



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201035051 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098143428

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/22 (2006.01)

C07D213/62 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/17 美國 61/138,443

2008/12/17 美國 61/138,434

(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)；陳寧 CHEN, NING (US)；法賽 詹母斯 R FALSEY, JAMES R. (US)；佛朗 麥可 FROHN, MICHAEL (US)；哈瑞登 保羅 HARRINGTON, PAUL (CA)；胡 艾莎 HU, ESSA (US)；寇勒 馬修 R KALLER, MATTHEW R. (US)；昆茲 羅克珊 KUNZ, ROXANNE (US)；墨西哥 史蒂芬妮 J MERCEDE, STEPHANIE J. (US)；尼古元 湯馬士 T NGUYEN, THOMAS T. (US)；皮克瑞爾 亞力山德 J PICKRELL, ALEXANDER J. (US)；瑞查特 安卓雅斯 (DE)；倫菲特 雪能 RUMFELT, SHANNON (US)；拉薩 羅勃特 M RZASA, ROBERT M. (US)；善 凱文 SHAM, KELVIN (MY)；席格蒙 艾倫 C SIEGMUND, AARON C. (US)；泰葛立 克里斯多夫 M TEGLEY, CHRISTOPHER M. (US)；姚國民 YAO, GUOMIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：41 項 圖式數：0 共 415 頁

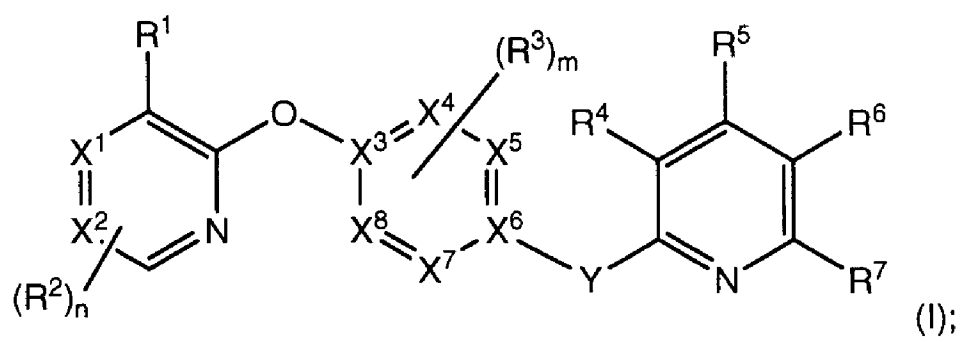
(54)名稱

作為磷酸二酯酶 10 抑制劑之胺基吡啶及羧基吡啶化合物

AMINOPYRIDINE AND CARBOXYPYRIDINE COMPOUNDS AS PHOSPHODIESTERASE 10 INHIBITORS

(57)摘要

吡啶與嘧啶化合物，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。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201035051 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098143428

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/22 (2006.01)

C07D213/62 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/17 美國 61/138,443

2008/12/17 美國 61/138,434

(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)；陳寧 CHEN, NING (US)；法賽 詹母斯 R FALSEY, JAMES R. (US)；佛朗 麥可 FROHN, MICHAEL (US)；哈瑞登 保羅 HARRINGTON, PAUL (CA)；胡 艾莎 HU, ESSA (US)；寇勒 馬修 R KALLER, MATTHEW R. (US)；昆茲 羅克珊 KUNZ, ROXANNE (US)；墨西哥 史蒂芬妮 J MERCEDE, STEPHANIE J. (US)；尼古元 湯馬士 T NGUYEN, THOMAS T. (US)；皮克瑞爾 亞力山德 J PICKRELL, ALEXANDER J. (US)；瑞查特 安卓雅斯 (DE)；倫菲特 雪能 RUMFELT, SHANNON (US)；拉薩 羅勃特 M RZASA, ROBERT M. (US)；善 凱文 SHAM, KELVIN (MY)；席格蒙 艾倫 C SIEGMUND, AARON C. (US)；泰葛立 克里斯多夫 M TEGLEY, CHRISTOPHER M. (US)；姚國民 YAO, GUOMIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：41 項 圖式數：0 共 415 頁

(54)名稱

作為磷酸二酯酶 10 抑制劑之胺基吡啶及羧基吡啶化合物

AMINOPYRIDINE AND CARBOXYPYRIDINE COMPOUNDS AS PHOSPHODIESTERASE 10 INHIBITORS

(57)摘要

吡啶與嘧啶化合物，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。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本文中所提供者為某些胺基吡啶與羧基吡啶化合物，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。

本申請案係主張2008年12月17日提出申請之美國臨時申請案號61/138,443與2008年12月17日提出申請之美國臨時申請案號61/138,434之權益，其係據此併於本文供參考。

【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。

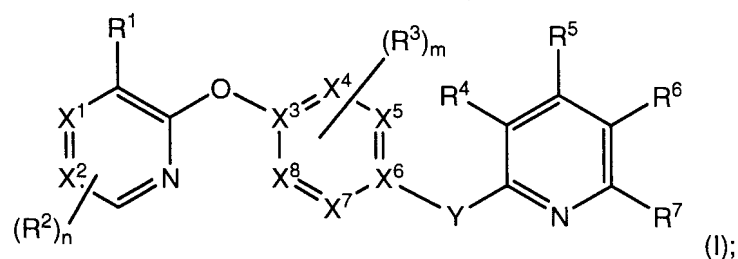
PDE10 RNA 轉錄本最初係在人類睪丸與腦部中被檢出。後續免疫組織化學分析係顯示 PDE10 之最高含量係被表現於基底神經節中。明確言之，在嗅結節、尾狀核及阿肯伯氏核中之紋狀體神經元係富含 PDE10。Western 氏沾吸並未於其他腦部組織中發現 PDE10 之表現，惟 PDE10 複合物之免疫沉澱作用在海馬與皮層組織中係為可能。此係指出 PDE10 在此等其他組織中之表現含量係比在紋狀體神經元中低 100 倍。於海馬中之表現係被限制於細胞體，然而 PDE10 係被表現於紋狀體神經元之末端、樹突及軸突中。PDE10 之組織分佈係顯示 PDE10 抑制劑可用以提升 cAMP 及 / 或 cGMP 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胺基吡啶與羧基吡啶化合物，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

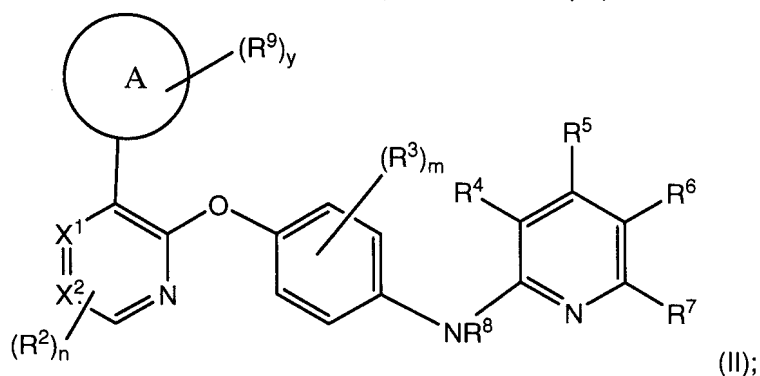
症，及可用於製備本發明化合物之中間物與方法。

本發明化合物係以下列一般結構表示：



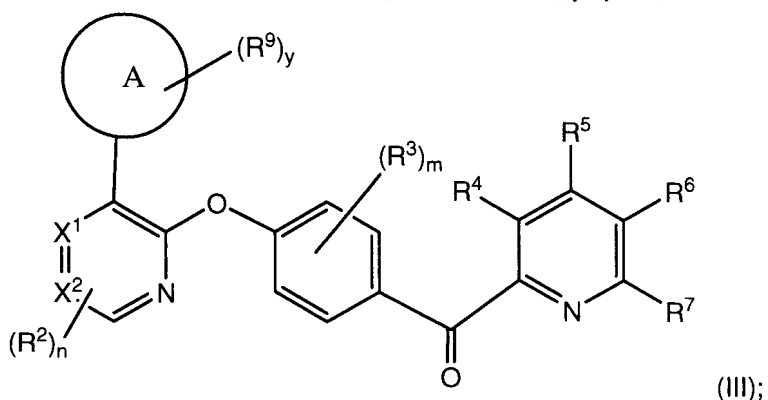
或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ 及 Y 係定義於下文。

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，其中環 $A, m, n, y, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X^1, X^2$ 及環 A 係定義於下文。

其他本發明化合物係以下列一般結構表示：



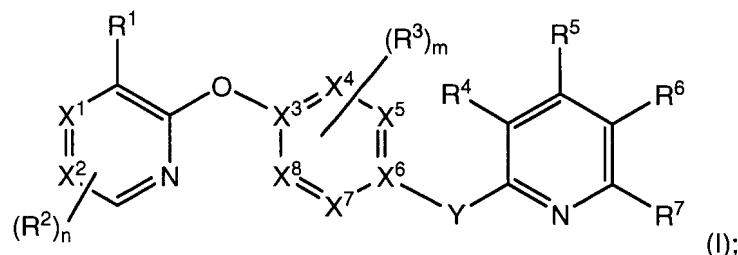
或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, y, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^9, X^1, X^2$ 及環 A 係定義於下文。

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：

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 C；其中 X^1 與 X^2 之 1 或 2 個為 C；

各 X^4 , X^5 , X^7 及 X^8 係獨立為 N 或 C；各 X^3 與 X^6 為 C；其中 X^4 , X^5 , X^7 及 X^8 中不超過三個為 N；

m 於各情況中係獨立為 0, 1, 2, 3 或 4；

n 於各情況中係獨立為 0, 1, 2 或 3；

Y 為 NR^8 或 $C(=O)$ ；或

或者，當 Y 為 NR^8 時， Y 與 R^3 可形成 5- 至 6-員環，經稠合至含有該 Y 與 R^3 兩者之環；

R^1 係選自：

(a) H、F、Cl、Br、I、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^c$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)-O-R^a$ 、 $-C(=O)-O-R^c$ 、 $-C(=O)-O-R^d$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^aR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-S(=O)R^c$ 、 $-S(=O)_2R^c$ 、 $-N(R^c)S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^c$ 、 $-N(R^c)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^c$ 或 $-C(=O)NR^aR^c$ ；或

(b) 環 A，其中該環 A 係選自下列組成之組群： R^b 、 R^c 及 R^d ；其附帶條件是，當環 A 為 R^c 時，該 R^c 不為環戊二烯基或 C_{0-4} 烷基連結之不飽和 5- 或 6-員單環狀或 9- 或 10-員雙環狀環，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0, 1 或 2 個選自 O 與 S 之原子；

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、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

R^4 係選自 H、F、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^5 係選自 H、F、Cl、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^6 係選自 H、F、Cl、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^7 係選自 H、F、Cl、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^8 係選自 H、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

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，其中該苯基、苄基及 C_{1-6} 烷基係獨立被 0, 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基- NH_2 、COOH、CN、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基及 $-S-C_{1-4}$ 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, 1 或 2 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、 R^e 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)(OH)R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^e$ 、 $-NR^aR^d$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 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 $(OR^a)_{1-3}$ 、 $-C_{1-6}$ 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^d 為氮連結之飽和、部份飽和或不飽和 4-, 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、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 R^e 、 $-OR^e$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ 、 $-NH-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^e$ 、 $C(=O)NR^aR^a$ 及 $C(=O)NR^aR^a$ ；且

R^e 為：

(a) 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，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0, 1 或 2 個選自 O 與 S 之原子；其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自酮基、

鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基- NH_2 、 $COOH$ 、 CN 、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基及 $-S-C_{1-4}$ 烷基；或

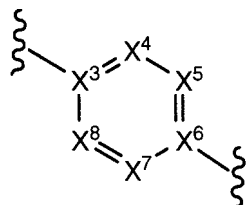
(b) 氮連結之飽和、部份飽和或不飽和 4-, 5-, 6- 或 7-員環雜環，含有連結氮及 0, 1 或 2 個其他氮原子，且含有 0 或 1 個硫或氧原子；其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自酮基、鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基- NH_2 、 $COOH$ 、 CN 、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基及 $-S-C_{1-4}$ 烷基。

於另一項具體實施例中，Y 為 NR^8 。

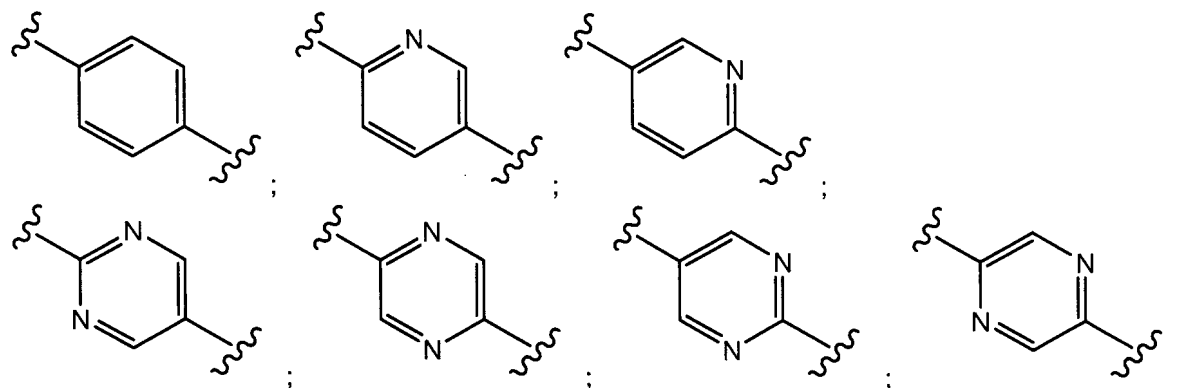
於另一項具體實施例中，Y 為 NH 。

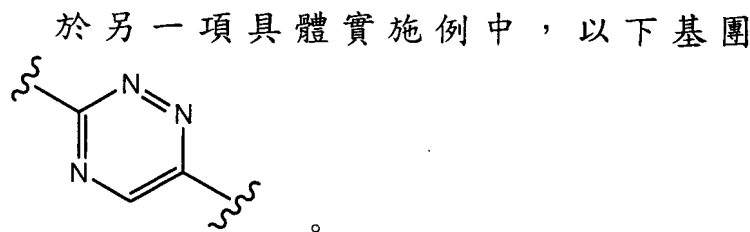
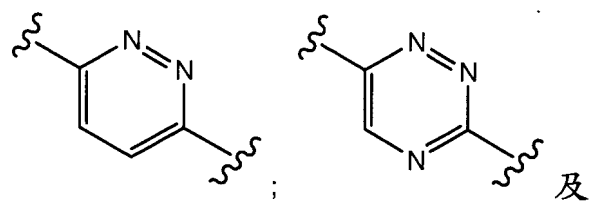
於另一項具體實施例中，Y 為 $-C(=O)$ 。

於另一項具體實施例中，以下基團：

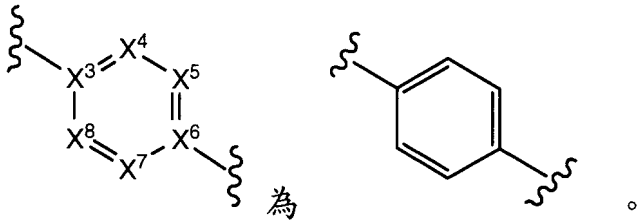


係選自下列組成之組群：

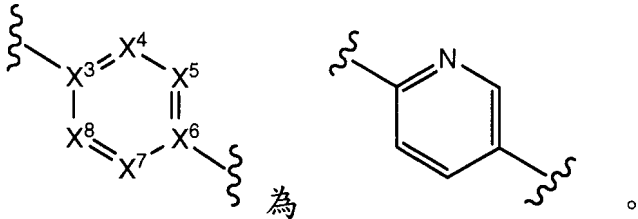




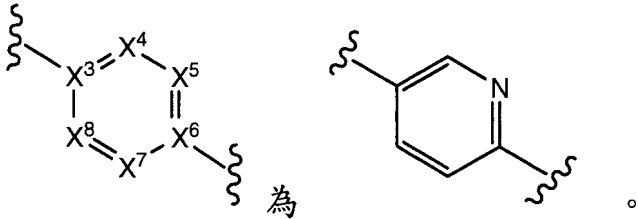
於另一項具體實施例中，以下基團



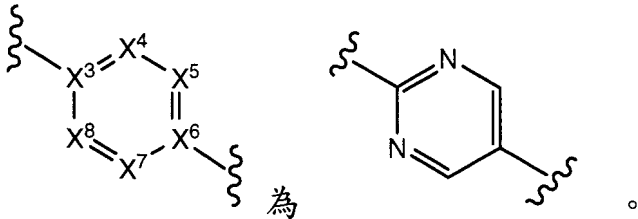
於另一項具體實施例中，以下基團



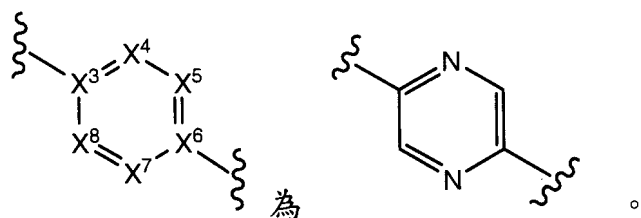
於另一項具體實施例中，以下基團



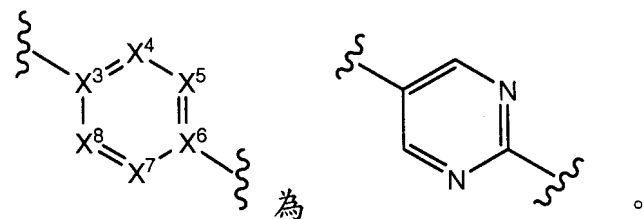
於另一項具體實施例中，以下基團



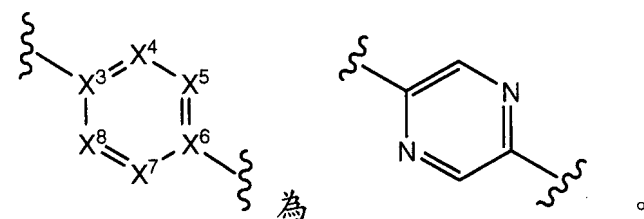
於另一項具體實施例中，以下基團



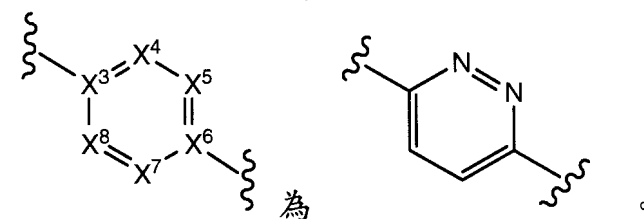
於另一項具體實施例中，以下基團



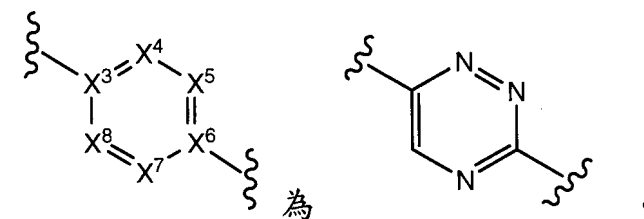
於另一項具體實施例中，以下基團



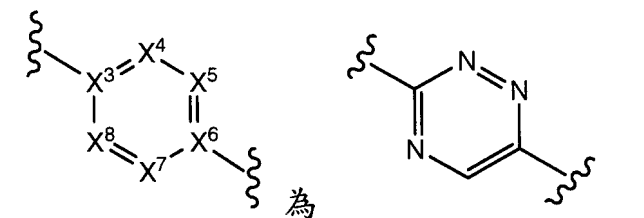
於另一項具體實施例中，以下基團



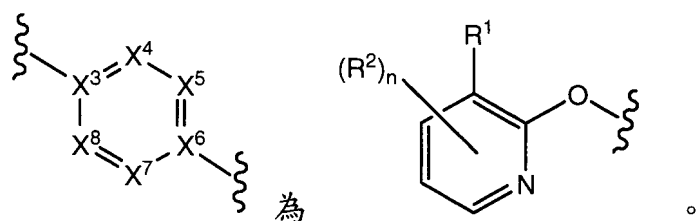
於另一項具體實施例中，以下基團



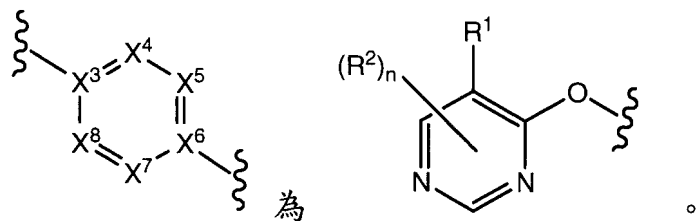
於另一項具體實施例中，以下基團



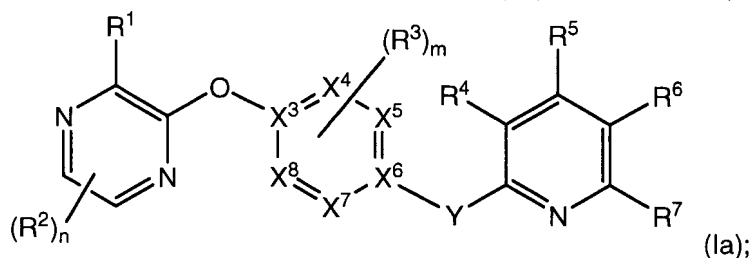
於另一項具體實施例中，以下基團



於另一項具體實施例中，以下基團

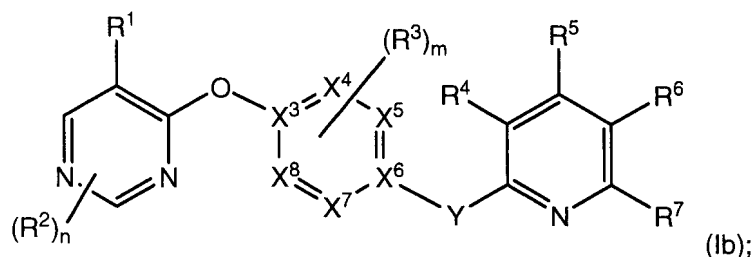


本發明之另一方面係關於具有式(Ia)一般結構之化合物：



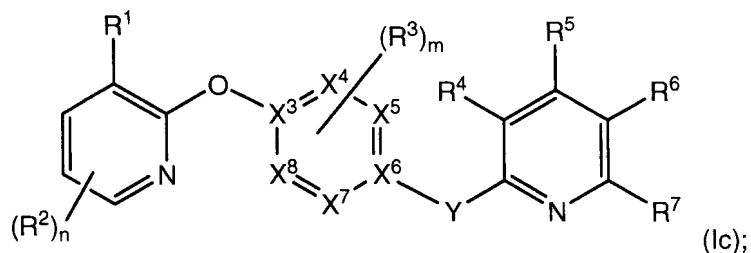
或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ 及 Y 均如式(I)化合物與下文任何其他具體實施例中所定義。

本發明之另一方面係關於具有式(Ib)一般結構之化合物：



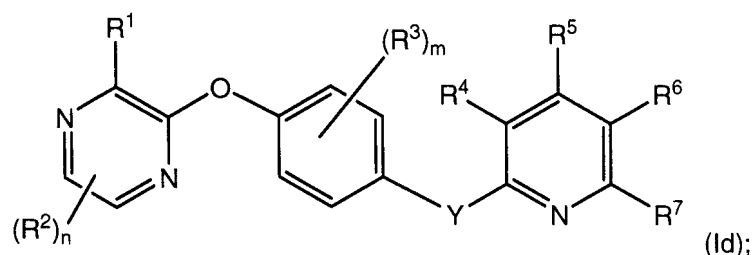
或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ 及 Y 均如式(I)化合物與下文任何其他具體實施例中所定義。

本發明之另一方面係關於具有式(Ic)一般結構之化合物：



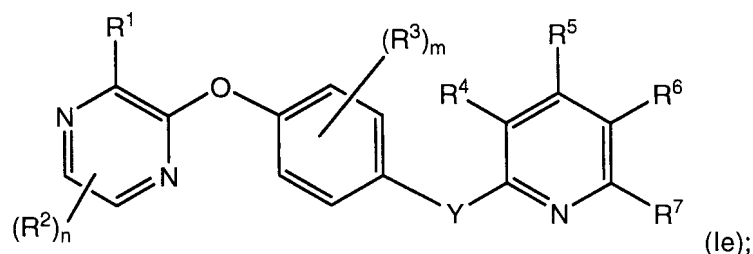
或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ 及 Y 均如式 (I) 化合物與下文任何其他具體實施例中所定義。

本發明之另一方面係關於具有式 (Id) 一般結構之化合物：



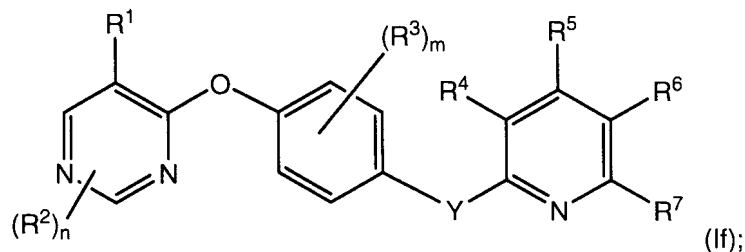
或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 及 Y 均如式 (I) 化合物與下文任何其他具體實施例中所定義。

本發明之另一方面係關於具有式 (Ie) 一般結構之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 及 Y 均如式 (I) 化合物與下文任何其他具體實施例中所定義。

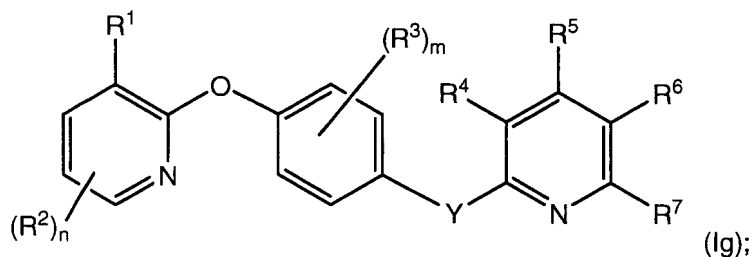
本發明之另一方面係關於具有式 (If) 一般結構之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 及

Y均如式(I)化合物與下文任何其他具體實施例中所定義。

本發明之另一方面係關於具有式(Ig)一般結構之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 及 Y 均如式(I)化合物與下文任何其他具體實施例中所定義。

於另一項具體實施例中，Y為NH；且該Y與 R^3 係形成5-至6-員環，經稠合至含有該Y與 R^3 兩者之環。

於另一項具體實施例中，各 X^1 與 X^2 為C，且各 X^4, X^5, X^7, X^8 為C。

於另一項具體實施例中， X^1 為C，及 X^2 為N，且各 X^4, X^5, X^7 及 X^8 為C。

於另一項具體實施例中， X^1 為N，及 X^2 為C，且各 X^4, X^5, X^7 及 X^8 為C。

於另一項具體實施例中， R^1 係選自H、F、Cl、Br、I、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-NR^a R^c$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^c$ 、 $-C(=O)NR^a R^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)-O-R^a$ 、 $-C(=O)-O-R^c$ 、 $-C(=O)-O-R^d$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^a R^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-S(=O)R^c$ 、 $-S(=O)_2 R^c$ 、 $-N(R^c)S(=O)_2 R^b$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^c$ 、 $-N(R^c)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^c$ 或 $-C(=O)NR^a R^c$ 。

於另一項具體實施例中， R^1 係選自 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^c$ 、 $-C(=O)NR^a R^d$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 $-NR^a R^a$ 或 $-NR^a R^c$ 。

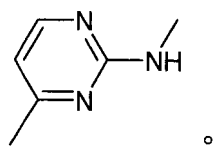
於另一項具體實施例中， R^1 為環A，其中該環A為 R^b ，選

自下列組成之組群：苯基、苄基或 C_{1-6} 烷基，其中該苯基、苄基或 C_{1-6} 烷基係獨立被 0, 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基 $-NH_2$ 、 $COOH$ 、 CN 、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基及 $-S-C_{1-4}$ 烷基。

於另一項具體實施例中， R^1 為環 A，其中該環 A 為 R^c ，選自下列組成之組群： C_{0-4} 烷基連結之飽和 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, 1 或 2 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、 R^c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、 CN 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a ， $-OC_{2-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ ，譬如 $-OC_{1-4}$ 烷基 $(OH)_{1-3}$ ， $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)(OH)R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^c$ 、 $-NR^aR^d$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 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 $(OR^a)_{1-3}$ ，譬如 $-C_{1-4}$ 烷基 $(OH)_{1-3}$ ， $-C_{1-6}$ 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， R^1 為環 A，其中該環 A 為 R^c ，選自下列組成之組群： C_{0-4} 烷基連結之部份飽和 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀或 8-, 9-, 10-員雙環狀環，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，

及 0, 1 或 2 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0, 1 或 2 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、R^e、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)R^e、-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)₁₋₃，譬如 -OC₁₋₄ 烷基 (OH)₁₋₃，-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)(OH)R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-NR^aR^e、-NR^aR^d、-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)₁₋₃，譬如 -C₁₋₄ 烷基 (OH)₁₋₃，-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；其附帶條件是，當 Y 為 -NR⁸ 時，R¹ 不為

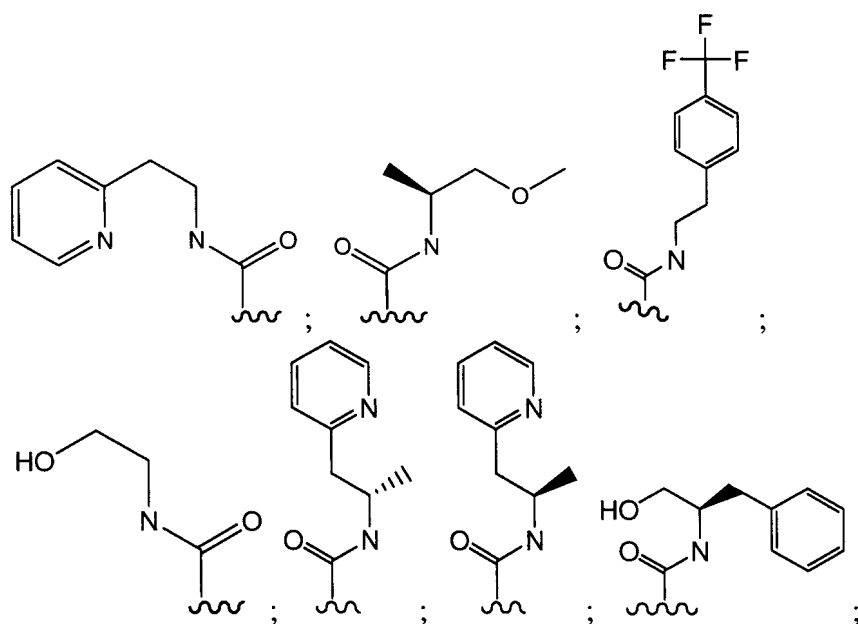


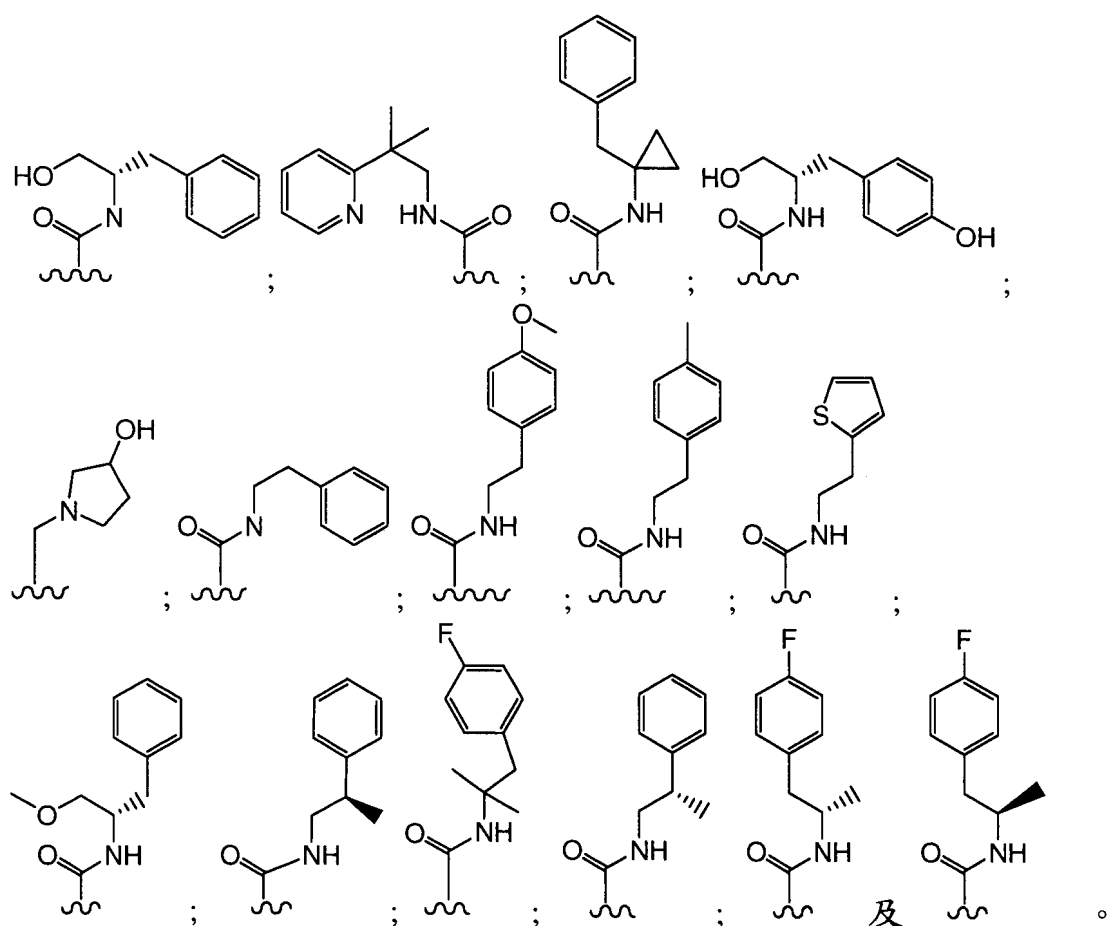
於另一項具體實施例中，R¹ 為環 A，其中該環 A 為 R^c，選自下列組成之組群：C₀₋₄ 烷基連結之不飽和 4, 5- 或 6-員單環狀或 8-, 9-, 10-員雙環狀環，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0, 1 或 2 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、R^e、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)R^e、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a，-OC₂₋₆ 烷基 (OR^a)₁₋₃，譬如 -OC₁₋₄ 烷基 (OH)₁₋₃，-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)(OH)R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-NR^aR^e、-NR^aR^d、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、

$-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}\text{烷基}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}\text{烷基}\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}(\text{OR}^a)_{1-3}$ ，譬如 $-\text{C}_{1-4}\text{烷基}(\text{OH})_{1-3}$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、
 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$
 及酮基。

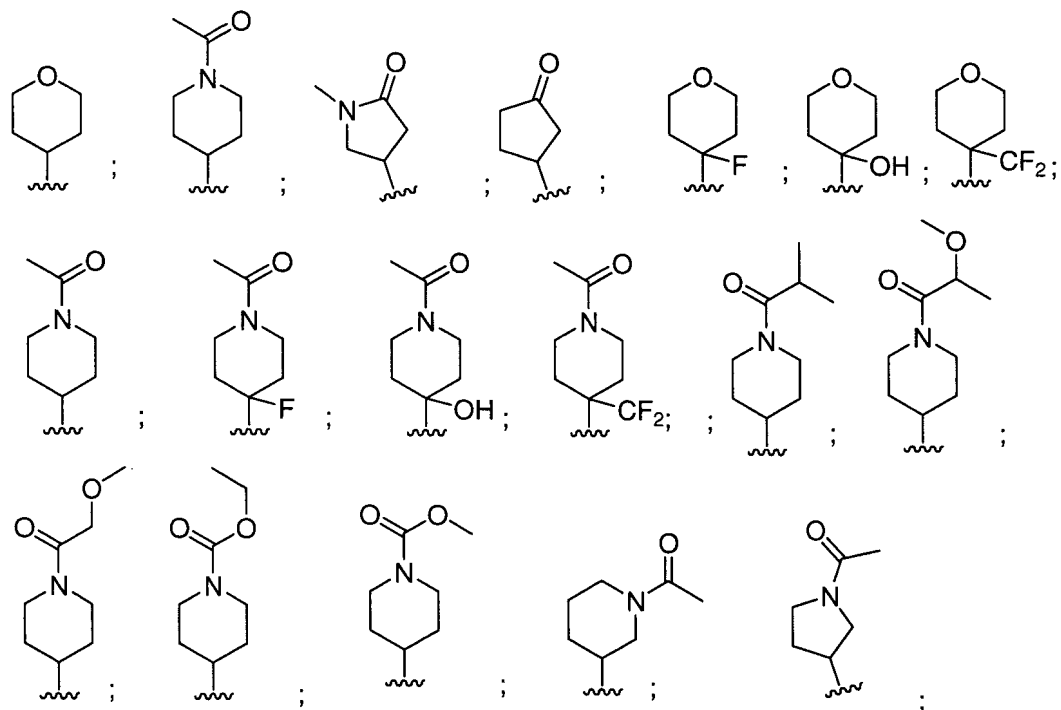
於另一項具體實施例中， R^1 為環A，其中該環A為 R^d ，選
 自下列組成之組群：氮連結之飽和、部份飽和或不飽和4-, 5-,
 6-或7-員環雜環，含有連結氮及0, 1或2個其他氮原子，且含
 有0或1個硫或氧原子，該雜環係被0, 1, 2或3個取代基取代，
 取代基選自酮基、鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、
 $-\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、 R^e 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{C}_{1-4}$
 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}(\text{OR}^a)_{1-3}$ ，譬如 $-\text{C}_{1-4}\text{烷基}(\text{OH})_{1-3}$ ，
 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 及 $\text{C}(=\text{O})-$
 NR^aR^a 。

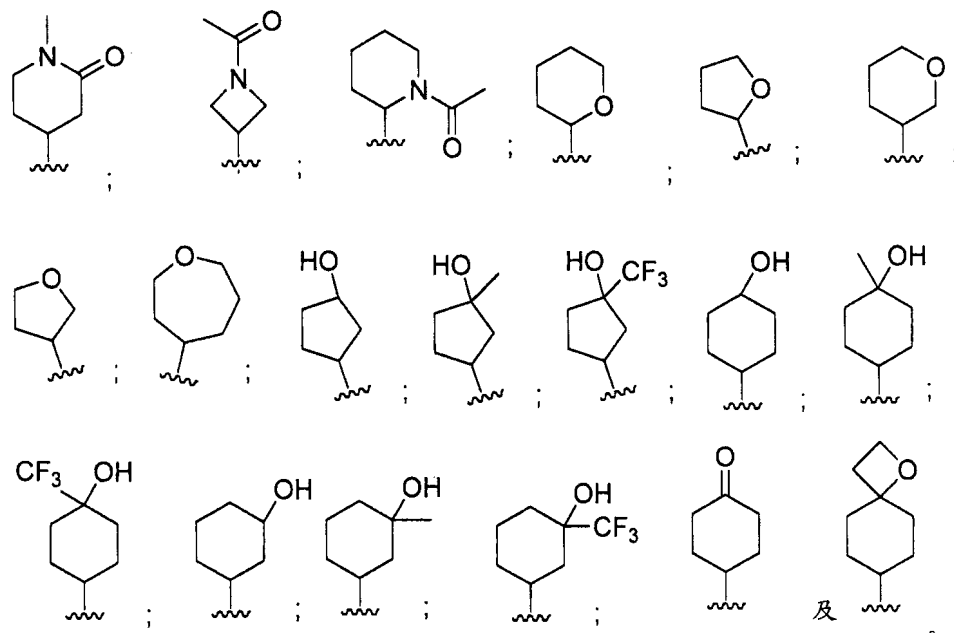
於另一項具體實施例中， R^1 係選自下列組成之組群：Cl、
 Br、I、COOH，





於另一項具體實施例中， R^1 為環A，其中該環A係選自下列組成之組群：





於另一項具體實施例中， R^1 為環A，其中該環A為未經取代之嘧啶基、甲氧基嘧啶基或胺基嘧啶基。

於另一項具體實施例中， R^1 為環A，其中該環A為 R^c ，選自下列組成之組群：環丙基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、二氫哌喃基、吡啶基、嗎福啉基、六氫吡啶基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、苯基、苄基、喹啉基、異喹啉基、二氫呋喃基、四氫吡啶基、吡啶基、四氫吡咯、咪啶基、苯甲醯胺啶基、苯并[d][1,3]二氧五環烯基、一氫四環基、氧七環基、氧氮七環烷基、萘基、苯并硫苯基、硫苯基、六氫吡啶基、四氫硫代哌喃基、氧螺[3.5]壬基、一氫七環烷基，其全部均被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、 R^e 、 $-CH_3$ 、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、CN、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^e$ 、 $-NR^aR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ ，譬如 $-C_{1-4}$ 烷基 $(OH)_{1-3}$ ，及酮基。

於另一項具體實施例中， R^1 為環A，其中該環A為 R^c ，選自下列組成之組群：環丙基、環戊基、環戊烯基、環己基、

環己烯基、環庚基、二氫哌喃基、3-吡啶基、2-吡啶基、嗎福啉基、六氫吡啶基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、苯基、苄基、5-喹啉基、異喹啉基、二氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫吡咯基、苯并[d][1,3]二氧五環烯基、一氮四環基、氧七環基、氧氮七環烷基、萘基、苯并硫苯基、六氫吡啶基、四氫硫代哌喃基、氧螺[3.5]壬基及一氮七環烷基，其全部均被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、 R^e 、 $-CH_3$ 、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、CN、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^e$ 、 $-NR^aR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ ，譬如 $-C_{1-4}$ 烷基 $(OH)_{1-3}$ ，及酮基。

於另一項具體實施例中， R^1 為環A，其中該環A為 R^d ，選自下列組成之組群：氮連結之六氫吡啶基、嗎福啉基、四氫吡咯基、六氫吡啶基及二氮七環烷基，其全部均被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、 R^e 、 $-CH_3$ 、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、CN、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^e$ 、 $-NR^aR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ ，譬如 $-C_{1-4}$ 烷基 $(OH)_{1-3}$ ，及酮基。

於另一項具體實施例中， R^4 為H、F、Br、甲基或乙基。

於另一項具體實施例中， R^5 為H。

於另一項具體實施例中， R^6 為H、F、Cl、Br、甲基、乙基、 C_{1-2} 鹵烷基、CN或 $-O-C_{1-4}$ 鹵烷基。

於另一項具體實施例中， R^7 為H或 $-O-C_{1-4}$ 鹵烷基。

於另一項具體實施例中， R^8 為H。

於另一項具體實施例中， R^a 於各情況下係獨立為H、苯

基、苄基或 C_{1-6} 烷基，其中該苯基、苄基及 C_{1-6} 烷基係獨立被 0, 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基- NH_2 、 $COOH$ 、 CN 、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基及 $-S-C_{1-4}$ 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-, 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀或 8-, 9-, 10-員雙環狀環，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0, 1 或 2 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0, 1 或 2 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 R^e 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 CN 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)(OH)R^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^e$ 、 $-NR^aR^d$ ， $-C_{1-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ ，譬如 $-C_{1-4}$ 烷基 $(OH)_{1-3}$ ，及酮基。

於另一項具體實施例中， R^d 為氮連結之飽和或部份飽和 4-, 5-, 6- 或 7-員環雜環，含有連結氮及 0 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 或 2 個取代基取代，取代基選自酮基、鹵基、OH、 CN 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 R^e 、 $-OR^e$ 、 $C(=O)OR^a$ ， $-C_{1-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ ，譬如 $-C_{1-4}$ 烷基 $(OH)_{1-3}$ ， $-NH-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^e$ 、 $C(=O)NR^aR^a$ 及 $C(=O)NR^aR^a$ 。

於另一項具體實施例中， R^e 係選自下列組成之組群： C_{0-4} 烷基連結之噁二唑基、 C_{0-4} 烷基連結之吡啶基、 C_{0-4} 烷基連結之苯基、 C_{0-4} 烷基連結之六氫吡啶基，其係被 0, 1 或 2 個基團取代，取代基選自酮基、鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$

烷基、 C_{1-4} 烷基-NH₂、COOH、CN、-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、-C(=O)-N(C_{1-4} 烷基) C_{1-4} 烷基及-S- C_{1-4} 烷基。

於另一項具體實施例中，m 為 0，且 n 為 0。

於另一項具體實施例中，m 為 0，且 n 為 1。

於另一項具體實施例中，R² 為 OC₁₋₄ 烷基。

於另一項具體實施例中，R⁴ 係選自 H、F、Br、-O- C_{1-4} 烷基、甲基、乙基及 CF₃。

於另一項具體實施例中，R⁵ 係選自 H、F、Cl、Br、CN、甲基、乙基及 CF₃。

於另一項具體實施例中，R⁶ 係選自 H、F、Cl、Br、甲基、乙基及 CF₃。

於另一項具體實施例中，R⁷ 係選自 H、F、甲基、乙基及 CF₃。

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(I)化合物之步驟。

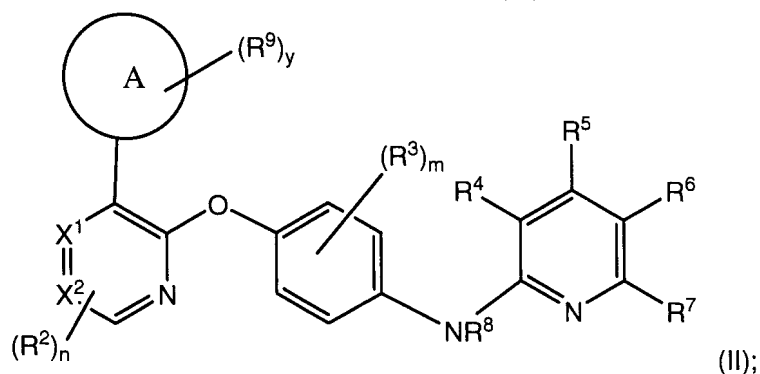
本發明之另一方面係關於一種方法，其中可以 PDE10 抑制劑治療之症狀係選自下列組成之組群：精神病、巴金森氏病、癡呆症、迷亂性強迫病症、遲發運動困難、舞蹈病、抑鬱、心情病症、衝動性、藥癮、注意力不足/活動過度病症(ADHD)、伴隨著巴金森氏病狀態之抑鬱、伴隨著尾狀核或殼狀核疾病之人格改變、伴隨著尾狀核與淡蒼球疾病之癡呆症與躁狂及伴隨著淡蒼球疾病之強迫作用。

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：

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 C；其中 X^1 與 X^2 之 1 或 2 個為 C；

m 於各情況中係獨立為 0, 1, 2, 3 或 4；

n 於各情況中係獨立為 0, 1, 2 或 3；

y 為 0, 1, 2, 3 或 4；

環 A 為碳連結之飽和或碳連結之部份不飽和 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；

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、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

R^4 係選自 H、F、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^5 係選自 H、F、Cl、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^6 係選自 H、F、Cl、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^7 係選自 H、F、Cl、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^8 係選自 H、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

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^e 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，其中該苯基、苄基及 C_{1-6} 烷基係獨立被 0, 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基 $-NH_2$ 、

COOH、CN、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基及 $-S-C_{1-4}$ 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, 1 或 2 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、 R^e 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a ， $-OC_{2-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ ，譬如 $-OC_{1-4}$ 烷基 $(OH)_{1-3}$ ， $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)(OH)R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^e$ 、 $-NR^aR^d$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 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 $(OR^a)_{1-3}$ ，譬如 $-C_{1-4}$ 烷基 $(OH)_{1-3}$ ， $-C_{1-6}$ 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；

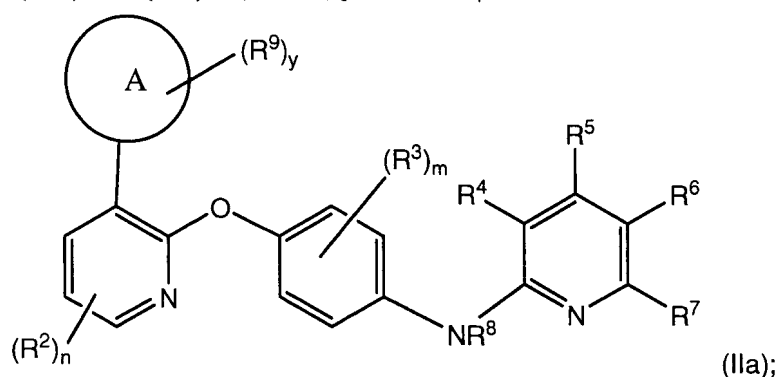
R^d 為氮連結之飽和、部份飽和或不飽和 4-, 5-, 6- 或 7-員環雜環，含有連結氮及 0, 1 或 2 個其他氮原子，且含有 0 或 1 個硫或氧原子，該雜環係被 0, 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自酮基、鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 R^e 、 $-OR^e$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)OR^a$ ， $-C_{1-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ ，譬如 $-C_{1-4}$ 烷基 $(OH)_{1-3}$ ， $-NH-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^e$ 、 $C(=O)NR^aR^a$ 及 $C(=O)NR^aR^a$ ；且

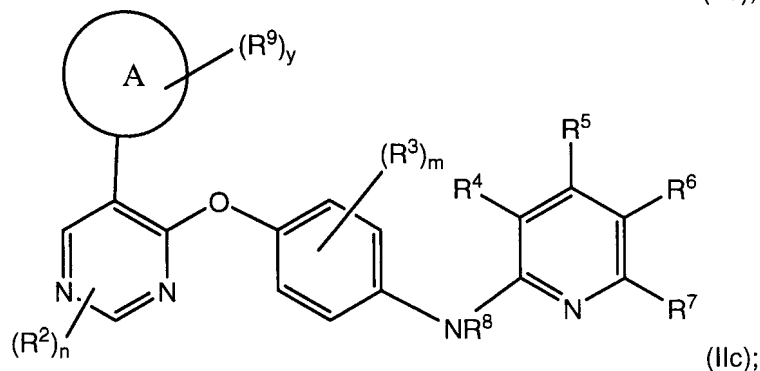
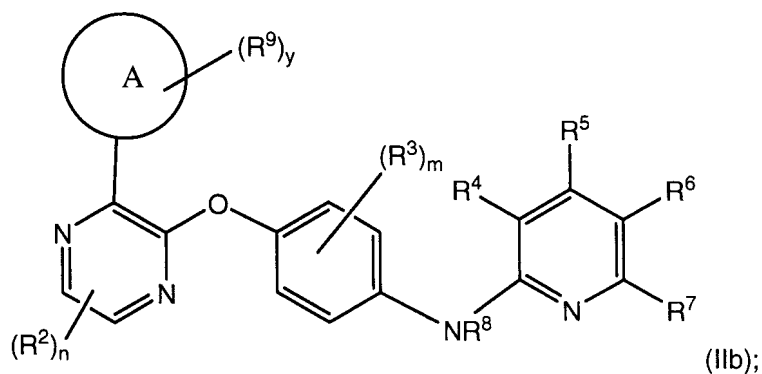
R^e 為：

(a) 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，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0, 1 或 2 個選自 O 與 S 之原子；其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自酮基、鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基- NH_2 、COOH、CN、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基及 $-S-C_{1-4}$ 烷基；或

(b) 氮連結之飽和、部份飽和或不飽和 4-, 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；其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自酮基、鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基- NH_2 、COOH、CN、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基及 $-S-C_{1-4}$ 烷基。

本發明之另一方面係關於具有式 (II) 一般結構之化合物，選自 (IIa)、(IIb) 及 (IIc) 所組成之組群：





或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, y, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ 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)、(IIb) 或 (IIc) 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 3-吡啶基環。

於式 (IIa)、(IIb) 或 (IIc) 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 3-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 3-吡啶基環。

於式 (IIa)、(IIb) 或 (IIc) 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 3-吡啶基環。

於式 (IIa)、(IIb) 或 (IIc) 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 3-吡啶基環。

於式 (IIa)、(IIb) 或 (IIc) 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 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 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 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 或酮基取代。

於式 (IIa)、(IIb) 或 (IIc) 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 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 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 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 或酮基取代。

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

於式 (IIa)、(IIb) 或 (IIc) 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 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 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 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 或酮基取代。

於式 (IIa)、(IIb) 或 (IIc) 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 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 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 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 或酮基取代。

於式 (IIa)、(IIb) 或 (IIc) 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 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 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 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 或酮基取代。

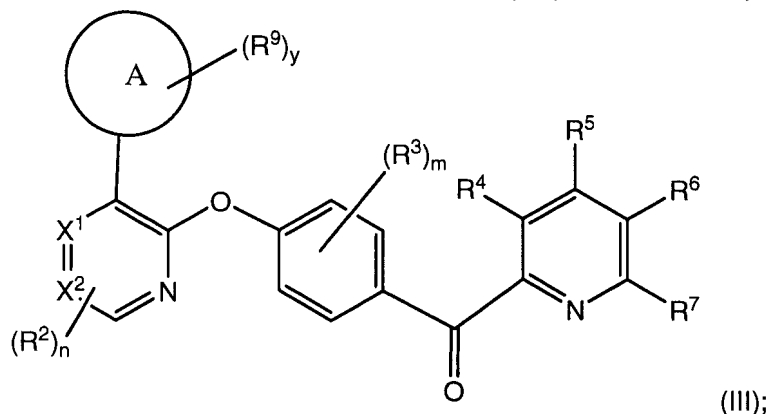
本發明之另一方面係關於一種治療可以 PDE10 抑制劑治療之症狀之方法，其包括投予式 (II) 化合物之步驟。

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：

X^1 為 N 或 C；

X^2 為 N 或 C；其中 X^1 與 X^2 之 1 或 2 個為 C；

m 於各情況中係獨立為 0, 1, 2, 3 或 4；

n 於各情況中係獨立為 0, 1, 2 或 3；

y 為 0, 1, 2, 3 或 4；

環 A 為碳連結之飽和或碳連結之部份不飽和 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；

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、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

R^4 係選自 H、F、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2}

鹵烷基；

R^5 係選自 H、F、Cl、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^6 係選自 H、F、Cl、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^7 係選自 H、F、Cl、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

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^e 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，其中該苯基、苄基及 C_{1-6} 烷基係獨立被 0, 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基 $-NH_2$ 、COOH、CN、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基及 $-S-C_{1-4}$ 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, 1 或 2 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、 R^e 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a ， $-OC_{2-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ ，譬如 $-OC_{1-4}$ 烷基 $(OH)_{1-3}$ ， $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)(OH)R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^e$ 、 $-NR^aR^d$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 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 $(OR^a)_{1-3}$ ，譬如 $-C_{1-4}$ 烷基 $(OH)_{1-3}$ ， $-C_{1-6}$ 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^d 為氮連結之飽和、部份飽和或不飽和 4-, 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、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 R^e 、 $-OR^e$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)OR^a$ ， $-C_{1-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ ，譬如 $-C_{1-4}$ 烷基 $(OH)_{1-3}$ ， $-NH-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^e$ 、 $C(=O)NR^aR^a$ 及 $C(=O)NR^aR^a$ ；且

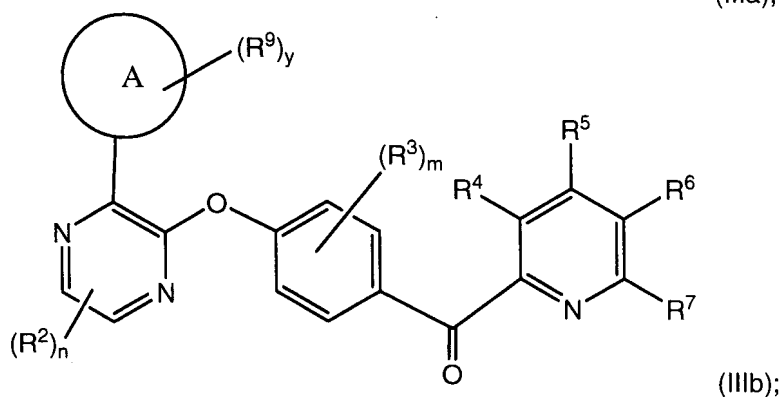
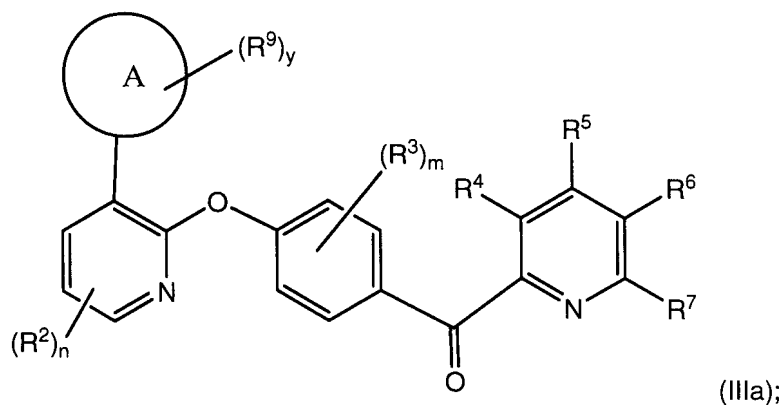
R^e 為：

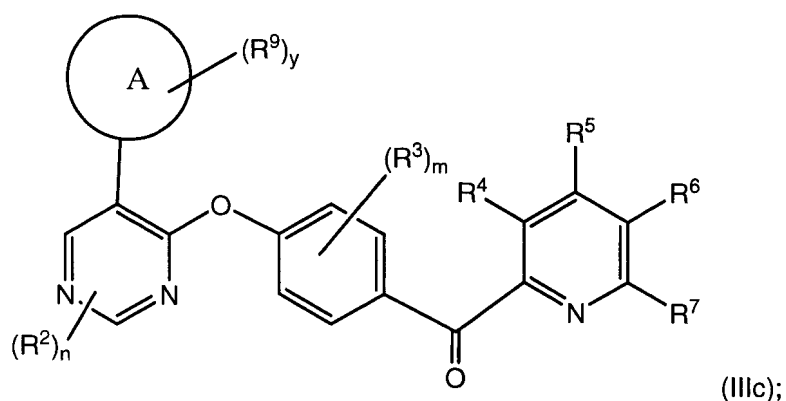
(a) C_{0-4} 烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6- 或

7-員單環狀，含有0, 1, 2或3個N原子，及0, 1或2個選自O與S之原子；其係被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自酮基、鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基- NH_2 、COOH、CN、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基及 $-S-C_{1-4}$ 烷基；或

(b) 氮連結之飽和、部份飽和或不飽和4-, 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；其係被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自酮基、鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基- NH_2 、COOH、CN、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基及 $-S-C_{1-4}$ 烷基。

本發明之另一方面係關於具有式(III)一般結構之化合物，選自(IIIa)、(IIIb)及(IIIc)所組成之組群：





或其藥學上可接受之鹽，其中 $m, n, y, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 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 (IIIa)、(IIIb) 或 (IIIc) 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 3-吡啶基環。

於式 (IIIa)、(IIIb) 或 (IIIc) 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 3-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 3-吡啶基環。

於式 (IIIa)、(IIIb) 或 (IIIc) 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 3-吡啶基環。

於式 (IIIa)、(IIIb) 或 (IIIc) 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 3-吡啶基環。

於式 (IIIa)、(IIIb) 或 (IIIc) 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 (IIIa)、(IIIb) 或 (IIIc) 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 (IIIa)、(IIIb) 或 (IIIc) 化合物之另一項具體實施例中，環 A 為 4-員環不飽和碳環，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 (IIIa)、(IIIb) 或 (IIIc) 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 (IIIa)、(IIIb) 或 (IIIc) 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 (IIIa)、(IIIb) 或 (IIIc) 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。

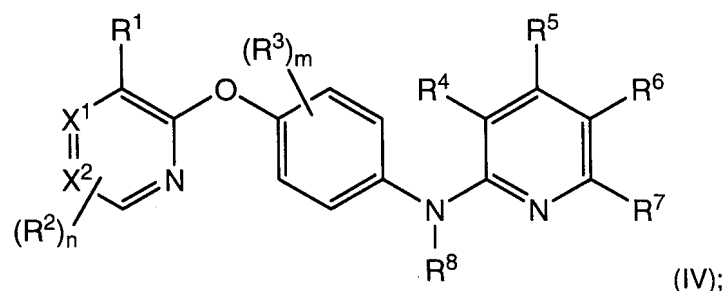
本發明之另一方面係關於一種治療可以 PDE10 抑制劑治療之症狀之方法，其包括投予式 (III) 化合物之步驟。

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；其中 X^1 與 X^2 之 1 或 2 個為 C；

m 於各情況中係獨立為 0, 1, 2, 3 或 4；

n 於各情況中係獨立為 0, 1, 2 或 3；

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 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 R^c 、 $-OR^c$ 、 $-NR^aR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-S(=O)R^c$ 、 $-S(=O)_2R^c$ 、 $-N(R^c)S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^c$ 、 $-N(R^c)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^c$ 及 $-C(=O)NR^aR^c$ ；其附帶條件是， R^1 不為 2-甲胺基嘓啶-4-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 係選自 H、F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^5 係選自 H、F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^6 係選自 H、F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^7 係選自 H、F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^8 為 H、 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、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、 $-OC_{1-4}$ 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_{0-3} 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，搭配任何上文或下文具體實施例， R^1 為被 0, 1, 2 或 3 個基團取代之 C_{3-4} 烷基，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、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 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，搭配任何上文或下文具體實施例， R^1 係選自六氫吡啶、六氫吡嗪、四氫吡咯、嗎福啉及吡啶，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、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 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，搭配任何上文或下文具體實施例， R^1 係選自被0, 1, 2或3個基團取代之嘧啶，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 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 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，搭配任何上文或下文具體實施例， 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。

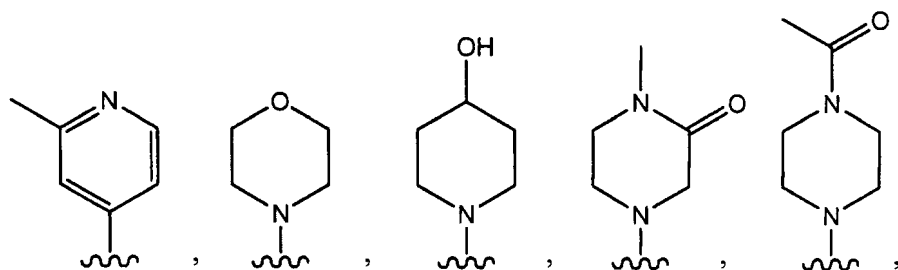
於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^1 係選自六氫吡啶、六氫吡嘧、四氫吡咯及嗎福啉，其全部均被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$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

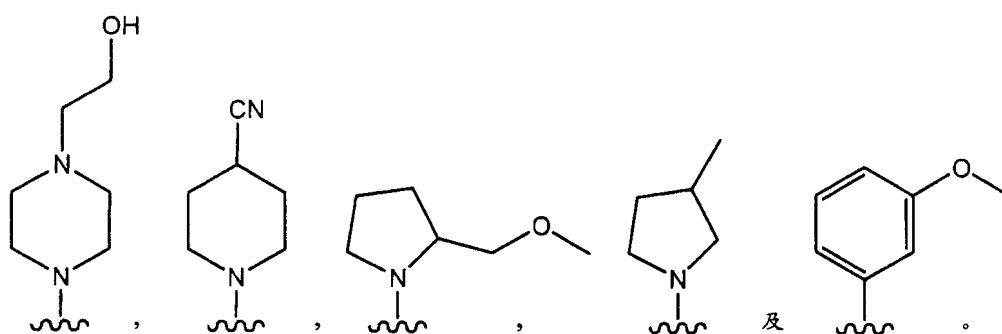
於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^1 係選自吡啶與嘧啶，其每一個係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、

-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，搭配任何上文或下文具體實施例，R¹為被0, 1, 2或3個基團取代之飽和5-或6-員碳環，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，搭配任何上文或下文具體實施例，R¹係選自





於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^4 係選自F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^4 為H。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^5 係選自F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^5 為H。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^6 係選自F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^6 係選自H。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^7 係選自F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^7 為H。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^8 為 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-C(=O)R^b$ 。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^8 為H。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^c 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。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^c 為 C_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 、 $-\text{C}_{1-6}$ 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。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^c 為飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀環，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、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 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^c 為 C_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、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 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 、

-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，搭配任何上文或下文具體實施例，X¹為N，且X²為C。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例，X²為N，且X¹為C。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例，X¹為C，且X²為C。

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。

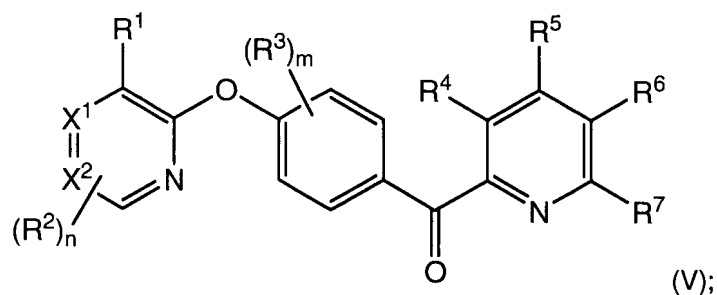
本發明之另一方面係關於一種在病患中治療可藉由抑制PDE10治療之病症之方法，此方法包括對該病患投予一種醫藥組合物，其包含有效量之根據任何上述具體實施例之化合物。

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具有一般結構(V)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；其中 X^1 與 X^2 之 1 或 2 個為 C；

m 於各情況中係獨立為 0, 1, 2, 3 或 4；

n 於各情況中係獨立為 0, 1, 2 或 3；

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 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 R^c 、 $-OR^c$ 、 $-NR^aR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-S(=O)R^c$ 、 $-S(=O)_2R^c$ 、 $-N(R^c)S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^c$ 、 $-N(R^c)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^c$ 及 $-C(=O)NR^aR^c$ ；

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 係選自 H、F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^5 係選自 H、F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^6 係選自 H、F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^7 係選自 H、F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

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、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基及 $-N(C_{1-4}烷基)C_{1-4}烷基$ ；

R^c 為 C_{0-3} 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 $-N(C_{1-4}烷基)C_{1-4}烷基$ 。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^1 為被0, 1, 2或3個基團取代之 C_{3-4} 烷基，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、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}烷基NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}烷基OR^a$ 、

$-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 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，搭配任何上文或下文具體實施例， R^1 係選自六氫吡啶、六氫吡嘧、四氫吡咯、嗎福啉、吡啶及嘧啶，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、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2-6}$ 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，搭配任何上文或下文具體實施例， 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，搭配任何上文或下文具體實施

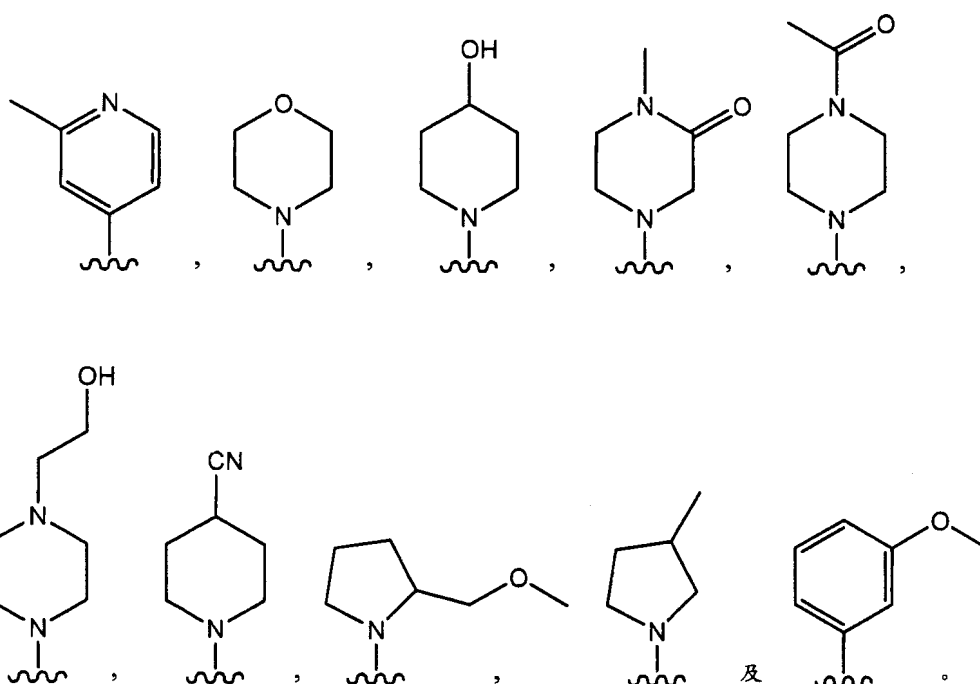
例， R^1 係選自六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯及嗎福啉，其全部均被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 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 及酮基。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， 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、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 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 及酮基。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^1 為被0, 1, 2或3個基團取代之飽和5-或6-員碳環，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、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 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^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，搭配任何上文或下文具體實施例，R¹係選自



於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例，R⁴係選自F、Cl、Br、C₁₋₂烷基及C₁₋₂鹵烷基。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例，R⁴為H。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例，R⁵係選自F、Cl、Br、C₁₋₂烷基及C₁₋₂鹵烷基。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例，R⁵為H。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^6 係選自F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^6 係選自H。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^7 係選自F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^7 為H。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^c 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。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例， R^c 為 C_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、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 鹵烷基 OR^a、-C₁₋₆ 鹵烷基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆ 鹵烷基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆ 鹵烷基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆ 鹵烷基 C(=O)OR^a 及 酮基。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例，R^c 為飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-員單環狀環，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 鹵烷基 NR^aR^a、-C₁₋₆ 鹵烷基 OR^a、-C₁₋₆ 鹵烷基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆ 鹵烷基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆ 鹵烷基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆ 鹵烷基 C(=O)OR^a 及 酮基。

R^c 為 C₁ 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、-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，搭配任何上文或下文具體實施例，X¹為N，且X²為C。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例，X²為N，且X¹為C。

於另一項具體實施例中，搭配任何上文或下文具體實施例，X¹為C，且X²為C。

本發明之另一方面係關於一種使用有效量之式(V)化合物，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，其包含有效量之式(V)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(V)

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：

N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-甲基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-氟基-3-甲基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-(三氟甲基)-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

6-第三-丁氧基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

6-甲氧基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

6-(三氟甲基)-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-氯-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

6-甲基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-(嗎福啉基甲基)-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

- 6-甲基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)嘧啶-2-胺；
- N-(4-(3-環丙基吡啶-2-基氧基)苯基)-3-氟基-5-甲基吡啶-2-胺；
- N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氯基吡啶-2-胺；
- 2-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基胺基)異菸鹼脛；
- 2-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基胺基)異菸鹼脛；
- 3-氟-N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺；
- 4-甲基-N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；
- 4-氟-N-(4-(3-(嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺；
- 2-(4-(3-(嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基胺基)異菸鹼脛；
- N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(2'-(甲胺基)-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)喹啉-2-胺；
- N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)喹啉-2-胺；
- N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(四氢吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(S)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氢吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-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)吡啶-2-胺；

(R)-1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-3-醇；

(S)-1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-3-醇；

1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-4-甲腈；

1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-3-甲腈；

(R)-(1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-3-基)甲醇；

(S)-(1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-3-基)甲醇；

(S)-(1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-2-基)甲醇；

(R)-(1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-2-基)甲醇；

1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-3-甲腈；

N-(4-(3-(3-甲氧基四氢吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(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)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-4-醇；

1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-3-醇；

N-(4-(3-(4-甲氧基六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-4-羧酸甲酯；

2-(1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-4-基)丙-2-醇；

N-(4-(3-(4-(甲氧基甲基)六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-4-酮；

1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-3-羧酸甲酯；

N-(4-(3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2-(4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)乙醇；

(R)-1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-3-基胺基甲酸第三-丁酯；

(S)-1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-3-基胺基甲酸第三-丁酯；

(1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-3-基)甲醇；

1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-3-羧酸乙酯；

N-甲基-1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-4-羧醯胺；

N-(4-(3-(吡啶-4-基氨基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸甲酯；

(1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-4-基)甲醇；

1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-甲腈；

2-(1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-基)丙-2-醇；

2-(1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)丙-2-醇；

1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-醇；

1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-3-醇；

N-(4-(3-(四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(2,6-二甲基嗎福啉基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(S)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(S)-(1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-2-基)甲醇；

1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)一氫四環-3-羧酸；

(R)-N-(4-(3-(2-(4-甲氧基)嗎福啉基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡

啉-2-胺；

(S)-N-(4-(3-(2-(4-甲氧基苯基)嗎福啉基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡

啉-2-胺；

(R)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啉-2-胺；

(R)-(1-(3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-2-基)甲醇；

(1-(3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-3-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)吡啉-2-胺；

(1-(3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-2-基)甲醇；

1-(3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-羧酸甲酯；

N-環丙基-3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-(環丙基甲基)-3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-乙基-3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-異丙基-3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-苄基-3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-胺；

3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)-N-(吡啉-2-基甲基)吡啶-2-胺；

3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)-N-(吡啉-3-基甲基)吡啶-2-胺；

3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)-N-(吡啉-4-基甲基)吡啶-2-胺；

N-苯乙基-3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)吡啶-2-胺；

3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)吡啶-2-胺；

3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(四氢-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-胺；

N-異丁基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2-胺；

N-(2-(六氢吡啶-1-基)乙基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

4-((3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基氨基)甲基)六氢吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

N-(2-甲氧基乙基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-(六氢吡啶-4-基甲基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-嗎福啉基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基氨基)乙醇；

N-(4-(3-(六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(R)-1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氢吡咯-3-醇；

N-(4-(3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(六氫吡咩-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(S)-1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)四氫吡咯-3-醇；

(R)-(1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)四氫吡咯-3-基)甲醇；

(S)-(1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)四氫吡咯-3-基)甲醇；

N-(4-(3-(1,4-氧氮七園-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)-1,4-二氮七園烷-1-基)乙酮；

(外消旋)-N-(4-(3-(3-苄基六氫吡啶-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(4-(3-氯基吡咩-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮；

1-(4-(3-(4-甲基吡啶鹽基苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡咩-1-基)乙酮；

(S)-(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮；

(4-(3-嗎福啉基吡咩-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮；

1-(3-(4-甲基吡啶鹽基苯氧基)吡咩-2-基)六氫吡啶-4-甲腈；

(4-(3-(4-(2-羥乙基)六氫吡咩-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮；

N-(4-(3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

- N-(4-(2'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- 3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)苯甲腈；
- N-(4-(3-(4-甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- 4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)酚；
- 3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)酚；
- (3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)苯基)甲醇；
- 4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)苯甲酸；
- N-(4-(3-(3-(胺基甲基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- 4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)苯甲腈；
- 4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯；
- N-(4-(6'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(5'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(3-甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- 2'-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-3,3'-聯吡啶-5-甲腈；
- N-(4-(5'-氟基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(3-(甲硫基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(4-(甲硫基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-間-甲苯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(3-氟基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(3,5-二氟基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(3,4-二氟基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(3-(3-氟基-4-甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-環己烯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-環己基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-環戊烯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-環戊基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-氟-N-(4-(2'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(異喹啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(3-(喹啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-氟基-3-氟-N-(4-(2'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇；

N-(4-(3-(3-甲氧基丙-1-炔基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)丁-3-炔-2-醇；

(S)-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)丁-3-炔-2-醇；

N-(2-氟基-4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-胺基苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲腈；

3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲腈；

N-(4-(3-(4-胺基苯基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-苯基吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(吡啶-3-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)苯基)甲醇；

N-(4-(3-(異喹啉-5-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-氯苯基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-(胺基甲基)苯基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(4-甲氧基苯基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基苯基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(苯并[d][1,3]二氧五環烯-5-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-甲氧基苯基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2-氟基-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)苯甲脞；

N-(4-(3-(喹啉-5-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-氟基-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)苯甲脞；

N-(4-(3-(嘧啶-5-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)酚；

N-(4-(3-(喹啉-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(萘-1-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(1-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡咩-2-基氧基)苯

基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(苯并[b]噻吩-7-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-環己烯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-環戊烯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-苄基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)醋酸第三-丁酯；

吡啶-2-基(4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

吡啶-2-基(4-(3-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

N-(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)喹啉-2-胺；

3,5-二氟-N-(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

6-(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基氨基)菸鹼腈；

3-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3,6-二氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫-2H-哌喃-4-醇；

(1S,4R)-4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1S,4S)-4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1S,4S)-1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1R,4R)-1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己酮；

N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(外消旋)-順式-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(外消旋)-E-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(外消旋)-Z-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(±)-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(四氫呋喃-2-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(四氫呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊-2-烯酮；

3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇；

1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇；

N-(4-(3-(環氧己烷-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-氟-N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3,5-二氟-N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(2-氟基-4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

5-乙基-N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-甲氧基-N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-3-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(外消旋)-順式-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)環己醇；

(外消旋)-反式-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)環己醇；

N-(4-(3-(四氫呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(2,3-二氫呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(四氫呋喃-3-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(吡咩-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

((1R,3R)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊基)甲

醇；

((1S,3R)-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊基)甲

醇；

((1R,3S)-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊基)甲

醇；

((1S,3S)-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊基)甲

醇；

吡啶-2-基(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲

酮；

1-(4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(3-氟基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(4-氟基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(6-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(5-氯基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(5-氟基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶

-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(5-甲氧基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(2-氟基-4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(4-(5-氯基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯；

