



(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 201319056 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：101127170

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D491/052(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P25/14 (2006.01)

(30)優先權：2011/07/28 美國

61/512,782

(71)申請人：CHDI 基金會股份有限公司 (美國) CHDI FOUNDATION, INC. (US)

美國

(72)發明人：多明格斯 賽莉亞 DOMINGUEZ, CELIA (US)；托爾多 雪曼 列堤西亞 M TOLEDO-SHERMAN, LETICIA M. (US)；考特尼 史帝芬 馬丁 COURTNEY, STEPHEN MARTIN (GB)；布萊姆 麥克 PRIME, MICHAEL (GB)；米契爾 威廉 MITCHELL, WILLIAM (GB)；布朗 克里斯多夫 約翰 BROWN, CHRISTOPHER JOHN (GB)；戴 阿奎爾 佩納 寶拉 C DE AGUIAR PENA, PAULA C. (PT)；強森 彼得 JOHNSON, PETER (GB)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 168 頁

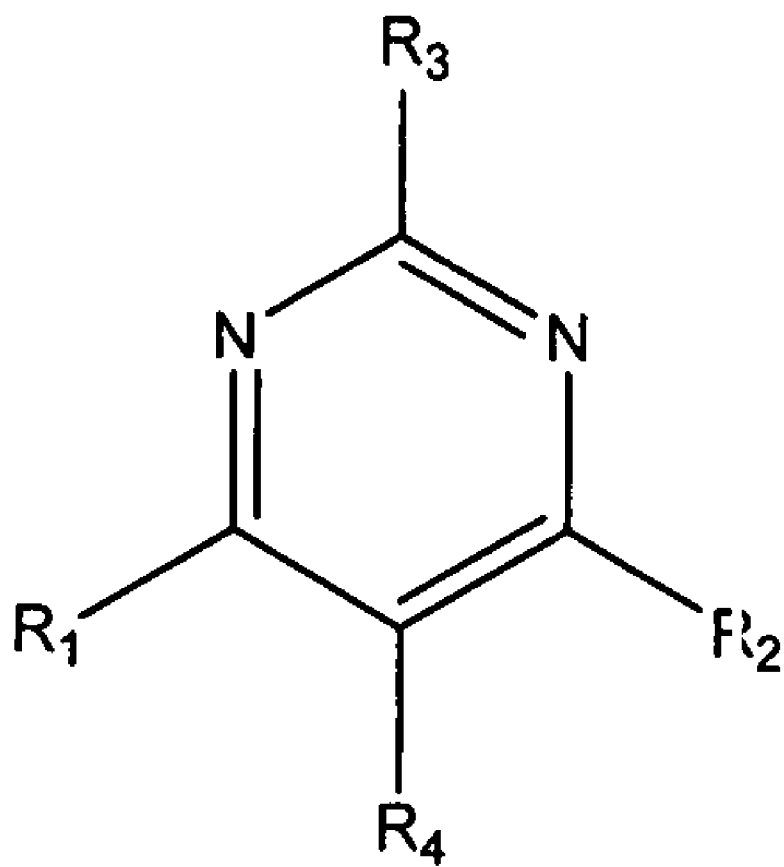
(54)名稱

特定犬尿胺酸－3－單氧化酶抑制劑、其醫藥組成物及其使用方法

CERTAIN KYNURENINE-3-MONOOXYGENASE INHIBITORS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

本發明係提供一種特定化學實體，更提供一種醫藥組成物，其包含至少一種化學實體及一種或多種醫藥上可接受之媒介物，描述一種對抑制 KMO 活性有反應的疾病和障礙病患之治療方法，所述方法包括向所述病患投予可有效減少所述疾病或障礙的徵象或症狀之至少一定量化學實體，這些疾病包括神經變性障礙例如亨汀頓舞蹈症，更描述一種治療方法，其包括投予作為單一活性劑之至少一化學實體，或投予至少一化學實體與一種或多種其他治療劑的組合，亦提供一種篩選能夠抑制 KMO 活性的化合物之方法。



式 I



(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 201319056 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：101127170

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D491/052(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P25/14 (2006.01)

(30)優先權：2011/07/28 美國

61/512,782

(71)申請人：CHDI 基金會股份有限公司 (美國) CHDI FOUNDATION, INC. (US)

美國

(72)發明人：多明格斯 賽莉亞 DOMINGUEZ, CELIA (US)；托爾多 雪曼 列堤西亞 M TOLEDO-SHERMAN, LETICIA M. (US)；考特尼 史帝芬 馬丁 COURTNEY, STEPHEN MARTIN (GB)；布萊姆 麥克 PRIME, MICHAEL (GB)；米契爾 威廉 MITCHELL, WILLIAM (GB)；布朗 克里斯多夫 約翰 BROWN, CHRISTOPHER JOHN (GB)；戴 阿奎爾 佩納 寶拉 C DE AGUIAR PENA, PAULA C. (PT)；強森 彼得 JOHNSON, PETER (GB)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 168 頁

(54)名稱

特定犬尿胺酸－3－單氧化酶抑制劑、其醫藥組成物及其使用方法

CERTAIN KYNURENINE-3-MONOOXYGENASE INHIBITORS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

本發明係提供一種特定化學實體，更提供一種醫藥組成物，其包含至少一種化學實體及一種或多種醫藥上可接受之媒介物，描述一種對抑制 KMO 活性有反應的疾病和障礙病患之治療方法，所述方法包括向所述病患投予可有效減少所述疾病或障礙的徵象或症狀之至少一定量化學實體，這些疾病包括神經變性障礙例如亨汀頓舞蹈症，更描述一種治療方法，其包括投予作為單一活性劑之至少一化學實體，或投予至少一化學實體與一種或多種其他治療劑的組合，亦提供一種篩選能夠抑制 KMO 活性的化合物之方法。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101127170

※申請日：101/07/27

※IPC 分類：

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

特定犬尿胺酸-3-單氧化酶抑制劑、其醫藥組成物及其使用方法

CERTAIN KYNURENINE-3-MONOOXYGENASE
INHIBITORS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS,
AND METHODS OF USE THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明係提供一種特定化學實體，更提供一種醫藥組成物，其包含至少一種化學實體及一種或多種醫藥上可接受之媒介物，描述一種對抑制 KMO 活性有反應的疾病和障礙病患之治療方法，所述方法包括向所述病患投予可有效減少所述疾病或障礙的徵象或症狀之至少一定量化學實體，這些疾病包括神經變性障礙例如亨汀頓舞蹈症，更描述一種治療方法，其包括投予作為單一活性劑之至少一化學實體，或投予至少一化學實體與一種或多種其他治療劑的組合，亦提供一種篩選能夠抑制 KMO 活性的化合物之方法。

三、英文發明摘要：

Certain chemical entities are provided herein. Also provided are pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity and one or more pharmaceutically acceptable vehicle. Methods of treating patients suffering from certain diseases and disorders responsive to the inhibition of KMO activity are described, which comprise administering to such patients an amount of at least one chemical entity effective to reduce signs or symptoms of the disease or disorder are disclosed. These diseases include neurodegenerative disorders such as Huntington's disease. Also described are methods of treatment include administering at least one chemical entity as a single active agent or administering at least one chemical entity in combination with one or more other therapeutic agents. Also provided are methods for screening compounds capable of inhibiting KMO activity.

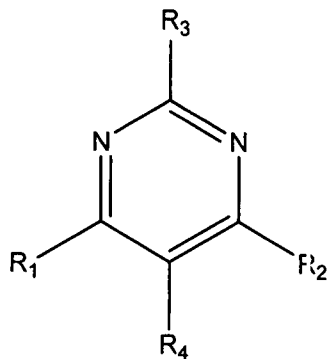
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本案請求 2011 年 7 月 28 日提交的美國臨時申請第 61/512,782 號優先權，於所有目的將其併入本申請案中作為參考。

本案係提供一種特定犬尿胺酸-3-單氧化酶抑制劑(kynurenine-3-monooxygenase inhibitor)、其醫藥物組成物及其使用方法。

【先前技術】

犬尿胺酸-3-單氧化酶(KMO)為色胺酸降解途徑中的酶，其催化犬尿胺酸(KYN)轉化成 3-羥基犬尿胺酸(3-HK)，而 3-羥基犬尿胺酸進一步降解成興奮性毒性 NMDA 受體激動劑 QUIN(3-羥基鄰胺苯甲酸氧化酶)。3-OH-KYN 和 QUIN 發揮協同作用，即 3-OH-KYN 顯著增強 QUIN 的興奮性毒性作用。多個實驗室的研究所提供的證據係顯示若 KYN 代謝途徑偏離 3-OH-KYN/QUIN 支線，則腦中神經保護劑 KYNA 的形成增加，而導致神經保護作用。另外，對 KMO 的抑制在增加 AA(鄰胺苯甲酸)中的作用可具有顯著的生物學作用。

亦有報告提出 KMO 的表現在炎症病症中或在免疫刺激後增加。3-OH-KYN(KMO 的活性所得到的產物)在缺乏維生素 B-6 的新生大鼠的腦中累積且當加到初級培養物中的神經

元細胞時或當局部注射到腦中時，其引起細胞毒性。最近報告提出相對低濃度(奈莫耳濃度)的 3-OH-KYN 可使初級神經元培養物中的神經元發生凋亡性細胞死亡。事實上，結構-活性研究已證實 3-OH-KYN 及其他鄰胺苯酚可經歷由於它們被轉化成醌亞胺而引發的氧化反應，這是與氧源性自由基伴隨產生相關的過程。最近幾年已對缺血性神經元死亡的發病中涉及的這些反應性物質進行了廣泛的研究且已證實氧源性自由基和由谷胺酸媒介的神經傳遞在缺血性神經元死亡的發展中相互配合。

最近 KMO 的活性亦被證實在虹膜-睫狀體中特別地提高，且新形成的 3-OH-KYN 被分泌到晶狀體的流體中。3-OH-KYN 在晶狀體中的過度累積可引起白內障。

QUIN 是 NMDA 受體亞群的激動劑，且當直接注射到腦部區域中時，其破壞大多數神經元細胞體，但未破壞中途纖維和神經元末梢。對於含有 NR2C 或 NR2D 次單元的 NMDA 受體複合物，QUIN 是相對差的激動劑，但其以相對高的親和力與含有 NR2A 和 NR2B 次單元的 NMDA 受體複合物相互作用。在紋狀體內注射 QUIN 後發現的神經毒性分佈與在亨汀頓舞蹈症病患的基底核中發現的神經毒性分佈類似：儘管大多數內源性紋狀體神經元被破壞，但 NADH-黃遞酶-染色神經元(現認為其能夠表現一氧化氮合成酶)連同含有神經肽 Y 的神經元與軸突末梢和中途纖維似乎並未被破壞。

在活體內，已證實 KYNA 的輸注對認知過程和情感精神能力中涉及調節關鍵神經遞質的突觸釋放，所述關鍵神經遞質為例如乙醯膽鹼、多巴胺和谷胺酸；因此，腦中 KYNA 的提高可在認知障礙和由於神經遞質谷胺酸、多巴胺或 Ach 程度的變化而引起或受所述變化影響的障礙(例如阿茲海默症、MCI、PD、精神分裂症、HD、OCD 和妥瑞氏症)中具有作用。

