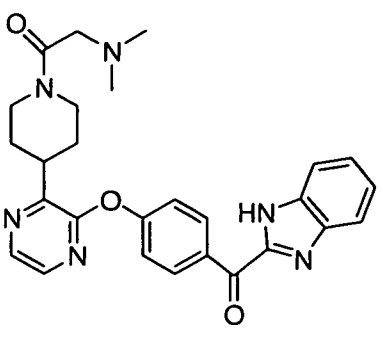
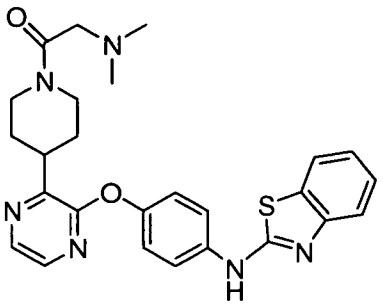
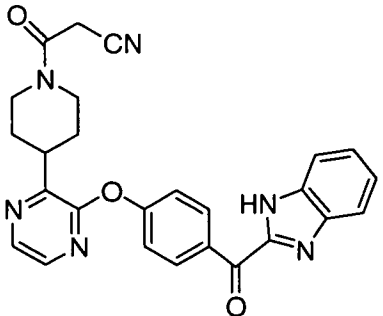
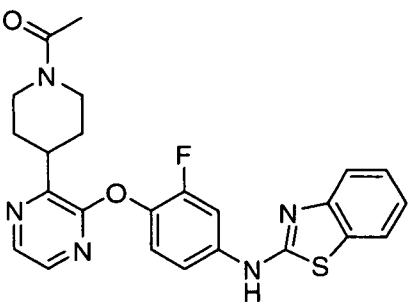
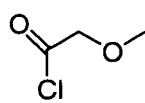
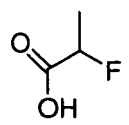
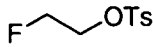
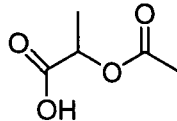
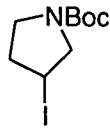
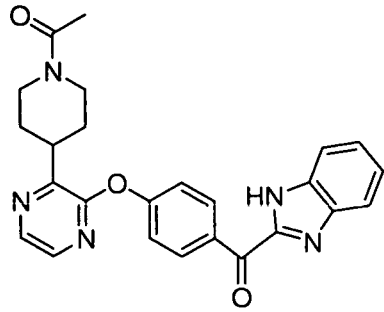
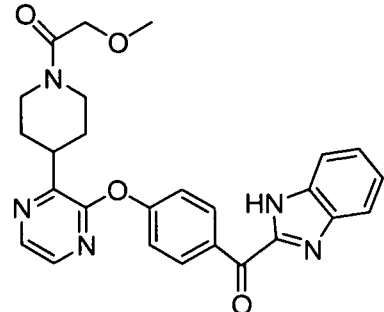
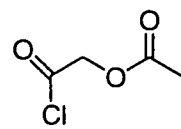
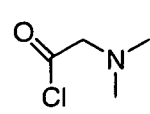
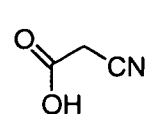
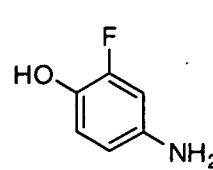
實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC名稱	MS
245		+++++	1-(4-(3-(4-(1H- 苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-(二甲胺基)乙酮	485.1
246		+++++	1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-(二甲胺基)乙酮	489.0
247		+++++	3-(4-(3-(4-(1H- 苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-3-酮基丙烷腈	467.1
248		+++++	1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)-2-氟基苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	464.4

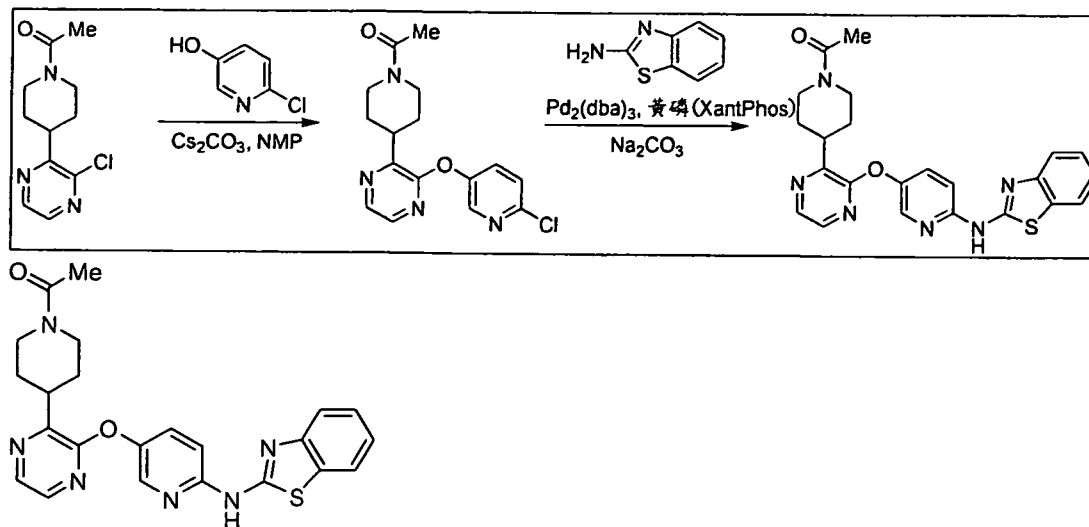
表 (XB)：實例 232 至 248 之製備係於下方表列出：

實例 #	合成圖式	與主要途徑相同與否之情況	試劑差異
232 與 233	33	相同	
234 與 235	33	六氟磷酸 O-(7-氮 苯并三唑-1-基)-n,n,n,n'-四甲基鏽 Et ₃ N	

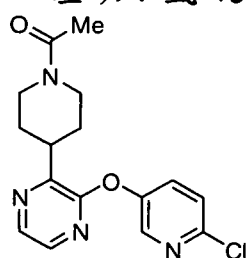
實例 #	合成圖式	與主要途徑相同 與否之情況	試劑差異
236	33	$\text{Cs}_2\text{CO}_3, \text{CH}_3\text{CN}$ 微波, 120°C	
237	33	$\text{AcOH}, \text{NaBH}(\text{OAc})_3$	HCHO
238 與 239	33	六氟磷酸 O-(7-氮 苯并三唑-1-基)- n,n',n',n'-四甲基鏽 Et_3N	
240 與 241	33	相同	
242	4	相同	
243	4	相同	
244	33	相同	
245 與 246	33	相同	
247	33	六氟磷酸 O-(7-氮 苯并三唑-1-基)- n,n',n',n'-四甲基鏽 Et_3N	
248	5, 33	將反應物加熱至 150°C (圖式 5)。 將反應物加熱至 140°C (圖式 32)。	



圖式 35



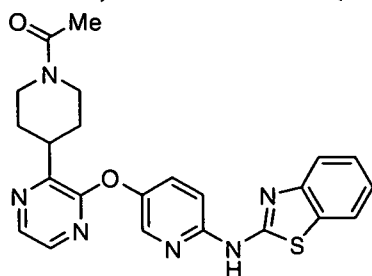
實例 249. 1-(4-(3-(6-(苯并[D]噻唑-2-基氨基)吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟 1. 1-(4-(3-(6-氯基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

於碳酸鉍 (0.505 克，1.55 毫莫耳)、1-(4-(3-氯基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 (0.129 克，0.538 毫莫耳) 及 6-氯基吡啶-3-醇 (0.140 克，1.08 毫莫耳) 之混合物中，添加 NMP (2 毫升)。使反應混合物脫氣，並加熱至 130°C，歷經 2 小時。以 EtOAc 稀釋反應混合物。將有機相以水 (1x)、鹽水 (1x) 洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。於矽膠上藉急驟式管柱層析純化 (50% 至 100% EtOAc (10% MeOH) 在己烷中)，獲得 1-(4-(3-(6-氯基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮，為無色油，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。MS (ESI, 正

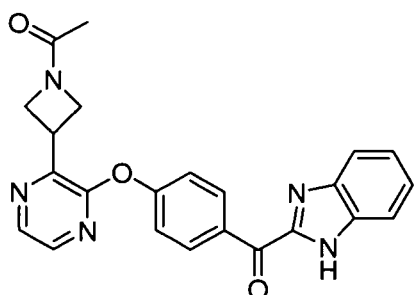
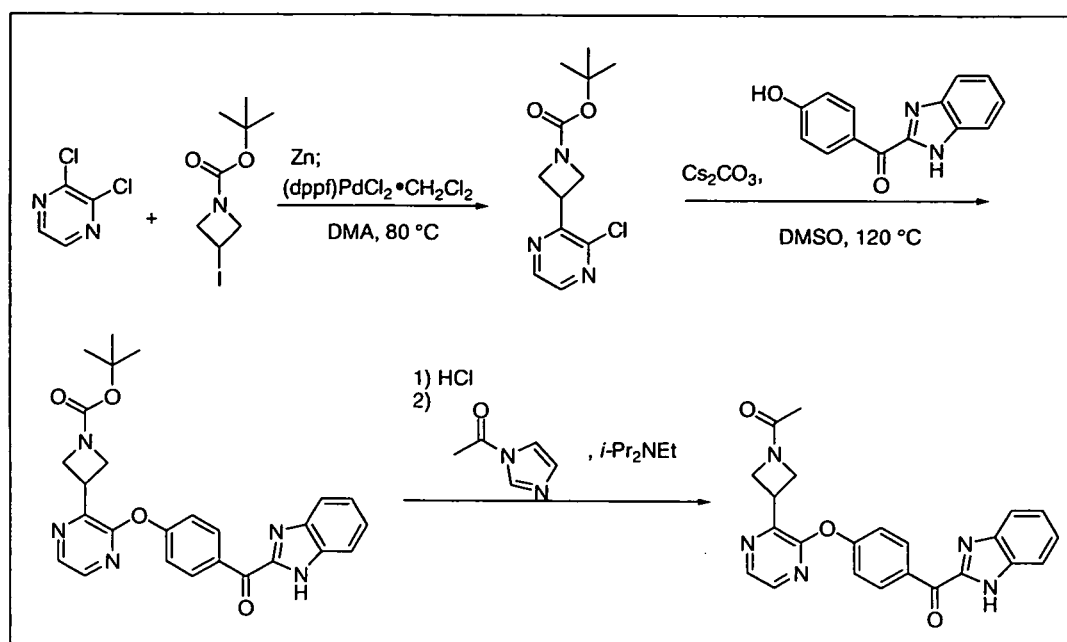
離子) m/z : 333.2 (M+1)。



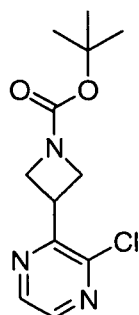
步驟 2. 1-(4-(3-(6-(苯并 [D]噻唑 -2-基氨基)吡啶 -3-基氧基)吡啶 -2-基)六氫吡啶 -1-基)乙酮

於參(二苯亞甲基丙酮)二鉀(0) (0.021 克, 0.023 毫莫耳)、 Na_2CO_3 (0.081 克, 0.76 毫莫耳)、9,9-二甲基-9H-二苯并呖喃-4,5-二基)雙(二苯膦) (0.040 克, 0.069 毫莫耳)、苯并[d]噻唑-2-胺 (0.110 克, 0.732 毫莫耳)及 1-(4-(3-(6-氯基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 (0.182 克, 0.547 毫莫耳)之混合物中, 添加 PhMe (3 毫升)。使反應混合物脫氣, 並加熱至 100°C , 歷經 40 小時。將反應混合物以 EtOAc 稀釋, 且將有機相以水 (1x)、鹽水 (1x) 洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。於矽膠上藉急驟式管柱層析純化 (10% 至 80% EtOAc (10% MeOH) 在己烷中), 獲得 1-(4-(3-(6-(苯并 [d]噻唑 -2-基氨基)吡啶 -3-基氧基)吡啶 -2-基)六氫吡啶 -1-基)乙酮, 為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 447.2 (M+1). IC_{50} (μM) ++。

圖式 36



實例 250：1-(3-(3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-
一氮四環-1-基)乙酮

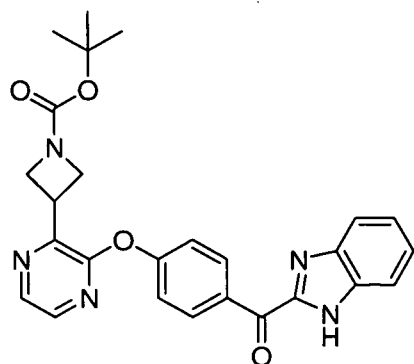


步驟 1. 3-(3-氯基吡啶-2-基)-一氮四環-1-羧酸第三-丁酯

於具有鋅粉(217 毫克，3.31 毫莫耳)與 N,N-二甲基乙醯胺(2 毫升)之經火焰乾燥過之 25 毫升燒瓶中，添加氯基三甲基矽烷(33.5 微升，0.265 毫莫耳)與 1,2-二溴乙烷(22.83 微升，0.265 毫莫耳)。將所形成之漿液攪拌 15 分鐘，接著，將 3-碘基一

氮四園-1-羧酸第三-丁酯(753毫克，2.66毫莫耳)添加至上述混合物中(溫和放熱)。將此懸浮液在室溫下攪拌30分鐘。

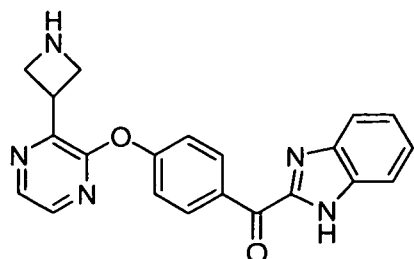
將鋅溶液經由注射器添加至2,3-二氯吡啶(277毫克，1.862毫莫耳)、(dppf)PdCl₂-CH₂Cl₂(65.2毫克，0.080毫莫耳)及碘化銅(I)(30.4毫克，0.160毫莫耳)在N,N-二甲基乙醯胺(1.0毫升)中之溶液內，使其以N₂脫氣(3x)。將溶液加熱至80℃，並攪拌1小時。以NH₄Cl(10毫升)使反應淬滅，且以EtOAc(3 x 10毫升)萃取。使合併之有機溶離份脫水乾燥(MgSO₄)，濃縮，及藉由ISCO純化(40克SiO₂，10-100% EtOAc/己烷)，獲得3-(3-氯基吡啶-2-基)-一氮四園-1-羧酸第三-丁酯(262毫克，0.971毫莫耳，36.5%產率)，為透明無色油。



步驟2. 3-(3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-一氮四園-1-羧酸第三-丁酯

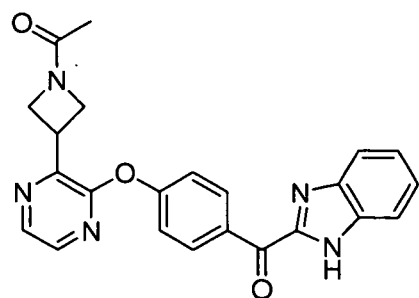
於具有3-(3-氯基吡啶-2-基)-一氮四園-1-羧酸第三-丁酯(100毫克，0.371毫莫耳)、(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-羥苯基)甲酮(265毫克，1.112毫莫耳)及碳酸鉍(362毫克，1.112毫莫耳)之小玻璃瓶中，在N₂下，添加DMSO(1.0毫升)。將反應物於油浴中加熱至120℃，歷經1小時。使反應物冷卻至室溫，添加至H₂O(5毫升)中，並以EtOAc(3 x 5毫升)萃取。使合併之有機層脫

水乾燥 (MgSO_4)，及濃縮，而得 3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-氮四環-1-羧酸第三-丁酯 (175 毫克)，為黃色油，使其繼續進行至下一步驟無需純化。



步驟 3. (4-(3-(1-氮四環-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(1H-苯并[D]咪唑-2-基)甲酮

於 3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-氮四環-1-羧酸第三-丁酯 (175 毫克，0.371 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1 毫升) 中之溶液內，添加 2,2,2-三氟醋酸 (1.0 毫升)。將反應物在室溫下攪拌 1 小時。使溶液濃縮，並添加 CH_2Cl_2 (5 毫升) 與飽和 NaHCO_3 (0.5 毫升)。添加 MgSO_4 ，以移除水，且過濾溶液，及濃縮，而得粗製胺，為深綠色油，使其繼續進行至下一步驟無需純化 (註：在萃取期間，猛然析出不溶性固體，稍後，其係經確認為所要之粗製胺產物，其係節制性地可溶於 CH_2Cl_2 中，但可溶於 THF 中。使得自萃取之不溶性固體溶於 THF 中，脫水乾燥 (MgSO_4)，濃縮，且與得自水溶液萃取之物質合併，及繼續進行至下一步驟。