N-(4-(3-(六氢吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2,2,2-三氟-1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酮；

2-甲氧基-1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-羧酸甲酯；

(R)-2-甲氧基-1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮；

(S)-2-甲氧基-1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮；

2-甲基-1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮；

N-(4-(3-(1-(甲磺酰基)六氢吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-羧酸甲酯；

4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯；

4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

5-甲基-N-(4-(3-(1-(甲磺酰基)六氢吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-羧酸甲酯；

2-甲基-1-(4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮；

2-甲氧基-1-(4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

5-甲基-N-(4-(3-(1-(甲磺酰基)六氢吡啶-4-基)吡啶-2-基酮基)苯基)吡啶-2-胺；

2-甲基-1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮；

4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸乙酯；

環丙基(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)甲酮；

N,N-二甲基-4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧醯胺；

(外消旋) N-(4-((3-((3)-1-乙醯基-3-六氫吡啶基)-2-吡啶基)氧基)苯基)-2-吡啶胺；

1-(3-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-2-酮；

1-(3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-1-基)乙酮；

1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯-2-酮；

N-(4-(3-環戊基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼酸；

3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-羧酸；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼酸甲酯；

N-異丁基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(環丙基甲基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-烯丙基-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(丙-2-炔基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(環己基甲基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N,N-二甲基-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-苯乙基-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(4-甲基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯乙基)菸鹼鹽胺；

(S)-N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(R)-N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(S)-N-(1-甲氧基-3-苯基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(S)-N-(2-苯基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-羧鹽胺；

N-苯乙基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-羧鹽胺；

3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯乙基)吡啶-2-羧鹽胺；

(外消旋)-N-(3-甲基-2-(吡啶-2-基)丁基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-(3-甲基-2-(吡啶-2-基)丁基)-3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-羧鹽胺；

N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-羧鹽胺；

N-(2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙基)-3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-羧鹽胺；

N-(2-羥乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-羥乙基)-3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-羧鹽胺；

(外消旋)-N-(1-(吡啶-2-基)丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(1-苄基環丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(1-苄基環丙基)-3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-羧鹽胺；

(S)-N-(1-羥基-3-(4-甲氧苯基)丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(S)-N-(1-羥基-3-(4-羥苯基)丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(R)-N-(2-苯基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽

胺；

N-(1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(S)-N-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(R)-N-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(環丙基甲基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(呋喃-2-基甲基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(丁-3-烯基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-甲氧基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-(3-甲氧基六氫吡啶-1-基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(甲硫基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

一氣四環-1-基(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮；

(外消旋)-N-(1-甲氧基丁-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)(2H-吡咯-1(5H)-基)甲酮；

(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮；

(外消旋)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-((四氫呋喃-2-基)甲基)菸鹼鹽胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-呋喃-4-基)甲基)菸鹼鹽胺；

N,N-二乙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(3-(甲硫基)丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)(噻唑啶-3-基)甲酮；

N-(3-氯基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(3-甲氧基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(1,4-氧氮七圓-4-基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮；

N-甲基-N-(丙-2-炔基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(R)-N-第二-丁基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(3-乙氧基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮；

N-(2-異丙氧基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-烯丙基-N-甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-異丁基-N-甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-甲烯丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(2-甲基噻唑啉-3-基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮；

N-乙基-N-丙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-丙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-甲基-N-丙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-(2-苯基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(4-甲氧基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(吡啶-3-基甲基)菸鹼鹽胺；

N-(4-氟基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-甲氧基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(4-氯基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(六氫吡啶-1-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(3-氟基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(4-(二甲胺基)丁基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-氟基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲

基)菸鹼醯胺；

N-環戊基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(四氫吡咯-1-基)乙基)菸鹼醯胺；

N-乙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(2-氯基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(噻吩-2-基)乙基)菸鹼醯胺；

N-(3-甲氧基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-苄基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)(四氫吡咯-1-基)甲酮；

(S)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-新戊基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-第三-丁基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-((1S,2R)-2-苯基環丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺鹽酸鹽；

N-(1-(吡啶-2-基)環丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(2-嗎福啉基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(六氫吡啶-1-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(3-(4-氯苯氧基)-一氮四環-1-基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮；

(R)-N-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N',N'-二甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胍；

N-苯基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(1-乙炔基環己基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-(2-苯基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(嘧啶-2-基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-第二-丁基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-(2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-環己烯基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(1,3-二氧五環-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(2-環己基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(外消旋)-N-(氰基(苯基)甲基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(外消旋)-N-(1-氰基-2-(甲氨基)-2-酮基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(1-(羥甲基)環戊基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(外消旋)-N-((1S,2S)-2-(苄氧基)環戊基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)(3-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1-氮四環-1-基)甲酮；

2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(2-(3-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基)菸鹼醯胺；

N-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-環己基-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(外消旋)-N-(3-甲基環己基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(4-甲基環己基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-((1R,2R,4S)-雙環并[2.2.1]庚-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(1R,3S)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1S,3R)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1S,3S)-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1R,3R)-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1R,3R)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇；

(1R,3S)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇；

(1S,3R)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇；

(1S,3S)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇；

(1R,3S)-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇；

(1S,3R)-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇；

(1R,3R)-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇；

(1S,3S)-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇；

(S)-1-(3-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

(R)-1-(3-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；或其藥學上可接受之鹽。

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：

N-(4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-氟基吡啶-2-胺；

N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-3-氟基-5-甲基吡啶-2-胺；

N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

5-氟-N-(4-(2'-甲基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(2'-(三氟甲基)-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(2'-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺；

N-(4-(2'-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(2'-氟基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(噻吩-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-氟-N-(4-(2'-氟基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(喹啉-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)喹啉-7-甲腈；

N-(4-(2'-氟基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(2-氟基-4-(3-(2-氟基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(2-氟基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)甲基吡啶脒；

N-(4-(3-(2-氟基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(7-氟基喹啉-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮；

N-(4-(2'-氟基-6-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺；

N-(4-(5-(2-氟基吡啶-4-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺；

N-(4-(2'-氟基-5-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺；

或其藥學上可接受之鹽。

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。

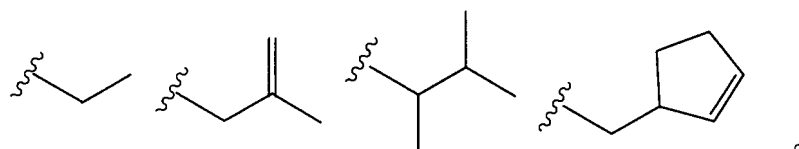
以同位素方式標識之本發明化合物，可一般性地藉熟諳此藝者已知之習用技術，或藉類似隨文所附實例與製備中所述之方法，使用適當以同位素方式標識之試劑替代先前所採用之未經標識試劑而製成。

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 α - β 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。C₀ 烷基之指稱係表示直接鍵結。C₁₋₆ 烷基之實例包括但不限於下列：

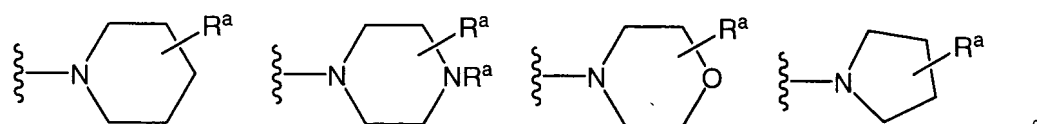


"苯并基團"，單獨或併用，係意謂二價基團 C₄H₄=，其中一個代表為 -CH=CH-CH=CH-，當以近位方式連接至另一個環時，其係形成苯狀環--例如四氫萘、吲哚等。

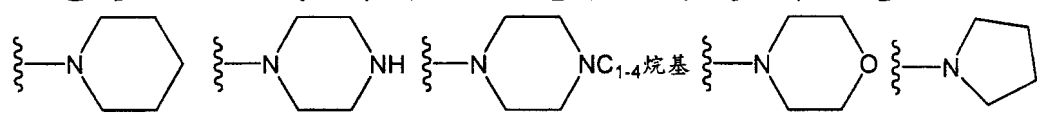
"酮基"與"硫酮基"術語係個別表示基團=O (如在羰基中)與=S (如在硫代羰基中)。

"鹵基"或"鹵素"係意謂選自 F、Cl、Br 及 I 之鹵原子。
"C_{V-W} 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：

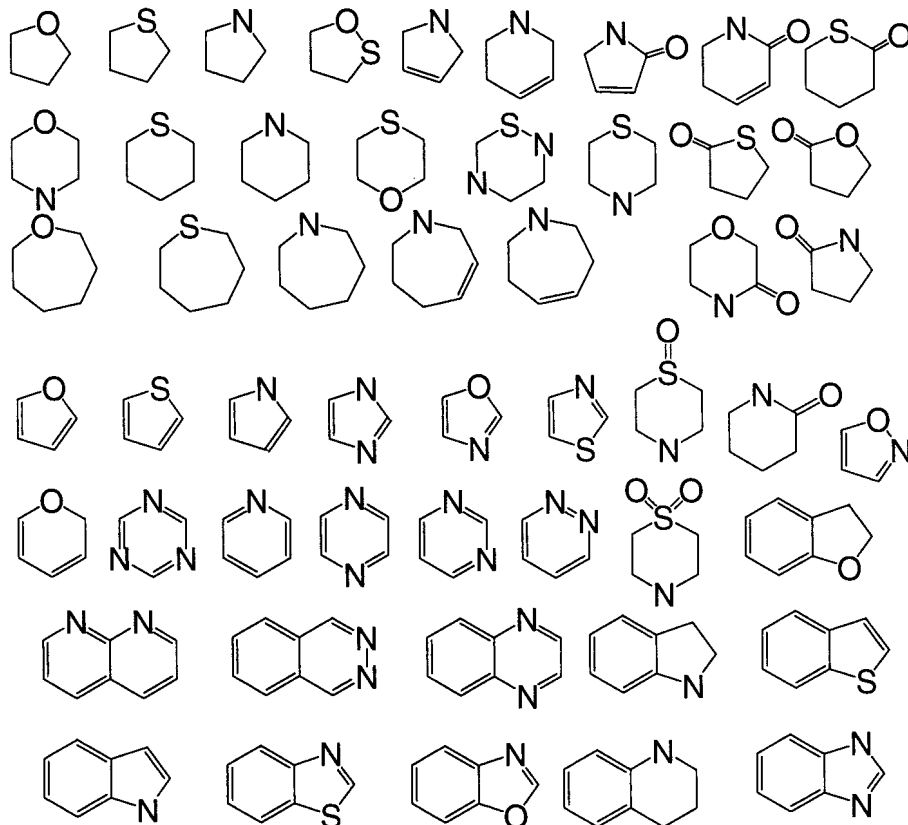


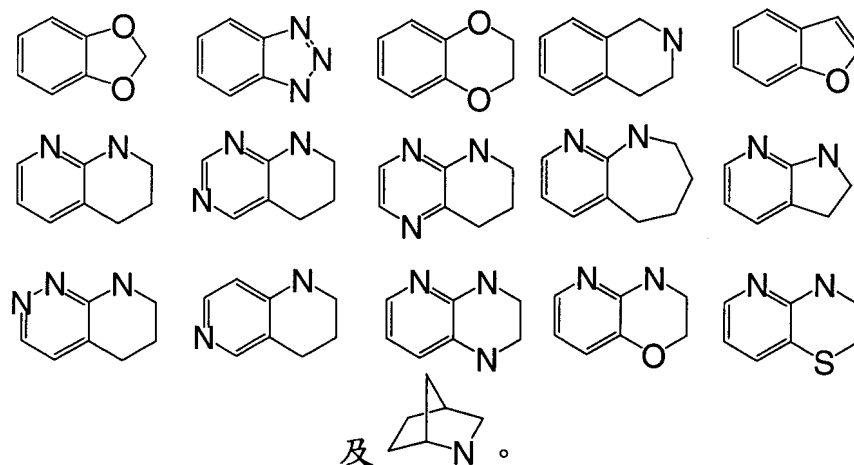
基團 $N(C\alpha-\beta \text{ 烷基})C\alpha-\beta \text{ 烷基}$ ，其中 α 與 β 均如上文定義，係包括其中兩個 $C\alpha-\beta \text{ 烷基}$ 一起形成環之取代基，視情況包含 N、O 或 S 原子，且包括一些基團，譬如：



"碳環"係意謂一種環，包括單獨或併用其他術語，係表示 " $C\alpha-\beta \text{ 烷基}$ " 之環狀變型，除非另有述及。因此，"碳環"一詞係意欲被包含在 " $C\alpha-\beta \text{ 烷基}$ " 術語中。碳環之實例包括環戊基、環己基、1-環己烯基、3-環己烯基、環庚基、伸環丁基、伸環己基等。

"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，譬如磷與銨鹽。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、三氟乙醯基、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

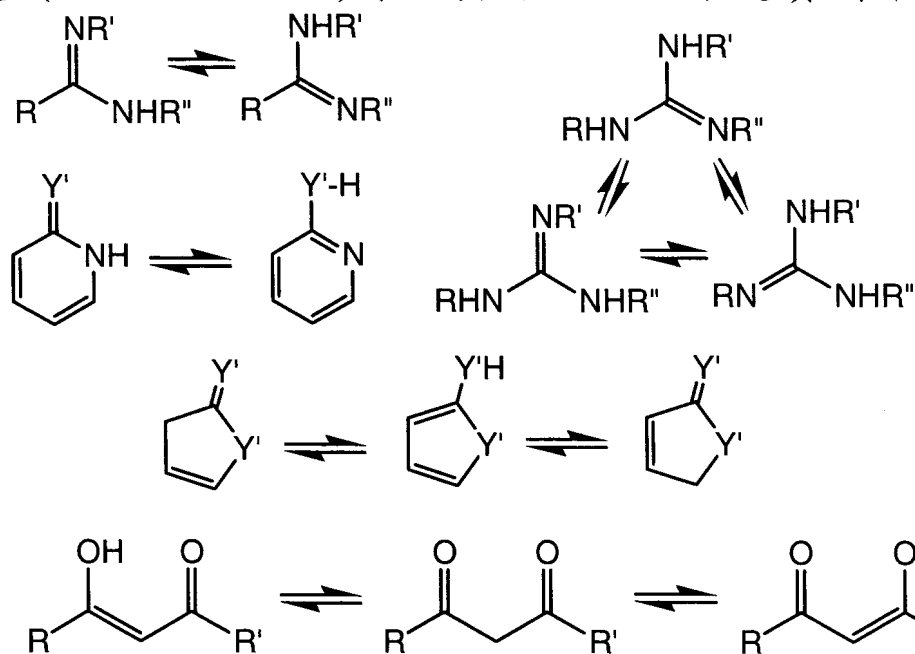
氟醋酸等。許多胺基保護基亦適合保護羧基、羥基及巰基。例如芳烷基。烷基亦為保護羥基與巰基之適當基團，譬如第三-丁基。

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、胺基酸鹽胺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，利用鈀/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圜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脲基團、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 鹼異羥肱酸前體藥物，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任何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、亨廷頓氏病、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、亨廷頓氏病、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、亨廷頓氏病、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、多發性梗塞癡呆症，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。本發明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。

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、類大麻苳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)及迭巴蔻特(Depakote);巴金生氏病藥物,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)、迭巴蔻特(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)、丙咪哌、迪史皮胺 (Despiramine)、諾三替林 (Nortriptyline)、帕西汀 (Paroxetine)、氟西汀 (Fluoxetine)、西卓林 (Setraline)、特拉苯哌 (Terabenazine)、鹵哌啶酮、氯丙哌、甲硫噻哌、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 (Trogliatone) 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- DCM

DMSO- 二甲亞砜

DMF- N,N-二甲基甲醯胺

THF- 四氫呋喃

Et₂O- 乙醚

EtOAc- 醋酸乙酯

MeOH- 甲醇

EtOH- 乙醇

IPA- 異丙醇

MeCN- 乙腈

MeI- 碘甲烷

NMP- 1-甲基-2-四氫吡咯酮

DCM- DCM

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)-1,1,3,3-四甲基銨

Sat.- 飽和

h- 小時

min- 分鐘

mL- 毫升

g- 克

mg- 毫克

RT- 室溫

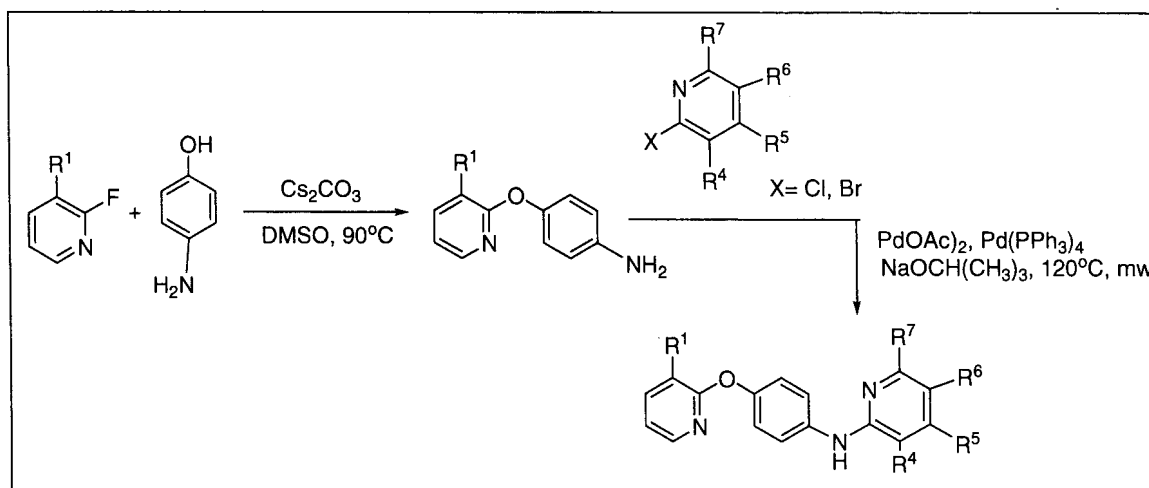
mw- 微波

rac- 外消旋

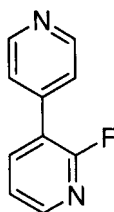
在本發明化合物之鹽譬如 TFA 或 HCl 鹽形式已被製成之情況中，自由態鹼形式亦為本發明之化合物。此種自由態鹼可藉由已知方法獲得，例如：使 TFA 或 HCl 鹽溶於 DCM 中，並以飽和 NaHCO_3 溶液洗滌。將水層以 DCM 逆萃取 (2X)，並使合併之有機層乾燥 (Na_2CO_3)，及濃縮，而得其相應化合物之自由態鹼。

於下文圖式中，本發明化合物，伴隨著其定義，譬如 m, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 及 Y，均如上文所述。當藉由下文生物學實例 1 之 mPDE10A7 酵素活性與抑制檢測度量時，舉例之本發明化合物具有有用之 PDE10 活性。IC50 數據表示關於各化合物之平均 IC50 數據。

圖式 1

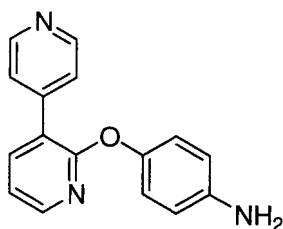


實例 1. N-(4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



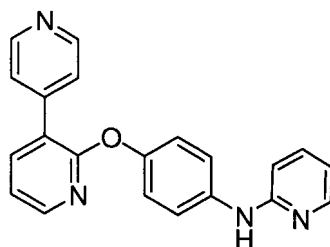
步驟 1. 2-氟基-3-(吡啶-4-基)吡啶

於 50 毫升圓底燒瓶中，添加 1,2-二甲氧基乙烷中之 3-溴基-2-氟基吡啶 (1.0135 克，5.759 毫莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)吡啶 (1.4577 克，7.141 毫莫耳) 及反式-二氯雙(三苯膦)鈀(ii) (0.2138 克，0.2879 毫莫耳)。添加碳酸鉀水溶液 (1.567 毫升，15.55 毫莫耳)，並使溫度來到 80°C。藉 LCMS 監測反應至完成。將反應混合物以水 (10 毫升) 稀釋，且以 DCM (3 x 10 毫升) 萃取。將有機萃液以水 (1 x 10 毫升)、飽和氯化鈉溶液 (1 x 10 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。將固體以醚洗滌，並過濾，而得 2-氟基-3-(吡啶-4-基)吡啶。



步驟 2. 4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺

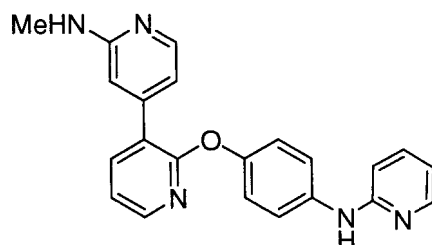
在 90°C 下，於 50 毫升圓底燒瓶中，添加二甲亞砜中之 2-氟基-3-(吡啶-4-基)吡啶 (1.0080 克，5.787 毫莫耳)、4-胺基酚 (0.7102 克，5.793 毫莫耳) 及碳酸鉍 (2.387 克，6.945 毫莫耳)。藉 LCMS 監測反應至完成。將反應混合物以水 (10 毫升) 稀釋，並以 DCM (3 x 10 毫升) 萃取。將有機萃液以水 (3 x 10 毫升)、飽和氯化鈉溶液 (3 x 10 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，並經過 Biotage™ 預填充矽膠管柱 (40M) 層析，以 1% 至 5% 甲醇在 DCM 中之梯度液溶離，以提供 4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺。



步驟 3. N-(4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於玻璃微波反應容器中，裝填 4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺 (0.0965 克，0.37 毫莫耳)、2-氯吡啶 (0.034 毫升，0.36 毫莫耳)、醋酸鈹 (II) (0.0098 克，0.018 毫莫耳)、BINAP (0.0213 克，0.037 毫莫耳) 及第三-丁醇鈉 (0.0503 克，0.55 毫莫耳)。將反應混合物攪拌，並在 Smith Synthesizer® 微波反應器 (Personal Chemistry 公司, Upssala, Sweden) 中，於 120°C 下加熱 45 分鐘。使反應物濃縮。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，並經過

BiotageTM預填充矽膠管柱(25M)層析，以1%至5%甲醇在DCM中之梯度液溶離，以提供N-(4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z: 341.1 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.000659。



實例 2. N-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)吡啶-2-胺

於4-(2-(4-胺基苯氧基)吡啶-3-基)-N-甲基吡啶-2-胺(1.0克，3.42毫莫耳)在THF(25毫升)中之溶液內，添加Boc₂O(3.7克，17.10毫莫耳)與DMAP(42.0毫克，0.342毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌。添加另外量之Boc₂O與DMAP，直到完全轉化為止。將反應混合物以CH₂Cl₂稀釋，並以飽和NaHCO₃溶液洗滌。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(EtOAc/己烷)，而得雙-Boc保護之產物。於氮大氣下，將雙-Boc保護之化合物(50毫克，0.10毫莫耳)與Pd₂(dba)₃(0.006毫莫耳)、BINAP(0.03毫莫耳)、NaOtBu(0.33毫莫耳)及氯吡啶(0.019毫升，0.20毫莫耳)在甲苯(1.0毫升)中合併。將所形成之混合物於150°C下在微波爐中加熱10分鐘。將所形成之溶液以EtOAc稀釋，並以飽和NaHCO₃溶液洗滌。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉矽膠層析純化(EtOAc/己烷)，獲得產物N-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)吡啶-2-胺。MS (ESI,

正離子) m/z : 370.0 (M+1). IC50 (uM) 0.01401 。

表 Ia : 實例 3 至 33 係表列於下文 :

實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
3		N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	332.1	0.70295
4		4-甲基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	346	1.69615
5		5-氯-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	366	0.9195
6		5-氟基-3-甲基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	364	1.765
7		3-(三氟甲基)-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	400	10
8		6-第三-丁氧基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	404	10
9		6-甲氧基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	362	2.658
10		6-(三氟甲基)-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	400	10

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
11		4-氯-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	366	6.303
12		6-甲基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	346	10
13		5-(嗎福啉基甲基)-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	431.2	10
14		N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)嘧啶-2-胺	333.1	1.425
15		N-(4-(3-環丙基吡啶-2-基氧基)苯基)-3-氟基-5-甲基吡啶-2-胺	336.1	0.18434
16		N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氯基吡啶-2-胺	375	0.013455
17		N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-氟基吡啶-2-胺	359	0.02433

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
18		N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺	409	0.07236
19		N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-3-氟基-5-甲基吡啶-2-胺	373.1	0.00097
20		2-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基胺基)異菸鹼腈	366	0.037737
21		N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺	408	0.91245
22		2-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基胺基)異菸鹼腈	365	0.932925
23		3-氟-N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	358.1	0.16367
24		N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺	408.1	1.472

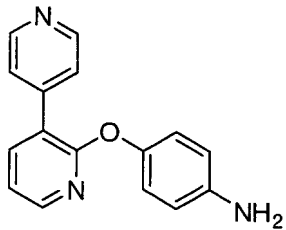
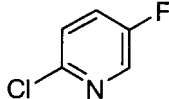
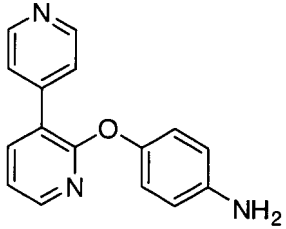
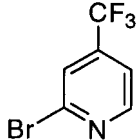
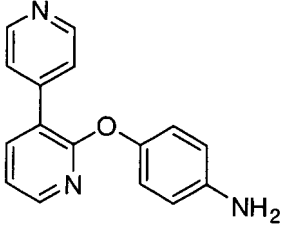
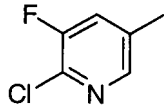
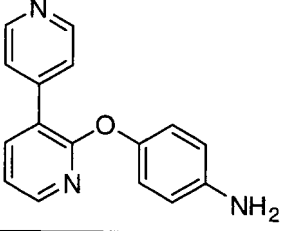
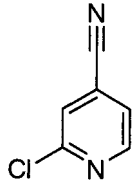
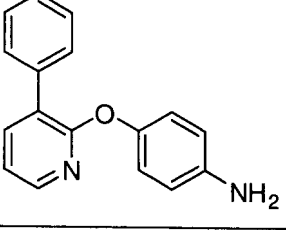
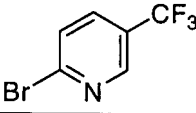
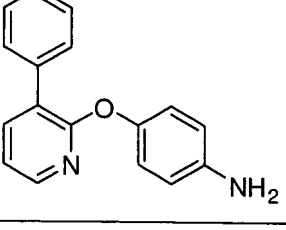
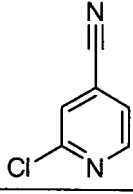
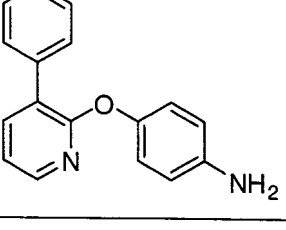
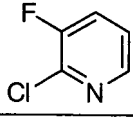
實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
25		4-甲基-N-(4-(3-苯基吡啶-2-基 氧基)苯基)吡啶-2-胺	354.1	0.230793
26		5-氟-N-(4-(2'-甲基-3,4'-聯吡 啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	373.1	0.03234
27		N-(4-(3-(嘓啶-4-基)吡啶-2-基 氧基)苯基)吡啶-2-胺	342.1	0.067
28		N-(4-(3-(嘓啶-4-基)吡啶-2-基 氧基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶 -2-胺	410.0	0.548
29		4-氟-N-(4-(3-(嘓啶-4-基)吡啶 -2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	360.0	0.189
30		N-(4-(3-(嘓啶-4-基)吡啶-2-基 氧基)苯基)-6-(三氟甲基)吡啶 -2-胺	410.0	7.28

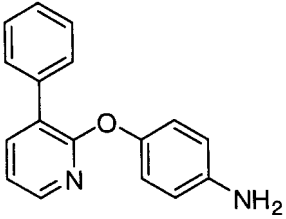
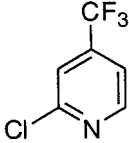
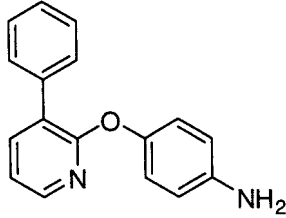
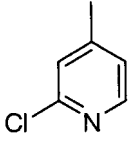
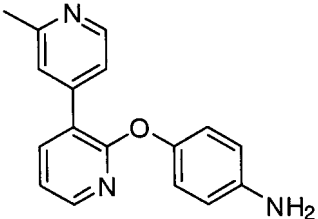
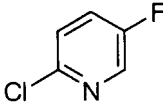
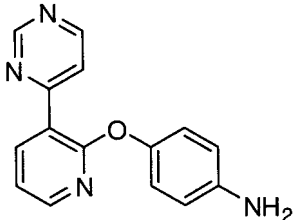
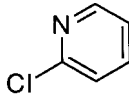
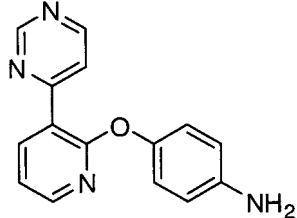
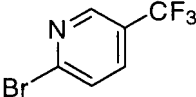
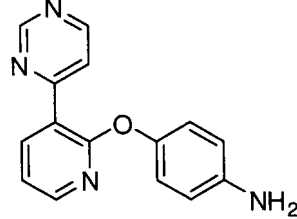
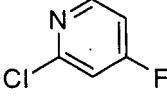
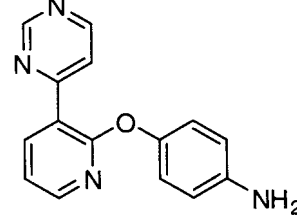
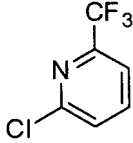
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
31		N-(4-(3-(嘓啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺	410.0	1.88
32		2-(4-(3-(嘓啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基胺基)異菸鹼腈	367.0	0.704
33		N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	340.1	0.145

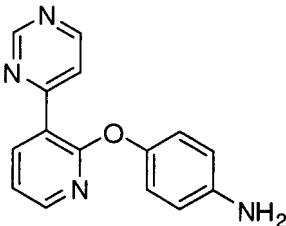
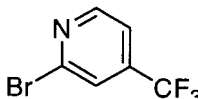
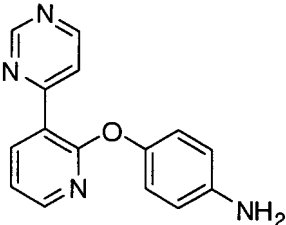
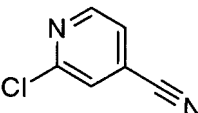
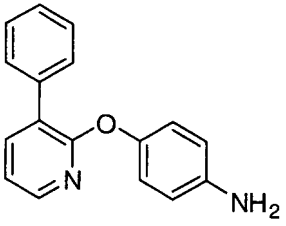
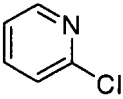
表 Ib：實例 3 至 33 之製備係表列於下文：

實例編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之條件或試劑
3	1			
4	1			
5	1			
6	1			

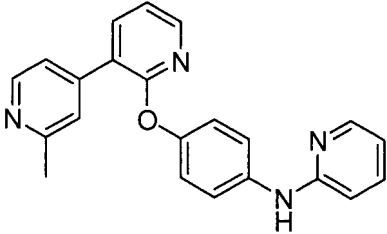
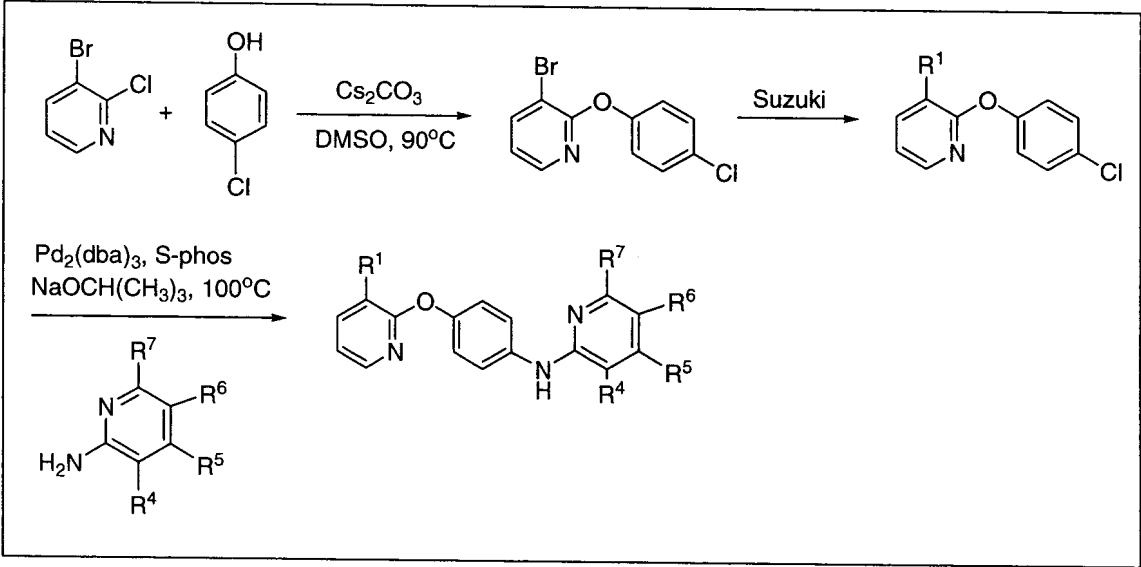
實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
7	1			
8	1			
9	1			
10	1			
11	1			
12	1			
13	1			
14	1			
15	1			
16	1			

實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
17	1			120°C
18	1			120°C
19	1			120°C
20	1			120°C
21	1			
22	1			
23	1			

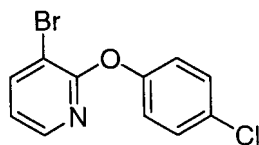
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
24	1			
25	1			
26	1			
27	1			
28	1			
29	1			
30	1			使用2-(二環己基膦基)-2'-甲基聯苯代替BINAP

實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
31	1			使用2-(二環己基膦基)-2'-甲基聯苯代替BINAP
32	1			使用2-(二環己基膦基)-2'-甲基聯苯代替BINAP
33	1			

圖式 2

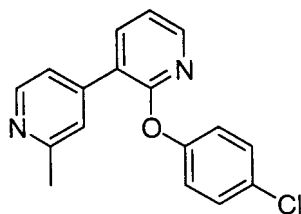


實例 34. N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



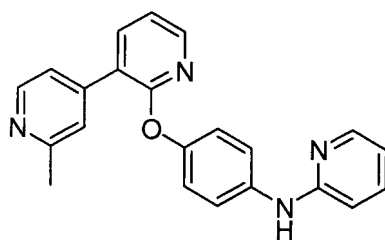
步驟 1. 3-溴基-2-(4-氯苯氧基)吡啶

將 3-溴基-2-氯吡啶 (10 克, 52 毫莫耳)、4-氯酚 (6.7 克, 52 毫莫耳)、碳酸鉀 (34 克, 104 毫莫耳) 在 100 毫升 DMSO 中之混合物加熱至 90°C, 並攪拌過夜。將反應混合物以 DCM 稀釋, 且以水與鹽水洗滌。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化 (0-30% EtOAc/己烷), 以提供標題化合物。



步驟 2. 2-(4-氯苯氧基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶

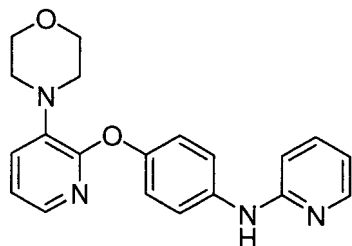
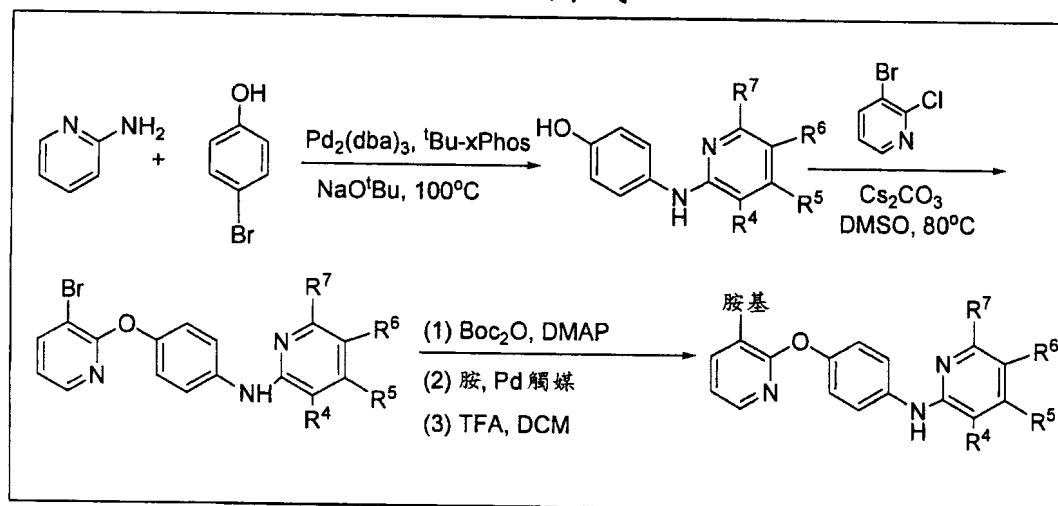
於密封管中, 在氮氣下, 添加 3-溴基-2-(4-氯苯氧基)吡啶 (7 克, 25 毫莫耳)、2-甲基吡啶-4-基二羥基硼烷 (3.4 克, 25 毫莫耳)、碳酸鈉 (7.8 克, 74 毫莫耳)、S-phos (1 克, 2.5 毫莫耳)、Pd₂(dba)₃ (1.1 克, 1.2 毫莫耳) 及 180 毫升乙腈/水 (5:1)。將所形成之混合物加熱至 75°C 過夜。將反應混合物過濾, 以移除固體, 及藉由旋轉蒸發濃縮。將殘留物以 DCM 稀釋, 並以鹽水洗滌。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及濃縮。合併固體與殘留物, 並藉矽膠層析純化 (0-10% MeOH/DCM), 而得 2-(4-氯苯氧基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶, 為固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 296.8 (M+1)。



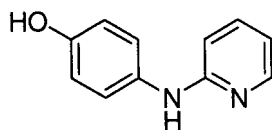
步驟 3. N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於密封管中，在氮氣下，添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.19 克，0.21 毫莫耳)、S-phos (0.36 克，0.84 毫莫耳)、2-甲基丙-2-醇化鈉 (2.0 克，21 毫莫耳)、吡啶-2-胺 (0.95 克，10 毫莫耳)、2-(4-氯苯氧基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶 (2.5 克，8.4 毫莫耳) 及甲苯 (18 毫升)。將反應混合物加熱至 100°C 過夜。使反應混合物藉矽膠層析直接純化 (0-100% EtOAc/己烷)。在濃離份旋轉蒸發時，固體沉澱物形成。收集固體，並以 EtOAc 沖洗，而得 N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 355.1 (M+1). IC_{50} (μM) 0.003343。

圖式 3

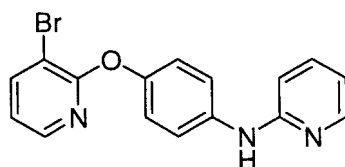


實例 35. N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



步驟 1. 4-(吡啶-2-基胺基)酚

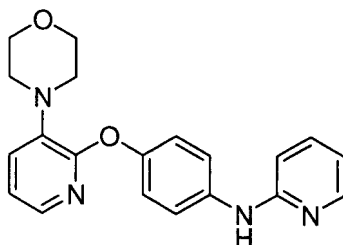
於微波反應容器中，添加 4-溴酚 (5.5773 毫升，59.317 毫莫耳)、2-胺基吡啶 (5.5942 克，59.317 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.3658 克，1.4829 毫莫耳)、2-二-第三-丁基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯 (2.5346 克，5.9317 毫莫耳) 及第三-丁醇鈉 (10.0798 克，118.63 毫莫耳)。將容器加蓋，並以氬沖洗。添加甲苯，且將容器以氬沖洗。使溫度來到 100°C ，攪拌過夜。藉 LCMS 監測反應至完成。蒸發溶劑。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，並經過 BiotageTM SNAP 藥筒 (KP-Sil 340 克) 層析，以 1.5% 至 6% 甲醇在 DCM 中之梯度液溶離，以提供 4-(吡啶-2-基胺基)酚。MS (ESI, 正離子) m/z : 187.0 ($\text{M}+1$)。



步驟 2. N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於 50 毫升圓底燒瓶中，添加二甲亞砜中之 3-溴基-2-氯吡啶 (4.1292 克，21.46 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚 (4.7912 克，25.75 毫莫耳) 及碳酸鉀 (2.082 毫升，25.75 毫莫耳)，在 80°C 下攪拌。藉 LCMS 監測反應至完成。將反應混合物以水 (15 毫升) 稀釋，並以 DCM (3 x 10 毫升) 萃取。將有機萃液以水 (2 x 10 毫升)、飽和氯化鈉溶液 (2 x 10 毫升) 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，並經過 BiotageTM 預填充矽膠管柱 (40M) 層析，以 0.5% 至 4% 甲醇在 DCM 中之梯度液溶離，以提供 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)-苯基)吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z: 343.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.96。



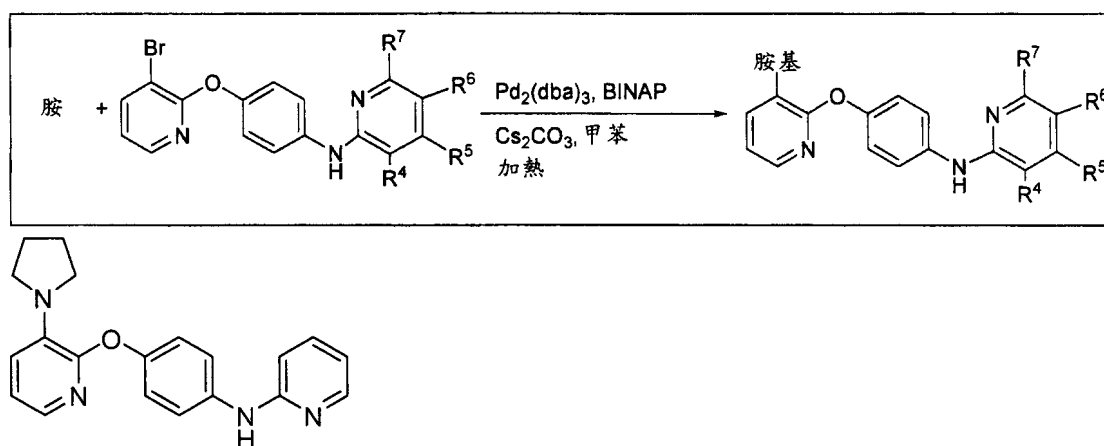
步驟3. N-(4-(3-嗎福啉基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於 50 毫升圓底燒瓶中，添加 THF (10 毫升) 中之 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)-吡啶-2-胺 (1.0330 克，3.019 毫莫耳)、二碳酸二-第三-丁酯 (0.8353 毫升，3.636 毫莫耳) 及 4-二甲胺基吡啶 (0.3688 克，3.019 毫莫耳)，在 50°C 下攪拌過夜。蒸發溶劑。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，並經過 BiotageTM 預填充矽膠管柱 (25M) 層析，以 10% 至 100% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，以提供 4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基(吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯。

於微波反應容器中，裝填4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基(吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯(0.6142克，1.39毫莫耳)、醋酸鈮(II)(0.0306克，0.0833毫莫耳)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯(0.0932克，0.167毫莫耳)及第三-丁醇鈉(0.5219克，4.17毫莫耳)。將容器於真空下放置5分鐘。將嗎福啉(0.316毫升，2.78毫莫耳)在甲苯中之溶液添加至容器中。將反應物在90°C下加熱10分鐘。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，並經過BiotageTM預填充矽膠管柱(40M)層析，以10%至50%丙

酮在己烷中之梯度液溶離。使產物溶於DCM中，並添加TFA，攪拌過夜。移除溶劑，且使殘留物經過碳酸酯濾器過濾，以提供N-(4-(3-嗎福啉基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z: 349.1 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.030207。

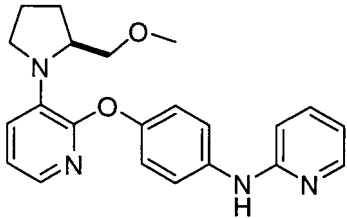
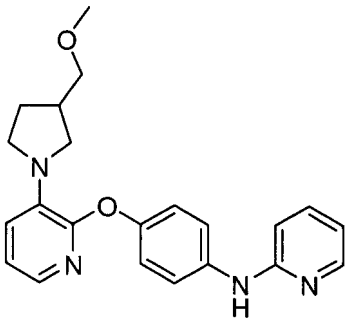
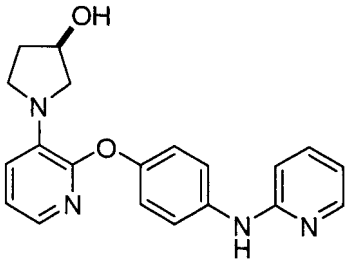
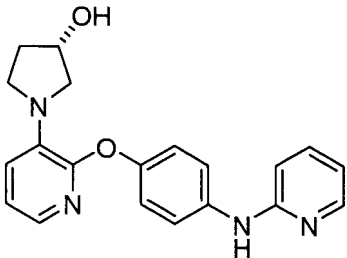
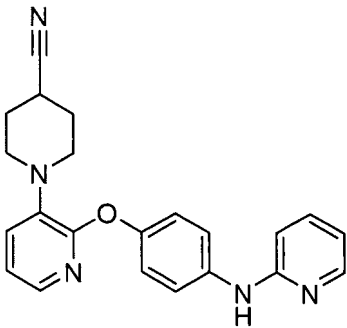
圖式 4



實例 36. N-(4-(3-(四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

將N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺(300毫克，0.88毫莫耳)、外消旋-BINAP(109毫克，0.17毫莫耳)、Pd₂(dba)₃(80毫克，0.088毫莫耳)、Cs₂CO₃(857毫克，2.6毫莫耳)及四氫吡咯(1.31毫莫耳)在甲苯(3.5毫升)中之混合物加熱至95°C，歷經18小時。使混合物冷卻至室溫，以MeOH稀釋，並經過矽藻土過濾。使濾液濃縮，溶於MeOH中，並以逆相HPLC純化(Phenomenex Gemini 80 A管柱，100X50毫米，80毫升/分鐘，10-95% CH₃CN/H₂O，0.1% TFA，15分鐘梯度液)。使殘留物藉管柱層析再純化(EtOAc/己烷=0-40%)，接著自MeOH再結晶，而得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z: 333 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.063。

表 IIa：實例 37 至 68 係表列於下文：

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (μ M)
37		(S)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲基) 四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧 基)苯基)吡啶-2-胺	377	0.009241
38		N-(4-(3-(3-(甲氧基甲基)四 氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧 基)苯基)吡啶-2-胺	377	0.0875
39		(R)-1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基) 苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯 -3-醇	349	0.1034
40		(S)-1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基) 苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯 -3-醇	349	0.1597
41		1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯 氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶 -4-甲腈	372	0.0464

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (μ M)
42		1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯 氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶 -3-甲腈	372	0.0743
43		(R)-(1-(2-(4-(吡啶-2-基胺 基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫 吡咯-3-基)甲醇	363	0.08608
44		(S)-(1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基) 苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯 -3-基)甲醇	363	0.08707
45		(S)-(1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基) 苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯 -2-基)甲醇	363	0.07339
46		(R)-(1-(2-(4-(吡啶-2-基胺 基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫 吡咯-2-基)甲醇	363	0.2106
47		1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯 氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯 -3-甲腈	358	0.022355

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (μ M)
48		N-(4-(3-(3-甲氧基四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	363	0.1551
49		N-(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)吡啶-2-胺	415	0.06047
50		N-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	347	0.07817
51		1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-4-醇	363	0.09483
52		1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-3-醇	363	0.01763
53		N-(4-(3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	377	0.02748

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (μ M)
54		1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯 氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶 -4-羧酸甲酯	405	0.04989
55		2-(1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基) 苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶 -4-基)丙-2-醇	405	0.1938
56		N-(4-(3-(4-(甲氧基甲基)六 氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧 基)苯基)吡啶-2-胺	391	0.3066
57		1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯 氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶 -4-酮	361	0.03082
58		1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯 氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯 -3-羧酸甲酯	391	0.1164

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (μ M)
59		N-(4-(3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	362	1.019
60		2-(4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙醇	392	0.7732
61		(R)-1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯-3-基氨基甲酸第三-丁酯	448	0.122
62		(S)-1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯-3-基氨基甲酸第三-丁酯	448	0.03359
63		(1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-3-基)甲醇	377	0.2162

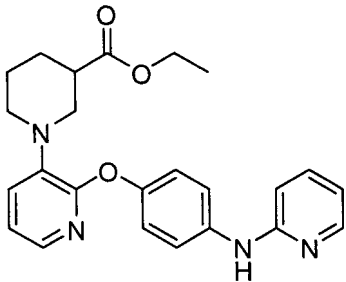
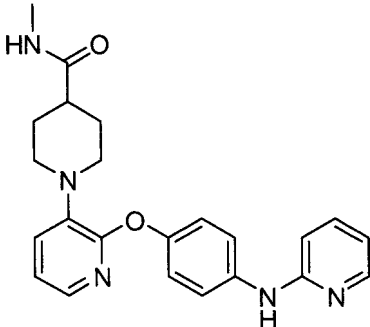
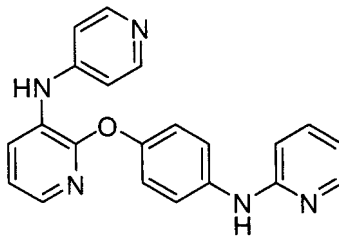
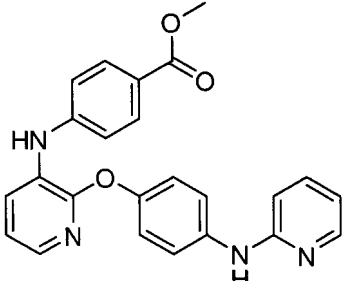
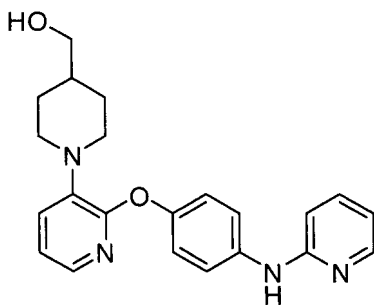
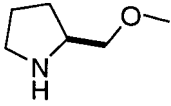
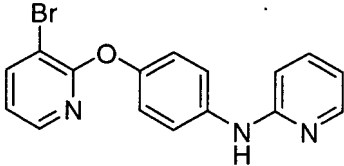
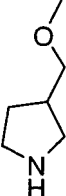
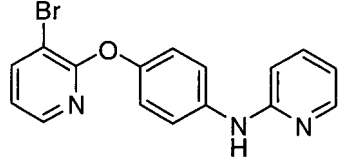
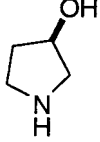
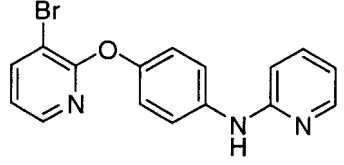
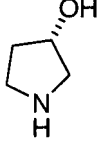
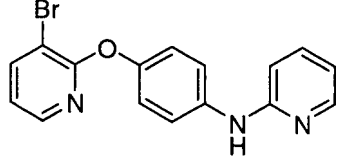
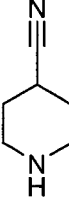
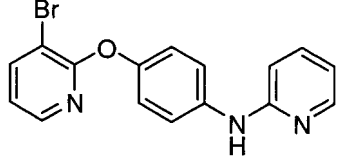
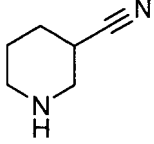
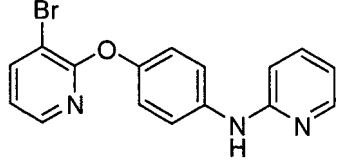
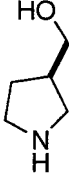
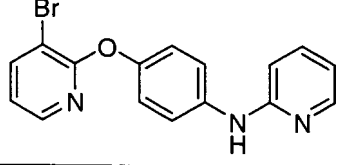
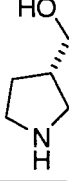
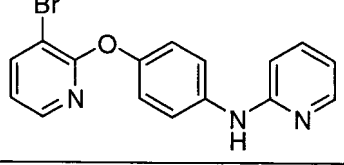
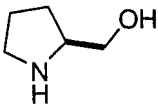
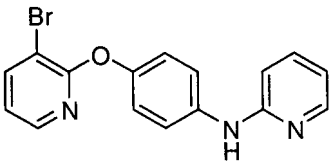
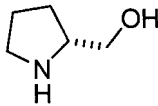
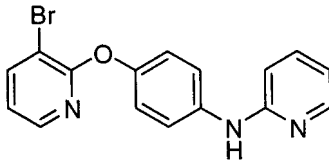
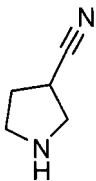
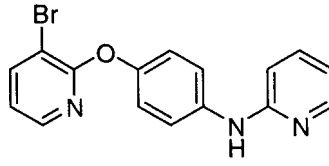
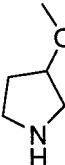
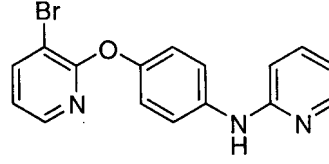
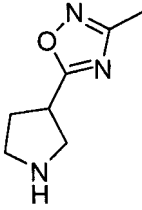
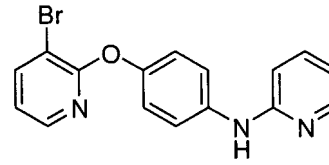
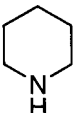
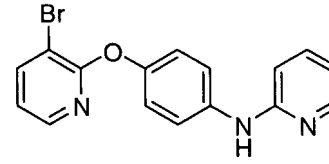
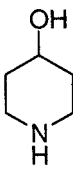
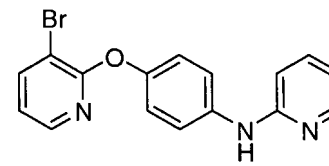
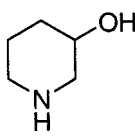
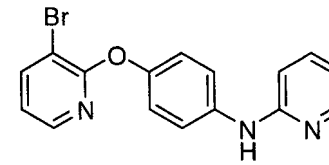
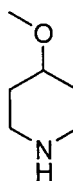
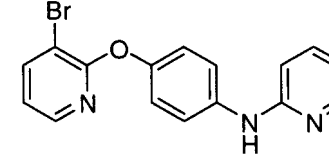
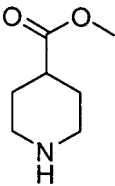
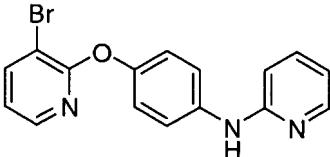
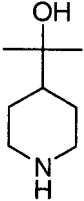
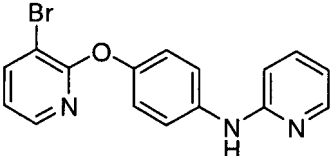
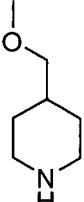
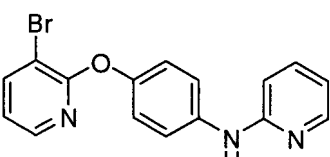
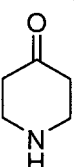
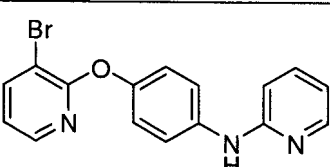
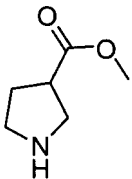
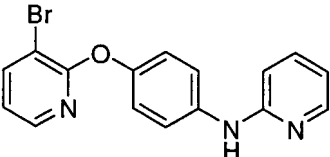
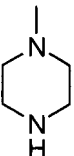
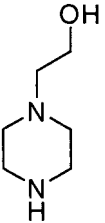
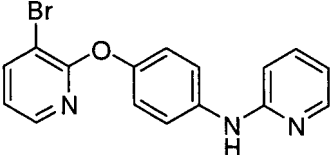
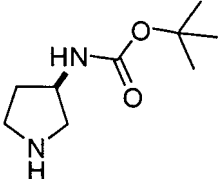
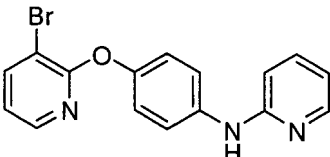
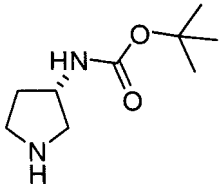
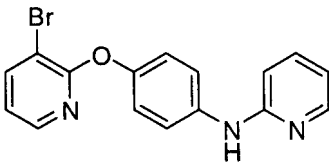
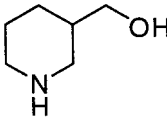
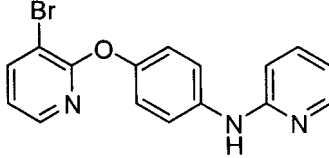
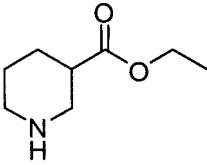
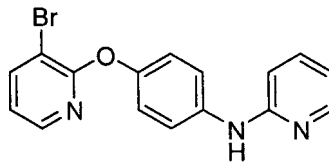
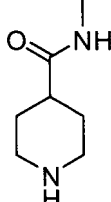
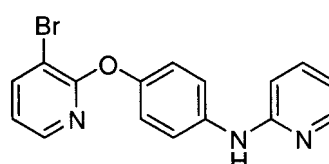
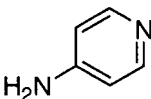
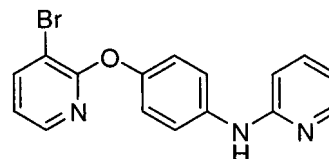
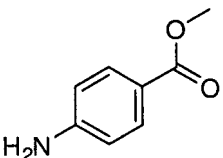
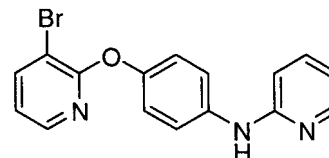
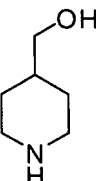
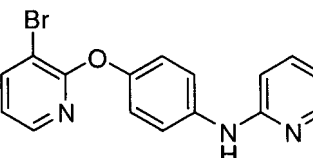
實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (μ M)
64		1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-3-羧酸乙酯	419	0.01884
65		N-甲基-1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-4-羧醯胺	404	0.2295
66		N-(4-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	356	0.6201
67		4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸甲酯	412	0.0878
68		(1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-4-基)甲醇	377	0.001661

表 IIb：實例 37 至 68 之製備係表列於下文：

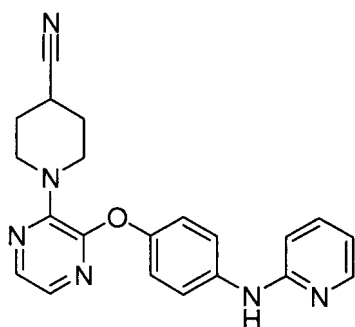
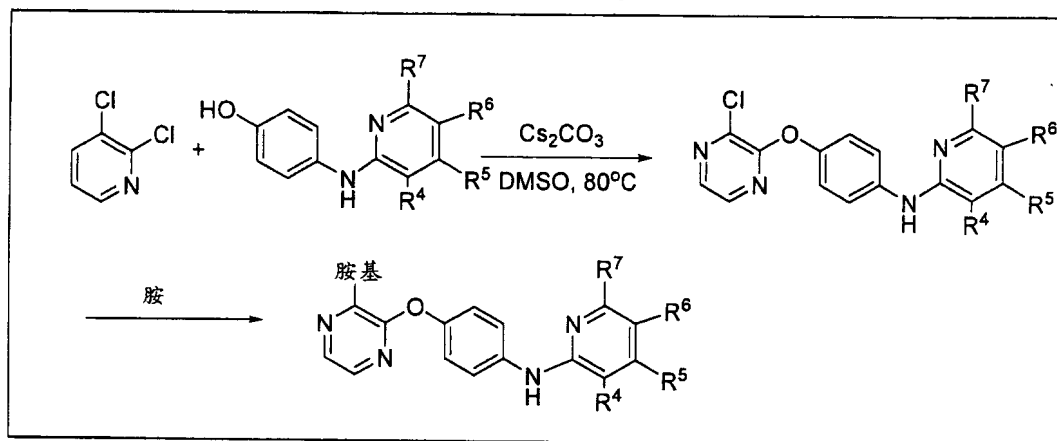
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
37	4			
38	4			
39	4			
40	4			
41	4			
42	4			
43	4			
44	4			

實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
45	4			
46	4			
47	4			
48	4			
49	4			
50	4			
51	4			
52	4			
53	4			

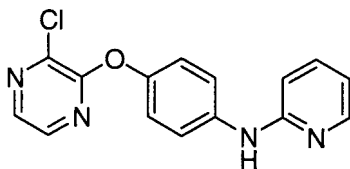
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
54	4			
55	4			
56	4			
57	4			
58	4			
59	4			
60	4			
61	4			

實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
62	4			
63	4			
64	4			
65	4			
66	4			
67	4			
68	4			

圖式 5

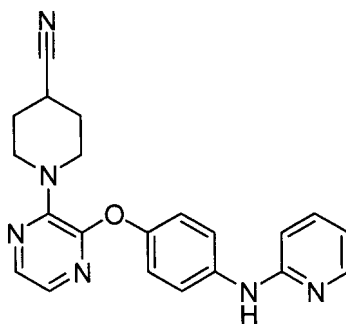


實例 69. 1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-甲腈



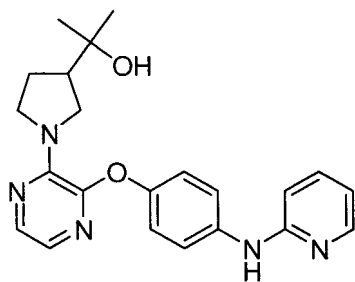
步驟 1. N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於 4-(吡啶-2-基胺基)酚 (14.551 克, 78.14 毫莫耳) 與 2,3-二氯吡啶 (11.64 克, 78.14 毫莫耳) 在 DMSO 中之溶液內, 添加碳酸鉀 (30.55 克, 93.77 毫莫耳)。將所形成之混合物加熱至 60°C 過夜。以 DCM 萃取, 並以交替之水與鹽水溶液洗滌進行水溶液處理。藉 Biotage 純化 (0-2%, 然後為 2% MeOH/DCM), 接著以 EtOAc 洗滌, 產生純淨產物, 為固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 298.8 (M+1). IC50 (uM) 0.475。

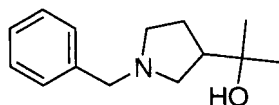


步驟 2. 1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-甲腈

於 50 毫升圓底燒瓶中，放置 DMSO 中之 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-吡啶-2-胺 (0.2376 克，0.7954 毫莫耳)。添加六氫吡啶-4-甲腈 (0.4363 克，3.977 毫莫耳)，並使溫度來到 80°C，攪拌過夜。將反應混合物以水 (10 毫升) 稀釋，並以 DCM (3 x 10 毫升) 萃取。將有機萃液以水 (3 x 10 毫升)、飽和氯化鈉溶液 (3 x 10 毫升) 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，並經過 Biotage™ 預填充矽膠管柱 (25M) 層析，以 1% 至 5% 甲醇在 DCM 中之梯度液溶離，以提供 1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-甲腈。MS (ESI, 正離子) m/z: 373.1 (M+1). IC50 (uM) 0.006048。



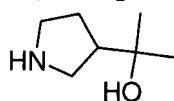
實例 70: 2-(1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-基)丙-2-醇



步驟 1. 2-(1-苄基四氫吡咯-3-基)丙-2-醇

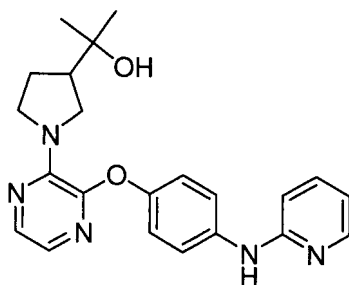
於 N-苄基-3-四氫吡咯羧酸甲酯 (1.013 克，4.62 毫莫耳，Tyger)

在 THF (50 毫升) 中之經冷卻 (0°C) 溶液內，逐滴添加溴化甲基鎂 (在乙醚中之 3.0M 溶液，7.5 毫升，22.50 毫莫耳)。30 分鐘後，使混合物溫熱至室溫，歷經 2 小時。使反應物冷卻 (0°C)，並以飽和 NH_4Cl (50 毫升) 小心地使反應淬滅，然後以水 (25 毫升) 稀釋。以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取混合物，且將合併之有機層以鹽水洗滌，及以 Na_2SO_4 脫水乾燥。在真空中濃縮，獲得淡黃色油。m/z: 220.0 [M+1]。



步驟 2. 2-(四氫吡咯-3-基)丙-2-醇

於壓力容器中，裝填 2-(1-苄基四氫吡咯-3-基)丙-2-醇 (1.013 克，4.62 毫莫耳)、活性碳 (潮濕) 上之鈹 10 重量% (乾重為基準) (0.904 克，0.425 毫莫耳) 及 EtOH (20 毫升)。將反應容器以氫加壓 (50 psi)，並沖洗 3 次。將容器於 50 psi 下加壓，並將其於室溫下攪拌過夜。過濾反應物，且使濾液濃縮至乾涸。

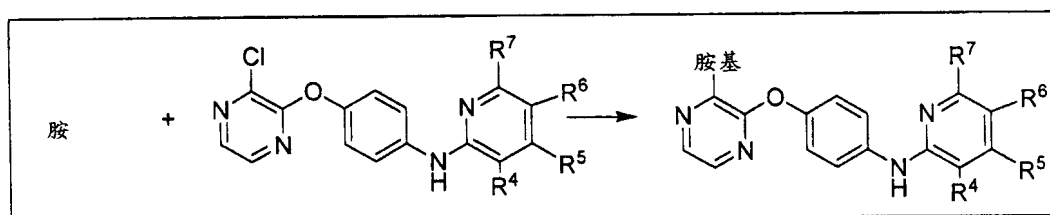


步驟 3. 2-(1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-基)丙-2-醇

將 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苄基)吡啶-2-胺 (0.150 克，0.502 毫莫耳) 與 2-(四氫吡咯-3-基)丙-2-醇 (0.187 克，1.447 毫莫耳) 在 3 毫升 DMSO 中之混合物於微波管中密封，並在 80°C 下加熱過夜。使反應物冷卻至室溫，過濾，及藉逆相 HPLC 純化

(Gilson; Gemini-NX 10m C18 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, 並以飽和 NaHCO₃ 鹼化, 且以 DCM 萃取 (3x)。使合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮至乾涸, 而得標題化合物, 為淡黃色結晶性固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 392 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.02882。

圖式 6



關於胺化合物之代表性實驗

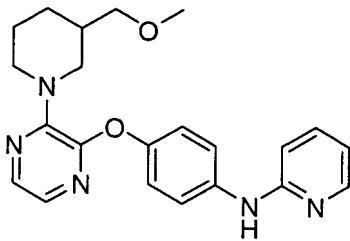
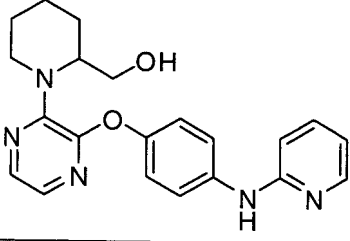
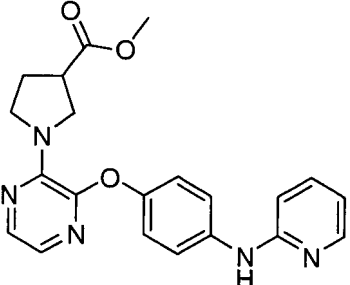
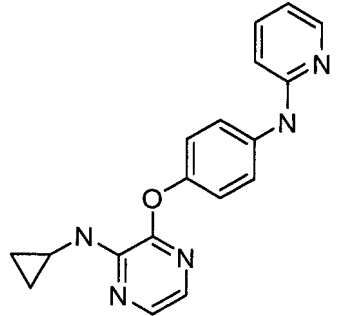
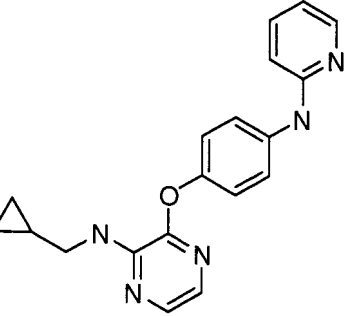
將胺 (280 毫克, 937 微莫耳)、碳酸鉀 (1.5 當量) 及胺 (4687 微莫耳) 在 DMSO (2 毫升) 中之溶液加熱至 70°C, 歷經 72 小時。然後, 使反應物於 9:1 CHCl₃/IPA (30 毫升) 與 1M NaOH (30 毫升) 之間作分液處理。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 在減壓下濃縮, 接著於矽膠上純化, 以 0-5% MeOH/DCM 溶離, 以產生產物。

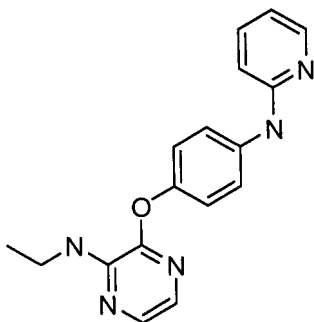
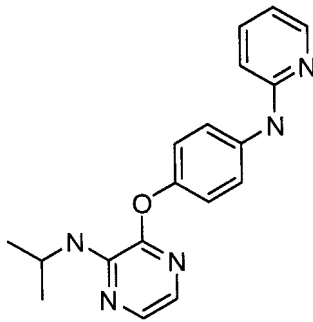
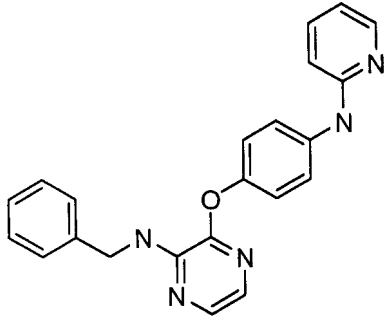
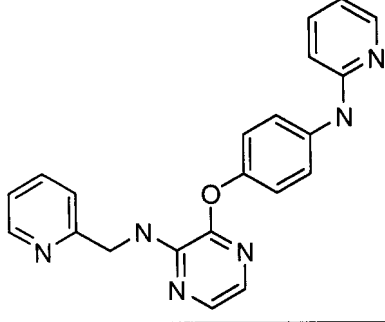
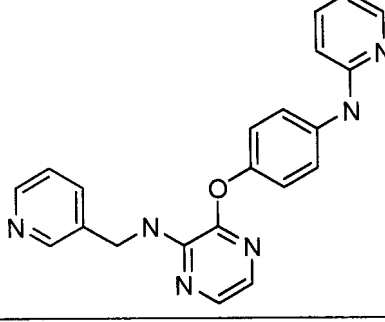
表 IIIa: 實例 71 至 118 係表列於下文:

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC ₅₀ (uM)
71		2-(1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)丙-2-醇	406.1	0.1745

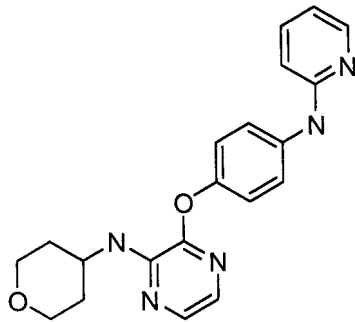
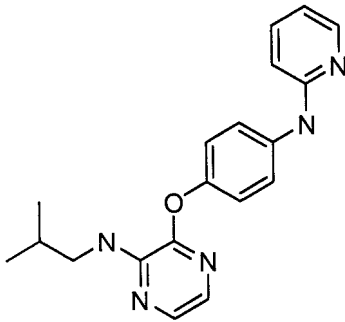
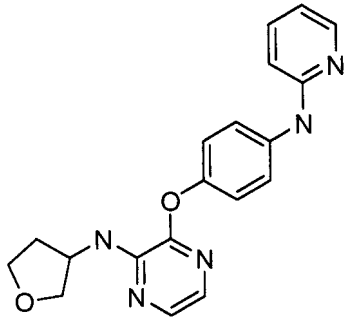
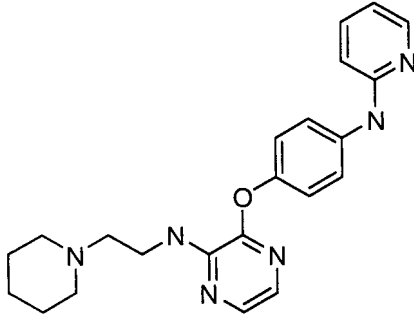
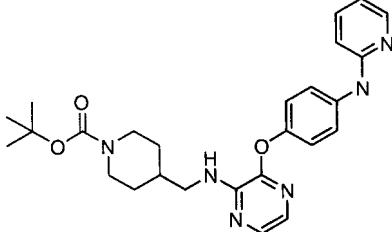
實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
		1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯 氧基)吡嘰-2-基)六氫吡啶 -4-醇	364.1	0.0985
		1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯 氧基)吡嘰-2-基)六氫吡啶 -3-醇	364.1	0.293
74		N-(4-(3-(四氫吡咯-1-基) 吡嘰-2-基氧基)苯基)吡啶 -2-胺	334.1	0.0305
75		N-(4-(3-(2,6-二甲基嗎福啉 基)吡嘰-2-基氧基)苯基)吡 啶-2-胺	378.1	0.114
76		(S)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲 基)四氫吡咯-1-基)吡嘰-2- 基氧基)苯基)吡啶-2-胺	378.7	0.00525
77		(S)-(1-(3-(4-(吡啶-2-基胺 基)苯氧基)吡嘰-2-基)四氫 吡咯-2-基)甲醇	364.1	0.013667

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
78		1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯 氧基)吡嘧-2-基)一氮四環 -3-羧酸	364	0.150333
79		(R)-N-(4-(3-(2-(4-甲氧苯 基)嗎福啉基)吡嘧-2-基氧 基)苯基)吡啶-2-胺	456.1	0.046333
80		(S)-N-(4-(3-(2-(4-甲氧苯 基)嗎福啉基)吡嘧-2-基氧 基)苯基)吡啶-2-胺	456.1	0.547
81		(R)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲 基)四氫吡咯-1-基)吡嘧-2- 基氧基)苯基)吡啶-2-胺	378.1	0.099
82		(R)-(1-(3-(4-(吡啶-2-基胺 基)苯氧基)吡嘧-2-基)四氫 吡咯-2-基)甲醇	364.1	0.177
83		(1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯 氧基)吡嘧-2-基)六氫吡啶 -3-基)甲醇	378.1	0.043

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
84		N-(4-(3-(3-(甲氧基甲基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	392.1	0.01483
85		(1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-2-基)甲醇	378.1	0.1537
86		1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-羧酸甲酯	392.1	0.015
87		N-環丙基-3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-胺	320.0	1.699
88		N-(環丙基甲基)-3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-胺	334.0	0.8299

實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
89		N-乙基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嘧-2-胺	308.0	0.7997
90		N-異丙基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嘧-2-胺	322.0	0.2469
91		N-苄基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嘧-2-胺	370.0	0.4889
92		3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(吡啶-2-基甲基)吡嘧-2-胺	371.0	1.1114
93		3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡嘧-2-胺	371.0	0.3083

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
94		3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(吡啶-4-基甲基)吡啶-2-胺	371.0	0.27315
95		N-苄基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺	384.0	0.1803
96		N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺	385.0	0.09766
97		3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)吡啶-2-胺	385.0	0.04618
98		3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)吡啶-2-胺	385.0	0.04712

實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
99		3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡嗪-2-胺	364.0	0.791
100		N-異丁基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嗪-2-胺	336.0	0.6033
101		3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(四氫呋喃-3-基)吡嗪-2-胺	350.0	0.2257
102		N-(2-(六氫吡啶-1-基)乙基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嗪-2-胺	391.1	5.323
103		4-((3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嗪-2-基氨基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯	477.1	0.2288