在活體外，已在不同的模型系統中研究了所述化合物的神經毒性作用且結果為：使器官型皮質-紋狀體培養物長期暴露於次微莫耳濃度的 QUIN，其引起病理上之組織學症狀，且對所培養的神經元細胞進行長期暴露後係得到類似的結果。

在炎性神經障礙(例如實驗性變應性腦炎、細菌和病毒感染、前腦整體缺血或脊髓創傷)的模型中，腦中 QUIN 的程度大幅提高。腦中 QUIN 濃度的增加可能是由於興奮性毒素的高迴圈濃度或由於被啟動的小膠質細胞中或浸潤性巨噬細胞中重新合成的增加。已提出在感染有反轉錄病毒的獼猴腦中 QUIN 濃度的增加(約 98%)主要是由於局部產生。事實上，在腦部炎症區域中已發現 IDO、KMO 和犬尿胺酸酶活性的劇烈增加。

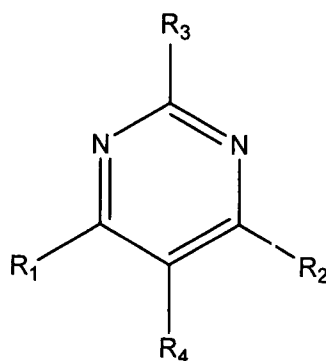
先前的研究已證實，能夠增加腦中 KYNA 含量的試劑係造成鎮靜、輕度止痛、痙攣臨界值的提高和對抗興奮性毒性

損傷或缺血性損傷的神經保護作用。除所報導的以上證據外，最近還已證實能夠增加腦中 KYNA 形成的多種化合物可藉由減少腦細胞外間隙中 GLU^- 的濃度而使由谷胺酸 (GLU) 媒介的神經傳遞劇烈減少。

仍需要作為 KMO 的有效抑制劑並可用於治療神經變性障礙的化合物。

【發明內容】

提供至少一種選自式 I 化合物之化學實體：



式 I

及其醫藥可接受之鹽及其前藥，其中：

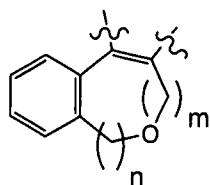
R₁ 選自經任意取代的芳基和經任意取代的雜芳基；

R₂ 選自氰基、經任意取代的雜芳基和經任意取代的雜環烷基；

R₃ 選自氫和經任意取代的低級烷基；和

R₄ 選自氫、鹵素、經任意取代的低級烷基、羥基、經任意取代的低級烷氧基和經任意取代的胺基；或

R₁ 和 R₄ 與插入原子一起形成下式之二環：

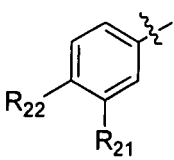


所述二環係經任意取代，其中 m 為 0 或 1，且 n 為 0 或 1，其限制條件是 m 和 n 中的至少一個為 1，

限制條件為

1) 當 R_2 為 4-甲基嘔唑-2-基、 R_3 為甲基且 R_4 為氫時， R_1 不是 3,4-二氯苯基；及

2) 當 R_3 和 R_4 為氫時， R_1 不是 5-氯吡啶-3-基、3,5-二氯苯

基或 ，其中 R_{21} 為鹵素且 R_{22} 為氫、鹵素、三氟甲氧基、甲基或異丙氧基。

本發明又提供一種醫藥組成物，其包含至少一種所述之化學實體和至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

本發明還提供在需要所述治療的個體中治療由犬尿胺酸-3-單氧化酶活性媒介的病症或障礙的方法，所述方法包括向上述個體投予所述之治療有效量的至少一種化學實體。

本發明還提供在需要所述治療的個體中治療由犬尿胺酸-3-單氧化酶活性媒介的病症或障礙的方法，所述方法包括向上述個體投予所述之治療有效量的至少一種化學實體。

本發明還提供一種包裝醫藥組成物，其包含至少一種所述之醫藥物組成物及使用該組成物治療患有由犬尿胺酸-3-單

氧化酶活性媒介病症或障礙的個體的說明書。

本案說明書使用的以下用字、詞語和符號通常旨在具有下述含義，除非使用它們的上下文另有說明。以下縮寫和術語在通篇中具有所示含義：

非於兩個字母或符號間的破折號(「-」)表示取代基的連接點。例如， $-\text{CONH}_2$ 係藉由碳原子來連接。

「任意」或「任意地」是指隨後描述的事件或情況可能或不可能發生，且該描述包括事件或情況的發生及事件或情況的不發生。例如，「經任意取代的烷基」包括如下定義的「烷基」及「經取代的烷基」兩者。於此技術領域人士應當理解就含有一個或多個取代基的任意基團而言，這樣的基團不意在引入立體化學上無法實施、合成上不可行的及/或內在不穩定的任意取代或取代模式。

「烷基」包括具有指定碳原子數的直鏈和支鏈烷基，其通常具有 1 至 20 個碳原子，例如 1 至 8 個碳原子，例如 1 至 6 個碳原子。例如， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基包括具有 1 至 6 個碳原子的直鏈和支鏈烷基。烷基的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基等。伸烷基是烷基的另一子集，其是指與烷基相同的殘基，但具有兩個連接點。伸烷基通常將具有 2 至 20 個碳原子，例如 2 至 8 個碳原子，例如 2 至 6 個碳原子。例如， C_0 伸烷基表示共價

鍵且 C_1 伸烷基為伸甲基。當提到具有特定碳數的烷基殘基時，意在包括具有該碳數的所有幾何異構體；因此，例如「丁基」意在包括正丁基、第二丁基、異丁基和第三丁基；「丙基」包括正丙基和異丙基。「低級烷基」是指具有 1 至 4 個碳的烷基。

「環烷基」表示具有特定碳原子數(通常為 3 至 7 個環碳原子)的飽和烴環基團。環烷基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基和環己基及橋接和籠形飽和環基，例如降莖烷。

「烷氧基」是指藉由氧橋接的具有指定碳原子數的烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、2-戊基氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。烷氧基通常將具有 1 至 6 個藉由氧橋接的碳原子。「低級烷氧基」是指具有 1 至 4 個碳的烷氧基。

「芳基」包括：

5 和 6 員芳族碳環，例如苯；

二環環系，其中至少一個環為碳環和芳族環，例如萘、蒽和四氫萘；及

三環環系，其中至少一個環為碳環和芳族環，例如芴。

例如，芳基包括與含有 1 個或多個選自 N、O 和 S 的雜原子的 5 至 7 元雜環烷基環稠合的 5 和 6 員芳族碳環，限制條件是連接點在芳族碳環上。由取代的苯衍生物形成的並在環

原子上具有自由價的二價基團稱作經取代的伸苯基。從具有自由價的碳原子上除去一個氫原子而衍生自單價多環烴基(其名稱以「-基」結尾)的二價基團藉由將相應單價基團的名稱中加入「伸(-idene)」來命名，例如具有兩個連接點的萘基稱作伸萘基。然而，芳基絕不包括以下另有定義的雜芳基或與以下另有定義的雜芳基重疊。因此，若一個或多個芳族碳環與芳族雜環烷基環稠合，則所得環系為如下定義的雜芳基而不是芳基。

術語「鹵代」包括氟代、氯代、溴代和碘代，且術語「鹵素」包括氟、氯、溴和碘。

「雜芳基」包括：

5 至 7 員芳族單環，其含有一個或多個例如 1 至 4 個或在一些具體例中為 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子且其餘環原子為碳；和

二環雜環烷基環，其含有一個或多個例如 1 至 4 個或在一些具體例中為 1 至 3 個選自 N、O 和 S 的雜原子且其餘環原子為碳且其中至少一個雜原子存在於芳環中。

例如，雜芳基包括與 5 至 7 員環烷基環稠合的 5 至 7 員芳族雜環烷基環。例如，雜芳基還包括與 5 至 7 員芳基環稠合的 5 或 6 員芳族雜環烷基環。對於其中僅一個環含有一個或多個雜原子的上述稠合二環雜芳基環系，連接點可在雜芳環上或在環烷基環上。當雜芳基中 S 原子和 O 原子的總數超

過 1 時，這些雜原子不彼此相鄰。在一些具體例中，雜芳基中 S 原子和 O 原子的總數不多於 2 個。在一些具體例中，芳族雜環中 S 原子和 O 原子的總數不多於 1 個。雜芳基的實例包括但不限於(由被優先指定為 1 位的連接位開始編號)2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡啞基、3,4-吡啞基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,3-吡唑基、2,4-咪唑基、異噁唑基、異噁唑基、噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、二氫吡嗪基、吡地咩基(pyridizynyl)、三唑基、喹啉基、吡唑基和 5,6,7,8-四氫異喹啉基。從具有自由價的碳原子上除去一個氫原子而衍生自單價雜芳基(其名稱以「-基」結尾)的二價基團藉由向相應單價基團的名稱中加入「伸(-idene)」來命名，例如具有兩個連接點的吡啶基為伸吡啶基。雜芳基不包括如上定義的芳基或與如上定義的芳基重疊。

取代的雜芳基還包括取代有一個或多個氧化物(-O⁻)取代基的環系，例如吡啶基-N-氧化物。

「雜環烷基」是指脂族單環，其通常具有 3 至 7 個環原子，除 1-3 個獨立選自氧、硫和氮及其組合(包含至少一個上述雜原子)的雜原子外還含有至少 2 個碳原子。「雜環烷基」還指與含有 1 個或多個選自 N、O 和 S 的雜原子的 5 至 7 員雜環烷基環稠合的 5 和 6 員芳族碳環，限制條件是連接點在雜

環烷基環上。適當的雜環烷基包括例如(由被優先指定為 1 位的連接位開始編號): 2-吡咯啉基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基和 2,5-哌嗪基。嗎啉基也在本發明範圍內, 包括 2-嗎啉基和 3-嗎啉基(按氧被優先指定為 1 來編號)。取代的雜環烷基還包括取代有一個或多個側氧部分的環系, 例如哌啶基-N-氧化物、嗎啉基-N-氧化物、1-側氧-1-硫嗎啉基和 1,1-二側氧-1-硫嗎啉基。

本申請使用的術語「經取代」是指指定原子或基團上的任意一個或多個氫被從指定組中選擇的基團代替, 條件是不超過指定原子的正常化合價。當取代基為側氧(即=O)時, 原子上的 2 個氫被代替。僅當取代基及/或變數的組合得到穩定的化合物或有用的合成中間體時, 這樣的組合才是允許的。穩定的化合物或穩定的結構預示化合物足夠穩定以經歷從反應混合物中分離和隨後配製成具有至少一種實際用途的藥物。除非另有說明, 將取代基命名到核心結構中。例如, 應當理解的是, 當將(環烷基)烷基列為可能的取代基時, 該取代基與核心結構的連接點在所述烷基部分中。