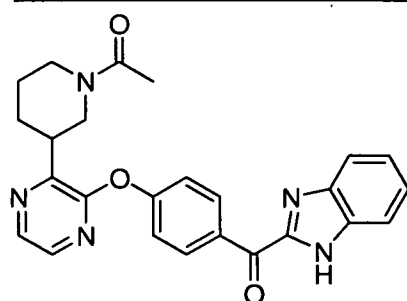
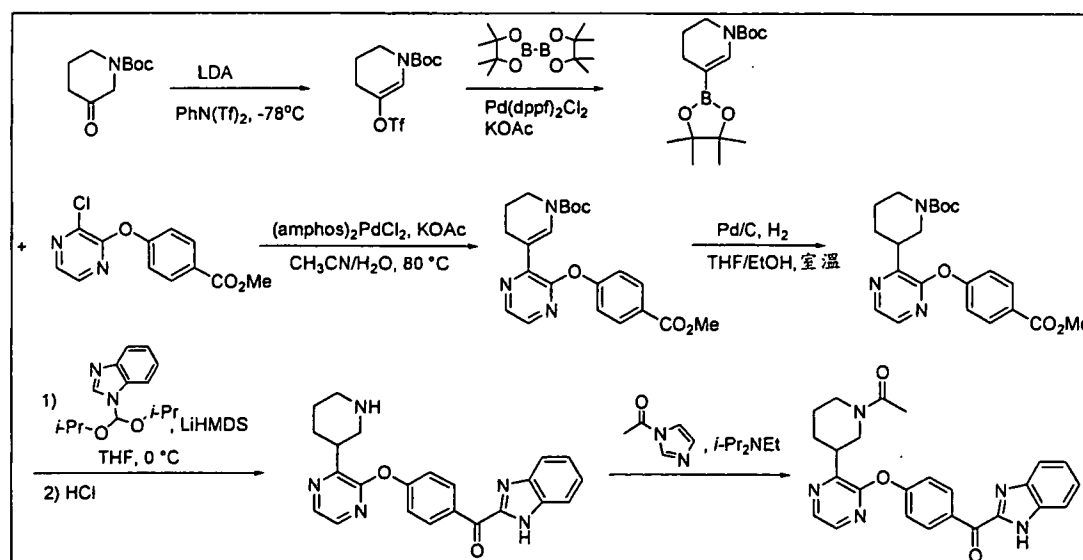


步驟 4. 1-(3-(3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-氮四環-1-羧酸第三-丁酯)

氮四園-1-基)乙酮

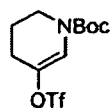
於(4-(3-(一氮四園-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲酮在DMF中之溶液(1.0毫升)內，添加三乙胺(104微升，0.743毫莫耳)與1-(1H-咪唑-1-基)乙酮(60.0毫克，0.545毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌7小時。將反應混合物添加至飽和NaHCO₃(5毫升)中，並以EtOAc (3 x 5毫升)萃取。將合併之有機層以水(5毫升)、飽和NaCl (5毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及濃縮。藉RPHPLC純化，獲得1-(3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-一氮四園-1-基)乙酮(55.4毫克，36.0%，歷經3個步驟)，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 414.0 (M+1)。IC₅₀ (uM) +++++。

圖式 37



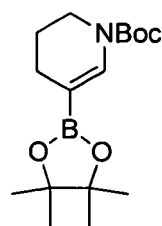
實例 251：1-(3-(3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-一氮四園-1-基)乙酮

六氫吡啶-1-基)乙酮



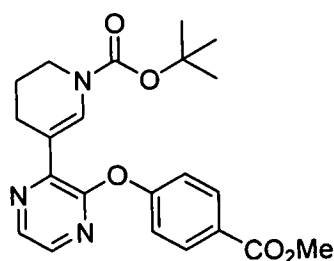
步驟 1. 第三-丁基 5-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯

於二異丙基胺(5.2 毫升，36.8 毫莫耳)在 THF (60 毫升)中之 -78°C 溶液內，逐滴添加丁基鋰(13.25 毫升，33.1 毫莫耳)。在添加完成後，將反應物於 -78°C 下攪拌 30 分鐘，接著，逐滴添加第三-丁基 3-氧基六氫吡啶-1-羧酸酯(6.0 克，30.1 毫莫耳)在 THF (10 毫升)中之溶液。於另外 20 分鐘後，將 N-(4-氯基吡啶-2-基)-1,1,1-三氟-N-(三氟甲基磺醯基)甲烷磺醯胺(13.2 克，33.6 毫莫耳)在 THF (15 毫升)中之溶液逐滴添加至反應物中。使溶液慢慢溫熱至室溫。16 小時後，以飽和 NH₄Cl 使反應淬滅，並以水(20 毫升)稀釋。使水溶液鹼化，且以 EtOAc (4 X 30 毫升)萃取。將合併之有機物質以鹽水洗滌，及在真空中濃縮。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，並經過 Redi-Sep® 預填充矽膠管柱(40 克)層析，以己烷中之 0% 至 70% EtOAc 溶離，以提供第三-丁基 5-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯，為油。[M+1] = 274.0。



步驟 2. 第三-丁基 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯

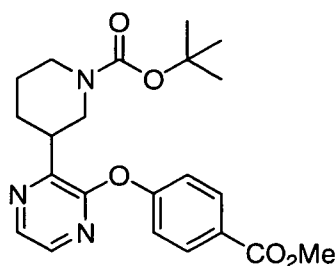
於第三-丁基 5-(((三氟甲基)磺基)氧基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(12.58 克, 38.0 毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(10.48 克, 43.7 毫莫耳)、醋酸鉀(11.18 克, 114 毫莫耳)及二氧陸園(200 毫升)之溶液中, 添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵二氯鈹(ii)二氯甲烷複合物(930 毫克, 1.139 毫莫耳)。將混合物以氮滌氣, 接著加熱至 80°C。20 小時後, 使反應物冷卻至室溫。將混合物以 100 毫升水稀釋且以 3×100 毫升 EtOAc 後萃取, 並以 100 毫升鹽水洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使粗產物吸附至矽膠充填柱上, 且經過 Redi-Sep® 預填充矽膠管柱(40 克)層析, 以己烷中之 0% 至 40% EtOAc 溶離, 以提供第三-丁基 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯, 為油。[M+1] = 332.1。



步驟 3. 5-(3-(4-(甲氧羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯

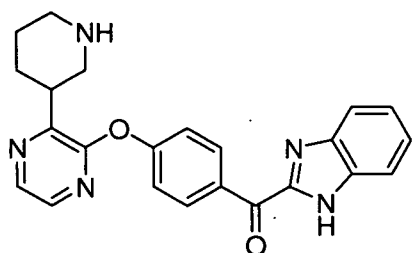
於(amphos)₂PdCl₂(0.145 克, 0.205 毫莫耳)、醋酸鉀(1.045 克, 10.65 毫莫耳)、4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯甲酸甲酯(1.084 克, 4.10 毫莫耳)及 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯(1.900 克, 6.14 毫莫耳)之混合物中, 在 N₂ 下, 添加 MeCN (7.0 毫升)與經 Ar 脫氣之水(0.70 毫升)。使反應混合物以 Ar 脫氣(10 分鐘), 接著加熱至 80°C, 歷經

20 小時。將反應混合物以 H_2O (20 毫升) 稀釋，並以 EtOAc (2 x 10 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及濃縮。藉由 ISCO 純化 (120 克 SiO_2 ，10-100% EtOAc/ 己烷)，獲得 5-(3-(4-(甲氧羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯，為黃色油。



步驟 4. 3-(3-(4-(甲氧羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

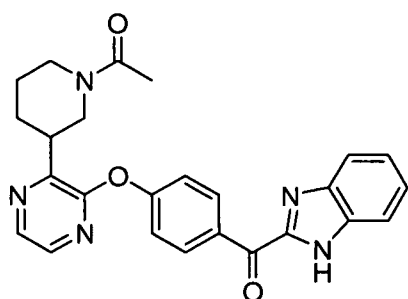
於含有 5-(3-(4-(甲氧羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯 (900 毫克，2.187 毫莫耳) 與鈀/碳 (233 毫克，0.219 毫莫耳) (10 重量%) 之 rb 燒瓶中，在 N_2 下，添加 THF (5.5 毫升) 與 EtOH (5.5 毫升)。將燒瓶以 H_2 滌氣 (3x)，然後於 H_2 及室溫下攪拌 3 小時。使反應物經過矽藻土過濾，並將濾餅以 EtOAc (2 x 10 毫升) 洗滌。使合併之濾液濃縮，且使殘留物藉由 ISCO 純化 (12 克 SiO_2 ，0-50% EtOAc/ 己烷)，獲得 3-(3-(4-(甲氧羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為褐色固體。



步驟 5. (1H-苯并[D]咪唑-2-基)(4-(3-(六氫吡啶-3-基)吡啶-2-基氧

基)苯基)甲酮

於 1-(二異丙氧基甲基)-1H-苯并[d]咪唑 (306 毫克, 1.233 毫莫耳) 在 THF (5 毫升) 中之溶液內, 在 0°C 下, 添加 LiHMDS (1.233 毫升, 1.233 毫莫耳), 歷經 1 分鐘。將反應物攪拌 5 分鐘, 然後, 在 0°C 下, 將 6.5 毫升溶液 (0.5 理論當量之鋰苯并咪唑) 之 1 毫升添加至 3-(3-(4-(甲氧羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (170 毫克, 0.411 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之溶液內。將反應物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。LCMS 顯示 59% 轉化率。添加另外 1 毫升鋰苯并咪唑溶液 (0.5 當量), 且將反應物在 0°C 下攪拌 5 分鐘。以 HCl (2 毫升, 4M, 在 1,4-二氧陸園中) 使反應淬滅, 添加 MeOH, 並使反應物溫熱至室溫, 且攪拌 2 小時, 使反應物濃縮, 而得粗製胺鹽酸鹽, 將其取至下一步驟, 無需純化。

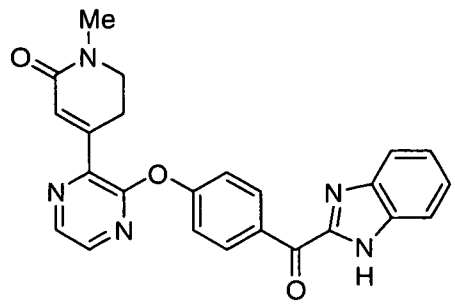
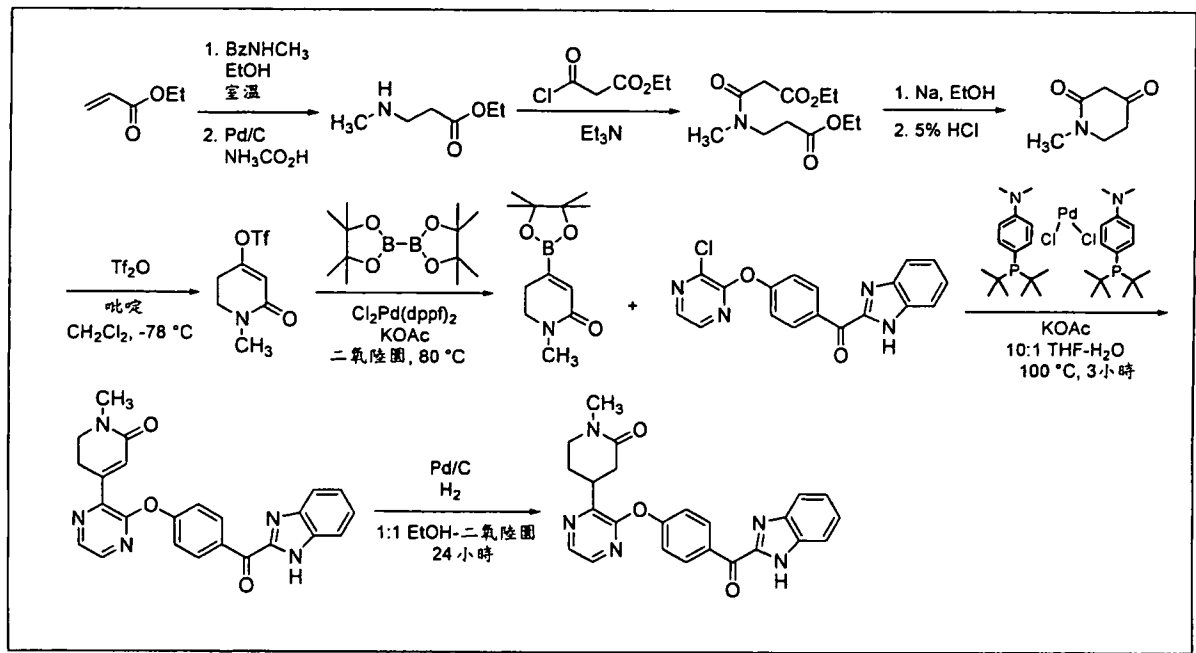


步驟 6. 1-(3-(3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 2,2,2-三氟醋酸鹽

於 DMF 中之粗製胺 (1.0 毫升) 內, 添加 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (0.280 毫升, 1.643 毫莫耳) 與 1-(1H-咪唑-1-基)乙酮 (56.5 毫克, 0.513 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 5 小時。將反應混合物添加至飽和 NaHCO₃ (5 毫升) 中, 並以 EtOAc (3 x 5 毫升) 萃取。將合併之有機層以水 (5 毫升)、飽和 NaCl (5 毫升) 洗

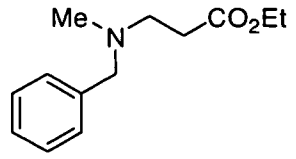
滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及濃縮，而得粗產物。藉 RPHPLC 純化，獲得 1-(3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 2,2,2-三氟醋酸鹽 (9 毫克，0.016 毫莫耳，3.95% 產率)，為對掌異構物之外消旋混合物。MS (ESI, 正離子) m/z: 442.1 (M+1). IC₅₀ (uM) +++++。

圖式 38



實例 252: 4-(3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-

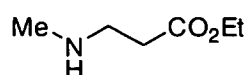
甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮



步驟 1. 3-(苄基(甲基)胺基)丙酸乙酯

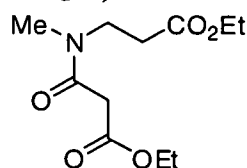
將丙烯酸乙酯 (6.51 毫升，59.9 毫莫耳) 與 N-苄基甲胺 (8.48

毫升，65.9 毫莫耳) 在乙醇(33.3 毫升) 中之溶液，於室溫下攪拌 18 小時。將反應物以 EtOAc 稀釋，並以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。使有機層脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。急驟式管柱層析(10% 至 50% EtOAc/ 己烷)，提供 3-(苄基(甲基)胺基)丙酸乙酯，為無色油。 $[\text{M}+1] = 222.1$ 。



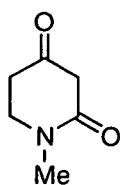
步驟 2. 3-(甲胺基)丙酸乙酯

於 3-(苄基(甲基)胺基)丙酸乙酯(3 克，13.56 毫莫耳) 在乙醇(67.8 毫升) 中溶液之內，添加鈀 10 重量 %/ 碳(0.3 克，0.282 毫莫耳)，並在室溫下氫化(雙壁氣瓶壓力) 3 小時。使反應混合物經由矽藻土墊過濾，且使濾液在真空中濃縮，獲得 3-(甲胺基)丙酸乙酯(1.12 克，63.0% 產率)，為淡金色黃色油。



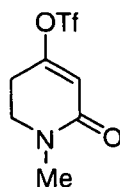
步驟 3. 3-((3-乙氧基-3-酮基丙基)(甲基)胺基)-3-酮基丙酸乙酯

使 3-(甲胺基)丙酸乙酯(1.12 克，8.54 毫莫耳) 與三乙胺(1.425 毫升，10.25 毫莫耳) 在二氯甲烷(42.7 毫升) 中之溶液於氫氣下冷卻至 0°C ，並添加氯化乙基丙二醯(1.182 毫升，9.39 毫莫耳)。使所形成之黃色溶液溫熱至室溫，且攪拌 1 小時。將反應物以 CH_2Cl_2 稀釋，並以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌；將水層以 CH_2Cl_2 逆萃取(1x)。使合併之有機萃液脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。急驟式管柱層析(10% 至 50% EtOAc/ 己烷)，獲得 3-((3-乙氧基-3-酮基丙基)(甲基)胺基)-3-酮基丙酸乙酯，為透明金色油。 $[\text{M}+1] = 246.2$ 。



步驟 4. 1-甲基六氫吡啶-2,4-二酮

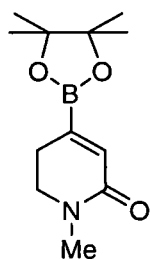
在氫氣下，於 50 毫升圓底燒瓶中，添加乙醇 (4 毫升)，接著為鈉 (0.121 克，5.25 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 15 分鐘，於此段期間內，添加 3-((3-乙氧基-3-酮基丙基)(甲基)胺基)-3-酮基丙酸乙酯 (1.17 克，4.77 毫莫耳) 在乙醇 (5 毫升) 中之溶液。將所形成之透明無色混合物在 80°C 下加熱 1 小時，於此段期間內，LC-MS 顯示反應完成，並完全轉化成所要之 1-甲基-2,4-二氧基六氫吡啶-3-羧酸乙酯中間物。於冷卻至室溫後，將反應物以 Et₂O 稀釋，造成白色沉澱物 (所要之產物) 之形成。經由過濾收集白色沉澱物，溶於 5% HCl 水溶液 (8 毫升) 中，且回流 1 小時。將已冷卻之混合物以 CH₂Cl₂ 萃取 (5x)，並使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。急驟式管柱層析 (20% EtOAc/ 己烷至 100% EtOAc)，獲得 1-甲基六氫吡啶-2,4-二酮，為黏稠乳白色油。[M+1] = 128.1。