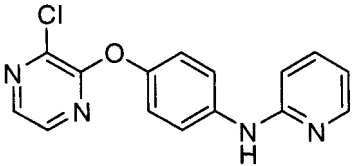
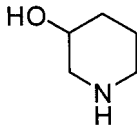
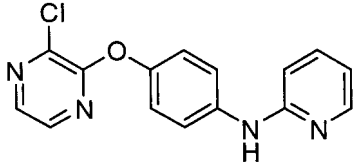
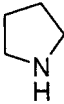
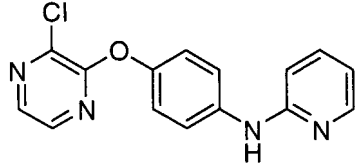
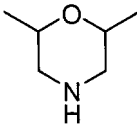
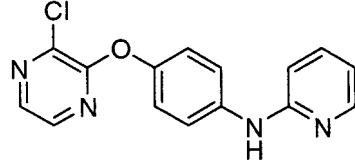
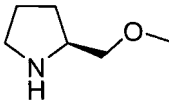
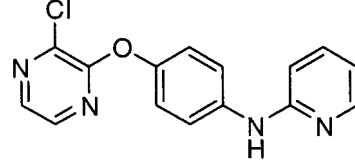
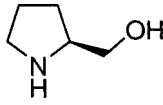
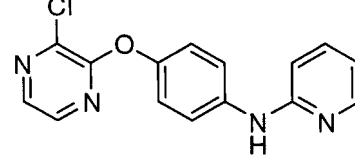
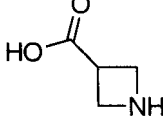
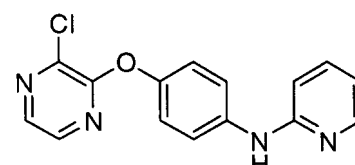
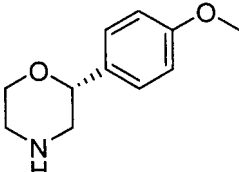
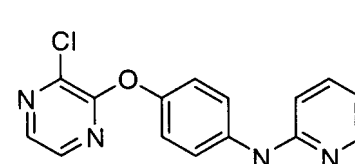
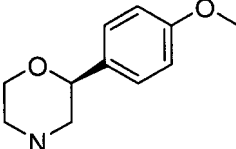
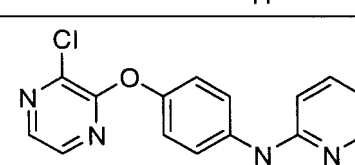
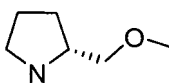
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
104		N-(2-甲氧基乙基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺	338.2	0.1631
105		N-(六氫吡啶-4-基甲基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺	377.3	0.8144
106		N-(4-(3-嗎福啉基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	350	0.038
107		2-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基氨基)乙醇	324	0.299
108		N-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	348	0.072
109		(R)-1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-醇	350	0.032

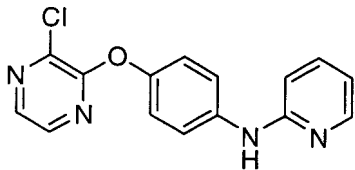
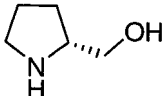
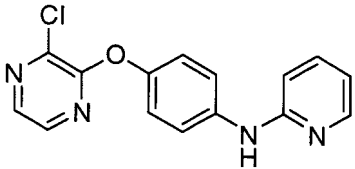
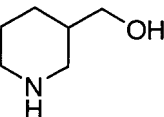
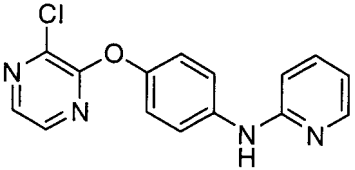
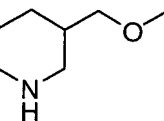
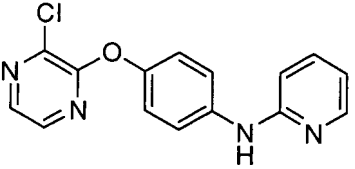
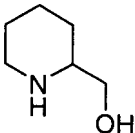
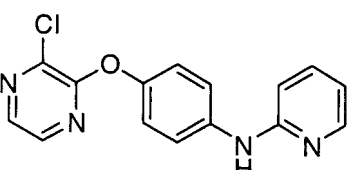
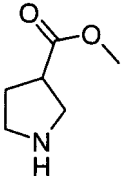
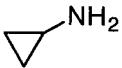
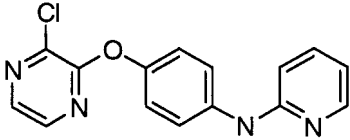
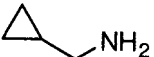
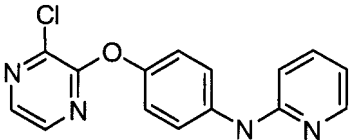
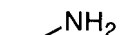
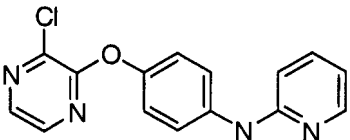
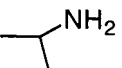
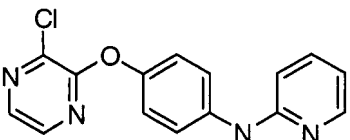
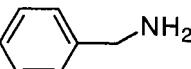
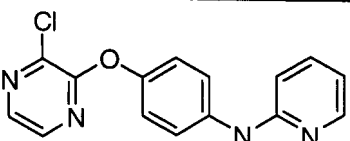
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
110		N-(4-(3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	363	0.666
111		N-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	349	0.007
112		N-(4-(3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	378	0.075
113		(S)-1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-醇	350	0.056
114		(R)-1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-基)甲醇	364	0.022

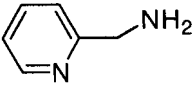
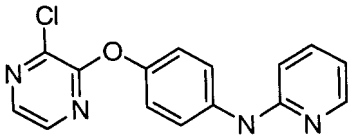
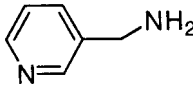
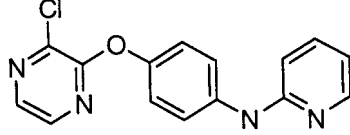
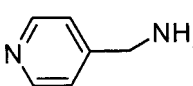
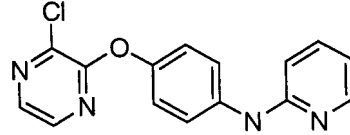
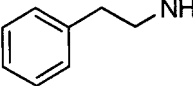
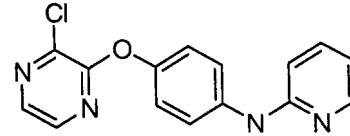
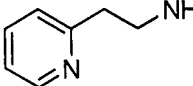
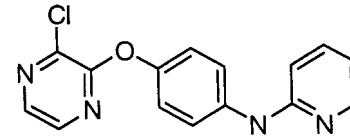
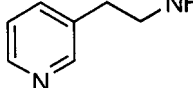
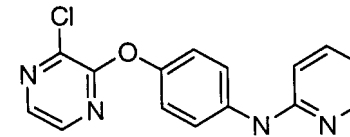
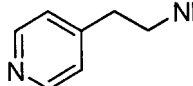
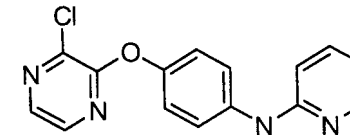
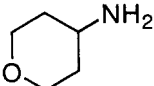
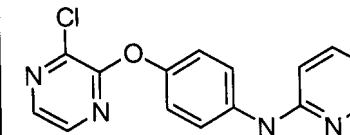
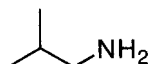
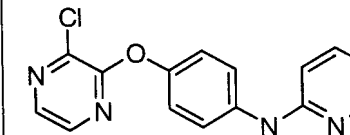
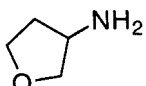
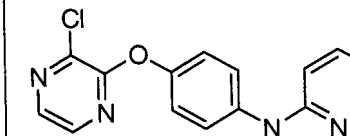
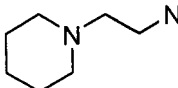
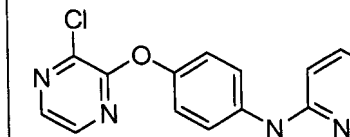
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
115		(S)-1-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡嗪-2-基)四氫吡咯-3-基)甲醇	364	0.014
116		N-(4-(3-(1,4-氧氮七元-4-基)吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	364	0.02069
117		1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡嗪-2-基)-1,4-二氧七元烷-1-基)乙酮	405	0.02106
118		(外消旋)-N-(4-(3-(3-苄基六氫吡啶-1-基)吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	438.0	0.07499

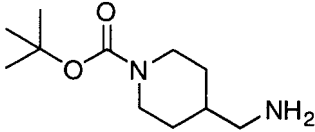
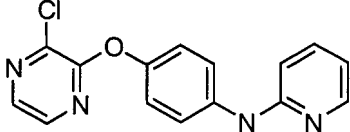
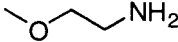
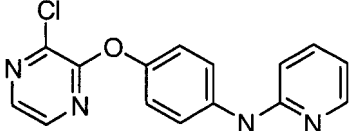
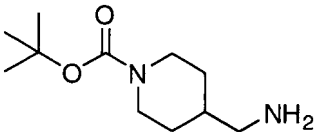
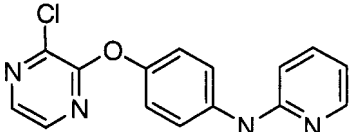
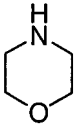
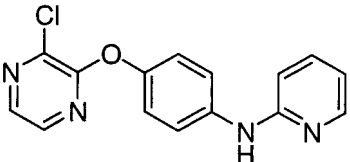
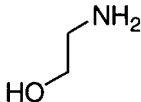
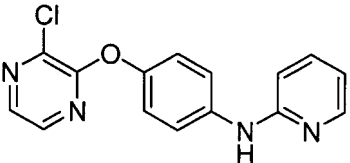
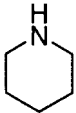
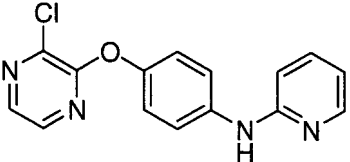
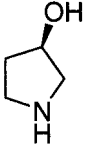
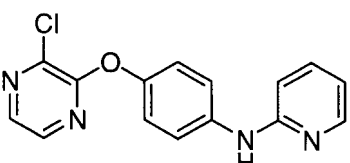
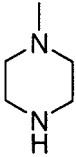
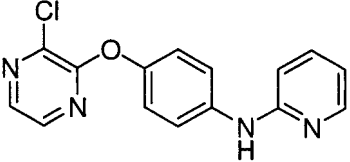
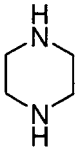
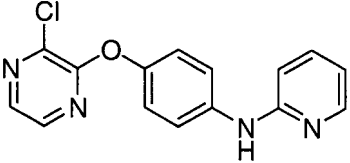
表 IIIb：實例 71 至 118 之製備係表列於下文：

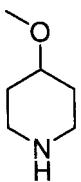
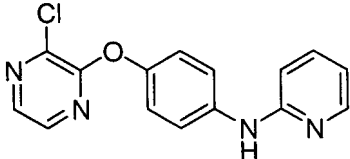
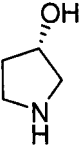
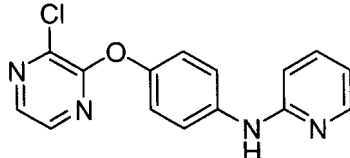
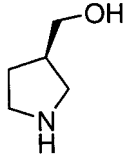
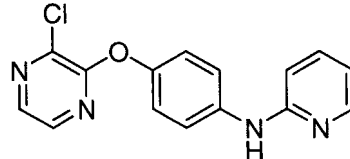
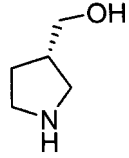
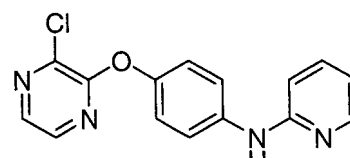
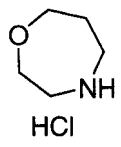
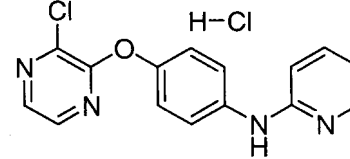
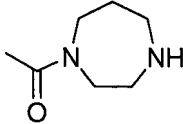
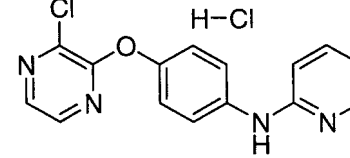
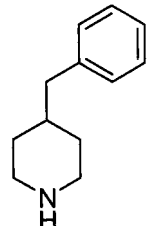
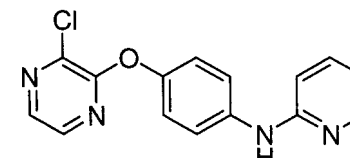
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
71	5			
72	5			

實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
73	5			
74	5			
75	5			
76	5			○
77	5			
78	5			
79	5			○
80	5			
81	5			

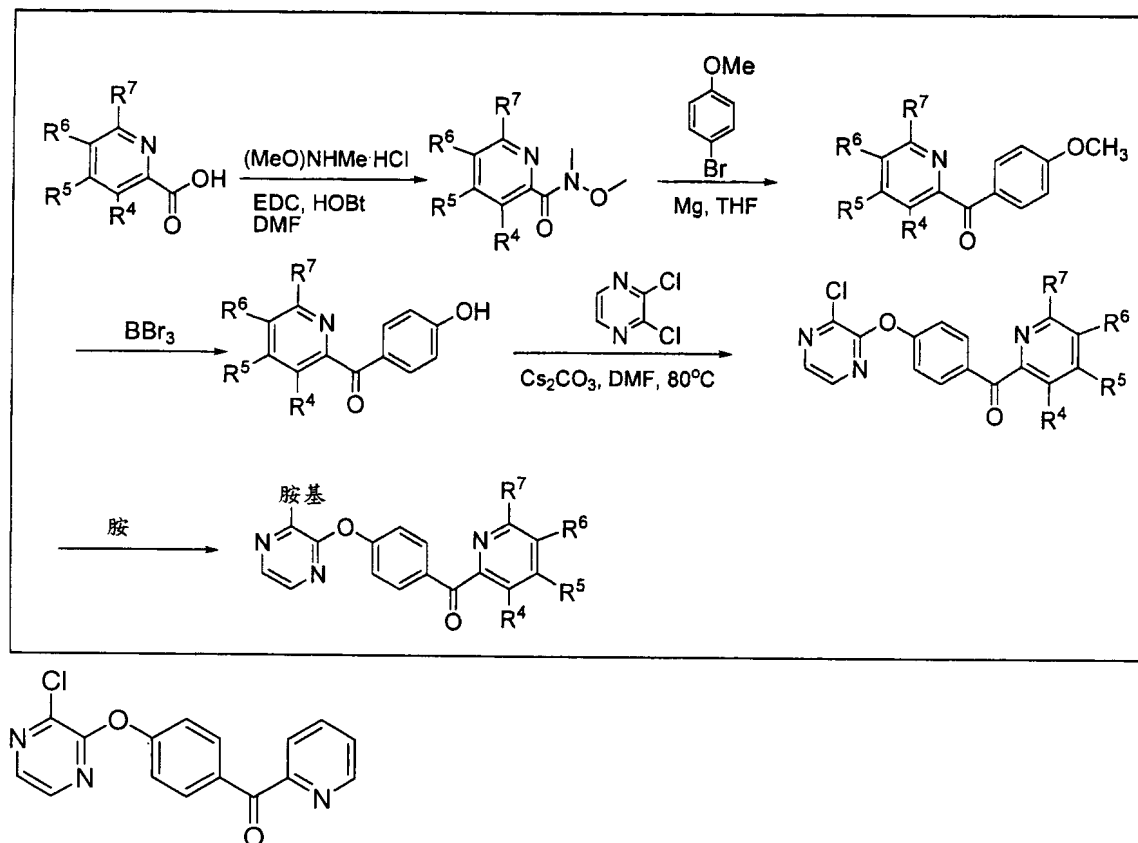
實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
82	5			
83	5			
84	5			
85	5			
86	5			
87	6			
88	6			
89	6			
90	6			
91	6			

實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
92	6			
93	6			
94	6			
95	6			
96	6			
97	6			
98	6			
99	6			
100	6			
101	6			
102	6			

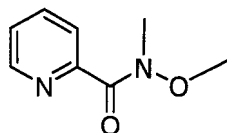
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
103	6			
104	6			
105	6			在第1個偶合步驟後，使反應混合物接受TFA，以移除Boc保護基
106	5			市購胺
107	5			市購胺
108	5			市購胺
109	5			市購胺
110	5			市購胺
111	5			市購胺

實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
112	5			市購胺
113	5			市購胺
114	5			市購胺
115	5			市購胺
116	5			
117	5			藉逆相 HPLC 純化；自由鹼
118	5			使用 $i\text{Pr}_2\text{Net}$ 作為鹼

圖式 7



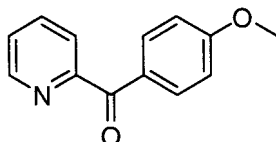
實例 119. (4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮



步驟 1. N-甲氧基-N-甲基甲基吡啶醯胺

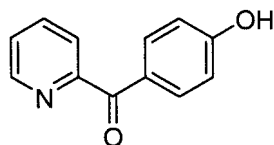
於 0°C 下，將 EDCI (2.30 克，0.012 莫耳) 與 1-羥基苯并三唑 (1.36 克，0.009 莫耳) 添加至吡啶-2-羧酸 (1.0 克，0.008 莫耳) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (16 毫升) 中之經攪拌溶液內。將反應混合物攪拌 15 分鐘，然後添加三乙胺，接著於 0°C 下，添加 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽。將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。使反應混合物於水 (30 毫升) 與醋酸乙酯 (2×30 毫升) 之間作分液處理。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化，使用 100-200 網目矽膠與 0-20%

EtOAc：己烷作為溶離劑，以獲得產物。



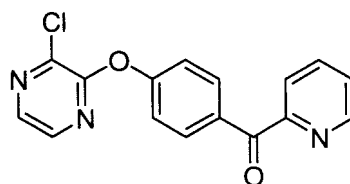
步驟 2. (4-甲氧基)(吡啶-2-基)甲酮

於吡啶-2-羧酸甲氧基-甲基-醯胺(10.0 克，0.060 莫耳)在無水 THF (150 毫升)中之經攪拌溶液內，在 -78°C 下，添加剛製成之 4-溴基甲苯醚之 Grignard 試劑(20.0 克，0.106 莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫。以飽和氯化銨(100 毫升)使反應混合物淬滅，並以醋酸乙酯(2 x 200 毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。藉由 100-200-網目尺寸之矽膠管柱純化，使用 0-20% EtOAc：己烷作為溶離劑，提供產物。



步驟 3. (4-羥基)(吡啶-2-基)甲酮

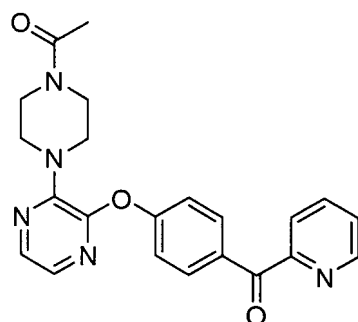
在 -78°C 下，於(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基-甲酮(10.0 克，0.046 莫耳)在 DCM (140 毫升)中之經攪拌溶液內，慢慢添加三溴化硼(17.8 毫升，0.187 莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌 24 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液(250 毫升)使反應混合物淬滅，且以醋酸乙酯(2 x 250 毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。藉由 100-200-網目尺寸之矽膠管柱純化，使用 0-40% EtOAc：己烷作為溶離劑，提供產物。



步驟 4. (4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮

於(4-羥基-苯基)-吡啶-2-基-甲酮(2.5克, 0.0125莫耳)在DMF(35毫升)中之經攪拌溶液內, 添加碳酸鉍(6.14克, 0.0188莫耳)。將所形成之混合物攪拌15分鐘, 然後於0°C下, 添加2,3-二氯吡啶(1.87克, 0.0125莫耳)。將反應混合物加熱至80°C, 歷經16小時。使反應混合物於水(100毫升)與醋酸乙酯(2 x 100毫升)之間作分液處理。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮, 而得產物。MS (ESI, 正離子) m/z: 312 (M+1). IC50 (uM)

30。



實例 120: 1-(4-(3-(4-甲基吡啶鹽基苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

於玻璃微波反應容器中, 添加DMSO (2.68毫升)中之(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮(0.2505克, 0.804毫莫耳)與1-乙鹽基六氫吡啶(0.412克, 3.21毫莫耳), 在80°C下攪拌。於完成時, 將反應混合物以水與鹽水稀釋, 並以二氯甲烷萃取。將有機萃液以水、飽和NaCl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, 並層析, 以提供1-(4-(3-(4-甲基吡啶鹽基苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮。MS (ESI, 正離子) m/z: 404.1 (M+1). IC50 (uM) 3.498。

表 IVa：實例 121 至 124 係表列於下文：

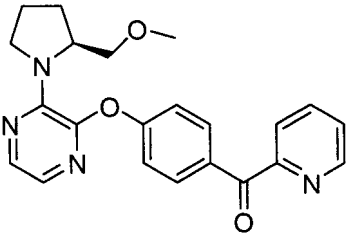
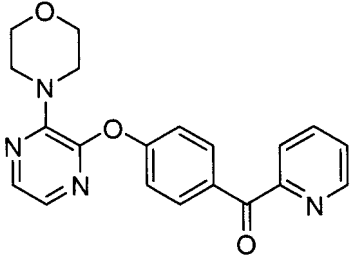
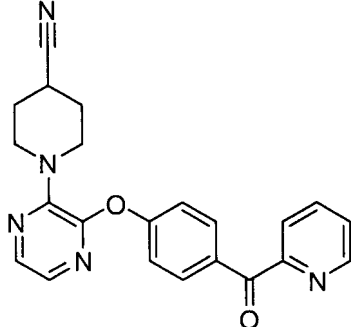
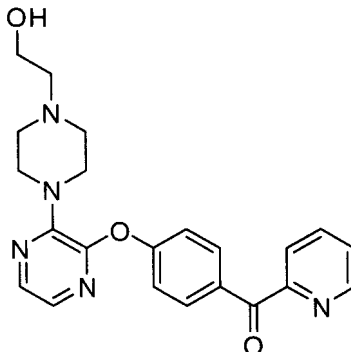
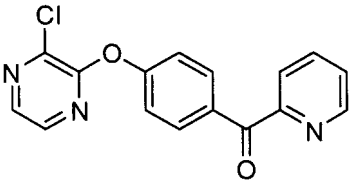
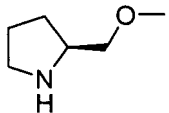
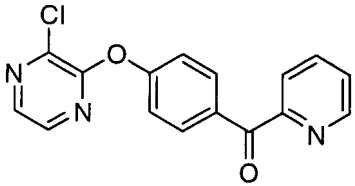
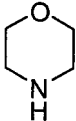
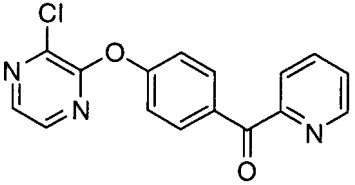
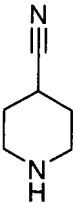
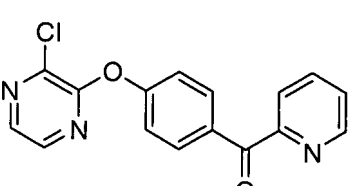
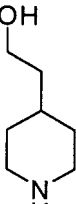
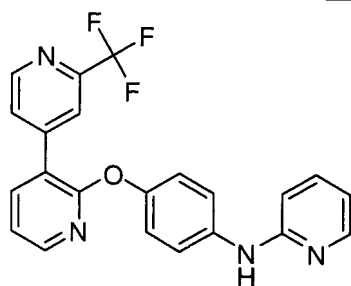
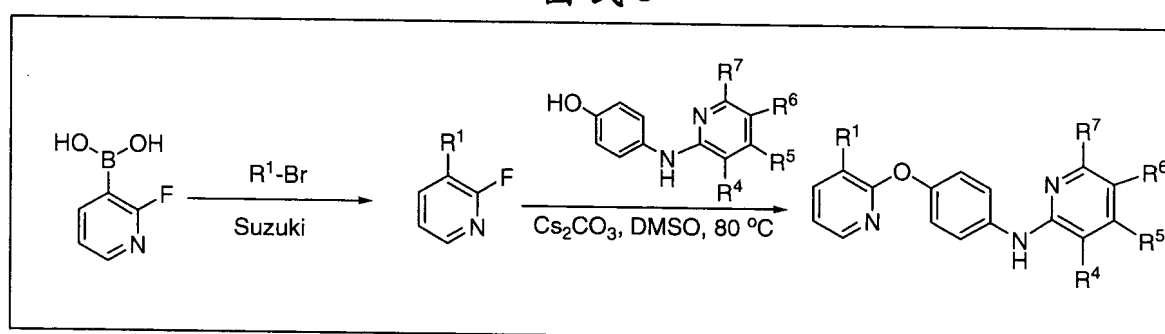
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
121		(S)-4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮	391.1	0.1161
122		(4-(3-嗎福啉基吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮	363	2.5
123		1-(3-(4-甲基吡啶鹽基苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-甲腈	386.1	0.2239
124		(4-(3-(4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮	406.1	3.009

表 IVb：實例 121 至 124 之製備係表列於下文：

實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
121	7			

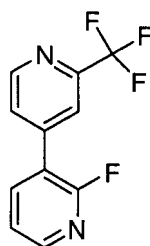
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
122	7			
123	7			
124	7			

圖式 8



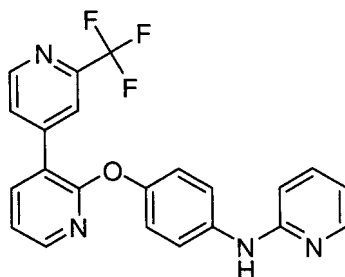
實例 125

N-(4-(2'-(三氟甲基)-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



步驟 1. 2-氟基-2'-(三氟甲基)-3,4'-聯吡啶

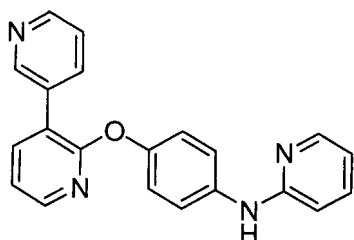
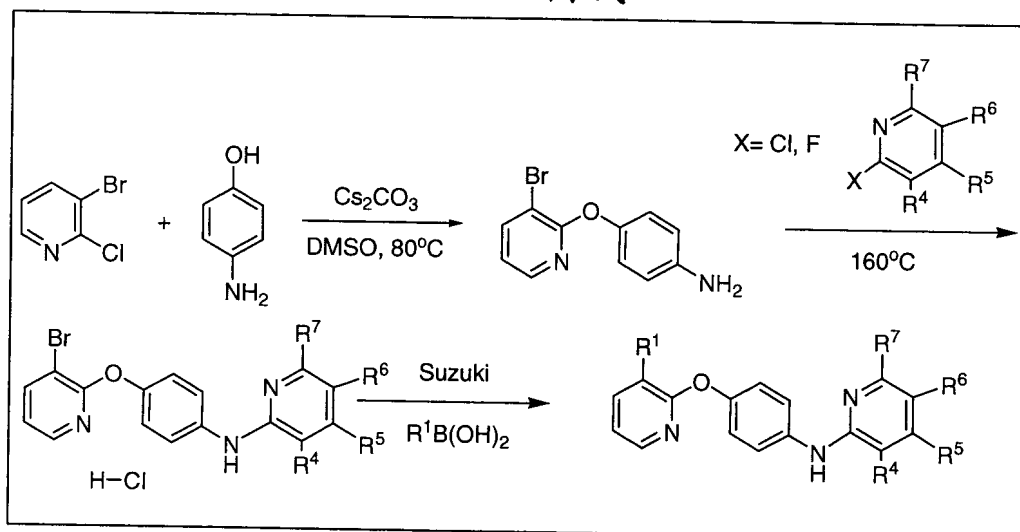
將 2-氟基吡啶-3-基二羥基硼烷 (0.748 克, 5.3 毫莫耳)、4-溴基-2-(三氟甲基)吡啶 (1.00 克, 4.4 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.155 克, 0.22 毫莫耳) 及碳酸鈉 (0.797 克, 13.3 毫莫耳) 在 DME (6.5 毫升)、乙醇 (1.9 毫升) 及水 (0.47 毫升) 中之混合物加熱至 95 °C, 歷經 2 小時。於冷卻至室溫後, 將混合物以 H_2O 稀釋, 並以 CH_2Cl_2 萃取 (3x)。使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。將殘留物使用管柱層析純化 (EtOAc/ 己烷 = 0 $\rightarrow$ 20%), 而得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 243 ($\text{M}+1$)。



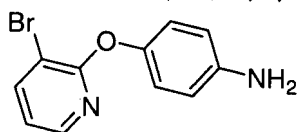
步驟 2. N-(4-(2'-(三氟甲基)-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

將 2-氟基-2'-(三氟甲基)-3,4'-聯吡啶 (200 毫克, 0.83 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚 (185 毫克, 0.99 毫莫耳) 及碳酸鉀 (323 毫克, 0.99 毫莫耳) 在 DMSO (3.3 毫升) 中之混合物加熱至 80 °C, 歷經 4 小時。使混合物冷卻至室溫, 以 H_2O 稀釋, 並過濾。將固體以 H_2O 洗滌, 且風乾。使固體懸浮於飽和 NaHCO_3 水溶液中, 並以 CH_2Cl_2 萃取 (3x)。使合併之有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。將殘留物使用管柱層析純化 (EtOAc/ 己烷 = 0 $\rightarrow$ 40%), 而得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 409 ($\text{M}+1$). IC_{50} (μM) 0.022。

圖式 9

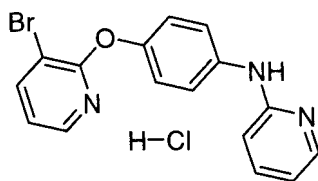


實例 126：N-(4-(3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



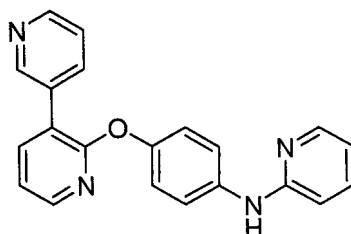
步驟 1. 4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯胺

將 3-溴基-2-氯吡啶 (75.50 克，392.3 毫莫耳)、4-胺基酚 (51.46 克，471.6 毫莫耳) 及碳酸鉀 (256.80 克，788.2 毫莫耳) 在 DMSO (400 毫升) 中之混合物，於 80°C 下加熱過夜。使反應物冷卻 (0°C)，並以水稀釋。在攪拌 30 分鐘後，過濾混合物，且使固體於 50% EtOAc/ 己烷 (1 升) 與水 (300 毫升) 之間作分液處理。將有機層以水 (3 x 300 毫升)，並以鹽水 (1 x 200 毫升) 洗滌，然後以 Na₂SO₄ 脫水乾燥。在真空中過濾與濃縮，獲得褐色非晶質固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 264.9, 266.9 [M+1]。



步驟 2. N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺鹽酸鹽

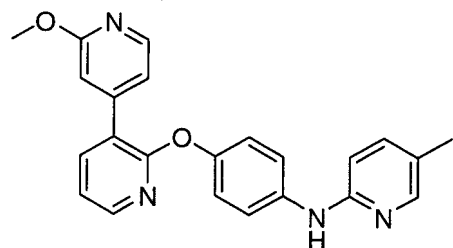
將 4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯胺 (50.01 克，188.6 毫莫耳) 與 2-氯吡啶 (22.50 毫升，238.8 毫莫耳，Aldrich) 之混合物於 350 毫升螺帽燒瓶中在不含溶劑下密封，並於 160°C 下加熱 3.5 小時。使反應物冷卻至室溫，且於 Et₂O 上攪拌過夜。將固體過濾，以 Et₂O 洗滌，及在真空中乾燥，而得灰色非晶質固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 341.9, 343.9 [M+1]. PDE10 IC₅₀ (uM) 0.96。



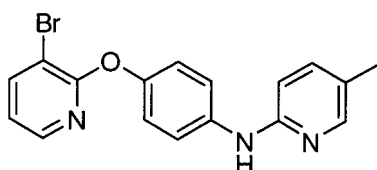
步驟 3. N-(4-(3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

將 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺鹽酸鹽 (0.257 克，0.68 毫莫耳)、3-吡啶二羥基硼烷 (0.115 克，0.94 毫莫耳)、無水碳酸鈉 (0.358 克，3.4 毫莫耳) 及反式-二氯雙(三苯膦)鉀 (II) (0.045 克，0.064 毫莫耳) 在 6:3:2 DME: H₂O: EtOH 中之混合物，於氫氣下，在微波管中密封，並在微波 (由 Personal Chemistry 所提供之 Emrys) 中於 145°C 下加熱 15 分鐘。過濾反應物，且使濾液於 EtOAc/ 鹽水之間作分液處理。將水層以 EtOAc 萃取 (3x)，並使合併之有機層蒸發至矽膠上，且藉急驟式層析 [Isco, (40 克)] 純化，以 MeOH 中之 2M NH₃: CH₂Cl₂ (0:1→3:97) 溶離，獲得白色非晶質固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 341.1 [M+1].

IC50 (uM) 0.002612 。

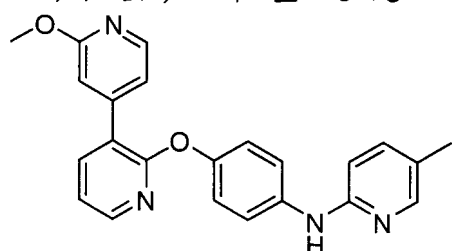


實例 127：N-(4-(2'-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺



步驟 1. N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺

於壓力容器中，添加 NMP (13.61 毫升) 中之 4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯胺 (7.23 克，27.3 毫莫耳) 與 2-氟基-5-甲基吡啶 (3.03 毫升，27.2 毫莫耳)，在 170°C 下攪拌。於完成時，將反應混合物以水稀釋，並以 EtOAc 萃取。將有機萃液以水、飽和 NaCl 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，並層析，以提供 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺。



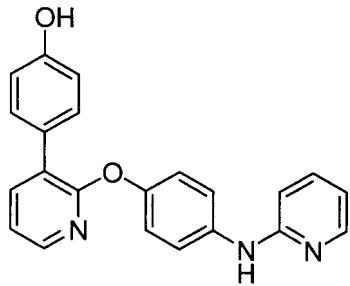
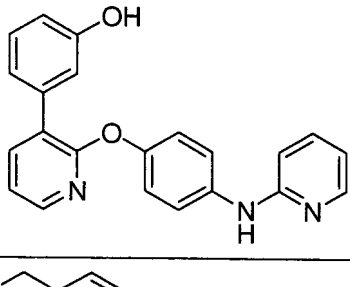
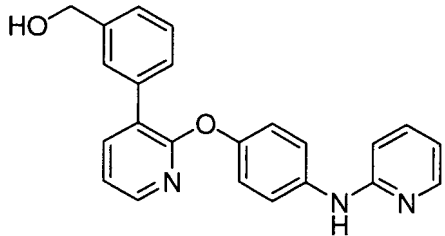
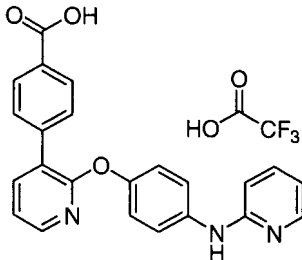
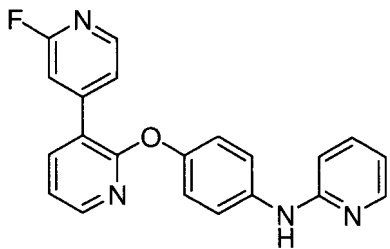
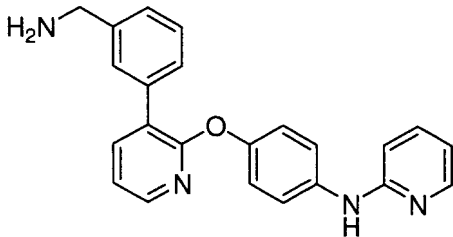
步驟 2：N-(4-(2'-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺

於玻璃微波小玻璃瓶中，添加 DME (0.906 毫升) 與水 (0.226 毫升) 中之 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺 (0.2017 克，0.566 毫莫耳)、2-甲氧基吡啶-4-基二羥基硼烷、

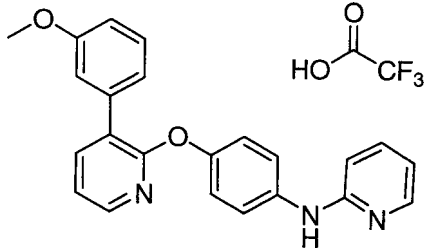
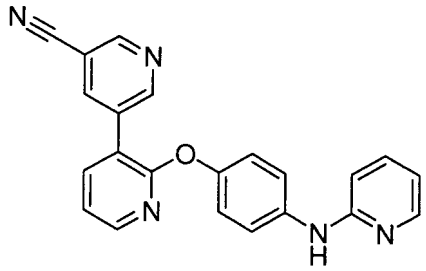
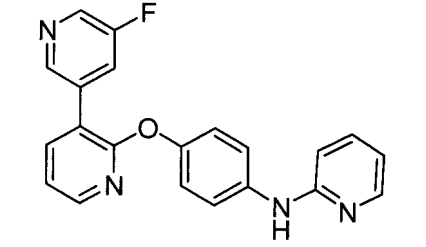
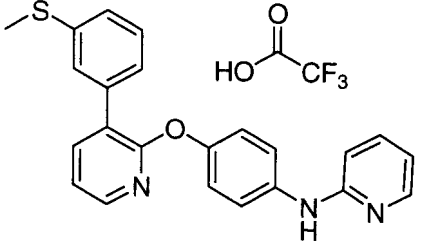
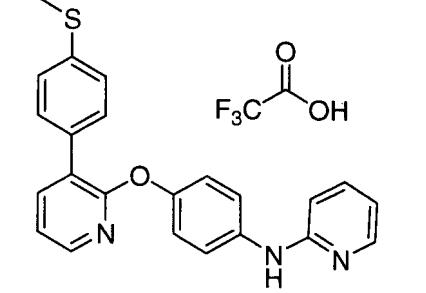
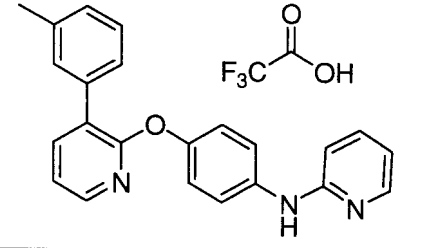
反式-二氯雙(三苯膦)鈀(II) (0.032 克, 0.045 毫莫耳) 及碳酸鈉 (0.300 克, 2.83 毫莫耳)。將反應混合物攪拌, 並在 Biotage 引發器微波反應器中於 100°C 下加熱 30 分鐘。使粗產物藉層析純化, 而得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 356 (M+1). IC50 (uM) 0.003548。

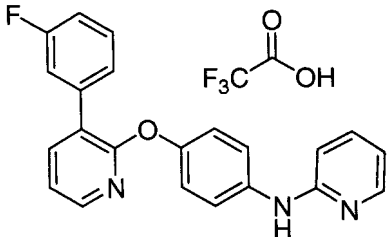
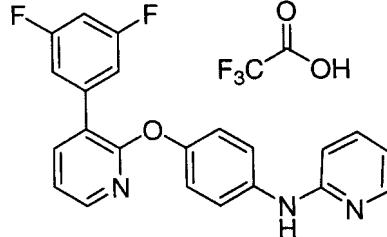
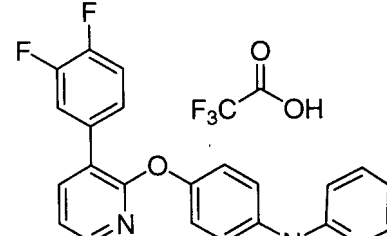
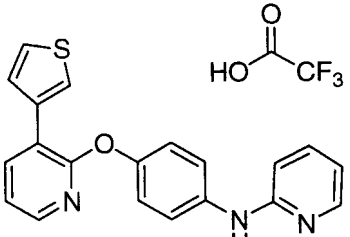
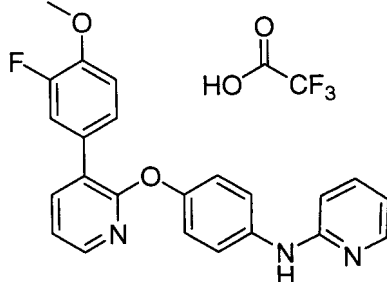
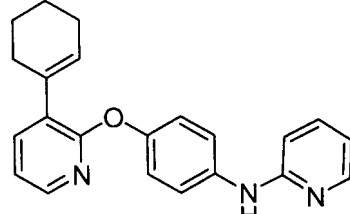
表 Va: 實例 128 至 169 係表列於下文:

實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
128		N-(4-(2'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	371.1	0.00539
129		N-(4-(2'-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	371.1	0.007393
130		3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)苯甲腈	365	0.012859
131		N-(4-(3-(4-甲氧基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	370	0.02651

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
132		4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基) 苯氧基)吡啶-3-基)酚	356	0.012095
133		3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基) 苯氧基)吡啶-3-基)酚	356	0.007529
134		(3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基) 苯氧基)吡啶-3-基) 苯基)甲醇	370	0.02389
135		4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基) 苯氧基)吡啶-3-基)苯甲 酸2,2,2-三氟醋酸鹽	384	0.004944
136		N-(4-(2'-氟基-3,4'-聯吡 啶-2-基氧基)苯基)吡啶 -2-胺	359	0.008696
137		N-(4-(3-(3-(胺基甲基) 苯基)吡啶-2-基氧基)苯 基)吡啶-2-胺	369	0.04

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
138		4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基) 苯氧基)吡啶-3-基) 苯甲腈	365	0.01472
139		4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基) 苯氧基)吡啶-3-基)-5,6- 二氫吡啶-1(2H)-羧酸第 三-丁酯	445	0.028
140		N-(4-(3-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-2-基氧基)苯基) 吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋 酸鹽	330	0.04093
141		N-(4-(6'-甲氧基-3,3'- 聯吡啶-2-基氧基)苯基) 吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋 酸鹽	371	0.02194
142		N-(4-(3-(嘓啶-5-基)吡 啶-2-基氧基)苯基)吡啶 -2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽	342	0.005914
143		N-(4-(5'-甲氧基-3,3'- 聯吡啶-2-基氧基)苯基) 吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋 酸鹽	371	0.01312

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
144		N-(4-(3-(3-甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽	370	0.06401
145		2'-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-3,3'-聯吡啶-5-甲腈	366	0.014215
146		N-(4-(5'-氟基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	359	0.005012
147		N-(4-(3-(3-(甲硫基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽	386	0.05641
148		N-(4-(3-(4-(甲硫基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽	386	0.2216
149		N-(4-(3-間-甲基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽	354	0.1057

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
150		N-(4-(3-(3-氟苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽	358	0.06648
151		N-(4-(3-(3,5-二氟苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽	376	0.1219
152		N-(4-(3-(3,4-二氟苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽	376	0.1034
153		N-(4-(3-(噻吩-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽	346	0.1103
154		N-(4-(3-(3-氟基-4-甲氧基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽	388	0.04711
155		N-(4-(3-環己烯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	344	0.05578

實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
156		N-(4-(3-環己基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽	346	0.03646
157		N-(4-(3-環戊烯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	330	0.3047
158		N-(4-(3-環戊基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	332.0	0.05528
159		3-氟-N-(4-(2'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	389.1	0.01072
160		3-氟-N-(4-(2'-氟基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	377	0.0139
161		N-(4-(3-(異喹啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	390	0.001
162		5-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺	356	0.008

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
163		N-(4-(3-(喹啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	390	0.003
164		N-(4-(3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	393	0.009
165		N-(4-(3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	371	0.005
166		N-(4-(3-(喹啉-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	390	0.003
167		4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)喹啉-7-甲腈	415	0.002
168		N-(4-(2'-氟基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺	373.1	0.001422

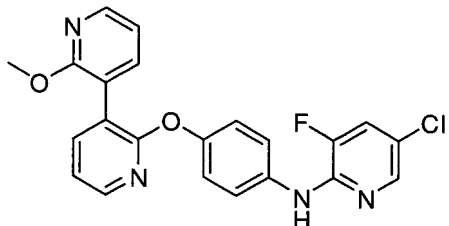
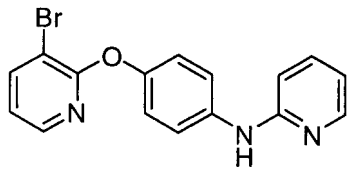
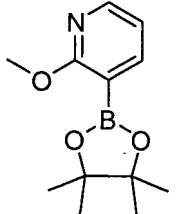
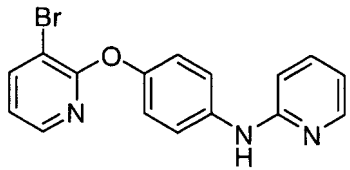
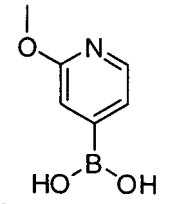
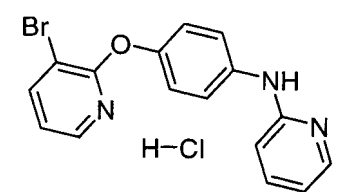
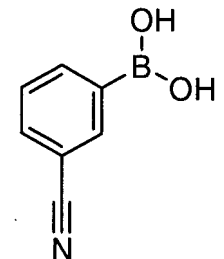
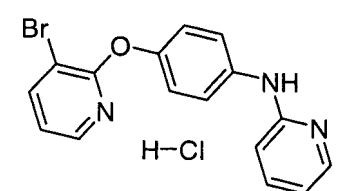
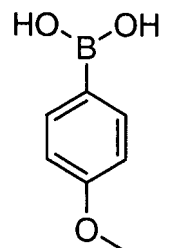
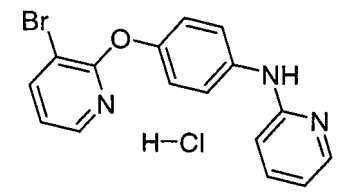
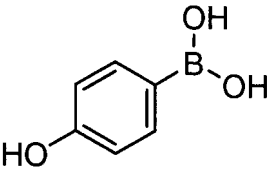
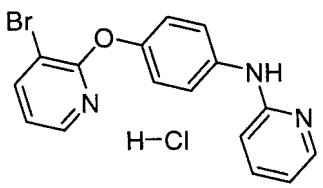
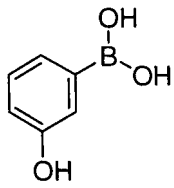
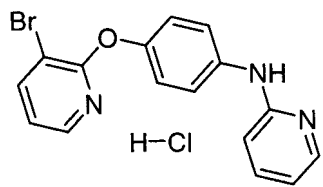
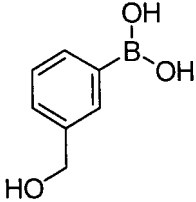
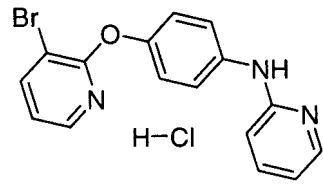
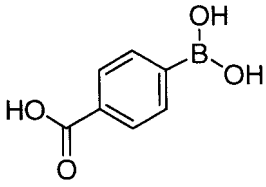
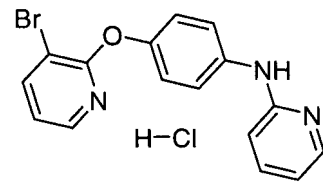
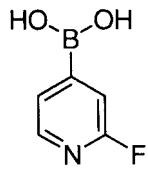
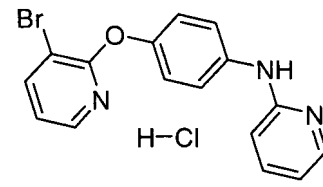
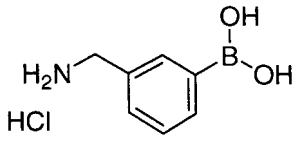
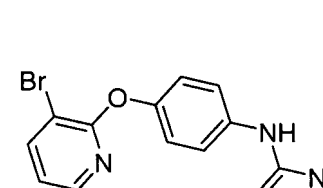
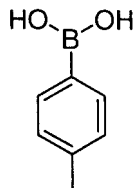
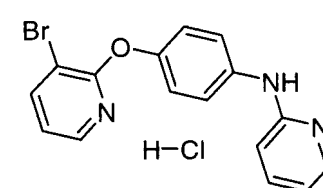
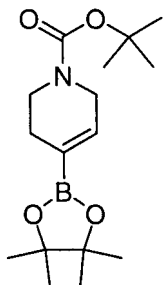
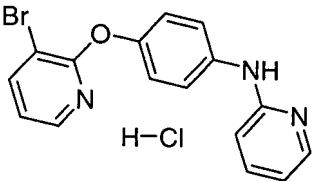
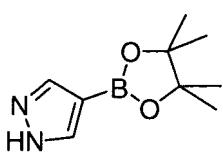
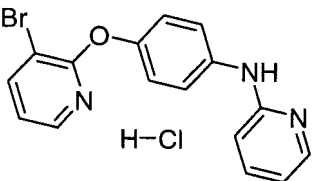
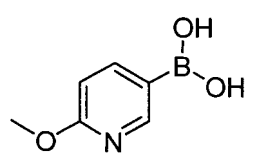
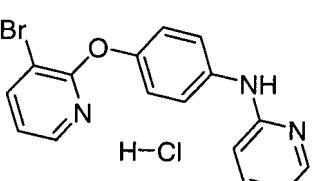
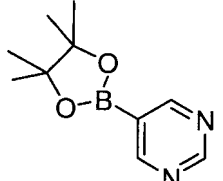
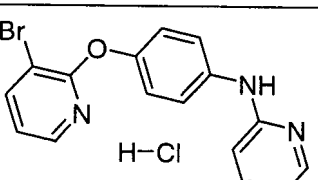
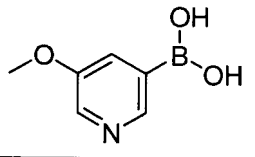
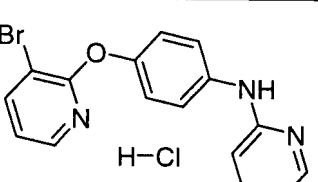
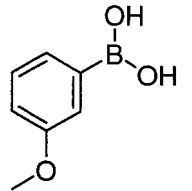
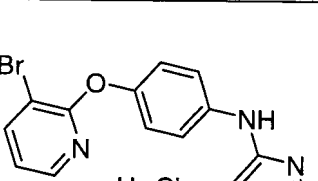
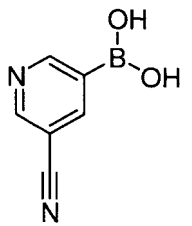
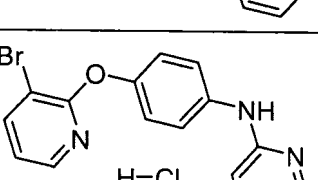
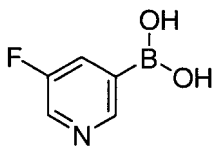
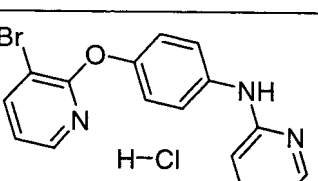
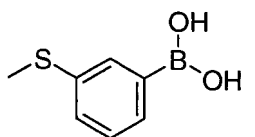
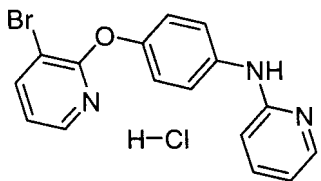
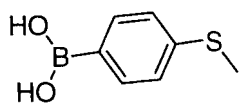
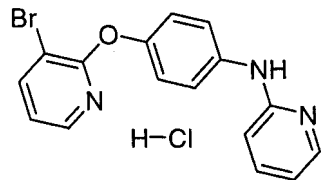
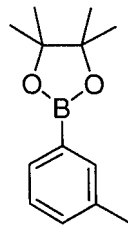
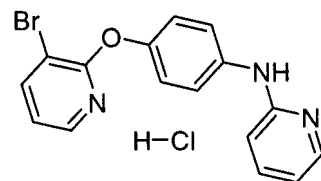
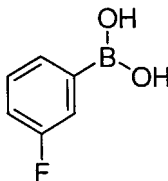
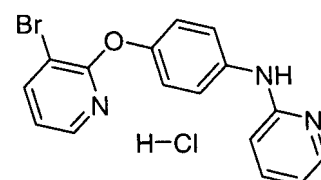
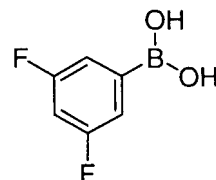
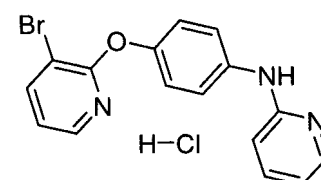
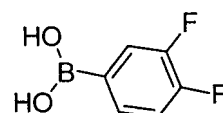
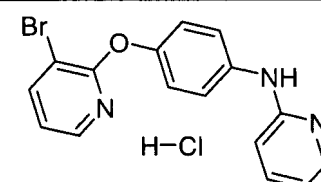
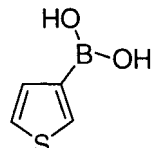
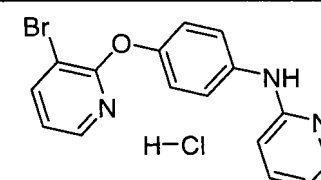
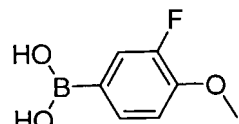
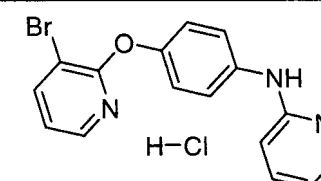
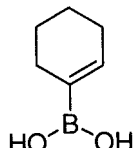
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
169		5-氯基-3-氟-N-(4-(2'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	395	0.01578

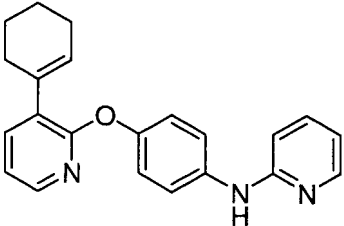
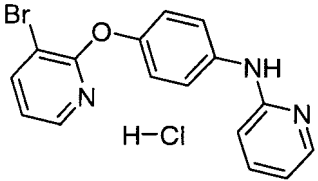
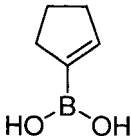
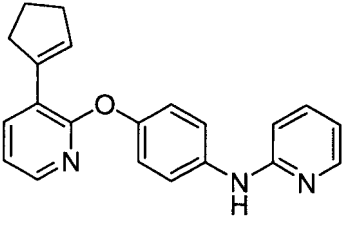
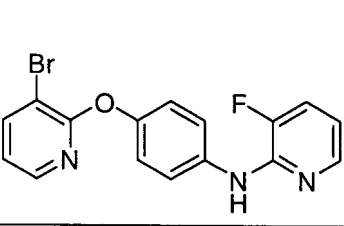
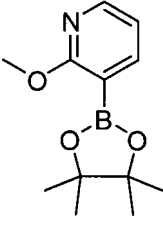
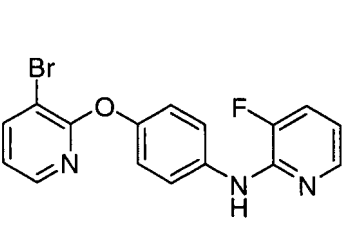
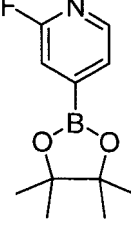
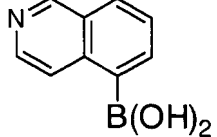
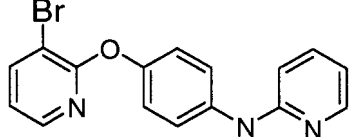
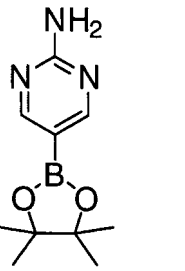
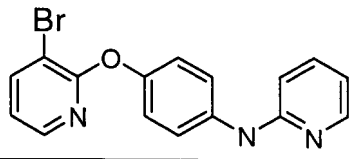
表 Vb：實例 128 至 169 之製備係表列於下文：

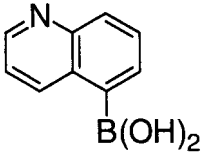
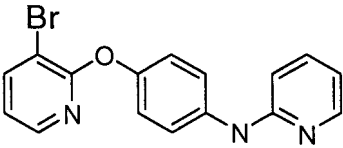
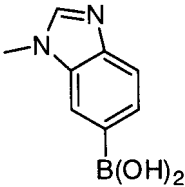
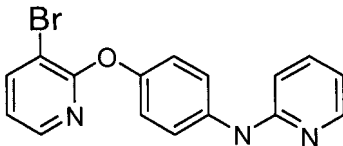
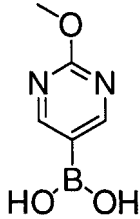
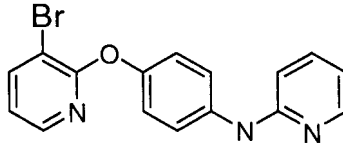
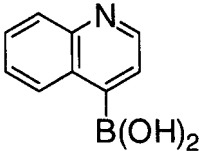
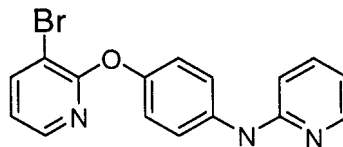
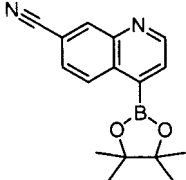
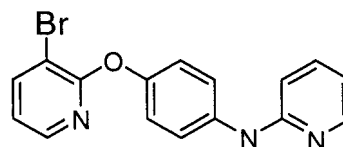
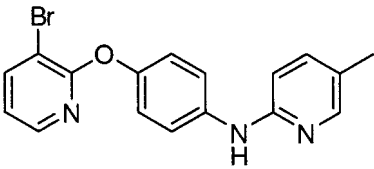
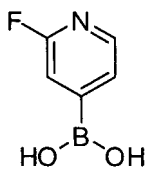
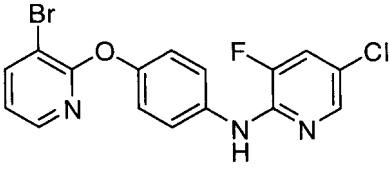
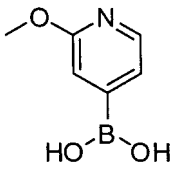
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
128	9			
129	9			
130	9			
131	9			
132	9			

實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
133	9			
134	9			
135	9			藉逆相 HPLC 純化
136	9			
137	9			
138	9			
139	9			

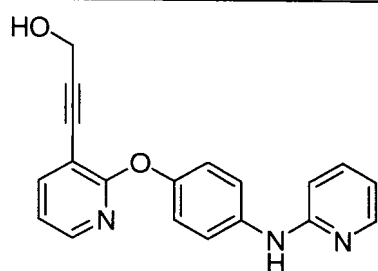
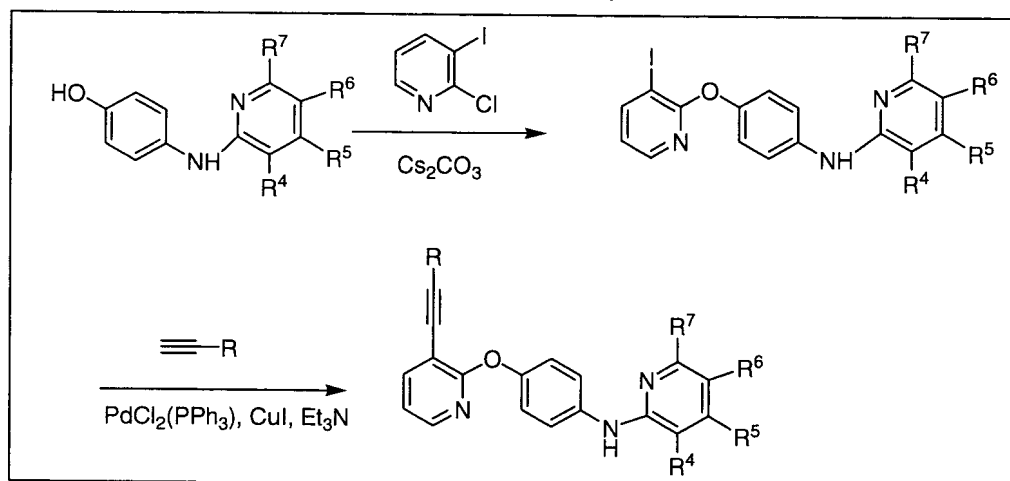
實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件 或試劑
140	9			藉逆相 HPLC 純化
141	9			藉逆相 HPLC 純化
142	9			藉逆相 HPLC 純化
143	9			藉逆相 HPLC 純化
144	9			藉逆相 HPLC 純化
145	9			
146	9			
147	9			藉逆相 HPLC 純化

實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
148	9			藉逆相 HPLC 純化
149	9			藉逆相 HPLC 純化
150	9			藉逆相 HPLC 純化
151	9			藉逆相 HPLC 純化
152	9			藉逆相 HPLC 純化
153	9			藉逆相 HPLC 純化
154	9			藉逆相 HPLC 純化
155	9			

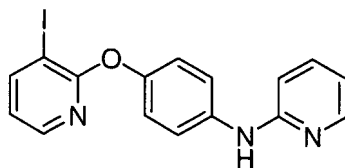
實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件 或試劑
156			H ₂	在40℃下 加熱8小 時，然後室 溫過夜； 逆相HPLC 純化
157	9	 H-Cl		
158			H ₂	
159	9			
160	9			
161	9			無
162	9			無

實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不 同之條件 或試劑
163	9			無
164	9			無
165	9			無
166	9			無
167	9			無
168	9			無
169	9			無

圖式 10



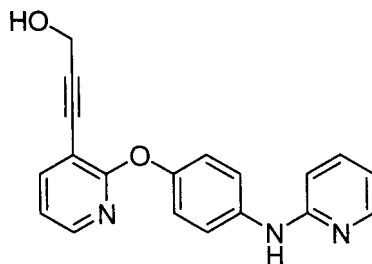
實例 170：3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇



步驟 1. N-(4-(3-碘基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於 250 毫升圓底燒瓶中，添加 DMSO (100 毫升) 中之 2-氯基-3-碘基吡啶 (5.32 克，22.22 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚 (4.96 克，26.6 毫莫耳) 及碳酸鉀 (11.27 克，34.6 毫莫耳)，並將反應物在 80°C 下加熱過夜。使反應物冷卻至室溫，且倒入水 (400 毫升) 中。以 EtOAc (4 x 100 毫升) 萃取溶液，並將合併之有機層以鹽水洗滌，且以 Na₂SO₄ 脫水乾燥。將溶液過濾，蒸發至矽膠上，及藉急驟式層析 (Isco, (330 克)) 純化，以 MeOH 中之 2M NH₃:CH₂Cl₂ (0:1→1:19) 溶離。使此物質溶於 MeOH 中，蒸發至矽膠上，並藉急驟式層析 (Isco (330 克)) 進一步純化，

以 EtOAc: 己烷 (0:1→ 3:1) 溶離，獲得白色非晶質固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 389.9. IC_{50} (uM) = 0.2284。



步驟 2. 3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇

將 N-(4-(3-碘基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 (0.300 克，0.771 毫莫耳)、碘化銅 (I) (3.91 微升，0.116 毫莫耳)、反式-二氯雙(三苯基-膦)鈀 (II) (0.034 克，0.048 毫莫耳)、三乙胺 (0.800 毫升，5.74 毫莫耳) 及 炔丙醇 (0.150 毫升，2.54 毫莫耳) 在 THF (5 毫升) 中之混合物，於室溫及氬大氣下攪拌 3.5 小時。使反應物蒸發至矽膠上，並藉急驟式層析 (Isco, (60 克)) 純化，以 MeOH 中之 2M NH_3 : CH_2Cl_2 (0:1→ 3:97) 溶離。將此物質於 MeOH 上攪拌，過濾，及在真空中乾燥，而得白色結晶性固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 318.0. IC_{50} (uM) = 0.2612。

表 VIa: 實例 171 至 174 係表列於下文：

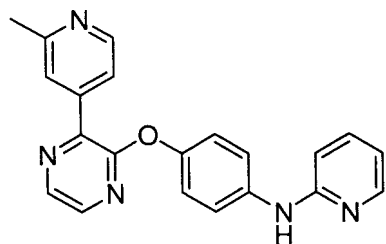
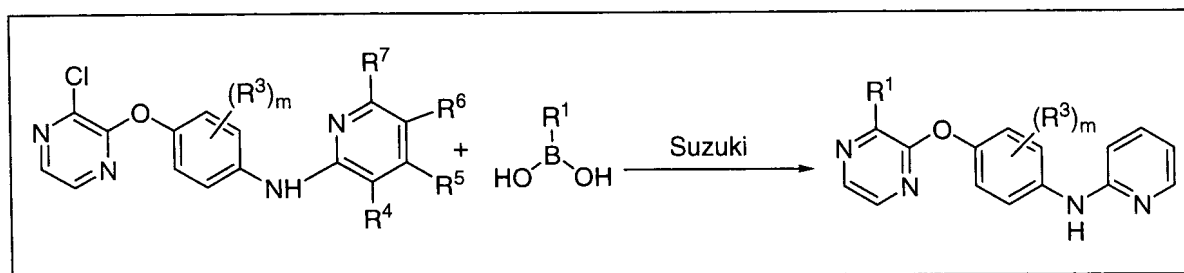
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
171		N-(4-(3-(3-甲氧基丙-1-炔基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	332	0.1653

實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
172		N-(4-(3-(3-甲基丁-1-炔基)苯氧基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺	330	1.454
173		2-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)丁-3-炔-2-醇2,2,2-三氟醋酸鹽	346	1.244
174		(S)-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)丁-3-炔-2-醇2,2,2-三氟醋酸鹽	332	0.6077

表 VIb：實例 171 至 174 之製備係表列於下文：

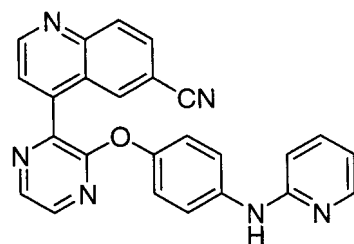
實例編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之條件或試劑
171	10			藉逆相 HPLC 純化；自由鹼化
172	10			藉逆相 HPLC 純化；自由鹼化
173	10			藉逆相 HPLC 純化
174	10			藉逆相 HPLC 純化

圖式 11

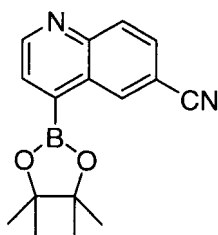


實例 175：N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

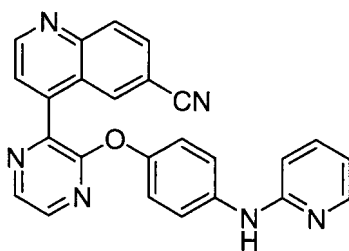
於 50 毫升圓底燒瓶中，添加 DME 中之 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 (0.2890 克，0.967 毫莫耳)、2-甲基吡啶-4-基二羥基硼烷 (0.1684 克，1.20 毫莫耳) 及反式-二氯雙(三苯膦)鈀 (II) (0.0355 克，0.0484 毫莫耳)。添加碳酸鈉水溶液 (0.213 毫升，2.61 毫莫耳)，並使溫度來到 80°C，攪拌過夜。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，且層析，以提供 N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z：356.1. IC₅₀ (uM) = 0.033。



實例 176：N-(4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



步驟 1. 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)喹啉-6-甲腈：
將 4-氯喹啉-7-甲腈 (725 毫克，3.84 毫莫耳)、雙(品啞可基)二硼 (1074 毫克，4.23 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (157 毫克，0.192 毫莫耳) 及醋酸鉀 (943 毫克，9.61 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (10 毫升) 中之懸浮液以氫噴射 5 分鐘，然後在適當地密封之小玻璃瓶中加熱至 125°C ，歷經 40 分鐘。接著，使反應物於 EtOAc (30 毫升) 與 5% NaHCO_3 (15 毫升) 之間作分液處理。然後，使已分離之有機物質以 MgSO_4 脫水乾燥，在減壓下濃縮，接著於矽膠 (40 克) 上純化，以 20>60% EtOAc/ 己烷溶離產物，而得標題化合物，為白色固體。對於二羥基硼烷之 MS (ESI 正離子) m/z ：199.1 ($\text{M}+1$)。



步驟 2. N-(4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

將 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 (300 毫克，1.004 毫莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)喹啉-6-甲腈 (563 毫克，2.009 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82 毫克，0.100 毫莫耳)、碳酸鈉 (532 毫克，5.02 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (3 毫升) 與水 (3 毫升) 中之懸浮液，以氫噴射 5 分鐘，然後加

熱至 95°C，歷經 30 分鐘。接著，使反應物於 EtOAc (30 毫升) 與 5% NaHCO₃ (30 毫升) 之間作分液處理。然後，使已分離之有機物質以 MgSO₄ 脫水乾燥，在減壓下濃縮至乾燥矽膠 (10 克) 上，接著於矽膠 (40 克) 上純化，以 2.0-3.5% MeOH/DCM 溶離，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI 正離子) m/z: 417.1 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.0038。

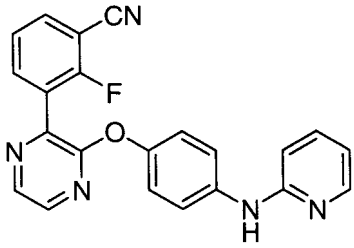
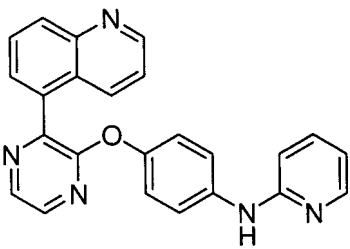
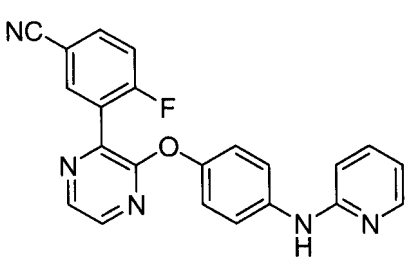
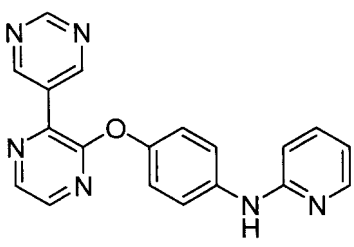
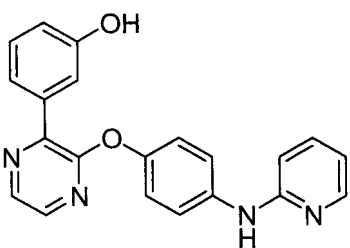
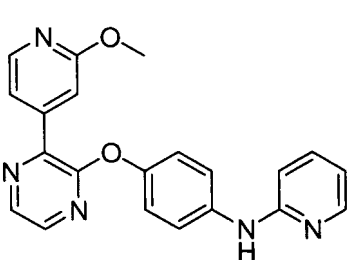
表 VIIa：實例 177 至 214 係表列於下文：

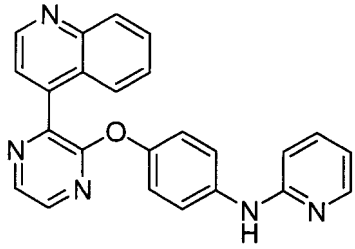
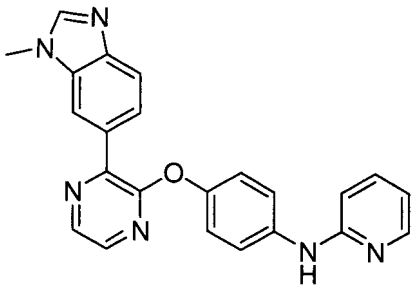
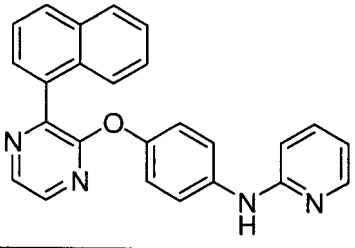
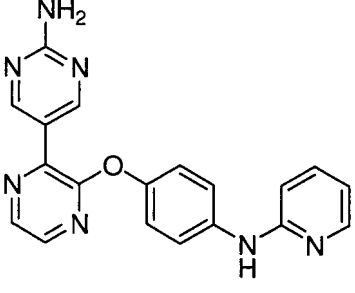
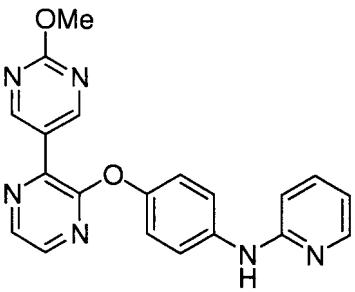
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC ₅₀ (uM)
177		N-(2-氟基-4-(3-(2-氟基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	378	0.1424
178		N-(2-氟基-4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	390	0.003418
179		N-(4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	345	0.019
180		N-(4-(3-(3-胺基苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	356	0.066

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
181		N-(4-(3-(2-氯基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	376	0.016
182		4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)甲基吡啶腈	367	0.016
183		4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲腈	366	0.022
184		3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲腈	366	0.008
185		N-(4-(3-(2-氟基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	360	0.027
186		N-(4-(3-(4-胺基苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	356	0.015

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
187		N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	341	0.032
188		N-(4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	342	0.005
189		N-(4-(3-(吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	342	0.007
190		(3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)苯基)甲醇	371	0.018
191		N-(4-(3-(異喹啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	392	0.002
192		N-(4-(3-(3-氯苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	375	0.13

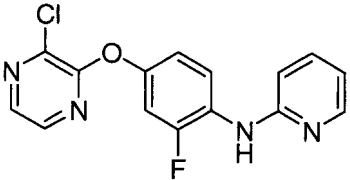
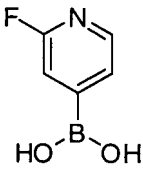
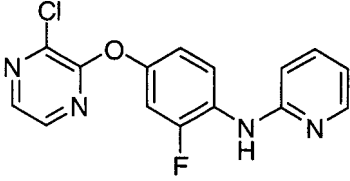
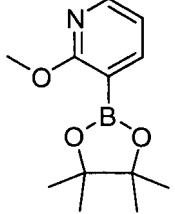
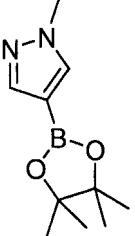
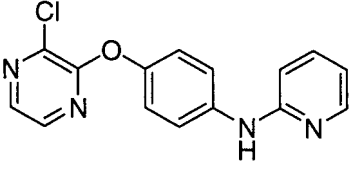
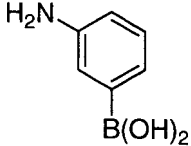
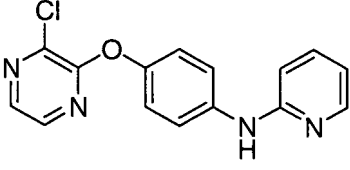
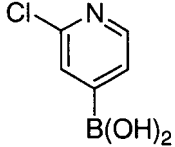
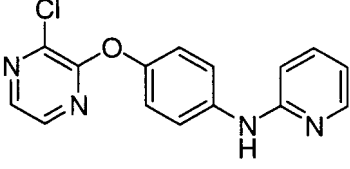
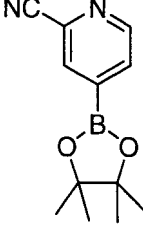
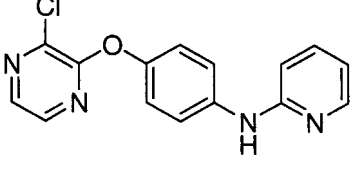
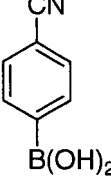
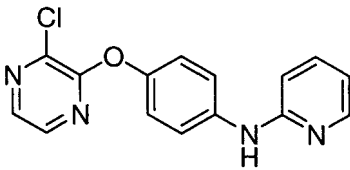
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
193		N-(4-(3-(3-(胺基甲基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	370	
194		N-(4-(3-(4-甲氧苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	371	
195		N-(4-(3-(2-甲氧苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	371	
196		N-(4-(3-(苯并[d][1,3]二氧伍園烯-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	385	
197		N-(4-(3-(3-甲氧苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	371	

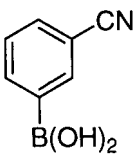
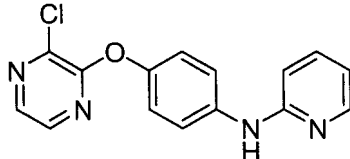
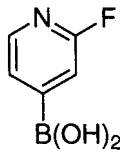
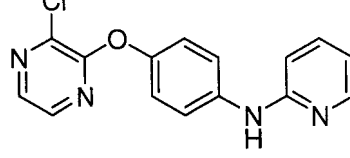
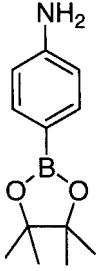
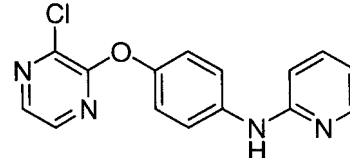
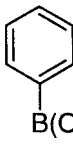
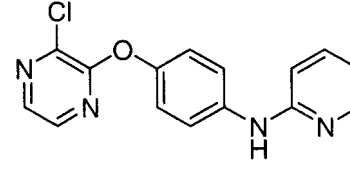
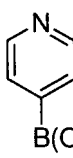
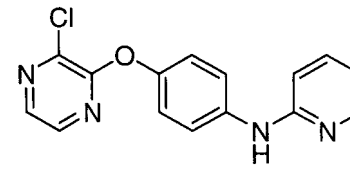
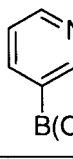
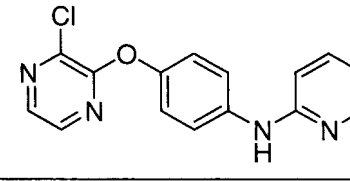
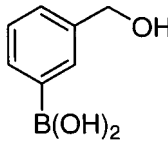
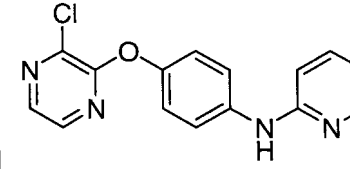
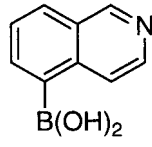
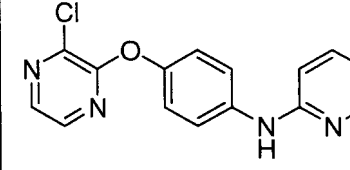
實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
198		2-氟基-3-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嗪-2-基)苯甲腈	384	
199		N-(4-(3-(喹啉-5-基)吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	392	
200		4-氟基-3-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嗪-2-基)苯甲腈	384	
201		N-(4-(3-(嘧啶-5-基)吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	343	
202		3-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嗪-2-基)酚	357	
203		N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	372	