除非另有明確定義, 術語「經取代的」烷基(包括但不限於低級烷基)、「經取代的」環烷基、「取代的」芳基(包括但不限於苯基)、「取代的」雜環烷基(包括但不限於嗎啉-4-基、3,4-二氫喹啉-1(2H)-基、二氫吲哚-1-基、3-側氧哌嗪-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吡咯烷-1-基、氮雜環丁烷-1-基和異

二氫吡啶-2-基)和「經取代的」雜芳基(包括但不限於吡啶基)分別是指其中一個或多個(例如最多 5 個且例如最多 3 個)氮原子被獨立選自以下的取代基代替的烷基、環烷基、芳基、雜環烷基和雜芳基：

$-R^a$ 、 $-OR^b$ 、 $-O(C_1-C_2 \text{ 烷基})O$ -(例如仲甲基二氧基)、 $-SR^b$ 、
 胍基、胍上的一個或多個氮被低級烷基代替的胍基、
 $-NR^bR^c$ 、鹵素、氰基、側氧(作為雜環烷基上的取代基)、硝基、
 $-COR^b$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、
 $-OCONR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、
 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 和 $-NR^cSO_2R^a$ ，

其中 R^a 選自經任意取代的 C_1-C_6 烷基、經任意取代的環烷基、經任意取代的芳基、經任意取代的雜環烷基和經任意取代的雜芳基；

R^b 選自 H、經任意取代的 C_1-C_6 烷基、經任意取代的環烷基、經任意取代的芳基、經任意取代的雜環烷基和經任意取代的雜芳基；和

R^c 選自氮和經任意取代的 C_1-C_4 烷基；或

R^b 和 R^c 與它們所連接的氮形成經任意取代的雜環烷基；
 和

其中每個經任意取代的基團為未取代的或獨立取代有一個或多個例如一個、兩個或三個獨立選自以下的取代基：
 C_1-C_4 烷基、環烷基、芳基、雜環烷基、雜芳基、芳基- C_1-C_4

烷基-、雜芳基- C_1-C_4 烷基-、 C_1-C_4 鹵代烷基-、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基苯基、 $-C_1-C_4$ 烷基-OH、 $-C_1-C_4$ 烷基-O- C_1-C_4 烷基、 $-OC_1-C_4$ 鹵代烷基、鹵素、-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基- NH_2 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基苯基})$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基苯基})$ 、氰基、硝基、側氧基(作為雜芳基上的取代基)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4$ 烷基、 $-CON(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CONH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)(\text{苯基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})C(O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})C(O)(\text{苯基})$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C(O)C_1-C_4$ 苯基、 $-C(O)C_1-C_4$ 鹵代烷基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(\text{苯基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 鹵代烷基})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2NH(\text{苯基})$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NHSO_2(\text{苯基})$ 和 $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 鹵代烷基})$ 。

術語「經取代的烷氧基」是指烷基部分被取代的烷氧基(即 $-O-(\text{經取代的烷基})$)，其中「經取代的烷基」如本文所述。「經取代的烷氧基」還包括糖苷(即糖基)和抗壞血酸的衍生物。

術語「經取代的胺基」是指基團 $-NHR^d$ 或 $-NR^dR^d$ ，其中每個 R^d 獨立選自羥基、經任意取代的烷基、經任意取代的環烷基、經任意取代的醯基、胺基羰基、經任意取代的芳基、經任意取代的雜芳基、經任意取代的雜環烷基、經任意取代的烷氧基羰基、亞磺醯基和磺醯基，所述基團各自如本文所

述且條件是僅一個 R^d 可為羥基。術語「經取代的胺基」還指各自如上所述的基團 $-NHR^d$ 和 NR^dR^d 的 N-氧化物。製備 N-氧化物可將相應的胺基藉由例如過氧化氫或間氯過氧苯甲酸處理。此技術領域人士係熟悉進行 N-氧化的反應條件。

「胺基羰基」包括式 $-(C=O)$ (經任意取代的胺基) 基團，其中經取代的胺基如上所述。

「醯基」是指基團 (烷基)- $C(O)-$ 、(環烷基)- $C(O)-$ 、(芳基)- $C(O)-$ 、(雜芳基)- $C(O)-$ 和 (雜環烷基)- $C(O)-$ ，其中所述基團藉由羰基官能團與母體結構連接且其中烷基、環烷基、芳基、雜芳基和雜環烷基如本文所述。醯基具有指定碳原子數，其中酮基的碳包括在所編號的碳原子中。例如， C_2 醯基為具有式 $CH_3(C=O)-$ 的乙醯基。

「烷氧基羰基」是指藉由羰基碳連接的具有式 (烷氧基)- $C(O)-$ 的酯基，其中烷氧基具有指定碳原子數。因此， C_1-C_6 烷氧基羰基為藉由其氧與羰基連接基連接的具有 1 至 6 個碳原子的烷氧基。

「胺基」是指基團 $-NH_2$ 。

術語「亞磺醯基」包括基團 $-S(O)-H$ 、 $-S(O)-$ (經任意取代的 (C_1-C_6) 烷基)、 $-S(O)-$ (經任意取代的芳基)、 $-S(O)-$ (經任意取代的雜芳基)、 $-S(O)-$ (經任意取代的雜環烷基) 和 $-S(O)-$ (經任意取代的胺基)。

術語「磺醯基」包括基團 $-S(O_2)-H$ 、 $-S(O_2)-$ (經任意取代的

(C₁-C₆)烷基)、-S(O₂)-(經任意取代的芳基)、-S(O₂)-(經任意取代的雜芳基)、-S(O₂)-(經任意取代的雜環烷基)、-S(O₂)-(經任意取代的烷氧基)、-S(O₂)-(經任意取代的芳基氧基)、-S(O₂)-(經任意取代的雜芳基氧基)、-S(O₂)-(經任意取代的雜環基氧基)和-S(O₂)-(經任意取代的胺基)。

術語「經取代的醯基」是指基團(經取代的烷基)-C(O)-、(經取代的環烷基)-C(O)-、(經取代的芳基)-C(O)-、(經取代的雜芳基)-C(O)-和(經取代的雜環烷基)-C(O)-，其中所述基團藉由羰基官能團與母體結構連接且其中經取代的烷基、經取代的環烷基、經取代的芳基、經取代的雜芳基和經取代的雜環烷基係如本文所述。

術語「經取代的烷氧基羰基」是指基團(經取代的烷基)-O-C(O)-，其中所述基團藉由羰基官能團與母體結構連接且其中經取代的烷基係如本文所述。

「糖苷」是指多種糖衍生物中的任意一種，其含有與糖中的氧原子或氮原子連接的非糖基團且在水解後得到該糖。糖基的實例為葡萄糖基。

「抗壞血酸的衍生物」或「抗壞血酸衍生物」是指以下多種衍生物中的任意一種，其含有與抗壞血酸中的氧原子或氮原子連接的非糖基團且在水解後得到抗壞血酸(即(R)-5-((S)-1,2-二羥基乙基)-3,4-二羥基呋喃-2(5H)-酮)。

本案所述化合物包括但不限於其光學異構體、外消旋體和

其他混合物。在這些情況下，單一的對映異構體或非對映異構體(即光學活性形式)可藉由不對稱合成或藉由對外消旋體進行拆解而得。外消旋體可例如由習知方法(例如在拆解劑存在下進行結晶)或層析法(例如使用手性高壓液相層析(HPLC)柱)來拆解。另外，上述化合物包括具有碳-碳雙鍵的化合物的 Z-形式和 E-形式(或順式形式和反式形式)。當本案所述化合物以多種互變異構形式存在時，術語「化合物」意在包括所述化合物的所有互變異構形式。上述化合物還包括晶體形式，包括多晶型物和包合物。類似地，術語「鹽」意在包括所述化合物的所有互變異構形式和晶體形式。

化學實體包括但不限於本案描述的化合物及其所有藥用形式。本案所述化合物的藥用形式包括藥用鹽、前藥和其之混合物。在一些具體例中，本申請所述化合物呈藥用鹽和前藥形式。因此，術語「化學實體」還包括藥用鹽、前藥和其之混合物。

「醫藥上可接受之鹽」包括但不限於與無機酸的鹽，例如鹽酸鹽、磷酸鹽、焦磷酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、硝酸鹽等；及與有機酸的鹽，例如蘋果酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、枸橼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、2-羥基乙基磺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、烷酸鹽例如乙酸鹽、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中 n 為 0-4)鹽等。類似地，醫藥上

可接受之陽離子包括但不限於鈉、鉀、鈣、鋁、鋰和銨。

另外，若以酸加成鹽的形式得到本申請所述化合物，則游離鹼可通過對所述酸加成鹽的溶液進行鹼化來得到。相反地，若產物為游離鹼，則加成鹽特別是醫藥上可接受之加成鹽可如下得到：按照由鹼化合物製備酸加成鹽的習知操作，將游離鹼溶解在適當的有機溶劑中並用酸對溶液進行處理。本領域技術人員將認識到可用於製備無毒藥用加成鹽的各種合成方法學。

如上所述，前藥也在本案描述的化學實體的範圍內。在一些具體例中，本申請描述的「前藥」包括當投藥給病患時能夠轉化成式 I 化合物的任意化合物(例如藉由對前藥進行代謝加工)。前藥的實例包括式 I 化合物中的官能團例如羧基的衍生物。羧基的例示性前藥包括但不限於羧酸酯例如烷基酯、羥基烷基酯、芳基烷基酯和芳基氧基烷基酯。其他例示性前藥包括低級烷基酯例如乙基酯、鹽基氧基烷基酯例如特戊鹽基氧基甲基酯(POM)、糖苷和抗壞血酸衍生物。

其他例示性前藥包括羧酸的鹽胺。例示性鹽胺前藥包括例如由胺和羧酸形成的代謝上不穩定的鹽胺。例示性胺包括 NH_2 、初級胺和二級胺例如 NHR^x 和 NR^xR^y ，其中 R^x 為氫、 $(\text{C}_1\text{-C}_{18})$ -烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -環烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -環烷基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、 $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -芳基(其為未經取代或被 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -烷氧基、氟或氯取代)、雜芳基-、 $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -芳基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷

基-(其中芳基為未經取代或被(C₁-C₂)-烷基、(C₁-C₂)-烷氧基、氟或氯取代)或雜芳基-(C₁-C₄)-烷基-且其中 R^y 具有就 R^x 所描述的含義但不包括氫，或 R^x 和 R^y 與它們所連接的氮一起形成經任意取代的 4 至 7 員雜環烷基環，所述 4 至 7 員雜環烷基環任意包含一個或兩個選自氮、氧和硫的額外雜原子。關於前藥的討論參見 T. Higuchi 及 V. Stella 之 Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 以及 Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

「溶劑化物」係由溶劑與化合物的相互作用來形成。術語「化合物」意在包括化合物的溶劑化物。類似地，「鹽」包括鹽的溶劑化物。適當的溶劑化物為醫藥上可接受之溶劑化物，例如水合物(包括一水合物和半水合物)。