步驟 5. 三氟甲烷磺酸 1-甲基-6-酮基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基酯

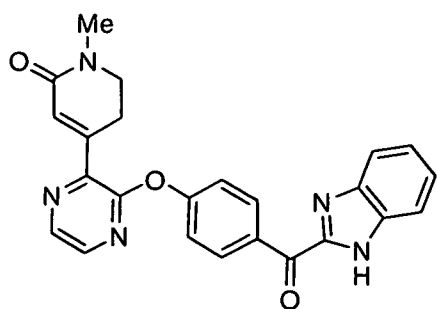
使 1-甲基六氫吡啶-2,4-二酮 (0.295 克，2.320 毫莫耳) 與吡啶 (0.378 毫升) 在二氯甲烷 (14.50 毫升) 中之溶液，於氫氣下冷卻至 -78°C，並添加三氟甲烷磺酸酐 (0.468 毫升，2.78 毫莫耳)。

於 -78°C 下攪拌 10 分鐘後，使反應物溫熱至 0°C ，且攪拌 1 小時。以飽和 NH_4Cl 水溶液使混合物淬滅，並以 CH_2Cl_2 萃取；將水層以 CH_2Cl_2 逆萃取 (2x)。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。於鹼性氧化鋁上之急驟式管柱層析 (10% 至 50% EtOAc /己烷)，獲得三氟甲烷磺酸 1-甲基-6-酮基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基酯，為無色油。 $[\text{M}+1] = 260.0$ 。



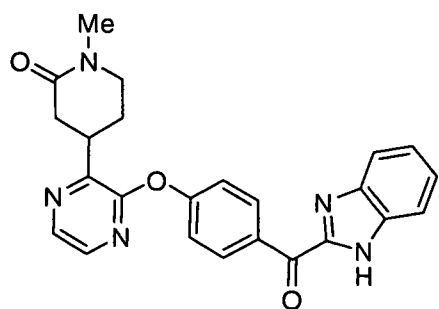
步驟 6. 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮

將三氟甲烷磺酸 1-甲基-6-酮基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基酯 (0.56 克，2.160 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼 (0.658 克，2.59 毫莫耳)、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈹 (0.141 克，0.173 毫莫耳)、醋酸鉀 (0.424 克，4.32 毫莫耳) 及 1,4-二氧陸圈 (7.2 毫升) 在密封管中合併，且在 80°C 下加熱 18 小時。將已冷卻之反應物以 CH_2Cl_2 稀釋，並以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌；將水層以 CH_2Cl_2 逆萃取 (1x)。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。急驟式管柱層析 (1% 至 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，提供 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮，為褐色固體。 $[\text{M}+1] = 156.1$ (對於二氫基硼烷)。



步驟 7. 4-(3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮

將 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮 (0.365 克, 1.539 毫莫耳)、(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮 (0.540 克, 1.539 毫莫耳)、雙(二-第三-丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (0.076 克, 0.108 毫莫耳)、醋酸鉀 (0.453 克, 4.62 毫莫耳) 及 9:1 二氧陸園-H₂O (7.5 毫升) 在密封管中合併, 且在 100°C 下加熱 3 小時。將已冷卻之反應物以 CH₂Cl₂ 稀釋, 並以水洗滌; 將水層以 CH₂Cl₂ 逆萃取 (1x)。合併有機萃液, 脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及在真空中濃縮。急驟式管柱層析 (1% 至 5% MeOH/CH₂Cl₂), 提供所要產物之粗製收取產物。進一步以 MeOH 研製, 獲得 4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮, 為黃色非晶質固體。[M+1] = 426.8. IC₅₀ (uM) ++++++。

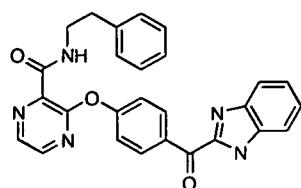
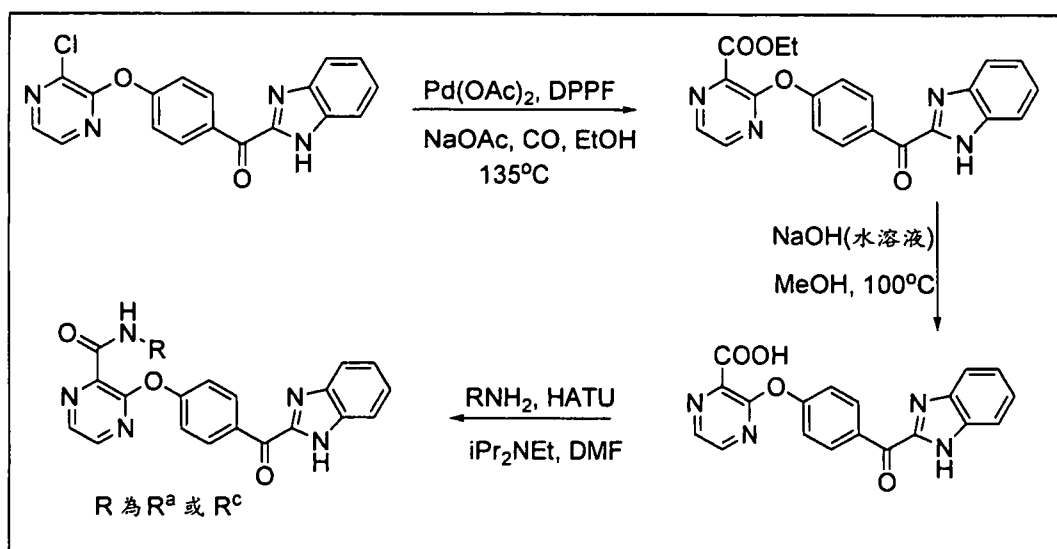


實例 253: 4-(3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-

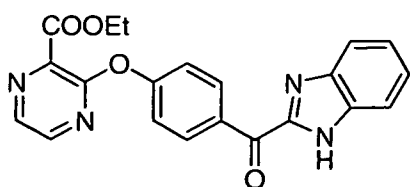
甲基六氫吡啶-2-酮

於 4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮 (0.0687 克, 0.161 毫莫耳) (實例 252 步驟 7) 在 1:1 EtOH-二氧陸園 (8 毫升) 中之溶液內, 添加鈀 10 重量 %/ 活性碳 (0.007 克, 6.58 微莫耳), 並在室溫下氫化 (雙壁氣瓶壓力) 24 小時。使反應混合物經由矽藻土墊過濾, 且使濾液在真空中濃縮, 及經由急驟式管柱層析純化 (20% 至 80% EtOAc (10% MeOH)/ 己烷), 獲得 4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-甲基六氫吡啶-2-酮 (0.0262 克, 38.0% 產率), 為淡黃色非晶質固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 428.9 (M+1). IC50 (uM) ++++++。

圖式 39



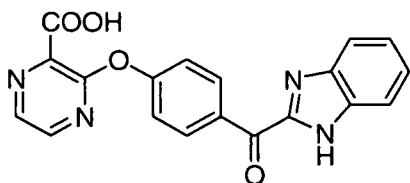
實例 254: 3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-苯乙基吡啶-2-羧醯胺



步驟 1. 3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-羧酸乙酯

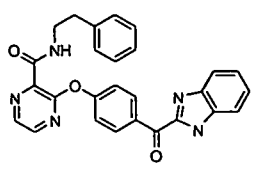
於 2 升熱壓鍋中，添加 (1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮 (5.0 克，14.2 毫莫耳) 在乙醇 (150 毫升) 中之溶液，接著為 dppf (0.273 克，0.42 毫莫耳)、醋酸鈹 (25 毫克，0.11 毫莫耳) 及醋酸鈉 (4.65 克，56.8 毫莫耳)。將熱壓鍋施加 CO (氣體) 15 公斤 / 平方公分壓力。然後，將反應混合物加熱至 135°C，並在該溫度下保持 1 小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物濃縮，且以水稀釋，接著藉由醋酸乙酯 (3 x 200 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空下濃縮，獲得深褐色固體，將其直接使用於下一步驟。

MS [M+H] = 389.1。



步驟 2. 3-(4-(1H-苯并[D]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-羧酸

於 3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-羧酸乙酯 (30 克，77 毫莫耳) 在甲醇 (250 毫升) 中之溶液內，添加 50 毫升水中之 NaOH 水溶液 (4.62 克，115 毫莫耳)。將反應混合物加熱至回流，歷經 1 小時。使反應混合物濃縮，然後以水稀釋。將水層以醋酸乙酯洗滌，接著藉由添加 2N HCl 酸化至 pH 6。藉過濾收集沉澱物，乾燥，而得標題化合物，為淡褐色固體。MS [M+H] = 351.2。



步驟 3. 3-(4-(1H-苯并 [D]咪唑 -2-羰基)苯氧基)-N-苯乙基吡啶-2-羧醯胺

將 HATU (123 毫克，0.324 毫莫耳) 添加至 3-(4-(1H-苯并 [d]咪唑 -2-羰基)苯氧基)吡啶-2-羧酸 (106 毫克，0.294 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (102 微升，0.588 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之混合物內，並將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。添加 2-苯基乙胺 (55.8 微升，0.441 毫莫耳)，且將混合物在室溫下攪拌 1 小時。使混合物於矽膠上藉層析純化，以釋出 3-(4-(1H-苯并 [d]咪唑 -2-羰基)苯氧基)-N-苯乙基吡啶-2-羧醯胺，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z：464.0 (M+1). IC50 (uM) +++++。

表 (XIA)：實例 255 至 260 係於下方表列出：

實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC 名稱	MS
255		+++++	3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯乙基)吡啶-2-羧醯胺	532
256		++++	(S)-3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(1-甲氧基丙-2-基)吡啶-2-羧醯胺	432
257		+++++	3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)吡啶-2-羧醯胺	465



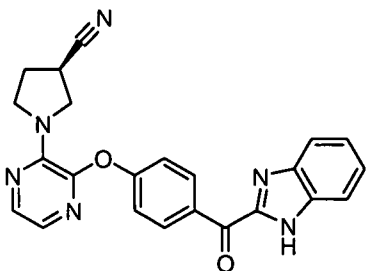
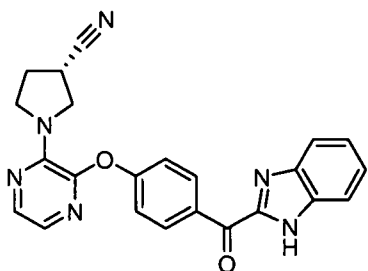
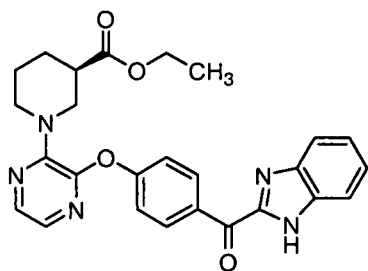
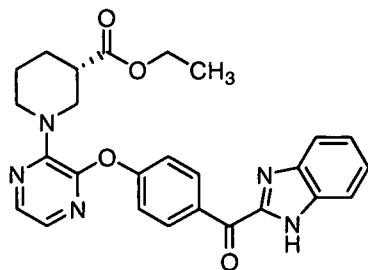
實例 #	結構	IC50 (uM)	IUPAC 名稱	MS
258		++++	3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羧基)苯氧基)-N-(2-羥乙基)吡啶-2-羧醯胺	404
259		+++++	(外消旋)-3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羧基)苯氧基)-N-(1-(吡啶-2-基)丙-2-基)吡啶-2-羧醯胺	479
260		+++++	3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羧基)苯氧基)-N-(1-苄基環丙基)吡啶-2-羧醯胺	490

表 (XIB)：實例 255 至 260 之製備係於下方表列出：

實例 #	合成圖式	與主要途徑相同與否之情況	試劑差異
255	40	相同	
256	40	相同	
257	40	相同	
258	40	相同	
259	40	相同	
260	40	相同	

表 (XIIA)：實例 261 至 280 係於下方表列出。

外消旋混合物係 / 可藉已知方法，經由對掌性 HPLC 分離，獲得下列對掌性化合物。製備型 * 係意謂製備型實驗係根據所表列出之先前實例進行。

實例 編號	結構	IC50 (uM)	製備型 *	IUPAC 名稱	MS
261		+++++	參閱 實例 40	(R)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡咩-2-基)四氫吡咯-3-甲腈	411
262		+++++	參閱 實例 40	(S)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡咩-2-基)四氫吡咯-3-甲腈	411
263		+++++	參閱 實例 43	(R)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡啶-3-羧酸乙酯	472
264		+++++	參閱 實例 43	(S)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡啶-3-羧酸乙酯	472

實例 編號	結構	IC50 (uM)	製備型*	IUPAC名稱	MS
265		+++++	參閱 實例 42	(S)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-羧酸甲酯	444
266		+++++	參閱 實例 42	(R)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-羧酸甲酯	444
267		+++++	參閱 實例 94	(R)-4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-6-甲基六氫吡啶-2-酮	433
268		+++++	參閱 實例 94	(S)-4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-6-甲基六氫吡啶-2-酮	433
269		+++++	參閱 實例 189	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1R,3S)-3-羥基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	415
270		+++++	參閱 實例 189	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1S,3R)-3-羥基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	415
271		+++++	參閱 實例 191	(1S,3R)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇	419

實例 編號	結構	IC50 (uM)	製備型*	IUPAC名稱	MS
272		+++++	參閱 實例 191	(1R,3S)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇	419
273		+++++	參閱 實例 190	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1S,3S)-3-羥基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	415
274		+++++	參閱 實例 190	(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1R,3R)-3-羥基環己基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	415
275		+++++	參閱 實例 192	(1S,3S)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇	419
276		+++++	參閱 實例 192	(1R,3R)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇	419
277		+++++	參閱 實例 234	(R)-1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮	474
278		+++++	參閱 實例 234	(S)-1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮	474

實例 編號	結構	IC50 (uM)	製備型*	IUPAC名稱	MS
279		+++++	參閱 實例 235	(R)-1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮	478
280		+++++	參閱 實例 235	(S)-1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮	478
281		+++++	參閱 實例 194	(R)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)環己酮	417
282		+++++	參閱 實例 194	(S)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)環己酮	417

生物學實例

實例 1

MPDE10A7 酵素活性與抑制

酵素活性. IMAP TR-FRET 檢測係用以分析酵素活性(分子裝置公司, Sunnyvale CA)。將5微升經序列稀釋之PDE10A (BPS Bioscience, San Diego, CA)或組織勻漿於室溫下，在384-井聚苯乙烯檢測板(Corning, Corning, NY)中，與等體積之經稀釋螢光素標識之cAMP或cGMP一起培養60分鐘。於培養之後，藉由添加60微升經稀釋之結合試劑使反應停止，並在室溫

下培養3小時至過夜。板係於Envision (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts)上讀取關於時間解析螢光共振能轉移。數據係以GraphPad Prism (La Jolla, CA)分析。

酵素抑制。 為確認抑制作用形態，將5微升經序列稀釋之化合物於室溫下，在384-井聚苯乙烯檢測板(Corning, Corning, NY)中，與5微升經稀釋之PDE10酵素(BPS Bioscience, San Diego, CA)或組織勻漿一起培養30分鐘。於培養之後，添加10微升經稀釋螢光素標識之cAMP或cGMP受質，並在室溫下培養60分鐘。藉由添加60微升經稀釋之結合試劑使反應停止，且板係於Envision (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts)上讀取關於時間解析螢光共振能轉移。數據係以GraphPad Prism (La Jolla, CA)分析。

實例2

在大白鼠中，阿樸嗎啡所引致對於驚嚇回應之前脈衝抑制上之不足，一種關於抗精神病活性之活體內試驗

思想病症為精神分裂症之特徵，其可由於不能夠過濾或控管感覺與運動資訊所造成。控管感覺與運動資訊之能力可在許多動物中以及在人類中測試。常用之試驗為阿樸嗎啡所引致對於驚嚇回應之前脈衝抑制上不足之逆轉。驚嚇回應係為對突然強烈刺激(譬如爆發噪音)之反射。在此實例中，係使大白鼠曝露至突爆噪音，例如120 db程度，歷經40毫秒，度量大白鼠之反射活動。大白鼠對爆發噪音之反射可經由在驚嚇刺激之前，使用高於背景(65 db) 3 db至12 db之較低強度之刺激而被減弱，其會減弱驚嚇反射達20%至