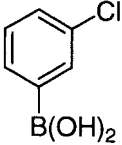
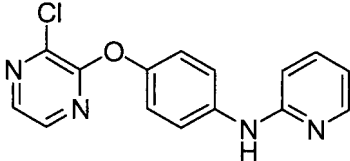
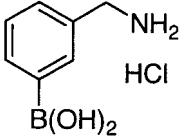
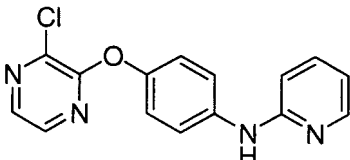
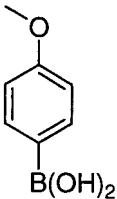
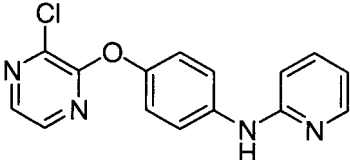
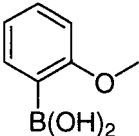
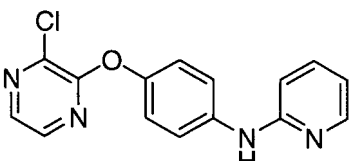
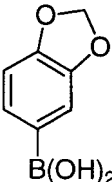
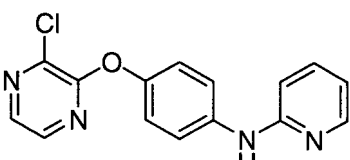
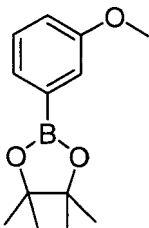
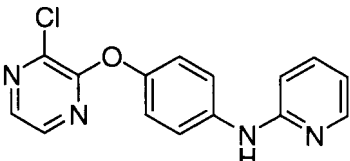
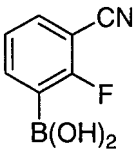
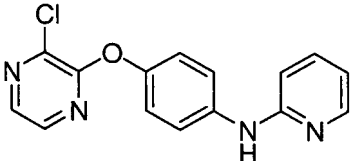
實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
204		N-(4-(3-(喹啉-4-基) 吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶 -2-胺	392	
205		N-(4-(3-(1-甲基-1H-苯并 [d]咪唑-6-基)吡嗪-2-基氧 基)苯基)吡啶-2-胺	395	0.0039
206		N-(4-(3-(萘-1-基)吡嗪-2- 基氧基)苯基)吡啶-2-胺	391	0.096
207		5-(3-(4-(吡啶-2-基氨基) 苯氧基)吡嗪-2-基)嘧啶 -2-胺	358	0.007
208		N-(4-(3-(2-甲氧基嘧啶-5- 基)吡嗪-2-基氧基)苯基) 吡啶-2-胺	373	0.020

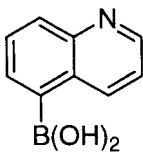
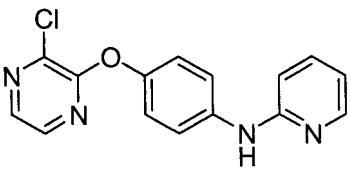
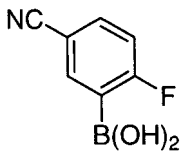
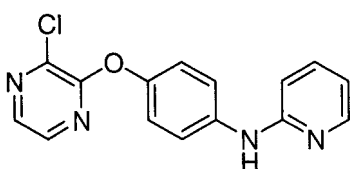
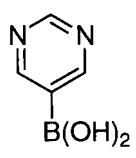
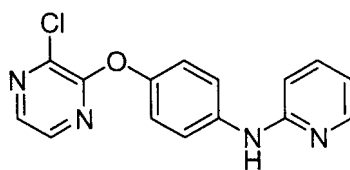
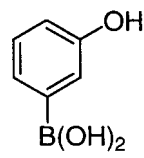
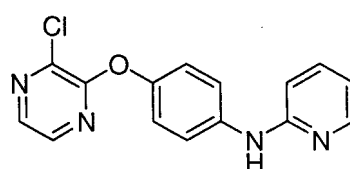
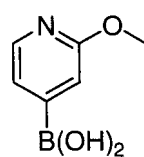
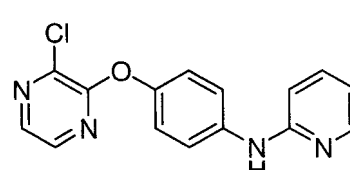
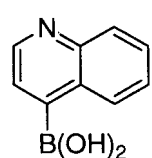
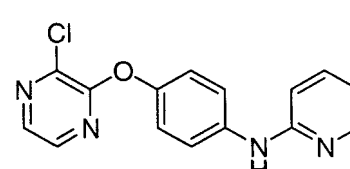
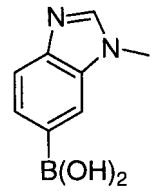
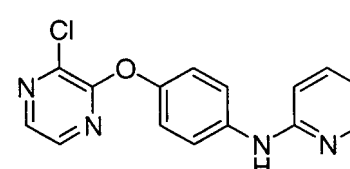
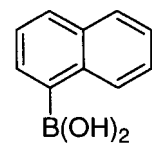
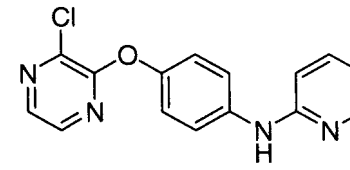
實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
209		N-(4-(3-(7-氯基喹啉-4-基)吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	426	0.012
210		N-(4-(3-(1-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	414	0.023
211		N-(4-(3-(苯并[b]噻吩-7-基)吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	397	0.520
212		N-(4-(3-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	342	0.008
213		N-(4-(3-環己烯基吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	345	0.076855
214		N-(4-(3-環戊烯基吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	331	0.1282

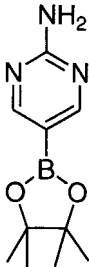
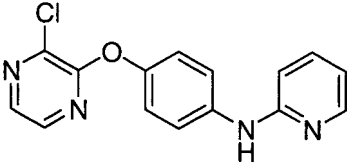
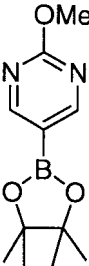
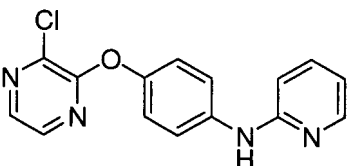
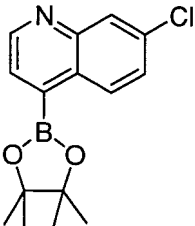
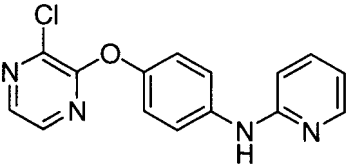
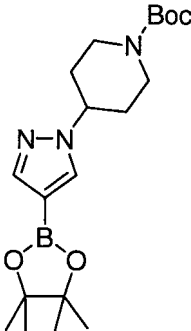
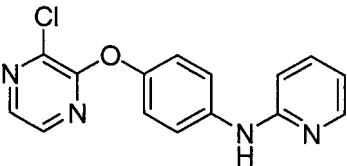
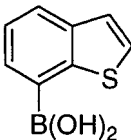
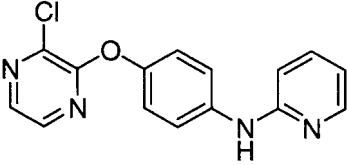
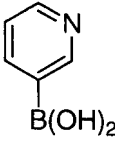
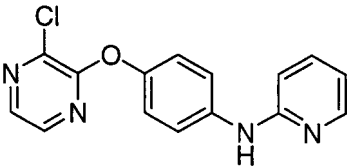
表 VIIIb：實例 177 至 214 之製備係表列於下文：

實例 編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之條件 或試劑
177	11			
178	11			
179	11			市購二羥基硼烷酯
180	11			市購二羥基硼烷
181	11			市購二羥基硼烷
182	11			市購二羥基硼烷酯
183	11			市購二羥基硼烷

實例 編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之條件 或試劑
184	11			市購二羥 基硼烷
185	11			市購二羥 基硼烷
186	11			市購二羥 基硼烷酯
187	11			市購二羥 基硼烷
188	11			市購二羥 基硼烷
189	11			市購二羥 基硼烷
190	11			市購二羥 基硼烷
191	11			市購二羥 基硼烷

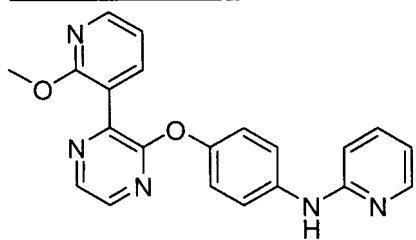
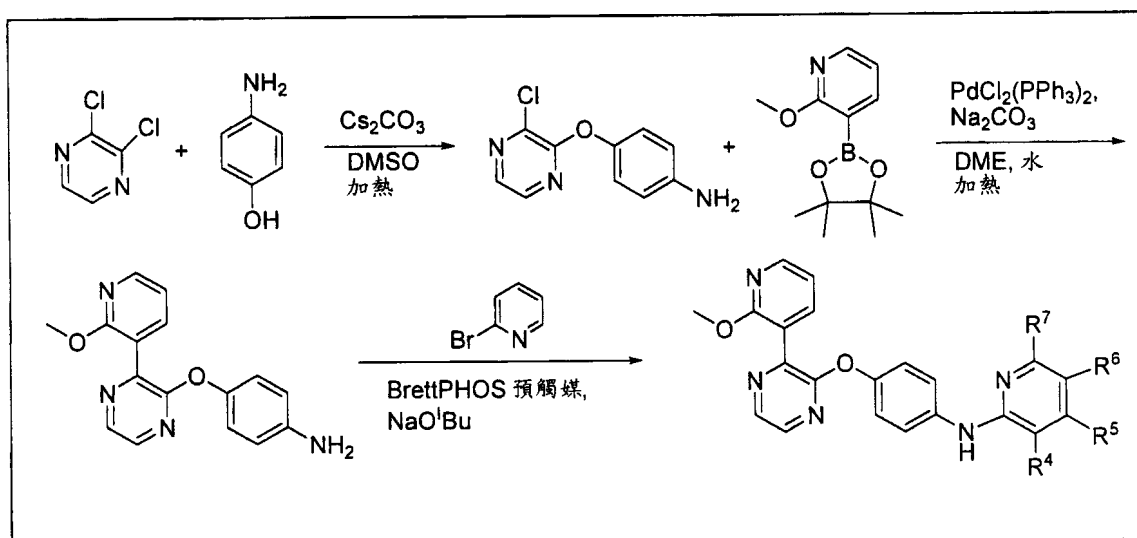
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
192	11			市購二羥基硼烷
193	11			市購二羥基硼烷
194	11			市購二羥基硼烷
195	11			市購二羥基硼烷
196	11			市購二羥基硼烷
197	11			市購二羥基硼烷酯
198	11			市購二羥基硼烷

實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
199	11			市購二羥基硼烷
200	11			市購二羥基硼烷
201	11			市購二羥基硼烷
202	11			市購二羥基硼烷
203	11			市購二羥基硼烷
204	11			市購二羥基硼烷
205	11			市購二羥基硼烷
206	11			市購二羥基硼烷

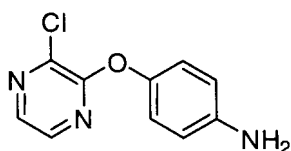
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
207	11			市購二羥基硼烷酯
208	11			市購二羥基硼烷酯
209	11			
210	11			使二羥基硼烷酯偶合後，以TFA之Boc去除保護
211	11			市購二羥基硼烷
212	11			市購二羥基硼烷

實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
213	11			
214	11			

圖式 12



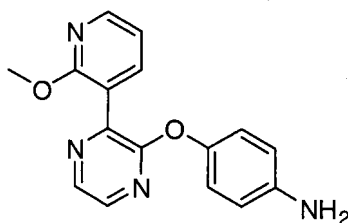
實例 215：N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



步驟 1. 4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯胺

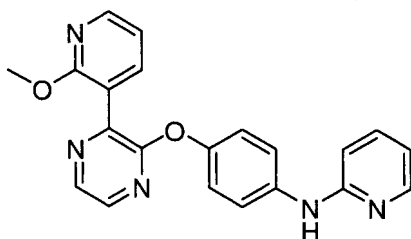
在 110°C 下，於圓底燒瓶中，添加 DMSO (165 毫升) 中之 2,3-二氯吡啶 (7.3582 克，49.4 毫莫耳)、4-胺基酚 (5.39 克，49.4 毫

莫耳)及碳酸鉍(48.3 克, 148 毫莫耳), 攪拌過夜。將反應混合物以水稀釋, 並以 EtOAc 萃取。將有機萃液以水、飽和 NaCl、飽和碳酸氫鈉洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 222.1。



步驟 2. 4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯胺

於玻璃微波小玻璃瓶中, 添加 DME (7.65 毫升) 與水 (1.911 毫升) 中之 4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯胺 (1.0591 克, 4.78 毫莫耳)、2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶水合物、反式-二氯雙(三苯膦)鈦(II) (0.268 克, 0.382 毫莫耳)及碳酸鈉 (2.53 克, 23.89 毫莫耳)。將反應混合物攪拌, 並在 Biotage 引發器微波反應器中於 100°C 下加熱 15 分鐘。使粗產物吸附至矽膠充填柱上, 且層析, 以提供 4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 295.2。

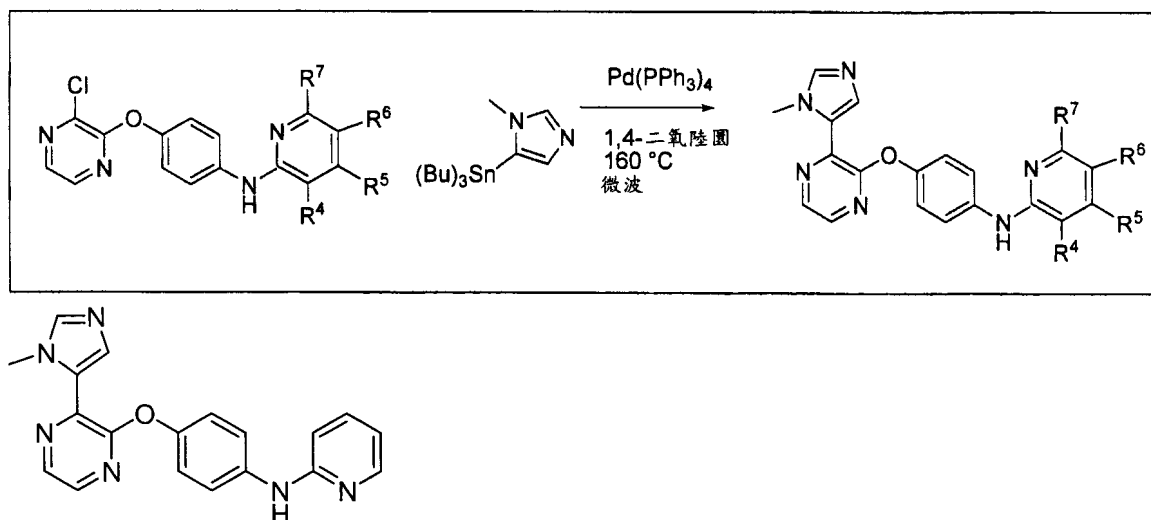


步驟 3. N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於玻璃微波反應容器中, 裝填 4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯胺 (0.1874 克, 0.637 毫莫耳)、2-溴基吡啶 (0.075 毫升, 0.764 毫莫耳)、BrettPHOS 預觸媒 (10.19 毫克, 0.013 毫莫耳)及第三-丁醇鈉 (0.153 克, 1.592 毫莫耳)。將燒瓶置於真空

下，然後以氫沖洗。添加二氧陸園(2.122毫升)，並將反應物加熱至90℃，攪拌過夜。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，且層析，而得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 372.0, IC_{50} (uM) = 0.002903。

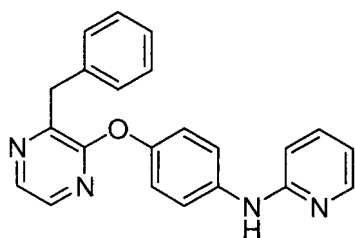
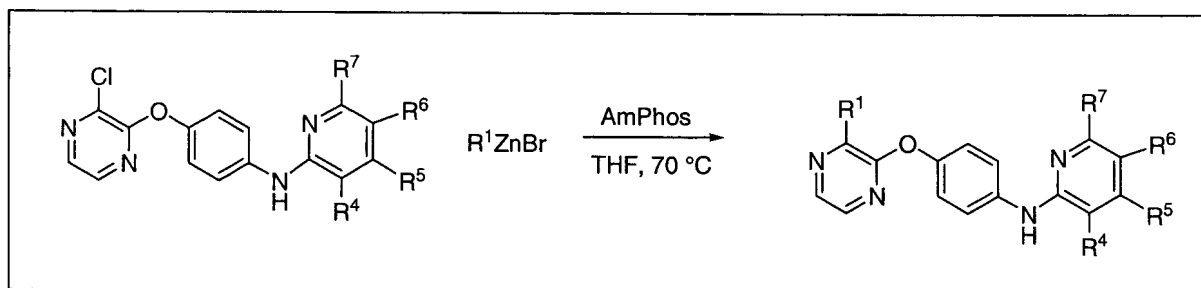
圖式 13



實例 216：N-(4-(3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

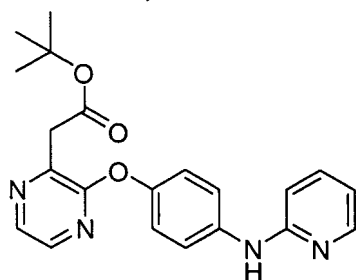
將N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺(350毫克，1172微莫耳)、1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-1H-咪唑(870毫克，2343微莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(271毫克，234微莫耳)在1,4-二氧陸園(4毫升)中之懸浮液，以氫噴射3分鐘，然後適當地密封容器。接著，將容器以微波(3巴；130瓦特)加熱至160℃，歷經20分鐘。在減壓下移除溶劑，並使殘留物於矽膠(40克)上純化，以2-4% MeOH/DCM溶離產物，而得標題化合物，為白色固體。MS (ESI 正離子) m/z : 345.1 (M+1). IC_{50} (uM) 0.034。

圖式 14



實例 217：N-(4-(3-苄基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

將 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 (200 毫克，0.670 毫莫耳)、THF 中之苄基溴化鋅 0.5M (6.7 毫升，3.35 毫莫耳) 及雙(二-第三-丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (80 毫克，0.11 毫莫耳) 之懸浮液以氬噴射 5 分鐘，然後加熱至 70 °C，歷經 2 小時。接著，使反應物於 EtOAc (30 毫升) 與飽和 NH₄Cl (10 毫升) 之間作分液處理。使已分離之有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，在減壓下濃縮，接著於矽膠 (40 克) 上純化，以 1.5-2.0% MeOH/DCM 溶離。然後，使所形成之殘留物溶於 MeOH (5 毫升) 中，並添加 0.105 毫升 HCl (5M；0.105 毫升，0.525 毫莫耳)。將所形成之固體藉過濾單離，而得標題化合物。MS (ESI 正離子) m/z：355.1 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.250。

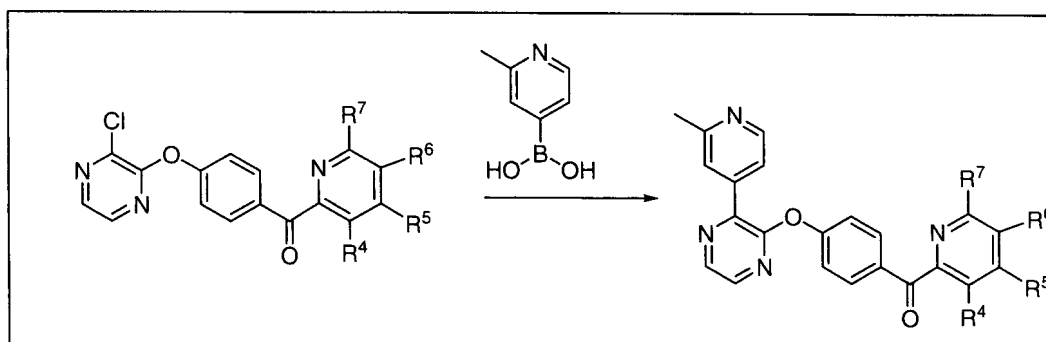


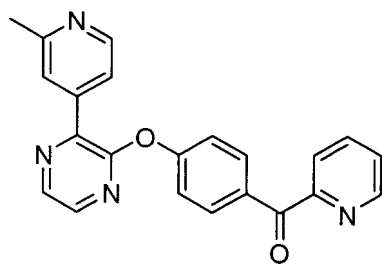
實例 218：2-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)醋酸第三-

丁酯

於 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 (100 毫克, 0.335 毫莫耳)、醚中之氯化(2-第三-丁氧基-2-酮基乙基)鋅 (II) 0.5M (2.2 毫升, 1.100 毫莫耳) 及二氧陸園 (3 毫升) 之經 N₂ 滌氣溶液中, 添加觸媒 (34.2 毫克, 0.067 毫莫耳) 與 A-Phos (23.70 毫克, 0.033 毫莫耳)。將溶液加熱至 60°C。在攪拌 1 小時後, LC-MS 顯示展開之吸收峰, 具有 m/z=379 (MH⁺)。再 16 小時後, LC-MS 顯示相較於最初 LC-MS, 無進一步進展。添加另外之 ZnCl 溶液 (4 毫升), 並持續加熱。16 小時後, 以飽和 Rochelle 氏鹽使反應淬滅, 且攪拌數天。接著以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取溶液。將合併之有機層以水 (10 毫升)、鹽水 (10 毫升) 洗滌, 及在真空中濃縮, 獲得金色油。使粗製油於 Phenomenex Gemini 管柱 (5 微米, C18, 110Å, 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 100% MeCN (0.1% TFA) 在水 (0.1% TFA) 中之線性梯度溶離, 歷經 20 分鐘, 獲得 2-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)醋酸第三-丁酯參 (2,2,2-三氟醋酸鹽), 為 TFA 鹽。MS (ESI 正離子) m/z: 379.1 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.3341。

圖式 15





實例 219：(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮

在 80°C 下，於圓底燒瓶中，添加 DME 與水中之 (4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮 (0.0617 克，0.167 毫莫耳，18.99% 產率)、2-甲基吡啶-4-基二羥基硼烷 (0.362 克，2.65 毫莫耳)、反式-二氯雙(三苯膦)鉀 (II) (0.050 克，0.071 毫莫耳) 及碳酸鈉 (0.547 克，4.41 毫莫耳)。於完成時，將反應混合物以水與鹽水稀釋，並以二氯甲烷萃取。將有機萃液以水、飽和 NaCl 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，並層析，以提供 (4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮 (0.0617 克，0.167 毫莫耳，18.99% 產率)。MS (ESI, 正離子) m/z : 369 ($M+1$). IC₅₀ (uM) 0.4939。

表 VIIIa：實例 220 至 221 係表列於下文：

實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC ₅₀ (uM)
220		吡啶-2-基(4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	355	0.8984

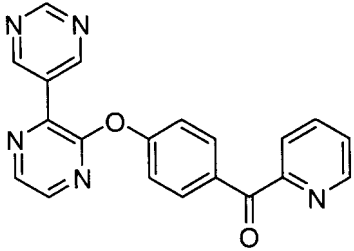
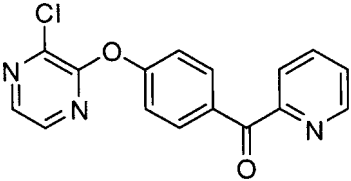
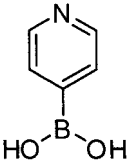
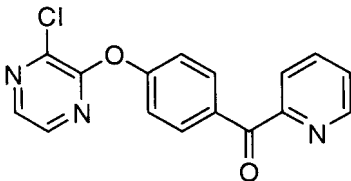
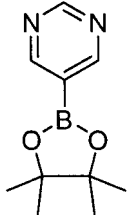
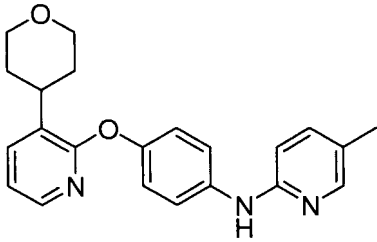
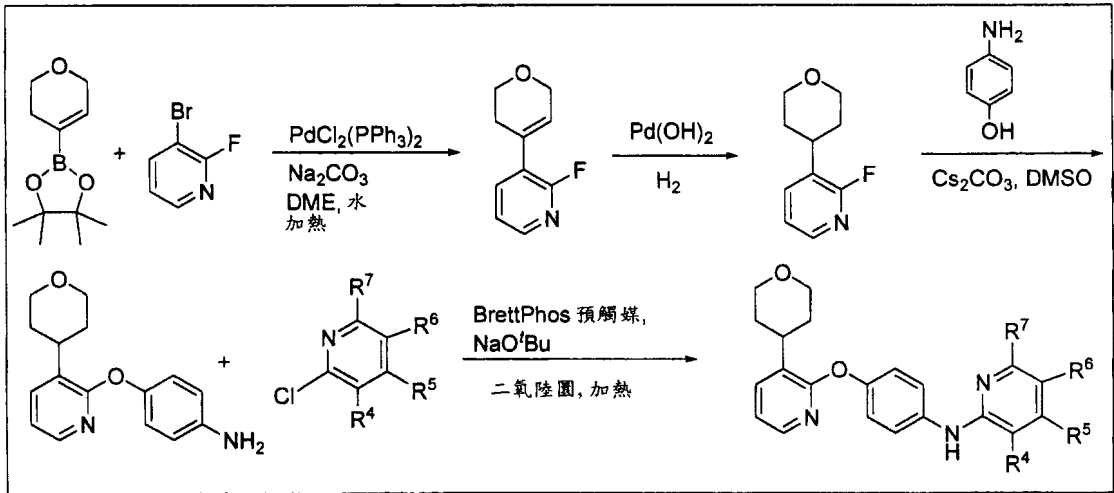
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
221		吡啶-2-基(4-(3-(吡啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮	356	6.247

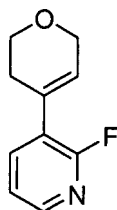
表 VIIIb：實例 220 至 221 之製備係表列於下文：

實例編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之條件或試劑
220	15			
221	15			

圖式 16

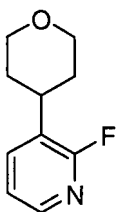


實例 222：5-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



步驟 1. 3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-2-氟基吡啶

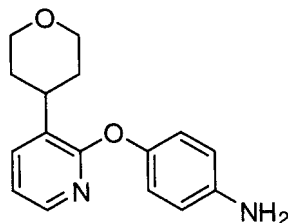
於玻璃微波小玻瓶中，添加 DME (41.9 毫升) 與水 (10.49 毫升) 中之 3-溴基-2-氟基吡啶 (4.6132 克，26.2 毫莫耳)、2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園 (6.88 克，32.8 毫莫耳)、反式-二氯雙(三苯膦)鈀(II) (1.472 克，2.097 毫莫耳) 及碳酸鈉 (13.89 克，131 毫莫耳)，在 80°C 下攪拌過夜。於完成時，將反應混合物以水稀釋，並以二氯甲烷萃取。將有機萃液以水、飽和 NaCl 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，並層析，以提供 3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-2-氟基吡啶。MS (ESI, 正離子) m/z: 180.1。



步驟 2. 2-氟基-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶

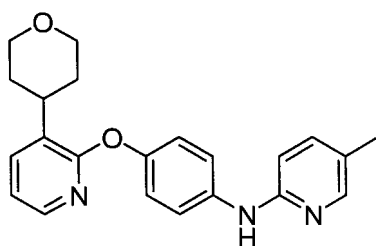
於 rbf 中，添加 EtOAc (39.7 毫升) 中之 3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-2-氟基吡啶 (2.1320 克，11.90 毫莫耳) 與氫氧化鈉 (0.835 克，1.190 毫莫耳)。將 rbf 以氫沖洗，然後放置在真空下三次。接著，將氫氣瓶連接至反應物。於完成時，使反應物經過矽

藻土過濾，及濃縮。MS (ESI, 正離子) m/z : 182.1。



步驟 3. 4-(3-(4-氨基-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺

在 110°C 下，於 rbf 中，添加 DMSO (39.7 毫升) 中之 2-氟基-3-(4-氨基-2H-吡喃-4-基)吡啶 (2.156 克，11.90 毫莫耳)、4-胺基酚 (1.948 克，17.85 毫莫耳) 及碳酸鉍 (11.63 克，35.7 毫莫耳)，攪拌過夜。於完成時，將反應混合物以水與飽和氯化鈉溶液稀釋，並以二氯甲烷萃取。將有機萃液以水與飽和氯化鈉溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。MS (ESI, 正離子) m/z : 271.1。



步驟 4. 5-甲基-N-(4-(3-(4-氨基-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於玻璃微波反應容器中，裝填 4-(3-(4-氨基-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺 (0.167 克，0.619 毫莫耳)、2-溴基-5-甲基吡啶 (0.0888 克，0.516 毫莫耳)、BrettPHOS 預觸媒 (8.26 毫克，10.32 毫莫耳) 及第三-丁醇鈉 (0.124 克，1.291 毫莫耳)。將燒瓶置於真空下，然後以氫沖洗。添加二氧陸圓 (1.7 毫升)，並將反應物加熱至 90°C，攪拌過夜。於冷卻至室溫後，使反應混合物濃縮，且使粗產物吸附至矽膠充填柱上，及經過 Biotage

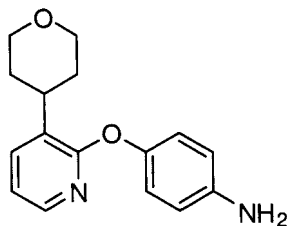
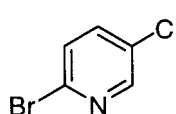
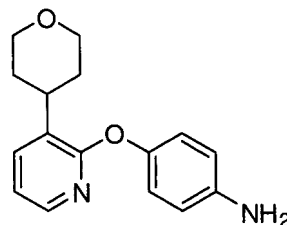
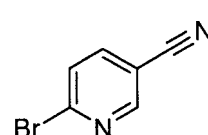
預填充矽膠管柱(40S)層析，以10%至100% EtOAc在己烷中之梯度液溶離，以提供5-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 362.1 (M+1). IC50 (uM) 0.002387。

表 IXa：實例 223 至 225 係表列於下文：

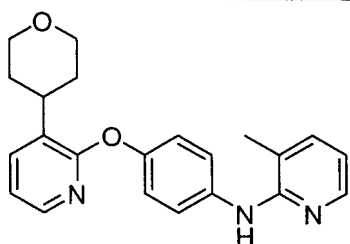
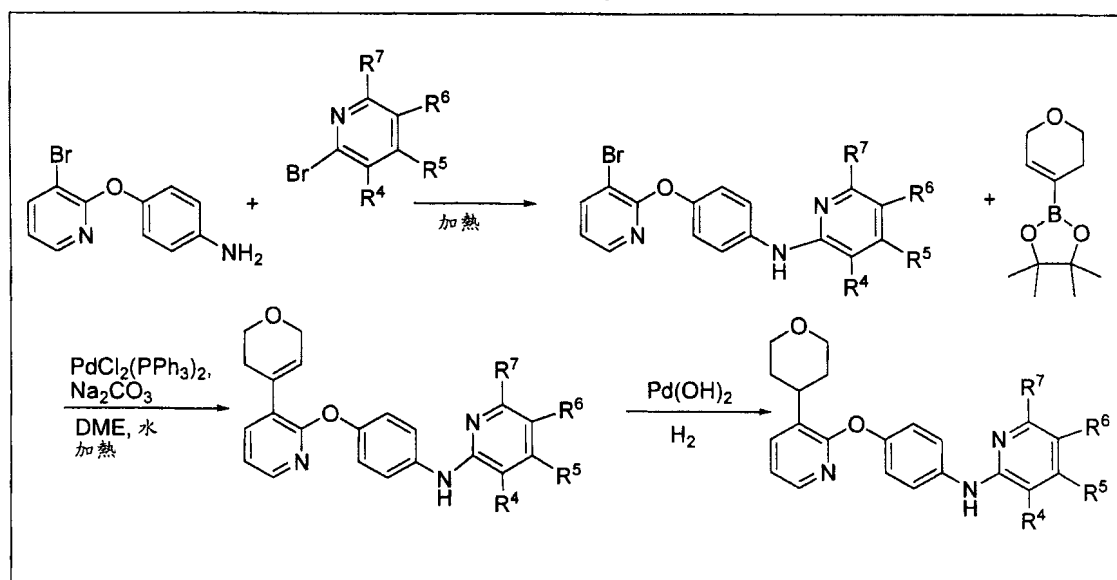
實例	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
223		3,5-二氟-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	384.1	0.06907
224		5-氯-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	382.1	0.02819
225		6-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)胺基腈	373.1	0.3739

表 IXb：實例 223 至 225 之製備係表列於下文：

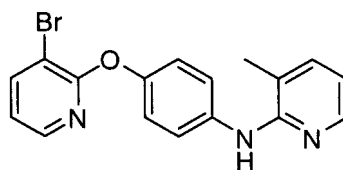
實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
223	16			

實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
224	16			
225	16			

圖式 17

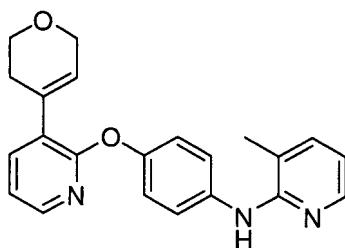


實例 226：3-甲基-N-(4-(3-(4-(3-(4-aminophenoxy)pyridin-2-yl)morpholin-2-yl)phenyl)pyridin-2-yl)pyridin-2-amine



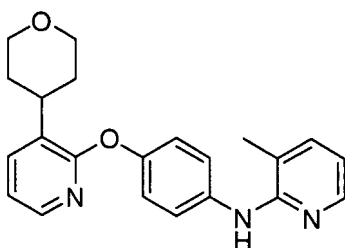
步驟 1. N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)-3-甲基吡啶-2-胺

於 35 毫升壓力容器中，添加 4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯胺 (0.7095 克，2.68 毫莫耳) 與 2-溴基-3-甲基吡啶 (0.575 毫升，3.35 毫莫耳)，在 160°C 下攪拌 3 小時。於完成時，使粗產物吸附至矽膠充填柱上，並層析，以提供 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)-3-甲基吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 356.0。



步驟 2. N-(4-(3-(3,6-二氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-3-甲基吡啶-2-胺

於圓底燒瓶中，添加 DME (1.302 毫升) 與水 (0.325 毫升) 中之 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)-3-甲基吡啶-2-胺 (0.2898 克，0.814 毫莫耳)、2-(3,6-二氫-2H-嘧喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園 (0.214 克，1.017 毫莫耳)、反式-二氯雙(三苯膦)鈹 (II) (0.046 克，0.065 毫莫耳) 及碳酸鈉 (0.431 克，4.07 毫莫耳)，在 80°C 下攪拌過夜。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，並層析，以提供 N-(4-(3-(3,6-二氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-3-甲基吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 360.0. IC₅₀ (uM) 0.00701。



步驟 3. 3-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於壓力容器中，添加 EtOAc (2.226 毫升) 中之 N-(4-(3-(3,6-二氫

-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-3-甲基吡啶-2-胺(0.2400 克, 0.668 毫莫耳)與氫氧化鈣/碳(0.047 克, 0.067 毫莫耳)。將 rbf 以氮沖洗, 然後放置在真空下三次。將反應物置於 40 psi 下。使反應混合物經過矽藻土過濾。使粗產物吸附至矽膠充填柱上, 並層析, 以提供 3-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 362.1. IC_{50} (uM) 0.006873。

表 Xa: 實例 227 至 228 係表列於下文:

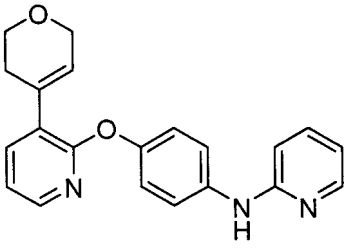
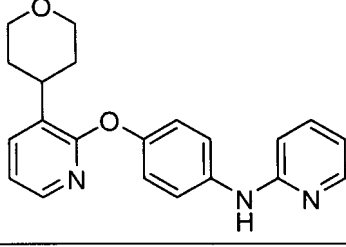
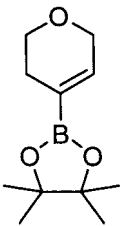
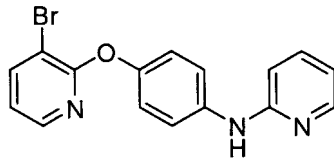
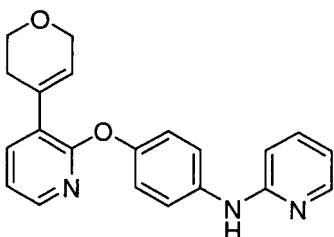
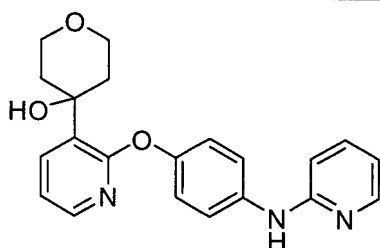
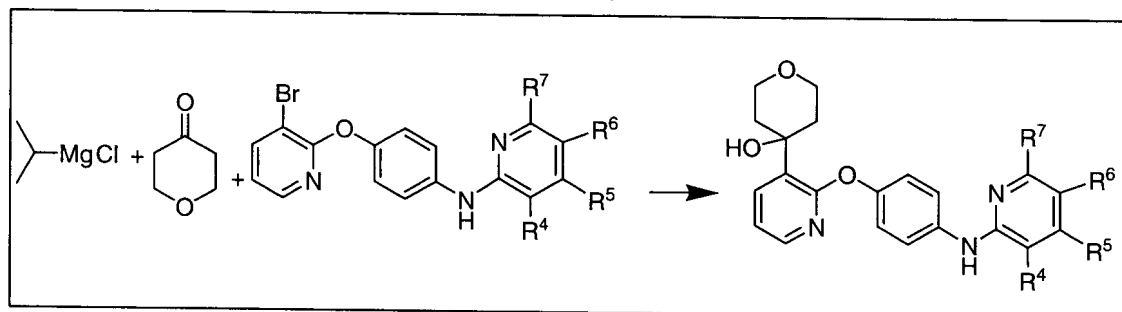
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
227		N-(4-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	346	0.018
228		N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	348	0.013

表 Xb: 實例 227 至 228 之製備係表列於下文:

實例編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之條件或試劑
227	17			

實例編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之條件或試劑
228	17	H ₂		

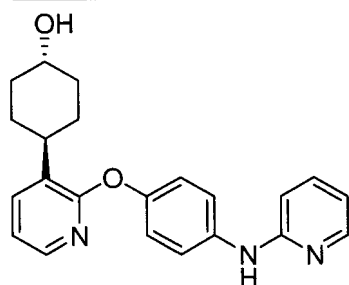
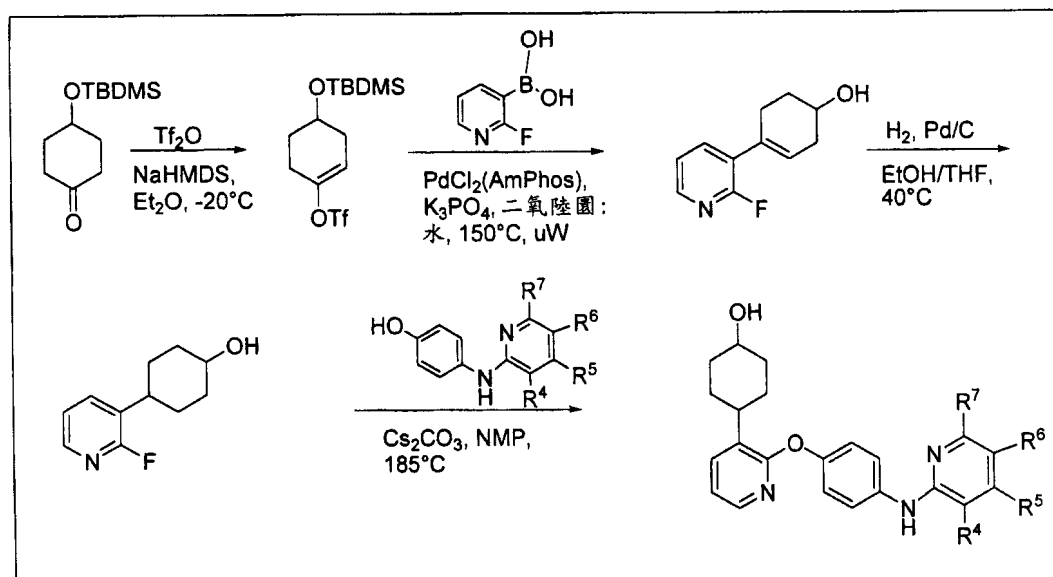
圖式 18



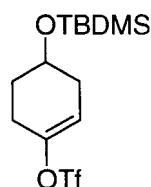
實例 229. 4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫-2H-嘧喃-4-醇

於 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 (1 克, 2.92 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之懸浮液內, 在室溫下, 添加異丙基氯化鎂 (5.11 毫升, 10.23 毫莫耳)。於室溫下攪拌 1 小時後, 添加另外等量之異丙基氯化鎂, 並將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。於此溶液中逐滴添加二氫-2H-嘧喃-4(3H)-酮 (0.540 毫升, 5.84 毫莫耳), 且持續攪拌 1 小時。以飽和 NH₄Cl 使反應淬滅, 及以 DCM 萃取。藉 Biotage 純化, 產生產物。MS (ESI, 正離子) m/z: 364.0. IC₅₀ (uM) 0.04172。

圖式 19



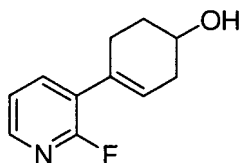
實例 230: (1S,4R)-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇



步驟 1: 三氟甲烷磺酸 4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環己-1-烯酯

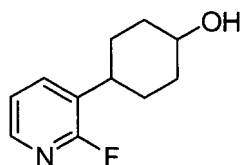
於 500 毫升圓底燒瓶中，添加 4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環己酮 (7.71 克，33.8 毫莫耳)。使反應物冷卻至 -20°C 後，逐滴添加 NaHMDS (35.4 毫升，35.4 毫莫耳) 在 THF 中之 1M 溶液。將所形成之橘色溶液攪拌 1 小時，然後逐滴添加三氟甲烷磺酸酐 (10.00 毫升，35.4 毫莫耳)，歷經 10 分鐘。使黃色懸浮液溫熱至室溫，並攪拌 12 小時。將其以 60 毫升飽和 NaHCO_3

水溶液稀釋，接著以乙醚(2 x 75 毫升)萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下乾燥成橘色油，將其以粗製使用。



步驟 2：4-(2-氟基吡啶-3-基)環己-3-烯醇

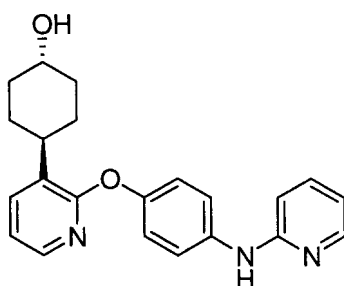
於 25 毫升微波小玻璃瓶中，添加三鹽基性磷酸鉀 (0.354 毫升，4.27 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{AmPhos})$ (0.121 克，0.171 毫莫耳)、三氟甲烷磺酸 4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環己-1-烯酯 (0.616 克，1.710 毫莫耳) 及 2-氟基吡啶-3-基二羥基硼烷 (0.265 克，1.881 毫莫耳)，然後抽空，並以氬回填 (3x)。添加二氧陸圓 (7.12 毫升)：水 (1.425 毫升) 之混合溶劑，且將內含物在引發劑微波反應器 (Personal Chemistry, Biotage AB 公司，Upssala, Sweden) 中，於 150°C 下照射 30 分鐘。將兩相溶液以水稀釋，及以 DCM (3x25 毫升) 萃取，接著以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，且在減壓下濃縮成深褐色殘留物。使殘留物溶於 5 毫升 DCM 中，並直接施加至矽膠 (0 至 70% 醋酸乙酯 / 己烷，接著為 5 至 10% MeOH/DCM)。繼續採用所形成之黃色油，無需進一步處理。



步驟 3：4-(2-氟基吡啶-3-基)環己醇

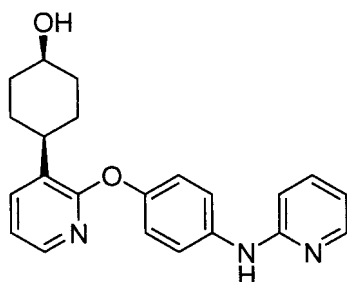
於 150 毫升圓底燒瓶中，添加 4-(2-氟基吡啶-3-基)環己-3-烯醇 (324 毫克，1.677 毫莫耳)，接著為乙醇 (14.000 毫升)：四氫呋喃 (2.80 毫升) 及鈀 / 碳 10 重量 % (32.4 毫克，0.304 毫莫耳)。

將系統抽空，並以氮與氫回填，然後留下曝露至後者之反應懸浮液。將其在1大氣壓下攪拌16小時。於氫大氣下，添加另外20重量% Pd/C，接著放置在容器之內部中，使用最初所使用之相同程序。亦將反應物加熱至40°C。再2小時後，反應已完成。使黑色懸浮液冷卻至室溫，且於矽藻土上過濾，伴隨著兩次醋酸乙酯沖洗(2 x 30 毫升)。使透明濾液在減壓下濃縮，及使用之而無需純化。



步驟4: (1S,4R)-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇

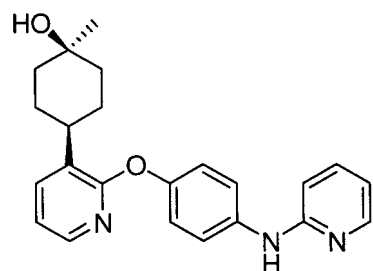
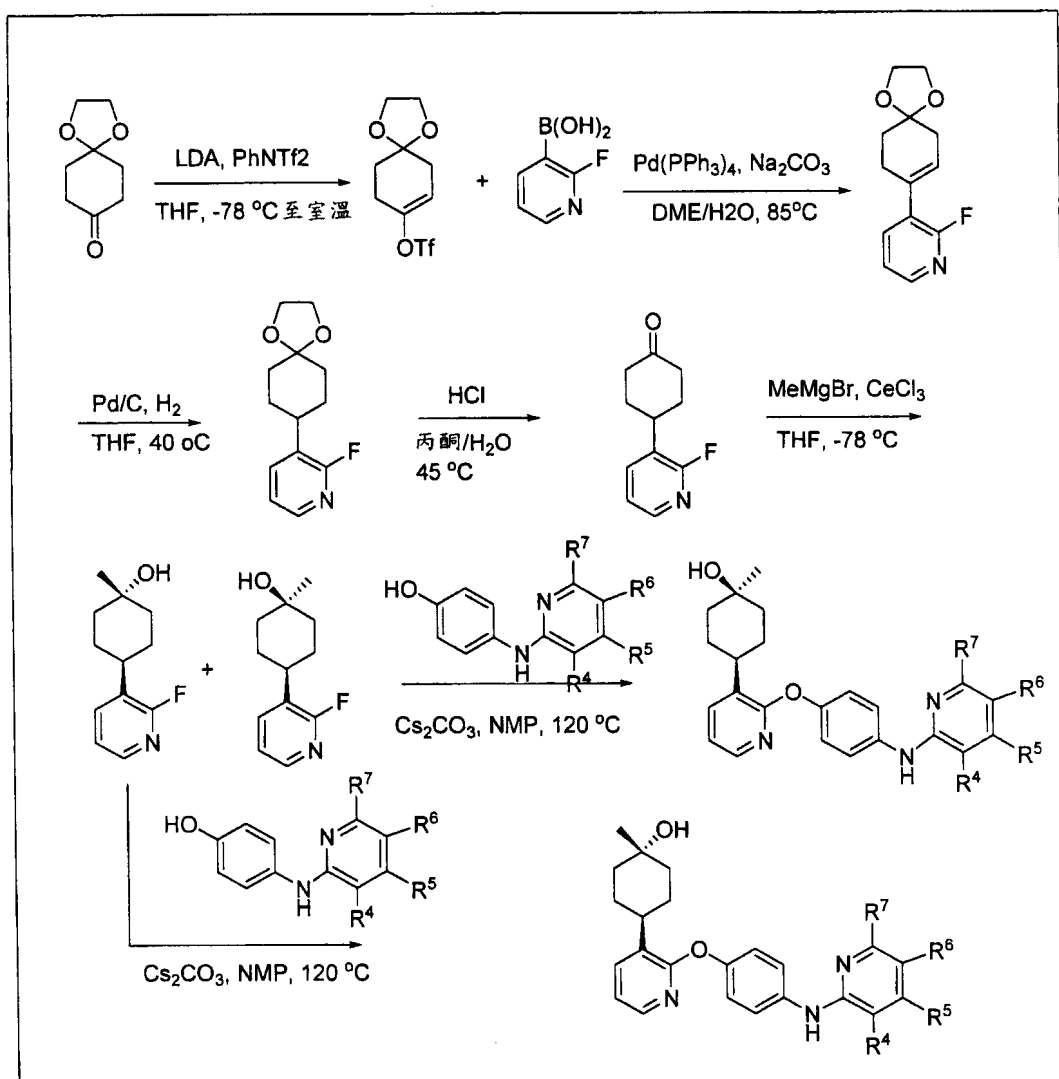
於5毫升微波小玻瓶中，添加4-(吡啶-2-基胺基)酚(143毫克，0.768毫莫耳)、碳酸鉍(0.102毫升，1.281毫莫耳)及4-(2-氟基吡啶-3-基)環己醇(100毫克，0.512毫莫耳)在NMP (1.024毫升)中之溶液。使反應混合物以甲醇經過0.45微米注射濾器過濾，並使用 Shimadzu HPLC，以四液份純化(5%在水中之0.1% TFA至50%在乙腈中之0.1% TFA)。使所有溶離份於真空下且在低溫下減體積，歷經10小時，其中第一組溶離份係獲得反式異構物，為灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 476 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.012。



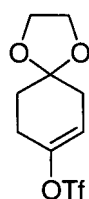
實例 231: (1S,4S)-4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇

按照如實例 12 之相同步驟，於 5 毫升微波小玻璃瓶中，添加 4-(吡啶-2-基氨基)酚 (143 毫克，0.768 毫莫耳)、碳酸鉍 (0.102 毫升，1.281 毫莫耳) 及 4-(2-氟基吡啶-3-基)環己醇 (100 毫克，0.512 毫莫耳) 在 NMP (1.024 毫升) 中之溶液。使反應混合物以甲醇經過 0.45 微米注射濾器過濾，並使用 Shimadzu HPLC，以四液份純化 (5% 在水中之 0.1% TFA 至 50% 在乙腈中之 0.1% TFA)。使所有溶離份於真空下且在低溫下減體積，歷經 10 小時，其中第一組溶離份係獲得順式異構物，為灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 476 (M+1). IC_{50} (uM) 0.015。

圖式 20

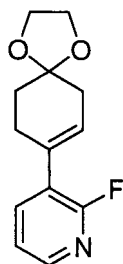


實例 232：(1S,4S)-1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇



步驟 1. 三氟甲烷磺酸 1,4-二氧螺[4.5]癸-7-烯-8-基酯

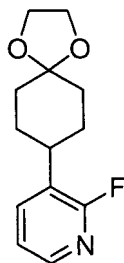
於二異丙基胺(6.24 毫升，44.2 毫莫耳)在 THF (60 毫升)中之溶液內，在 -78°C 及氬氣下，慢慢添加正-丁基鋰(17.7 毫升，44.2 毫莫耳，2.5M，在己烷中)。將混合物於該溫度下攪拌 30 分鐘，然後慢慢添加在 THF (20 毫升)中作成溶液之 1,4-環己烷二酮單-乙烯縮酮(6.00 克，38.4 毫莫耳)。將混合物於 -78°C 下再攪拌 30 分鐘，接著慢慢添加在 THF (50 毫升)中作成懸浮液之 N-苯基三氟甲烷磺醯亞胺(13.7 克，38.4 毫莫耳)。將此混合物攪拌過夜，並逐漸溫熱至室溫。在真空中移除溶劑，且使殘留油於 3:1 醋酸乙酯/己烷與水之間作分液處理。分離液層，並將有機層以水洗滌(3x)，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得三氟甲烷磺酸 1,4-二氧螺[4.5]癸-7-烯-8-基酯。



步驟 2. 2-氟基-3-(1,4-二氧螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡啶

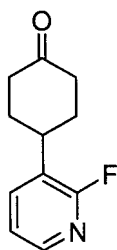
於三氟甲烷磺酸 1,4-二氧螺[4.5]癸-7-烯-8-基酯(10.2 克，35.4 毫莫耳)與 2-氟基吡啶-3-基二羥基硼烷(5.00 克，35.5 毫莫耳)在 1,2-二甲氧基乙烷(200 毫升)與碳酸鈉水溶液(53.2 毫升，106 毫莫耳，2N)中之混合物內，在氬大氣下，添加肆(三苯膦)鈦(1.23 克，1.06 毫莫耳)。將混合物加熱，並於 85°C 下攪拌 1 小時，然後冷卻至室溫。添加醋酸乙酯，且將混合物以水(2x)、飽和氯化鈉(1x)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過

濾，及在真空中濃縮。使所形成之油藉矽膠層析純化，獲得2-氟基-3-(1,4-二氧螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡啶。MS (ESI, 正離子) m/z : 236.1。



步驟 3. 2-氟基-3-(1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基)吡啶

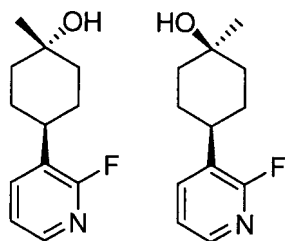
於2-氟基-3-(1,4-二氧螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡啶(7.99克，34.0毫莫耳)在THF(40毫升)中之溶液內，在氫大氣下，添加鈹/碳(10%經活化，0.80克)。將混合物置於1大氣壓之氫下，並在40°C下攪拌5小時。將混合物放回氫大氣下後，使混合物經過矽藻土過濾，且使濾液於真空中濃縮，獲得2-氟基-3-(1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基)吡啶。MS (ESI, 正離子) m/z : 238.1。



步驟 4. 4-(2-氟基吡啶-3-基)環己酮

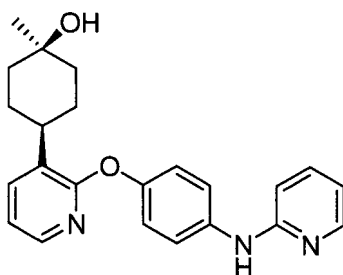
於2-氟基-3-(1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基)吡啶(7.88克，33.2毫莫耳)在丙酮(350毫升)中之溶液內，添加鹽酸水溶液(39.9毫升，39.9毫莫耳，1N)。將混合物加熱至45°C，歷經5小時，然後冷卻至室溫。在真空中移除大部份有機溶劑，並添加醋酸乙酯(200毫升)。將所形成之溶液以飽和碳酸氫鈉水溶液(2x)、水(1x)、飽和氯化鈉水溶液(1x)洗滌，以無水硫酸鎂

脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得4-(2-氟基吡啶-3-基)環己酮。MS (ESI, 正離子) m/z : 194.1。



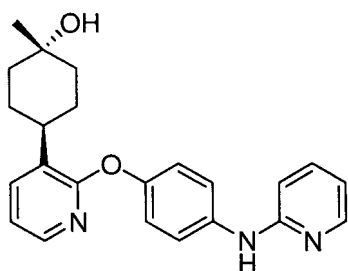
步驟 5. (1R,4R)-4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己醇與(1S,4S)-4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己醇

將無水氯化銣(III) (1.61 克，6.52 毫莫耳) 在 THF (15 毫升) 中之懸浮液，於氫氣下，在 40°C 下攪拌 2 小時，然後冷卻至 -78°C。逐滴添加溴化甲基鎂 (2.17 毫升，6.52 毫莫耳，3M，在乙醚中)，歷經 3 分鐘，並將混合物於 -78°C 下再攪拌 30 分鐘。逐滴添加 4-(2-氟基吡啶-3-基)環己酮 (1.05 克，5.43 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之溶液，且將混合物在 -78°C 下攪拌 1 小時。然後，以飽和氯化銨水溶液使反應淬滅，溫熱至室溫，並以醋酸乙酯萃取數次。使合併之有機萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，且於真空中濃縮。使所形成之油藉矽膠層析純化，獲得 (1r,4r)-4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己醇與 (1s,4s)-4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己醇，為純立體異構化合物。對於各化合物之 MS (ESI, 正離子) m/z : 210.1。立體化學係藉由 2D NMR 測定。



步驟 6. (1S,4S)-1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇

藉由抽空及以氫回填兩次，將碳酸鉀(0.47 克，1.43 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚(0.27 克，1.43 毫莫耳)及(1s,4s)-4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己醇(0.10 克，0.48 毫莫耳)在 NMP (2 毫升)中之混合物置於氫大氣下。然後，將混合物加熱至 120°C，歷經 36 小時，冷卻至室溫，且於醋酸乙酯與水之間作分液處理。分離液層，並將有機層以 1N 氫氧化鈉水溶液(2x)、水(1x)、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(1s,4s)-1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇。MS (ESI, 正離子) m/z: 376.1. IC₅₀ (uM) 0.023。

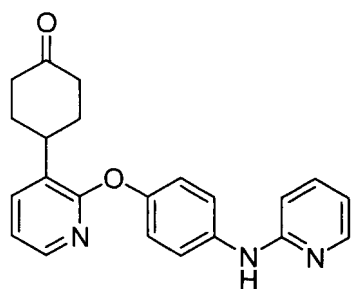
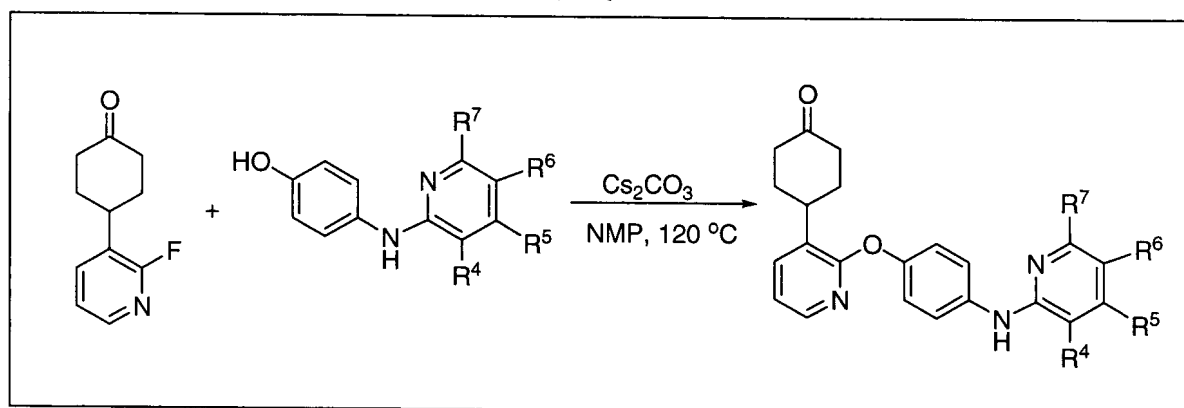


實例 233: (1R,4R)-1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇

藉由抽空及以氫回填兩次，將碳酸鉀(0.46 克，1.41 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚(0.26 克，1.41 毫莫耳)及(1r,4r)-4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己醇(0.098 克，0.47 毫莫耳)在 NMP (1 毫升)中之混合物置於氫大氣下。然後，將混合物加熱至 120°C，歷經 24 小時，冷卻至室溫，並於醋酸乙酯與水之間作分液處理。分離液層，且將有機層以 1N 氫氧化鈉水溶液

(2x)、水(1x)、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(1r,4r)-1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇。MS (ESI, 正離子) m/z : 376.2. IC_{50} (uM) 0.062。

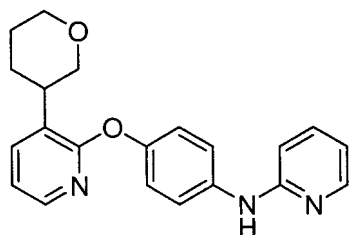
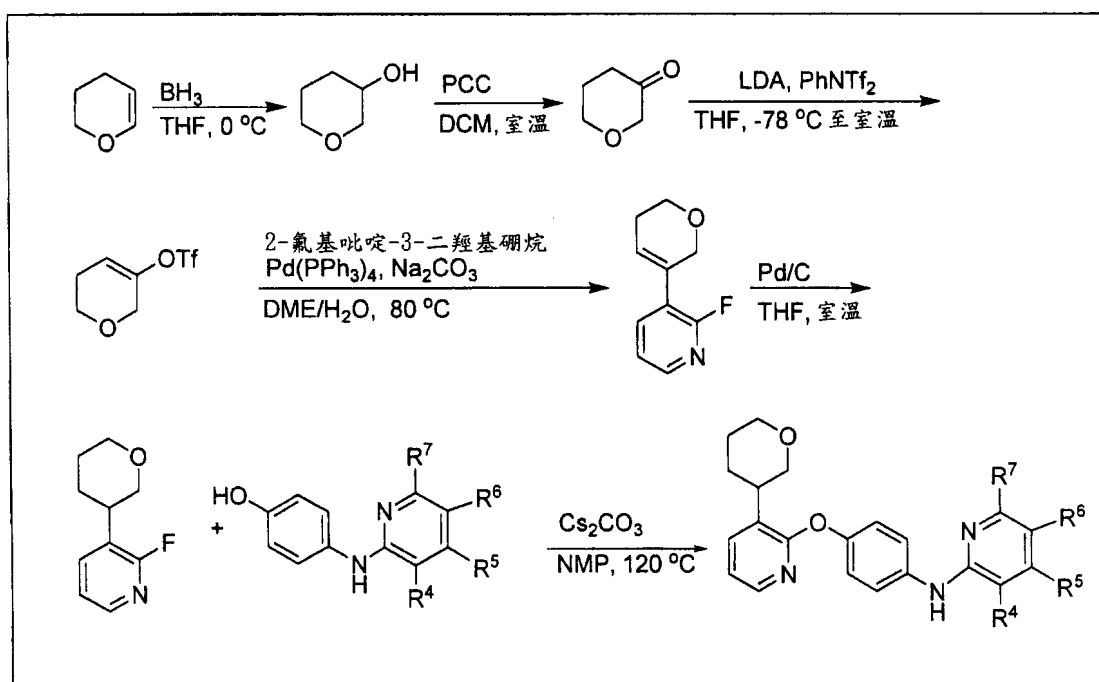
圖式 21



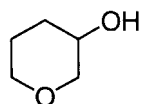
實例 234：4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己酮

將4-(2-氟基吡啶-3-基)環己酮(0.10克，0.52毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚(0.29克，1.55毫莫耳)及碳酸銫(0.51克，1.55毫莫耳)在NMP(1.5毫升)中混合。將反應混合物放置在氮大氣下，並於120°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(3x)。將合併之有機層以1M氫氧化鈉水溶液(1x)、飽和氯化鈉(1x)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己酮。MS (ESI, 正離子) m/z : 360.1 (M+1). IC_{50} (uM) 0.002。

圖式 22



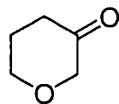
實例 235：N-(4-(3-(四氫-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



步驟 1. 四氫-2H-吡喃-3-醇

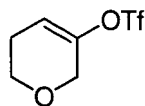
於 3,4-二氫-2H-吡喃 (5.42 毫升, 59.4 毫莫耳) 在 THF (100 毫升) 中之經攪拌溶液內, 在 0°C 下, 於氮大氣下, 經由注射器添加硼烷四氫呋喃複合物 (29.7 毫升, 29.7 毫莫耳, 1.0M, 在 THF 中)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 3 小時, 然後添加 5M 氫氧化鈉水溶液 (40 毫升) 與 30% 過氧化氫水溶液 (20 毫升) 之混合物。使反應混合物溫熱至室溫, 並攪拌 3 小時。添加飽和

碳酸氫鈉水溶液，且將混合物以 EtOAc 萃取 (2x)。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-哌喃-3-醇。



步驟 2. 二氫-2H-哌喃-3(4H)-酮

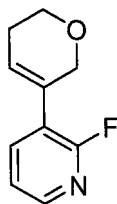
於氯鉻酸吡錠 (11.02 克，51.1 毫莫耳) 與 3Å 分子篩 (10.0 克) 在 DCM (100 毫升) 中之經攪拌混合物內，添加四氫-2H-哌喃-3-醇 (3.48 克，34.1 毫莫耳) 在 DCM (100 毫升) 中之溶液。使反應混合物回流 3 小時，然後冷卻至室溫，並在真空中部份濃縮。接著，將混合物以 EtOAc 稀釋，且經過矽藻土過濾。使濾液於真空中濃縮，並藉矽膠層析純化，獲得二氫-2H-哌喃-3(4H)-酮。



步驟 3. 三氟甲烷磺酸 5,6-二氫-2H-哌喃-3-基酯

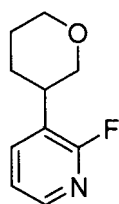
於二異丙基胺 (3.06 毫升，21.8 毫莫耳) 在 THF (50 毫升) 中之經攪拌溶液內，在 -78°C 下，於氬大氣下，添加丁基鋰 (8.73 毫升，21.8 毫莫耳，2.5M，在己烷中)。將混合物攪拌 5 分鐘，然後，經由注射器慢慢添加 THF (15 毫升) 中之二氫-2H-哌喃-3(4H)-酮 (1.82 克，18.2 毫莫耳)。將混合物攪拌另外 15 分鐘，接著，經由注射器慢慢添加 THF (15 毫升) 中之正-苯基三氟甲烷磺醯亞胺 (7.14 克，20.0 毫莫耳)。然後，將反應混合物在 -78°C 下攪拌另外 15 分鐘，接著，使其溫熱至室溫，並攪拌 1 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且將混合物以 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，並於真空中濃縮。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. 3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-2-氟基吡啶

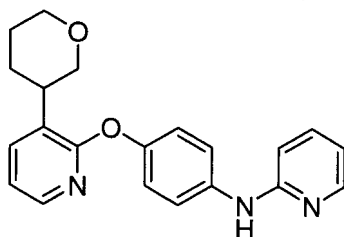
於氬大氣下，將碳酸鈉(29.0毫升，58.0毫莫耳，2.0M，在水中)經由注射器添加至三氟甲烷磺酸5,6-二氫-2H-哌喃-3-基酯(4.49克，19.3毫莫耳)、2-氟基吡啶-3-二羥基硼烷(2.72克，19.3毫莫耳)及肆(三苯膦)鈦(1.12克，0.97毫莫耳)在DME(82毫升)中之經攪拌混合物內。將反應混合物在80°C下攪拌17小時。然後，使反應混合物冷卻至室溫，接著，以EtOAc與水稀釋。分離有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，並於真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-2-氟基吡啶。MS (ESI, 正離子) m/z: 180.1 (M+1)。



步驟5. 2-氟基-3-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡啶

將鈦(0.005克，0.005毫莫耳，10重量%，在活性碳上)添加至3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-2-氟基吡啶(0.10克，0.558毫莫耳)在THF(2毫升)中之經攪拌溶液內。將反應混合物置於氬大氣(氣瓶)下，並在室溫下攪拌4小時。使反應混合物經過

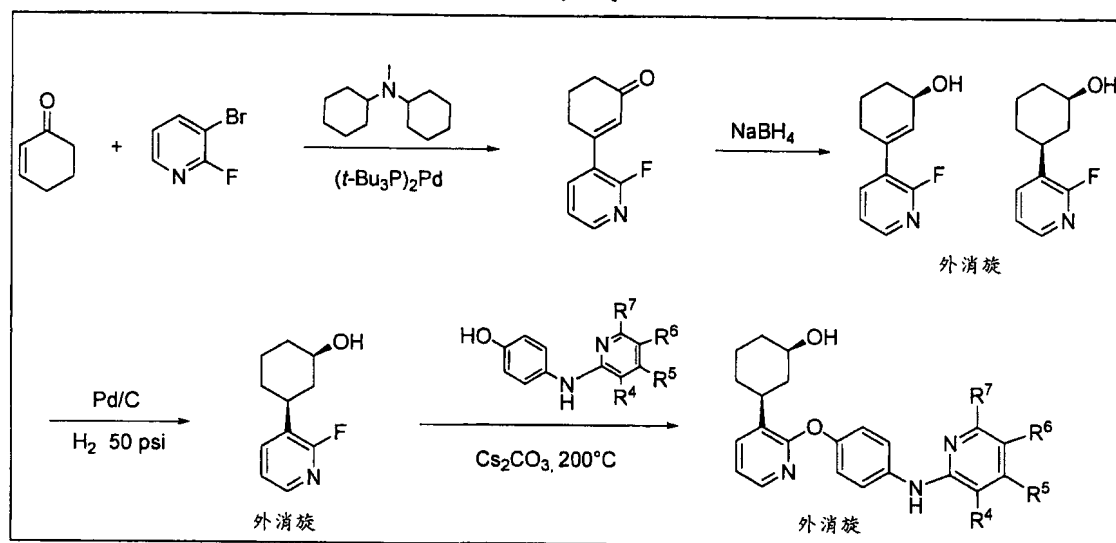
矽藻土過濾，且使濾液於真空中濃縮，獲得2-氟基-3-(四氫-2H-呋喃-3-基)吡啶。MS (ESI, 正離子) m/z : 182.1 (M+1)。

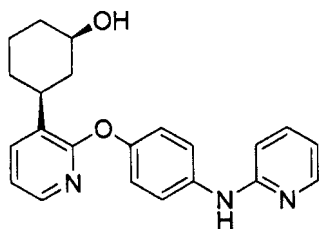


步驟 6. N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

將2-氟基-3-(四氫-2H-呋喃-3-基)吡啶(0.10克，0.55毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚(0.26克，1.38毫莫耳)及碳酸鉯(0.54克，1.66毫莫耳)在NMP(2毫升)中混合。將反應混合物放置在氮大氣下，並於120°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(2x)。將合併之有機層以1M氫氧化鈉水溶液(1x)、飽和氯化鈉(1x)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 348.1 (M+1). IC_{50} (uM) 0.012。

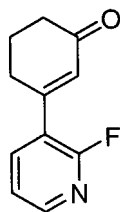
圖式 23





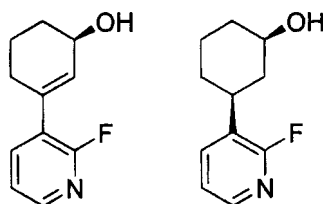
外消旋

實例 236. (外消旋)-順式-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇



步驟 1. 3-(2-氟基吡啶-3-基)環己-2-烯酮

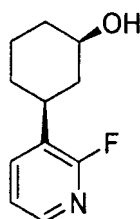
將 3-溴基-2-氟基吡啶 (11 克, 62.5 毫莫耳)、2-環己烯-1-酮 (24.03 克, 250 毫莫耳)、N,N-二環己基甲胺 (30.5 克, 156 毫莫耳) 及雙(三-第三-丁基膦)鈀(0) (0.958 克, 1.875 毫莫耳) 在二氧陸圓 (80 毫升) 中之溶液加熱至 105°C, 歷經 6 小時。使混合物冷卻至室溫, 並於減壓下蒸發二氧陸圓。添加水 (200 毫升), 且將混合層以 EtOAc (2 x 200 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌, 及以硫酸鈉脫水乾燥。在減壓下過濾及濃縮, 接著於矽膠上急驟式層析 (20% 至 50% EtOAc 在己烷中), 獲得 3-(2-氟基吡啶-3-基)環己-2-烯酮, 為無色結晶。MS (ESI, 正離子) m/z : 191.9 (M+1)。



外消旋

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

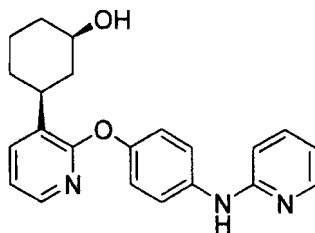
將硼氫化鈉(1.055 克, 27.9 毫莫耳)添加至 3-(2-氟基吡啶-3-基)環己-2-烯酮(4 克, 20.9 毫莫耳)在 MeOH (20 毫升)中之溶液內。將混合物攪拌 10 分鐘, 於冰水浴中冷卻, 並添加飽和氯化銨水溶液(5 毫升)。將混合物以水(100 毫升)稀釋, 且以 EtOAc (2 x 100 毫升)萃取。將有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。將產物之混合物直接使用於下一步驟。



外消旋

步驟 3. (外消旋)-順式-3-(2-氟基吡啶-3-基)環己醇

將得自前一步驟之產物混合物(1.8 克)與 10 重量% 鈀/碳(0.20 克, 0.19 毫莫耳)在 THF (20 毫升)中之混合物, 於室溫下, 在 50 psi 之氫氣下攪拌 1 小時。使混合物經過矽藻土墊過濾, 將其以 THF 洗滌。使合併之濾液與洗液於減壓下濃縮, 以釋出(外消旋)-順式-3-(2-氟基吡啶-3-基)環己醇, 為灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 196.1 (M+1)。



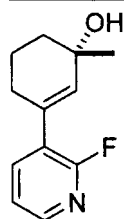
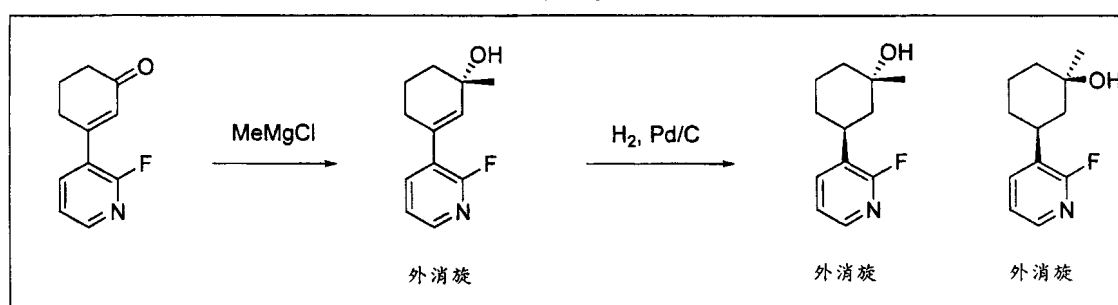
外消旋

步驟 4. (外消旋)-順式-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-

基)環己醇

將(外消旋)-順式-3-(2-氟基吡啶-3-基)環己醇(250毫克, 1.281毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚(477毫克, 2.56毫莫耳)及碳酸鉍(834毫克, 2.56毫莫耳)在NMP(4毫升)中之混合物, 於BiotageTM微波反應器中, 在180°C下加熱1.5小時。使混合物於H₂O(15毫升)與CH₂Cl₂(30毫升)之間作分液處理, 分離液層, 並以CH₂Cl₂(3 x 30毫升)萃取水層。使合併之有機層脫水乾燥(MgSO₄), 在減壓下濃縮, 且使所形成之褐色油藉逆相HPLC純化(Gilson Gemini-NX 10u C18 110A, 100 x 50.0毫米, 10%至95% H₂O/MeCN, 0.1% TFA)。將含有產物之溶離份合併, 藉由添加固體Na₂CO₃中和, 及以CH₂Cl₂(3 x 20毫升)萃取。使合併之有機層脫水乾燥(MgSO₄), 並於減壓下濃縮, 以釋出(外消旋)-順式-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇, 為黃褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 362.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.011024。

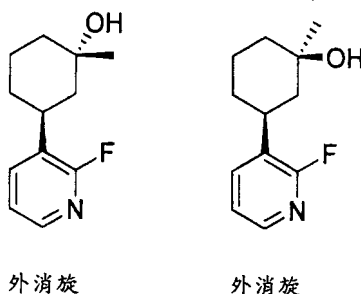
圖式 24a



外消旋

步驟 1. (外消旋)-3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己-2-烯醇

於 -78°C 下，將氯化甲基鎂在四氫呋喃中之 3.0M 溶液 (4.88 毫升，14.64 毫莫耳) 慢慢添加至 3-(2-氟基吡啶-3-基)環己-2-烯酮 (2.00 克，10.46 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液內。在添加完成後，將反應混合物攪拌過夜，同時，使其逐漸溫熱至室溫。使其在冰水浴中冷卻，並慢慢添加蒸餾水 (5 毫升)。使混合物於減壓下濃縮，添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (200 毫升)，且將其以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取。將合併之有機層經由鹽水洗滌，及以硫酸鈉脫水乾燥。在減壓下過濾及濃縮，獲得 (外消旋)-3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己-2-烯醇，為淡黃色液體。MS (ESI, 正離子) m/z : 208.0 (M+1)。