「螯合物」係由化合物在兩個(或更多個)點與金屬離子配位形成。術語「化合物」意在包括化合物的螯合物。類似地，「鹽」包括鹽的螯合物。

「非共價錯合物」係由化合物與另一種分子的相互作用形成，其中在所述化合物和所述分子之間不形成共價鍵。例如，錯合可由凡得瓦相互作用、氫鍵和靜電相互作用(又稱作離子鍵合)發生。上述非共價錯合物包括在術語「化合物」

的範圍內。

術語「氫鍵」是指電負性原子(又稱作氫鍵受體)和與另一個相對電負性原子(又稱作氫鍵供體)連接的氫原子之間的附接形式。適當的氫鍵供體和氫鍵受體是藥物化學領域所公知(G. C. Pimentel 及 A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960 ; R. Taylor 及 O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", *Accounts of Chemical Research*, 17, pp. 320-326(1984))。

「氫鍵受體」是指包含氧或氮的基團，例如經 sp^2 雜合的氧或氮、醚氧或亞砷或 N-氧化物中的氧。

術語「氫鍵供體」是指帶有氫的氧、氮或雜芳族碳、含有環氮的雜環基或含有環氮的雜芳基。

本案使用的術語「基團」、「殘基」或「片段」為同義並意在表示分子中的官能團或片段，其可與分子中的鍵或其他片段連接。

術語「活性劑」用於表示具有生物學活性的化學實體。在一些具體例中，「活性劑」為具有藥物用途的化合物。例如，活性劑可為抗神經變性治療劑。

本申請描述的化學實體的「治療有效量」是指當給藥於人類或非人類個體時可有效提供治療益處例如緩解症狀、減緩疾病進展或預防疾病的量，例如治療有效量可為足以減少以下疾病的症狀的量，所述疾病對抑制 KMO 活性和調節犬尿

胺酸途徑代謝物(例如犬尿胺酸、犬尿烯酸、鄰胺基苯甲酸、3-OH-犬尿胺酸、3-OH-鄰胺基苯甲酸或喹啉酸)具有回應。在一些具體例中，治療有效量為足以治療神經變性途徑或疾病的症狀的量。在一些具體例中，治療有效量為足以減少神經變性疾病的症狀或副作用的量。在一些具體例中，化學實體的治療有效量為足以預防神經元細胞死亡程度的顯著提高或顯著降低神經元細胞死亡程度的量。在一些具體例中，化學實體的治療有效量為足以預防與神經元細胞死亡相關的 QUIN 程度的顯著提高或顯著降低與神經元細胞死亡相關的 QUIN 程度的量。在一些具體例中，化學實體的治療有效量為足以提高與神經元細胞死亡相關的 KYNA 程度的量。在一些具體例中，化學實體的治療有效量為足以使與 QUIN 程度降低或 KYNA 程度提高相關的抗痙攣性質和神經保護性質得以增加的量。在一些具體例中，治療有效量為足以調節體內炎性過程的量，所述體內炎性過程包括但不限於腦、脊髓、外周神經系統或腦膜中的炎症。在一些具體例中，治療有效量為足以對負責發動有效免疫反應的細胞因數(例如 IL-1 β 或 TNF- α)的產生進行調節的量或足以在血-腦屏障受到損害的病症(例如多發性硬化)中對外周或腦中的單核細胞/巨噬細胞促炎活性產生影響的量。

在本案描述的用於治療神經變性障礙的方法中，治療有效量還可為當投藥給病患時足以可檢測地減緩神經變性疾病

的進展的量或使投予所述化學實體的病患不會表現出神經變性疾病症狀的量。在本案描述用於治療神經變性疾病的一些方法中，治療有效量還可為足以使神經元細胞死亡程度得以可檢測的降低的量。例如，在一些具體例中，治療有效量為本申請描述的化學實體足以通過可檢測地減少 QUIN 的量和增加犬尿胺酸、KYNA 或鄰胺基苯甲酸的量而顯著降低神經元死亡程度的量。

另外，當上述標準或實驗條件中的至少一種而被確認為治療有效的量，則認為所述量為治療有效量，而不考慮另一套標準或實驗條件下的結果是否不一致或矛盾。

術語「抑制」表示生物學活性或過程的基線活性的顯著降低。「抑制 KMO 的活性」是指與 KMO 在不存在本案所述至少一種化學實體的情況下的活性相比，KMO 的活性由於對本案所述至少一種化學實體的存在具有直接或間接反應而是降低的。活性的降低可能是由於所述化合物與 KMO 發生直接相互作用或由於本案描述的化學實體與一種或多種隨後影響 KMO 活性的其他因素發生相互作用。例如，所述化學實體的存在可如下降低 KMO 的活性：直接與 KMO 結合、(直接或間接)使另一種因數降低 KMO 的活性或(直接或間接)減少 KMO 在細胞或有機體中的存在量。

「抑制 KMO 的活性」是指與 KMO 於不存在本案所述至少一種化學實體的情況下的活性相比，KMO 的活性由於對

本申請所述至少一種化學實體的存在具有直接或間接反應而是降低的。活性的降低可能是由於所述化合物與 KMO 發生直接相互作用或由於所述化合物與一種或多種隨後影響 KMO 活性的其他因素發生相互作用。

「抑制 KMO 的活性」亦指在標準測定例如下述測定中可觀察到地抑制 3-HK 和 QUIN 的產生。「抑制 KMO 的活性」亦指可觀察到地增加 KYNA 的產生。在一些具體例中，本案描述的化學實體具有小於或等於 1 微莫耳濃度的 IC_{50} 值。在一些具體例中，所述化學實體具有小於或等於 100 微莫耳濃度的 IC_{50} 值。在一些具體例中，所述化學實體具有小於或等於 10 奈莫耳濃度的 IC_{50} 值。

「KMO 活性」亦包括對一種或多種不同的 KMO 膜相關蛋白(例如在線粒體中發現的那些受體)進行活化、再分配、重組或加蓋，或可對結合位元點進行能夠引發信號轉導的再分配和加蓋。KMO 活性還可調節犬尿胺酸的利用度，這可引起 QUIN、KYNA、鄰胺基苯甲酸和/或 3-HK 的合成或產生。

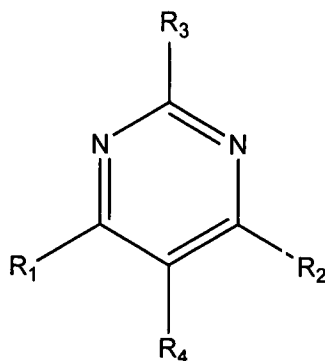
「對抑制 KMO 活性具有反應的疾病」為其中對 KMO 的抑制可提供治療益處的疾病，所述治療益處為例如緩解症狀、減緩疾病進展、預防或延遲疾病發作、預防或緩解炎性應答或抑制一些細胞類型(例如神經元細胞)的異常活性和/或死亡。

「治療」是指對病患疾病進行的任何治療，包括：

- a) 預防所述疾病，亦即，使所述疾病的臨床症狀不再發展；
- b) 抑制所述疾病的進展；
- c) 減緩或阻止臨床症狀的發展；及/或
- d) 緩解所述疾病，亦即，使臨床症狀消退。

「個體」或「病患」是指動物，例如哺乳動物，其已為或將為治療、觀察或實驗的目標。本案描述的方法可用於人類療法和獸醫應用。在一些具體例中，個體為哺乳動物；且在一些具體例中，個體為人類。

本案提供至少一種選自式 I 化合物之化學實體：



式 I

及其醫藥上可接受鹽及前藥，其中：

R₁ 選自經任意取代的芳基和經任意取代的雜芳基；

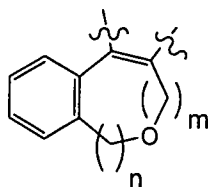
R₂ 選自氰基、經任意取代的雜芳基和經任意取代的雜環烷基；

R₃ 選自氫和經任意取代的低級烷基；和

R₄ 選自氫、鹵素、經任意取代的低級烷基、羥基、經任

意取代的低級烷氧基和經任意取代的胺基；或

R_1 和 R_4 與插入原子一起形成下式二環：

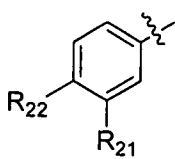


所述二環為經任意取代，其中 m 為 0 或 1 且 n 為 0 或 1，其限制條件是 m 和 n 中的至少一個為 1，

限制條件為：

1) 當 R_2 為 4-甲基呋唑-2-基、 R_3 為甲基且 R_4 為氫時， R_1 不是 3,4-二氯苯基；和

2) 當 R_3 和 R_4 為氫時， R_1 不是 5-氯吡啶-3-基、3,5-二氯苯

基或 ，其中 R_{21} 為鹵素且 R_{22} 為氫、鹵素、三氟甲氧基、甲基或異丙氧基。

在一些具體例中， R_1 為苯基，其係經任意一個、兩個或三個選自以下的基團取代：雜芳基、雜環烷基、環烷基、經任意取代的胺基、鹵素、經任意取代的低級烷基、經任意取代的低級烷氧基、經任意取代的環烷氧基和羥基。

在一些具體例中， R_1 為苯基，其係經任意一個、兩個或三個選自以下的基團取代：雜芳基、雜環烷基、環烷基、經任意取代有低級烷基、低級烷氧基或經鹵素取代的低級烷基之環烷氧基、經任意取代的胺基、鹵素、經任意取代有胺基、

烷基胺基、二烷基胺基或雜環烷基的低級烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、低級烷氧基和羥基。

在一些具體例中， R_1 為苯基，所述苯基任選取代有一個、兩個或三個選自以下的基團：呋喃-2-基、1H-吡咯-2-基、1H-咪唑-2-基、吡咯烷-3-基、吡咯烷-1-基、經任意取代有低級烷基的環氧丙烷-3-基、鹵素、低級烷基、經任意取代有低級烷基、低級烷氧基或經取代有鹵素的低級烷基之環丙基、經任意取代的胺基、任選取代有胺基、烷基胺基、二烷基胺基或雜環烷基的低級烷基、三氟甲氧基、經任意取代有低級烷基、低級烷氧基或經取代有鹵素的低級烷基的環丙氧基和三氟甲基。

在一些具體例中， R_1 選自 3-氯-4-環丙氧基苯基、4-第三丁基-3-氯苯基、3-氯-4-(呋喃-2-基)苯基、3-氯-4-(1H-吡咯-2-基)苯基、3-氯-4-(1H-咪唑-2-基)苯基、3-氯-4-(吡咯烷-3-基)苯基、3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苯基、3-氯-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)苯基、3-氯-4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基、3-氯-4-環丙基苯基、3-氯-4-(1-甲基環丙基)苯基、3-氯-4-(1-甲氧基環丙基)苯基、3-氯-4-[環丙基(甲基)胺基]苯基、3-氯-4-(環丙基胺基)苯基、3-氯-4-[(二甲基胺基)甲基]苯基、4-(氮雜環丙烷-1-基甲基)-3-氯苯基、3-氯-4-三氟甲氧基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-4-異丙氧基苯基、3,4-二氟苯基、2-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、