80%。

上述驚嚇反射之前脈衝抑制可藉由會影響CNS中受體發出訊息途徑之藥物而被減弱。一種常用之藥物為多巴胺受體催動劑阿樸嗎啡。阿樸嗎啡之投藥會降低藉由前脈衝所產生驚嚇反射之抑制。抗精神病藥物，譬如鹵哌啶酮，會防止阿樸嗎啡降低驚嚇反射之前脈衝抑制。此項檢測可用以測試PDE10抑制劑之抗精神病功效，因其會降低阿樸嗎啡所引致對於驚嚇之前脈衝抑制上之不足。

實例3

在大白鼠中之有條件迴避反應(CAR)，一種關於抗精神病活性之活體內試驗

有條件迴避反應(CAR)係發生於例如當動物學習到音調與光線會預測溫和足部電擊之開始時。受試者學習到當音調與光線開啟時，其必須離開該室並進入安全區域。所有已知之抗精神病藥物係在不會造成鎮靜作用之劑量下降低此迴避反應。檢驗待測化合物抑制有條件迴避之能力已被廣泛地使用近五十年，以篩檢具可用抗精神病性質之藥物。

在此實例中，將動物放置在二室穿梭機制箱中，並呈現由光線與音調所組成之中性條件刺激(CS)，接著為由經過穿梭機制箱室中地板格柵之溫和足部電擊所組成之厭惡非有條件刺激(US)。動物係藉由從一室跑至其中格柵未經通電之另一室而自由逃避US。於數次呈現CS-US對之後，動物典型上係學習在呈現CS期間離開該室，並完全迴避US。以臨床上有關聯劑量之抗精神病藥物治療之動物具有其在

CS 存在下迴避速率之壓抑，即使其對電擊本身之逃避回應不受影響亦然。

明確言之，有條件之迴避訓練係使用穿梭機制箱 (Med Associates, St. Albans, VT) 進行。穿梭機制箱係被區分成2個相等隔室，其各含有光源，當啟動時放出 85 dB 音調之揚聲器，及可傳送擾頻足部電擊之充電格柵。活動期間包括每天 20 次試驗(試驗間之間隔為 25-40 秒)，於此段期間內 10 秒照明與同時發生之 10 秒音調係發出所施加 0.5 mA 電擊之後續傳送信號，歷經最高 10 秒。主動迴避，被定義為在 10 秒條件刺激(光線與音調)期間橫越至相對隔室中，會防止電擊傳送。在電擊傳送之後越過至另一間隔室，係終止電擊傳送，且被記錄為逃避反應。若動物在電擊傳送期間未離開條件室，則其係被記錄為逃避失敗。訓練係每日持續，直到達成在連續 2 天下，於 20 次試驗中迴避 16 或更多次電擊 (80% 迴避) 為止。於達到此標準之後，給予大白鼠一天之藥理學測試。於試驗當天，將大白鼠隨機地指定至實驗組，稱重，並以腹膜腔內方式 (i.p.) (1cc 結核菌素注射器，26 3/8 號針頭) 或經口 (p.o.) (18 號餵入針頭) 注射對照組或化合物溶液。化合物係在對腹膜腔內方式於 1.0 毫升/公斤下及對經口之 10 毫升/公斤下注射。化合物可以急性方式或慢性方式投藥。關於測試，係將各大白鼠放置在穿梭機制箱中，並給予 20 次具有如上文關於訓練試驗所述之相同參數之試驗。記錄迴避、逃避及逃避失敗之次數。

實例 4

PCP-所引致之活動過度 (PCP-LMA)

所使用之設備：得自 San Diego 儀器之 4 X 8 原本籠子光束活性系統 (PAS) 架構。開啟 PAS 程式，並使用下列變數製備實驗活動期間：

多相實驗

300 秒 / 間隔 (5 分鐘)

12 個間隔 (1 小時)

個別於螢幕切換上。

於第一個光束段落之後開始記錄。

於間隔結束之後，結束活動期間。

籠子製備：

TechniplastTM 大白鼠籠子，具有過濾頂部，但無金屬網蓋。放置 ~400 毫升墊草與一種食物丸粒在籠子中，並放置 250 毫升 techniplast 水瓶在過濾頂部上之保持器中。放置已備好之籠子在 PAS 框架中。確定墊草或丸粒不會阻斷光束。

動物製備：

將大白鼠作記號，並記錄其體重。將大白鼠帶到測試室。

第 I 階段：習慣

開始實驗活動期間。將大白鼠放置在封閉物中。當電腦偵測出大白鼠中斷光束時，其應開始記錄。電腦將記錄 1 小時。在習慣階段期間，製備瑞培里酮 (risperidone) (正對照組)：度量出瑞培里酮 (risperidone)，計算在 1 毫克 / 毫升濃度下之最後體積，並添加最後體積之 1% 冰醋酸，以溶解瑞培里酮。當瑞培里酮被溶解時，添加鹽水至最後體積，以造

成濃度為1毫克/毫升。使用 Amgen 化合物溶液(5毫升/公斤)或瑞培里酮(risperidone) (具有23g1/2針頭之1毫升注射器)對照組(1毫升/公斤)，充填注射器(具有23g1/2針頭或口腔灌食法針頭之3毫升注射器)，以皮下方式。

第II階段：化合物預處理

確定第I階段已結束。自封閉物移大白鼠，開始下一階段，使用螢幕上個別切換，以經口方式或腹膜腔內方式投予化合物，及以皮下方式投予對照組，並將大白鼠放回封閉物中。當電腦偵測出大白鼠中斷光束時，其應開始記錄。電腦將記錄1小時。

在第II階段期間，製備pcp：使pcp溶於鹽水中至濃度為5毫克/毫升。

以pcp溶液(1毫升/公斤)充填注射器(具有26g3/8針頭之1毫升注射器)。

第III階段：PCP投藥

確定第II階段結束。自封閉物移大白鼠，開始下一階段，使用螢幕上個別切換，以皮下方式投予pcp，並將大白鼠放回封閉物中。電腦將記錄1小時。

清理：

結束活動期間，以終止實驗，因此電腦將收集數據。輸出原始數據至excel檔案，供數據分析。使大白鼠安樂死，並採取必要組織/試樣，以供PK用。

數據產生：

輸出原始數據至excel檔案，供數據分析。全部移動時間

係被電腦記錄為光束中斷之次數。全部移動時間(秒數)係被合併成5分鐘箱，且針對各治療組作平均，對於7-10隻動物之N。數據係使用雙向ANOVA分析關於統計意義，接著為Bonferroni氏後-hoc試驗，用於多次比較。

前述發明已大致詳細地藉由說明與舉例方式加以描述，以達清楚與明瞭之目的。熟諳此藝者將顯而易見的是，改變與修正可在隨文所附請求項之範圍內實施。因此，應明瞭的是，上述說明係意欲為說明性而非限制性。因此，本發明之範圍不應參照上述說明文作決定，而是應替代地參照下述隨文所附之請求項作決定，伴隨著此請求項作為標題之全部等效事物範圍。

在本申請案中引述之所有專利、專利申請案及刊物均據此以其全文併入供參考，以提供所有目的，達猶如各個別專利、專利申請案或刊物係如此個別地表示一般之相同程度。

本發明化合物可以經口方式、非經腸方式、藉由吸入噴霧、直腸方式或局部方式投予，在含有習用藥學上可接受載劑、佐劑及媒劑之劑量單位配方中，用於治療PDE10相關之疾病，譬如急性、炎性及神經病原性疼痛，牙痛、一般頭痛、偏頭痛、群集頭痛、混合之血管與非血管徵候簇、緊張頭痛、一般發炎、關節炎、風濕疾病、骨關節炎、炎性腸病症、炎性眼疾、炎性或不安定膀胱病症、牛皮癬、具有炎性成份之皮膚病苦、慢性炎性症狀、炎性疼痛及有關聯之痛覺過敏與感覺異常、神經病原性疼痛及有關聯之

痛覺過敏與感覺異常、糖尿病患者之神經病疼痛、灼狀神經痛、交感神經上保持之疼痛、去傳入神經徵候簇、氣喘、上皮組織傷害或機能障礙、單純疱疹，在呼吸、生殖泌尿、胃腸或血管區域上之內臟能動性之失調，傷口、灼傷、過敏性皮膚反應、搔癢病、白斑病、一般胃腸病症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腹瀉、藉由壞死化劑所引致之胃損傷、毛髮生長失調、血管運動神經或過敏性鼻炎、枝氣管病症或膀胱病症。於本文中使用的非經腸一詞，包括皮下、靜脈內、肌內、胸骨內、灌注技術或腹膜腔內方式。

本文中疾病與病症之治療係意欲亦包括本發明之化合物，其醫藥鹽，或任一種醫藥組合物，對咸認需要預防治療例如疼痛、發炎等之病患(意即動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類)之預防投藥。

關於以本發明化合物及/或本發明組合物治療PDE10-受體所媒介之疾病、癌症及/或高血糖之劑量服用法係以多種因素為基礎，包括疾病之類型，病患之年齡、體重、性別、醫療症狀，症狀之嚴重性、投藥途徑及所採用之特定化合物。因此，劑量服用法可廣泛地改變，但可例行性地使用標準方法測定。每千克體重每天約0.01毫克至30毫克，較佳為約0.1毫克至10毫克/公斤，更佳為約0.25毫克至1毫克/公斤之譜之劑量程度，可用於本文中所揭示之所有使用方法。

本發明之具醫藥活性化合物可根據製藥學之習用方法處理，以製造藥用劑，供投藥至病患，包括人類及其他哺乳動物。

對於口服投藥，醫藥組合物可呈例如膠囊、片劑、懸浮液或液體形式。此醫藥組合物較佳係以含有特定量活性成份之劑量單位形式製成。例如，此等可含有一數量之活性成份，約1至2000毫克，較佳為約1至500毫克，更佳為約5至150毫克。供人類或其他哺乳動物用之適當日服劑量可廣泛地改變，依病患之症狀及其他因素而定，但再一次，可使用例行方法測定。

活性成份亦可作成與適當載劑(包括鹽水、右旋糖或水)之組合物，藉由注射投藥。每日非經腸劑量服用法係為約0.1至約30毫克/公斤全身體重，較佳為約0.1至約10毫克/公斤，而更佳為約0.25毫克至1毫克/公斤。

可注射製劑，譬如無菌可注射水性或油性懸浮液，可根據已知技藝，使用適當分散或潤濕劑與懸浮劑調配而成。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液或懸浮液，在無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中，例如在1,3-丁二醇中作成溶液。其中可採用之可接受媒劑與溶劑，係為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習用上係採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可被採用，包括合成單或二酸甘油酯。此外，脂肪酸類，譬如油酸，已發現可用於可注射劑之製備上。

供藥物之直腸投藥用之栓劑可經由將藥物與適當無刺激性賦形劑(譬如可可豆脂與聚乙二醇)混合而製成，該賦形劑在一般溫度下為固體，但在直腸溫度下為液體，因此將在直腸中熔解，並釋出藥物。

本發明化合物之活性成份之適當局部劑量係為每日一至四次，較佳為一或兩次，投予0.1毫克至150毫克。對於局部投藥而言，活性成份可佔配方之0.001%至10% w/w，例如1%至2%重量比，惟其可佔配方多達10% w/w，但較佳為不超過5% w/w，而更佳為0.1%至1%。

適合局部投藥之配方，係包括適合經過皮膚穿透之液體或半液體製劑(例如擦劑、洗劑、軟膏、乳膏或糊劑)，及適合投予眼睛、耳朵或鼻子之滴劑。

對投藥而言，一般係將本發明化合物與一或多種適於所指示投藥途徑之佐劑合併。可將化合物與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、硬脂酸、滑石、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸與硫酸之鈉與鈣鹽、阿拉伯膠、明膠、海藻酸鈉、聚乙烷基四氫吡咯及/或聚乙醇混合，並壓片或包膠，以便於投藥。或者，本發明化合物可被溶解於鹽水、水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、花生油、棉籽油、芝麻油、西黃蓍樹膠及/或各種緩衝劑中。其他佐劑與投藥模式係為醫藥技藝上所習知。載劑或稀釋劑可包括時間延遲物質，譬如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，單獨或具有蠟，或此項技藝中所習知之其他物質。

醫藥組合物可以固體形式(包括顆粒、粉末或栓劑)或以液體形式(例如溶液、懸浮液或乳化液)組成。可使醫藥組合物接受習用醫藥操作，譬如滅菌，及/或可含有習用佐劑，譬如防腐劑、安定劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑等。

供口服投藥之固體劑型可包括膠囊、片劑、丸劑、粉末

及顆粒。在此種固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑混合，譬如蔗糖、乳糖或澱粉。此種劑型，如在正常實施中，亦可包含惰性稀釋劑以外之其他物質，例如潤滑劑，譬如硬脂酸鎂。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，此劑型亦可包含緩衝劑。片劑與丸劑可另外被製成具有腸溶性塗層。

供口服投藥之液體劑型可包括藥學上可接受之乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑，含有此項技藝中常用之惰性稀釋劑，譬如水。此種組合物亦可包含佐劑，譬如潤濕、增甜、矯味及芳香劑。

本發明化合物可具有一或多個不對稱碳原子，且因此係能夠以其光學異構物形式，以及以外消旋或非外消旋混合物形式存在。光學異構物可根據習用方法，藉由外消旋混合物之解析而獲得，例如藉由非對映異構物鹽之形成，經由以光學活性酸或鹼處理。適當酸之實例為酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯甲醯基酒石酸及樟腦磺酸，然後藉由結晶化作用，分離非對映異構物之混合物，接著自此等鹽釋出光學活性鹼。關於分離光學異構物之一種不同方法，係涉及利用對掌性層析管柱，經最適宜地選擇，以使對掌異構物之分離達到最大程度。又另一種可採用之方法，係涉及合成共價非對映異構物分子，其方式是使本發明化合物與呈活化形式之光學上純酸或光學上純異氰酸酯反應。經合成之非對映異構物可藉習用方式分離，譬如層析、蒸餾、結晶化作用或昇華作用，然後水

解以釋放對掌異構上純化合物。本發明之光學活性化合物可同樣地利用活性起始物質獲得。此等異構物可呈自由態酸、自由態鹼、酯或鹽形式。

同樣地，本發明化合物可以異構物存在，其係為具有相同分子式，但其中原子，相對於彼此，係以不同方式排列之化合物。特定言之，本發明化合物之伸烷基取代基通常且較佳係經排列，並被插入如關於各此等基團之定義中所指示之分子內，從左邊解讀至右邊。但是，在某些情況中，熟諳此藝者將明瞭的是，可製備本發明化合物，其中此等取代基係以相對於分子中其他原子之取向逆轉。意即，欲被插入之取代基可與上文所指出者相同，惟其係以逆取向被插入分子中。熟諳此藝者將明瞭的是，本發明化合物之異構形式係欲被解釋為被涵蓋在本發明之範圍內。

本發明化合物可以衍生自無機或有機酸類之鹽形式使用。此等鹽包括但不限於下列：醋酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、2-丙酸苯鹽、苦味酸鹽、三甲基醋酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽及十

一烷酸鹽。而且，鹼性含氮基團可以作用劑四級化，譬如低碳烷基鹵化物，譬如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物；二烷基硫酸鹽，例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽，長鏈鹵化物，譬如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物，芳烷基鹵化物，例如苄基與苯乙基溴化物，及其他。於是獲得水或油可溶性或可分散性產物。

可被採用以形成藥學上可接受酸加成鹽類之酸類，其實例包括無機酸類，譬如鹽酸、硫酸及磷酸，與有機酸類，譬如草酸、順丁烯二酸、琥珀酸及檸檬酸。其他實例包括與鹼金屬或鹼土金屬，譬如鈉、鉀、鈣或鎂，或與有機鹼之鹽。

亦被涵蓋於本發明範圍內者為含有羧酸或羥基之基團之藥學上可接受酯類，包括本發明化合物之代謝上不安定酯或前體藥物形式。代謝上不安定酯係為可產生例如血液含量上之增加，且延長化合物之相應未經酯化形式之功效者。前體藥物形式係為當被投予時未呈分子之活性形式者，但其在一些活體內活性或生物轉變，譬如新陳代謝作用，例如酵素或水解分裂之後，係變成具治療活性。關於涉及酯類之前體藥物之一般討論，可參閱 Svensson 與 Tunek 藥物代謝回顧 165 (1988)，及 Bundgaard 前體藥物之設計，Elsevier (1985)。經遮蔽之羧酸根陰離子之實例包括多種酯類，譬如烷基(例如甲基、乙基)、環烷基(例如環己基)、芳烷基(例如苄基、對-甲氧基苄基)及烷羰基氧基烷基(例如三甲基乙醯基氧