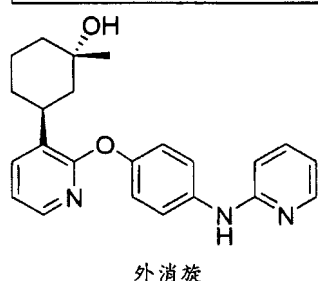
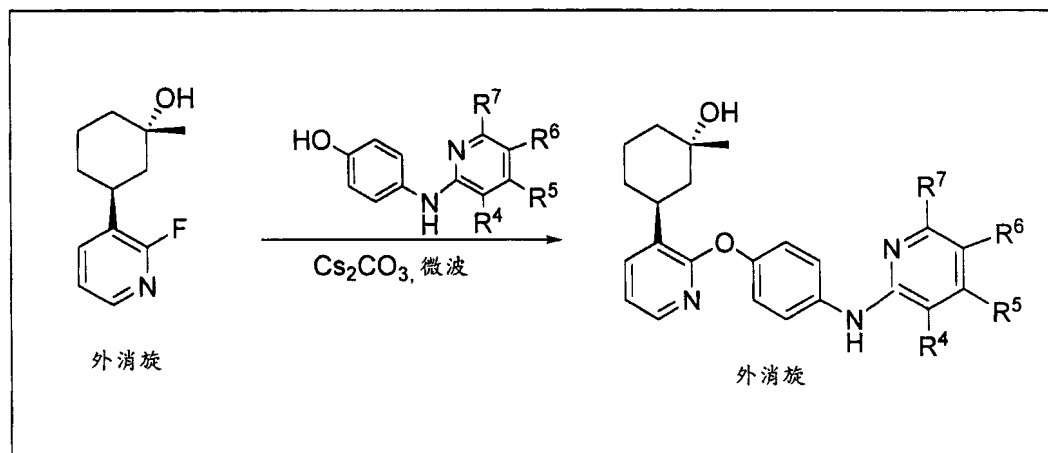


步驟 2: (外消旋)-E-3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己醇

將 (外消旋)-3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己-2-烯醇 (1.8 克，8.7 毫莫耳) 與 10 重量 % 鈀 / 碳 (0.277 克，2.61 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之懸浮液，於壓力反應器中，在 50 psi 之氫氣下攪拌 7 小時。使混合物經過矽藻土墊過濾，將其以 THF 洗滌。於減壓下濃縮已合併之濾液與洗液，接著在矽膠上急驟式層析 (20% 至 50% EtOAc 在己烷中)，獲得 (外消旋)-E-3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己醇與 (外消旋)-Z-3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己醇，為白色固體。個別為 MS (ESI, 正離子) m/z : 210.0

(M+1) 與 210.0 (M+1)。

圖式 24b

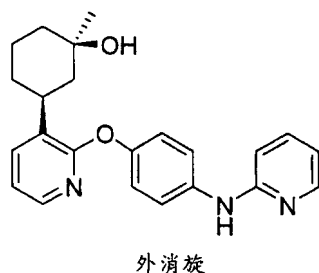
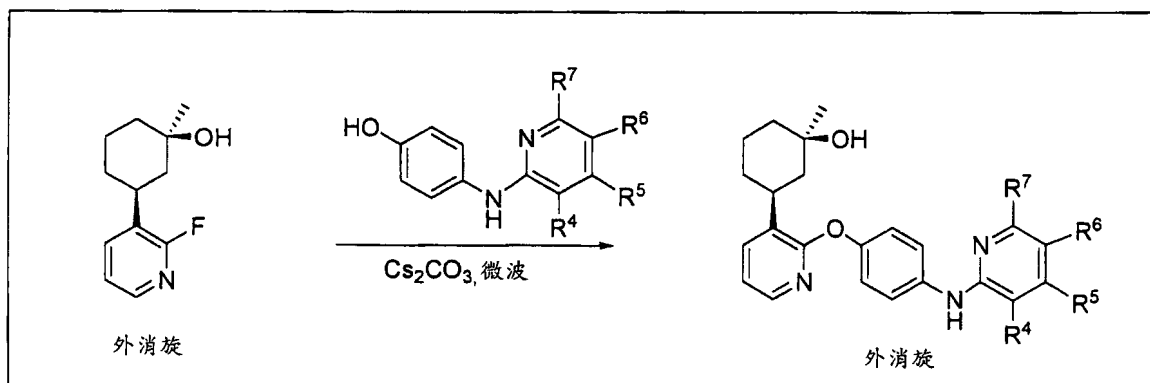


實例 237. (外消旋)-E-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇

將如根據上文圖式 24a 所製成之(外消旋)-E-3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己醇(197 毫克, 0.941 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚(351 毫克, 1.883 毫莫耳)及碳酸鉯(613 毫克, 1.883 毫莫耳)在 NMP (4 毫升)中之混合物, 於 Biotage™ 微波反應器中, 在 180°C 下加熱兩次, 歷經 1.5 小時。使混合物於 H₂O (15 毫升)與 CH₂Cl₂ (30 毫升)之間作分液處理, 分離液層, 並以 CH₂Cl₂ (3 x 30 毫升)萃取水層。使合併之有機層脫水乾燥 (MgSO₄), 在減壓下濃縮, 且使所形成之褐色油藉逆相 HPLC 純化 (Gilson Gemini-NX 10u C18 110A, 100 x 50.0 毫米, 10% 至 95% H₂O/MeCN, 0.1% TFA)。將含有產物之溶離份合併, 藉由添加固體 Na₂CO₃ 中和, 及以 CH₂Cl₂ (3 x 20 毫升)萃取。使合併之有機層脫水

乾燥 (MgSO_4)，並於減壓下濃縮，以釋出(外消旋)-E-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇，為黃褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 376.1 ($M+1$). IC_{50} (μM) 0.02645。

圖式 25

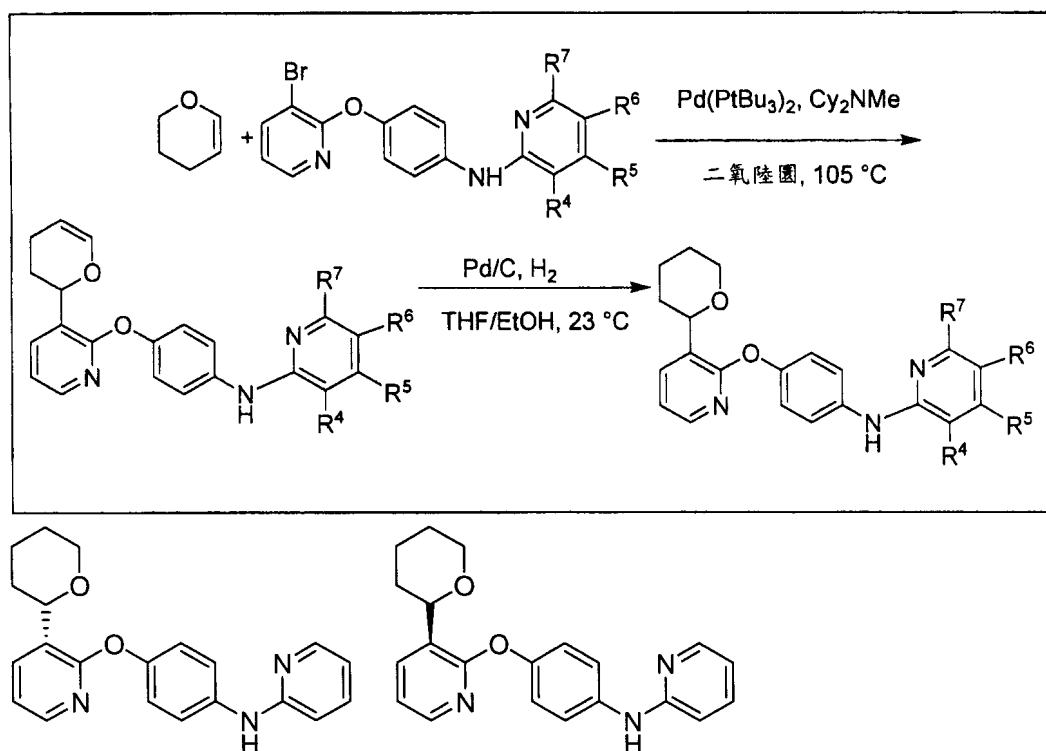


實例 238：(外消旋)-Z-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇

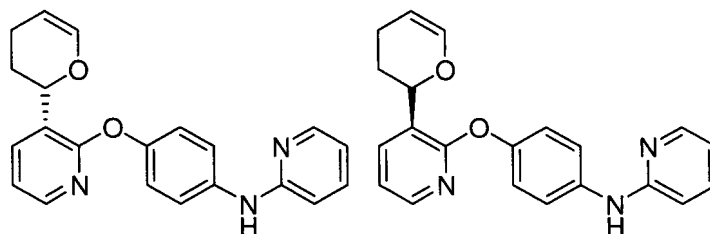
將如根據上文圖式 24a 所製成之(外消旋)-Z-3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環己醇(82 毫克，0.392 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚(146 毫克，0.784 毫莫耳)及碳酸鉀(255 毫克，0.784 毫莫耳)在 NMP (2 毫升)中之混合物，於 BiotageTM 微波反應器中，在 180°C 下加熱 1 小時。使混合物於 H_2O (10 毫升)與 CH_2Cl_2 (20 毫升)之間作分液處理，分離液層，並以 CH_2Cl_2 (3 x 20 毫升)萃取水層。使合併之有機層脫水乾燥 (MgSO_4)，在減壓下濃縮，且使所形成之褐色油藉逆相 HPLC 純化 (Gilson Gemini-NX 10u C18 110A，100 x 50.0 毫米，10% 至 95% $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ ，0.1% TFA)

。將含有產物之溶離份合併，藉由添加固體 Na_2CO_3 中和，及以 CH_2Cl_2 (3 x 20 毫升) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (MgSO_4)，並於減壓下濃縮，以釋出 (外消旋)-Z-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇，為灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 376.1 (M+1). IC_{50} (uM) 0.08946。

圖式 26



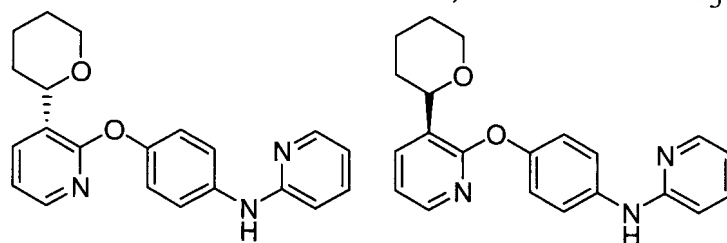
實例 239：(±)-N-(4-(3-(四氫-2H-吡喃-2-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



步驟 1. (±)-N-(4-(3-(3,4-二氫-2H-吡喃-2-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於 25 毫升微波小玻璃瓶中，添加雙(三-第三-丁基膦)鉀 (0)

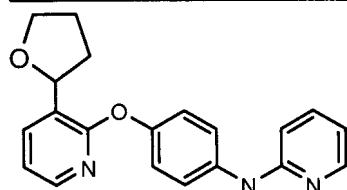
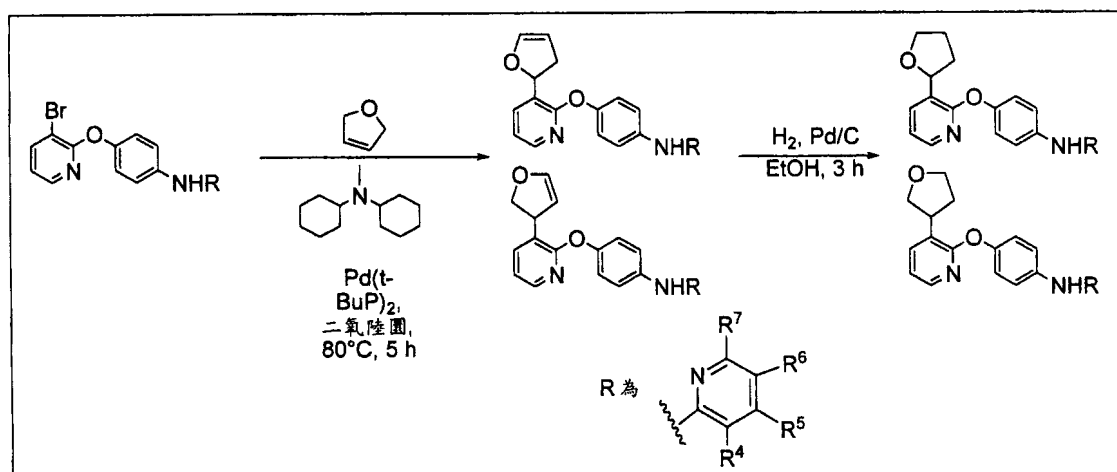
(101 毫克，0.198 毫莫耳) 與 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺鹽酸鹽(750 毫克，1.981 毫莫耳)，然後抽空，並以氮回填(2x)。在添加二氧陸園(5.659 毫升)後，添加 N-環己基-N-甲基環己胺(0.840 毫升，3.96 毫莫耳)與 3,4-二氫-2H-哌喃(666 毫克，7.92 毫莫耳)，並將混合物加熱至 105°C。於起始物質完全消耗之後，使反應混合物冷卻至室溫，且在減壓下移除揮發性物質。於矽膠層析之後，獲得標題化合物，為外消旋混合物。MS (ESI, 正離子) m/z: 346.0. IC₅₀ (uM) 0.064。



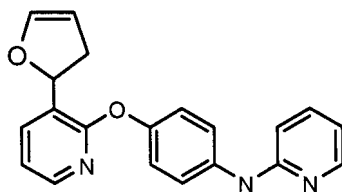
步驟 2. (±)-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

將 (±)-N-(4-(3-(3,4-二氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺(233 毫克，0.675 毫莫耳)與鈀/碳(潮濕)(71.8 毫克，0.067 毫莫耳)在 EtOH/二氧陸園中之混合物置於氫氣層下，並攪拌 24 小時。然後，使混合物經過矽藻土濾餅過濾，以 MeOH 洗滌。使濾液濃縮，且藉矽膠層析純化，10-100% 丙酮/己烷，獲得標題化合物，為外消旋混合物。MS (ESI, 正離子) m/z: 348.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.149。

圖式 27



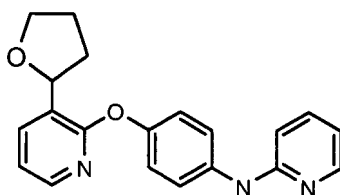
實例 240：N-(4-(3-(四氫呋喃-2-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



步驟 1：N-(4-(3-(2,3-二氫呋喃-2-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

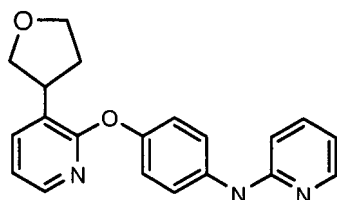
於 25 毫升微波小玻璃瓶中，添加雙(三-第三-丁基膦)鈀(0) (121 毫克，0.238 毫莫耳)與 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺鹽酸鹽(900 毫克，2.377 毫莫耳)，然後密封，並抽空，且以氮回填(2x)。在添加二氧陸園(11.900 毫升)、N-環己基-N-甲基環己胺(1.008 毫升，4.75 毫莫耳)及 2,5-二氫呋喃(0.701 毫升，9.51 毫莫耳)後，將黑色懸浮液加熱至 80°C，歷經 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，轉移至 100 毫升圓底燒瓶，並於減壓下濃縮。使此物質溶於 DCM 中，且吸附至矽膠上，接著藉急驟式層析純化(0 至 75% 醋酸乙酯/己烷)，獲得 2-與 3-二氫呋喃基產物之混合物，將其使用於後續反應

中。

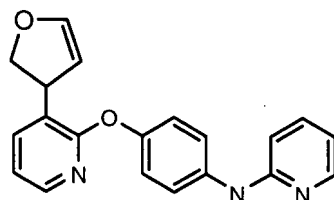


步驟 2：N-(4-(3-(四氫呋喃-2-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於 150 毫升圓底燒瓶中，添加 N-(4-(3-(2,3-二氫呋喃-2-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 (660 毫克，1.992 毫莫耳) 與乙醇 (7967 微升)，然後分次添加活性碳上之鉀 10 重量% (70 毫克，0.658 毫莫耳)。將燒瓶抽空，並在大氣壓下以氫回填，接著，使其在室溫下於氫下攪拌。3 小時後，反應已完成。在以醋酸乙酯稀釋後，使黑色懸浮液經過矽藻土墊過濾，同時以醋酸乙酯 (3x25 毫升) 沖洗，然後濃縮成淡黃色殘留物。使殘留物溶於 5 毫升 DCM 中，且直接施加至矽膠以供純化 (0 至 50% 醋酸乙酯 / 己烷，歷經 35 分鐘)。標的化合物係以白色固體單離。MS (ESI, 正離子) m/z: 334.2 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.225。



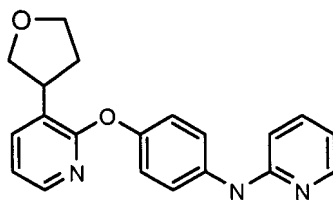
實例 241：N-(4-(3-(四氫呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



步驟 1：N-(4-(3-(2,3-二氫呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於 25 毫升微波小玻璃瓶中，添加雙(三-第三-丁基膦)鉀 (0) (121 毫克，0.238 毫莫耳) 與 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)

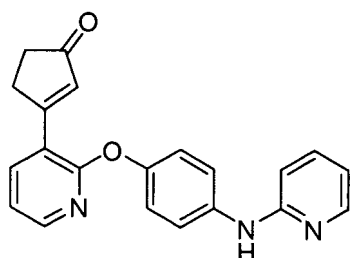
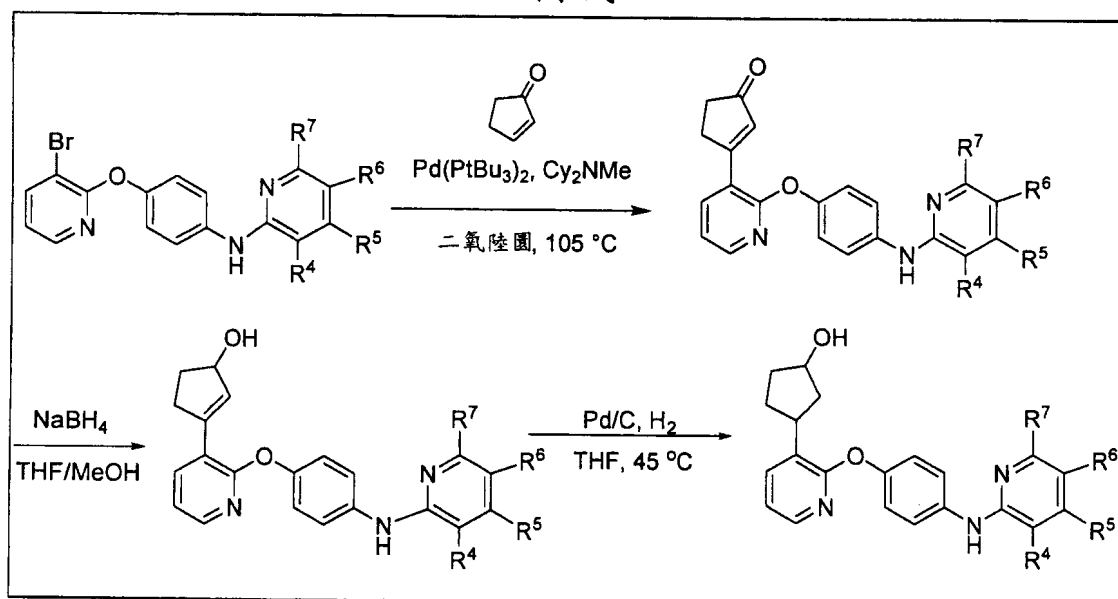
吡啶-2-胺鹽酸鹽(900毫克，2.377毫莫耳)，然後密封，並抽空，且以氮回填。在添加二氧陸園(11.900毫升)、N-環己基-N-甲基環己胺(1.008毫升，4.75毫莫耳)及2,5-二氫呋喃(0.701毫升，9.51毫莫耳)後，將黑色懸浮液加熱至80°C，歷經5小時。使反應混合物冷卻至室溫，轉移至100毫升圓底燒瓶，並於減壓下濃縮。使此物質溶於DCM中，且吸附至矽膠上，接著藉急驟式層析純化(0至75%醋酸乙酯/己烷)，獲得2-與3-二氫呋喃基產物之混合物，使用之而無需分離。



步驟2：N-(4-(3-(四氫呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於150毫升圓底燒瓶中，添加N-(4-(3-(2,3-二氫呋喃-2-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺(660毫克，1.992毫莫耳)與乙醇(7967微升)，然後分次添加活性碳上之鈹10重量%(70毫克，0.658毫莫耳)。將燒瓶抽空，並以氮在大氣壓下回填，接著，使其在室溫下於氮下攪拌。3小時後，反應已完成。在以醋酸乙酯稀釋後，使黑色懸浮液經過矽藻土墊過濾，同時以醋酸乙酯(3x25毫升)沖洗，然後濃縮成淡黃色殘留物。使殘留物溶於5毫升DCM中，且直接施加至矽膠以供純化(0至50%醋酸乙酯/己烷，歷經35分鐘)。標的化合物係以白色固體單離。MS (ESI, 正離子) m/z: 334.2 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.019。

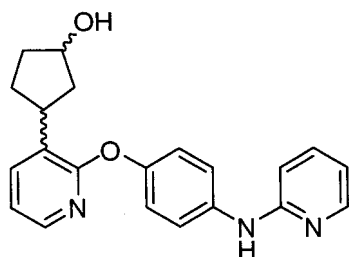
圖式 28



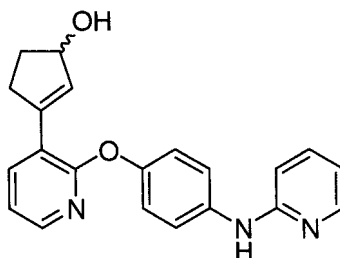
實例 242: 3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊-2-烯酮

將 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺鹽酸鹽 (600 毫克, 1.585 毫莫耳) 在二氧陸園 (4 毫升) 中之懸浮液以正-甲基二環己基胺 (1.008 毫升, 4.75 毫莫耳, 3.0 當量) 處理。將反應物於 23°C 下攪拌 15 分鐘, 接著添加 2-環戊烯-1-酮 (0.641 毫升, 7.92 毫莫耳, 5.0 當量) 與雙(三-第三-丁基膦)鈀 (0) (81 毫克, 0.158 毫莫耳, 0.1 當量)。將反應容器加蓋, 脫氣, 並以氬回填, 且在 105°C 下加熱。6 小時後, 使反應物冷卻至 23°C, 以 EtOAc (100 毫升) 稀釋, 並以水 (75 毫升) 與鹽水 (75 毫升) 洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 於真空中濃縮, 及藉矽膠層析純化 (溶離劑: 0.5-3% 甲醇/二氯甲烷), 獲得 3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊-2-烯酮。MS (ESI, 正離子) m/z : 344.1

(M+1). IC₅₀ (uM) 0.015。

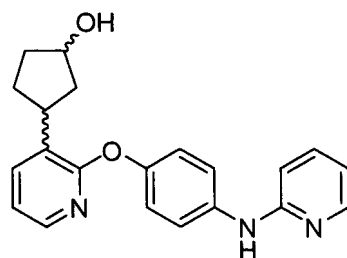


實例 243：3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇



步驟 1. 3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊-2-烯醇

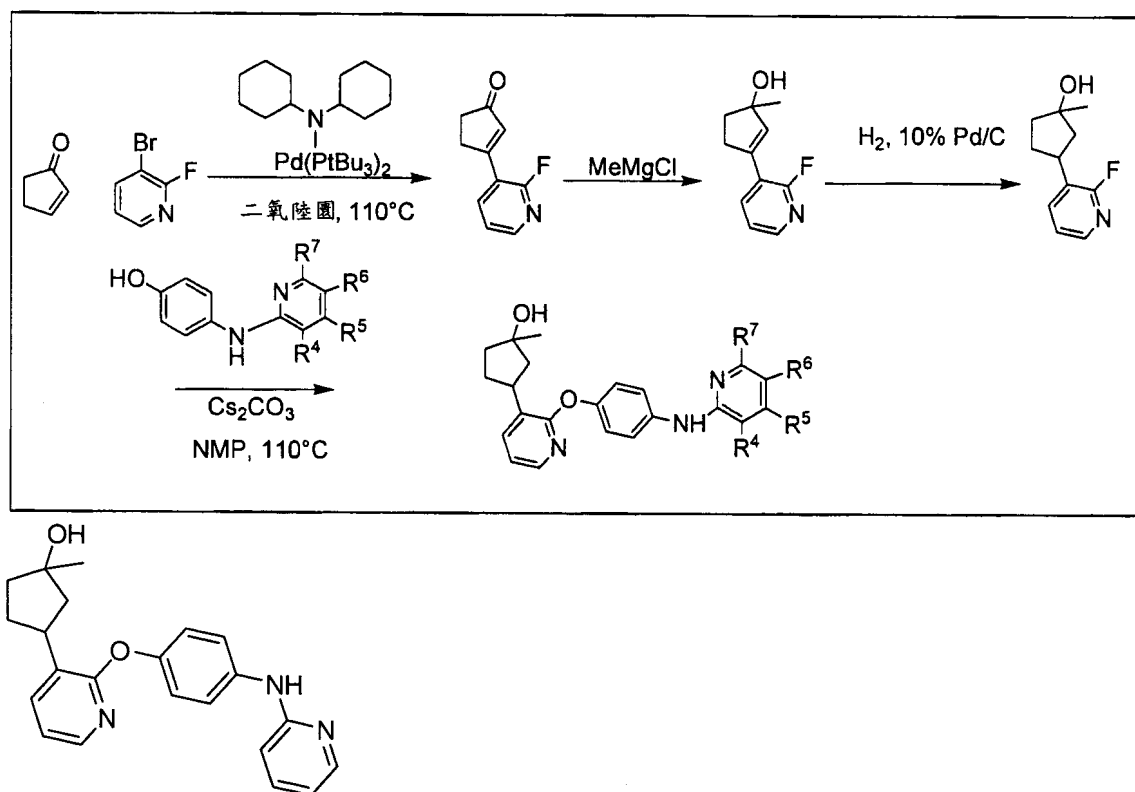
使 3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊-2-烯酮 (791 毫克，2.304 毫莫耳，實例 1) 在四氫呋喃 (150 毫升) 與甲醇 (15.00 毫升) 中之懸浮液，於氮氣下冷卻至 0°C，並以 4 批硼氫化鈉 (349 毫克，9.21 毫莫耳，4.0 當量) 處理，歷經 15 分鐘。使反應物溫熱至 23°C，且在氮氣下攪拌。24 小時後，以飽和氯化銨溶液 (15 毫升) 使反應淬滅。將此懸浮液以 EtOAc (250 毫升) 稀釋，及以飽和氯化銨溶液 (100 毫升) 與鹽水 (100 毫升) 洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，於真空中濃縮，並藉矽膠層析純化 (溶離劑：1-4% 甲醇 / 二氯甲烷)，獲得 3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊-2-烯醇。



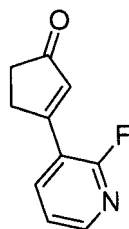
步驟 2. 3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇

將 3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊-2-烯醇 (190 毫克, 0.550 毫莫耳) 在四氫呋喃 (10 毫升) 中之溶液以活性碳上之鈀 10 重量 % (58.5 毫克, 0.055 毫莫耳, 0.1 當量) 處理。將反應混合物以真空-氫循環滌氣 (3x), 並於 23°C 下在氫下攪拌。5 小時後, 將反應物加熱至 45°C。24 小時後, 使反應物冷卻至 23°C, 且經過矽藻土過濾。將濾餅以四氫呋喃 (100 毫升) 洗滌, 合併濾液, 在真空中濃縮, 及藉矽膠層析純化 (溶離劑: 0.5-4% 甲醇 / 二氯甲烷), 獲得 3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇 (94 毫克, 49% 產率)。MS (ESI, 正離子) m/z : 348.1 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.010。

圖式 29

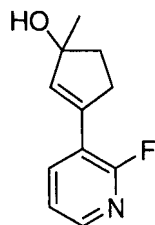


實例 244: 1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇



步驟 1：3-(2-氟基吡啶-3-基)環戊-2-烯酮

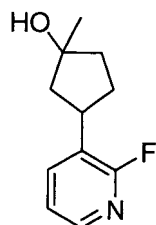
於圓底燒瓶中，添加雙(三-第三-丁基)膦鈹(0.591 克，1.156 毫莫耳)，然後密封，並抽空，且以氮回填。隨後，添加環戊-2-烯酮(7.48 毫升，93 毫莫耳)、N-環己基-N-甲基環己胺(14.73 毫升，69.4 毫莫耳)及 3-溴基-2-氟基吡啶(4.07 克，23.13 毫莫耳)，接著添加二氧陸圓(25 毫升)。將反應混合物在氮氣下於 110°C 下攪拌 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並以水稀釋，且以醋酸乙酯萃取，接著以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使粗製化合物藉管柱層析純化(醋酸乙酯/二氯甲烷)，獲得 3-(2-氟基吡啶-3-基)環戊-2-烯酮，為橘色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 178.0 (M+1)。



步驟 2：3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環戊-2-烯醇

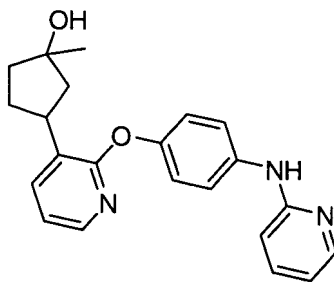
於 3-(2-氟基吡啶-3-基)環戊-2-烯酮(1 克，5.64 毫莫耳)在 THF (28.2 毫升)中之溶液內，逐滴添加溴化甲基鎂(4.70 毫升，14.11 毫莫耳)，歷經 5 分鐘。將深褐色溶液在室溫下攪拌 3 小時，然後，以氯化銨水溶液慢慢使反應淬滅。將粗製反應物以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，且於減壓下濃縮成深褐色油。使粗製化合物藉管柱

層析純化(醋酸乙酯/二氯甲烷)，獲得3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環戊-2-烯醇，為透明油。MS (ESI, 正離子) m/z : 194.1 (M+1)。



步驟3：3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環戊醇

於150毫升圓底燒瓶中，添加3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環戊-2-烯醇(282.8毫克，1.449毫莫耳，78%產率)與乙醇(14.900毫升)，然後添加鈹/碳10%重量%(150毫克，1.410毫莫耳)，接著為四氫呋喃(3.73毫升)沖洗液。將反應容器清除空氣，並以氫回填，然後在室溫下攪拌2小時。使反應混合物以醋酸乙酯經過矽藻土墊過濾，且於減壓下濃縮成淡黃色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 196.2 (M+1)。

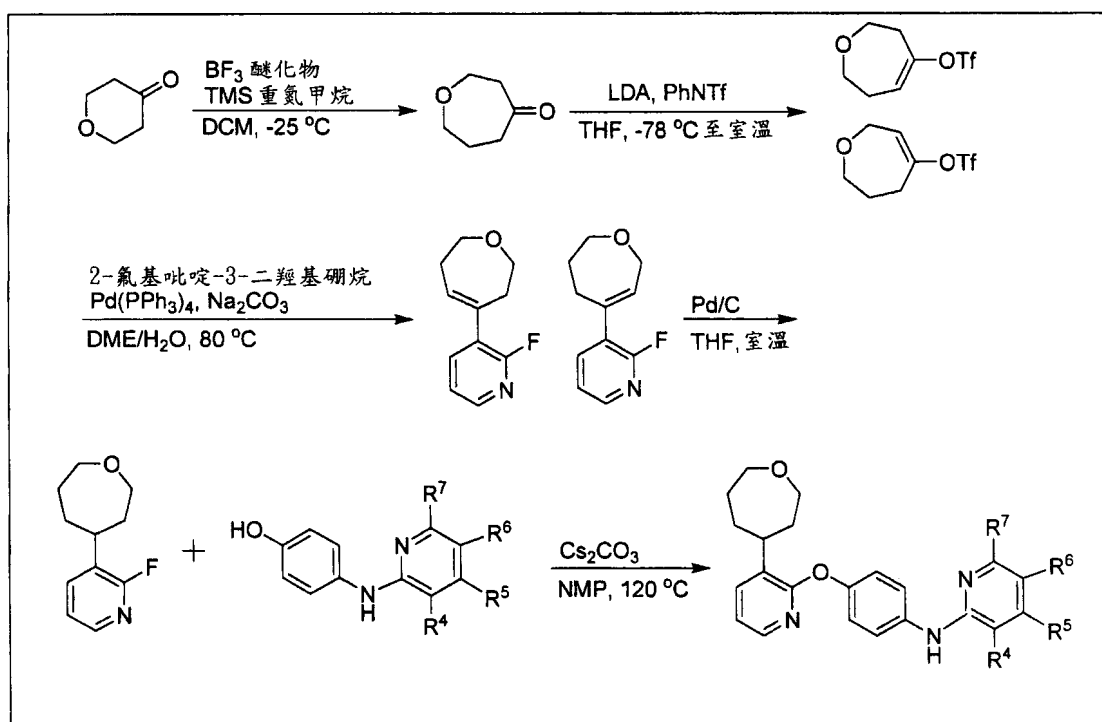


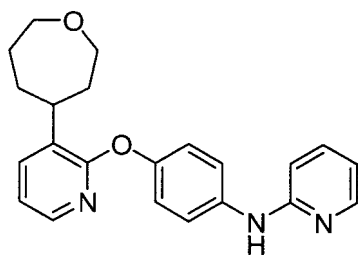
步驟4：1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇

於20毫升微波小玻瓶中，添加碳酸鈹(834毫克，2.56毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚(191毫克，1.024毫莫耳)及3-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基環戊醇(200毫克，1.024毫莫耳)，接著為NMP(2049微升)。將漿液在引發劑微波反應器(Personal Chemistry, Biotage AB公司, Upssala, Sweden)中加熱至200°C，歷經3小時。

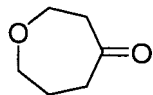
以醋酸乙酯 (35 毫升) 稀釋反應混合物，並以 5N NaOH (5x30 毫升) 洗滌，然後以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，且於減壓下濃縮成暗橘色油。使此油溶於 2 毫升 DMSO 中，並經過 0.45 微米注射濾器轉移至製備型 HPLC 小玻瓶。使粗製化合物在 Shimadzu Prominence 製備型 HPLC 上，每試樣 (5% 至 80% 在 ACN 中之 0.1% TFA：在水中之 0.1% TFA，歷經 15 分鐘，伴隨著在 80% 下之十分鐘保持) 以三液份純化，歷經 25 分鐘。收集主要吸收峰，並以 DCM (40 毫升) 稀釋，接著以飽和碳酸氫鈉水溶液 (3x40 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，產生產物，為黃色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 362.3 ($M+1$). IC₅₀ (μ M) 0.035。

圖式 30



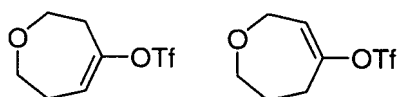


實例 245：N-(4-(3-(環氧己烷-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



步驟 1. 環氧己烷-4-酮

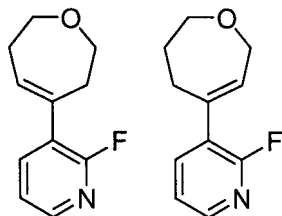
於二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮 (9.23 毫升，100 毫莫耳) 與三氟化硼乙醚化物 (13.80 毫升，110 毫莫耳) 在 DCM (400 毫升) 中之經攪拌溶液內，在 -25°C 下，經由注射器慢慢添加 (三甲基矽烷基)重氮甲烷 (54.90 毫升，110 毫莫耳，2.0M，在己烷中)。將反應混合物於 -25°C 下攪拌 2.5 小時。將反應混合物以水稀釋，並以 DCM 萃取。分離有機層，以 10:1 飽和氯化銨：氫氧化銨洗滌，以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得環氧己烷-4-酮。



步驟 2. 三氟甲烷磺酸 (E)-2,3,6,7-四氫氧七元烯-4-基酯與三氟甲烷磺酸 (E)-2,5,6,7-四氫氧七元烯-4-基酯

於二異丙基胺 (1.97 毫升，14.1 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之經攪拌溶液內，在 -78°C 下，於氬大氣下添加正-丁基鋰 (5.40 毫升，13.50 毫莫耳，2.5M，在己烷中)。將混合物攪拌大約 35 分鐘，然後，經由注射器慢慢添加 THF (7 毫升) 中之環氧己烷-4-酮 (1.34 克，11.74 毫莫耳)。將混合物於 -78°C 下再攪拌

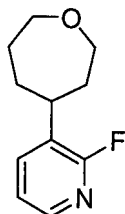
30 分鐘，接著，經由注射器慢慢添加 THF (10 毫升) 中之正-苯基三氟甲烷磺醯亞胺 (4.19 克，11.74 毫莫耳)。然後，將反應混合物攪拌過夜，並慢慢溫熱至室溫。使混合物在真空中部份濃縮，接著於 3:1 EtOAc: 己烷與水之間作分液處理。分離有機層，以水洗滌 (2x)，以飽和氯化鈉洗滌一次，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮，產生大約三氟甲烷磺酸 (E)-2,3,6,7-四氫氧七圓烯-4-基酯：三氟甲烷磺酸 (E)-2,5,6,7-四氫氧七圓烯-4-基酯之 7:3 混合物。將粗製物質取至下一步驟，無需進一步純化。



步驟 3. (E)-2-氟基-3-(2,3,6,7-四氫氧七圓烯-4-基)吡啶與 (E)-2-氟基-3-(2,5,6,7-四氫氧七圓烯-4-基)吡啶

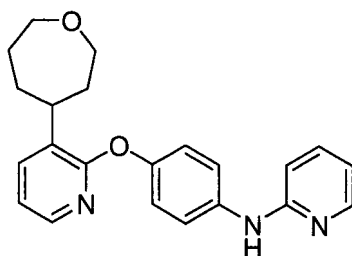
於氬大氣下，將碳酸鈉 (15.2 毫升，30.3 毫莫耳，2.0M，在水中) 經由注射器添加至三氟甲烷磺酸 (E)-2,3,6,7-四氫氧七圓烯-4-基酯：三氟甲烷磺酸 (E)-2,5,6,7-四氫氧七圓烯-4-基酯之大約 7:3 混合物 (2.49 克，10.11 毫莫耳)、2-氟基-3-吡啶二羥基硼烷 (1.43 克，10.11 毫莫耳) 及 4-三(三苯膦)鈰 (0.58 克，0.51 毫莫耳) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (40 毫升) 中之經攪拌混合物內。將反應混合物在 80°C 下攪拌 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以 EtOAc 萃取。分離有機層，以飽和氯化鈉洗滌，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 (E)-2-氟基-3-(2,3,6,7-

四氫氧七圓烯-4-基)吡啶與(E)-2-氟基-3-(2,5,6,7-四氫氧七圓烯-4-基)吡啶之大約 7:3 混合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 194.1 (M+1)。



步驟 4. 2-氟基-3-(環氧己烷-4-基)吡啶

將鈀(0.20 克, 0.0188 毫莫耳, 10 重量%, 在活性碳上)添加至(E)-2-氟基-3-(2,3,6,7-四氫氧七圓烯-4-基)吡啶:(E)-2-氟基-3-(2,5,6,7-四氫氧七圓烯-4-基)吡啶之大約 7:3 混合物(0.75 克, 3.88 毫莫耳)在 THF(15 毫升)中之經攪拌溶液內。將反應混合物置於氬大氣(氣瓶)下, 並在室溫下攪拌 4.5 小時。使反應混合物經過矽藻土過濾, 且使濾液於真空中濃縮, 獲得 2-氟基-3-(環氧己烷-4-基)吡啶。MS (ESI, 正離子) m/z : 196.1 (M+1)。

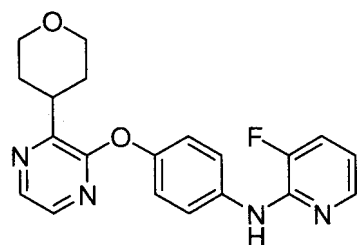
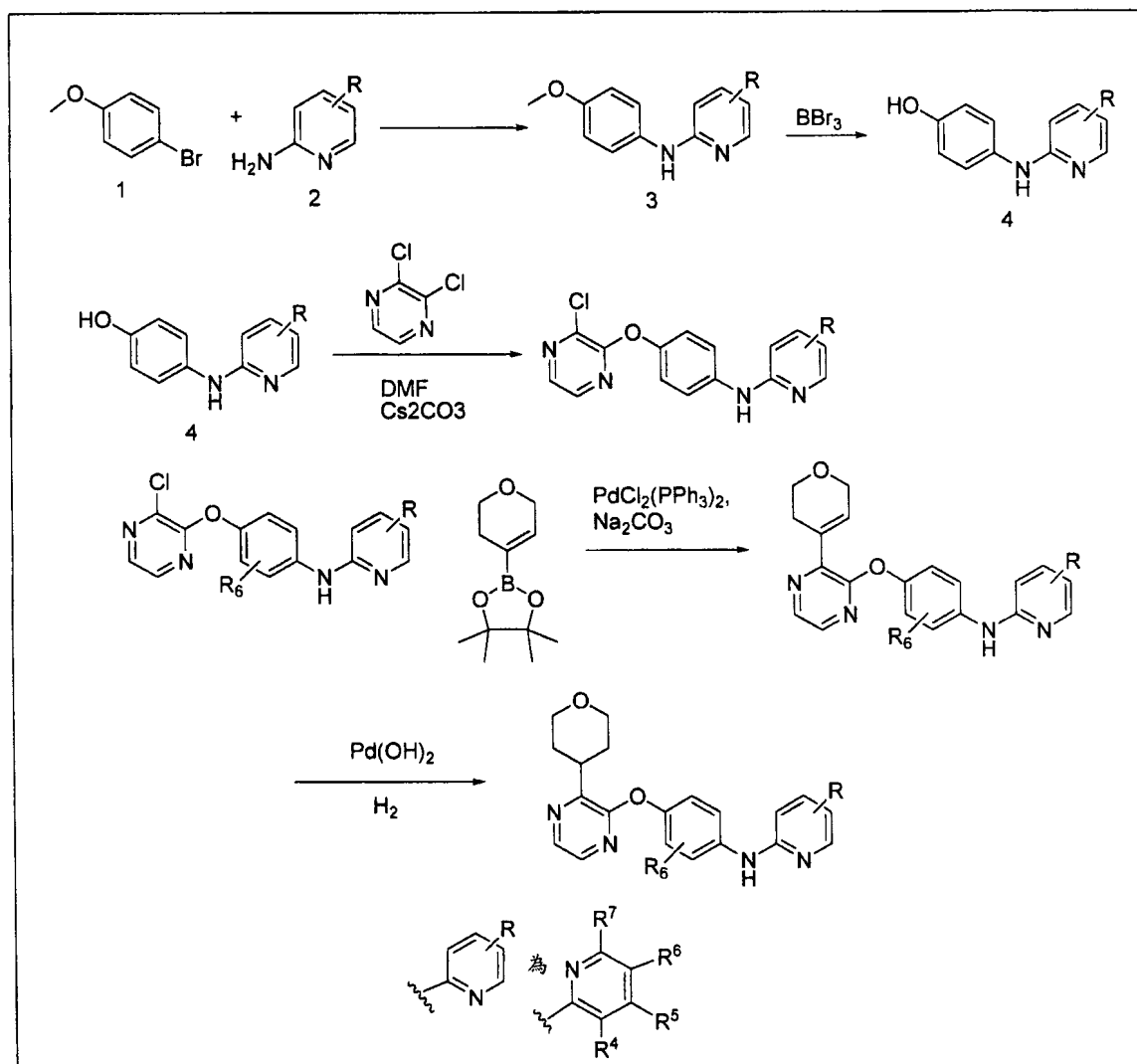


步驟 5. N-(4-(3-(環氧己烷-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

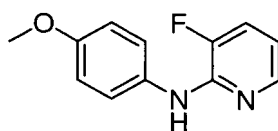
將 2-氟基-3-(環氧己烷-4-基)吡啶(0.061 克, 0.31 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚(0.18 克, 0.94 毫莫耳)及碳酸鉀(0.31 克, 0.94 毫莫耳)在 NMP(0.75 毫升)中混合。將反應混合物放置在氬大氣下, 並於 120°C 下攪拌 17 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 以水稀釋, 且以 EtOAc 萃取(2x)。將合併之有機層以 1M 氫氧化鈉水溶液洗滌, 以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鎂脫

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N-(4-(3-(環氧己烷-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 362.2 (M+1). IC50 (uM) 0.026。

圖式 31

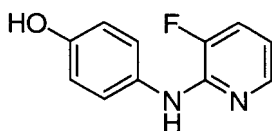


實例 246：3-氟-N-(4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



步驟 1. 3-氟-N-(4-甲氧苯基)吡啶-2-胺

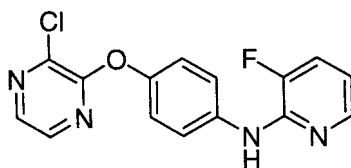
將 4-溴基甲苯醚 (1.0 克, 0.0053 莫耳)、2-胺基-3-氟基吡啶 (0.9 克, 0.0080 莫耳) 及第三-丁氧化鈉 (1.017 克, 0.01 莫耳) 在 20 毫升甲苯中之溶液藉由氮滌氣 15 分鐘。然後, 添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75 毫克, 0.10 毫莫耳) 與二-第三-丁基 (2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦) (0.112 克, 0.260 毫莫耳), 並使混合物進一步脫氣 15 分鐘。將反應混合物加熱至 100°C , 歷經 3.0 小時。於冷卻至室溫後, 將反應混合物以水稀釋, 且藉由醋酸乙酯 (20 x 3 毫升) 萃取。使合併之醋酸乙酯層經過矽藻土過濾, 及以醋酸乙酯洗滌。使濾液以硫酸鈉脫水乾燥, 並濃縮。使粗產物藉管柱層析純化 (矽膠: 100-200 網目, 溶劑: 15% 醋酸乙酯: 己烷), 獲得所要之產物。MS (ESI, 正離子) m/z : 219.19 ($M+1$)。



步驟 2. 4-(3-氟基吡啶-2-基胺基)酚

使 3-氟-N-(4-甲氧苯基)吡啶-2-胺 (0.50 克, 0.002 莫耳) 在 DCM (20 毫升) 中之溶液冷卻至 -40°C , 並在氮氣下, 於其中逐滴添加三溴化硼 (1.14 克, 0.0045 莫耳), 歷經 30 分鐘。將反應混合物在 -40°C 下攪拌 1 小時, 然後於室溫下另外 2 小時。使反應混合物在 0°C 下冷卻, 且添加飽和碳酸氫鈉。於攪拌 30 分鐘後, 將反應物以醋酸乙酯 (20 x 3 毫升) 萃取。使合併之

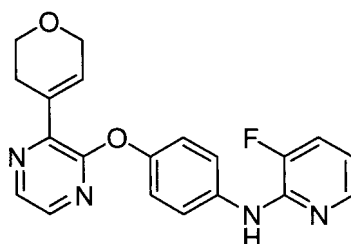
有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，獲得所要之產物，將其直接使用於下一步驟。MS (ESI, 正離子) m/z : 205.19 (M+1)。



步驟 3. N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-3-氟基吡啶-2-胺

於 4-(3-氟基吡啶-2-基胺基)酚 (1.0 克，0.048 莫耳) 與 2,3-二氯吡啶 (1.01 克，0.006 莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之溶液內，添加碳酸鉀 (1.32 克，0.0096 莫耳)。將反應混合物加熱至 100°C 過夜。在冷卻至室溫後，使反應混合物於高真空下濃縮，並以水稀釋，獲得沉澱物。在攪拌 1 小時後，藉過濾收集固體，以水與醚洗滌，乾燥，而得所要之產物，為黃褐色固體。

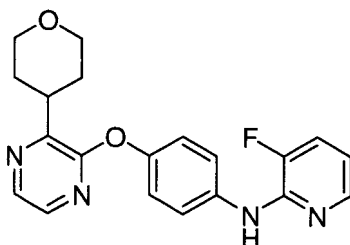
MS (ESI, 正離子) m/z : 317.05 (M+1)。



步驟 4. N-(4-(3-(3,6-二氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-3-氟基吡啶-2-胺

於玻璃微波小玻璃瓶中，添加 DME (2.378 毫升) 與水 (0.594 毫升) 中之 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)-3-氟基吡啶-2-胺 (0.2824 克，0.892 毫莫耳)、2-(3,6-二氫-2H-嘧啶-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓 (0.281 克，1.337 毫莫耳)、反式-二氯雙(三苯膦)鈀 (II) (0.050 克，0.071 毫莫耳) 及碳酸鈉 (0.473 克，4.46 毫莫耳)。將反應混合物攪拌，並在 Discover® 型微波反應器 (CEM, Matthews, NC) 中，於 100°C 下加熱 20 分鐘 (60 瓦特，

Powermax 特徵性功能開啟，爬升時間5分鐘)。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，且層析，以提供 N-(4-(3-(3,6-二氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-3-氟基吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z: 365.0 (M+1). IC50 (uM) 0.0217。



步驟 5. 3-氟-N-(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於圓底燒瓶中，添加醋酸乙酯中之 N-(4-(3-(3,6-二氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-3-氟基吡啶-2-胺 (0.1433 克，0.393 毫莫耳)。添加氫氧化鈣 (0.028 克，0.039 毫莫耳)。將反應物放置在 40 psi 壓力下。使反應混合物經過矽藻土過濾。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，並層析，以提供 3-氟-N-(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z: 367.1 (M+1). IC50 (uM) 0.01772。

表 XIa: 實例 247 至 248 係表列於下文：

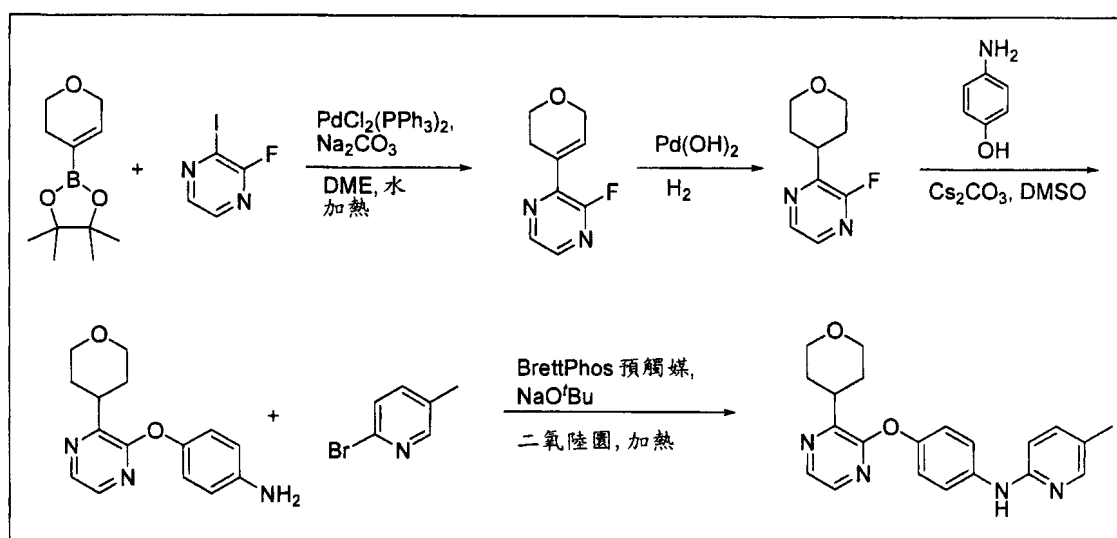
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
247		3,5-二氟-N-(4-(3-(四氫-2H-嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	349.1	0.006435

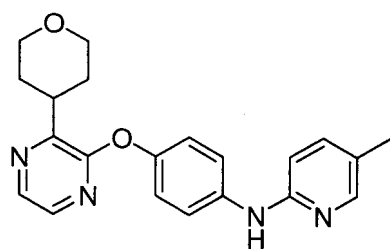
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
248		N-(2-氟基-4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	367.1	0.02963

表 XIb：實例 247 至 248 之製備係表列於下文：

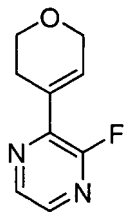
實例編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之條件或試劑
247	31			
248	31			

圖式 32



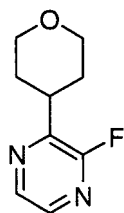


實例 249：5-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-嘓喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡咩-2-胺



步驟 1. 2-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)-3-氟基吡咩

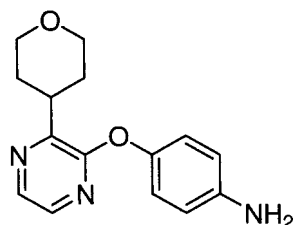
於玻璃微波小玻瓶中，添加 DME (19.63 毫升) 與水 (4.91 毫升) 中之 2-氟基-3-碘基吡咩 (1.6485 克，7.36 毫莫耳)、2-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園 (2.319 克，11.04 毫莫耳)、反式-二氯雙(三苯膦)鈀(II) (0.413 克，0.589 毫莫耳) 及碳酸鈉 (3.90 克，36.8 毫莫耳)，在 80°C 下攪拌過夜。將反應混合物以水稀釋，並以二氯甲烷萃取。將有機萃液以水、飽和 NaCl 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，且層析，以提供 2-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)-3-氟基吡咩。MS (ESI, 正離子) m/z: 181.1。



步驟 2. 2-氟基-3-(四氫-2H-嘓喃-4-基)吡咩

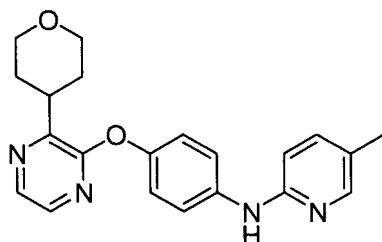
於圓底燒瓶中，添加 EtOAc (21.75 毫升) 中之 2-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)-3-氟基吡咩 (1.1754 克，6.52 毫莫耳) 與氫氧化鈉/碳

(0.458 克，0.652 毫莫耳)。將反應混合物以氫沖洗，然後放置在真空下三次。接著，將氫氣瓶連接至反應物。於攪拌過夜後，使反應混合物經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮，獲得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 183.1。



步驟 3. 4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺

於圓底燒瓶中，添加 DMSO (20.39 毫升) 中之 2-氟基-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶 (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)，在 110°C 下攪拌。將反應混合物以水稀釋，並以二氯甲烷萃取。將有機萃液以水、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，且濃縮。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，且層析，以提供 4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 272.1。

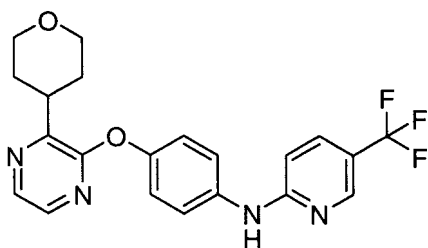
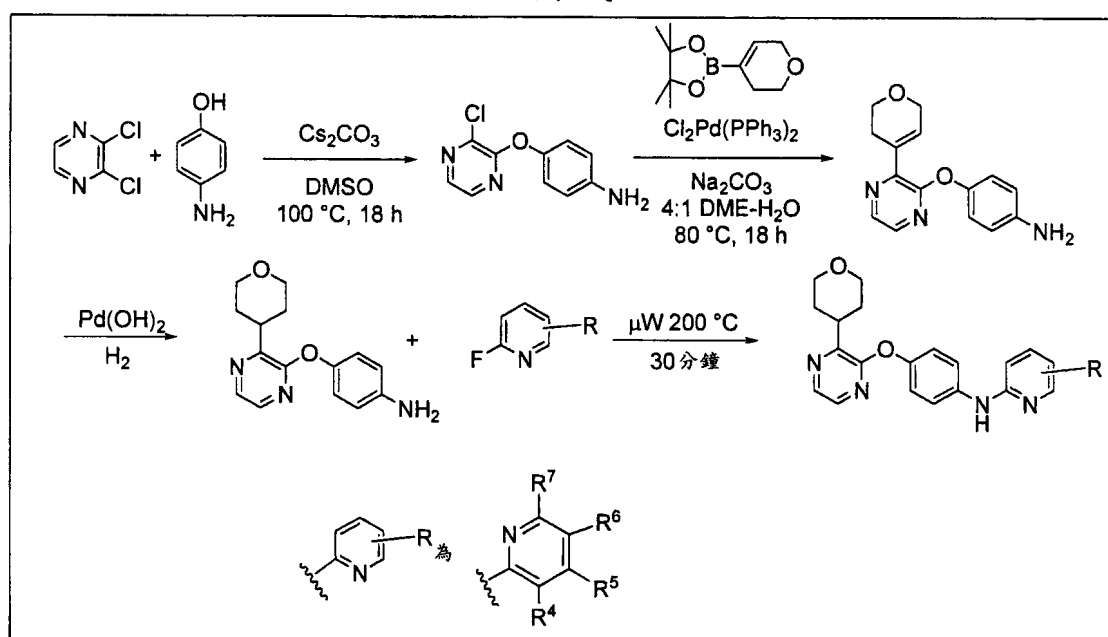


步驟 4. 5-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

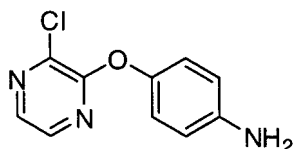
於玻璃微波反應容器中，添加 4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺 (0.251 克，0.925 毫莫耳)、2-溴基-5-甲基吡啶 (0.133 克，0.7708 毫莫耳)、BrettPHOS 預觸媒 (0.012 克，0.015 毫莫耳) 及第三-丁醇鈉 (0.185 克，1.927 毫莫耳)。將燒瓶放置在

真空下，然後以氫沖洗。添加二氧陸園(2.57 毫升)，並將反應物加熱至 90°C，攪拌過夜。使粗產物吸附至矽膠充填柱上，且層析，以提供 5-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z: 363.1. IC50 (uM) 0.000178。

圖式 33



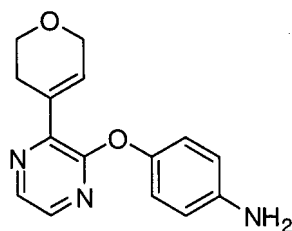
實例 250: N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



步驟 1. 4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯胺

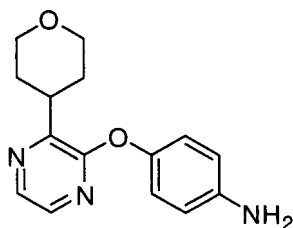
將二甲亞砜(70 毫升)中之 2,3-二氯吡啶(2.67 毫升, 25.6 毫莫耳)、4-胺基酚(2.29 克, 21 毫莫耳)及碳酸鉍(8.21 克, 25.2 毫

莫耳)，於氫氣下，在 100°C 下攪拌 18 小時。將已冷卻之反應混合物倒入水 (100 毫升) 中，造成磚紅色固體之沉澱作用。於攪拌 10 分鐘後，過濾褐色漿液，獲得 4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯胺 (3.67 克，79% 產率) 之相對純收取產物，為磚紅色固體。[M+1] = 222.1。



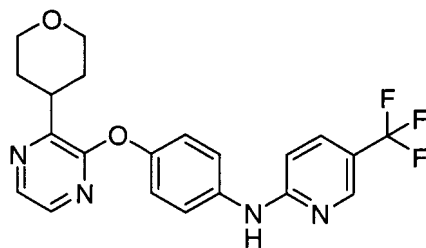
步驟 2. 4-(3-(3,6-二氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺

於密封管中，放置 4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯胺 (1 克，4.51 毫莫耳)、2-(3,6-二氫-2H-嘧喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園 (1.42 克，6.77 毫莫耳)、二氯雙(三苯膦)鈹 (II) (0.25 克，0.36 毫莫耳)、碳酸鈉 (2.39 克，22.5 毫莫耳) 及 18 毫升 4:1 DME-水。使混合物脫氣 5 分鐘後，將反應物於 80°C 下攪拌 18 小時。將已冷卻之反應物以 CH₂Cl₂ 稀釋，並以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌；將水層以 CH₂Cl₂ 逆萃取 (1x)。將有機萃液合併，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。急驟式管柱層析 (10% 至 50% EtOAc (10% MeOH)/ 己烷)，獲得 4-(3-(3,6-二氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺 (1.09 克，90% 產率)，為淡黃色固體。[M+1] = 270.1。



步驟 3. 4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺

於 4-(3-(3,6-二氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺 (1.09 克，4.0 毫莫耳) 在乙醇 (40 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 NEW (0.284 克，0.405 毫莫耳)，並在室溫下氫化 (雙壁氣瓶壓力) 4 小時。使反應混合物經由矽藻土墊過濾，且使濾液於真空中濃縮，及經由急驟式管柱層析法層析 (20% 至 80% EtOAc/ 己烷)，獲得 4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺 (0.648 克，59% 產率)，為白色固體。[M+1] = 272.0。



步驟 4. N-(4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

將 4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯胺 (0.1 克，0.37 毫莫耳) 與 2-氟基-5-(三氟甲基)吡啶 (0.073 毫升，0.44 毫莫耳) 在密封管中合併，且於微波合成器中，在 180°C 下，於不含溶劑下照射 30 分鐘，接著在 200°C 下 30 分鐘。使已冷卻之反應混合物經由急驟式管柱層析法直接層析 (15% 至 50% EtOAc/ 己烷)，獲得 N-(4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (0.105 克，68.4% 產率)，為白色非晶質固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 417.0. IC₅₀ (uM) 0.064。

表 XIIa：實例 251 至 252 係表列於下文：

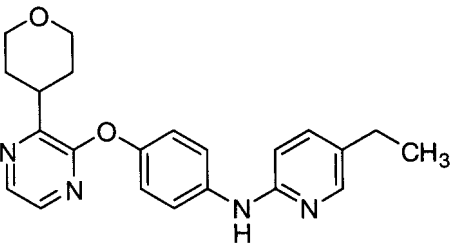
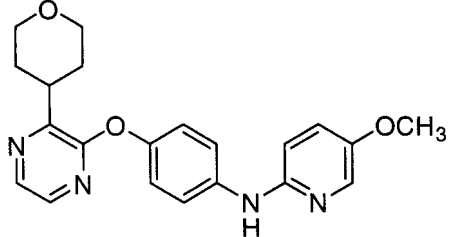
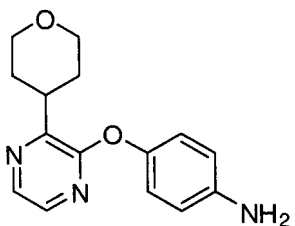
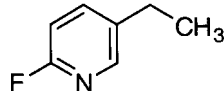
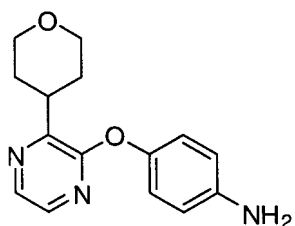
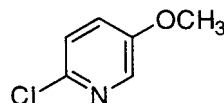
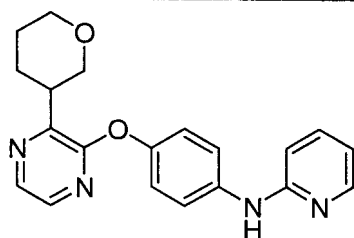
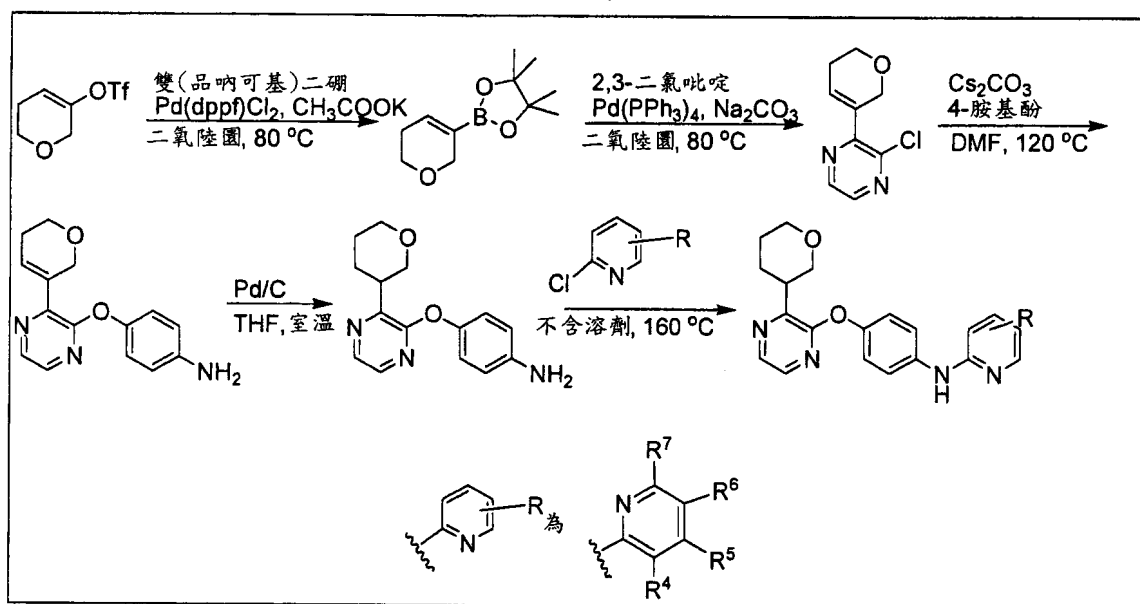
實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
251		5-乙基-N-(4-(3-(四 氫-2H-吡喃-4-基)吡 啶-2-基氧基)苯基) 吡啶-2-胺	377.1	0.003
252		5-甲氧基-N-(4-(3-(四 氫-2H-吡喃-4-基) 吡啶-2-基氧基)苯 基)吡啶-2-胺	379.1	0.002

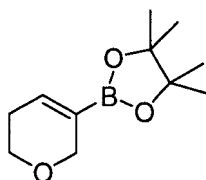
表 XIIb：實例 251 至 252 之製備係表列於下文：

實例 編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之 條件或試劑
251	33			
252	33			

圖式 34



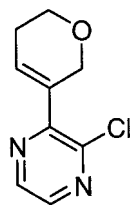
實例 253：N-(4-(3-(四氫-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



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

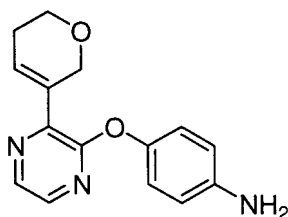
於氬大氣下，將三氟甲烷磺酸 5,6-二氫-2H-吡喃-3-基酯 (1.83 克，7.88 毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍園) (2.20 克，8.67 毫莫耳)、與二氯甲烷之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵] 二氯化鈮(ii)複合物 (0.193 克，0.236 毫莫耳) 及醋酸鉀 (1.48 毫升，23.65 毫莫耳) 在二氧陸園 (30 毫升) 中混合。將反應混合物在 80°C 下攪拌 17 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以 EtOAc 萃取。分離有機層，以飽

和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，且於真空中濃縮。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 2. 2-氯基-3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)吡啶

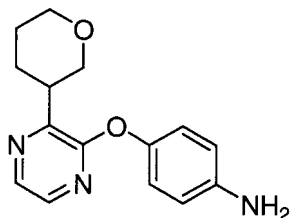
於氬大氣下，將碳酸鈉(6.48 毫升，12.95 毫莫耳，2.0M，在水中)添加至2,3-二氯吡啶(1.28 毫升，8.63 毫莫耳)、2-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園(0.91 克，4.32 毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0.50 克，0.43 毫莫耳)在二氧陸園(16 毫升)中之經攪拌混合物內。將反應混合物在80℃下攪拌16小時，然後冷卻至室溫，並以EtOAc稀釋。將混合物以水洗滌，以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得2-氯基-3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)吡啶。MS (ESI,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



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

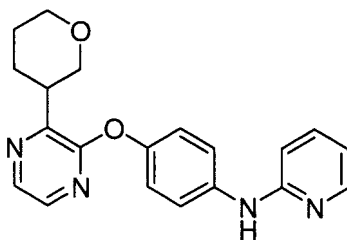
於微波管件中，將2-氯基-3-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)吡啶(0.13 克，0.68 毫莫耳)、4-胺基酚(0.15 克，1.35 毫莫耳)及碳酸鉍(0.44 克，1.35 毫莫耳)在DMF(2 毫升)中混合。將管件密封，

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。將所形成之沉澱物過濾，及以水洗滌，獲得 4-(3-(5,6-二氫-2H-呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 270.1 (M+1)。



步驟 4. 4-(3-(四氫-2H-呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯胺

將鈀 (10 毫克，0.0094 毫莫耳，10 重量%，在活性碳上) 添加至 4-(3-(5,6-二氫-2H-呋喃-3-基)吡啶-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。將反應混合物置於氮大氣 (氣瓶) 下，並在室溫下攪拌 23 小時。使反應混合物經過矽藻土過濾，且使濾液於真空中濃縮，獲得 4-(3-(四氫-2H-呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 272.1 (M+1)。

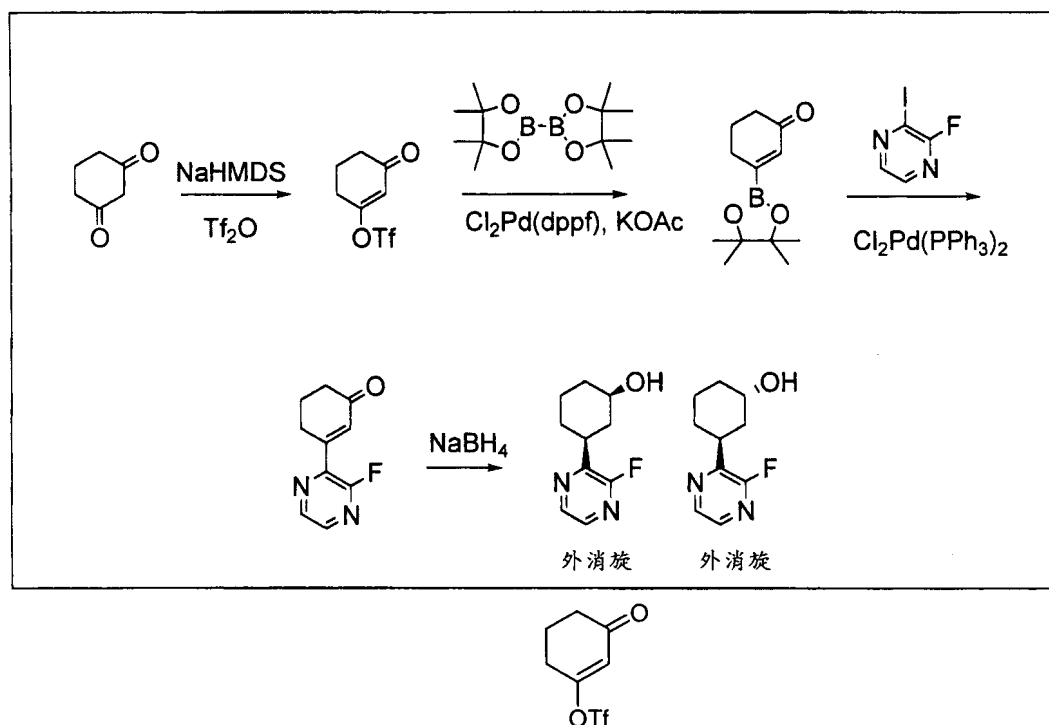


步驟 5. N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於微波管件中，將 4-(3-(四氫-2H-呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯胺 (0.10 克，0.38 毫莫耳) 與 2-氯吡啶 (0.072 毫升，0.76 毫莫耳) 在不含溶劑下混合在一起。將管件密封，並於 120°C 下攪拌 45 分鐘，然後溫熱至 160°C，且攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以飽和碳酸氫鈉稀釋，及以 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-吡喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 349.1 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.021。

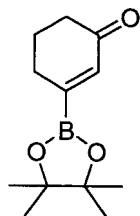
圖式 35a



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 THF 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。在減壓下移除溶劑，並以 EtOAc (2 x 400 毫升) 萃取殘留水層。將合併之有機層以鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。在減壓下過濾及濃縮，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-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)環己-2-烯酮

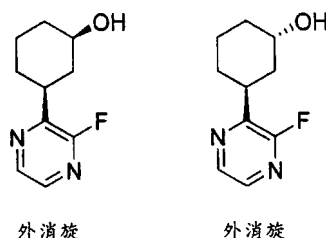
使三氟甲烷磺酸3-酮基環己-1-烯酯(9克，36.9毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍圈)(10.30克，40.5毫莫耳)及醋酸鉀(7.23克，73.7毫莫耳)懸浮於100毫升二氧陸圈中。使氫起泡經過反應混合物，歷經5分鐘，並添加二氣1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵鈹(ii)(2.107克，2.58毫莫耳)。將混合物在80°C下攪拌3小時，冷卻至室溫，且於減壓下濃縮。添加水(300毫升)，並以EtOAc(3 x 200毫升)萃取混合物。將合併之有機層藉由鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。在減壓下過濾及濃縮，接著於矽膠上急驟式層析(0%至20% EtOAc在己烷中)，獲得3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-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-1,3,2-二氧硼伍圈-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)鉀(ii)(0.431克，0.614毫莫耳)。將所形成之混合物在80℃下攪拌16小時，使反應物冷卻至室溫，且添加水(200 毫升)。使所形成之混合物於減壓下濃縮，及以EtOAc (3 x 200 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。在減壓下過濾及濃縮，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)。

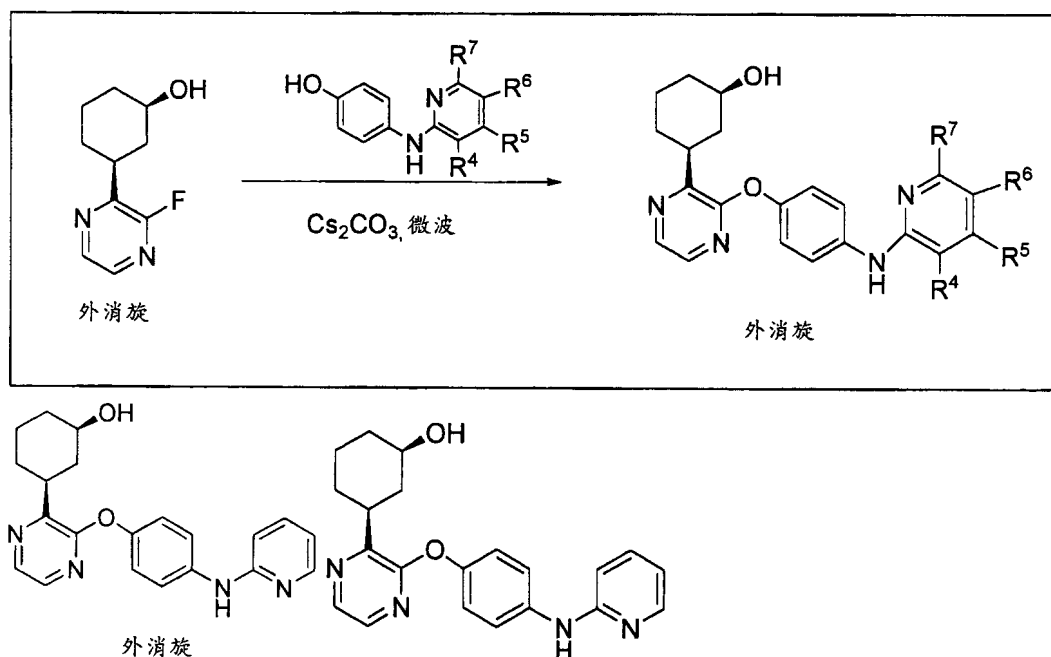


步驟4. (外消旋)-順式-3-(3-氟基吡啶-2-基)環己醇與(外消旋)-反式-3-(3-氟基吡啶-2-基)環己醇

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。在添加完成後，將反應混合物於室溫下攪拌30分鐘。然後，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。在減壓下過濾及濃縮，接著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)。