3-氯苯基、4-氯苯基和 3,5-二氯苯基。

在一些具體例中， R_1 為經任意取代有一個、兩個或三個選自以下的基團的吡啶-3-基：鹵素、低級烷基、低級烷氧基、經任意取代的胺基、經任意取代的雜環烷基、經任意取代的雜芳基和羥基。

在一些具體例中， R_1 為經任意取代有一個、兩個或三個選自以下的基團的吡啶-3-基：鹵素、經任意取代的低級烷基、經任意取代的低級烷氧基和羥基。

在一些具體例中， R_1 為經任意取代有一個、兩個或三個選自以下的基團的吡啶-3-基：鹵素、低級烷基、三氟甲基、低級烷氧基和羥基。

在一些具體例中， R_1 為經任意取代有一個、兩個或三個選自以下的基團的吡啶-3-基：鹵素、低級烷基、環烷基和三氟甲基。

在一些具體例中， R_1 選自 1H-苯并[d]咪唑-5-基、2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基、1H-1,3-苯并二唑-5-基、2H-1,3-苯并噁二唑-5-基、1-苯并呋喃-5-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-苯并噻唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、1H-吲唑-5-基、1H-吲哚-5-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-6-基、喹噁啉-6-基、2,3,3a,7a-四氫-1-苯并呋喃-5-基、5-側氧-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基、2-側氧-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基和 2,3-二氫-1,4-

苯并二氧雜環己烯-6-基，所述基團各自經任意取代有一個、兩個或三個選自以下的基團：鹵素、低級烷基、低級烷氧基和環烷基。

在一些具體例中， R_1 選自 7-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基、8-氯喹啉-6-基、5-氯喹啉-7-基、8-氯喹啉-6-基、8-氯喹啉-6-基、喹啉-6-基、7-氯-1-甲基-1H-吲唑-5-基、1-環丙基-1H-吲唑-5-基、7-氯-1H-吲哚-5-基、1-環丙基-1H-吲哚-5-基、7-氯-2,3,3a,7a-四氫-1-苯并呋喃-5-基、7-氯-2,1,3-苯并呋二唑-5-基、2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基、2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基、4-氯-1,3-苯并呋唑-6-基、7-氯-2-環丙基-1,3-苯并呋唑-5-基、8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、5-側氧-4,5-二氫-1,2,4-呋二唑-3-基、7-氯-3-甲基-2-側氧-2,3-二氫苯并[d]呋唑-5-基、7-氯-2-側氧-2,3-二氫苯并[d]呋唑-5-基、7-氯-2-甲基-1,3-苯并呋唑-5-基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基、7-氯-1H-1,3-苯并二唑-5-基、7-氯-1,3-苯并噻唑-5-基、7-氯-1,3-苯并呋唑-5-基和 7-氯-1-苯并呋喃-5-基。

在一些具體例中， R_2 選自吡咯烷-1-基、吡咯烷-4-基、噻唑-2-基、1H-吡唑-3-基、[1,2,4]呋二唑-5-基、[1,2,4]呋二唑-3-基、4H-[1,2,4]呋二唑-5-酮-3-基、4H-[1,2,4]呋二唑-5-硫酮-3-基、[1,2,4]三唑-1-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-5-基、四唑-1-基、2,4-二氫-[1,2,4]三唑-3-酮-5-

基、4H-[1,2,4]三唑-3-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、噁唑-2-基、吡啶-2-基、苯并噁唑-2-基、咪唑-1-基、哌啶-4-基、哌啶-2-酮-4-基、吡唑-1-基、1,6-二氫嘧啶-5-基、2,3-二氫-1H-吡唑-4-基、2,3-二氫-1H-咪唑-1-基、4,5-二氫-1H-咪唑-2-基、2,5-二氫-1H-吡唑-1-基和 1H-咪唑-1-基，所述基團各自為經任意取代。

在一些具體例中， R_2 選自吡咯烷-1-基、吡咯烷-4-基、噻唑-2-基、1H-吡唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-5-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮-3-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮-3-基、[1,2,4]三唑-1-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-5-基、四唑-1-基、2,4-二氫-[1,2,4]三唑-3-酮-5-基、4H-[1,2,4]三唑-3-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、噁唑-2-基、吡啶-2-基、苯并噁唑-2-基、咪唑-1-基、哌啶-4-基、哌啶-2-酮-4-基、吡唑-1-基、1,6-二氫嘧啶-5-基、2,3-二氫-1H-吡唑-4-基、2,3-二氫-1H-咪唑-1-基、4,5-二氫-1H-咪唑-2-基、2,5-二氫-1H-吡唑-1-基和 1H-咪唑-1-基，所述基團各自經任意取代有一個或兩個選自以下的基團：羧基、胺基羧基、經任意取代的胺基、側氧、低級烷基、三氟甲基、鹵素和雜環烷基。

在一些具體例中， R_2 選自經任意取代有羧基的吡咯烷-1-基、經任意取代有羧基的吡咯烷-4-基、噻唑-2-基、1H-吡唑-3-基、3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]

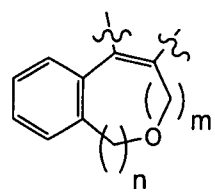
𠵼二唑-5-基、[1,2,4]三唑-1-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四
 唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、2,4-二氫-[1,2,4]三唑-3-酮-5-
 基、2-甲基-2H-四唑-5-基、3-三氟甲基-吡唑-1-基、4H-[1,2,4]
 𠵼二唑-5-酮-3-基、4H-[1,2,4]𠵼二唑-5-硫酮-3-基、4H-[1,2,4]
 三唑-3-基、4-甲基-1H-咪唑-2-基、4-三氟甲基-1H-咪唑-2-
 基、𠵼唑-2-基、4-甲基-𠵼唑-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲基
 -[1,2,4]𠵼二唑-3-基、四唑-1-基、苯并𠵼唑-2-基、咪唑-1-
 基、經任意取代有羧基的哌啶-4-基、哌啶-2-酮-4-基、吡唑
 -1-基、2-側氧-2,3-二氫-1H-咪唑-4-基、6-側氧-1,6-二氫嘧啶
 -5-基、1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基、2-甲基-3-側
 氧-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基、1,2-二甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-
 吡唑-4-基、2-胺基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基、2-側氧-2,3-
 二氫-1H-咪唑-1-基、3-甲基-2-側氧-2,3-二氫-1H-咪唑-1-
 基、5-(甲基胺甲醯基)吡啶-2-基、5-(三氟甲基)-1,2,4-𠵼二唑
 -3-基、5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基、4,5-二氫-1H-咪唑-2-基、
 3-甲基-5-側氧-2,5-二氫-1H-吡唑-1-基、1H-咪唑-2-基和
 4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基。

在一些具體例中， R_3 為氫。

在一些具體例中， R_4 選自氫、甲基、氟、甲氧基、甲氧
 基甲基、羥基和胺基。在一些具體例中， R_4 為氫。在一些
 具體例中， R_4 為甲基。在一些具體例中， R_4 為氟。在一些
 具體例中， R_4 為甲氧基甲基。在一些具體例中， R_4 為甲氧

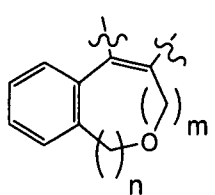
基。在一些具體例中， R_4 為羥基。在一些具體例中， R_4 為胺基。

在一些具體例中， R_1 和 R_4 與插入原子一起形成下式二環：



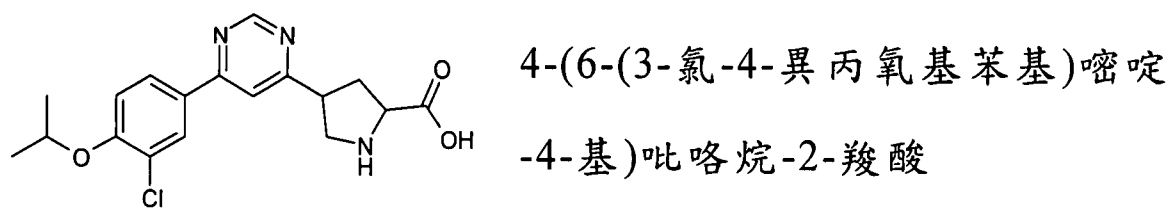
其中 m 為 0 且 n 為 1 且其中所述環經任意取代有一個或兩個基團，所述基團獨立選自氫、鹵素、經任意取代的低級烷基、經任意取代的低級烷氧基和經任意取代的低級環烷氧基。

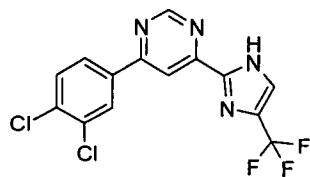
在一些具體例中， R_1 和 R_4 與插入原子一起形成下式二環：



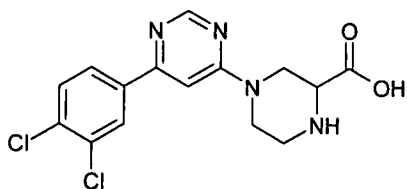
其中 m 為 1 且 n 為 0 且其中所述環經任意取代有一個或兩個基團，所述基團獨立選自氫、鹵素、經任意取代的低級烷基、經任意取代的低級烷氧基和經任意取代的低級環烷氧基。

本發明還提供至少一種化學實體及其醫藥上可接受之鹽和前藥，所述化學實體選自：

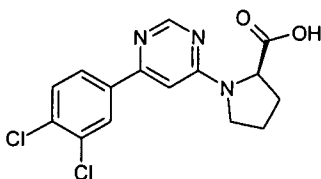




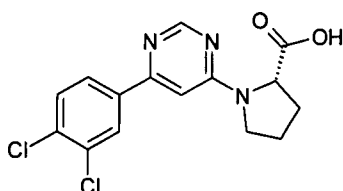
4-(3,4-二氯苯基)-6-(4-(三氟甲基)-
1H-咪唑-2-基)嘧啶



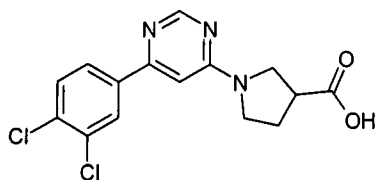
4-(6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基)哌
啉-2-羧酸



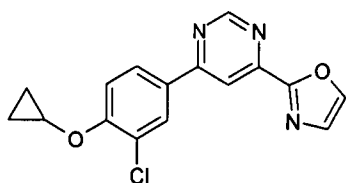
(R)-1-(6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基)
吡咯烷-2-羧酸



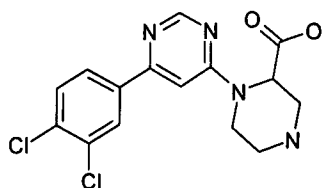
(S)-1-(6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基)
吡咯烷-2-羧酸