基甲基)。胺類已被遮蔽成為芳基羰基氧基甲基取代之衍生物，其係在活體內藉由酯酶分裂，釋出自由態藥物與甲醛 (Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989))。而且，含有酸性NH基團譬如咪唑、鹽亞胺、吡啶等之藥物已以N-鹽氧基甲基遮蔽 (Bundgaard 前體藥物設計, Elsevier (1985))。羥基已被遮蔽成為酯類與醚類。EP 039,051 (Sloan 與 Little, 4/11/81) 係揭示 Mannich 鹼異羥肪酸前體藥物，其製備及用途。本發明化合物之酯類可包括例如甲基、乙基、丙基及丁基酯類，以及在酸性部份基團與含有羥基部份基團之間所形成之其他適當酯類。代謝上不安定酯類可包括例如甲氧基甲基、乙氧基甲基、異丙氧基甲基、 α -甲氧基乙基，一些基團，譬如 α -((C₁-C₄) 烷氧基)乙基，例如甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙氧基乙基、異丙氧基乙基等；2-酮基-1,3-二氧伍圓烯-4-基甲基，譬如 5-甲基-2-酮基-1,3,二氧伍圓烯-4-基甲基等；C₁-C₃ 烷硫基甲基，例如甲硫基甲基、乙硫基甲基、異丙硫基甲基等；鹽氧基甲基，例如三甲基乙鹽基氧基甲基、 α -乙鹽氧基甲基等；乙氧羰基-1-甲基；或 α -鹽氧基- α -取代之甲基，例如 α -乙鹽氧基乙基。

再者，本發明化合物可以結晶性固體存在，其可自常用溶劑結晶，譬如乙醇、N,N-二甲基-甲鹽胺、水或其類似物。因此，本發明化合物之結晶形式可以母體化合物或其藥學上可接受鹽之多晶型物、溶劑合物及/或水合物存在。所有此種形式同樣地係欲被解釋為落在本發明之範圍內。

雖然本發明化合物可以單獨活性藥劑投藥，但其亦可與



一或多種本發明化合物或其他藥劑合併使用。當以組合投藥時，治療劑可被調配成個別組合物，其係在相同時間或不同時間下給予，或治療劑可以單一組合物給予。

前文僅只是本發明之說明例而已，並非意欲將本發明限制於所揭示之化合物。對熟諳此藝者顯而易見之變型與改變，係意欲在本發明之範圍與本性內，其係被界定於隨文所附之請求項中。

自前文說明，熟諳此藝者可容易地確定本發明之必要特徵，且在未偏離其精神與範圍下，可施行本發明之各種改變與修正，以使其適合各種用途與狀況。

公告本

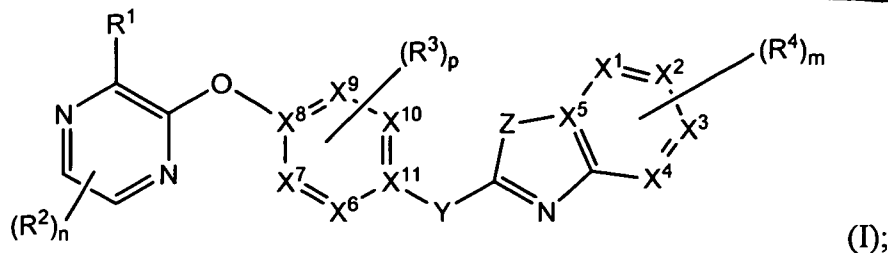
第 098138718 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本(101 年 12 月)

七、申請專利範圍：

101 年 12 月 24 日修(更)正本

1. 一種式(I)化合物：



或其任何藥學上可接受之鹽，其中：

各 X^1 , X^2 , X^3 及 X^4 係獨立為 N 或 C；其中 X^1 , X^2 , X^3 及 X^4 中不超過兩個為 N；

X^5 係 C；

各 X^6 , X^7 , X^9 及 X^{10} 係獨立為 N 或 CH；各 X^8 與 X^{11} 為 C；其中 X^6 , X^7 , X^9 及 X^{10} 中不超過三個為 N；

Y 為 NH、 NR^5 、CH(OH)、C(=O)、 $-CR^aR^b$ 或 CF_2 ；或者，Y 與 R^3 形成 5-至 6-員環，經稠合至含有該 Y 與 R^3 兩者之環；

Z 為 NH、 NR^6 、S、SO、 SO_2 或 O；

m 為 0, 1, 2, 3 或 4；

n 為 0, 1 或 2；

p 為 0, 1 或 2；

R^1 係選自下列組成之組群：

(a) H、F、Cl、Br、I、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)-O-R^a$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^aR^c$ 、 $-N(R^c)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 或 $-C(=O)NR^aR^c$ ；

(b) 飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀環，或飽和、部份飽和或不飽和 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員雙環

狀環，其中各該環含有 0, 1, 2, 3 或 4 個 N 原子，及 0, 1 或 2 個選自 O 與 S 之原子，且其中各該環係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-NR^aR^c、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)OR^a、R⁷、R⁸ 及 酮基；

(c) 基團 -L-R⁷，其中 L 為 CH₂、NH、N(C₁₋₄ 烷基)、O、S、S=O 或 S(=O)₂；或

(d) C₁₋₆ 烷基，被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 OR^a、R⁸ 及 酮基；

R² 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、OC₁₋₄ 烷基、

C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

R^3 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基或 $-NR^a C_{1-4}$ 烷基；

R^4 於各情況中係獨立為 F、Cl、 CH_3 、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^a 或 $NR^a R^a$ ；

R^5 為 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-C(=O)R^b$ 或 R^c ；

R^6 為 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-C(=O)R^b$ 或 R^c ；

R^7 為飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀或 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員雙環狀環，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0 或 1 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^a R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 $NR^a R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2 R^b$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2 R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-NR^a C_{2-6}$ 烷基 $NR^a R^a$ 、 $-NR^a C_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 、 R^8 及酮基；

R^8 為 C_{1-6} 烷基，被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^a R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 $NR^a R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2 R^b$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、

-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、
-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基NR^aR^a、
-NR^aC₂₋₆烷基OR^a、-C₁₋₆烷基NR^aR^a、-C₁₋₆烷基OR^a、-C₁₋₆
烷基N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆烷基OC(=O)R^b、-C₁₋₆烷基
C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆烷基C(=O)OR^a及酮基；

R^a於各情況下係獨立為H或R^b；

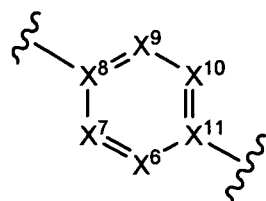
R^b於各情況下係獨立為苯基、苄基或C₁₋₆烷基，該苯基、
苄基及C₁₋₆烷基係被0, 1, 2或3個取代基取代，取代基選自
鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₃鹵烷基、-OH、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、
-NHC₁₋₄烷基、-OC(=O)C₁₋₄烷基或-N(C₁₋₄烷基)C₁₋₄烷基；

R^c為C₀₋₄烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和3-, 4-, 5-, 6-
或7-員單環狀或8-, 9-, 10-, 11-或12-員雙環狀環，含有0, 1, 2
或3個N原子，及0或1個選自O與S之原子，其中該C₀₋₄烷
基與該環部份基團可被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自
F、Cl、Br、C₁₋₆烷基、C₁₋₄鹵烷基、R⁷、-OR^a、-OC₁₋₄鹵
烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、
-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基NR^aR^a、-OC₂₋₆烷基OR^a
、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)
C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)
NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基
NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆烷基OR^a、-C₁₋₆烷基NR^aR^a、-C₁₋₆烷基OR^a、
-C₁₋₆烷基N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆烷基OC(=O)R^b、-C₁₋₆烷基
C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆烷基C(=O)OR^a及酮基；且

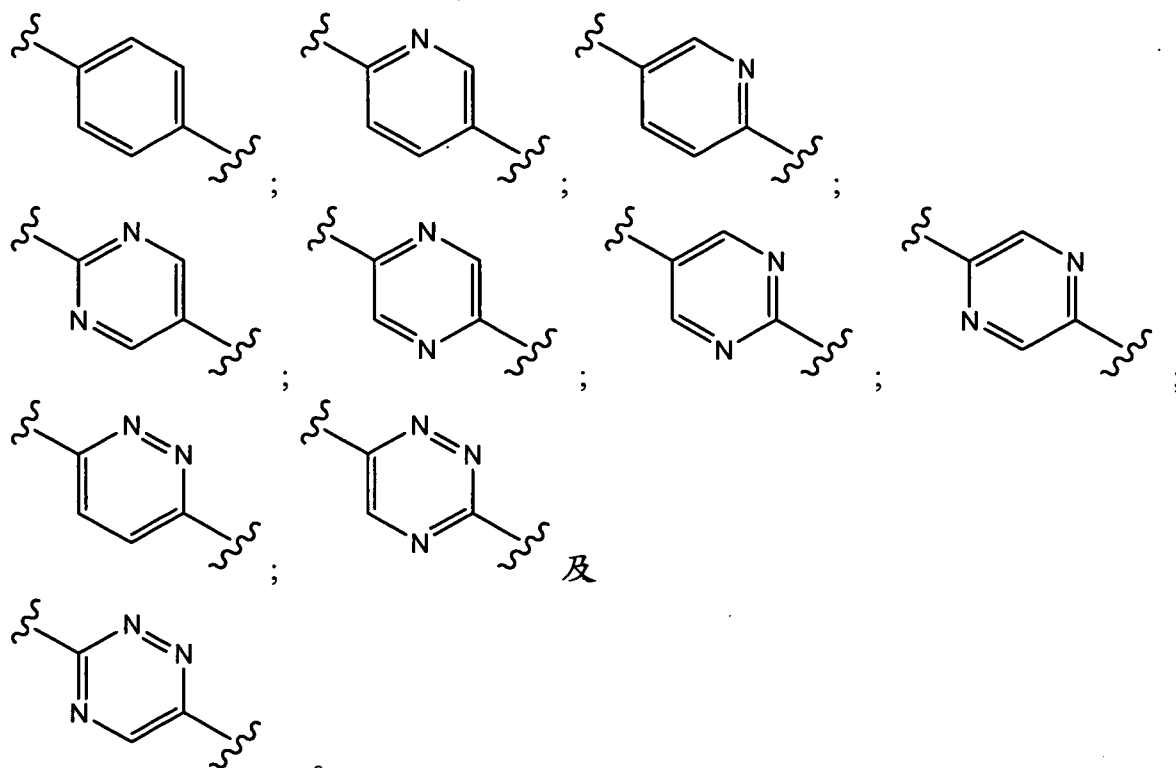
R^d為氮連結之飽和、部份飽和或不飽和5-, 6-或7-員環雜

環，含有連結氮及0, 1或2個其他氮原子，且含有0或1個硫或氧原子，該雜環係被0, 1, 2或3個取代基取代，取代基選自酮基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基及 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基。

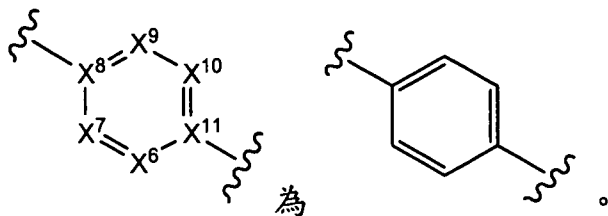
2. 如請求項1之化合物，其中以下基團



係選自下列組成之組群：



3. 如請求項1之化合物，其中以下基團

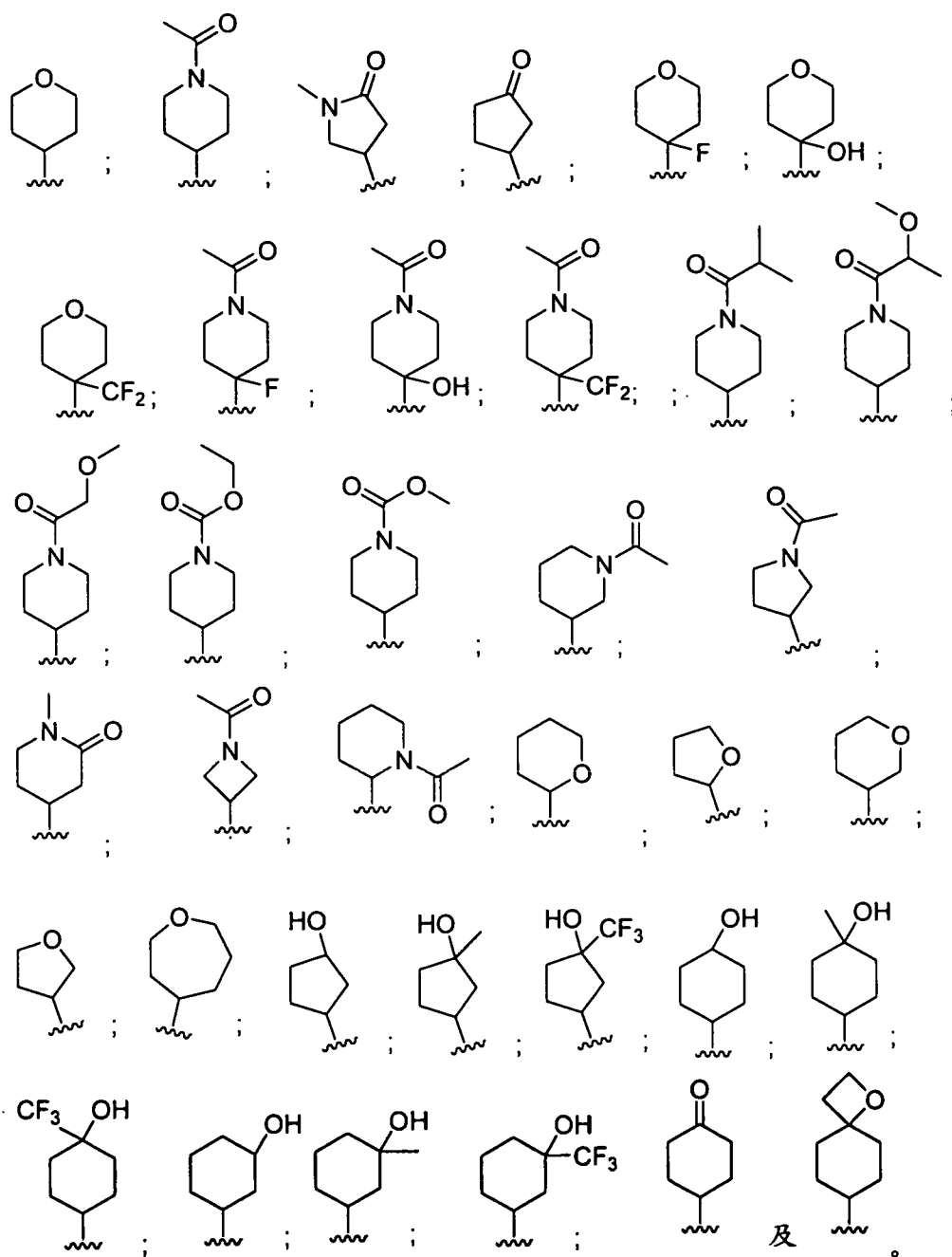


4. 如請求項1之化合物，其中Y為NH、N-CH₃、CF₂或-C(=O)。

5. 如請求項1之化合物，其中Y為NH。
6. 如請求項1之化合物，其中Y為-C(=O)。
7. 如請求項1之化合物，其中Y為-CH₂-。
8. 如請求項1之化合物，其中Y與R³形成5-至6-員環，經稠合至含有該Y與R³兩者之環。
9. 如請求項1之化合物，其中X¹為N或C，且各X², X³, X⁴及X⁵為C。
10. 如請求項1之化合物，其中Z為NH、N-C₁₋₄烷基、N-C₁₋₄鹵烷基或S。
11. 如請求項1之化合物，其中Z為NH或NR⁶。
12. 如請求項1之化合物，其中m為0或1。
13. 如請求項1之化合物，其中n為0或1。
14. 如請求項1之化合物，其中p為0或1。
15. 如請求項1之化合物，其中R¹係選自下列組成之組群：H、F、Cl、Br、I、-OR^a、C₁₋₈烷基、C₁₋₄鹵烷基、-C(=O)-O-R^a、-C(=O)NR^aR^a、-OR^c及-C(=O)NR^aR^c。
16. 如請求項1之化合物，其中R¹係選自下列組成之組群：飽和、部份飽和或不飽和4-, 5-, 6-或7-員單環狀環，其中各該環含有0, 1, 2或3個N原子，及0, 1或2個O原子，且其中各該環係被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、C₁₋₆烷基、C₁₋₄鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-NR^aR^a、-NR^aR^c、R⁷、R⁸及酮基。
17. 如請求項1之化合物，其中R¹係選自下列組成之組群：飽和、部份飽和或不飽和8-, 9-, 10-, 11-或12-員雙環狀環，其

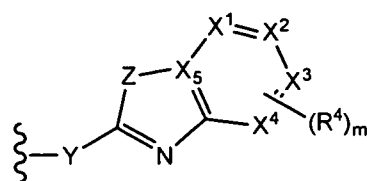
中各該環含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0, 1 或 2 個 O 原子，且其中各該環係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-NR^aR^a、-NR^aR^c、R⁷、R⁸ 及酮基。