圖式 35b

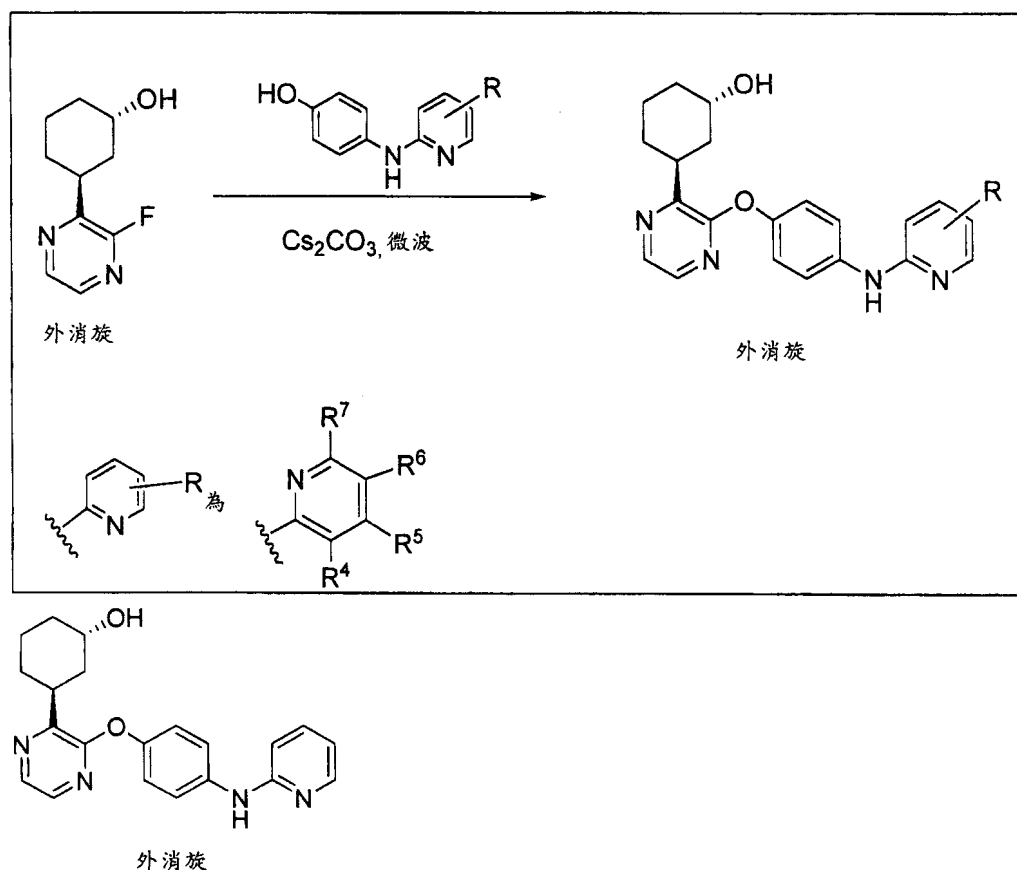


實例 254. (外消旋)-順式-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇

將根據圖式 35a 所製成之(外消旋)-順式-3-(3-氟基吡啶-2-基)環己醇(48 毫克, 0.245 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚(91 毫克, 0.489 毫莫耳)及碳酸鉀(159 毫克, 0.489 毫莫耳)在 NMP (2 毫升)中之混合物, 於 BiotageTM 微波反應器中, 在 150°C 下加熱 0.5 小時。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, 並以 CH₂Cl₂ (3 x 20 毫升)萃取水層。使合併之有機層脫水乾燥(MgSO₄), 在減壓下濃縮, 且使所形成之褐色油藉逆相 HPLC 純化 (Gilson Gemini-NX 10u C18 110A, 100 x 50.0 毫米, 10% 至 95% H₂O/MeCN, 0.1% TFA)。將含有產物之溶離份合併, 藉由添加固體 Na₂CO₃ 中和, 及以 CH₂Cl₂ (3 x 20 毫升)萃取。使合併之有機層脫水乾燥(MgSO₄),

並於減壓下濃縮，以釋出(外消旋)-順式-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇，為淡黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 363.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.02837。

圖式 36

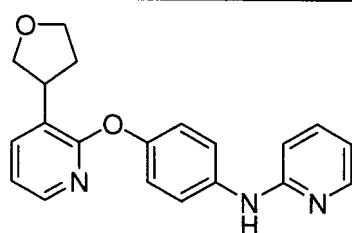
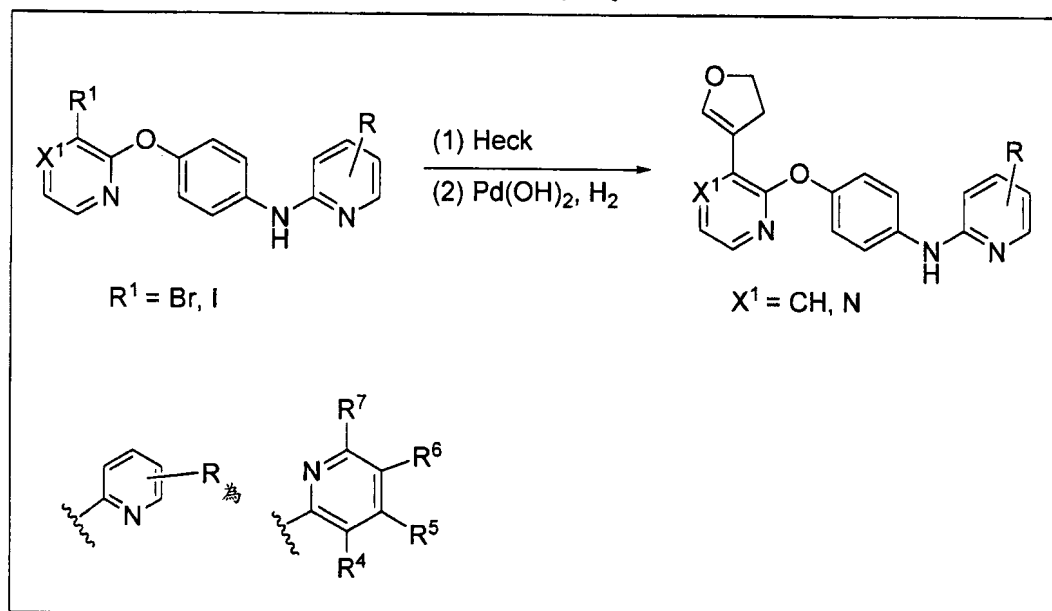


實例 255. (外消旋)-反式-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇

將如根據圖式 35a 所製成之(外消旋)-反式-3-(3-氟基吡啶-2-基)環己醇(35 毫克，0.178 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚(66.4 毫克，0.357 毫莫耳)及碳酸鉀(116 毫克，0.357 毫莫耳)在 NMP (1 毫升)中之混合物，於 Biotage™ 微波反應器中，在 150℃ 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，並以 CH₂Cl₂ (3 x 20 毫升)萃取水層。使合併之有機層脫水乾燥(MgSO₄)，在減壓下濃縮，並

使所形成之褐色油藉逆相 HPLC 純化 (Gilson Gemini-NX 10u C18 110A, 100 x 50.0 毫米, 10% 至 95% H₂O/MeCN, 0.1% TFA)。將含有產物之溶離份合併, 藉由添加固體 Na₂CO₃ 中和, 且以 CH₂Cl₂ (3 x 20 毫升) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (MgSO₄), 並於減壓下濃縮, 以釋出 (外消旋)-反式-3-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇, 為黃褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 363.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.01049。

圖式 37



實例 256: N-(4-(3-(四氫呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

將含有 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 (0.603 克, 1.762 毫莫耳) 與雙(三-第三-丁基膦)鉀 (0) (0.094 克, 0.184 毫莫耳) 之 20 毫升微波容器於氬大氣下加蓋。於容器中, 添加 DMF (3 毫升)、2,5-二氫呋喃 (0.700 毫升, 9.26 毫莫耳) 及 N-甲

基二環己基胺(1.000 毫升，4.71 毫莫耳)。將容器於 80°C 下加熱 8 小時。以 THF (10 毫升) 稀釋反應混合物，並過濾。在氬大氣下，於混合物中，添加氫氧化鈮，20 重量 % pd (乾重為基準) 於碳上，經潤濕，degussa 型 e101 ne/w (0.221 克，0.315 毫莫耳)。將混合物抽氣 / 以氬 (氣瓶，3x) 滌氣，並於室溫下攪拌 7 小時。經過注射濾器過濾反應物，且使濾液蒸發至矽膠上，及藉急驟式層析 (Isco，(80 克)) 純化，以 MeOH 中之 2M NH₃ : CH₂Cl₂ (0:1 → 3:97) 溶離，獲得 256 毫克淡橘色焦油。使此物質溶於 MeOH 中，並藉由逆相 HPLC 進一步純化 (Gilson; Gemini-NX 10 μ C18 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。使殘留物溶於 MeOH 中，且裝填至 SCX 2 藥筒上，以 MeOH，接著以 MeOH 中之 2M NH₃ 溶離，獲得白色結晶性固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 334.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.01027。

表 XIIIa：實例 257 至 263 係表列於下文：

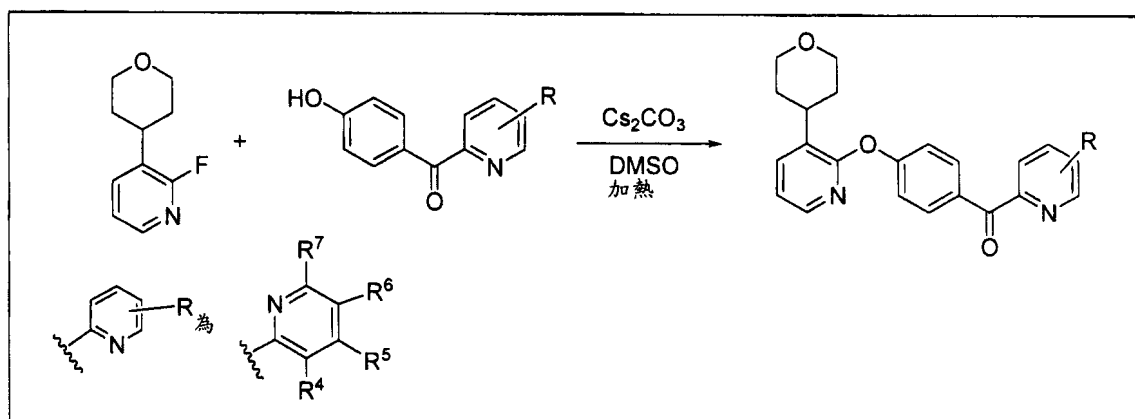
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC ₅₀ (uM)
257		N-(4-(3-(2,3-二氫呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	332	0.06603
258		N-(4-(3-(四氫呋喃-3-基)嘧啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	335	0.01785

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
259		N-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽	265	1.274
260		((1R,3R)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊基)甲醇	362	0.01122
261		((1S,3R)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊基)甲醇	362	0.01269
262		((1R,3S)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊基)甲醇	362	0.01486
263		((1S,3S)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊基)甲醇	362	0.01263

表 XIIIb：實例 257 至 263 之製備係表列於下文：

實例 編號	圖式	起始物質 1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
257	37			$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Bu_4NCl , NaOAc , DMF, RT 2.5 d
258	37			藉逆相 HPLC 純化； 自由鹼化
259	37		上述反應之副產物	藉逆相 HPLC 純化
260	37			藉由對掌性分離而純化； 任意指定之絕對立體化學
261	37			藉由對掌性分離而純化； 任意指定之絕對立體化學
262	37			藉由對掌性分離而純化； 任意指定之絕對立體化學
263	37			藉由對掌性分離而純化； 任意指定之絕對立體化學

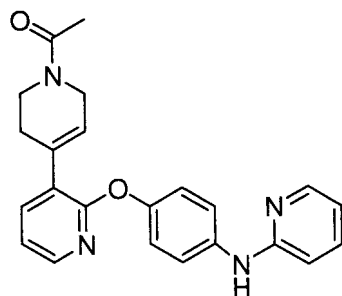
圖式 38



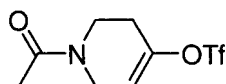


於玻璃微波反應容器中，裝填 N-甲基-2-四氫吡咯酮 (7.36 毫升) 中之 2-氟基-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶 (0.4000 克，2.207 毫莫耳)、(4-羥苯基)(吡啶-2-基)甲酮 (0.660 克，3.31 毫莫耳) 及碳酸鉍 (2.158 克，6.62 毫莫耳)。將反應混合物攪拌，並在 Biotage 引發器微波反應器中於 180°C 下加熱 30 分鐘。將反應混合物以水稀釋，並以二氯甲烷萃取。將有機萃液以水、飽和 NaCl 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉層析純化，而得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 361.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.5561。

圖式 39

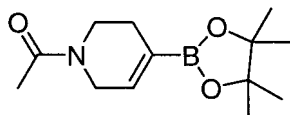


實例 265. 1-(4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮



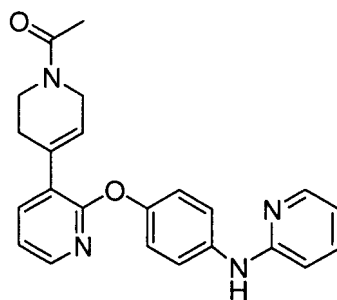
步驟 1. 三氟甲烷磺酸 1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基酯

使二異丙基胺(18.0 毫升, 128 毫莫耳)溶於 50 毫升 THF 中, 並冷卻至 -78°C 。逐滴添加己烷中之丁基鋰 2.5M (51.0 毫升, 128 毫莫耳)。10 分鐘後, 將 1-乙醯基六氫吡啶-4-酮(15.0 克, 106 毫莫耳)添加於 60 毫升 THF 中, 並激烈攪拌。30 分鐘後, 將正-苯基三氟甲烷磺醯亞胺(41.8 克, 117 毫莫耳)逐滴添加於 120 毫升 THF 中。將反應混合物於 -78°C 下攪拌 1 小時, 然後, 使其慢慢溫熱至室溫, 歷經 16 小時。藉由飽和 NaHCO_3 使反應混合物淬滅, 接著以 EtOAc 與 5% 檸檬酸萃取。將有機層以 1N NaOH (2x)、水 (2x) 及鹽水洗滌, 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(0% 至 60% EtOAc/己烷), 獲得三氟甲烷磺酸 1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基酯, 為黃色油。



步驟 2. 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮

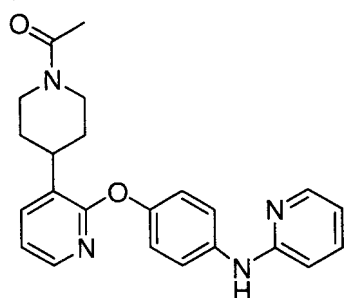
使三氟甲烷磺酸 1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基酯 (6.77 克，24.8 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼 (6.92 克，27.3 毫莫耳)、醋酸鉀 (2.93 克，49.6 毫莫耳) 及與二氯甲烷之 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯化鈹(ii)複合物 (1.01 克，1.24 毫莫耳) 溶於二氧陸圜 (83 毫升) 中。將混合物以氮滌氣，接著加熱至 80 °C。16 小時後，使反應混合物冷卻至室溫，以 150 毫升 EtOAc 稀釋，並以 50 毫升水與 50 毫升鹽水洗滌，然後以 MgSO_4 脫水乾燥。在減壓下過濾與濃縮，接著於矽膠上急驟式層析 (0% 至 90% EtOAc/ 己烷)，獲得 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮，為橘色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 252.1 (M+1)。



步驟 3. 1-(4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮

使 N-(4-(3-溴基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺鹽酸鹽 (0.388 克，1.14 毫莫耳)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮 (0.30 克，1.2 毫莫耳)、醋酸鉀 (0.60 克，10.2 毫莫耳) 及 Amphos (0.063 克，0.090 毫莫耳) 溶於 12 毫升乙腈與水之 3:1 混合物中。將混合物以氮滌氣，並加熱至 90°C，歷經 15 小時。以水稀釋反應混合物，且以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機物質以 30 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 (10 至 100% EtOAc/ 己烷，然後為 EtOAc 中之 5% MeOH)，獲得 1-(4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮，為黃褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 387.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.002698。

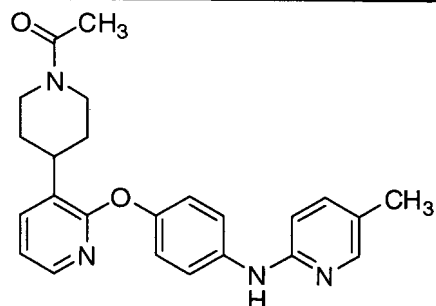
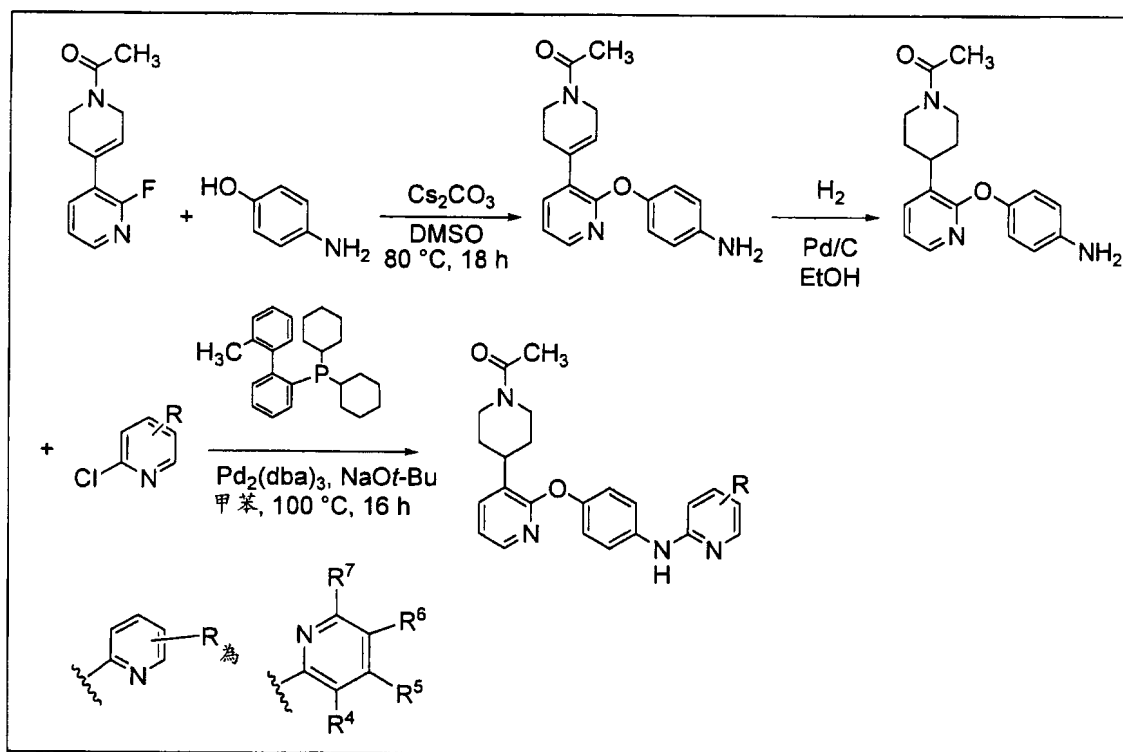


實例 266. 1-(4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

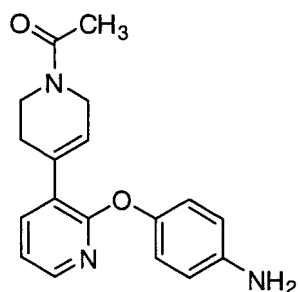
於壓力反應器中，使 1-(4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮 (0.15 克，0.39 毫莫耳)、冰醋酸 (0.090 毫升，1.5 毫莫耳) 及氫氧化鈣，20 重量 % pd (乾重為基準) 於經潤濕之碳上 (0.055 克，0.078 毫莫耳) 懸浮於 THF (7.8 毫升) 中。使混合物於 50 psi 下氫化 16 小時。使反應混合物經過矽藻土過濾，並於濾液中，添加氫氧化鈣，20 重量 % pd (乾重為基準) 於經潤濕之碳上 (0.055 克，0.078 毫莫耳)。使混合物於 50 psi 下再氫化 24 小時。使混合物經過矽藻土過濾，且以 THF 洗滌。於減壓下移除溶劑，並使殘留物溶於 DCM 中，及以固體 Na₂CO₃ 處理。使粗製物質經過 Redi-Sep 預填充矽膠管柱 (40 克) 層析，以 10% 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-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮，為白色固體。

MS (ESI, 正離子) m/z : 389.1 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.002844。

圖式 40



實例 267: 1-(4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

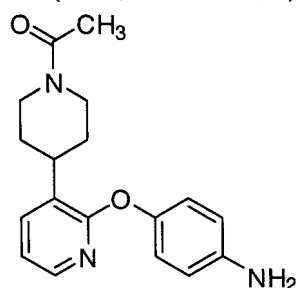


步驟 1. 1-(4-(2-(4-氨基苯氧基)吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮

乙酮

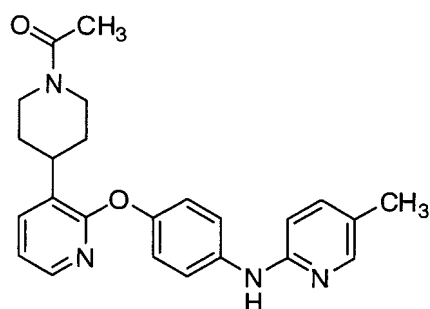
於 1-(4-(2-氟基吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮 (1.68

克，7.63 毫莫耳) 在二甲亞砜(25 毫升) 中之溶液內，在氬氣下，添加碳酸鉍(2.73 克，8.39 毫莫耳)，接著為 4-胺基酚(0.874 克，8.01 毫莫耳)。將反應物在 80°C 下攪拌 18 小時。將已冷卻之反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以水洗滌；將水層以 EtOAc 逆萃取(1x)。合併有機層，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。急驟式管柱層析(20% 至 50% EtOAc/ 己烷)，獲得 1-(4-(2-(4-胺基苯氧基)-吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮，為黃褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 310.0 (M+1)。



步驟 2. 1-(4-(2-(4-胺基苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

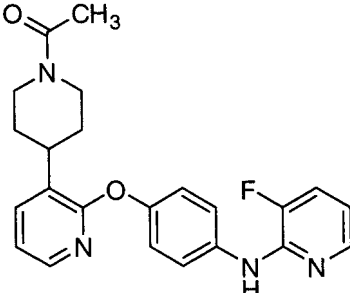
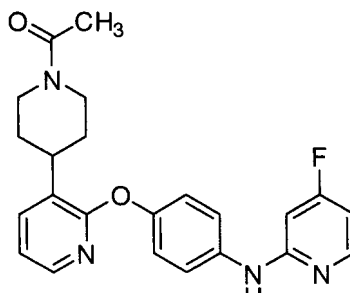
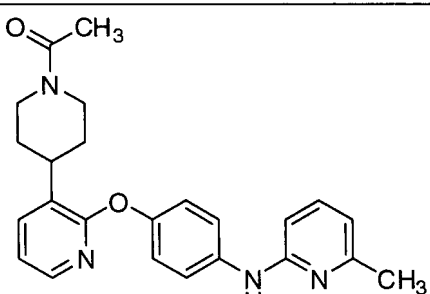
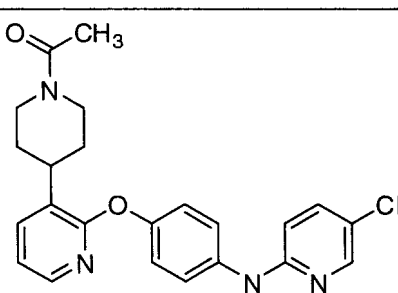
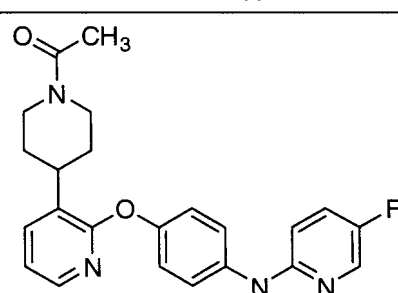
於 1-(4-(2-(4-胺基苯氧基)吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(0.98 克，3.17 毫莫耳)在乙醇(16 毫升)中之溶液內，添加鉀 10 重量%/碳(0.1 克，0.094 毫莫耳)，並在室溫下氬化(雙壁氣瓶)18 小時。使反應混合物經由矽藻土墊過濾，且使濾液在真空中濃縮，及經由急驟式管柱層析法層析(20% 至 80% EtOAc/ 己烷)，獲得 1-(4-(2-(4-胺基苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮，為淡黃褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 312.0 (M+1)。



步驟 3. 1-(4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

於密封管中，添加 1-(4-(2-(4-胺基苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 (0.11 克，0.37 毫莫耳)、2-氯基-5-甲基吡啶 (0.043 克，0.33 毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹 (0) (0.019 克，0.02 毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2'-甲基聯苯 (0.012 克，0.034 毫莫耳)、第三-丁醇鈉 (0.097 克，1.01 毫莫耳) 及甲苯 (1.6 毫升)。使混合物脫氣 5 分鐘後，將反應物在 100°C 下攪拌 16 小時。將已冷卻之反應物以 CH₂Cl₂ 稀釋，並以水洗滌。使有機層脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。急驟式管柱層析 (20% 至 80% EtOAc (10% MeOH)/ 己烷)，獲得粗製收取之所要產物。經由逆相 HPLC 進一步純化，獲得 1-(4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮，為白色非晶質固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 403.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.002844。

表 XIVA：實例 268 至 273 係表列於下文：

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
268		1-(4-(2-(4-(3-氟基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	407.1	0.012
269		1-(4-(2-(4-(4-氟基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	407.1	0.021
270		1-(4-(2-(4-(6-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	403.0	0.11
271		1-(4-(2-(4-(5-氯基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	423.8	0.001
272		1-(4-(2-(4-(5-氟基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	407.1	0.005

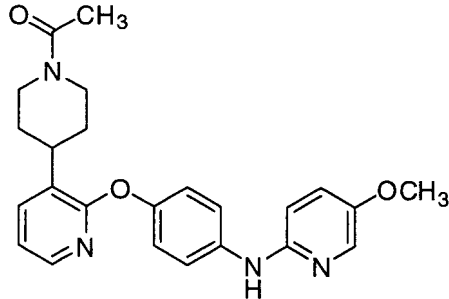
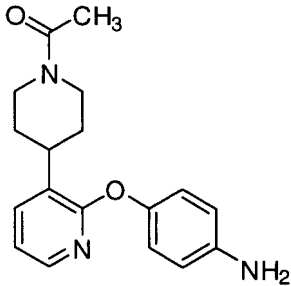
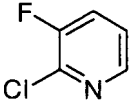
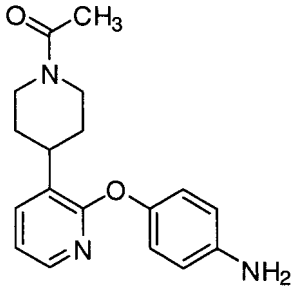
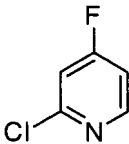
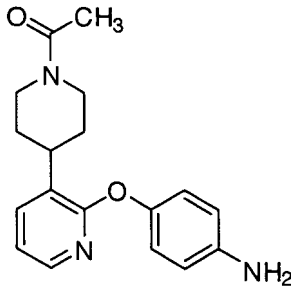
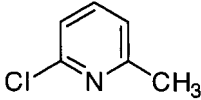
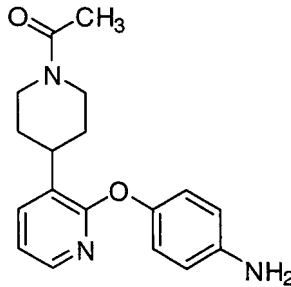
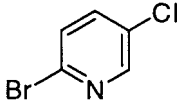
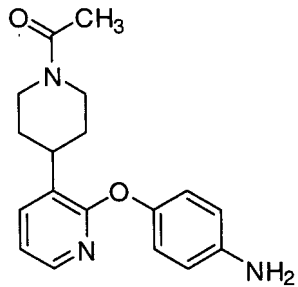
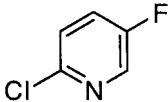
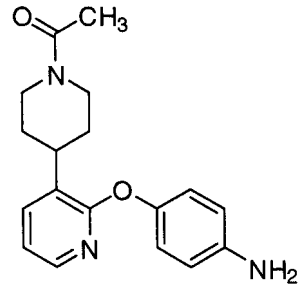
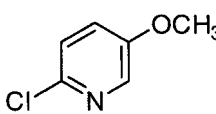
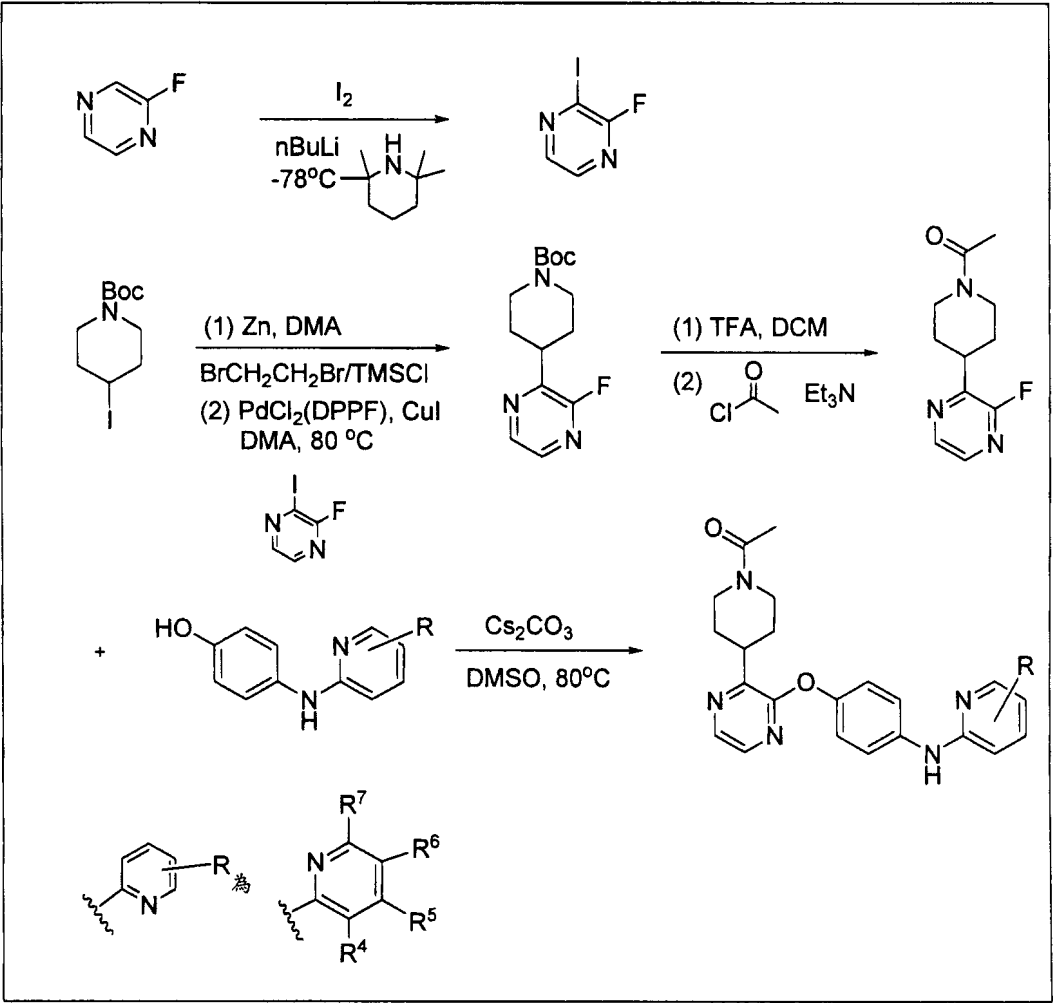
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
273		1-(4-(2-(4-(5-甲氧基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	419.0	0.002

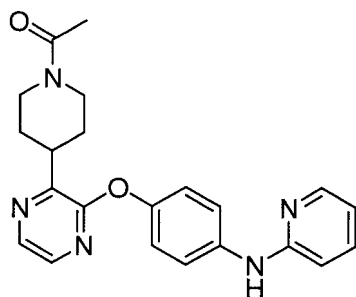
表 XIVb：實例 268 至 273 之製備係表列於下文：

實例編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之條件或試劑
268	40			
269	40			
270	40			
271	40			

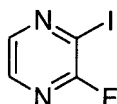
實例 編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之 條件或試劑
272	40			
273	40			

圖式 41



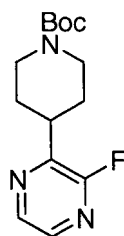


實例 274. 1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡嘰-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟 1. 2-氟基-3-碘基吡嘰

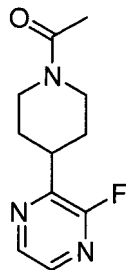
將丁基鋰溶液 (2.5M, 在己烷中, 881 毫升, 2.01 莫耳) 與 1.5 升無水 THF 加入經火焰乾燥過之 5.0 升圓底燒瓶中。使燒瓶冷卻至 -50°C , 並逐滴添加 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶 (312.0 毫升, 2.20 莫耳)。使反應混合物溫熱至 0°C , 無需移除冷浴, 且在該溫度下保持 20 分鐘。然後, 使反應物冷卻至 -78°C , 並逐滴添加 150 毫升 THF 中之 2-氟基吡嘰 (180 克, 1.84 莫耳)。使混合物在 -78°C 下保持 5 分鐘。逐滴添加 500 毫升 THF 中之碘 (464 克, 1.84 莫耳), 且使反應混合物在 -78°C 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, 並添加亞硫酸氫鈉水溶液, 以除去微量未反應之碘。然後, 使溶劑蒸發, 且將殘留物以水稀釋, 及調整至 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

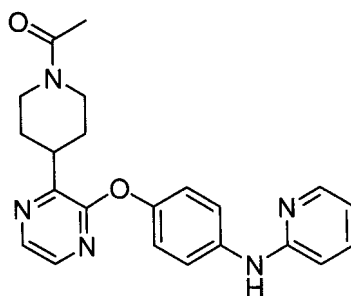
於經烘箱乾燥過之 25 毫升圓底燒瓶中，裝填無水 DMA (1 毫升)、鋅粉 (0.430 克，6.58 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌，同時，慢慢添加氯基三甲基矽烷 (0.07 毫升，0.553 毫莫耳) 與 1,2-二溴乙烷 (0.05 毫升，0.580 毫莫耳) 之混合物。使所形成之漿液熟成 15 分鐘。將 n-boc-4-碘-六氫吡啶 (1.65 克，5.30 毫莫耳) 在 DMA (2.6 毫升) 中之溶液慢慢添加至上述混合物中。鋅漿液係以放熱方式反應，並逐漸添加碘化物。於攪拌 30 分鐘後，使所形成之乳白色溶液冷卻至室溫，且直接使用在下一步驟中。於烘箱乾燥過之燒瓶中，裝填 2-氟基-3-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。將得自前一步驟之碘化(1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基)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，接著加熱至 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，並將水層以 EtOAc 逆萃取 (2x)。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在己烷中之梯度液分離，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)。



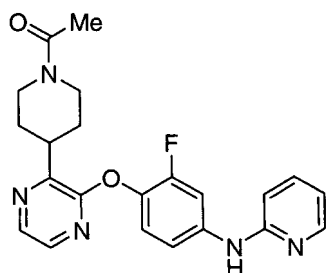
步驟3. 1-(4-(3-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮。在已溶於DCM (5毫升)中之4-(3-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.658克，2.34毫莫耳)內，逐滴添加三氟醋酸99% (1.39毫升，18.7毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。蒸發溶劑，並於殘留物中，添加DCM，接著蒸發。重複此方法兩次。使殘留物再溶於DCM中，且以固體NaHCO₃處理。將混合物攪拌1小時，過濾，及濃縮。將橘色油直接使用於下列步驟中。

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)，接著為氯化乙醯(0.134毫升，1.89毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後於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(Na₂SO₄)，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)。

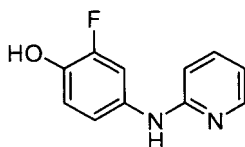


步驟 4. 1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡嘧啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

將 4-(吡啶-2-基胺基)酚 (47 毫克, 0.25 毫莫耳)、1-(4-(3-氟基吡嘧啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 (56 毫克, 0.25 毫莫耳) 及碳酸鉀 (123 毫克, 0.376 毫莫耳) 在 DMSO (0.85 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 (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 3% MeOH 溶離, 以提供 1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡嘧啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮, 為灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 389.9 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.003589。

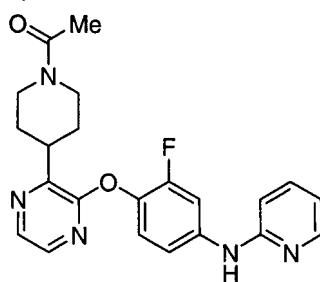


實例 275: 1-(4-(3-(2-氟基-4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡嘧啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟 1. 2-氟基-4-(吡啶-2-基胺基)酚

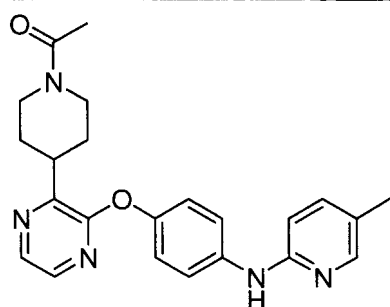
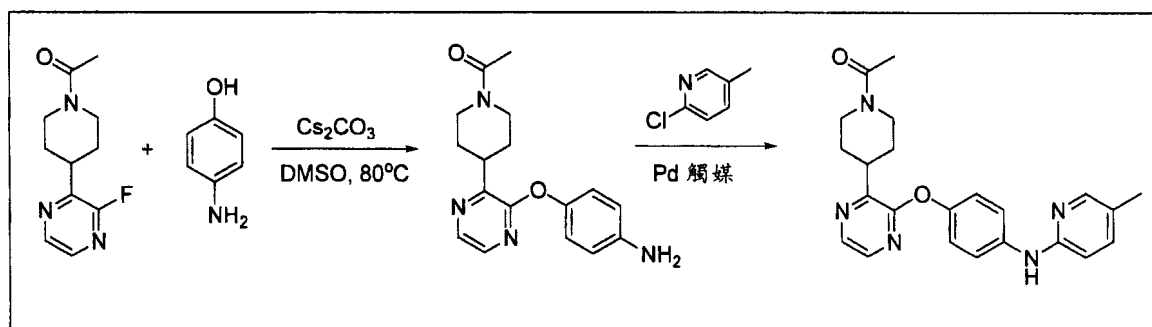
於 4-胺基-2-氟基酚 (0.983 克, 7.73 毫莫耳) 中, 添加 NMP (3 毫升) 與 2-氟基吡啶 (0.670 毫升, 7.78 毫莫耳)。將反應混合物加熱至 120°C, 歷經 12.5 小時, 並使溫度增加至 150°C。9 小時後, 以 EtOAc 稀釋反應混合物, 且將有機相以飽和 NaHCO₃ (1x)、鹽水 (1x) 洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。於矽膠上藉急驟式管柱層析純化 (10% 至 70% EtOAc 在己烷中), 獲得 2-氟基-4-(吡啶-2-基胺基)酚, 為淡黃色油。MS (ESI, 正離子) m/z: 205.2 (M+1)。



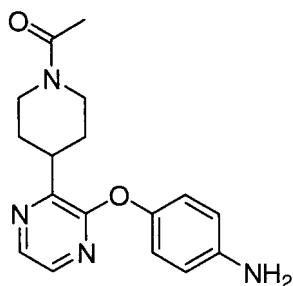
步驟 2. 1-(4-(3-(2-氟基-4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

於碳酸鉍 (1.11 克, 3.41 毫莫耳)、1-(4-(3-氯基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 (0.336 克, 1.40 毫莫耳) 及 2-氟基-4-(吡啶-2-基胺基)酚 (0.547 克, 2.68 毫莫耳) 之混合物中, 添加 NMP (3 毫升)。使反應混合物脫氣, 並加熱至 120°C, 歷經 1.5 小時。以 EtOAc 稀釋反應混合物, 且將有機相以水 (2x)、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 (40% 至 100% EtOAc 在己烷中), 獲得 1-(4-(3-(2-氟基-4-(吡啶-2-基胺基)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: 408.2 (M+1). IC₅₀ (uM)

圖式 42



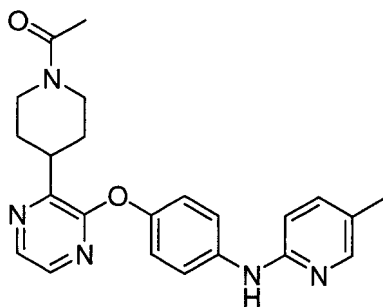
實例 276：1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟 1. 1-(4-(3-(4-胺基苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

將 1-(4-(3-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 (0.153 克，0.685 毫莫耳)、4-胺基酚 (0.079 克，0.720 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.246 克，0.754 毫莫耳) 及 1-甲基-2-四氫吡咯酮 (0.685 毫升，0.685 毫莫耳) 在密封管中合併，且在 80°C 下加熱 20 小時。將已冷卻之反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以水洗滌；以 EtOAc 逆萃取 (1x) 水層。合併有機層，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。ISCO 純化 (20% 至 80% EtOAc/ 己烷)，獲得 1-(4-(3-(4-胺基

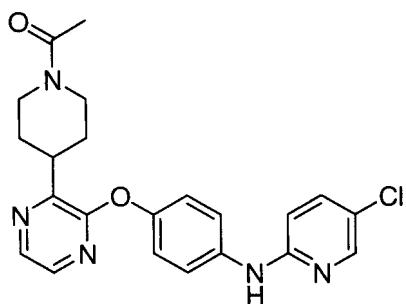
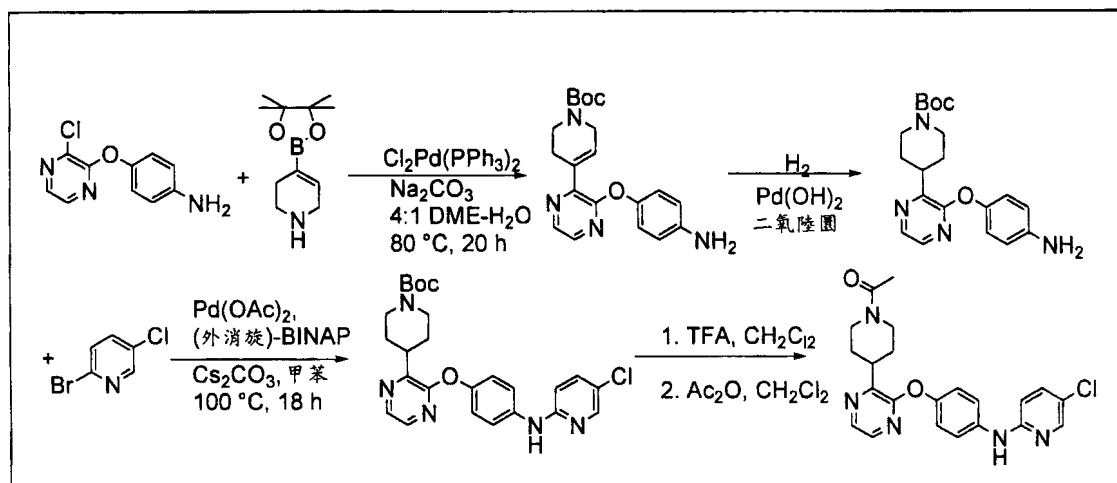
苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮，為淡褐色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 313.0 (M+1)。



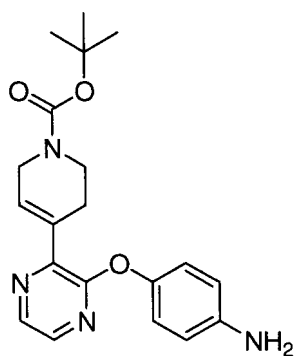
步驟 2. 1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

於密封管中，添加 2-氯基-5-甲基吡啶 (0.055 克，0.431 毫莫耳)、1-(4-(3-(4-氨基苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 (0.148 克，0.474 毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹 (0) (0.024 克，0.026 毫莫耳)、2-(二環己基膦基)-2'-甲基聯苯 (0.016 克，0.043 毫莫耳)、第三-丁醇鈉 (0.124 克，1.293 毫莫耳) 及甲苯 (2.16 毫升，0.431 毫莫耳)。使混合物脫氣 5 分鐘後，將反應物在 100°C 下攪拌 18 小時。將已冷卻之反應物以 CH_2Cl_2 稀釋，並以水洗滌。使有機層脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。ISCO 純化 (20% 至 80% EtOAc (10% MeOH)/ 己烷)，接著為逆相 HPLC (Shimadzu)，獲得 1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮，為白色非晶質固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 404.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.00004。

圖式 43



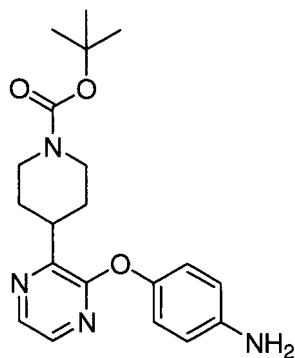
實例 277：1-(4-(3-(4-(5-氯基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六
氫吡啶-1-基)乙酮



步驟 1. 4-(3-(4-氨基苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸
第三-丁酯

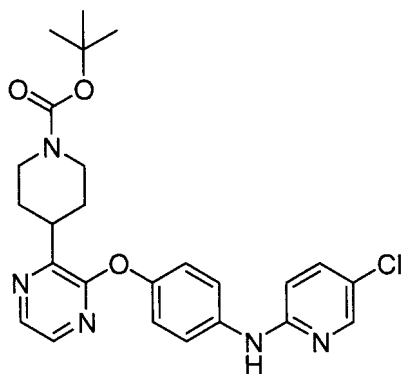
於密封 150 毫升燒瓶中，放置 4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯胺
(2 克，9 毫莫耳)(參閱實例 215 步驟 1)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-
二氧硼伍圈-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯(4.19 克，
13.5 毫莫耳)、反式-二氯雙-(三苯膦)鉀(II) (0.5 克，0.72 毫莫

耳)、碳酸鈉(4.78 克, 45.1 毫莫耳)及 30 毫升 4:1 DME-水。使混合物脫氣 5 分鐘後, 將反應物在 80°C 下攪拌 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 (2x)。合併有機萃液, 脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及在真空中濃縮。急驟式管柱層析 (20% 至 60% EtOAc/ 己烷), 獲得 4-(3-(4-胺基苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯, 為乳黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 369.0 (M+1)。



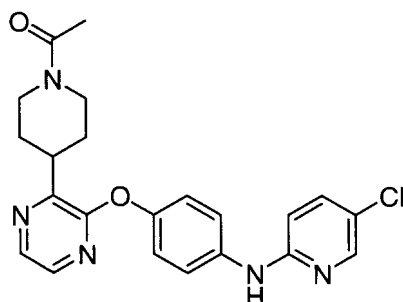
步驟 2. 4-(3-(4-胺基苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

於 4-(3-(4-胺基苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯 (2.87 克, 7.79 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (39 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 NEW (0.27 克, 0.39 毫莫耳), 並在室溫下氫化 (雙壁氣瓶) 1 天。經由矽藻土墊過濾反應物, 且使濾液在真空中濃縮, 及經由急驟式管柱層析法層析 (20% 至 60% EtOAc/ 己烷), 以提供 4-(3-(4-胺基苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯, 為乳黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 393.0 [M+1+Na]。



步驟 3. 4-(3-(4-(5-氯基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

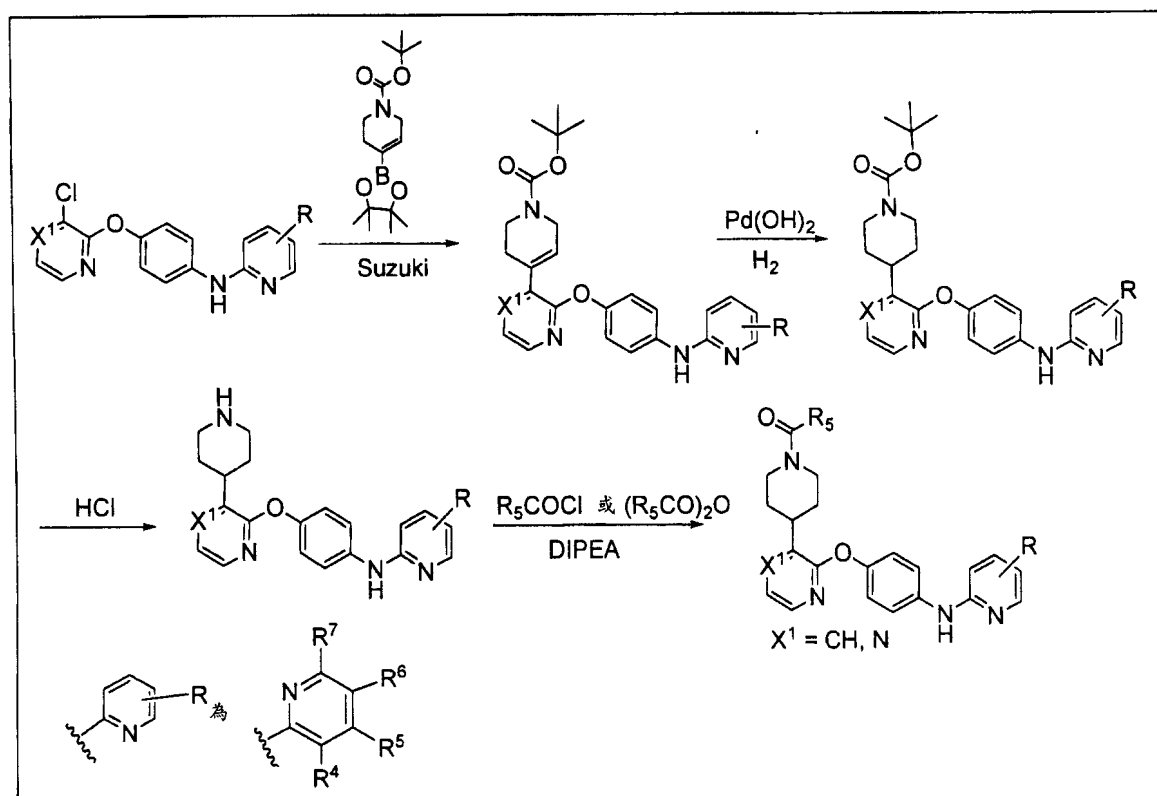
於密封管中，添加 4-(3-(4-(5-氯基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.31 克，0.84 毫莫耳)、2-溴基-5-氯吡啶 (0.17 克，0.92 毫莫耳)、醋酸鈹 (II) (0.019 克，0.084 毫莫耳)、(外消旋)-BINAP (0.073 克，0.12 毫莫耳)、碳酸銨 (0.49 克，1.51 毫莫耳) 及甲苯 (4 毫升)。使混合物脫氣 5 分鐘後，將反應物在 100 °C 下攪拌 18 小時。將已冷卻之反應物以 CH_2Cl_2 稀釋，並以水洗滌；將水層以 CH_2Cl_2 逆萃取 (1x)。合併有機萃液，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。急驟式管柱層析 (10% 至 40% EtOAc (10% MeOH)/ 己烷)，提供 4-(3-(4-(5-氯基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為黃色泡沫物。MS (ESI, 正離子) m/z : 482.1 ($M+1$)。



步驟 4. 1-(4-(3-(4-(5-氯基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

於 4-(3-(4-(5-氯基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.14 克, 0.29 毫莫耳) 在二氯甲烷 (1 毫升) 中之溶液內, 添加三氟醋酸 (0.22 毫升, 2.9 毫莫耳), 並於室溫下攪拌 2 小時。在真空中濃縮反應物, 且使殘留物於 CH_2Cl_2 與飽和 NaHCO_3 水溶液之間作分液處理, 使有機層脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及在真空中濃縮, 獲得金黃色油。使粗製金黃色油在 CH_2Cl_2 中之溶液 (1 毫升) 冷卻至 0°C , 並添加醋酸酐 (0.041 毫升, 0.43 毫莫耳)。使反應物逐漸溫熱至室溫, 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。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 (20% 至 70% EtOAc /己烷), 提供粗製收取之所要產物。經由逆相 HPLC 進一步純化, 獲得 1-(4-(3-(4-(5-氯基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮, 為灰白色非晶質固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 424.9 ($M+1$). IC_{50} (μM) 0.001。

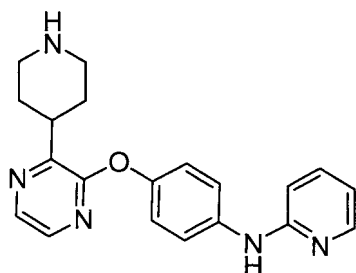
圖式 44



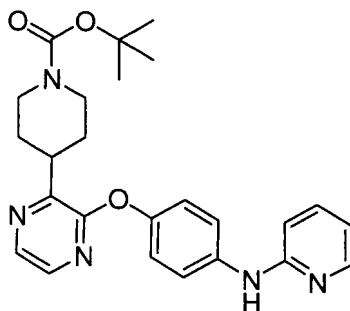
實例 278：4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯

於 N-(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 (4.891 克，16.37 毫莫耳)、醋酸鉀 (6.54 克，66.6 毫莫耳)、二氧陸園：水 (160 毫升，10:1) 及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯 (6.03 克，19.50 毫莫耳) 之經 N_2 滌氣溶液中，添加 A-Phos (1.5 克，2.118 毫莫耳)。將小玻瓶加蓋，並置於預熱之油浴 (120°C) 中，且攪拌 1.5 小時。使溶液冷卻至室溫，並倒入水中。將水溶液以 EtOAc (3 x 70 毫升) 萃取。

使合併之有機層在真空中濃縮，且吸附至矽膠充填柱上，及經過 Redi-Sep® 預填充矽膠管柱(120克)層析，以己烷中之0%至50% EtOAc 溶離，以提供4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯，為黃色泡沫物。MS (ESI, 正離子) m/z : 446.1 (M+1). IC50 (uM) 0.01298。



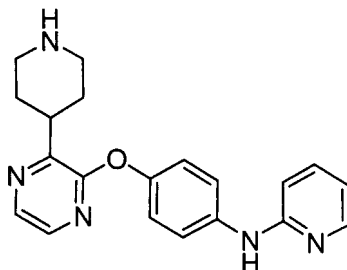
實例 279：N-(4-(3-(六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



步驟 1. 4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

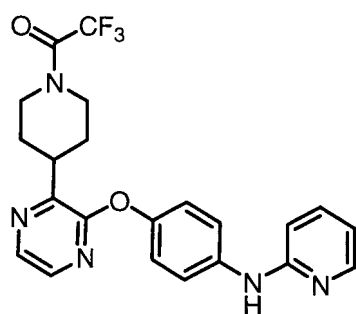
於含有4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯(10.0克，22.45毫莫耳)與 Pearlman 氏觸媒(4.1克，5.84毫莫耳)之經 N₂ 滌氣燒瓶中，添加 THF (350毫升)。使 H₂ 起泡經過此溶液，歷經4分鐘，然後，將溶液使用 H₂ 氣瓶加蓋。48小時後，LC-MS 顯示完全轉化。使溶液於矽藻土墊上過濾，並將矽藻土以 EtOAc (150毫升)洗滌。使濾液在真空中濃縮。使殘留物溶於 DCM (50毫升)中，並裝填至矽膠充填柱(800毫升玻料)上，且以己烷中之0%至50%

EtOAc 溶離，獲得 4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為淡黃色泡沫物。MS (ESI, 正離子) m/z : 448.1 (M+1)。



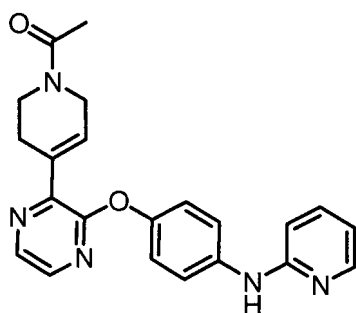
步驟 2. N-(4-(3-(六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

於 4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯 (5.2 克，11.67 毫莫耳) 與 DCM (100 毫升) 之溶液中，添加二氧陸園中之 4M HCl (12 毫升，48.0 毫莫耳)。4 小時後，添加另外 5 毫升在二氧陸園中之 4M HCl。再 16 小時後，沉澱物已依附至燒瓶壁，並傾析出透明攪拌之溶液。將沉澱物以另外 50 毫升 DCM 洗滌，且再一次傾析出溶液。將燒瓶於真空下放置 30 分鐘，獲得 N-(4-(3-(六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽，為吸濕性黃色固體。於 N-(4-(3-(六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽 (218 毫克，0.519 毫莫耳) 與 DCM (20 毫升) 之懸浮液中，添加飽和 NaHCO_3 (7 毫升)。使有機層經過 Redi-Sep® 預填充矽膠管柱 (4 克)，以 DCM 中之 15% MeOH 溶離，以提供 N-(4-(3-(六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺，為灰白色泡沫物。MS (ESI, 正離子) m/z : 348.2 (M+1). IC_{50} (uM) 0.2215。



實例 280：2,2,2-三氟-1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嗪-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

於 N-(4-(3-(六氫吡啶-4-基)吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽 (169 毫克，0.402 毫莫耳) 與 DCM (10 毫升) 之溶液中，添加 DIPEA (280 微升，1.608 毫莫耳)，接著為三氟醋酸酐 (50.0 微升，0.360 毫莫耳)。16 小時後，LC-MS 顯示 ~10% 起始物質仍然存在，添加更多三氟醋酸酐 (5 微升)。30 分鐘後，使溶液濃縮至 3 毫升之體積，並裝填至 Redi-Sep® 預填充矽膠管柱 (4 克) 上。將管柱堆疊在另一個 Redi-Sep® 預填充矽膠管柱 (4 克) 上方，且以己烷中之 0% 至 100% EtOAc 溶離，以提供 2,2,2-三氟-1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嗪-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮，為灰白色泡沫物。MS (ESI, 正離子) m/z: 444.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.001537。

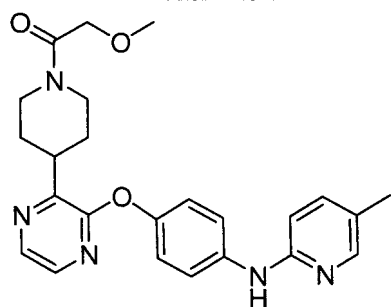
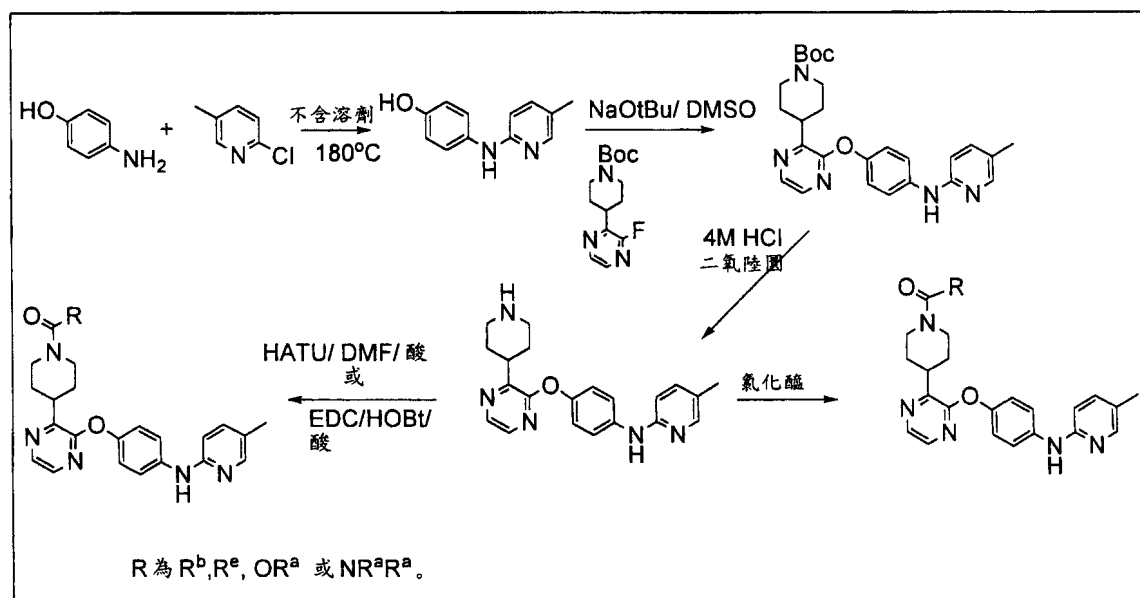


實例 281：1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嗪-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮

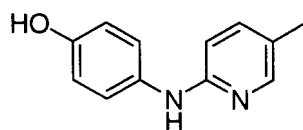
在實例 279 (步驟 1) 之再合成期間，不完全氫化作用會造

成一小部份之4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯(實例278)，經過實例279(步驟2)繼續進行，接著，將其以類似方式使用氯化乙醯處理。不純物係藉由SFC，使用MeOH(1%二乙胺)，自主要產物分離，獲得1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮，為白色固體。MS(ESI, 正離子)m/z: 388.1 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.00234。

圖式 45

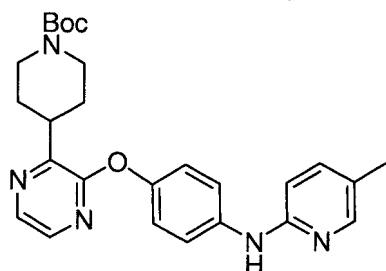


實例 282：2-甲氧基-1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1-基)乙酮



步驟 1. 4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)酚

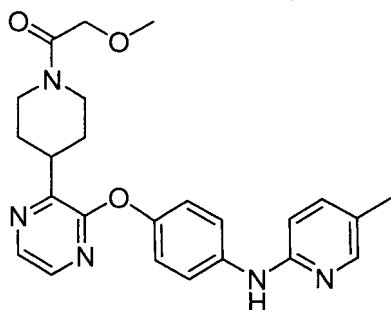
在 2 小時內，將 4-胺基酚 (2 克，18.33 毫莫耳) 與 2-氯基-5-甲基吡啶 (2.57 克，20.16 毫莫耳) 之混合物，於 180°C 下，在不含溶劑下加熱。使反應混合物冷卻，溶於 H₂O 中，以飽和 NaHCO₃ 中和，以 DCM 萃取 (3x)。使萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，濃縮，而得深紫色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 201.1 (M+1)。



步驟 2. 4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

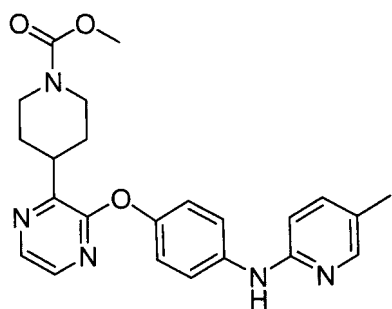
在 24 小時內，將 4-(3-氟基吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (9.55 毫升，3.73 毫莫耳)、4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)酚 (0.747 克，3.73 毫莫耳) 及第三-丁醇鈉 (1.07 克，11.20 毫莫耳) 在 DMSO (15 毫升) 中之混合物，於室溫下攪拌。添加水，並將反應混合物以醚萃取 (3x)，以 MgSO₄ 脫水乾燥，濃縮，及藉由 ISCO

純化 (0-60% EtOAc/ 己烷)，獲得淡褐色油。MS (ESI, 正離子) m/z: 462.2 (M+1)。



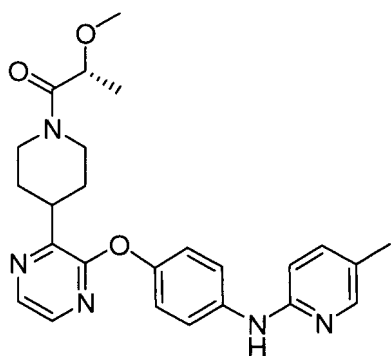
步驟 3. 2-甲氧基-1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

於 4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.220 克, 0.434 毫莫耳) 在 DCM (5 毫升) 中之溶液內, 添加二氧陸園中之 4M HCl (2 毫升)。在室溫下攪拌 2 小時後, 添加二異丙基乙胺 (0.525 毫升, 3.01 毫莫耳)、2-甲氧基醋酸 (0.077 毫升, 1.004 毫莫耳) 及 HATU (0.305 克, 0.803 毫莫耳), 並在 2 小時內, 將反應混合物於室溫下攪拌。添加水, 且將混合物以 DCM 萃取 (3x), 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 濃縮。使粗製物質藉逆相 HPLC 純化, 接著以飽和 NaHCO_3 中和, 以 DCM 萃取 (3x), 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 濃縮, 而得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 434.2 (M+1). IC_{50} (uM) 0.000058。



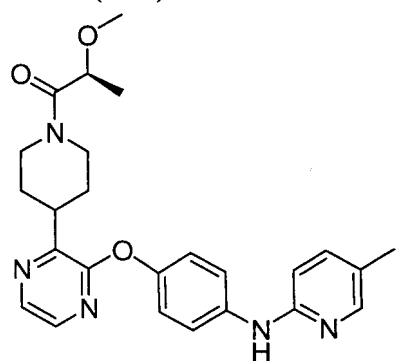
實例 283: 4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯

於 5-甲基-N-(4-(3-(六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 (0.278 克, 0.548 毫莫耳) (參閱實例 282 步驟 3) 與二異丙基乙胺 (0.502 毫升, 2.88 毫莫耳) 在 DCM (5 毫升) 中之經攪拌混合物內, 添加氯甲酸甲酯 (0.051 毫升, 0.658 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。使反應混合物藉由 ISCO 管柱純化 (40% EtOAc/己烷), 而得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 420.2 (M+1). IC_{50} (uM) 0.000107。



實例 284：(R)-2-甲氧基-1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮

將 5-甲基-N-(4-(3-(六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 (3.58 毫升, 0.394 毫莫耳) (參閱實例 282 步驟 3)、HOBT (0.015 克, 0.099 毫莫耳)、(R)-2-甲氧基丙酸 (0.049 克, 0.473 毫莫耳)、二異丙基乙胺 (0.364 毫升, 2.090 毫莫耳) 及 EDC (0.091 克, 0.473 毫莫耳) 在 DCM (5 毫升) 中之混合物, 於室溫下攪拌過夜。使反應混合物在真空中濃縮, 接著溶於 H_2O 中。藉過濾收集固體, 風乾, 及藉由 ISCO 管柱純化 (75% EtOAc/己烷), 而得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 448.2 ($M+1$). IC₅₀ (uM) 0.000452。

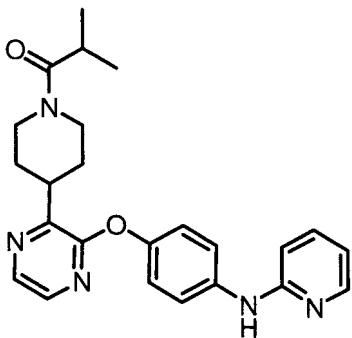
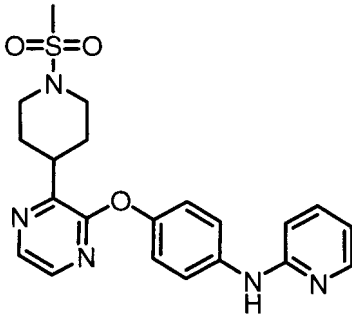
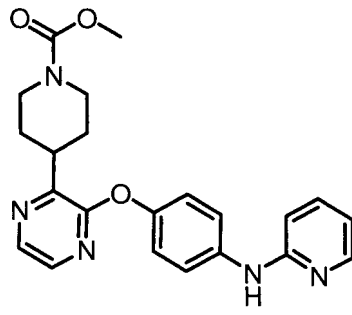


實例 285：(S)-2-甲氧基-1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮

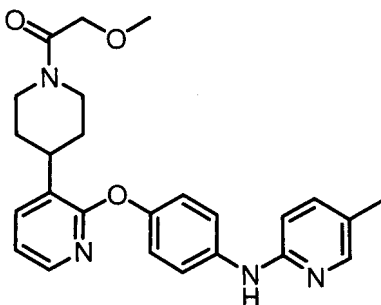
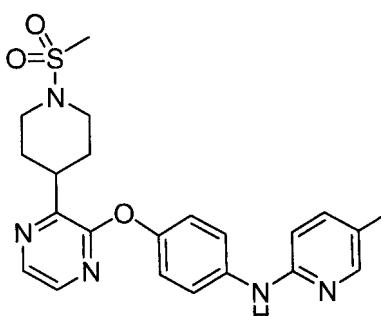
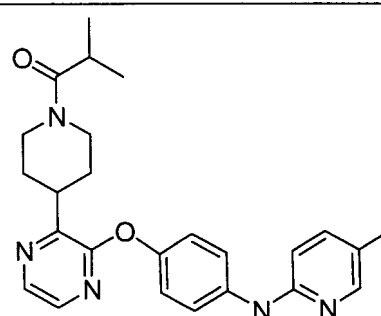
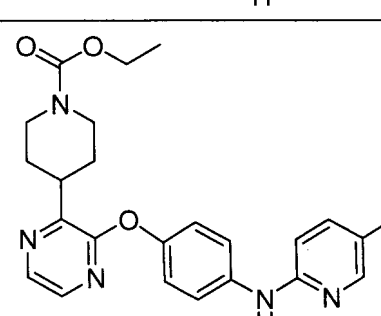
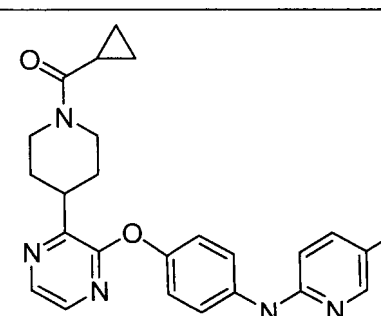
將 5-甲基-N-(4-(3-(六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺 (3.58 毫升, 0.394 毫莫耳) (參閱實例 282 步驟 3)、HOBT

(0.015 克，0.099 毫莫耳)、(S)-2-甲氧基丙酸(0.049 克，0.473 毫莫耳)、二異丙基乙胺(0.364 毫升，2.090 毫莫耳)及 EDC (0.091 克，0.473 毫莫耳)在 DCM (5 毫升)中之混合物，於室溫下攪拌過夜。使反應混合物濃縮，接著溶於 H₂O 中。藉過濾收集固體，風乾，及藉由 ISCO 管柱純化(75% EtOAc/己烷)，而得標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z: 448.2 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.000335。

表 XVa: 實例 286 至 299 係表列於下文：

實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC ₅₀ (uM)
286		2-甲基-1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嗪-2-基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮	418	0.002319
287		N-(4-(3-(1-(甲磺醯基)六氫吡啶-4-基)吡嗪-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	426	0.002298
288		4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡嗪-2-基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯	406	0.001134

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
289		4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯	459	0.002064
290		4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯	461	0.001148
291		5-甲基-N-(4-(3-(1-(甲磺醯基)六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺	439	0.000189
292		4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯	419	0.000502
293		2-甲基-1-(4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮	431	0.000098

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
294		2-甲氧基-1-(4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	433	0.000132
295		5-甲基-N-(4-(3-(1-(甲磺醯基)六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基酮基)苯基)吡啶-2-胺	439	0.000369
296		2-甲基-1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮	431	0.000055
297		4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸乙酯	433	0.000056
298		環丙基(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)甲酮	429	0.000171

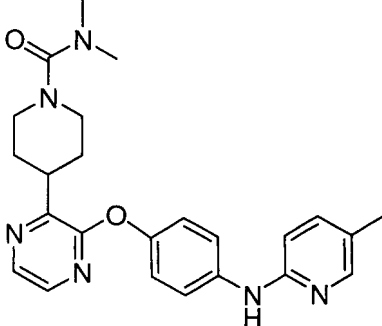
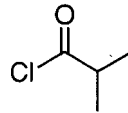
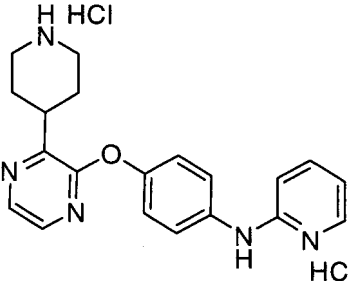
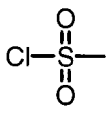
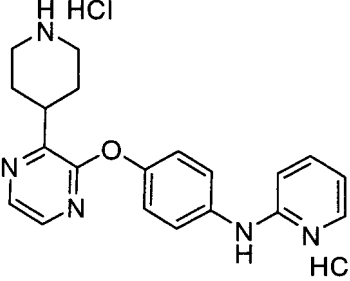
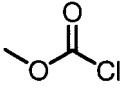
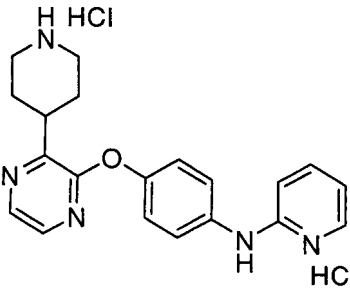
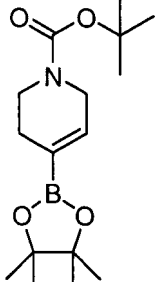
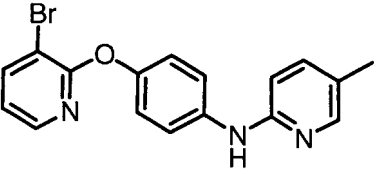
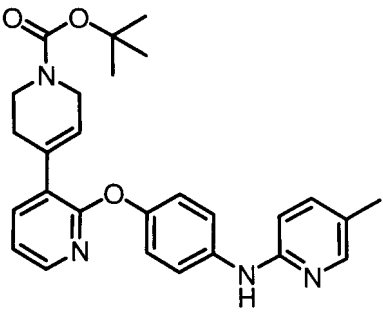
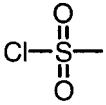
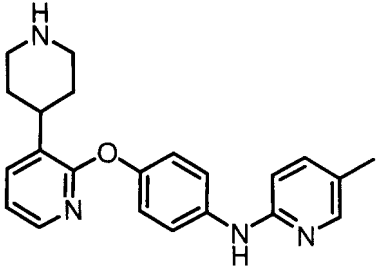
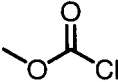
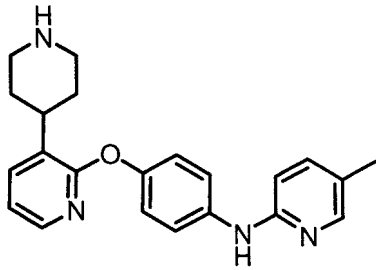
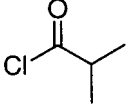
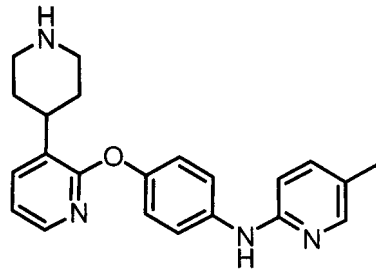
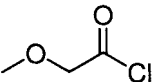
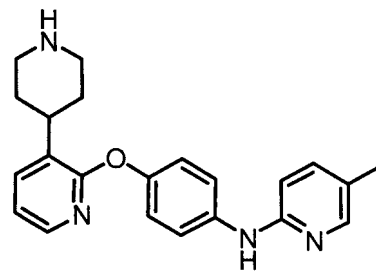
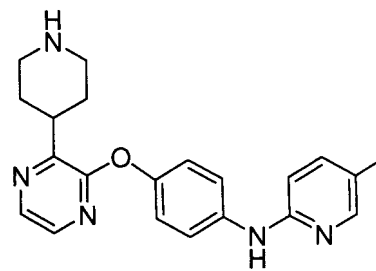
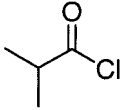
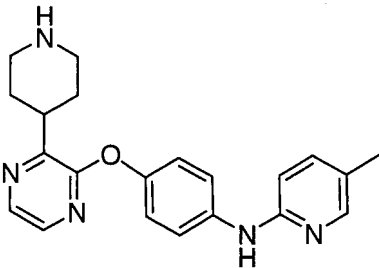
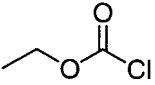
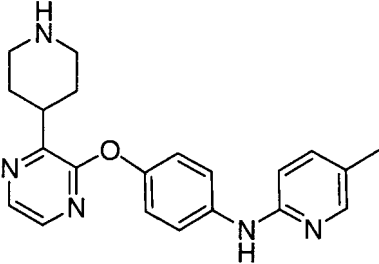
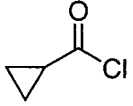
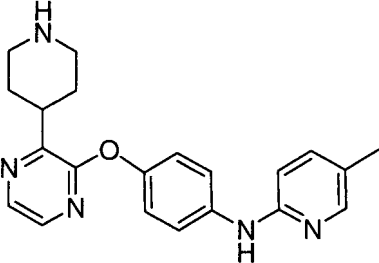
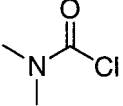
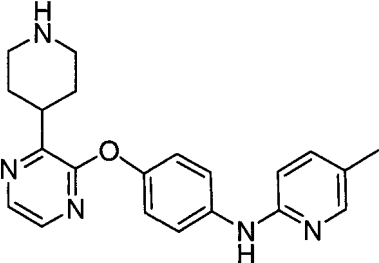
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
299		N,N-二甲基-4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧醯胺	432	0.000045

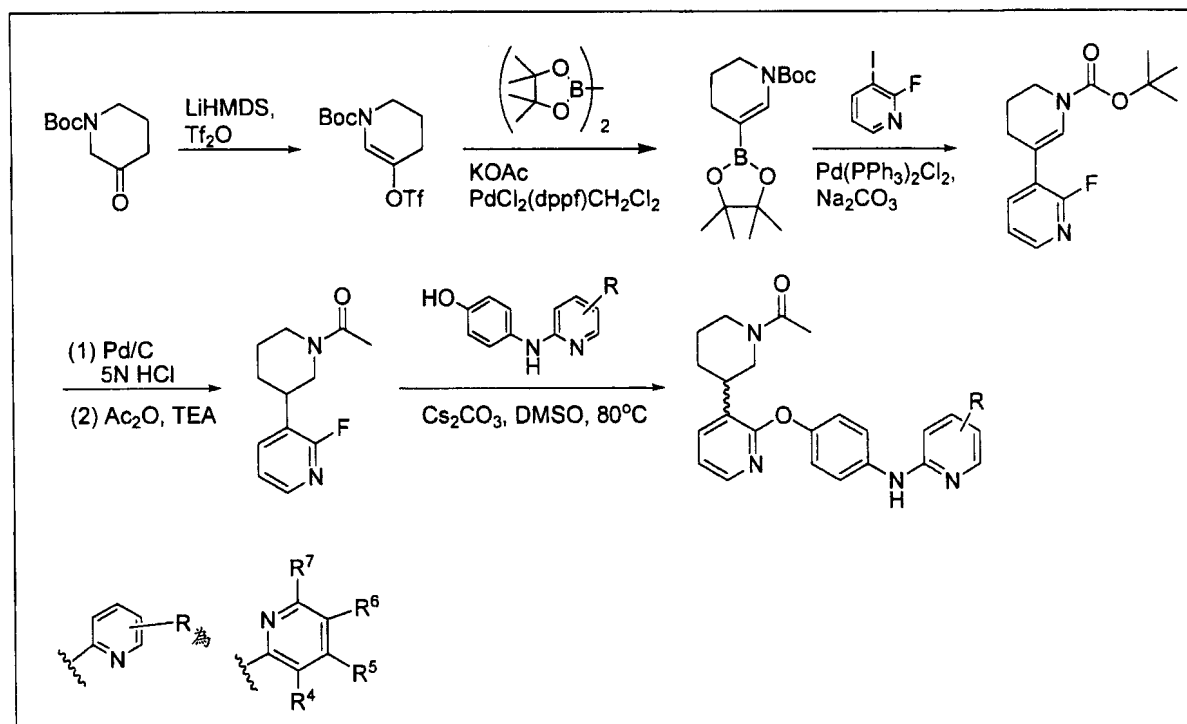
表 XVb：實例 286 至 299 之製備係表列於下文：

實例編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之條件或試劑
286	44			氯化異丁烷
287	44			氯化甲烷磺醯
288	44			氯甲酸甲酯
289	44			