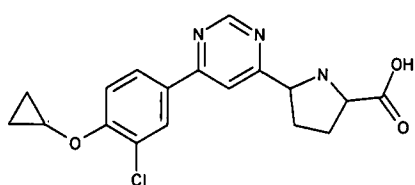
1-(6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基)吡
咯烷-3-羧酸



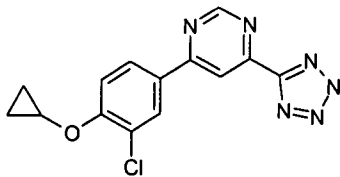
2-(6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶
-4-基)噁唑



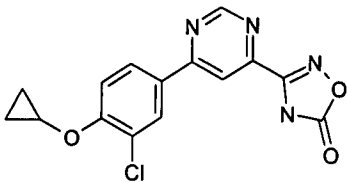
1-(6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基)哌
啉-2-羧酸



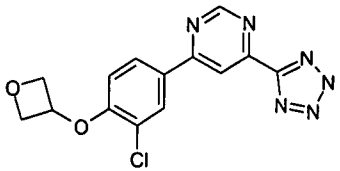
5-(6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶
-4-基)吡咯烷-2-羧酸



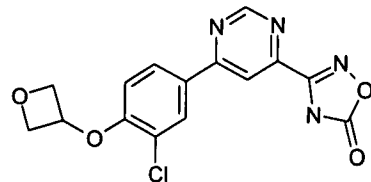
4-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



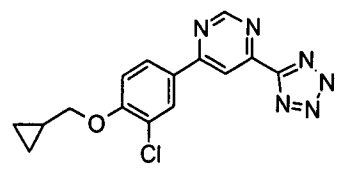
3-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



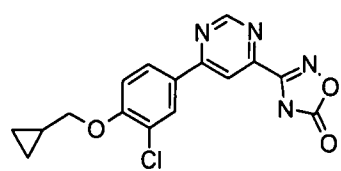
4-[3-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



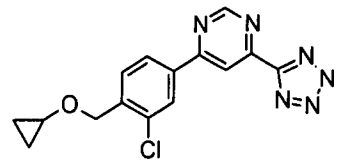
3-{6-[3-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



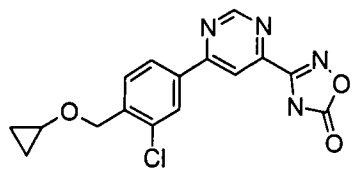
4-[3-氯-4-(环丙基甲氧基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



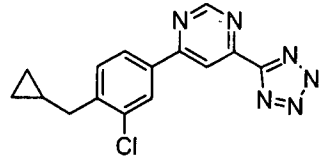
3-{6-[3-氯-4-(环丙基甲氧基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



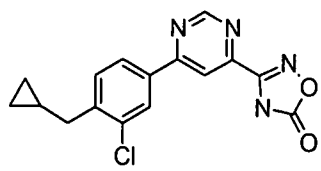
4-[3-氯-4-(环丙氧基甲基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



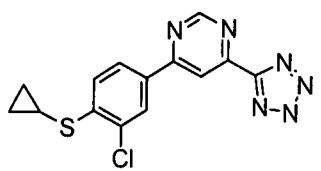
3-{6-[3-氯-4-(環丙氧基甲基)苯基]
嘧啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑
-5-酮



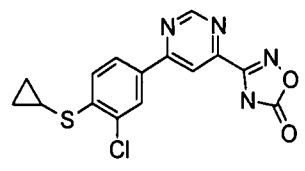
4-[3-氯-4-(環丙基甲基)苯基]-6-
(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



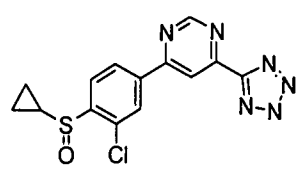
3-{6-[3-氯-4-(環丙基甲基)苯基]嘧
啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-
酮



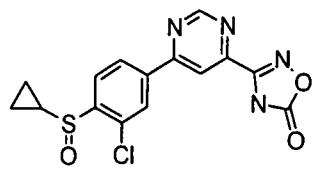
4-[3-氯-4-(環丙基硫基)苯
基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



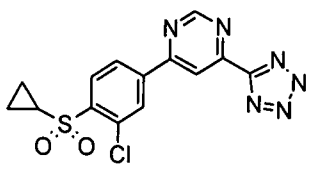
3-{6-[3-氯-4-(環丙基硫基)苯基]嘧
啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-
酮



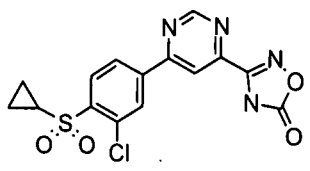
4-[3-氯-4-(環丙基亞磺醯基)苯
基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



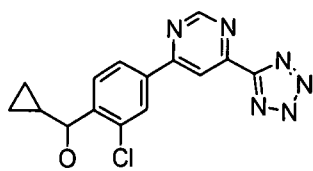
3-{6-[3-氯-4-(环丙基亚磺酰基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



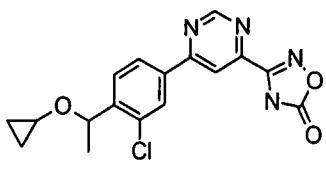
4-[3-氯-4-(环丙基磺酰基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



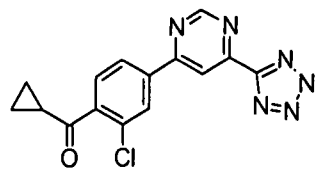
3-{6-[3-氯-4-(环丙基磺酰基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



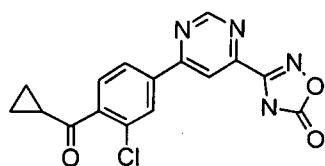
{2-氯-4-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]苯基}(环丙基)甲醇



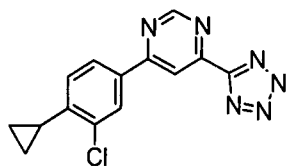
3-{6-[3-氯-4-(1-环丙氧基乙基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



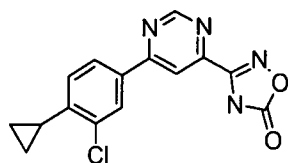
4-(3-氯-4-环丙基羰基苯基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



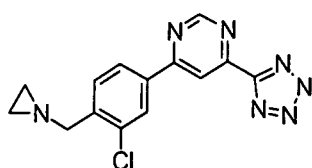
3-[6-(3-氯-4-環丙基羰基苯基)嘧
啉-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-
酮



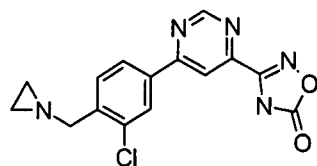
4-(3-氯-4-環丙基苯
基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啉



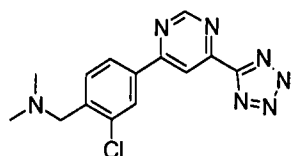
3-[6-(3-氯-4-環丙基苯基)嘧啉-4-
基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮



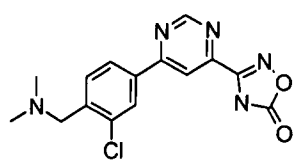
4-[4-(氮雜環丙烷-1-基甲基)-3-氯
苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧
啉



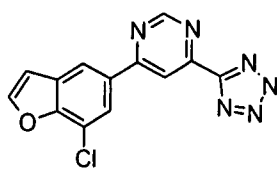
3-{6-[4-(氮雜環丙烷-1-基甲基)-3-
氯苯基]嘧啉-4-基}-4,5-二氫
-1,2,4-噁二唑-5-酮



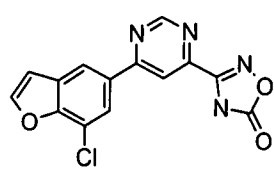
({2-氯-4-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-
基)嘧啉-4-基]苯基}甲基)二甲基
胺



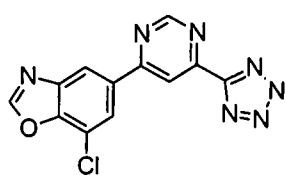
3-(6-{3-氯-4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1,2,4-
噁二唑-5-酮



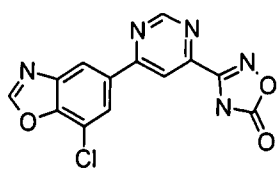
4-(7-氯-1-苯并呋喃-5-基)-6-
(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



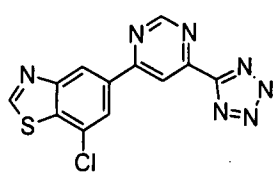
3-[6-(7-氯-1-苯并呋喃-5-基)嘧啶
-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



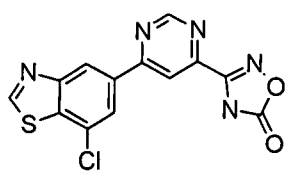
7-氯-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)
嘧啶-4-基]-1,3-苯并噁唑



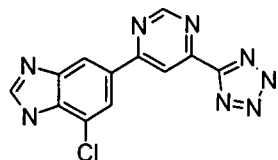
3-[6-(7-氯-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧
啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-
酮



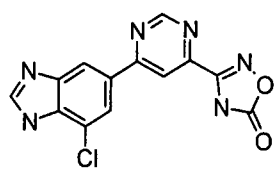
7-氯-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)
嘧啶-4-基]-1,3-苯并噻唑



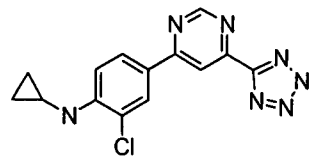
3-[6-(7-氯-1,3-苯并噻唑-5-基)咪
啉-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-
酮



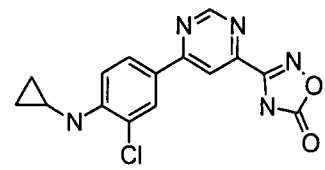
7-氯-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)
咪啉-4-基]-1H-1,3-苯并二唑



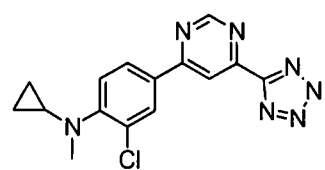
3-[6-(7-氯-1H-1,3-苯并二唑-5-基)
咪啉-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑
-5-酮



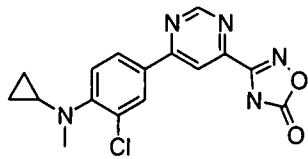
2-氯-N-環丙基-4-[6-(2H-1,2,3,4-
四唑-5-基)咪啉-4-基]苯胺



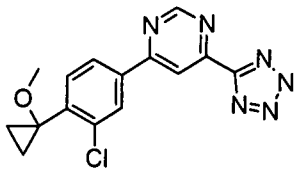
3-{6-[3-氯-4-(環丙基胺基)苯基]咪
啉-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-
酮



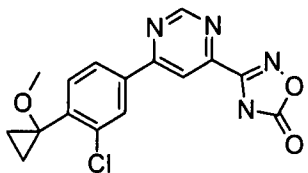
2-氯-N-環丙基-N-甲基-4-[6-
(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)咪啉-4-基]
苯胺