18. 如請求項 1 之化合物，其中 R¹ 係選自下列組成之組群：環己基、環戊基、環戊烯基、環己烯基、環庚基、一氮四圓基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、吡啶基、嗎福啉基、嘧啶基、六氮吡啶基、六氮吡啶基、二氮哌喃基、四氮哌喃基、四氮呋喃基、四氮吡啶基、四氮硫代哌喃基、氧螺[3.5]壬基、一氮七圓烷基、氧七圓基、喹啉基，其全部均被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-SR^a、R⁷ 及酮基。
19. 如請求項 1 之化合物，其中 R¹ 為 -L-R⁷，其中 L 為 -CH₂-。
20. 如請求項 1 之化合物，其中 R¹ 為 C₁₋₆ 烷基，被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 OR^a、R⁸ 及酮基。
21. 如請求項 1 之化合物，其中 R¹ 係選自下列組成之組群：

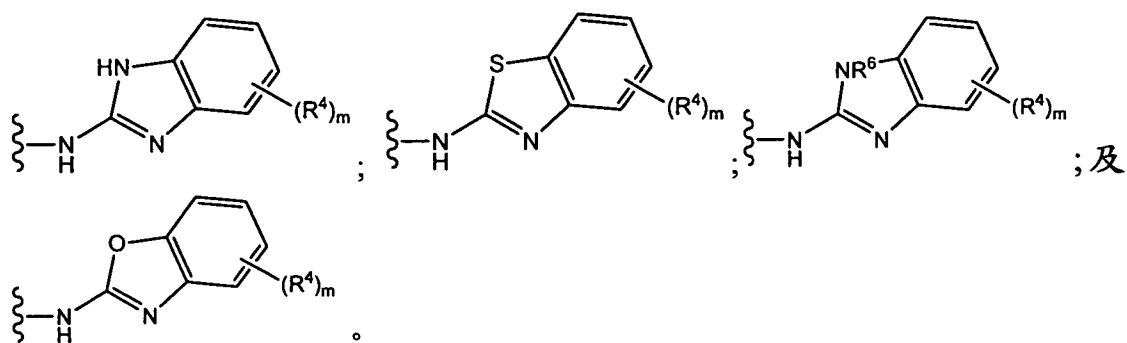


22. 如請求項1之化合物，其中 R^2 於各情況中係獨立為F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基。
23. 如請求項1之化合物，其中 R^3 於各情況中係獨立為F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基。
24. 如請求項1之化合物，其中 R^4 為F。
25. 如請求項1之化合物，其中 R^5 為甲基。
26. 如請求項1之化合物，其中 R^6 為甲基。

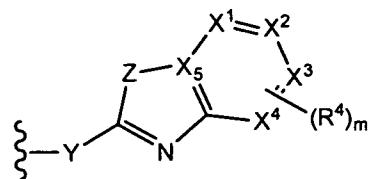
27. 如請求項 1 之化合物，其中 R^7 為飽和 3-, 4-, 5- 或 6-員單環狀環，含有 0 或 1 個 N 原子與 0 或 1 個 O 原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 、 R^8 及酮基。
28. 如請求項 1 之化合物，其中 R^8 為被 0 或 1 個 $-OR^a$ 取代之 C_{1-6} 烷基。
29. 如請求項 1 之化合物，其中 R^a 為 H 或被 0 或 1 個 $-OH$ 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-4}$ 烷基或 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基。
30. 如請求項 1 之化合物，其中 R^c 為 C_{0-4} 烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和 3-, 5- 或 6-員單環狀環，含有 0 或 1 個 N 原子，及 0 或 1 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0 或 1 個選自 F、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 R^7 或 R^8 之基團取代。
31. 如請求項 1 之化合物，其中下式基團：



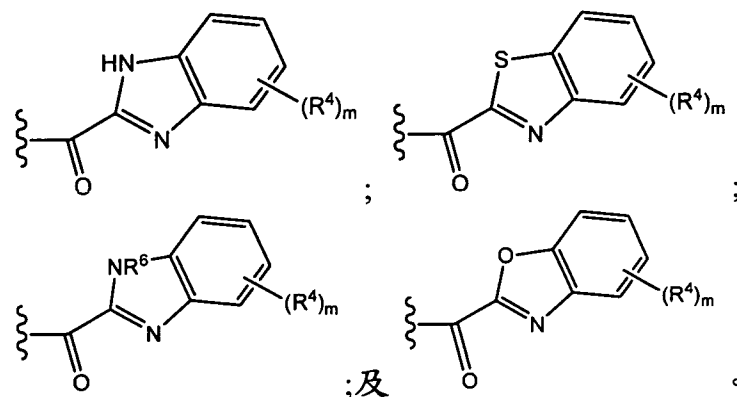
係選自下列組成之組群：



32. 如請求項1之化合物，其中下式基團：



係選自下列組成之組群：



33. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造治療可以 PDE10 抑制劑治療之症狀之藥物。

34. 如請求項33之用途，其中該症狀係選自下列組成之組群：

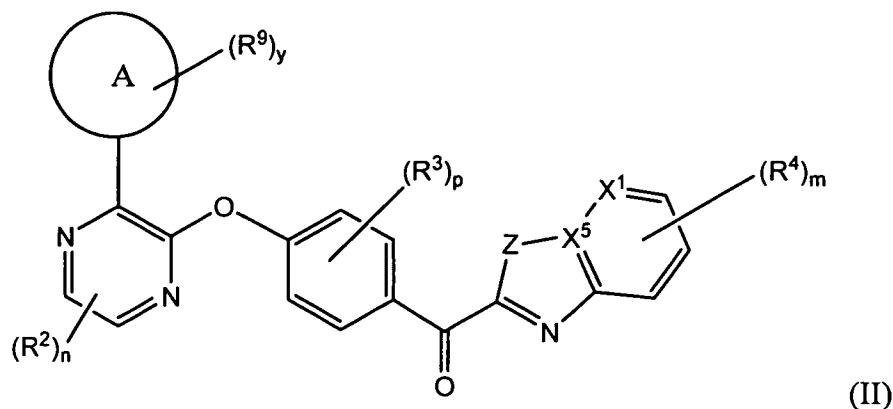
精神病、巴金森氏病、癡呆症、迷亂性強迫病症、遲發運動困難、舞蹈病、抑鬱、心情病症、衝動性、藥癮、注意力不足/活動過度病症 (ADHD)、伴隨著巴金森氏病狀態之抑鬱、伴隨著尾狀核或殼狀核疾病之人格改變、伴隨著尾狀核與淡蒼球疾病之癡呆症與躁狂及伴隨著淡蒼球疾病之強迫作用。

35. 如請求項33之用途，其中該症狀係選自下列組成之組群：

精神分裂症、兩極病症及強迫觀念與強迫行為病症。

36. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物，及藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

37. 一種式(II)化合物：



或其任何藥學上可接受之鹽，其中：

Z 為 NH、NR⁶、S 或 O；

m 為 0, 1, 2, 3 或 4；

n 為 0, 1 或 2；

p 為 0, 1 或 2；

y 為 0, 1, 2, 3 或 4；

X¹ 為 N 或 C；

X⁵ 為 C；

環 A 為碳連結之飽和、碳連結之部份飽和或碳連結之不飽和 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員碳環，含有 0, 1 或 2 個 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子；或氮連結之飽和、氮連結之部份飽和或氮連結之不飽和 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員環雜環，含有連結氮及 0, 1 或 2 個其他 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子，在各該碳環或雜環中；

R² 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、OC₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 鹵烷基；

R^3 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基或 $-NR^a C_{1-4}$ 烷基；

R^4 於各情況中係獨立為 F、Cl、 CH_3 、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^a 或 $NR^a R^a$ ；

R^6 為 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-C(=O)R^b$ 或 R^c ；

R^7 為飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀或 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員雙環狀環，含有 0, 1, 2, 3 或 4 個 N 原子，及 0 或 1 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^a R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 $NR^a R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2 R^b$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2 R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-NR^a C_{2-6}$ 烷基 $NR^a R^a$ 、 $-NR^a C_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 、 R^8 及酮基；

R^8 為 C_{1-6} 烷基，被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^a R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 $NR^a R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2 R^b$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2 R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-NR^a C_{2-6}$ 烷基 $NR^a R^a$ 、

-NR^aC₂₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)OR^a及酮基；

R⁹係獨立選自下列組成之組群：H、F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-NR^aR^c、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 OR^a、-C₁₋₆ 烷基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆ 烷基 C(=O)OR^a、R⁷、R⁸及酮基；

R^a於各情況下係獨立為H或R^b；

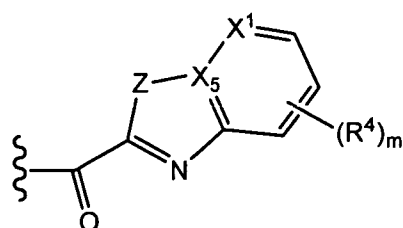
R^b於各情況下係獨立為苯基、苄基或C₁₋₆ 烷基，該苯基、苄基及C₁₋₆ 烷基係被0, 1, 2或3個取代基取代，取代基選自鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 鹵烷基、-OH、-OC₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-OC(=O)C₁₋₄ 烷基或-N(C₁₋₄ 烷基)C₁₋₄ 烷基；

R^c為C₀₋₄ 烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和3-, 4-, 5-, 6-或7-員單環狀或8-, 9-, 10-, 11-或12-員雙環狀環，含有0, 1, 2或3個N原子，及0或1個選自O與S之原子，其係被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、R⁷、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆

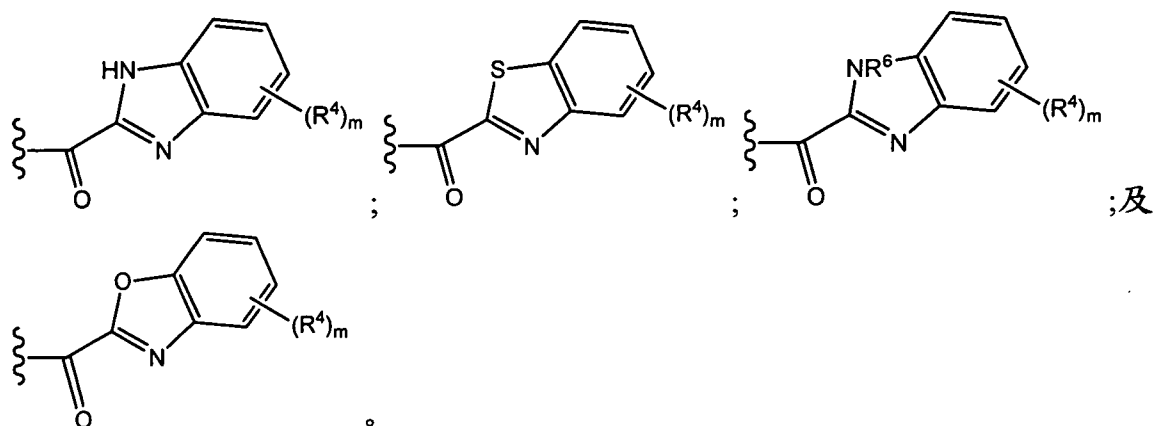
烷基 NR^aR^a 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S(=O)}\text{R}^b$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N(R}^a\text{)C(=O)R}^b$ 、 $-\text{N(R}^a\text{)C(=O)OR}^b$ 、 $-\text{N(R}^a\text{)C(=O)NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N(R}^a\text{)C(=NR}^a\text{)NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N(R}^a\text{)S(=O)}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N(R}^a\text{)S(=O)}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{N(R}^a\text{)C(=O)R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 OC(=O)R^b 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 C(=O)OR^a 及酮基。

38. 如請求項 37 之化合物，其中 Z 為 NH、N- C_{1-4} 烷基或 S。

39. 如請求項 37 之化合物，其中下式基團：



係選自下列組成之組群：

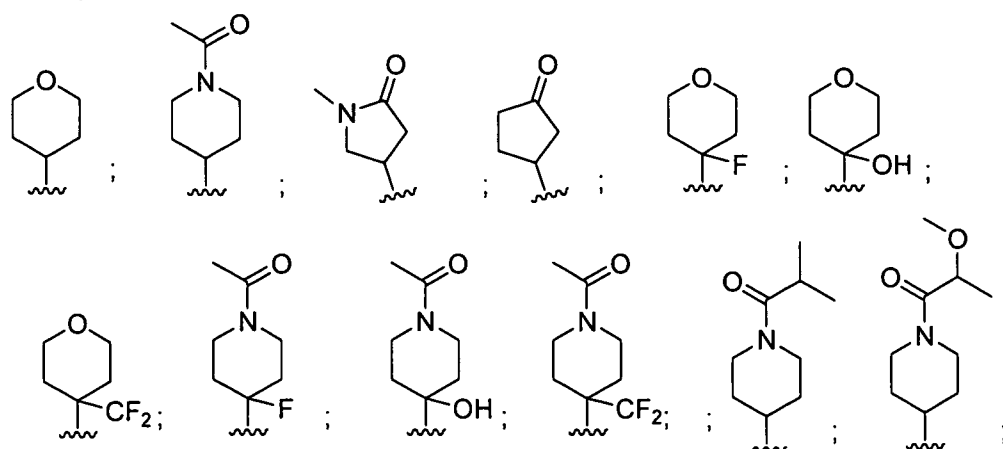


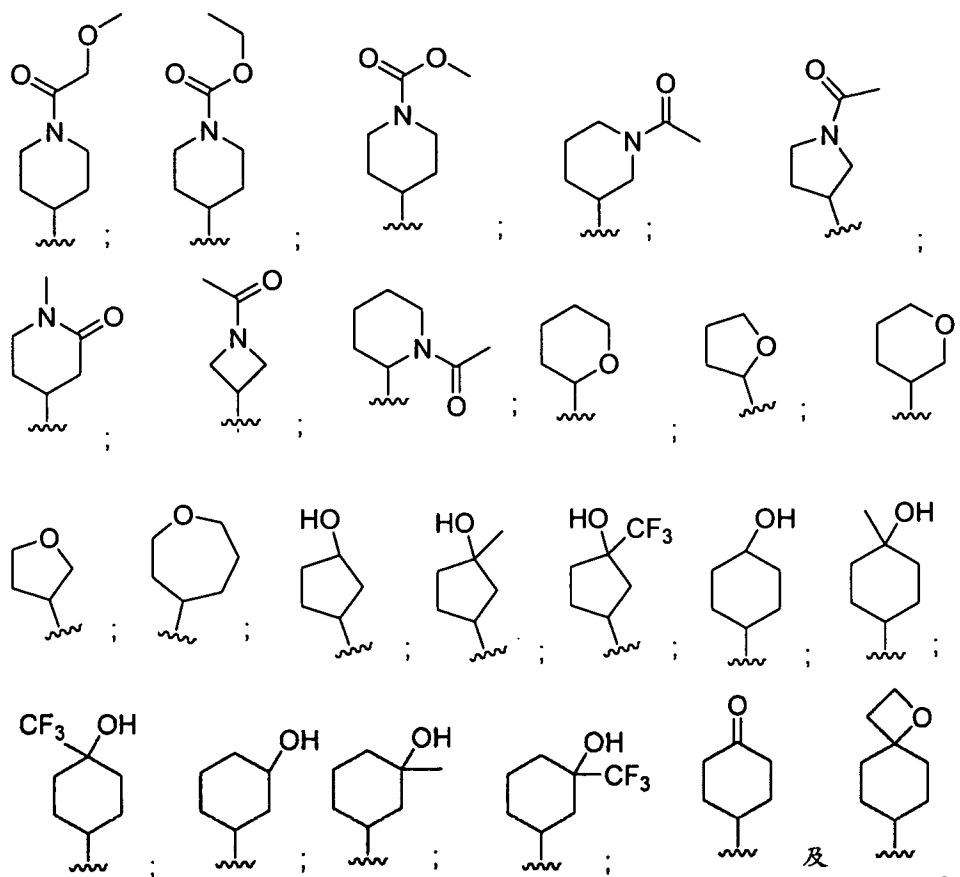
40. 如請求項 37 之化合物，其中環 A 為碳連結之飽和、部份飽和或不飽和 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員碳環，含有 0, 1 或 2 個 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子。

41. 如請求項 37 之化合物，其中環 A 為碳連結之飽和 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員碳環，含有 0, 1 或 2 個 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子。

42. 如請求項37之化合物，其中環A為氮連結之飽和4-, 5-, 6-或7-員碳環，含有0, 1或2個N原子，且含有0或1個S或O原子。
43. 如請求項37之化合物，其中環A為氮連結之部份飽和4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-或10-員碳環，含有0, 1或2個N原子，且含有0或1個S或O原子。
44. 如請求項37之化合物，其中環A為氮連結之不飽和4-, 5-, 6-, 8-, 10-或12-員碳環，含有0, 1或2個N原子，且含有0或1個S或O原子。
45. 如請求項37之化合物，其中環A係選自下列組成之組群：
環己基、環戊基、環戊烯基、環己烯基、環庚基、一氮四圓基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、吡唑基、嗎福啉基、嘧啶基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫硫代哌喃基、氧螺[3.5]壬基、一氮七圓烷基、氧七圓基、喹啉基，其全部均被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、C₁₋₆烷基、C₁₋₄鹵烷基、-OR^a、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-SR^a、R⁷及酮基。