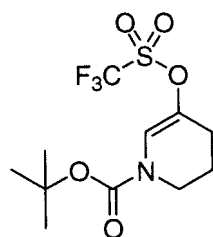
實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
290	44			
291	44			
292	44			氣甲酸甲酯
293	44			氯化異丁烷
294	44			2-甲氧基氯化 乙醯
295	45			

實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
296	45			
297	45			
298	45			
299	45			

圖式 46



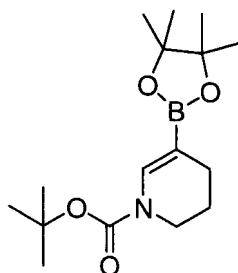
實例 300: N-(4-((3-((3R)-1-乙醯基-3-六氫吡啶基)-2-吡啶基)氧基)苯基)-2-吡啶胺與 N-(4-((3-((3S)-1-乙醯基-3-六氫吡啶基)-2-吡啶基)氧基)苯基)-2-吡啶胺



步驟 1. 5-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯

於二異丙基胺(5.2 毫升, 36.8 毫莫耳)在無水 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)。

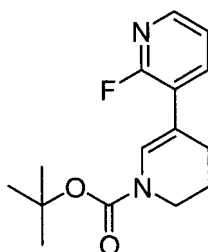
於添加完成後，將反應物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，接著，逐滴添加 3-酮基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (6.0 克，30.1 毫莫耳) 在無水 THF (10 毫升) 中之溶液。再 20 分鐘後，將 N-(4-氯基吡啶-2-基)-1,1,1-三氟-N-(三氟甲基磺醯基)甲烷磺醯胺 (13.2 克，33.6 毫莫耳) 在無水 THF (30 毫升) 中之溶液逐滴添加至反應物中。使溶液慢慢溫熱至室溫。16 小時後，以飽和 NH_4Cl 使反應淬滅，並以水 (20 毫升) 稀釋。使水溶液鹼化，且以 EtOAc (4 X 30 毫升) 萃取。將合併之有機物質以鹽水洗滌，及在真空中濃縮。使粗產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 5-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯，為無色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 354.0 ($\text{M}+\text{Na}$)。



步驟 2. 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯

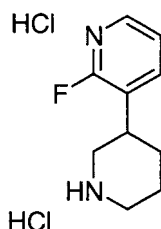
於 5-(三氟甲基磺醯氧基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯 (5.725 克，17.28 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼 (5.714 克，22.50 毫莫耳)、醋酸鉀 (4.7 克，47.9 毫莫耳) 及二氧陸圓 (100 毫升) 之經 N_2 滌氣溶液中，添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵二氯鈹 (ii) 二氯甲烷複合物 (863 毫克，1.179 毫莫耳)。然後，將混合物加熱至 80°C 。16 小時後，使混合物冷卻至室溫。

使混合物經過矽藻土藥筒過濾，並將矽藻土以二氧陸園(40毫升)與THF(40毫升)洗滌。使濾液在真空中濃縮，且經過4 x 17公分矽膠管柱，使用CH₂Cl₂溶離，獲得被雙(品吶可基)二硼污染之粗產物。使濾液在真空中濃縮，並吸附至矽膠充填柱上，及經過Redi-Sep[®]預填充矽膠管柱(120克)層析，以己烷中之0%至20% EtOAc溶離，以提供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，為無色漿液。MS (ESI, 正離子) m/z: 332.1 (M+Na)。



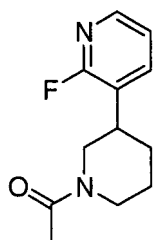
步驟3. 5-(2-氟基吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯

於微波小玻瓶中，裝填2-氟基-3-碘基吡啶(1.325克，5.94毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯(1.8克，5.82毫莫耳)、碳酸鈉水合物(2166毫克，17.46毫莫耳)、觸媒(211毫克，0.301毫莫耳)、DME(3毫升)、乙醇(0.857毫升)及水(1.286毫升)。將小玻瓶加蓋，並在Biotage引發器中加熱至140°C，歷經15分鐘。以水(20毫升)與醋酸乙酯(30毫升)稀釋反應物。將有機層以水(2 X 10毫升)、鹽水(10毫升)洗滌，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50% EtOAc溶離，以提供5-(2-氟基吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯，為無色漿液。MS (ESI, 正離子) m/z: 332.1 (M+Na)。



步驟 4. 2-氟基-3-(六氫吡啶-3-基)吡啶二鹽酸鹽

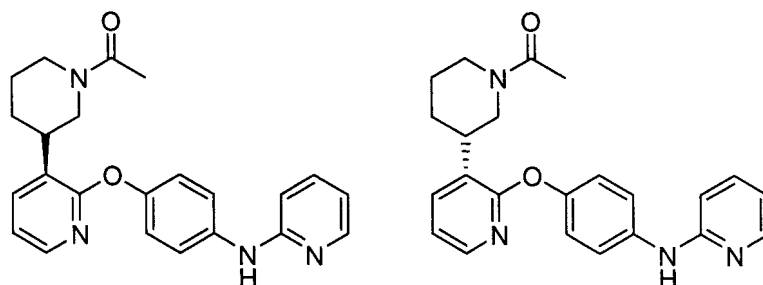
於含有 5-(2-氟基吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯 (673 毫克, 2.418 毫莫耳) 之經 N₂ 滌氣 RBF 中, 添加 10% Pd/C (50 毫克, 0.470 毫莫耳) 與 EtOH (15 毫升)。在攪拌 5 分鐘後, 添加 iPrOH 中之 5N HCl (4.0 毫升, 20.00 毫莫耳), 並將燒瓶使用 H₂ 氣瓶加蓋。16 小時後, LC-MS 顯示 ~30% 轉化率。將氣瓶再充填。再 5 天後, LC-MS 顯示起始物質完全消耗。使反應物經過矽藻土藥筒過濾, 且將藥筒以 DCM: 10% EtOH (50 毫升) 沖洗。使濾液在真空中濃縮, 獲得 2-氟基-3-(六氫吡啶-3-基)吡啶二鹽酸鹽, 為黃色泡沫物。使此物質繼續進行無需進一步純化。



步驟 5. 1-(3-(2-氟基吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

於 2-氟基-3-(六氫吡啶-3-基)吡啶二鹽酸鹽 (612 毫克, 2.418 毫莫耳)、DCM (20 毫升) 及三乙胺 (2022 微升, 14.51 毫莫耳) 之冰冷溶液中, 逐滴添加醋酸酐 (229 微升, 2.418 毫莫耳)。1 小時後, 將反應物倒入水中, 並以 DCM (10 毫升) 逆萃取含水混合物一次。將合併之有機物質以 0.5M NaOH 洗滌, 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(12克)層析，以己烷中之0%至100% EtOAc 溶離，以提供 1-(3-(2-氟基吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 (100 毫克，0.450 毫莫耳)，為淡黃色漿液。MS (ESI, 正離子) m/z : 223.1 (M+1)。



步驟 6. N-(4-((3-((3R)-1-乙醯基-3-六氫吡啶基)-2-吡啶基)氧基)苯基)-2-吡啶胺與 N-(4-((3-((3S)-1-乙醯基-3-六氫吡啶基)-2-吡啶基)氧基)苯基)-2-吡啶胺

於 1-(3-(2-氟基吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 (95 毫克，0.427 毫莫耳)、NMP (2.0 毫升) 之溶液中，添加碳酸鉍 (139 毫克，0.427 毫莫耳) 與 4-(吡啶-2-基胺基)酚 (108 毫克，0.580 毫莫耳)。將反應混合物攪拌，並在 Biotage 引發器中於 160°C 下加熱 30 分鐘。在微波中於 180°C 下重複加熱 2 小時。將反應物倒入水 (40 毫升) 中，且以 EtOAc (3 x 10 毫升) 萃取。將合併之有機物質以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 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 (12 克) 層析，以 EtOAc 中之 0% 至 5% MeOH 溶離，以提供 N-(4-((3-((3R)-1-乙醯基-3-六氫吡啶基)-2-吡啶基)氧基)苯基)-2-吡啶胺與 N-(4-((3-((3S)-1-乙醯基-3-六氫吡啶基)-2-吡啶基)氧基)苯基)-2-吡啶胺之 1:1 混合物 (44 毫克，0.057 毫莫耳)，為灰白色泡沫物。MS (ESI, 正離子) m/z : 389.1 (M+1). IC50 (uM)

0.002248 。

表 XVIa：實例 301 係表列於下文：

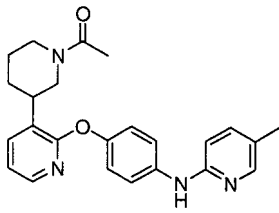
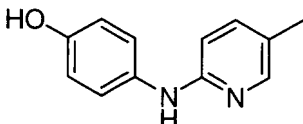
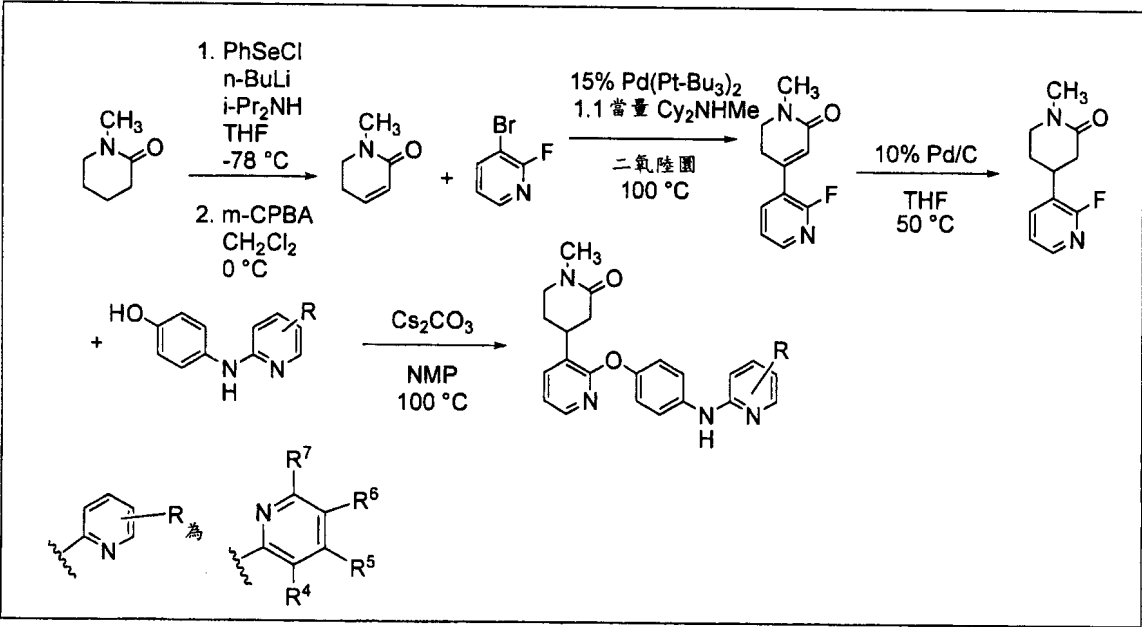
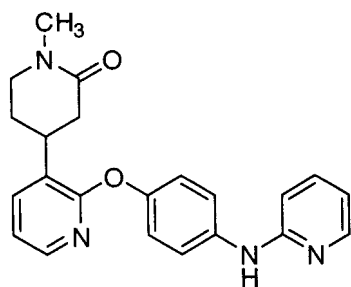
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
301		1-(3-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	403	0.002

表 XVIb：實例 301 之製備係表列於下文：

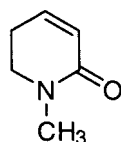
實例編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之條件或試劑
301	46			

圖式 47





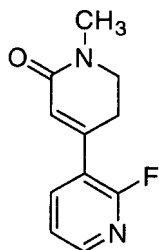
實例 302: 1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-2-酮



步驟 1. 1-甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮

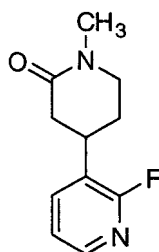
使二異丙基胺(3 毫升, 21.2 毫莫耳)在四氫呋喃(44 毫升)中之溶液, 於氫氣下冷卻至 -78°C , 並添加己烷中之丁基鋰溶液 2.5M (8 毫升, 21.2 毫莫耳)。5 分鐘後, 逐滴添加 1-甲基六氫吡啶-2-酮(2 克, 17.6 毫莫耳)在四氫呋喃(2 毫升)中之溶液。在攪拌 10 分鐘後, 添加氯化苯基羥硒(4.0 克, 21.2 毫莫耳)在 16 毫升四氫呋喃中之溶液, 並將反應物在 -78°C 下攪拌 2 小時。以飽和 NH_4Cl 水溶液使反應淬滅, 且以 CH_2Cl_2 稀釋; 將水層以 CH_2Cl_2 逆萃取 (1x)。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及在真空中濃縮, 而得 1-甲基-3-(苯基硒烷基)六氫吡啶-2-酮在二氯甲烷中之粗製收取產物。於二氯甲烷中之粗製 1-甲基-3-(苯基硒烷基)六氫吡啶-2-酮 (50 毫升) 內, 在 0°C 及氫氣下, 添加 3-氯基過氧苯甲酸 (7.92 克, 35.3 毫莫耳)。使所形成之混合物逐漸溫熱至室溫過夜。過濾橘色懸浮液, 並使濾液在真空中濃縮, 且於 CH_2Cl_2 與飽和 NaHCO_3 水溶液之間作分液處理; 將水層以 CH_2Cl_2 逆萃取 (5x)。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(20% EtOAc/ 己烷至 100% EtOAc)，獲得 1-甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮，為褐色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 112.2 (M+1)。



步驟 2. 4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮

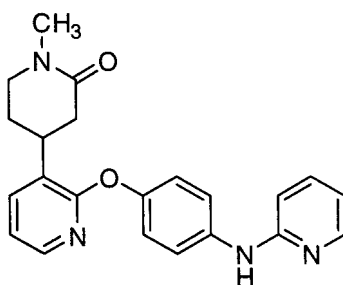
於密封管中，放置 3-溴基-2-氟基吡啶 (0.10 克，0.60 毫莫耳)、1-甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮 (0.134 克，1.20 毫莫耳)、雙(三-第三-丁基磷)鉍 (0) (0.046 克，0.09 毫莫耳)、N,N-二環己基甲胺 (0.13 毫升，0.66 毫莫耳) 及 1,4-二氧陸園 (0.5 毫升)。使混合物脫氣 5 分鐘後，將反應物在 100°C 下加熱 3 小時。使已冷卻之反應物在真空中濃縮，並使褐色殘留物經由急驟式管柱層析直接純化 (20% EtOAc/ 己烷至 100% EtOAc)，獲得 4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮，為黃褐色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 207.1 (M+1)。



步驟 3. 4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基六氫吡啶-2-酮

於 4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮 (0.067 克，0.32 毫莫耳) 在四氫呋喃 (1.6 毫升) 中之溶液，添加鉍 10

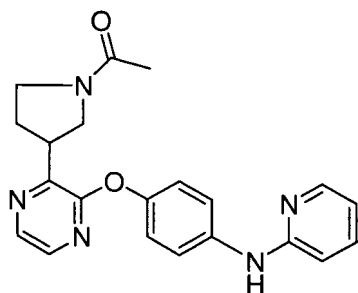
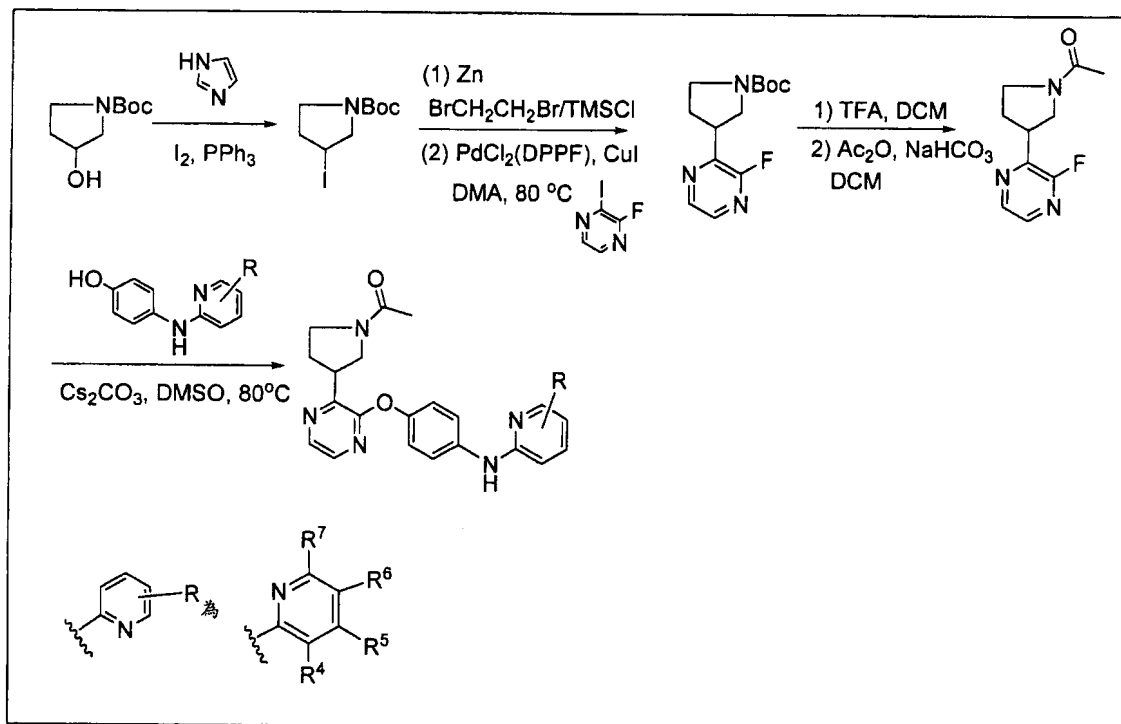
重量 %/ 活性碳 (0.035 克, 0.032 毫莫耳), 並在 40°C 下氫化 (雙壁氣瓶壓力) 3 小時。經由矽藻土墊過濾混合物, 且使濾液在真空中濃縮, 獲得 4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基六氫吡啶-2-酮之相對較純收取產物, 為乳白色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 209.0 (M+1)。



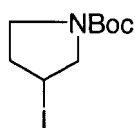
步驟 4. 1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-2-酮

將 4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基六氫吡啶-2-酮 (0.07 克, 0.33 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基氨基)酚 (0.144 克, 0.77 毫莫耳)、碳酸鉍 (0.274 克, 0.84 毫莫耳) 及 1-甲基-2-四氫吡咯酮 (1 毫升) 在密封管中合併, 且在 100°C 下加熱 18 小時。將已冷卻之混合物以 EtOAc 稀釋, 並以水洗滌; 將水層以 EtOAc 逆洗滌 (1x)。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及在真空中濃縮。使用 20% 至 80% EtOAc (10% MeOH)/ 己烷之 ISCO 純化, 獲得 1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-2-酮 (0.053 克, 42.1% 產率), 為黃褐色非晶質固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 375.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.005。

圖式 48



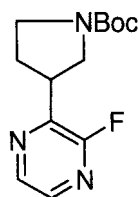
實例 303. 1-(3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-1-基)乙酮



步驟 1. 3-碘基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

將咪唑 (2.62 克, 38.5 毫莫耳)、三苯膦 (10.1 克, 38.5 毫莫耳) 及 3-羥基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯 (6.0 克, 32 毫莫耳) 在 20 毫升 THF 中合併, 且在冰浴中冷卻。然後在保持內部溫度低於 $12\text{ }^\circ C$ 之速率下, 添加剛製成之碘 (9.76 克, 38.5 毫莫耳) 在 20 毫升 THF 中之溶液。於添加完成後, 使反應物溫熱至

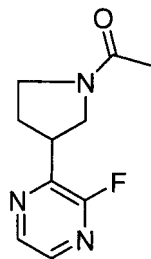
室溫，並攪拌 16 小時。使反應混合物於 MeO^tBu 與 10% NaHSO_3 之間作分液處理。將水層以 MeO^tBu 逆萃取 (2x)，且將合併之有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。使粗製物質經過 Redi-Sep 預填充矽膠管柱 (120 克) 層析，以 0% 至 20% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，以提供 3-碘基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯，為無色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 241.6 (M-56)。



步驟 2.3-(3-氟基吡啶-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

於經烘箱乾燥過之 25 毫升 RBF 中，裝填無水 DMA (4 毫升)、鋅粉 (1.56 克，23.9 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 (0.24 毫升，1.9 毫莫耳) 與 1,2-二溴乙烷 (0.17 毫升，1.9 毫莫耳) 之混合物。使所形成之漿液熟成 15 分鐘。將 3-碘基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯 (5.72 克，19.3 毫莫耳) 在 DMA (10 毫升) 中之溶液慢慢添加至上述混合物中。鋅漿液係以放熱方式反應，並逐漸添加碘化物。在攪拌 60 分鐘後，使所形成之乳白色溶液冷卻至室溫，且直接使用在下一步驟中。於經烘箱乾燥過之燒瓶中，裝填 2-氟基-3-碘基吡啶 (3.08 克，13.8 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 (0.34 克，0.41 毫莫耳)、碘化銅(i) (0.16 克，0.83 毫莫耳) 及 DMA (20 毫升)。使所形成之混合物以交替之真空/氮滌氣而脫氣。使得自前一步驟之碘化 (1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-3-基)鋅 (II) (6.98 克，

19.3 毫莫耳) 溶液經過規則濾器過濾至混合物中。使其再一次脫氣，接著加熱至 80°C ，並攪拌 16 小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物於 EtOAc 與 $1\text{N NH}_4\text{Cl}$ 之間作分液處理。將水層以 EtOAc 逆萃取 (2x)，且將合併之 EtOAc 層再一次以 $1\text{N NH}_4\text{Cl}$ ，接著以鹽水洗滌一次，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。使粗製物質經過 Redi-Sep 預填充矽膠管柱 (120 克) 層析，以 0% 至 30% EtOAc 在己烷中之梯度液溶離，以提供 3-(3-氟基吡啶-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯，為橘色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 212.0 (M-56)。

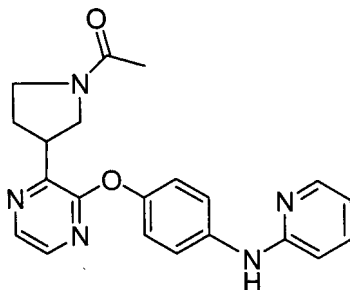


步驟 3. 1-(3-(3-氟基吡啶-2-基)四氫吡咯-1-基)乙酮

在已溶於 DCM (4 毫升) 中之 3-(3-氟基吡啶-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯 (0.32 克，1.2 毫莫耳) 內，添加三氟醋酸 (1.3 毫升，18 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。在真空中蒸發溶劑，並以 DCM 洗滌數次，且直接使用於下列步驟。

在已溶於 DCM (2.4 毫升) 中之 2-氟基-3-(四氫吡咯-3-基)吡啶 (0.2 克，1.2 毫莫耳) 內，添加醋酸酐 (0.56 毫升，6.0 毫莫耳) 與碳酸氫鈉 (0.502 克，5.98 毫莫耳)。將反應混合物在室溫及 N_2 下攪拌 3 小時。使反應混合物於 1N NaOH 與 DCM 之間作分液處理。以 DCM 逆萃取 (3x) 水層，且將合併之 DCM 層以鹽水

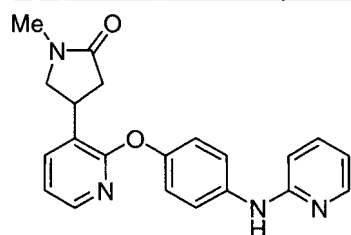
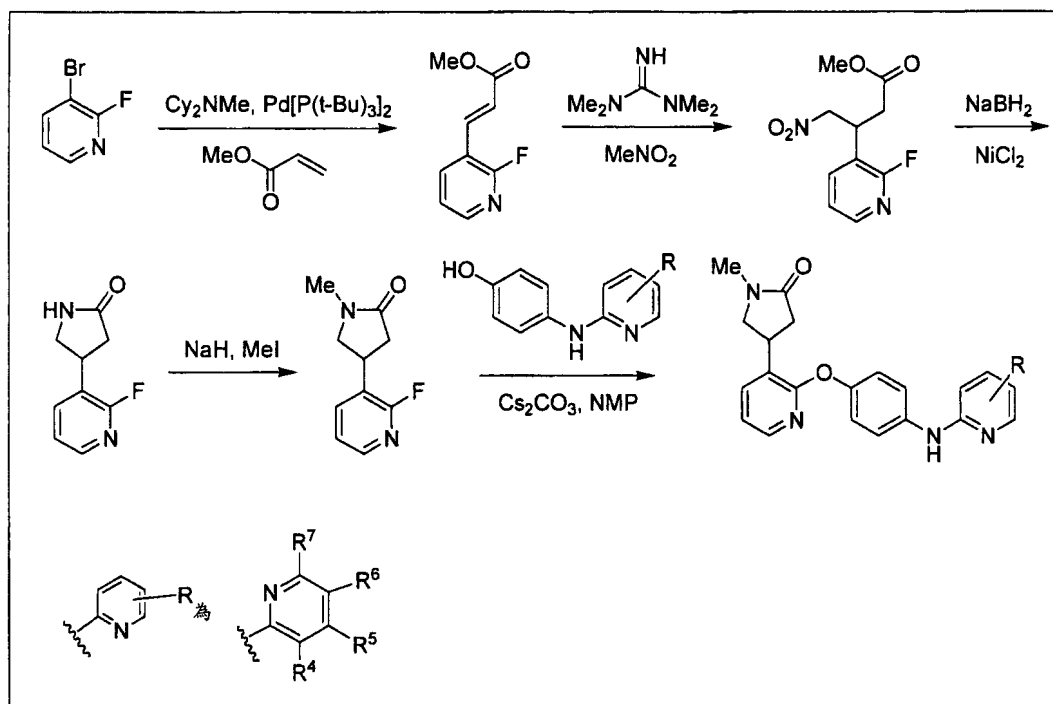
洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮，以提供 1-(3-(3-氟基吡啶-2-基)四氫吡咯-1-基)乙酮，為黃色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 210.0 ($M+1$)。



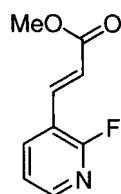
步驟 4. 1-(3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-1-基)乙酮

於玻璃微波反應容器中，裝填 1-(3-(3-氟基吡啶-2-基)四氫吡咯-1-基)乙酮 (78 毫克，0.37 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基胺基)酚 (139 毫克，0.746 毫莫耳)、碳酸鉍 (243 毫克，0.746 毫莫耳) 及 DMSO (1.2 毫升)。使反應混合物脫氣，並以 N_2 沖洗，且於 80°C 下之油浴中加熱 20 小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物於 EtOAc 與 1N NH_4Cl 之間作分液處理。以 EtOAc 逆萃取 (2x) 水層，且將合併之有機層以水、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，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 100% EtOAc 在己烷中之梯度液，接著以 EtOAc 中之 5% MeOH 溶離，以提供 1-(3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-1-基)乙酮，為灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 376.1 ($M+1$). IC_{50} (μM) 0.0164。

圖式 49



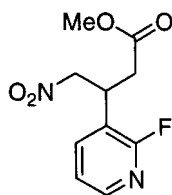
實例 304: 1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯-2-酮



步驟 1. (E)-3-(2-氟基吡啶-3-基)丙烯酸甲酯

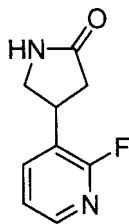
於 $\text{Pd}[\text{P}(\text{t-Bu})_3]_2$ (0.210 克, 0.411 毫莫耳) 中, 添加二氧陸圓 (6 毫升)、丙烯酸甲酯 (2.00 毫升, 22.2 毫莫耳)、N,N-二環己基甲胺 (3.60 毫升, 17.0 毫莫耳) 及 3-溴基-2-氟基吡啶 (1.02 克, 5.80 毫莫耳)。使反應混合物脫氣, 並加熱至 110°C , 歷經 5 分鐘。使反應物冷卻至室溫, 且以 EtOAc 稀釋。將有機相以水 (1x)、

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50% EtOAc 在己烷中)，獲得含有 Cy_2NMe 之產物。 Cy_2NMe 係藉由使混合物溶於 DCM (5 毫升) 中，並以己烷(10 毫升)稀釋而移除。使溶液濃縮至體積為 5 毫升，且藉過濾收集固體沉澱物，及在高真空下乾燥，獲得 (E)-3-(2-氟基吡啶-3-基)丙烯酸甲酯，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 182.1 ($M+1$)。



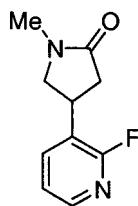
步驟 2. 3-(2-氟基吡啶-3-基)-4-硝基丁酸甲酯

於 (E)-3-(2-氟基吡啶-3-基)丙烯酸甲酯 (0.945 克，5.22 毫莫耳) 中，添加硝基甲烷 (10.0 毫升，186 毫莫耳) 與 1,1,3,3-四甲基胍 (0.120 毫升，0.956 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，加熱至 50°C ，歷經 1 小時，並以 EtOAc 與水稀釋。以 EtOAc 萃取 (2x) 水相，且將合併之有機萃液以鹽水洗滌 (1x)，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 (20% 至 60% EtOAc 在己烷中)，獲得 3-(2-氟基吡啶-3-基)-4-硝基丁酸甲酯，為無色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 243.1 ($M+1$)。



步驟 3. 4-(2-氟基吡啶-3-基)四氫吡咯-2-酮

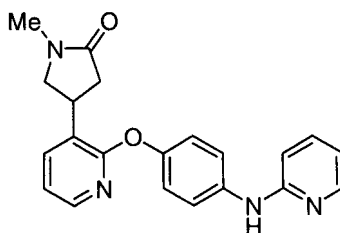
於 3-(2-氟基吡啶-3-基)-4-硝基丁酸甲酯 (0.991 克，4.09 毫莫耳) 在 EtOH (20 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下，添加二氯化鎳 (0.532 克，4.10 毫莫耳) 與硼氫化鈉 (1.60 克，42.3 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，溫熱至室溫，歷經 30 分鐘，並於室溫下攪拌 30 分鐘。以飽和 KH_2PO_4 水溶液使反應混合物淬滅，且以水與 EtOAc 稀釋。使混合物經過矽藻土墊過濾。以 EtOAc 萃取 (6x) 濾液，並將合併之有機萃液以鹽水洗滌 (1x)，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。於矽膠上藉急驟式管柱層析純化 (5% 至 10% MeOH 在 DCM 中)，獲得 4-(2-氟基吡啶-3-基)四氫吡咯-2-酮，為無色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 181.1 ($\text{M}+1$)。



步驟 4. 4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基四氫吡咯-2-酮

於 4-(2-氟基吡啶-3-基)四氫吡咯-2-酮 (0.254 克，1.41 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下，添加碘甲烷 (0.090 毫升，1.4 毫莫耳) 與氫化鈉 (在礦油中之 60% 重量分散液，0.056 克，1.4 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，溫熱至室溫，並攪拌 30 分鐘。以 EtOAc 稀釋反應混合物，以水使反應淬滅，且以鹽水與水稀釋。以 EtOAc 萃取 (6x) 水相，並將合併之有機萃液以鹽水洗滌 (1x)，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 (50% 至 100% EtOAc (10% MeOH) 在己烷中)，獲得 4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基

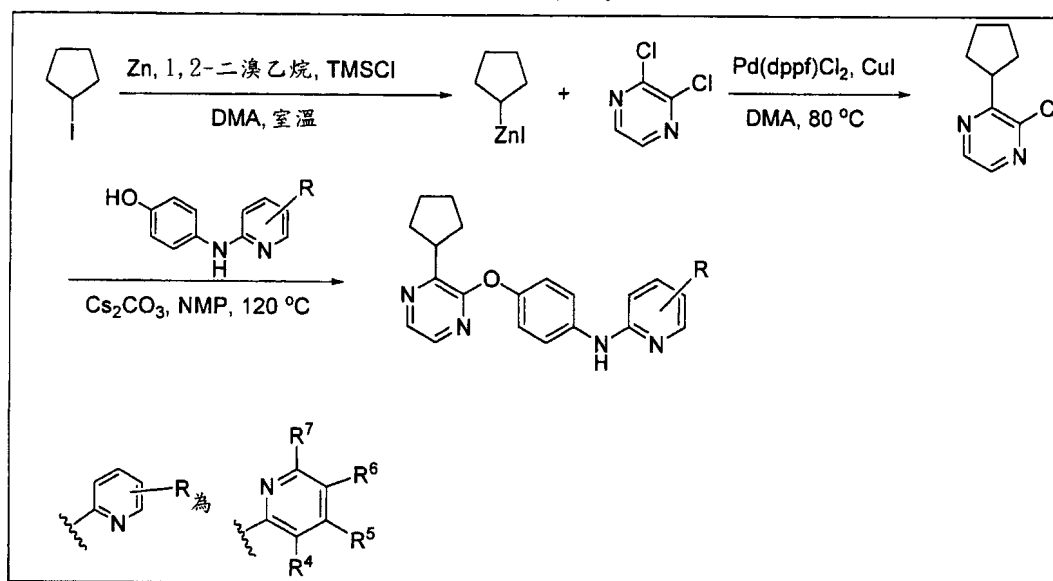
四氫吡咯-2-酮，為淡黃色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 195.1 (M+1)。



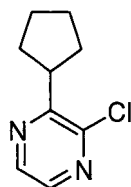
步驟 5. 1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯-2-酮

於碳酸鉀 (0.559 克, 1.72 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基氨基)酚 (0.320 克, 1.72 毫莫耳) 及 4-(2-氟基吡啶-3-基)-1-甲基四氫吡咯-2-酮 (0.110 克, 0.566 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 100°C, 歷經 2 小時。將反應混合物以 EtOAc 與水稀釋。以 EtOAc 萃取 (4x) 水相, 且將合併之有機萃液以 1M NaOH (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 (30% 至 100% EtOAc (10% MeOH) 在己烷中), 獲得 1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯-2-酮, 為白色固體, 與對掌異構物之 1:1 混合物。MS (ESI, 正離子) m/z : 361.1 (M+1). IC50 (uM) 0.01406。

圖式 50



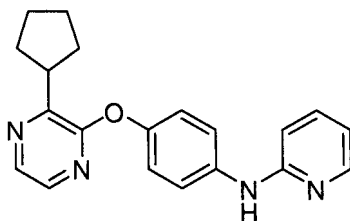
實例 305：N-(4-(3-環戊基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺



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 1,2-二溴乙烷之混合物 (7:5，v/v，0.95 毫升總體積)，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

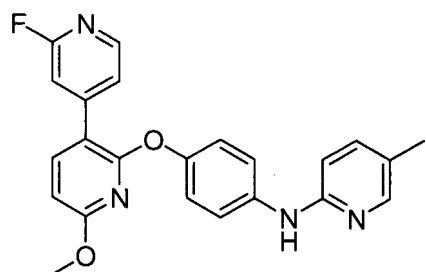
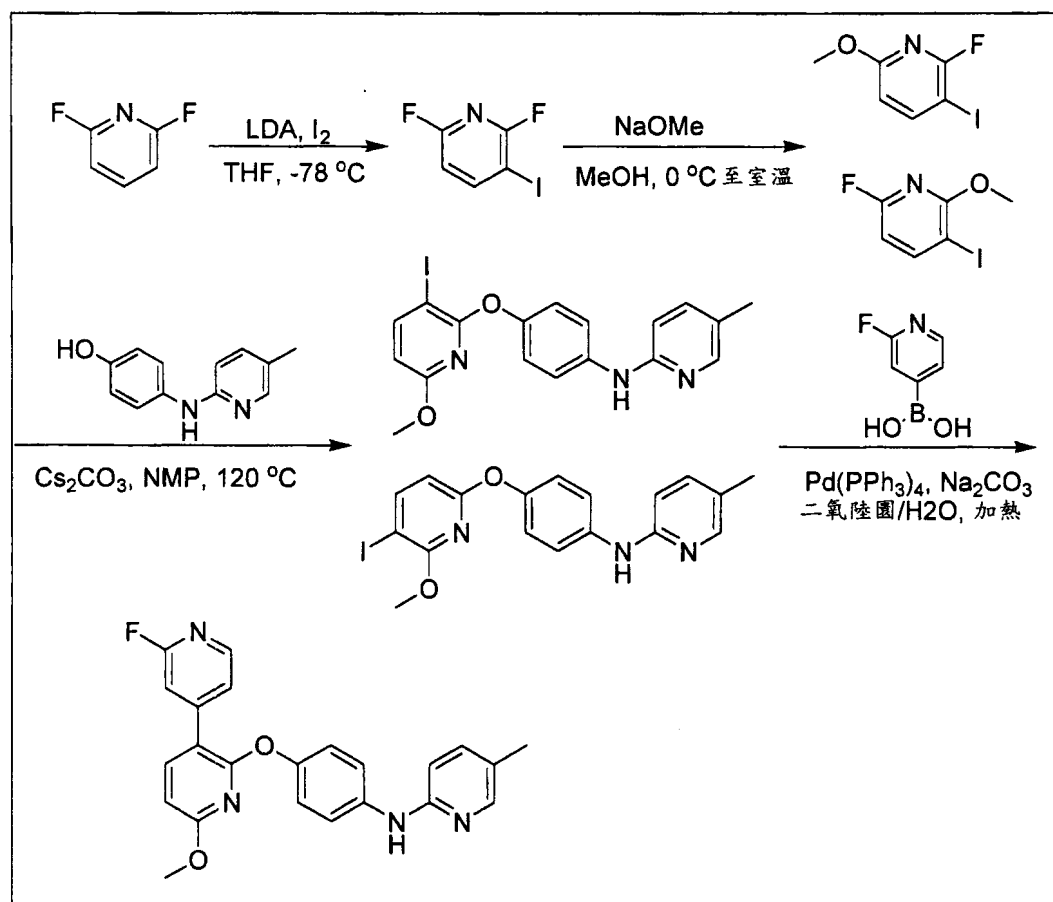
醃胺(30 毫升)中之混合物內，歷經5分鐘。將混合物加熱至80°C，歷經7小時，冷卻至室溫，並於醋酸乙酯與飽和氯化銨水溶液之間作分液處理。分離所形成之液層，且以醋酸乙酯萃取(1x)水層。將合併之萃液以水(2x)、飽和氯化鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，獲得2-氯基-3-環戊基吡啶。



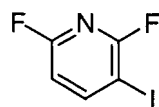
步驟 2. N-(4-(3-環戊基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺

將4-(吡啶-2-基胺基)酚(0.30克，1.60毫莫耳)、碳酸鉀(1.56克，4.80毫莫耳)及2-氯基-3-環戊基吡啶(0.29克，1.60毫莫耳)之混合物於氫氣下加熱至120°C，歷經20小時。使混合物冷卻至室溫，並於醋酸乙酯與水之間作分液處理。分離液層，且將有機層以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N-(4-(3-環戊基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z: 333.3 (M+1). IC50 (uM) 0.012。

圖式 51



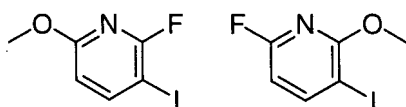
實例 306：N-(4-(2'-氟基-6-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺



步驟 1. 2,6-二氟-3-碘基吡啶

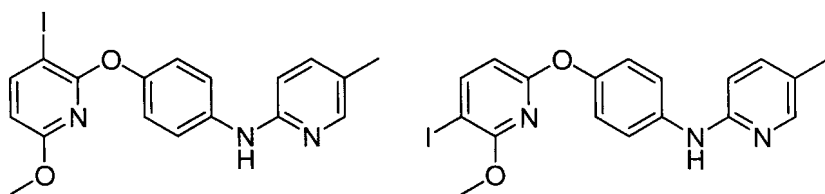
於鋰二異丙基胺(4.34 毫升，8.69 毫莫耳，在庚烷/THF/乙苯中之 2.0M 溶液)在 THF (20 毫升)中之經攪拌溶液內，在 -78 °C 及氮大氣下添加 2,6-二氟吡啶(0.79 毫升，8.69 毫莫耳)。將

混合物於 -78°C 下攪拌45分鐘，然後經由注射器添加THF(10毫升)中之碘(2.21克，8.69毫莫耳)。將反應物於 -78°C 下再攪拌30分鐘。以EtOAc稀釋反應混合物，並以10%亞硫酸鈉水溶液洗滌。分離有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得2,6-二氟-3-碘基吡啶。



步驟2. 2-氟基-3-碘基-6-甲氧基吡啶與6-氟基-3-碘基-2-甲氧基吡啶

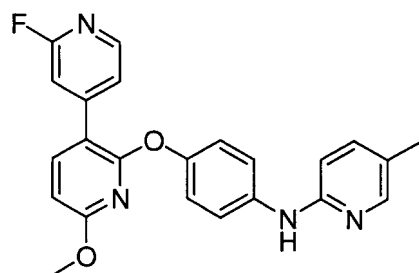
於氮大氣下，使鈉金屬(0.14克，5.89毫莫耳)溶於MeOH(3毫升)中。使溶液冷卻至 0°C ，然後，經由注射器添加MeOH(3毫升)中之2,6-二氟-3-碘基吡啶(1.42克，5.89毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌3小時，接著，使其逐漸溫熱至室溫過夜。使反應混合物濃縮，然後於EtOAc與水之間作分液處理。分離有機層，以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得2-氟基-3-碘基-6-甲氧基吡啶與6-氟基-3-碘基-2-甲氧基吡啶之混合物。



步驟3. N-(4-(3-碘基-6-甲氧基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺與N-(4-(5-碘基-6-甲氧基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺

將2-氟基-3-碘基-6-甲氧基吡啶與6-氟基-3-碘基-2-甲氧基吡

啖之混合物(0.25克, 0.99毫莫耳)、4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)酚(0.40克, 1.98毫莫耳)及碳酸鉍(0.64克, 1.98毫莫耳)在NMP(3毫升)中混合。將反應混合物置於氮大氣下, 並於120°C下攪拌3小時。使反應混合物冷卻至室溫, 以水稀釋, 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, 及濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化, 獲得N-(4-(3-碘基-6-甲氧基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺與N-(4-(5-碘基-6-甲氧基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺之混合物。對於兩種異構物之MS (ESI, 正離子) m/z : 472.0 (M+1)。

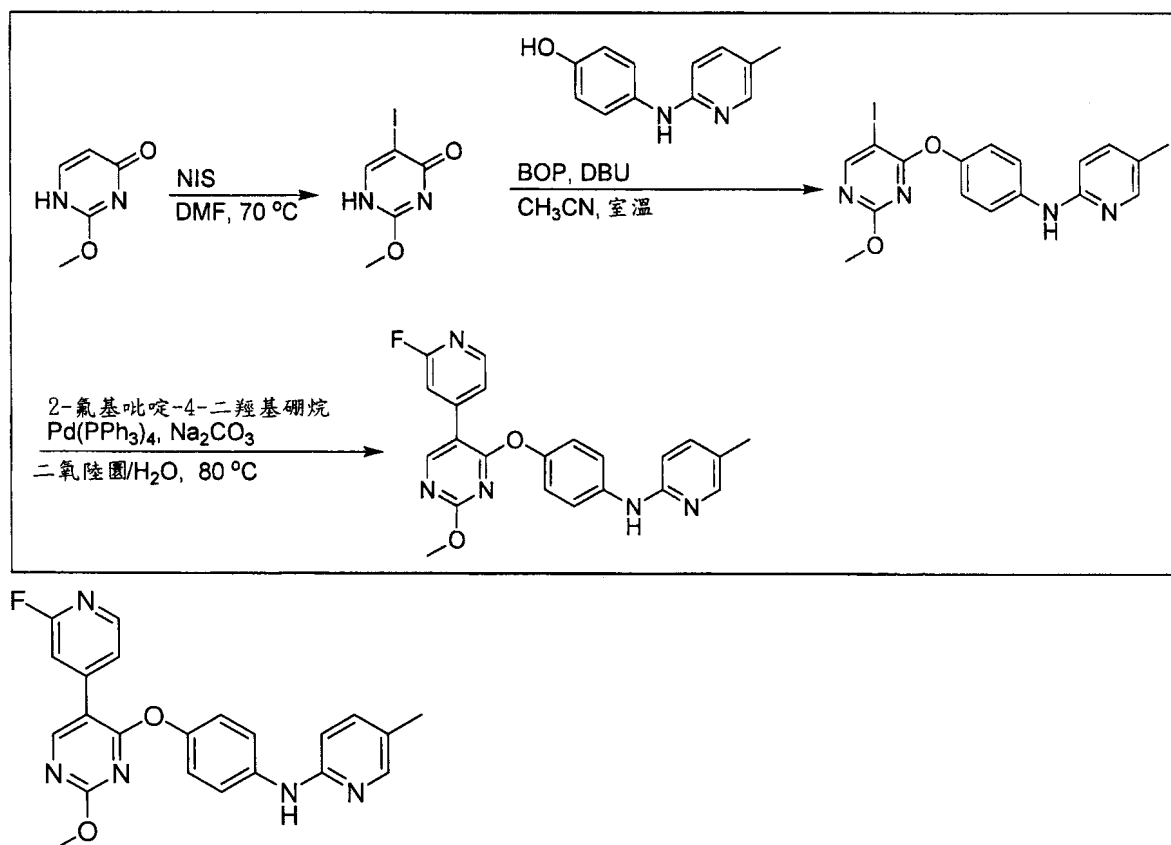


步驟4. N-(4-(2'-氟基-6-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺

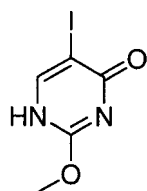
於氮大氣下, 將N-(4-(3-碘基-6-甲氧基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺與N-(4-(5-碘基-6-甲氧基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺之混合物(0.13克, 0.29毫莫耳)、2-氟基吡啶-4-二羥基硼烷(0.049克, 0.35毫莫耳)及肆(三苯膦)鉀(0.033克, 0.029毫莫耳)在二氧陸園(1.2毫升)中混合。經由注射器添加碳酸鈉(0.43毫升, 0.87毫莫耳, 2.0M, 在水中), 並將反應混合物在80°C下攪拌16小時。接著, 將反應混合物於120°C下再攪拌4小時, 然後冷卻至室溫。以水稀釋反

應混合物，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，及濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得 N-(4-(2'-氟基-6-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺與 N-(4-(2'-氟基-2-甲氧基-3,4'-聯吡啶-6-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺之混合物。接著，將區域異構物藉逆相 HPLC 分離。然後，使所要之區域異構物於 DCM 與飽和碳酸氫鈉水溶液之間作分液處理。分離有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 N-(4-(2'-氟基-6-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z: 403.1 (M+1). IC50 (uM) 0.002。

圖式 52

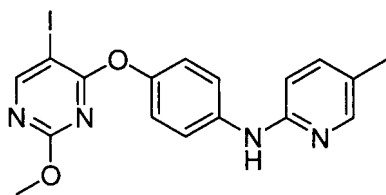


實例 307: N-(4-(5-(2-氟基吡啶-4-基)-2-甲氧基嘓啶-4-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺



步驟 1. 5-碘基-2-甲氧基嘧啶-4(1H)-酮

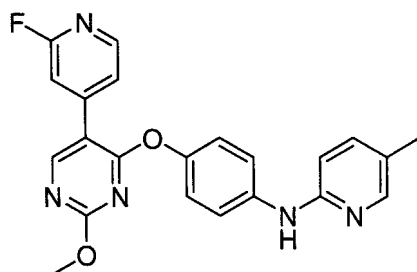
於氮大氣下，將2-甲氧基嘧啶-4(1H)-酮(1.00克，7.93毫莫耳)與正-碘基琥珀醯亞胺(3.57克，15.86毫莫耳)在DMF(8毫升)中混合。將反應混合物在70°C下攪拌2.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以EtOAc萃取(3x)。將合併之有機層以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使所形成之固體懸浮於DCM中，過濾，及以DCM洗滌，獲得5-碘基-2-甲氧基嘧啶-4(1H)-酮。MS (ESI, 正離子) m/z : 252.9 (M+1)。



步驟 2. N-(4-(5-碘基-2-甲氧基嘧啶-4-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺

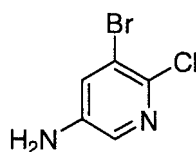
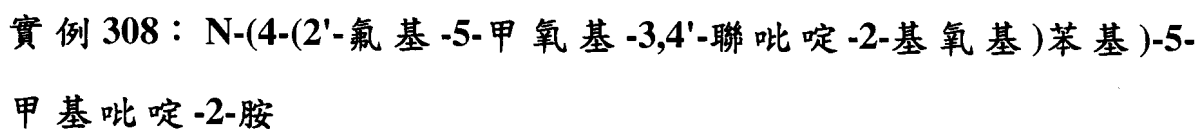
於5-碘基-2-甲氧基嘧啶-4(1H)-酮(0.12克，0.46毫莫耳)與六氟磷酸(V) (1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)鎂(0.24克，0.55毫莫耳)在乙腈(4毫升)中之經攪拌混合物內，添加1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(0.14毫升，0.91毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後添加4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)酚(0.27克，1.37毫莫耳)。將反應混合物於室溫下再攪拌1小時。以EtOAc稀釋反應混合物，並以水洗滌。分離有機層，以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，

及濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得N-(4-(5-碘基-2-甲氧基嘧啶-4-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 435.1 (M+1)。



步驟 3. N-(4-(5-(2-氟基吡啶-4-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺

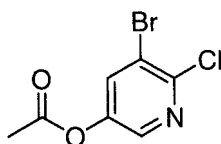
於氬大氣下，將N-(4-(5-碘基-2-甲氧基嘧啶-4-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺(0.061克，0.14毫莫耳)、2-氟基吡啶-4-二羥基硼烷(0.030克，0.21毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0.016克，0.014毫莫耳)在二氧陸園(0.5毫升)中混合。經由注射器添加碳酸鈉(0.21毫升，0.42毫莫耳，2.0M，在水中)，並將反應混合物在80°C下攪拌20小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，且以EtOAc萃取。分離有機層，以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得N-(4-(5-(2-氟基吡啶-4-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 404.2 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.016。



步驟 1. 5-溴基-6-氯基吡啶-3-胺

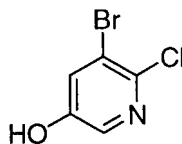
145237-3

以水洗滌。接著以 EtOAc 萃取濾液。然後，將濾餅以 EtOAc 洗滌，及合併所形成之濾液與得自水溶液萃取之先前機層。接著，將兩種有機混合物以水洗滌 (2x)，以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 5-溴基-6-氯基吡啶-3-胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 207.9 與 209.9 ($M+1$)。



步驟 2. 醋酸 5-溴基-6-氯基吡啶-3-基酯

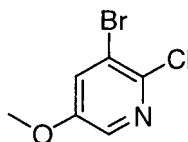
於 5-溴基-6-氯基吡啶-3-胺 (7.57 克，36.5 毫莫耳) 在四氟硼酸 (70 毫升，536 毫莫耳，在水中之 48 重量 % 溶液) 中之經攪拌混合物內，在 0°C 下，慢慢添加水 (70 毫升) 中之亞硝酸鈉 (2.64 克，38.3 毫莫耳)，歷經 10 分鐘。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。過濾反應混合物，並以水洗滌。使所形成之固體溶於醋酸酐 (70 毫升，742 毫莫耳) 中，且於 70°C 下攪拌 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以 EtOAc 稀釋，以水洗滌，以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得醋酸 5-溴基-6-氯基吡啶-3-基酯。MS (ESI, 正離子) m/z : 249.9 與 251.9 ($M+1$)。



步驟 3. 5-溴基-6-氯基吡啶-3-醇

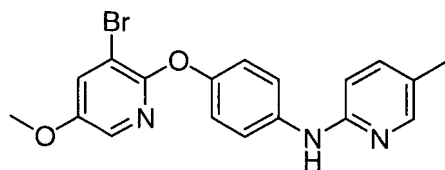
於醋酸 5-溴基-6-氯基吡啶-3-基酯 (3.98 克，15.89 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之經攪拌混合物內，在 0°C 下，添加氫氧化鈉 (20 毫升，50.0 毫莫耳，2.5M，在水中)。將反應混合物在

0°C 下攪拌 45 分鐘。使反應混合物部份濃縮，然後，藉由添加醋酸來到 pH 值為約 7。過濾所形成之沉澱物，並以水洗滌，獲得 5-溴基-6-氯基吡啶-3-醇。MS (ESI, 正離子) m/z : 207.9 與 209.9 (M+1)。



步驟 4. 3-溴基-2-氯基-5-甲氧基吡啶

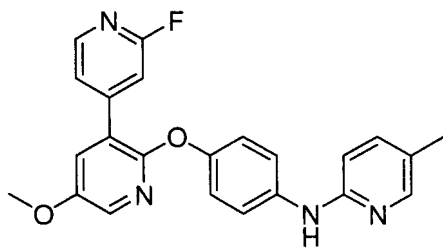
於 5-溴基-6-氯基吡啶-3-醇 (2.95 克，14.15 毫莫耳) 與碳酸鉀 (1.28 毫升，21.23 毫莫耳) 在乙腈 (45 毫升) 中之經攪拌混合物內，在氮大氣下，添加碘甲烷 (0.93 毫升，14.86 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 24 小時。以水稀釋反應混合物，並以 EtOAc 萃取 (2x)。將合併之有機層以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得 3-溴基-2-氯基-5-甲氧基吡啶。MS (ESI, 正離子) m/z : 221.9 與 223.9 (M+1)。



步驟 5. N-(4-(3-溴基-5-甲氧基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺

於氮大氣下，將 3-溴基-2-氯基-5-甲氧基吡啶 (0.30 克，1.35 毫莫耳)、4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)酚 (0.68 克，3.37 毫莫耳) 及碳酸鉀 (1.32 克，4.05 毫莫耳) 在 NMP (4 毫升) 中混合。將反應混合物在 120°C 下攪拌 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 (2x)。將合併之有機層以飽和氯

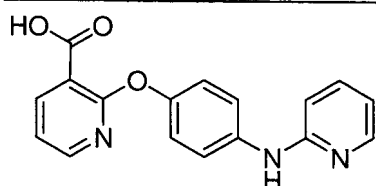
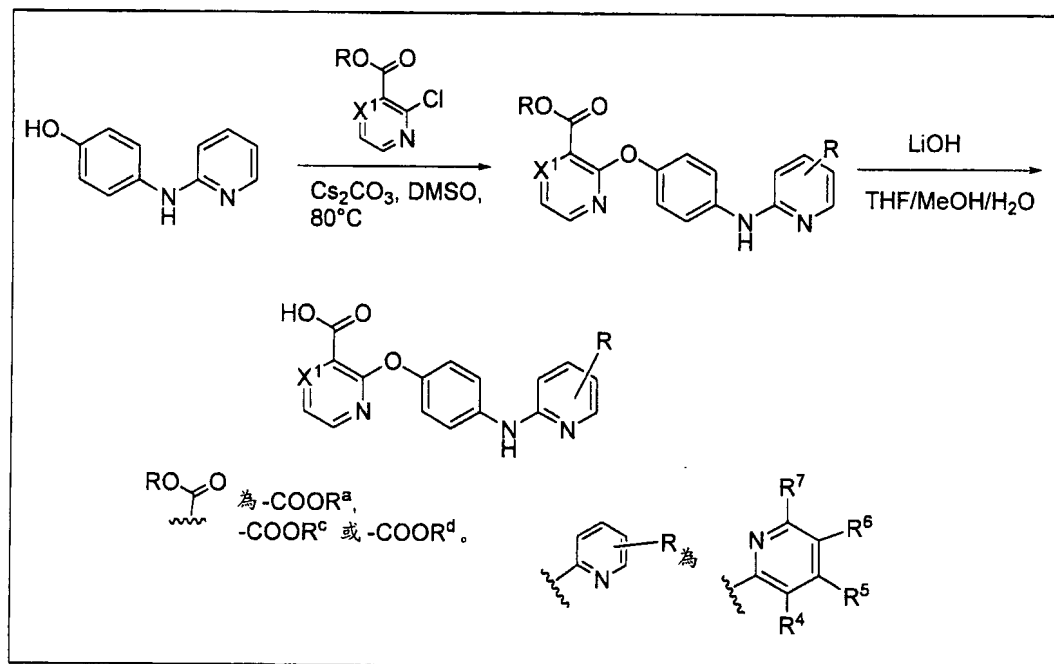
化鈉洗滌(1x)，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化。經單離之產物含有顯著不純物。藉由逆相 HPLC 移除不純物。使所要之產物於 DCM 與飽和碳酸氫鈉水溶液之間作分液處理。分離有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得 N-(4-(3-溴基-5-甲氧基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z: 386.1 與 388.1 (M+1)。



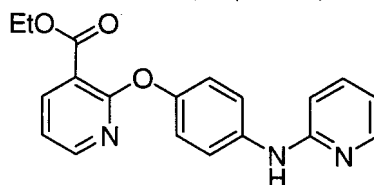
步驟 6. N-(4-(2'-氟基-5-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺

於氬大氣下，將 N-(4-(3-溴基-5-甲氧基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺 (0.076 克，0.20 毫莫耳)、2-氟基吡啶-4-二氫基硼烷 (0.056 克，0.39 毫莫耳) 及 肆(三苯膦)鈦 (0.023 克，0.020 毫莫耳) 在二氧陸圓 (0.8 毫升) 中混合。經由注射器添加碳酸鈉 (0.30 毫升，0.59 毫莫耳，2.0M，在水中)，並將反應混合物在 80°C 下攪拌 20 小時，然後溫熱至 90°C，且攪拌 24 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，以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使所形成之粗產物藉矽膠層析純化，獲得 N-(4-(2'-氟基-5-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺。MS (ESI, 正離子) m/z: 403.2 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.004。

圖式 54



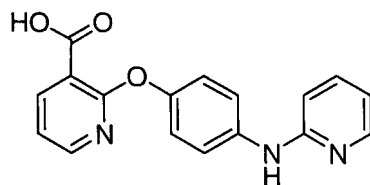
實例 309：2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼酸



步驟 1：2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼酸乙酯

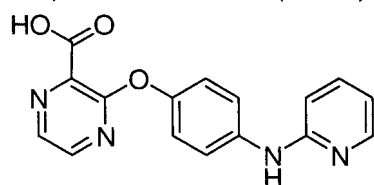
於 150 毫升壓力容器中，添加 2-氯基菸鹼酸乙酯 (3.1 克，17 毫莫耳)、4-(吡啶-2-基氨基)酚 (3.14 克，17 毫莫耳) 及碳酸鉀 (5.8 克，18 毫莫耳)，接著為 DMSO。將溶液密封，並加熱至 100°C，歷經 20 小時。使其冷卻，且以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取五次。將合併之有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮成深褐色殘留物。使殘留物溶於二氯甲烷中，並吸附至矽膠上，然後以急驟式層析純化 (0 至 50% 醋酸乙酯：己烷)，獲得產物，為淡橘色固體。MS (ESI,

正離子) m/z : 336.0 (M+1)。

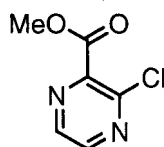


步驟 2: 2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼酸

於 2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼酸乙酯 (6.23 克, 18.6 毫莫耳) 在 THF (0.28M) 中之溶液內, 添加氫氧化鋰 (1.33 克, 55.7 毫莫耳)。將反應物攪拌 16 小時, 然後添加另外等量之氫氧化鋰與相對於 THF 體積之甲醇與水, 以製作 THF: 甲醇: 水之 3:2:1 溶液。將所形成之懸浮液加熱至 40°C, 歷經 1.5 小時。自濾液濾出固體, 而得產物, 為淡橘色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 308.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 8.955。

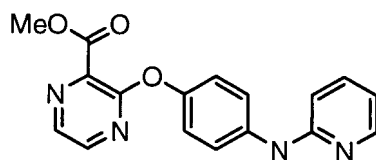


實例 310. 3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-羧酸



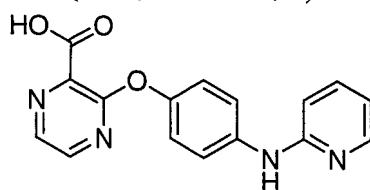
步驟 1: 3-氯基吡啶-2-羧酸甲酯

於 3-氯基吡啶-2-羧酸 (10 克, 63 毫莫耳) 與碳酸鉀 (31 克, 95 毫莫耳) 在 DMF 中之懸浮液內, 添加碘甲烷 (5.9 毫升, 95 毫莫耳)。將溶液攪拌 48 小時。在此段時間後, 將反應物移離攪拌, 以 1.0N HCl 酸化至 pH 5, 並以醋酸乙酯萃取五次。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 獲得標的物質, 為橘色油。MS (ESI, 正離子) m/z : 173.0 (M+1)。



步驟 2：3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-羧酸甲酯

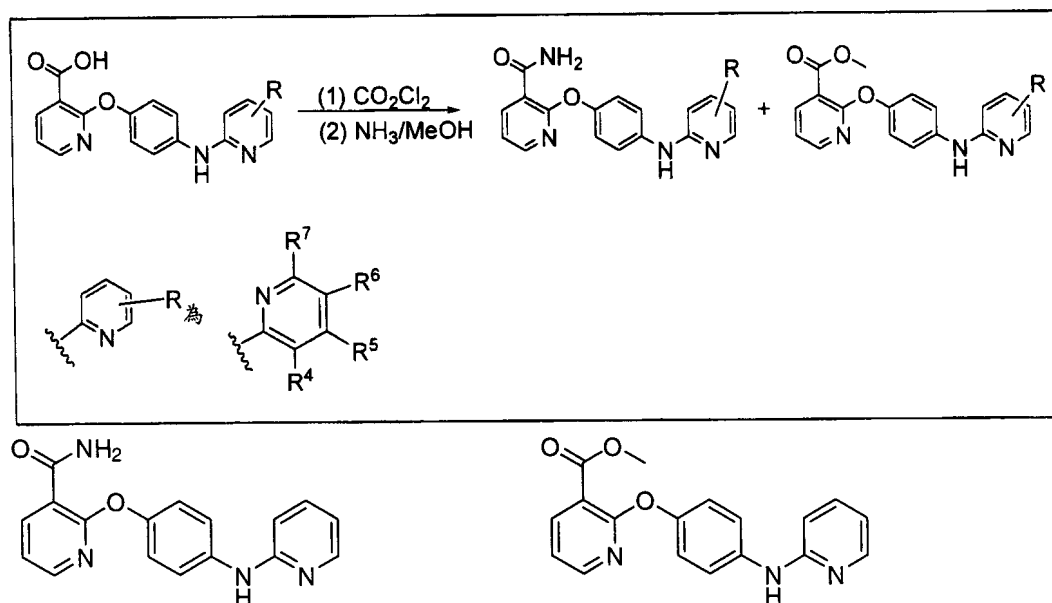
於 350 毫升可密封管中，添加 4-(吡啶-2-基胺基)酚 (5.16 克，27.7 毫莫耳)、3-氯基吡啶-2-羧酸甲酯 (4.78 克，27.7 毫莫耳) 及碳酸鉀 (9.93 克，30.5 毫莫耳)，伴隨著 DMSO。將管密封，並加熱至 100°C，歷經三天。於冷卻至溫度後，將反應物以水稀釋，且以醋酸乙酯萃取。使合併之深褐色有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使褐色殘留物在高真空下吸附至矽膠上，並於 (0.5 至 10% MeOH/DCM) 上急驟式純化，獲得產物，為淡黃褐色固體 (7.44 克，23.1 毫莫耳，83%)。MS (ESI, 正離子) m/z : 323.0 (M+1)。



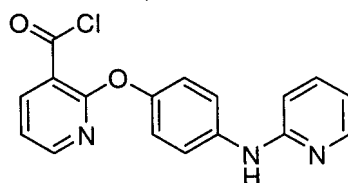
步驟 3：3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-羧酸

於含有 3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-羧酸甲酯 (7.44 克，23.1 毫莫耳) 之 250 毫升圓底燒瓶中，添加 THF/MeOH/水之混合溶劑。將黃褐色溶液於室溫下攪拌，並添加氫氧化鋰 (1.66 克，69.2 毫莫耳)。迅速地形成白色沉澱物。以 1N HCl：乙醚使此懸浮液酸化至 pH 3，以 10N NaOH 鹼化至 pH 9，且以濃 HCl 再中和至 pH 7。藉過濾收集沉澱物，及經確認為產物。MS (ESI, 正離子) m/z : 309.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 18.835。

圖式 55

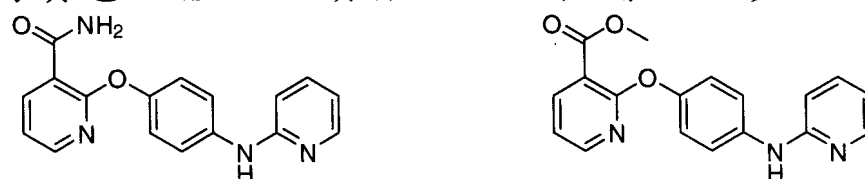


實例 311 與 312: 2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺與 2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼酸甲酯



步驟 1. 氯化 2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯

將氯化酸草醯之 2M 溶液 (3.86 毫升, 7.71 毫莫耳) 慢慢添加至 2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼酸 (1580 毫克, 5.14 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (20 毫升) 中之懸浮液內。逐滴添加 DMF (0.040 毫升, 0.514 毫莫耳), 並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。使混合物在減壓下濃縮, 以釋出黃色固體。使固體懸浮於 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中, 且過濾, 釋出氯化 2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯, 為黃色固體, 繼續採用之而無需進一步純化。

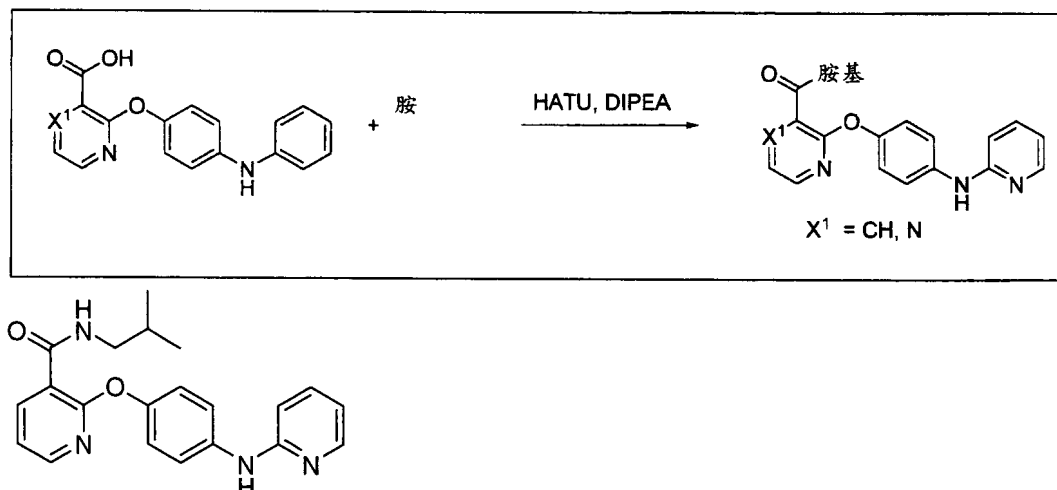


步驟 2: 2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺與 2-(4-(吡啶-2-

基胺基)苯氧基)菸鹼酸甲酯

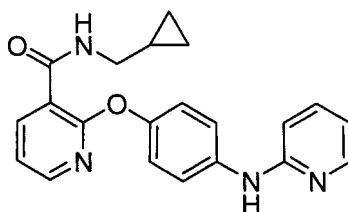
使得自前一步驟之粗產物溶於氨在甲醇中之2M溶液(20毫升，40.0毫莫耳)內，並將混合物在室溫下攪拌20小時。使混合物在減壓下濃縮，以釋出黃色油，使其在矽膠上藉層析純化，釋出2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺與2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼酸甲酯，為白色固體。個別為MS (ESI, 正離子) m/z : 307.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.9198 與 MS (ESI, 正離子) m/z : 322.0 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.1949 (M+1)。

圖式 56



實例 313: N-異丁基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺

將 HATU (178 毫克，0.469 毫莫耳) 添加至 2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼酸 (131 毫克，0.426 毫莫耳) 與 二異丙基乙胺 (148 微升，0.853 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。添加異丁基胺 (63.5 微升，0.639 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 N-異丁基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺，為白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z : 363.1 (M+1). IC₅₀ (uM) 0.09344。

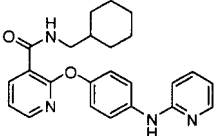
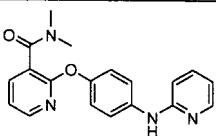
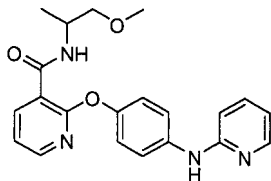
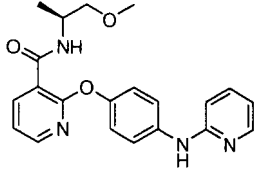
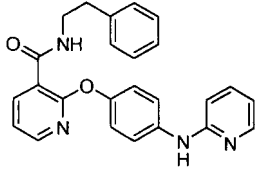
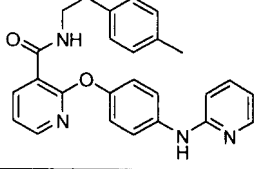
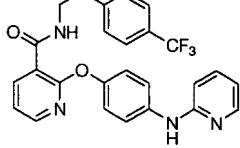
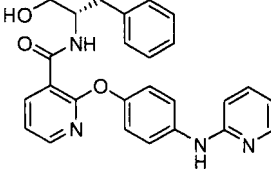
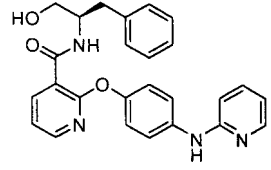
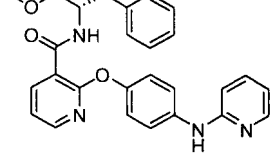


實例 314: N-(環丙基甲基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺

於 100 毫升圓底燒瓶中，添加在 DMF 中之 2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼酸 (0.333 克，1.08 毫莫耳)、環丙基甲胺鹽酸鹽 (0.116 克，1.08 毫莫耳) 及 TEA (0.4500 毫升，3.25 毫莫耳)，攪拌 5 分鐘。然後添加 EDC (0.2314 克，1.19 毫莫耳) 與 HOBT (0.1870 克，1.19 毫莫耳)，並將其攪拌過夜。以水 (10 毫升) 稀釋反應混合物，且以 DCM (3 x 10 毫升) 萃取。將有機萃液以水 (1 x 10 毫升)、飽和氯化鈉 (1 x 10 毫升)、飽和碳酸氫鈉 (1 x 10 毫升) 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 BiotageTM 預填充矽膠管柱 (25M) 層析，以 1% 至 5% 甲醇在 DCM 中之梯度液溶離，以提供 N-(環丙基甲基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺。MS (ESI, 正離子) m/z : 361.1 ($M+1$). IC₅₀ (uM) 0.831。

表 XVIIa: 實例 315 至 441 係表列於下文：

實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC ₅₀ (uM)
315		N-甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	321.1	0.637
316		N-烯丙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	347.1	0.113
317		N-(丙-2-炔基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	345.0	0.2306

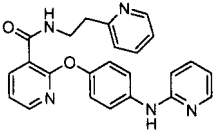
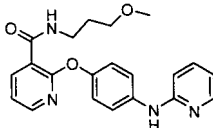
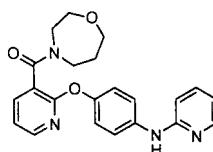
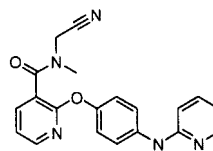
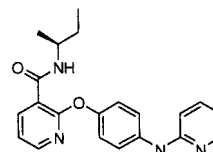
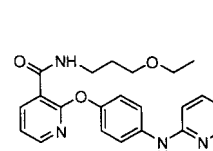
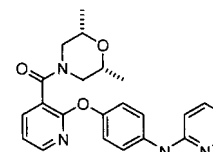
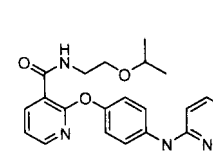
實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (μ M)
318		N-(環己基甲基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	403.1	0.3215
319		N,N-二甲基-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	335.1	2.32
320		(外消旋)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	379.0	0.08832
321		(S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	379.1	0.37275
322		N-苯乙基-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	411.1	0.04334
323		N-(4-甲基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	425.0	0.061885
324		2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯乙基)菸鹼醯胺	479.1	0.068235
325		(S)-N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	441.0	0.02388
326		(R)-N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	441.0	0.2357
327		(S)-N-(1-甲氧基-3-苯基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	455.1	0.03996

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
328		(S)-N-(2-苯基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	425.0	0.1438
329		(S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-羧醯胺	380.0	0.76885
330		N-苯乙基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-羧醯胺	412.1	0.05744
331		3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯乙基)吡啶-2-羧醯胺	480.1	0.0765
332		(外消旋)-N-(3-甲基-2-(吡啶-2-基)丁基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	454.1	0.087
333		(外消旋)-N-(3-甲基-2-(吡啶-2-基)丁基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-羧醯胺	455.1	0.121
334		N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-羧醯胺	413.1	0.143
335		N-(2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	440.0	0.034
336		N-(2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-羧醯胺	441.0	0.0232
337		N-(2-羥乙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	351.1	0.367

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
338		N-(2-羥乙基)-3-(4-(吡啶-2-基 胺基)苯氧基)吡啶-2-羧醯胺	352.1	1.162
339		(外消旋)-N-(1-(吡啶-2-基)丙 -2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯 氧基)菸鹼醯胺	426.1	0.038
340		(外消旋)-N-甲基-2-(4-(吡啶-2- 基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	427.1	0.0487
341		N-(1-苄基環丙基)-2-(4-(吡啶 -2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	437.0	0.0102
342		N-(1-苄基環丙基)-3-(4-(吡啶 -2-基胺基)苯氧基)吡啶-2- 羧醯胺	438.1	0.0352
343		(S)-N-(1-羥基-3-(4-甲氧苯基) 丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基) 苯氧基)菸鹼醯胺	471.1	0.0171
344		(S)-N-(1-羥基-3-(4-羥苯基)丙 -2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯 氧基)菸鹼醯胺	457.1	0.0895
345		(R)-N-(2-苯基丙基)-2-(4-(吡啶 -2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	425.1	0.138
346		N-(2,3-二氫-1H-茛-2- 基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧 基)菸鹼醯胺	423.1	0.546
347		N-(1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2- 基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧 基)菸鹼醯胺	457.1	0.0800
348		(外消旋)-N-(1-(4-氟苯基)丙-2- 基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧 基)菸鹼醯胺	443.0	0.0448

實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
349		(S)-N-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	443.0	0.0642
350		(R)-N-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	443.0	0.0099
351		N-(環丙基甲基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	361.2	0.656467
352		N-(呋喃-2-基甲基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	387.2	0.448667
353		N-(丁-3-烯基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	360.8	0.08562
354		N-(2-甲氧基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	365.2	0.3634
355		(外消旋)-(3-甲氧基六氫吡啶-1-基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮	405.2	2.633
356		2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)菸鹼鹽胺	412.4	0.102
357		N-(2-(甲硫基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	381.2	0.1315
358		一氫四圈-1-基(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮	347.2	2.204
359		(外消旋)-N-(1-甲氧基丁-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	393.2	0.06166