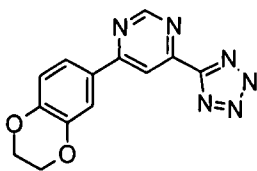
3-(6-{3-氯-4-[环丙基(甲基)胺基]
苯基}嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1,2,4-
噁二唑-5-酮



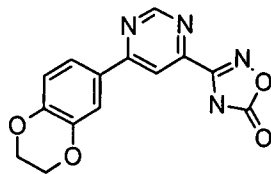
4-[3-氯-4-(1-甲氧基环丙基)苯
基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



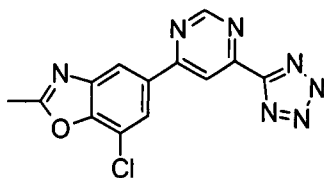
3-{6-[3-氯-4-(1-甲氧基环丙基)苯
基]嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁
二唑-5-酮



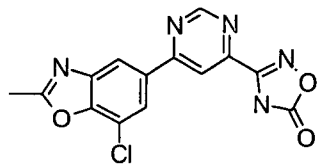
4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己
烯-6-基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)
嘧啶



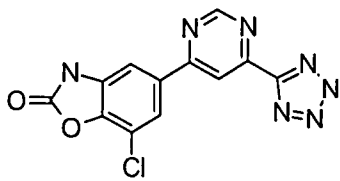
3-[6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环
己烯-6-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢
-1,2,4-噁二唑-5-酮



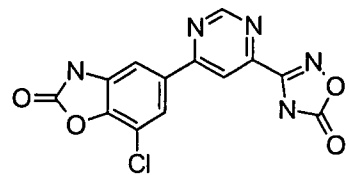
7-氯-2-甲基-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑
-5-基)嘧啶-4-基]-1,3-苯并噁唑



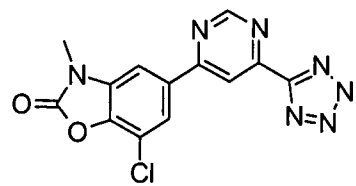
3-[6-(7-氯-2-甲基-1,3-苯并𫏓唑-5-基)𫏓啉-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-𫏓二唑-5-酮



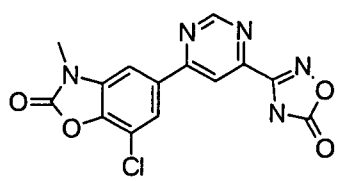
7-氯-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)𫏓啉-4-基]-2,3-二氢-1,3-苯并𫏓唑-2-酮



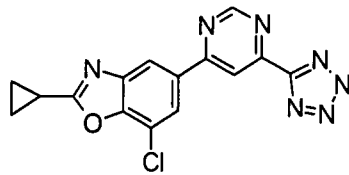
7-氯-5-[6-(5-侧氧-4,5-二氢-1,2,4-𫏓二唑-3-基)𫏓啉-4-基]-2,3-二氢-1,3-苯并𫏓唑-2-酮



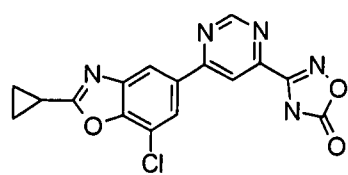
7-氯-3-甲基-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)𫏓啉-4-基]-2,3-二氢-1,3-苯并𫏓唑-2-酮



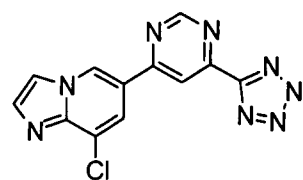
7-氯-3-甲基-5-[6-(5-侧氧-4,5-二氢-1,2,4-𫏓二唑-3-基)𫏓啉-4-基]-2,3-二氢-1,3-苯并𫏓唑-2-酮



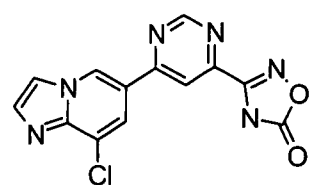
7-氯-2-环丙基-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)𫏓啉-4-基]-1,3-苯并𫏓唑



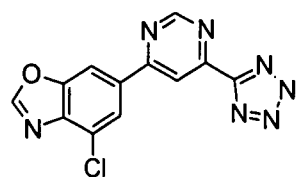
3-[6-(7-氯-2-环丙基-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



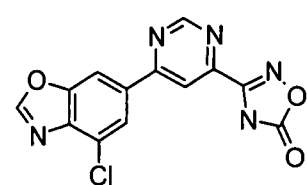
4-{8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



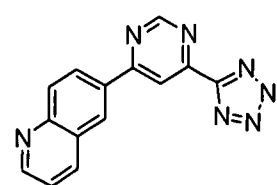
3-(6-{8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



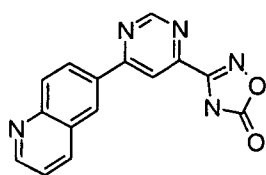
4-氯-6-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1,3-苯并噁唑



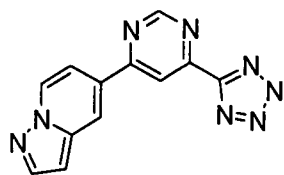
3-[6-(4-氯-1,3-苯并噁唑-6-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



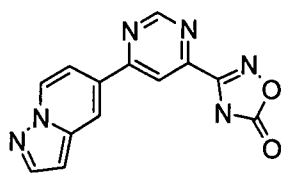
6-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]喹啉



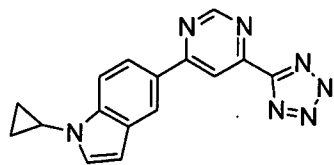
3-[6-(喹啉-6-基)嘧啶-4-基]-4,5-二
氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



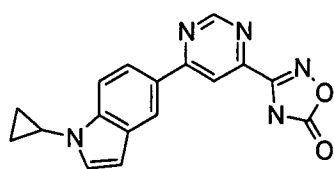
4-{吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-
(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



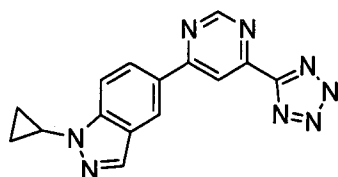
3-(6-{吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基}嘧
啶-4-基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-
酮



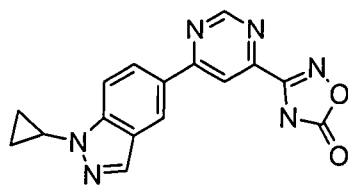
1-環丙基-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-
基)嘧啶-4-基]-1H-吲哚



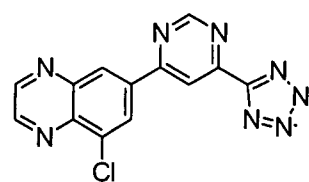
3-[6-(1-環丙基-1H-吲哚-5-基)嘧
啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-
酮



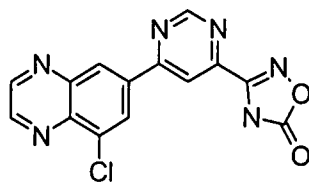
1-環丙基-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-
基)嘧啶-4-基]-1H-吲唑



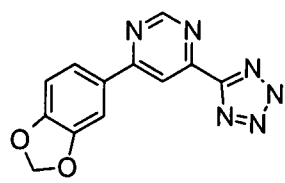
3-[6-(1-環丙基-1H-吡唑-5-基)噁
啉-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-
酮



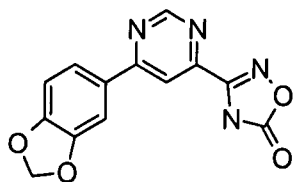
5-氯-7-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)
噁啉-4-基]喹啉



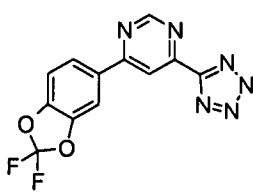
3-[6-(8-氯喹啉-6-基)噁啉-4-
基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮



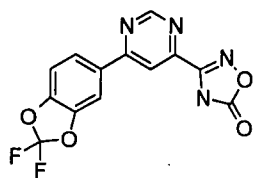
4-(2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-
基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)噁啉



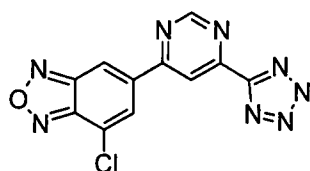
3-[6-(2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯
-5-基)噁啉-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-
噁二唑-5-酮



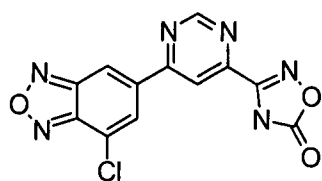
4-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環
戊烯-5-基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-
基)噁啉



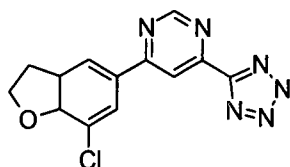
3-[6-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜
環戊烯-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫
-1,2,4-噁二唑-5-酮



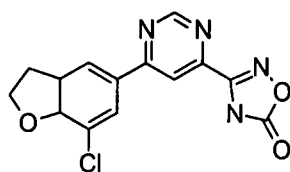
4-氯-6-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)
嘧啶-4-基]-2,1,3-苯并噁二唑



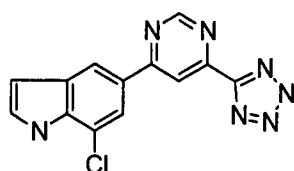
3-[6-(7-氯-2,1,3-苯并噁二唑-5-基)
嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑
-5-酮



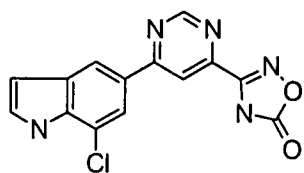
4-(7-氯-2,3,3a,7a-四氫-1-苯并呋喃
-5-基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧
啶



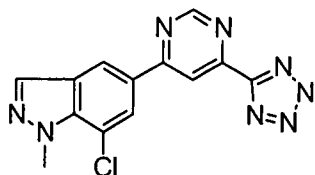
3-[6-(7-氯-2,3,3a,7a-四氫-1-苯并
呋喃-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫
-1,2,4-噁二唑-5-酮



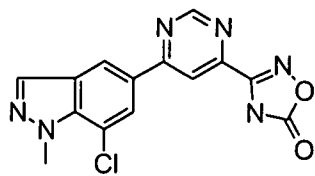
7-氯-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)
嘧啶-4-基]-1H-吲哚



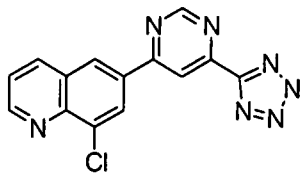
3-[6-(7-氯-1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



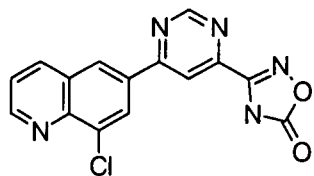
7-氯-1-甲基-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1H-吲唑