46. 如請求項37之化合物，其中環A係選自下列組成之組群：





47. 如請求項 37 之化合物，其中 m 為 0 或 1。

48. 如請求項 37 之化合物，其中 n 為 0 或 1。

49. 如請求項 37 之化合物，其中 p 為 0 或 1。

50. 如請求項 37 之化合物，其中 y 為 0, 1, 2 或 3。

51. 如請求項 37 之化合物，其中 R^9 係選自下列組成之組群：

H、F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^c$ 、 R^7 、 R^8 及酮基。

52. 如請求項 37 之化合物，其中 R^2 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基。

53. 如請求項 37 之化合物，其中 R^3 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基。

54. 如請求項 37 之化合物，其中 R^4 為 F。

55. 如請求項 37 之化合物，其中 R^6 為甲基。
56. 如請求項 37 之化合物，其中 R^7 為飽和 5- 或 6-員單環狀環，含有 0 或 1 個 N 原子與 0 或 1 個 O 原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 、 R^8 及酮基。
57. 如請求項 37 之化合物，其中 R^8 為被 0 或 1 個 $-OR^a$ 取代之 C_{1-6} 烷基。
58. 如請求項 37 之化合物，其中 R^a 為 H 或被 0 或 1 個 $-OH$ 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-4}$ 烷基或 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基。
59. 如請求項 37 之化合物，其中 R_c 為 C_0-4 烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和 3-, 5- 或 6-員單環狀環，含有 0 或 1 個 N 原子，及 0 或 1 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0 或 1 個選自 C_{1-6} 烷基、 R^7 或 $-OR^a$ 之基團取代。
60. 一種如請求項 37 之化合物之用途，其係用於製造治療可以 PDE10 抑制劑治療之症狀之藥物。
61. 如請求項 60 之用途，其中該症狀係選自下列組成之組群：

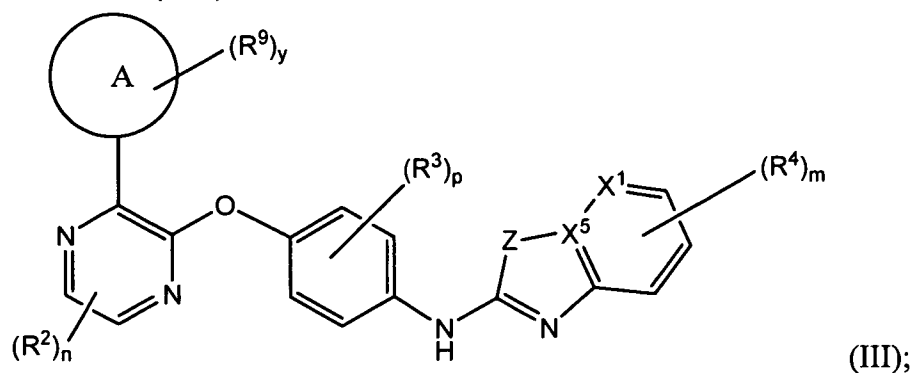
精神病、巴金森氏病、癡呆症、迷亂性強迫病症、遲發運動困難、舞蹈病、抑鬱、心情病症、衝動性、藥癮、注意力不足/活動過度病症(ADHD)、伴隨著巴金森氏病狀態之抑鬱、伴隨著尾狀核或殼狀核疾病之人格改變、伴隨著尾狀核與淡蒼球疾病之癡呆症與躁狂及伴隨著淡蒼球疾病之強迫作用。

62. 如請求項 60 之用途，其中該症狀係選自下列組成之組群：

精神分裂症、兩極病症及強迫觀念與強迫行為病症。

63. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 37 之化合物，及藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

64. 一種式 (III) 化合物：



或其任何藥學上可接受之鹽，其中：

Z 為 NH、NR⁶、S 或 O；

m 為 0, 1, 2, 3 或 4；

n 為 0, 1 或 2；

p 為 0, 1 或 2；

y 為 0, 1, 2, 3 或 4；

X¹ 為 N 或 C；

X⁵ 為 C；

環A為碳連結之飽和、碳連結之部份飽和或碳連結之不飽和4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-或12-員碳環，含有0, 1或2個N原子，且含有0或1個S或O原子；或氮連結之飽和、氮連結之部份飽和或氮連結之不飽和4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-或12-員環雜環，含有連結氮及0, 1或2個其他N原子，且含有0或1個S或O原子，在各該碳環或雜環中；

R^2 於各情況中係獨立為F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

R^3 於各情況中係獨立為F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

R^4 於各情況中係獨立為F、Cl、 CH_3 、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^a 或 NR^aR^a ；

R^6 為 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-C(=O)R^b$ 或 R^c ；

R^7 為飽和、部份飽和或不飽和3-, 4-, 5-, 6-或7-員單環狀或8-, 9-, 10-, 11-或12-員雙環狀環，含有0, 1, 2, 3或4個N原子，及0或1個選自O與S之原子，其係被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基

$C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 、 R^8 及酮基； R^8 為 C_{1-6} 烷基，被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基；

R^9 係獨立選自下列組成之組群：H、F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^c$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 、 R^7 、 R^8 及酮基；

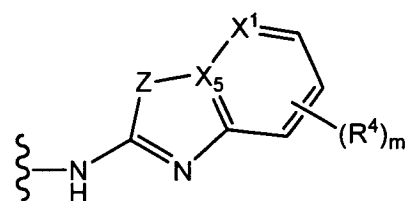
R^a 於各情況下係獨立為 H 或 R^b ；

R^b 於各情況下係獨立為苯基、苣基或 C_{1-6} 烷基，該苯基、苣基及 C_{1-6} 烷基係被 0, 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自

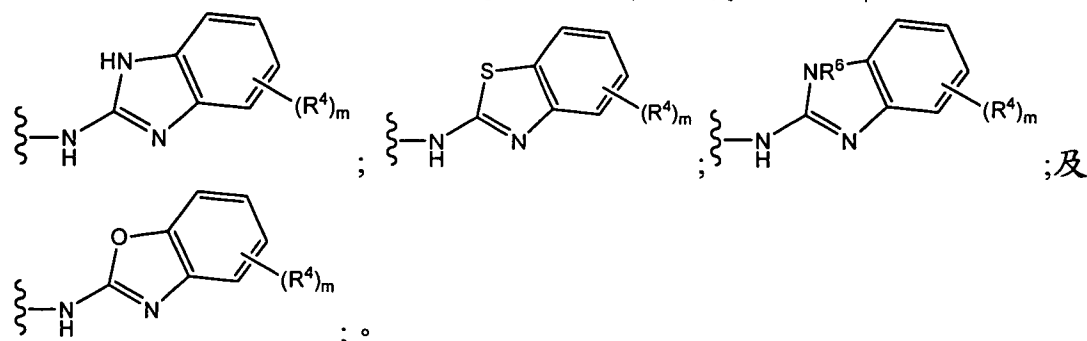
鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-4}$ 烷基或 $-N(C_{1-4}烷基)C_{1-4}烷基$ ； R^c 為 C_{0-4} 烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和3-, 4-, 5-, 6-或7-員單環狀或8-, 9-, 10-, 11-或12-員雙環狀環，含有0, 1, 2或3個N原子，及0或1個選自O與S之原子，其係被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 R^7 、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 及酮基。

65. 如請求項64之化合物，其中Z為NH、N- C_{1-4} 烷基或S。

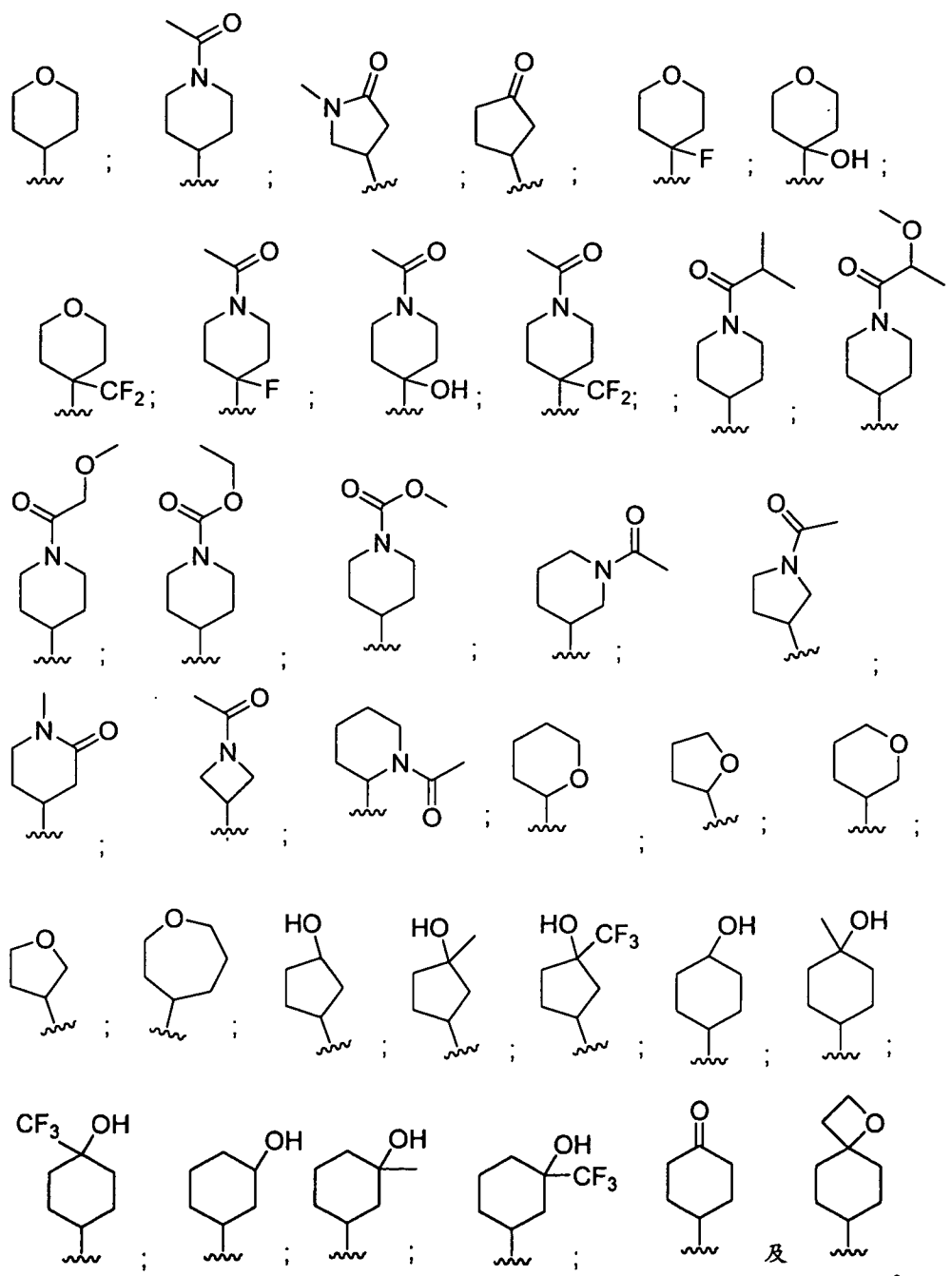
66. 如請求項64之化合物，其中下式基團：



係選自下列組成之組群：



67. 如請求項 64 之化合物，其中環 A 為碳連結之飽和、部份飽和或不飽和 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員碳環，含有 0, 1 或 2 個 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子。
68. 如請求項 64 之化合物，其中環 A 為碳連結之飽和 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 或 12-員碳環，含有 0, 1 或 2 個 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子。
69. 如請求項 64 之化合物，其中環 A 為氮連結之飽和 4-, 5-, 6- 或 7-員碳環，含有 0, 1 或 2 個 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子。
70. 如請求項 64 之化合物，其中環 A 為氮連結之部份飽和 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 或 10-員碳環，含有 0, 1 或 2 個 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子。
71. 如請求項 64 之化合物，其中環 A 為氮連結之不飽和 4-, 5-, 6-, 8-, 10- 或 12-員碳環，含有 0, 1 或 2 個 N 原子，且含有 0 或 1 個 S 或 O 原子。
72. 如請求項 64 之化合物，其中環 A 係選自下列組成之組群：
環己基、環戊基、環戊烯基、環己烯基、環庚基、一氮四圓基、苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、吡唑基、嗎福啉基、嘧啶基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫硫代哌喃基、氧螺[3.5]壬基、一氮七圓烷基、氧七圓基、喹啉基，其全部均被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、C1-6 烷基、C1-4 鹵烷基、-ORa、CN、-C(=O)Rb、-C(=O)ORa、-SRa、R7 及酮基。
73. 如請求項 64 之化合物，其中環 A 係選自下列組成之組群：



74. 如請求項 64 之化合物，其中 m 為 0 或 1。

75. 如請求項 64 之化合物，其中 n 為 0 或 1。

76. 如請求項 64 之化合物，其中 p 為 0 或 1。

77. 如請求項 64 之化合物，其中 y 為 0, 1, 2 或 3。

78. 如請求項 64 之化合物，其中 R^9 係選自下列組成之組群：

H、F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^c$ 、 R^7 、 R^8 及

酮基。

79. 如請求項 64 之化合物，其中 R^2 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基。

80. 如請求項 64 之化合物，其中 R^3 於各情況中係獨立為 F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基。

81. 如請求項 64 之化合物，其中 R^4 為 F。

82. 如請求項 64 之化合物，其中 R^6 為甲基。

83. 如請求項 64 之化合物，其中 R^7 為飽和 5- 或 6-員單環狀環，含有 0 或 1 個 N 原子與 0 或 1 個 O 原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NRaRa、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NRaRa$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^a 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^a$ 、 R^8 及酮基。

84. 如請求項 64 之化合物，其中 R^8 為被 0 或 1 個 $-OR^a$ 取代之 C_{1-6} 烷基。

85. 如請求項 64 之化合物，其中 R^a 為 H 或被 0 或 1 個 $-OH$ 取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-4}$ 烷基或 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基。

86. 如請求項 64 之化合物，其中 R^c 為 C_{0-4} 烷基連結之飽和、部

份飽和或不飽和3-, 5-或6-員單環狀環，含有0或1個N原子，及0或1個選自O與S之原子，其係被0或1個選自C₁₋₆烷基、R⁷或-OR^a之基團取代。

87. 一種如請求項64之化合物之用途，其係用於製造治療可以PDE10抑制劑治療之症狀之藥物。

88. 如請求項87之用途，其中該症狀係選自下列組成之組群：精神病、巴金森氏病、癡呆症、迷亂性強迫病症、遲發運動困難、舞蹈病、抑鬱、心情病症、衝動性、藥癮、注意力不足/活動過度病症(ADHD)、伴隨著巴金森氏病狀態之抑鬱、伴隨著尾狀核或殼狀核疾病之人格改變、伴隨著尾狀核與淡蒼球疾病之癡呆症與躁狂及伴隨著淡蒼球疾病之強迫作用。

89. 如請求項87之用途，其中該症狀係選自下列組成之組群：精神分裂症、兩極病症及強迫觀念與強迫行為病症。

90. 一種醫藥組合物，其包含如請求項64之化合物，及藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

91. 如請求項1之化合物，其係選自下列組成之組群：

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(S)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(1,1,1-三氟-2-羥丙-2-基)六氫吡啶-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-氯基吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

[4-(3-氯-吡咩-2-基氧基)-苯基]-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮；

(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

4-(3-(4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)二氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基)嗎福啉；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(2-羥丙-2-基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-羥基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(R)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2,6-二甲基嗎福啉基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-甲腈；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基胺基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-呋喃-3-基胺基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(4-(3-(1,4-氧氮七元-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(甲氧基甲基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-甲酮；

2-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)醋酸乙酯；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(6,7-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

8-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲基-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-嗎福啉基六氮吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基四氮吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-甲基六氮吡啶-2-酮；

(S)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(羥甲基)四氮吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(S)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(羥甲基)四氮吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-甲基-5,6-二氮-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7(8H)-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(R)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(羥甲基)四氮吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(S)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氮吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(2-羥乙基)六氮吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(±)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氮吡啶-3-甲脒；

(±)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氮吡咯-3-甲脒；

1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸乙酯；

(±)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-羧酸甲酯；

(±)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-3-羧酸乙酯；

(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(S)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(1-羥乙基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸；

(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-(羥甲基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(±)-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(2-羥丙-2-基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(±)-4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)-6-甲基六氫吡啶-2-酮；

(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)(4-(3-嗎福啉吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲酮；

(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)(7-氟基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲酮；

(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羟基-1-氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(S)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氢吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(四氢-2H-哌喃-3-基胺基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

(S)-2-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氢吡咯-2-基)丙-2-醇；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-4-甲基六氢吡啶-4-醇；

苯并[d]噻唑-2-基(4-(3-吗福啉吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-6-氟基苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-吗福啉吡啶-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

5-氟-N-(4-(3-吗福啉吡啶-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

N-(4-(3-吗福啉吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

2-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-4-基)丙-2-醇；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-醇；

N-(4-(3-(四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-3-醇；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-甲腈；

1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

N-(4-(3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

2-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

N-(4-(3-(2,6-二甲基嗎福啉基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-((3-(1,1-二氧化-4-硫代嗎福啉基)-2-吡啶基)氧基)苯基)-1,3-苯并噻唑-2-胺；