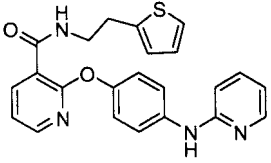
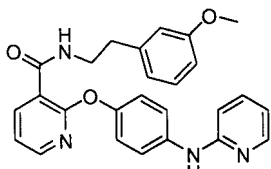
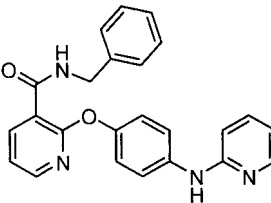
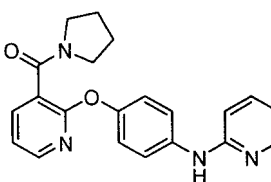
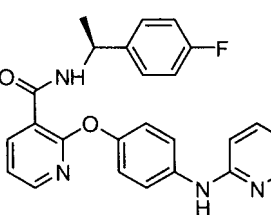
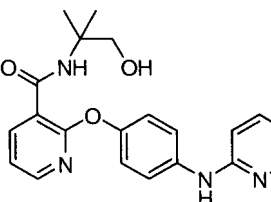
實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
360		(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基) 吡啶-3-基)(2H-吡咯-1(5H)-基) 甲酮	359.2	0.5791
361		(4-甲氧基六氫吡啶-1- 基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧 基)吡啶-3-基)甲酮	404.8	3.768
362		(外消旋)-2-(4-(吡啶-2-基胺基) 苯氧基)-N-((四氫呋喃-2-基)甲 基)菸鹼鹽胺	391.2	0.2475
363		2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧 基)-N-((四氫-2H-呋喃-4-基)甲 基)菸鹼鹽胺	405.2	0.8227
364		N,N-二乙基-2-(4-(吡啶-2-基胺 基)苯氧基)菸鹼鹽胺	363.2	1.983
365		N-(3-(甲硫基)丙基)-2-(4-(吡啶 -2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	404.8	0.1529
366		(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基) 吡啶-3-基)(噻唑啉-3-基)甲酮	378.8	1.207
367		N-(3-氯基丙基)-2-(4-(吡啶-2- 基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	383.2	0.1677

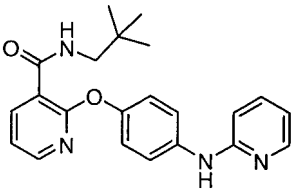
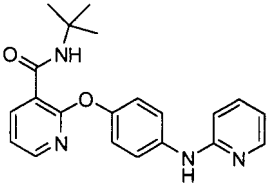
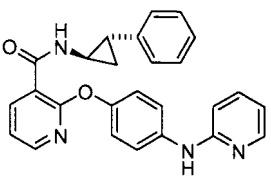
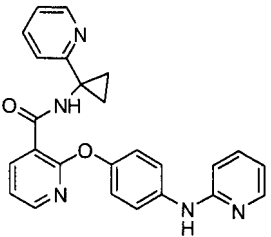
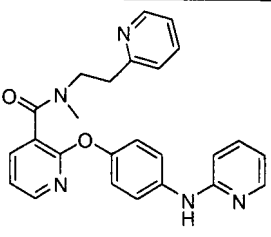
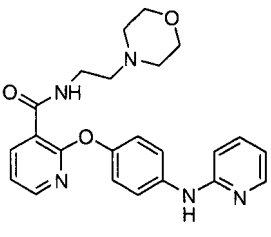
實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
368		N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼 醯胺	412.4	0.04377
369		N-(3-甲氧基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	378.8	0.121
370		(1,4-氧氮七圓-4-基)(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮	391.2	3.102
371		N-甲基-N-(丙-2-炔基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	359.2	0.6166
372		(R)-N-第二-丁基-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	363.0	0.07463
373		N-(3-乙氧基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	392.8	0.1257
374		((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮	405.0	0.4317
375		N-(2-異丙氧基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼醯胺	393.0	0.1189

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
376		N-烯丙基-N-甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	361.0	2.22
377		N-異丁基-N-甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	377.0	4.428
378		N-(2-甲烯丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	361.0	0.05864
379		(2-甲基噻唑啉-3-基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮	392.9	2.569
380		N-乙基-N-丙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	377.0	4.531
381		N-丙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	349.0	0.5749
382		N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	379.0	4.137
383		N-甲基-N-丙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	349.0	3.574

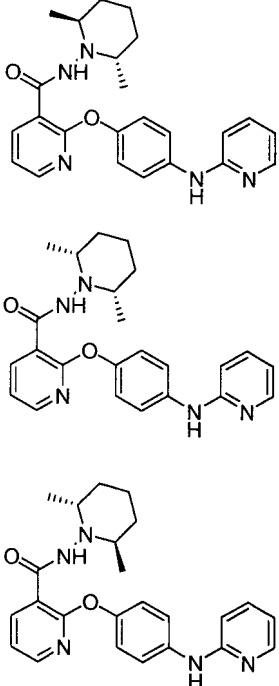
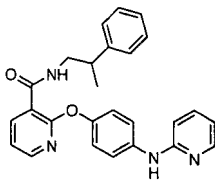
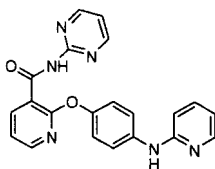
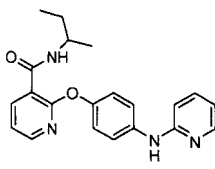
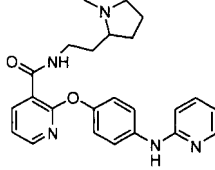
實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
384		(外消旋)-N-(2-苯基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	424.8	0.093183
385		N-(4-甲氧基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	441.0	0.023365
386		2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(吡啶-3-基甲基)菸鹼鹽胺	397.9	0.13255
387		N-(4-氟基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	428.9	0.04987
388		N-(2-甲氧基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	441.0	0.038927
389		N-(4-氯基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	444.9	0.05469
390		2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)菸鹼鹽胺	411.9	0.08163
391		N-(2-(六氫吡啶-1-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	418.0	0.786565

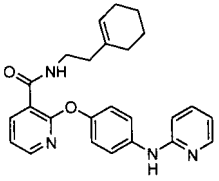
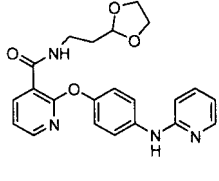
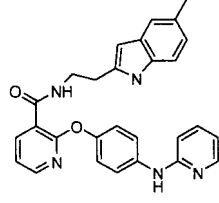
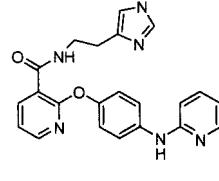
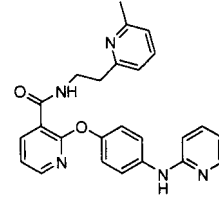
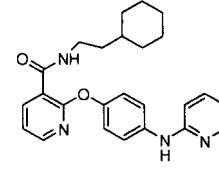
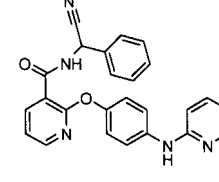
實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
392		N-(3-氟基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	428.9	0.05998
393		N-(4-(二甲胺基)丁基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	406.0	6.2835
394		N-(2-氟基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	428.9	0.057277
395		2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)菸鹼醯胺	466.4	0.4001
396		N-環戊基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	375.0	0.07841
397		2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(四氫吡咯-1-基)乙基)菸鹼醯胺	404.0	2.6525
398		N-乙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	335.0	0.17265
399		N-(2-氯基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	444.9	0.0737

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
400		2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(噻吩-2-基)乙基)菸鹼鹽胺	416.9	0.036195
401		N-(3-甲氧基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	441.0	0.03144
402		N-苄基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	397.2	0.7556
403		(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)(四氫吡咯-1-基)甲酮	361.2	3.115
404		(S)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	429.2	0.5669
405		N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	379.2	0.2565

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
406		N-新戊基-2-(4-(吡啶-2-基 胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	377.2	0.2559
407		N-第三-丁基-2-(4-(吡啶-2-基 胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	363.2	0.09222
408		N-((1S,2R)-2-苯基環丙 基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧 基)菸鹼醯胺鹽酸鹽	423.2	0.1878
409		N-(1-(吡啶-2-基)環丙 基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧 基)菸鹼醯胺	424.4	0.1832
410		N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙 基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧 基)菸鹼醯胺	428.8	2.292
411		N-(2-嗎福啉基乙基)-2-(4-(吡 啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯 胺	420.4	0.5682

實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
412		N-(六氫吡啶-1-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	390.4	0.4969
413		(3-(4-氯苯氧基)-1-氮四環-1-基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮	473.2	0.6924
414		(R)-N-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	420.4	0.1472
415		N',N'-二甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯肼	350.4	1.833
416		N-苯基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	383.2	0.1971
417		N-(1-乙炔基環己基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	413.2	0.0492

實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
418		N-(2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺	418.4	0.4114
419		(外消旋)-N-(2-苯基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺	425.0	0.0569
420		2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(嘧啶-2-基)菸鹼鹽胺	335.0	0.265
421		(外消旋)-N-第二-丁基-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺	363.0	0.02529
422		(外消旋)-N-(2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺	417.2	3.943

實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
423		N-(2-環己烯基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	414.2	0.08328
424		N-(2-(1,3-二氧伍圈-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	406.2	0.03568
425		N-(2-(5-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	463.2	0.0747
426		N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	400.2	0.35255
427		N-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	425.2	0.02949
428		N-(2-環己基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	416.2	0.4554
429		(外消旋)-N-(氰基(苯基)甲基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	421.1	0.01346

實例 編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
430		(外消旋)-N-(1-氰基-2-(甲胺基)-2-酮基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	402.1	0.04297
431		N-(1-(羥甲基)環戊基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	404.2	0.4423
432		(外消旋)-N-((1S,2S)-2-(苄氧基)環戊基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	480.2	0.6822
433		(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)(3-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1-氣四圈-1-基)甲酮	506.2	0.291
434		2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(3-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基)菸鹼鹽胺	478.2	1.923
435		N-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	431.1	0.08018
436		N-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺	428.2	0.1637

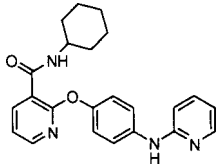
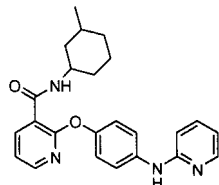
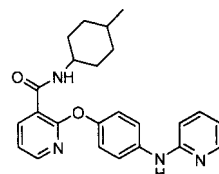
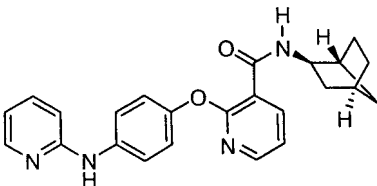
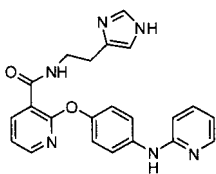
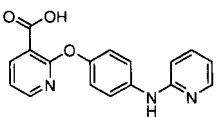
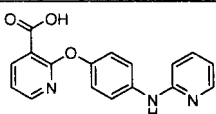
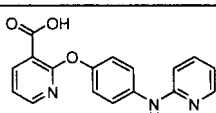
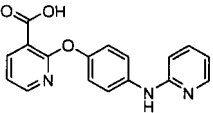
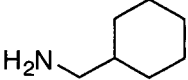
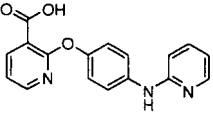
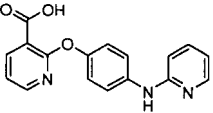
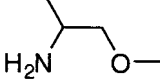
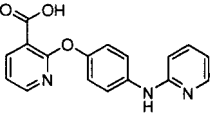
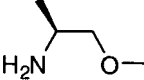
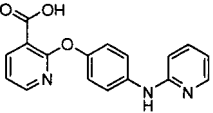
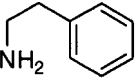
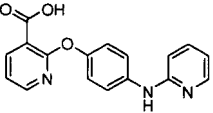
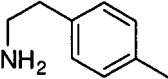
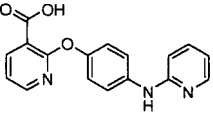
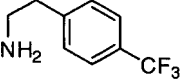
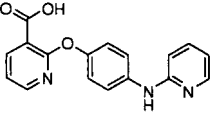
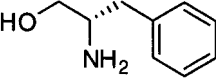
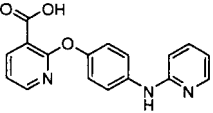
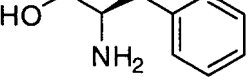
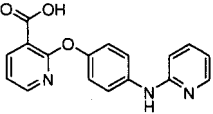
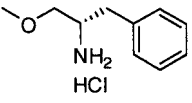
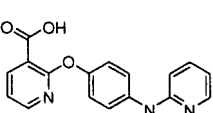
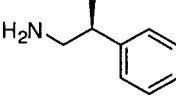
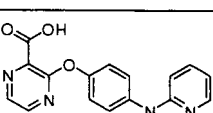
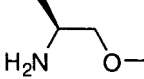
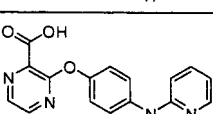
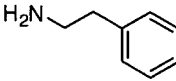
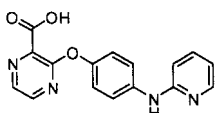
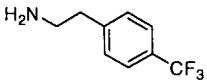
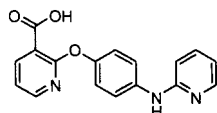
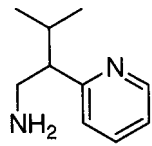
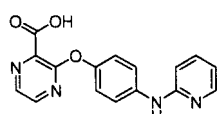
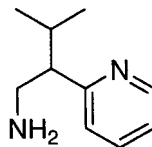
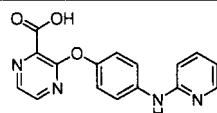
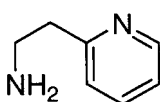
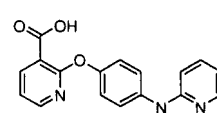
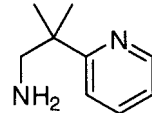
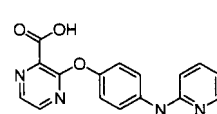
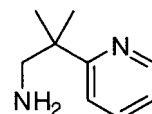
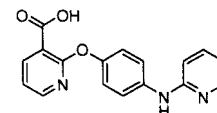
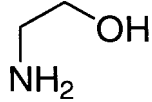
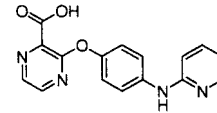
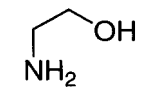
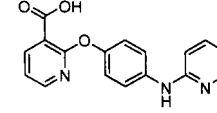
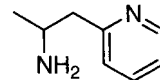
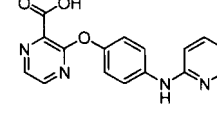
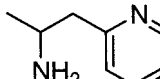
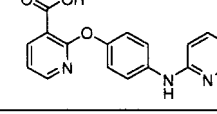
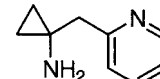
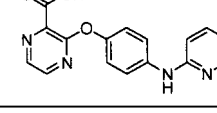
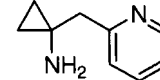
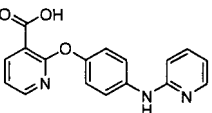
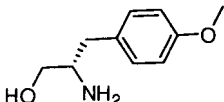
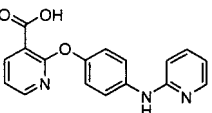
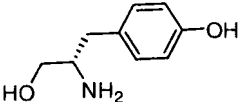
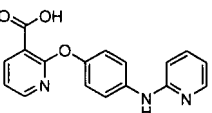
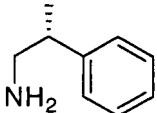
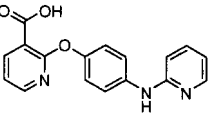
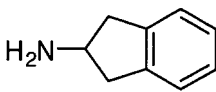
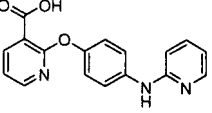
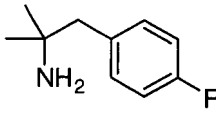
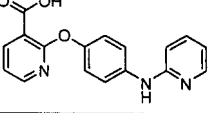
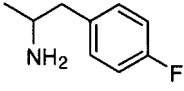
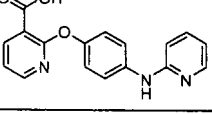
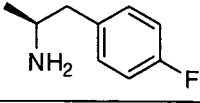
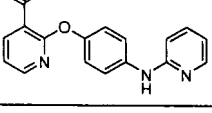
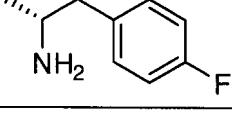
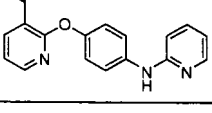
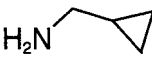
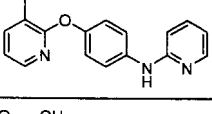
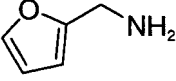
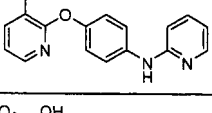
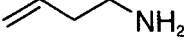
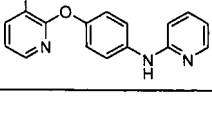
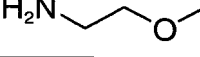
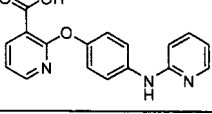
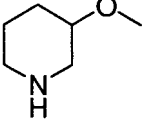
實例編號	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
437		N-環己基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	388.2	0.1435
438		(外消旋)-N-(3-甲基環己基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	402.2	0.3048
439		N-(4-甲基環己基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	402.2	0.2724
440		N-(((1R,2R,4S)-雙環并[2.2.1]庚-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	400.2	0.3019
441		N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺	400.2	0.35255

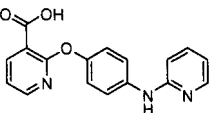
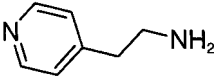
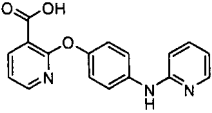
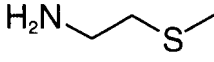
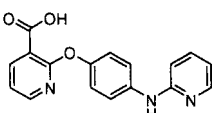
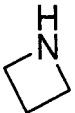
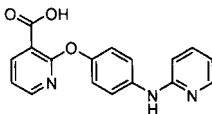
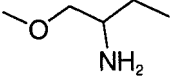
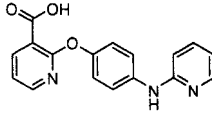
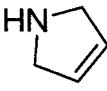
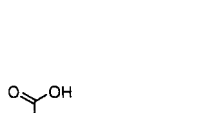
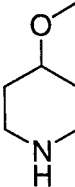
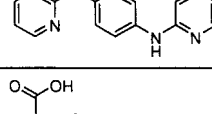
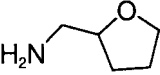
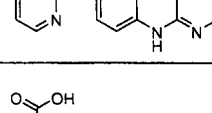
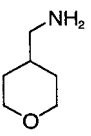
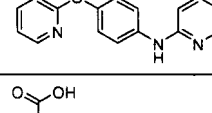
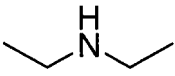
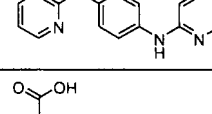
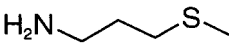
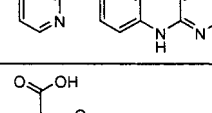
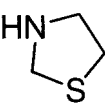
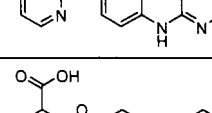
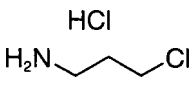
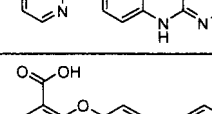
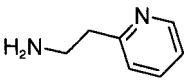
表 XVIIIb：實例 318 至 444 之製備係表列於下文：

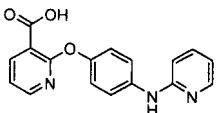
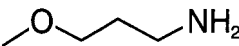
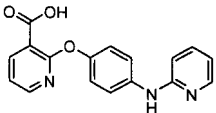
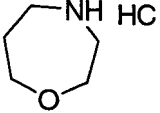
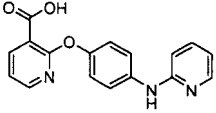
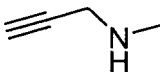
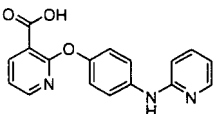
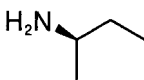
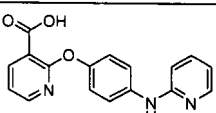
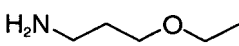
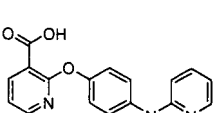
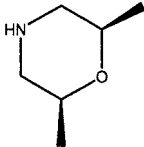
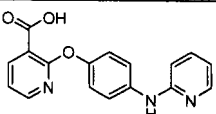
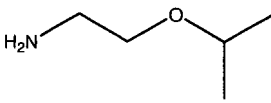
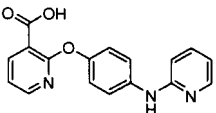
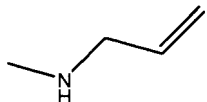
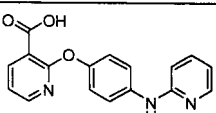
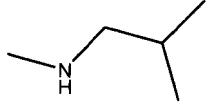
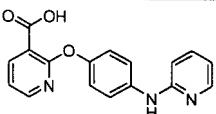
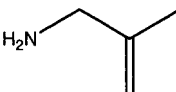
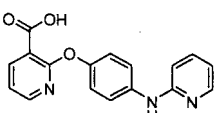
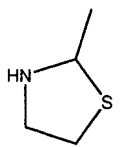
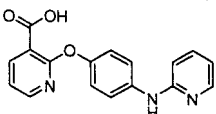
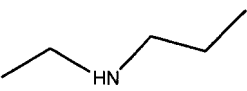
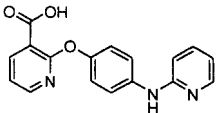
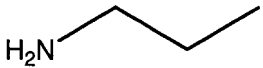
實例編號	圖式	起始物質 1	起始物質 2	與圖式不同之條件或試劑
315	2		$\text{H}_2\text{N}-$	-
316	2		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	-
317	2		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	-

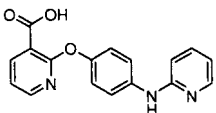
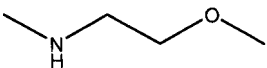
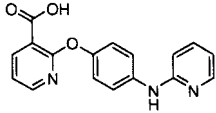
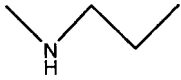
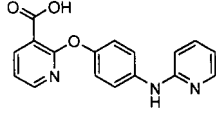
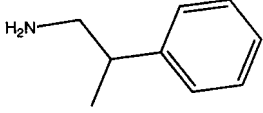
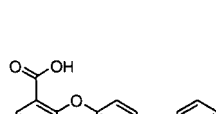
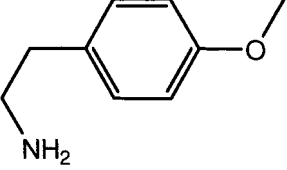
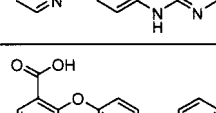
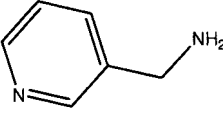
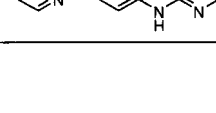
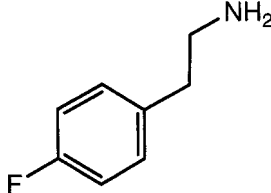
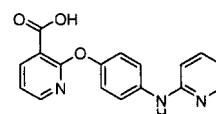
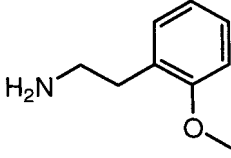
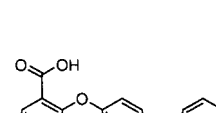
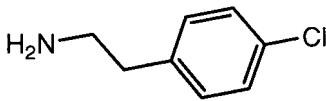
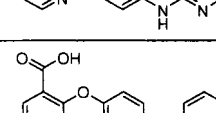
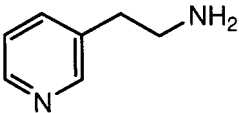
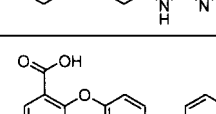
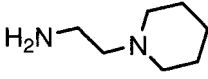
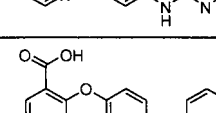
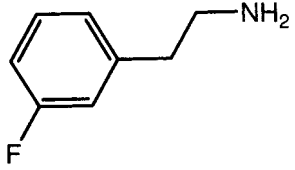
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
318	2			-
319	2			-
320	2			-
321	2			-
322	2			-
323	2			-
324	2			-
325	2			-
326	2			-
327	2			-
328	2			-
329	2			-
330	2			-

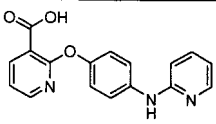
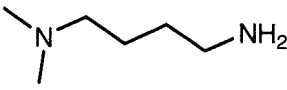
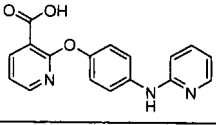
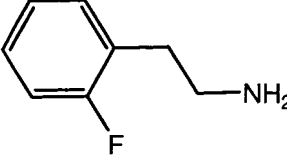
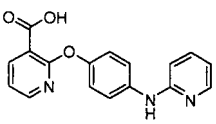
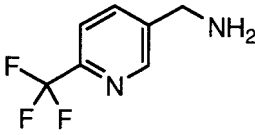
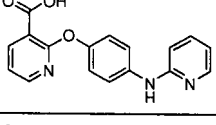
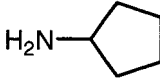
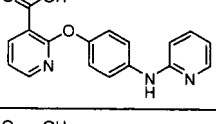
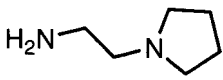
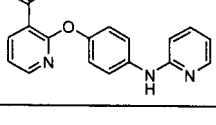
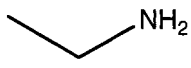
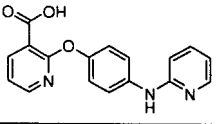
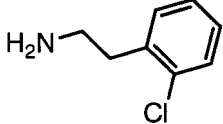
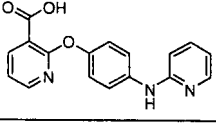
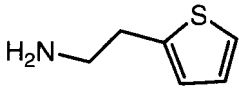
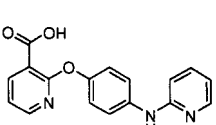
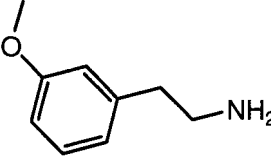
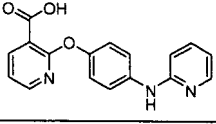
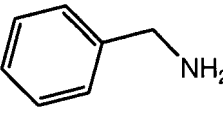
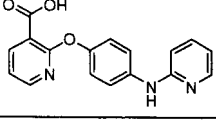
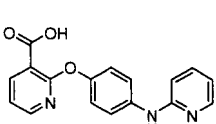
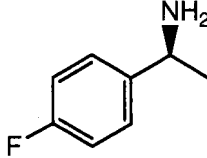
實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
331	2			-
332	2			-
333	2			-
334	2			-
335	2			-
336	2			-
337	2			-
338	2			-
339	2			-
340	2			-
341	2			-
342	2			-

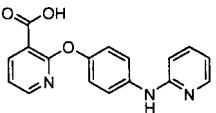
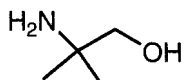
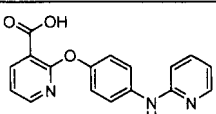
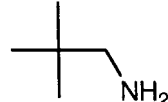
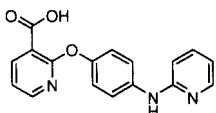
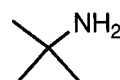
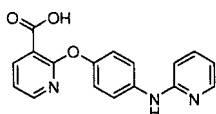
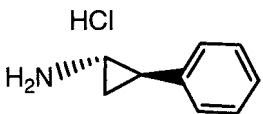
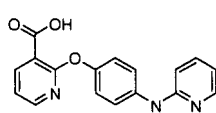
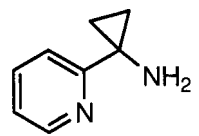
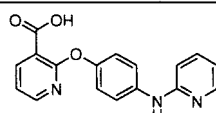
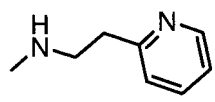
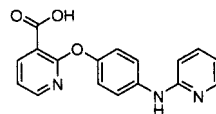
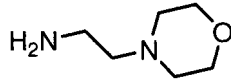
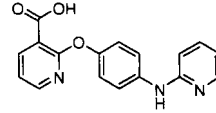
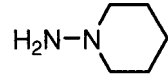
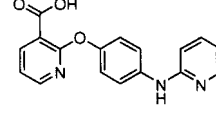
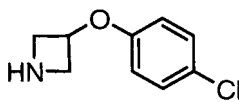
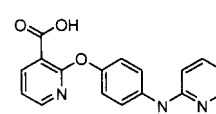
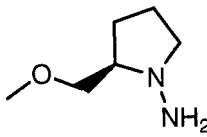
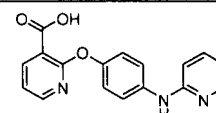
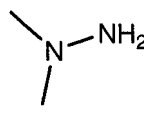
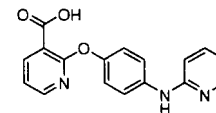
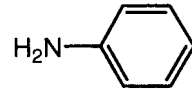
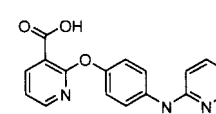
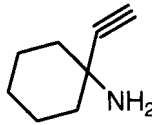
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
343	2			-
344	2			-
345	2			-
346	2			-
347	2			-
348	2			-
349	2			-
350	2			-
351	1		 HCl	-
352	1			-
353	1			-
354	1			-
355	1			-

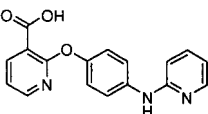
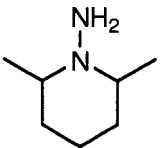
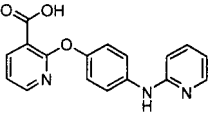
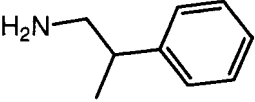
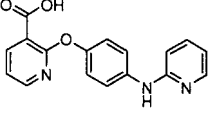
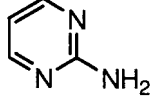
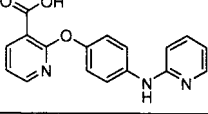
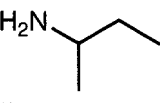
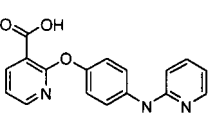
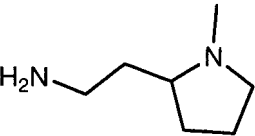
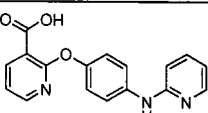
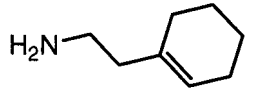
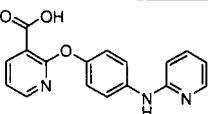
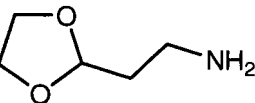
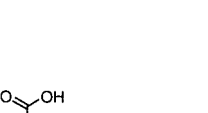
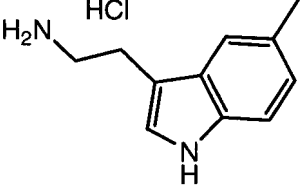
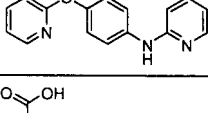
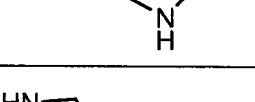
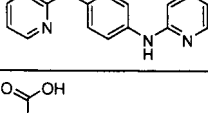
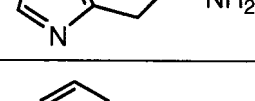
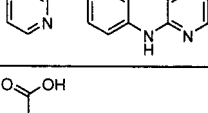
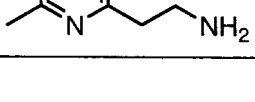
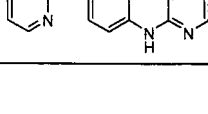
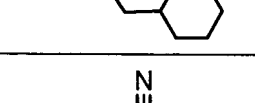
實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
356	1			-
357	1			-
358	1			-
359	1			-
360	1			-
361	1			-
362	1			-
363	1			-
364	1			-
365	1			-
366	1			-
367	1			-
368	1			-

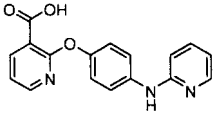
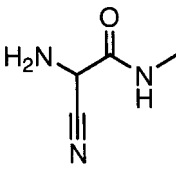
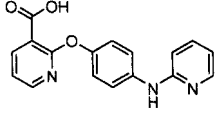
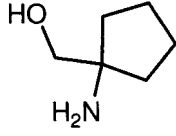
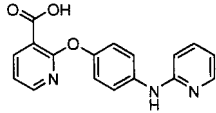
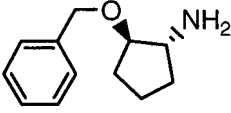
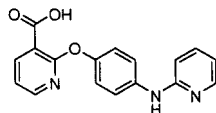
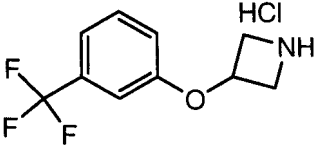
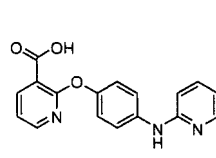
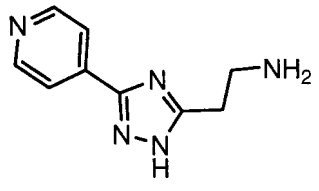
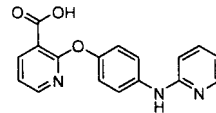
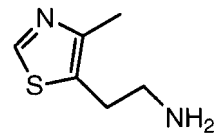
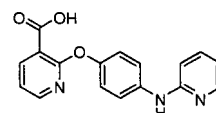
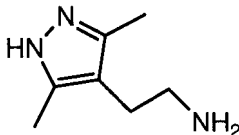
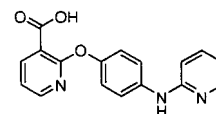
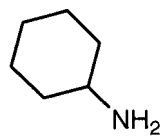
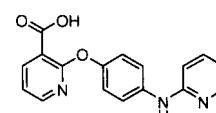
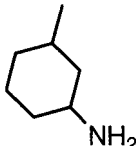
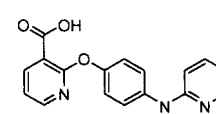
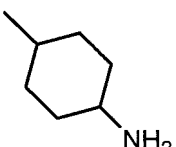
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
369	1			-
370	1			-
371	1			-
372	1			-
373	1			-
374	1			-
375	1			-
376	1			-
377	1			-
378	1			-
379	1			-
380	1			-
381	1			-

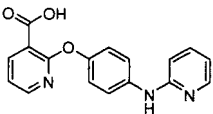
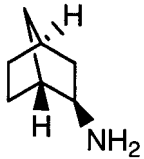
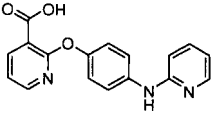
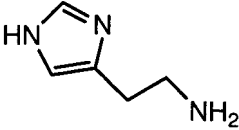
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
382	1			-
383	1			-
384	1			-
385	1			-
386	1			-
387	1			-
388	1			-
389	1			-
390	1			-
391	1			-
392	1			-

實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
393	1			-
394	1			-
395	1			-
396	1			-
397	1			-
398	1			-
399	1			-
400	1			-
401	1			-
402	1			-
403	1			-
404	1			-

實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
405	1			-
406	1			-
407	1			-
408	1			-
409	1			-
410	1			-
411	1			-
412	1			-
413	1			-
414	1			-
415	1			-
416	1			-
417	1			-

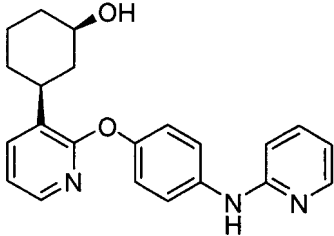
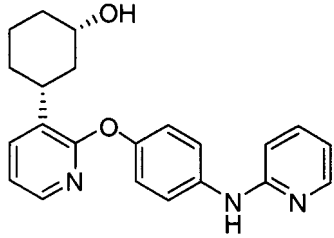
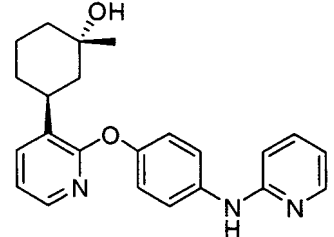
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
418	1			-
419	1			-
420	1			-
421	1			-
422	1			-
423	1			-
424	1			-
425	1			-
426	1			-
427	1			-
428	1			-
429	1			-

實例 編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之 條件或試劑
430	1			-
431	1			-
432	1			-
433	1			-
434	1			-
435	1			-
436	1			-
437	1			-
438	1			-
439	1			-

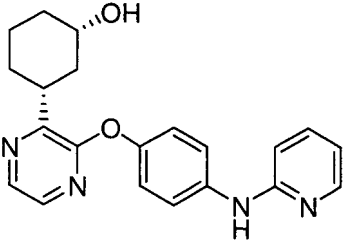
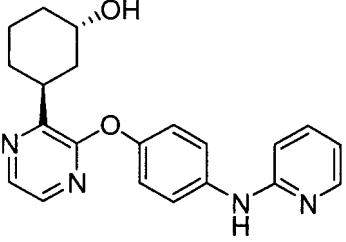
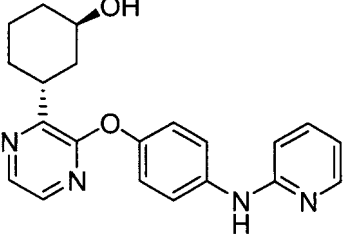
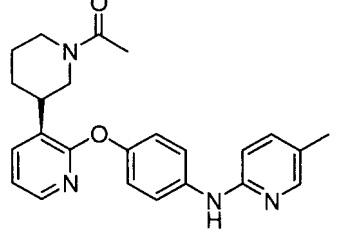
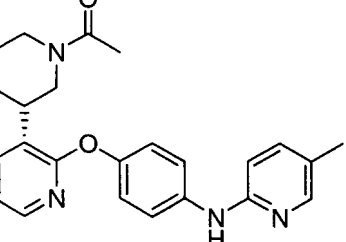
實例編號	圖式	起始物質1	起始物質2	與圖式不同之條件或試劑
440	1			-
441	1			-

下列化合物係藉已知方法，經由對掌性HPLC分離，自外消旋物獲得，譬如使一系列之試樣經由超臨界流體層析，使用溶膠澱粉或纖維素為基礎之對掌固定相(CSP)純化。醇類係作為添加劑用於作為流動相之超臨界流體二氧化碳。

表 XVIII：實例 442 至 455 係表列於下文：

實例編號*	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
442/236/ 圖式 23		(1R,3S)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇	362.0	0.03563
443/236/ 圖式 23		(1S,3R)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇	362.0	0.012225
444/237/ 圖式 24a+24b		(1S,3S)-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇	376.1	0.02419

實例 編號*	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
445/237/ 圖式 24a+24b		(1R,3R)-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇	376.1	0.06359
446/243/ 圖式 28		(1R,3R)-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇	347	0.040
447/243/ 圖式 28		(1R,3S)-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇	347	0.094
448/254/ 圖式 35a+35b		(1S,3R)-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇	347	0.032
449/254/ 圖式 35a+35b		(1S,3S)-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇	347	0.027
450/255/ 圖式 35a+36		(1R,3S)-3-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇	363.0	0.01531

實例 編號*	化合物結構	化合物名稱	MS	PDE10 IC50 (uM)
451/255/ 圖式 35a+36		(1S,3R)-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇	363.0	0.02225
452/255/ 圖式 35a+36		(1R,3R)-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇	363.0	0.01337
453/255/ 圖式 35a+36		(1S,3S)-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇	363.0	0.02963
454/300/ 圖式 46		(S)-1-(3-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	403	0.00004
455/300/ 圖式 46		(R)-1-(3-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	403	0.003

* 係指關於對掌性化合物之實例#/關於外消旋混合物之實例#，對掌性化合物係自其分離/如根據上文所述之圖式製成。

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而經測試。

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 (65db) 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、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、醯亞胺、吡啶等之藥物已以N-醯氧基甲基遮蔽(Bundgaard 前體藥物設計, Elsevier (1985))。羧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 鹼異羧酸前體藥物，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羧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-1,3-二氧五環烯-4-基甲基，譬如5-甲基-2-酮基-1,3,二氧五環烯-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；醯氧基甲基，例如三甲基乙醯基氧基甲基、 α -乙醯氧基甲基等；乙氧羰基-1-甲基；或 α -醯氧基- α -取代之甲基，例如 α -乙醯氧基乙基。

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-甲醯胺、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。

發明專利說明書

C07D	213/22	2006.01
C07D	213/62	2006.01
C07D	401/12	2006.01
C07D	413/12	2006.01
A61K	31/444	2006.01
A61K	31/4545	2006.01
A61K	31/497	2006.01
A61K	31/506	2006.01
A61P	25/00	2006.01

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號)

※ 申請案號：98143428

※ 申請日：98.12.17

※IPC 分類：C

一、發明名稱：(中文/英文)

作為磷酸二酯酶10抑制劑之胺基吡啶及羧基吡啶化合物

AMINOPYRIDINE AND CARBOXYPYRIDINE COMPOUNDS AS
PHOSPHODIESTERASE 10 INHIBITORS

二、中文發明摘要：

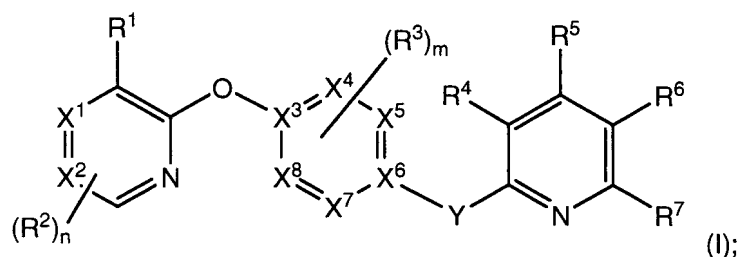
吡啶與嘧啶化合物，及含有彼等之組合物，以及製備此種化合物之方法。亦於本文中提供者為治療可藉由抑制PDE10而治療之病症或疾病之方法，譬如肥胖、非胰島素依賴性糖尿病、精神分裂症、兩極病症、強迫觀念與強迫行為病症等。

三、英文發明摘要：

Pyridine and pyrimidine 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.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有以下結構之化合物：



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；其中 X^1 與 X^2 之 1 或 2 個為 C；

各 X^4, X^5, X^7 及 X^8 係獨立為 N 或 C；各 X^3 與 X^6 為 C；其中 X^4, X^5, X^7 及 X^8 中不超過三個為 N；

m 於各情況中係獨立為 0, 1, 2, 3 或 4；

n 於各情況中係獨立為 0, 1, 2 或 3；

Y 為 NR^8 或 $C(=O)$ ；或

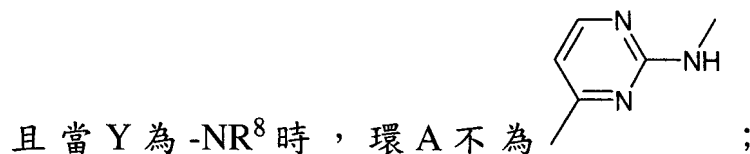
或者，當 Y 為 NR^8 時， Y 與 R^3 可形成 5- 至 6-員環，經稠合至含有該 Y 與 R^3 兩者之環；

R^1 係選自：

(c) H、F、Cl、Br、I、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^c$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=O)-O-R^a$ 、 $-C(=O)-O-R^c$ 、 $-C(=O)-O-R^d$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^aR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-S(=O)R^c$ 、 $-S(=O)_2R^c$ 、 $-N(R^c)S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^c$ 、 $-N(R^c)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^c$ 或 $-C(=O)NR^aR^c$ ；或

(d) 環 A，其中該環 A 係選自下列組成之組群： R^b 、 R^c 及 R^d ；其附帶條件是，當環 A 為 R^c 時，該 R^c 不為環戊二烯

基；或 C_{0-4} 烷基連結之不飽和 5- 或 6- 員單環狀；或 9- 或 10- 員雙環狀環，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0, 1 或 2 個選自 O 與 S 之原子；



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、Br、CN、OH、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

R^4 係選自 H、F、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^5 係選自 H、F、Cl、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^6 係選自 H、F、Cl、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^7 係選自 H、F、Cl、Br、CN、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 鹵烷基；

R^8 係選自 H、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

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，其中該苯基、苄基及 C_{1-6} 烷基係獨立被 0, 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $-NH_2$ 、COOH、CN、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$

烷基及 $-S-C_{1-4}$ 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, 1 或 2 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、 R^e 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)(OH)R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^e$ 、 $-NR^aR^d$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 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 $(OR^a)_{1-3}$ 、 $-C_{1-6}$ 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^d 為氮連結之飽和、部份飽和或不飽和 4-, 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、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 R^e 、 $-OR^e$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ 、 $-NH-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^e$ 、 $C(=O)NR^aR^a$ 及 $C(=O)NR^aR^a$ ；且

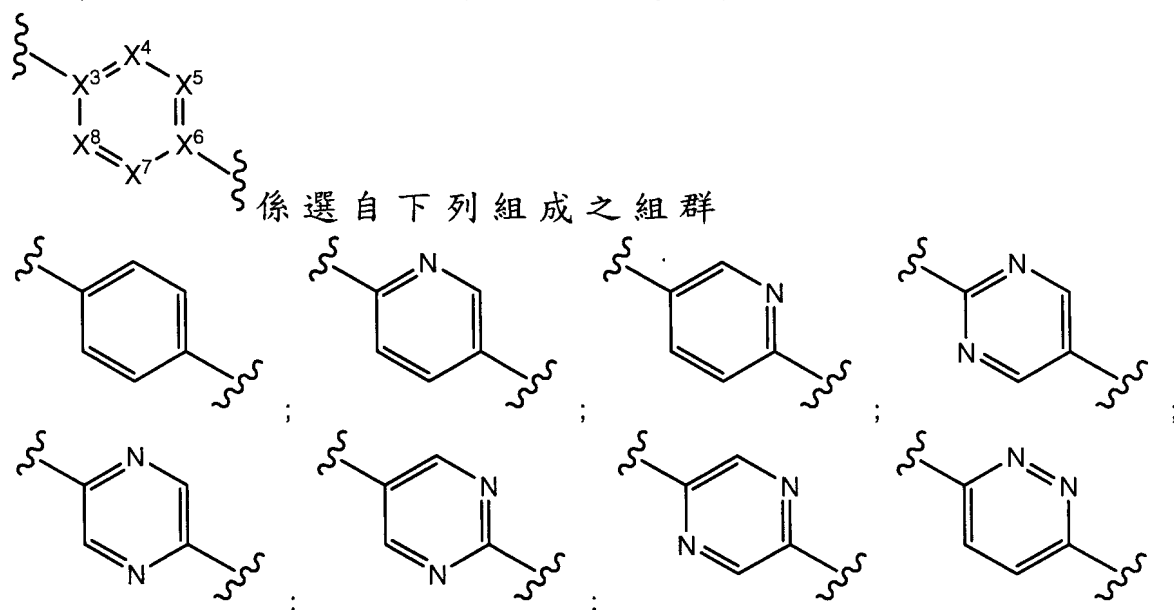
R^e 為：

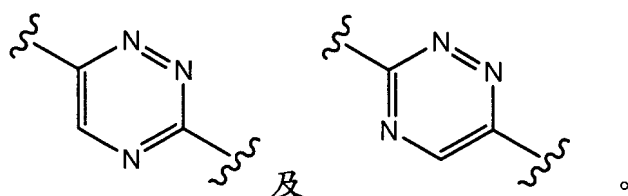
(a) C_{0-4} 烷基連結之飽和、部份飽和或不飽和 3-, 4-, 5-, 6-

或 7-員單環狀，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0, 1 或 2 個選自 O 與 S 之原子；其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自酮基、鹵基、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 鹵烷基、-OC₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基-NH₂、COOH、CN、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)C₁₋₄ 烷基及 -S-C₁₋₄ 烷基；或

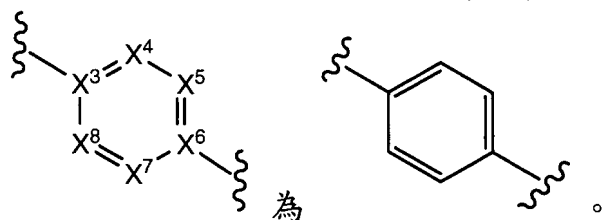
(b) 氮連結之飽和、部份飽和或不飽和 4-, 5-, 6- 或 7-員環雜環，含有連結氮及 0, 1 或 2 個其他氮原子，且含有 0 或 1 個硫或氧原子；其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自酮基、鹵基、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 鹵烷基、-OC₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基-NH₂、COOH、CN、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)C₁₋₄ 烷基及 -S-C₁₋₄ 烷基。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 Y 為 NH。
3. 如請求項 1 之化合物，其中 Y 為 -C(=O)。
4. 如請求項 1 之化合物，其中以下基團





5. 如請求項1之化合物，其中以下基團



6. 如請求項1之化合物，其中Y為NH；且該Y與R³係形成5-至6-員環，經稠合至含有該Y與R³兩者之環。

7. 如請求項1之化合物，其中各X¹與X²為C，且各X⁴, X⁵, X⁷及X⁸為C。

8. 如請求項1之化合物，其中X¹為C，及X²為N，且各X⁴, X⁵, X⁷及X⁸為C。

9. 如請求項1之化合物，其中X¹為N，及X²為C，且各X⁴, X⁵, X⁷及X⁸為C。

10. 如請求項1之化合物，其中R¹係選自H、F、Cl、Br、I、

C₁₋₈烷基、C₁₋₄鹵烷基、-OR^a、-NR^aR^a、-NR^aR^c、-N(R^a)C(=O)R^b、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)NR^aR^c、-C(=O)NR^aR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)R^c、-C(=O)R^d、-C(=O)-O-R^a、-C(=O)-O-R^c、-C(=O)-O-R^d、-OR^c、-NR^aR^c、-SR^c、-S(=O)R^c、-S(=O)₂R^c、-N(R^c)S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^c、-N(R^c)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)R^c及-C(=O)NR^aR^c。

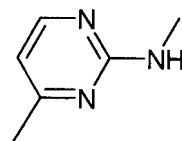
11. 如請求項1之化合物，其中R¹係選自-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)NR^aR^c、-C(=O)NR^aR^d、-C(=O)R^c、-C(=O)R^d、-NR^aR^a或-NR^aR^c。

12. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為環A，其中該環A為 R^b ，選自下列組成之組群：苯基、苣基或 C_{1-6} 烷基，其中該苯基、苣基或 C_{1-6} 烷基係獨立被0, 1, 2或3個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基- NH_2 、 $COOH$ 、 CN 、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C_{1-4}$ 烷基及 $-S-C_{1-4}$ 烷基。

13. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為環A，其中該環A為 R^c ，選自下列組成之組群： C_{0-4} 烷基連結之飽和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, 1或2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、 R^e 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 鹵烷基、 CN 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)(OH)R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^e$ 、 $-NR^aR^d$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 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 $(OR^a)_{1-3}$ 、 $-C_{1-6}$ 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。

14. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為環A，其中該環A為 R^c ，選自下列組成之組群： C_{0-4} 烷基連結之部份飽和4-, 5-, 6-或7-員單環狀或8-, 9-, 10-員雙環狀環，含有0, 1, 2或3個N原子，

及 0, 1 或 2 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0, 1 或 2 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、R^e、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)R^e、-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)₁₋₃、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)(OH)R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-NR^aR^e、-NR^aR^d、-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)₁₋₃、-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



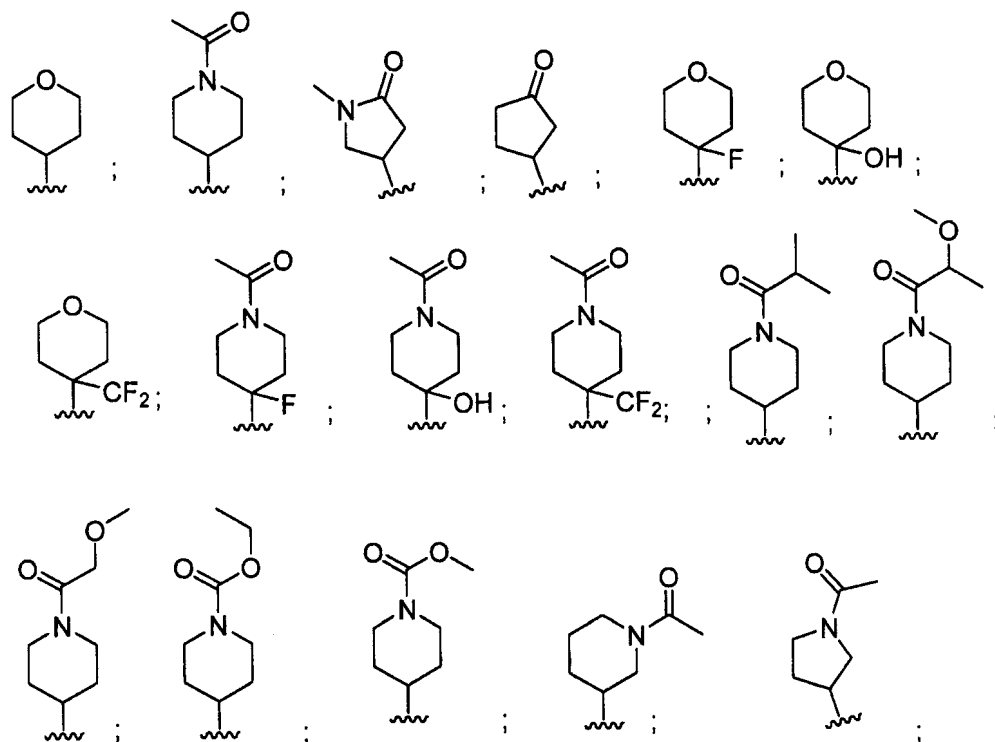
基；其附帶條件是，當 Y 為 -NR⁸ 時，R¹ 不為

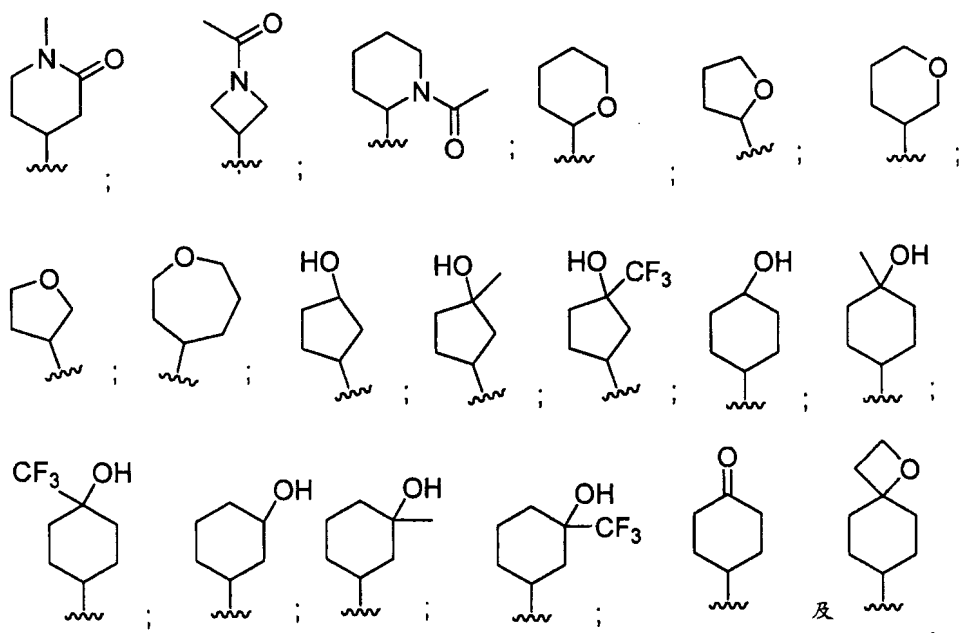
15. 如請求項 1 之化合物，其中 R¹ 為環 A，其中該環 A 為 R^c，選自下列組成之組群：C₁₋₄ 烷基連結之不飽和 4-, 5- 或 6-員單環狀或 8-, 9-, 10-員雙環狀環，含有 0, 1, 2 或 3 個 N 原子，及 0, 1 或 2 個選自 O 與 S 之原子，其係被 0, 1, 2 或 3 個基團取代，取代基選自 F、Cl、Br、R^e、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 鹵烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)R^e、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 (OR^a)₁₋₃、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)(OH)R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-NR^aR^e、-NR^aR^d、-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)₁₋₃、-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。

16. 如請求項 1 之化合物，其中 R¹為環 A，其中該環 A 為 R^d，選
自下列組成之組群：氮連結之飽和、部份飽和或不飽和 4-
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、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃
鹵烷基、-OC₁₋₄ 烷基、R^e、-OR^e、-NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄
烷基)C₁₋₄ 烷基、C(=O)OR^a、-C₁₋₆ 烷基 (OR^a)₁₋₃、-NH-C(=O)OC₁₋₄
烷基、C(=O)R^a、C(=O)R^e、C(=O)NR^aR^a及 C(=O)NR^aR^a。

17. 如請求項 1 之化合物，其中 R¹為環 A，選自下列組成之組
群：





18. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為環A，其中該環A為 R^c ，選自下列組成之組群：環丙基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、二氫哌喃基、3-吡啶基、2-吡啶基、嗎福啉基、六氫吡啶基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、苯基、苄基、5-喹啉基、異喹啉基、二氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫吡咯基、苯并[d][1,3]二氧五環烯基、一氮四環基、氧七環基、氧氮七環烷基、萘基、苯并硫苯基、六氫吡啶基、四氫硫代哌喃基、氧螺[3.5]壬基及一氮七環烷基，其全部均被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、 R^e 、 $-CH_3$ 、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、CN、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^e$ 、 $-NR^aR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ 及酮基。

19. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為環A，其中該環A為 R^d ，選自下列組成之組群：六氫吡啶基、嗎福啉基、四氫吡咯基、六氫吡啶基及二氮七環烷基，其全部均被0, 1, 2或3個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、 R^e 、 $-CH_3$ 、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-OH$ 、

-OCH₃、-OCH₂CH₃、CN、-C(=O)-CH₃、-C(=O)OR^a、-SR^a、-NR^aR^a、
-NR^aR^e、-NR^aR^d、-C₁₋₆烷基(OR^a)₁₋₃及酮基。

20. 如請求項1之化合物，其中R⁴為H、F、Br、甲基或乙基。

21. 如請求項1之化合物，其中R⁵為H。

22. 如請求項1之化合物，其中R⁶為H、F、Cl、Br、甲基、乙基、C₁₋₂鹵烷基、CN或-O-C₁₋₄鹵烷基。

23. 如請求項1之化合物，其中R⁷為H或-O-C₁₋₄鹵烷基。

24. 如請求項1之化合物，其中R⁸為H。

25. 如請求項1之化合物，其中R^a於各情況下係獨立為H、苯基、苄基或C₁₋₆烷基，其中該苯基、苄基及C₁₋₆烷基係獨立被0, 1, 2或3個取代基取代，取代基選自鹵基、OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₃鹵烷基、-OC₁₋₄烷基、-NH₂、-NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-NH₂、COOH、CN、-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C(=O)-N(C₁₋₄烷基)C₁₋₄烷基及-S-C₁₋₄烷基。

26. 如請求項1之化合物，其中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-員雙環狀環，含有0, 1, 2或3個N原子，及0, 1或2個選自O與S之原子，其係被0, 1或2個基團取代，取代基選自F、Cl、Br、R^e、C₁₋₆烷基、C₁₋₄鹵烷基、-OR^a、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)R^e、-C(=O)OR^a、-S(=O)₂R^b、-S(=O)(OH)R^b、-NR^aR^a、-NR^aR^e、-NR^aR^d、-C₁₋₆烷基(OR^a)₁₋₃及酮基。

27. 如請求項1之化合物，其中R^d為氮連結之飽和或部份飽和4-, 5-, 6-或7-員環雜環，含有連結氮及0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或2個取代基取

代，取代基選自酮基、鹵基、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 R^e 、 $-OR^e$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $(OR^a)_{1-3}$ 、 $-NH-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^e$ 、 $C(=O)NR^aR^a$ 及 $C(=O)NR^aR^a$ 。

28. 如請求項1之化合物，其中 R^e 係選自下列組成之組群： C_{0-4} 烷基連結之噁二唑基、 C_{0-4} 烷基連結之吡啶基、 C_{0-4} 烷基連結之苯基、 C_{0-4} 烷基連結之六氫吡啶基，其係被0,1或2個基團取代，取代基選自酮基、鹵基、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基 $-NH_2$ 、 $COOH$ 、 CN 、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-N(C_{1-4}烷基)C_{1-4}$ 烷基及 $-S-C_{1-4}$ 烷基。

29. 如請求項1之化合物，其中 m 為0，且 n 為0。

30. 如請求項1之化合物，其中 m 為0，且 n 為1。

31. 如請求項1之化合物，其中 R^2 為 OC_{1-4} 烷基。

32. 如請求項1之化合物，其中 R^4 係選自H、F、Br、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、甲基、乙基及 CF_3 。

33. 如請求項1之化合物，其中 R^5 係選自H、F、Cl、Br、CN、甲基、乙基及 CF_3 。

34. 如請求項1之化合物，其中 R^6 係選自H、F、Cl、Br、甲基、乙基及 CF_3 。

35. 如請求項1之化合物，其中 R^7 係選自H、F、甲基、乙基及 CF_3 。

36. 一種治療可以PDE10抑制劑治療之症狀之方法，其包括投予如請求項1之化合物之步驟。

37. 如請求項 36 之方法，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。

38. 如請求項 37 之方法，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。

39. 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。

40. 如請求項 1 之化合物，其係選自下列組成之組群：

N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-甲基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-氟基-3-甲基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-(三氟甲基)-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

6-第三-丁氧基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

6-甲氧基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

6-(三氟甲基)-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶

-2-胺；

4-氯-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

6-甲基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-(嗎福啉基甲基)-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

6-甲基-N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)苯基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(3-環丙基吡啶-2-基氧基)苯基)-3-氟基-5-甲基吡啶-2-胺；

N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-4-氯基吡啶-2-胺；

2-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基胺基)異菸鹼脒；

2-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基胺基)異菸鹼脒；

3-氟-N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

4-甲基-N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

4-氟-N-(4-(3-(嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

2-(4-(3-(嘧啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基胺基)異菸鹼脒；

N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(2'-(甲胺基)-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)喹啉-2-胺；

N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)喹啉-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(S)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(R)-1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯-3-醇；

(S)-1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯-3-醇；

1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-4-甲脞；

1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-3-甲脞；

(R)-(1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯-3-基)甲醇；

(S)-(1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯-3-基)甲醇；

(S)-(1-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫吡咯-2-基)甲醇；

(R)-(1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-2-基)甲醇；

1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-3-甲腈；

N-(4-(3-(3-甲氧基四氢吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(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)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-4-醇；

1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-3-醇；

N-(4-(3-(4-甲氧基六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-4-羧酸甲酯；

2-(1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-4-基)丙-2-醇；

N-(4-(3-(4-(甲氧基甲基)六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-4-酮；

1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-3-羧酸甲酯；

N-(4-(3-(4-甲基六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2-(4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)乙醇；

(R)-1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-3-基氨基甲酸第三-丁酯；

(S)-1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)四氢吡咯-3-基氨基甲酸第三-丁酯；

(1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-3-基)甲醇；

1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-3-羧酸乙酯；

N-甲基-1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-4-羧酰胺；

N-(4-(3-(吡啶-4-基氨基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基氨基)苯甲酸甲酯；

(1-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-4-基)甲醇；

1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-4-腈；

2-(1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氢吡咯-3-基)丙-2-醇；

2-(1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-4-基)丙-2-醇；

1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-4-醇；

1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-3-醇；

N-(4-(3-(四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(2,6-二甲基嗎福啉基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(S)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(S)-(1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-2-基)甲醇；

1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)一氫四環-3-羧酸；

(R)-N-(4-(3-(2-(4-甲氧基)嗎福啉基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(S)-N-(4-(3-(2-(4-甲氧基)嗎福啉基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(R)-N-(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(R)-(1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-2-基)甲醇；

(1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-3-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)吡啶-2-胺；

(1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-2-基)甲醇；

1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氢吡咯-3-羧酸
甲酯；

N-環丙基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-(環丙基甲基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-乙基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-異丙基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-苄基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(吡啶-2-基甲基)吡啶-2-胺；

3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2-胺；

3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(吡啶-4-基甲基)吡啶-2-胺；

N-苄乙基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-
胺；

3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)吡啶-2-
胺；

3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)吡啶-2-
胺；

3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(四氢-2H-呋喃-4-基)吡啶-2-
胺；

N-異丁基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2-胺；

N-(2-(六氢吡啶-1-基)乙基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡
啶-2-胺；

4-((3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基氨基)甲基)六氢

吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

N-(2-甲氧基乙基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-(六氫吡啶-4-基甲基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-嗎福啉基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基氨基)乙醇；

N-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(R)-1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-醇；

N-(4-(3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(S)-1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-醇；

(R)-(1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-基)甲醇；

(S)-(1-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)四氫吡咯-3-基)甲醇；

N-(4-(3-(1,4-氧氮七元-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-1,4-二氮七元烷-1-基)乙酮；

(外消旋)-N-(4-(3-(3-苄基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯

基)吡啶-2-胺；

(4-(3-氯基吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮；

1-(4-(3-(4-甲基吡啶鹽基苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

(S)-(4-(3-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮；

(4-(3-嗎福啉基吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮；

1-(3-(4-甲基吡啶鹽基苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-甲脞；

(4-(3-(4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮；

N-(4-(3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(2'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)苯甲脞；

N-(4-(3-(4-甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)酚；

3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)酚；

(3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)苯基)甲醇；

4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)苯甲酸；

N-(4-(3-(3-(胺基甲基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)苯甲脞；

4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯；

N-(4-(6'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(5'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2'-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-3,3'-聯吡啶-5-甲腈；

N-(4-(5'-氟基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-(甲硫基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(4-(甲硫基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-間-甲苯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-氟苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3,5-二氟苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3,4-二氟苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-氟基-4-甲氧基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-環己烯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-環己基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-環戊烯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-環戊基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-氟-N-(4-(2'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(異喹啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(3-(喹啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-氟基-3-氟-N-(4-(2'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇；

N-(4-(3-(3-甲氧基丙-1-炔基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)丁-3-炔-2-醇；

(S)-4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)丁-3-炔-2-醇；

N-(2-氟基-4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-氨基苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲腈；

3-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲腈；

N-(4-(3-(4-氨基苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(3-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)苯基)甲醇；

N-(4-(3-(異噻啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-氟苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-(氨基甲基)苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(4-甲氧基苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(苯并[d][1,3]二氧五環烯-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2-氟基-3-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲腈；

N-(4-(3-(喹啉-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-氟基-3-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)苯甲腈；

N-(4-(3-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)酚；

N-(4-(3-(喹啉-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(萘-1-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(1-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(苯并[b]噻吩-7-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-環己烯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-環戊烯基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-苄基吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)醋酸第三-丁酯；

吡啶-2-基(4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

吡啶-2-基(4-(3-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)甲酮；

N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)喹啉-2-胺；

3,5-二氟-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)

吡啶-2-胺；

5-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-氯-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

6-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基胺基)菸鹼腈；

3-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)四氫-2H-哌喃-4-醇；

(1S,4R)-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1S,4S)-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1S,4S)-1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1R,4R)-1-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己酮；

N-(4-(3-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(外消旋)-順式-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(外消旋)-E-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(外消旋)-Z-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(±)-N-(4-(3-(四氫-2H-嘧喃-2-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(四氫呋喃-2-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(四氫呋喃-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊-2-烯酮；

3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇；

1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇；

N-(4-(3-(環氧己烷-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3-氟-N-(4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

3,5-二氟-N-(4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(2-氟基-4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

5-甲基-N-(4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

5-乙基-N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡咩-2-胺；

5-甲氧基-N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡咩-2-胺；

N-(4-(3-(四氫-2H-呋喃-3-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡咩-2-胺；

(外消旋)-順式-3-(3-(4-(吡咩-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)環己醇；

(外消旋)-反式-3-(3-(4-(吡咩-2-基胺基)苯氧基)吡咩-2-基)環己醇；

N-(4-(3-(四氫呋喃-3-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡咩-2-胺；

N-(4-(3-(2,3-二氫呋喃-3-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡咩-2-胺；

N-(4-(3-(四氫呋喃-3-基)吡咩-2-基氧基)苯基)吡咩-2-胺；

N-(4-(吡咩-2-基氧基)苯基)吡咩-2-胺；

((1R,3R)-3-(2-(4-(吡咩-2-基胺基)苯氧基)吡咩-3-基)環戊基)甲醇；

((1S,3R)-3-(2-(4-(吡咩-2-基胺基)苯氧基)吡咩-3-基)環戊基)甲醇；

((1R,3S)-3-(2-(4-(吡咩-2-基胺基)苯氧基)吡咩-3-基)環戊基)甲醇；

((1S,3S)-3-(2-(4-(吡咩-2-基胺基)苯氧基)吡咩-3-基)環戊基)甲醇；

吡咩-2-基(4-(3-(四氫-2H-呋喃-4-基)吡咩-2-基氧基)苯基)甲酮；

1-(4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(3-氟基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(4-氟基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(6-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(5-氯基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(5-氟基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(2-(4-(5-甲氧基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(2-氟基-4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(4-(5-氯基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯；

N-(4-(3-(六氢吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

2,2,2-三氟-1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酮；

2-甲氧基-1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)乙酮；

4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-羧酸甲酯；

(R)-2-甲氧基-1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮；

(S)-2-甲氧基-1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮；

2-甲基-1-(4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-基)丙-1-酮；

N-(4-(3-(1-(甲磺酰基)六氢吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)六氢吡啶-1-羧酸甲酯；

4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-3-基)-5,6-二氢

吡啶-1(2H)-羧酸第三-丁酯；

4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

5-甲基-N-(4-(3-(1-(甲磺醯基)六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯；

2-甲基-1-(4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮；

2-甲氧基-1-(4-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；

5-甲基-N-(4-(3-(1-(甲磺醯基)六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基酮基)苯基)吡啶-2-胺；

2-甲基-1-(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮；

4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧酸乙酯；

環丙基(4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-基)甲酮；

N,N-二甲基-4-(3-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羧醯胺；

(外消旋) N-(4-((3-((3)-1-乙醯基-3-六氫吡啶基)-2-吡啶基)氧基)苯基)-2-吡啶胺；

1-(3-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡

啉-1-基)乙酮；

1-甲基-4-(2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啉-3-基)六氫吡啉-2-酮；

1-(3-(3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啉-2-基)四氫吡咯-1-基)乙酮；

1-甲基-4-(2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啉-3-基)四氫吡咯-2-酮；

N-(4-(3-環戊基吡啉-2-基氧基)苯基)吡啉-2-胺；

2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼酸；

3-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)吡啉-2-羧酸；

2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼酸甲酯；

N-異丁基-2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(環丙基甲基)-2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-甲基-2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-烯丙基-2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(丙-2-炔基)-2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(環己基甲基)-2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N,N-二甲基-2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-苯乙基-2-(4-(吡啉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(4-甲基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯乙基)菸鹼鹽胺；

(S)-N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(R)-N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(S)-N-(1-甲氧基-3-苯基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(S)-N-(2-苯基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-羧鹽胺；

N-苯乙基-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-羧鹽胺；

3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯乙基)吡啶-2-羧鹽胺；

(外消旋)-N-(3-甲基-2-(吡啶-2-基)丁基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-(3-甲基-2-(吡啶-2-基)丁基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-羧鹽胺；

N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)吡啶-2-羧鹽胺；

N-(2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙基)-2-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基)苯氧基)

吡咉-2-羧醯胺；

N-(2-羥乙基)-2-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(2-羥乙基)-3-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)吡咉-2-羧醯胺；

(外消旋)-N-(1-(吡咉-2-基)丙-2-基)-2-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(外消旋)-N-甲基-2-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(1-苄基環丙基)-2-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(1-苄基環丙基)-3-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)吡咉-2-羧醯胺；

(S)-N-(1-羥基-3-(4-甲氧苯基)丙-2-基)-2-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(S)-N-(1-羥基-3-(4-羥苯基)丙-2-基)-2-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(R)-N-(2-苯基丙基)-2-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-基)-2-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(外消旋)-N-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-2-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(S)-N-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-2-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(R)-N-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-2-(4-(吡咉-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(環丙基甲基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(呋喃-2-基甲基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(丁-3-烯基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-甲氧基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-(3-甲氧基六氫吡啶-1-基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(甲硫基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

一氮四環-1-基(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮；

(外消旋)-N-(1-甲氧基丁-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)(2H-吡咯-1(5H)-基)甲酮；

(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮；

(外消旋)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-((四氫呋喃-2-基)甲基)菸鹼鹽胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-((四氫-2H-呋喃-4-基)甲基)菸鹼鹽胺；

N,N-二乙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(3-(甲硫基)丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽

胺；

(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)(噻唑啶-3-基)甲

酮；

N-(3-氯基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽
胺；

N-(3-甲氧基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(1,4-氧氮七園-4-基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-
基)甲酮；

N-甲基-N-(丙-2-炔基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽
胺；

(R)-N-第二-丁基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(3-乙氧基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

((2S,6R)-2,6-二甲基嗎福啉基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)
吡啶-3-基)甲酮；

N-(2-異丙氧基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-烯丙基-N-甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-異丁基-N-甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-甲烯丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(2-甲基噻唑啶-3-基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-
基)甲酮；

N-乙基-N-丙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-丙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸

鹼 鹼 胺；

N-甲基-N-丙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹼胺；

(外消旋)-N-(2-苯基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹼胺；

N-(4-甲氧基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹼胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(吡啶-3-基甲基)菸鹼鹼胺；

N-(4-氟基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹼胺；

N-(2-甲氧基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹼胺；

N-(4-氯基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹼胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)菸鹼鹼胺；

N-(2-(六氫吡啶-1-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹼胺；

N-(3-氟基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹼胺；

N-(4-(二甲胺基)丁基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹼胺；

N-(2-氟基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹼胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)菸鹼鹼胺；

N-環戊基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹼胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(四氫吡咯-1-基)乙基)菸鹼鹼胺；

N-乙基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹼胺；

N-(2-氯基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹼胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(噻吩-2-基)乙基)菸鹼醯胺；

N-(3-甲氧基苯乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-苄基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)(四氫吡咯-1-基)甲酮；

(S)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-新戊基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-第三-丁基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-((1S,2R)-2-苯基環丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺鹽酸鹽；

N-(1-(吡啶-2-基)環丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(2-嗎福啉基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

N-(六氫吡啶-1-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼醯胺；

(3-(4-氯苯氧基)-一氮四環-1-基)(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)甲酮；

(R)-N-(2-(甲氧基甲基)四氫吡咯-1-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基))

苯氧基)菸鹼鹽胺；

N',N'-二甲基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胍；

N-苯基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(1-乙炔基環己基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2,6-二甲基六氫吡啶-1-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)
菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-(2-苯基丙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼
鹽胺；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(嘧啶-2-基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-第二-丁基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼
鹽胺；

(外消旋)-N-(2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基
胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-環己烯基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(1,3-二氧伍圓-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)
菸鹼鹽胺；

N-(2-(5-甲基-1H-吡咯-3-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧
基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼
鹽胺；

N-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)
菸鹼鹽胺；

N-(2-環己基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-(氰基(苯基)甲基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)

菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-(1-氰基-2-(甲胺基)-2-酮基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(1-(羥甲基)環戊基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-((1S,2S)-2-(苄氧基)環戊基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)(3-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1,4-二氧六環-1-基)甲酮；

2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)-N-(2-(3-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-環己基-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(外消旋)-N-(3-甲基環己基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(4-甲基環己基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-((1R,2R,4S)-雙環并[2.2.1]庚-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)菸鹼鹽胺；

(1R,3S)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1S,3R)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1S,3S)-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1R,3R)-1-甲基-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環己醇；

(1R,3R)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇；

(1R,3S)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇；

(1S,3R)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇；

(1S,3S)-3-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)環戊醇；

(1R,3S)-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇；

(1S,3R)-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇；

(1R,3R)-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇；

(1S,3S)-3-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)環己醇；

(S)-1-(3-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；及

(R)-1-(3-(2-(4-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮；或其藥學上可接受之鹽。

41. 一種化合物，其係選自下列組成之組群：

N-(4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-氟基吡啶-2-胺；

N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-3-氟基-5-甲基吡啶-2-胺；

N-(4-(3-苯基吡啶-2-基氧基)苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；
 5-氟-N-(4-(2'-甲基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
 N-(4-(2'-(三氟甲基)-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
 N-(4-(2'-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-
 胺；

N-(4-(2'-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
 N-(4-(2'-氟基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
 N-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
 N-(4-(3-(噻吩-3-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
 3-氟-N-(4-(2'-氟基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
 N-(4-(3-(喹啉-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
 4-(2-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-3-基)喹啉-7-甲腈；
 N-(4-(2'-氟基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺；
 N-(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
 N-(4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-
 胺；

N-(2-氟基-4-(3-(2-氟基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-
 2-胺；

N-(4-(3-(2-氟基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
 4-(3-(4-(吡啶-2-基胺基)苯氧基)吡啶-2-基)甲基吡啶腈；
 N-(4-(3-(2-氟基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
 N-(4-(3-(吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；
 N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-
 胺；

N-(4-(3-(7-氯基喹啉-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

N-(4-(3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-2-基氧基)苯基)吡啶-2-胺；

(4-(3-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲酮；

N-(4-(2'-氟基-6-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺；

N-(4-(5-(2-氟基吡啶-4-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺；及

N-(4-(2'-氟基-5-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2-基氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-胺；

或其藥學上可接受之鹽。

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：