(S)-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-2-基)甲醇；

N-(4-(3-(一氮四環-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)一氮四環-3-羧酸；

2-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙醇；

N-(4-(3-(6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-4-羧酰胺；

N-(4-(3-(2-甲基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)一氮四氢-3-羧酸甲酯；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氢吡咯-3-甲腈；

(R)-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氢吡咯-3-基)甲醇；

2-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-4-基)乙醇；

N-(4-(3-(4-(甲氧基甲基)六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(3-(甲氧基甲基)四氢吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-4-基)甲醇；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-2-酮；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-1-異丙基六氫吡啶-2-酮；

N-(4-(3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-一氮四環-3-甲腈；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-6-甲基六氫吡啶-2-酮；

1-(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)乙醇；

1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-羧酸甲酯；

(1-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-2-基)甲醇；

N-(4-(3-(3-(甲氧基甲基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-7-氟基苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-6-氟基苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-氟基苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)-2-氟苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)吡啶-2(1H)-酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲腈；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基喹啉-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(5-氟基-2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(5-氟基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡

吡-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲腈；

4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯；

4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲酸；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-甲氧苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(喹啉-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(喹啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)

甲 酮 ；

(4-(3-(3,6-二 氫 -2H-哌 喃 -4-基)吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)(1H-咪 唑 并 [4,5-b]吡 啶 -2-基)甲 酮 ；

2-(3-(4-(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-羰 基)苯 氧 基)吡 咩 -2-基)-4,4-二 甲 基 環 己 -2-烯 酮 ；

1-(4-(3-(4-(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-羰 基)苯 氧 基)吡 咩 -2-基)-5,6-二 氫 吡 啶 -1(2H)-基)乙 酮 ；

(1-(2-氟 基 乙 基)-1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-基)(4-(3-(2-甲 氧 基 吡 啶 -3-基)吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)甲 酮 ；

N-(4-(3-(2-甲 基 吡 啶 -4-基)吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)苯 并 [d]噻 唑 -2-胺 ；

3-(3-(4-(苯 并 [d]噻 唑 -2-基 胺 基)-3-氟 基 苯 氧 基)吡 咩 -2-基)環 己 -2-烯 酮 ；

(外 消 旋)-3-(3-(4-(苯 并 [d]噻 唑 -2-基 胺 基)-3-氟 基 苯 氧 基)吡 咩 -2-基)環 己 -2-烯 醇 ；

N-(4-(3-(6-嗎 福 啉 基 吡 啶 -3-基)吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)苯 并 [d]噻 唑 -2-胺 ；

N-(4-(3-(4-嗎 福 啉 基 苯 基)吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)苯 并 [d]噻 唑 -2-胺 ；

N-(4-(3-(6-甲 基 吡 啶 -3-基)吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)苯 并 [d]噻 唑 -2-胺 ；

N-(4-(3-(1H-吡 咯 并 [2,3-b]吡 啶 -5-基)吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)苯 并 [d]噻 唑 -2-胺 ；

5-(3-(4-(苯 并 [d]噻 唑 -2-基 胺 基)苯 氧 基)吡 咩 -2-基)甲 基 吡 啶

睛；

N-(4-(3-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(6-氯基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

(5-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)吡啶-2-基)甲醇；

N-(4-(3-(喹啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(3-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(3-甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

7-氟-N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

6-氟-N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

5-氟-N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻

唑-2-胺；

N-(2-氟基-4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(2-氟基-4-(3-(2-氟基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)-3-氟基苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-甲氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-異丙氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-異丁氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-苯氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基氧基)

苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(丁-2-炔基氧基)吡啶-2-基氧基)

苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙氧基)吡

啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-2-

基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-嗎福啉基乙氧基)吡啶-2-基

氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(四氢吡咯-1-基)乙氧基)吡啶

-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(二甲氨基)乙氧基)吡啶-2-基

氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(1-甲基四氢吡咯-2-基)乙氧

基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-4-基甲氧基)吡啶-2-基氧

基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)吡啶-2-基

氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-(吡啶-3-基)丙氧基)吡啶-2-基

氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶-2-基氧

基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-丙氧基吡啶-2-基氧基)苯基)甲

酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(6-氟基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(6-氟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(5-氟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(四氫-2H-哌喃-3-基)-2-吡咩基)氧基)苯基)甲酮；

1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(4-甲氧基-1-環己烯-1-基)-2-吡咩基)氧基)苯基)甲酮；

1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(順式-4-羥基環己基)-2-吡咩基)氧基)苯基)甲酮；與

1H-苯并咪唑-2-基(4-((3-(反式-4-羥基環己基)-2-吡咩基)氧基)苯基)甲酮；

(外消旋)-順式-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基環己基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(外消旋)-反式-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(3-羥基環己基)

吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)甲 酮 ；

(外 消 旋)-順 式 -3-(3-(4-(苯 并 [d]噻 唑 -2-基 胺 基)苯 氧 基)吡 咩 -2-基)環 己 醇 ；

(外 消 旋)-反 式 -3-(3-(4-(苯 并 [d]噻 唑 -2-基 胺 基)苯 氧 基)吡 咩 -2-基)環 己 醇 ；

N-(4-(3-(四 氫 -2H-哌 喃 -3-基)吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)苯 并 [d]噻 唑 -2-胺 ；

(外 消 旋)-3-(3-(4-(苯 并 [d]噻 唑 -2-基 胺 基)苯 氧 基)吡 咩 -2-基)環 己 酮 ；

(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-基)(4-(3-(環 氧 己 烷 -4-基)吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)甲 酮 ；

(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-基)(4-(3-(4,4-二 氟 環 己 -1-烯 基)吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)甲 酮 ；

4-(3-(4-(苯 并 [d]噻 唑 -2-基 胺 基)苯 氧 基)吡 咩 -2-基)四 氫 -2H-哌 喃 -4-甲 腈 ；

N-甲 基 -N-(4-(3-(四 氫 -2H-哌 喃 -4-基)吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)苯 并 [d]噻 唑 -2-胺 ；

4-(3-(4-(苯 并 [d]噻 唑 -2-基 胺 基)苯 氧 基)吡 咩 -2-基)四 氫 -2H-哌 喃 -4-醇 ；

(1H-苯 并 [d]咪 唑 -2-基)(4-(3-(4-氟 基 四 氫 -2H-哌 喃 -4-基)吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)甲 酮 ；

N-(4-(3-(4-氟 基 四 氫 -2H-哌 喃 -4-基)吡 咩 -2-基 氧 基)苯 基)苯 并 [d]噻 唑 -2-胺 ；

4-(3-(4-(苯 并 [d]噻 唑 -2-基 胺 基)苯 氧 基)吡 咩 -2-基)六 氫 吡 啶

-1,4-二羧酸 1-第三-丁基 4-甲酯；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

7-甲氧基-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

(外消旋)-3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)環己酮；

4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫-2H-哌喃-4-甲腈；

4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫-2H-哌喃-4-羧酸甲酯；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

6-氟-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(2-氟基-4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(2-氟基-4-(吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

7-氟-N-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

5-氟-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并

[d]噻唑-2-胺；

5-氟-N-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-環戊基吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

N-(4-(3-(四氫呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1H-苯并[d]咪唑-2-基(4-(3-(四氫-2H-硫代呋喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

N-(4-(3-環戊基吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(1-(2-氟基乙基)六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯；

1-(4-(3-(4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)(羥基)甲基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲醇；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-(六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫

吡啶-1-基)全氟化乙酮；

1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-甲氧基乙酮；

1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-甲氧基乙酮；

1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮；

1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮；

N-(4-(3-(1-(2-氟基乙基)六氢吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

N-(4-(3-(1-甲基六氢吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-胺；

醋酸 1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)-1-酮基丙烷-2-基酯；

1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)-2-羧丙-1-酮；

1-(3-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氢吡咯-1-基)乙酮；

1-(3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氢吡咯-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

2-甲氧基-1-(4-(3-(4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)

吡 咩 -2-基)六 氫 吡 咉 -1-基)乙 酮 ；

醋 酸 2-(4-(3-(4-(1H- 苯 并 [d] 咪 咉 -2-羰 基) 苯 氧 基) 吡 咩 -2-基)
六 氫 吡 咉 -1-基)-2-酮 基 乙 酯 ；

1-(4-(3-(4-(1H- 苯 并 [d] 咪 咉 -2-羰 基) 苯 氧 基) 吡 咩 -2-基) 六 氫
吡 咉 -1-基)-2-(二 甲 胺 基)乙 酮 ；

1-(4-(3-(4-(苯 并 [d] 噻 咉 -2-基 胺 基) 苯 氧 基) 吡 咩 -2-基) 六 氫 吡
咉 -1-基)-2-(二 甲 胺 基)乙 酮 ；

3-(4-(3-(4-(1H- 苯 并 [d] 咪 咉 -2-羰 基) 苯 氧 基) 吡 咩 -2-基) 六 氫
吡 咉 -1-基)-3-酮 基 丙 烷 脞 ；

1-(4-(3-(4-(苯 并 [d] 噻 咉 -2-基 胺 基)-2-氟 基 苯 氧 基) 吡 咩 -2-基)
六 氫 吡 咉 -1-基)乙 酮 ；

1-(4-(3-(6-(苯 并 [d] 噻 咉 -2-基 胺 基) 吡 咉 -3-基 氧 基) 吡 咩 -2-基)
六 氫 吡 咉 -1-基)乙 酮 ；

1-(3-(3-(4-(1H- 苯 并 [d] 咪 咉 -2-羰 基) 苯 氧 基) 吡 咩 -2-基) 一 氮
四 環 -1-基)乙 酮 ；

1-(3-(3-(4-(1H- 苯 并 [d] 咪 咉 -2-羰 基) 苯 氧 基) 吡 咩 -2-基) 六 氫
吡 咉 -1-基)乙 酮 ；

4-(3-(4-(1H- 苯 并 [d] 咪 咉 -2-羰 基) 苯 氧 基) 吡 咩 -2-基)-1-甲 基
-5,6-二 氫 吡 咉 -2(1H)-酮 ；

4-(3-(4-(1H- 苯 并 [d] 咪 咉 -2-羰 基) 苯 氧 基) 吡 咩 -2-基)-1-甲 基
六 氫 吡 咉 -2-酮 ；

3-(4-(1H- 苯 并 [d] 咪 咉 -2-羰 基) 苯 氧 基)-N- 苯 乙 基 吡 咩 -2-羧
鹽 胺 ；

3-(4-(1H- 苯 并 [d] 咪 咉 -2-羰 基) 苯 氧 基)-N-(4-(三 氟 甲 基) 苯 乙

基)吡啶-2-羧酰胺；

(S)-3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(1-甲氧基丙-2-基)吡啶-2-羧酰胺；

3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)吡啶-2-羧酰胺；

3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(2-羟乙基)吡啶-2-羧酰胺；

(外消旋)-3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(1-(吡啶-2-基)丙-2-基)吡啶-2-羧酰胺；

3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)-N-(1-苄基環丙基)吡啶-2-羧酰胺；

(R)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-甲腈；

(S)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-甲腈；

(R)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-3-羧酸乙酯；

(S)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-3-羧酸乙酯；

(S)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-羧酸甲酯；

(R)-1-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-羧酸甲酯；

(R)-4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-6-甲

基六氫吡咩-2-酮；

(S)-4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)-6-甲基六氫吡咩-2-酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1R,3S)-3-羥基環己基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1S,3R)-3-羥基環己基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1S,3R)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)環己醇；

(1R,3S)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)環己醇；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1S,3S)-3-羥基環己基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-(3-((1R,3R)-3-羥基環己基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

(1S,3S)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)環己醇；

(1R,3R)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)環己醇；

(R)-1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮；

(S)-1-(4-(3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮；

(R)-1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)六

氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮；

(S)-1-(4-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六

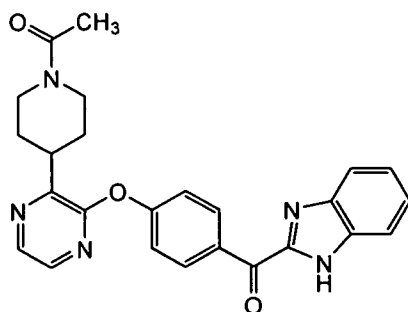
氫吡啶-1-基)-2-氟基丙-1-酮；

(R)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)環己
酮；

(S)-3-(3-(4-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)環己
酮；

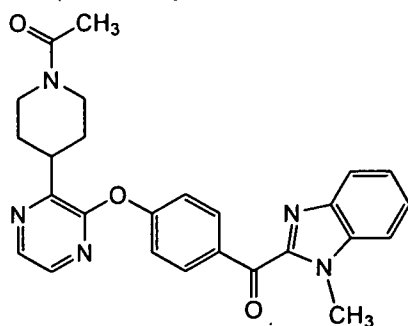
其任何同位素方式標識之化合物，其中該同位素係
 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{123}I 或 ^{125}I ；或其任何藥學上可接受
之鹽。

92. 一種下式之化合物：



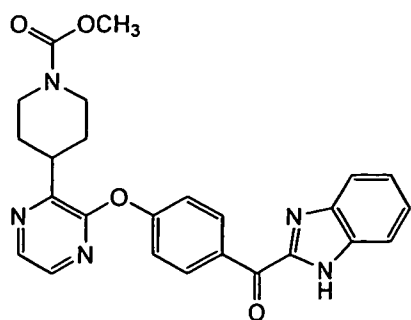
或其藥學上可接受之鹽。

93. 一種下式之化合物：



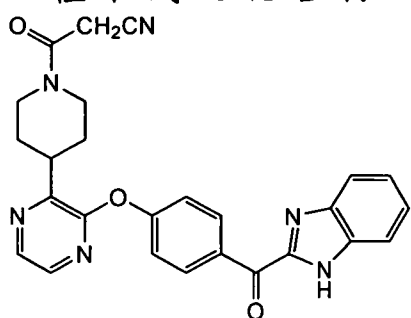
或其藥學上可接受之鹽。

94. 一種下式之化合物：



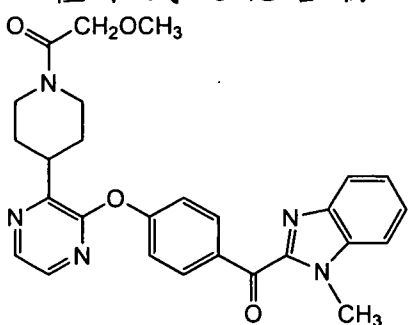
或其藥學上可接受之鹽。

95. 一種下式之化合物：



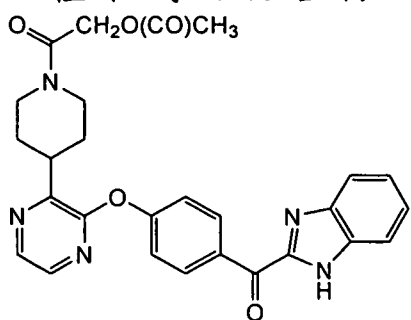
或其藥學上可接受之鹽。

96. 一種下式之化合物：



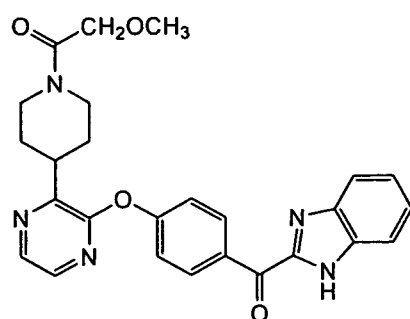
或其藥學上可接受之鹽。

97. 一種下式之化合物：



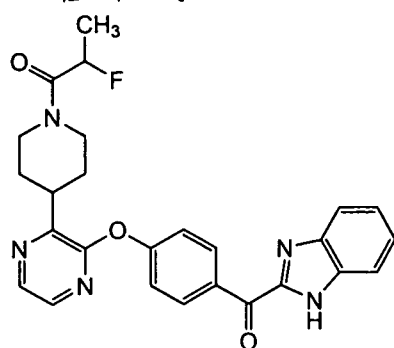
或其藥學上可接受之鹽。

98. 一種下式之化合物：



或其藥學上可接受之鹽。

99. 一種下式之化合物：



或其藥學上可接受之鹽。

100. 一種如請求項92之化合物之藥學上可接受之鹽。

101. 一種如請求項93之化合物之藥學上可接受之鹽。

102. 一種如請求項94之化合物之藥學上可接受之鹽。

103. 一種如請求項95之化合物之藥學上可接受之鹽。

104. 一種如請求項96之化合物之藥學上可接受之鹽。

105. 一種如請求項97之化合物之藥學上可接受之鹽。

106. 一種如請求項98之化合物之藥學上可接受之鹽。

107. 一種如請求項99之化合物之藥學上可接受之鹽。

108. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項92之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。

109. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項93之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。

- 110. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項 94 之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。
- 111. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項 95 之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。
- 112. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項 96 之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。
- 113. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項 97 之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。
- 114. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項 98 之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。
- 115. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項 99 之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。