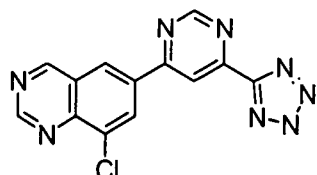
3-[6-(7-氯-1-甲基-1H-吲唑-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



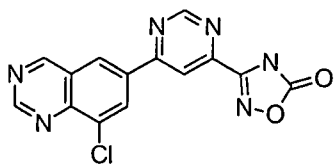
8-氯-6-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]喹啉



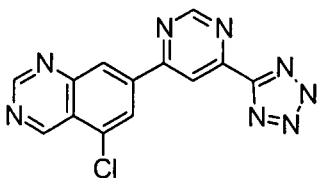
3-[6-(8-氯喹啉-6-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



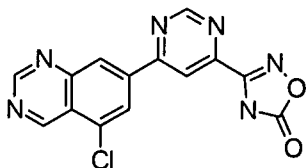
8-氯-6-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]喹唑啉



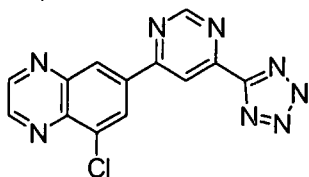
3-[6-(8-氯喹啉-6-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



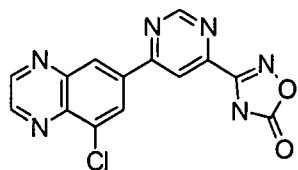
5-氯-7-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]喹啉



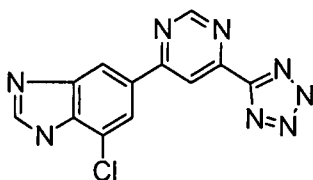
3-[6-(5-氯喹啉-7-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



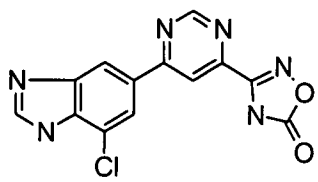
5-氯-7-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]喹啉



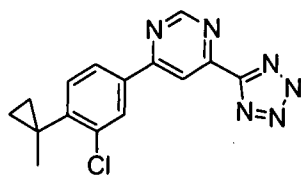
3-[6-(8-氯喹啉-6-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



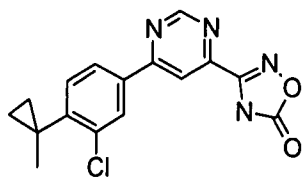
7-氯-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1H-1,3-苯并二唑



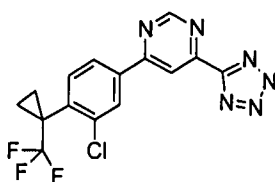
3-[6-(7-氯-1H-1,3-苯并二唑-5-基)
嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑
-5-酮



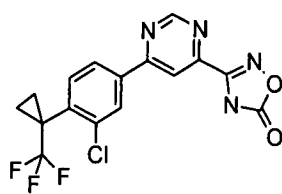
4-[3-氯-4-(1-甲基环丙基)苯基]-6-
(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



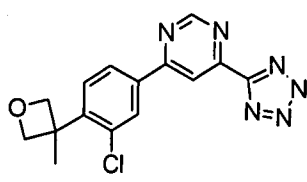
3-{6-[3-氯-4-(1-甲基环丙基)苯基]
嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑
-5-酮



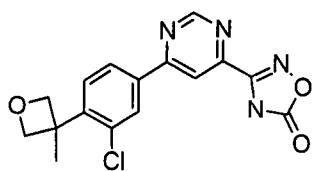
4-{3-氯-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯
基}-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



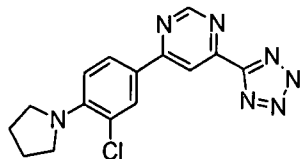
3-(6-{3-氯-4-[1-(三氟甲基)环丙
基]苯基}嘧啶-4-基)-4,5-二氢
-1,2,4-噁二唑-5-酮



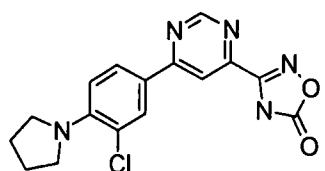
4-[3-氯-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-
基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)
嘧啶



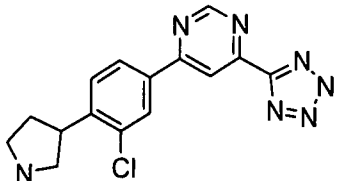
3-{6-[3-氯-4-(3-甲基氧杂环丁烷
-3-基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氢
-1,2,4-噁二唑-5-酮



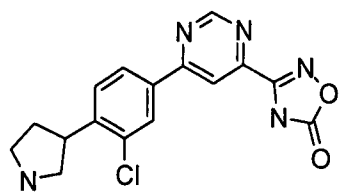
4-[3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苯
基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



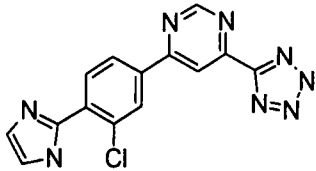
3-{6-[3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苯基]
嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑
-5-酮



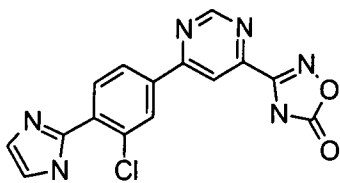
4-[3-氯-4-(吡咯烷-3-基)苯基]-6-
(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



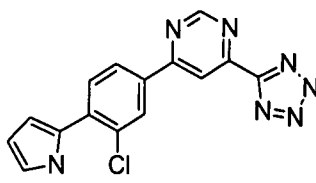
3-{6-[3-氯-4-(吡咯烷-3-基)苯基]
嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑
-5-酮



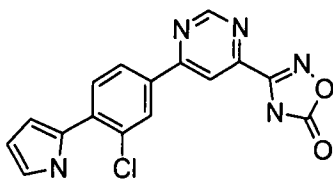
4-[3-氯-4-(1H-咪唑-2-基)苯基]-6-
(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



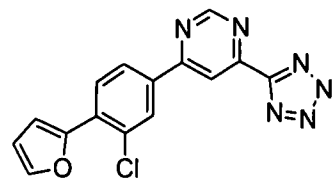
3-{6-[3-氯-4-(1H-咪唑-2-基)苯基]
嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑
-5-酮



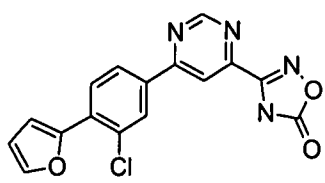
4-[3-氯-4-(1H-吡咯-2-基)苯基]-6-
(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



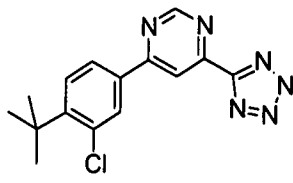
3-{6-[3-氯-4-(1H-吡咯-2-基)苯基]
嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑
-5-酮



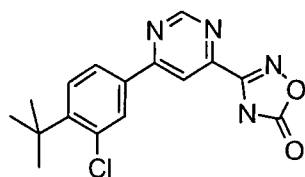
4-[3-氯-4-(呋喃-2-基)苯基]-6-
(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



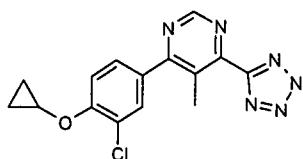
3-{6-[3-氯-4-(呋喃-2-基)苯基]嘧
啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-
酮



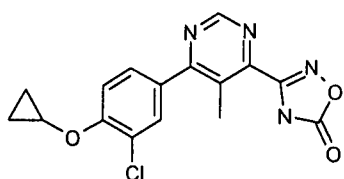
4-(4-第三丁基-3-氯苯基)-6-
(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



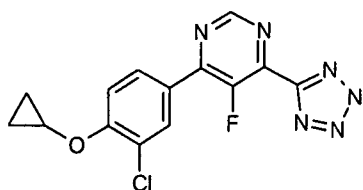
3-[6-(4-第三丁基-3-氯苯基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



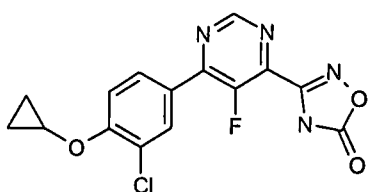
4-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5-甲基-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



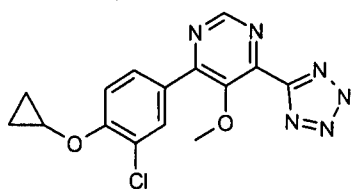
3-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



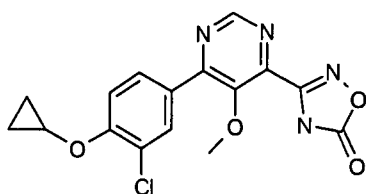
4-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5-氟-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



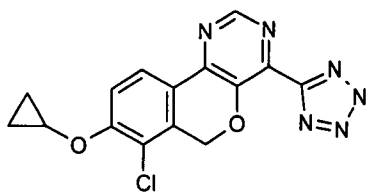
3-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5-氟嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



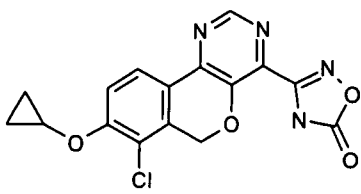
4-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5-甲氧基-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



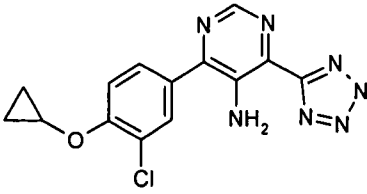
3-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



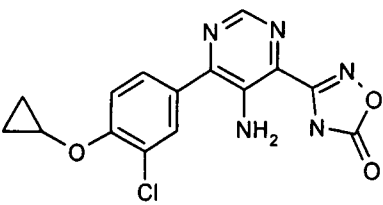
5-{7-氯-8-环丙氧基-6H-异色烯并
[4,3-d]嘧啶-4-基}-2H-1,2,3,4-四唑



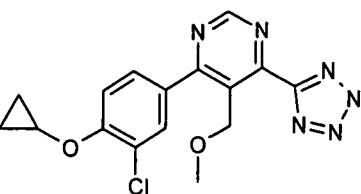
3-{7-氯-8-环丙氧基-6H-异色烯并
[4,3-d]嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-
噁二唑-5-酮



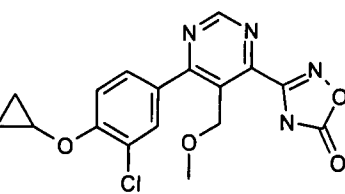
4-(3-氯-4-环丙氧基苯
基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶
-5-胺



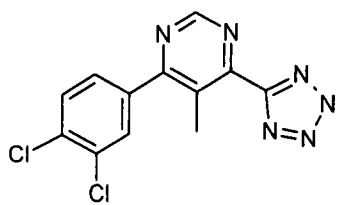
3-[5-胺基-6-(3-氯-4-环丙氧基苯
基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二
唑-5-酮



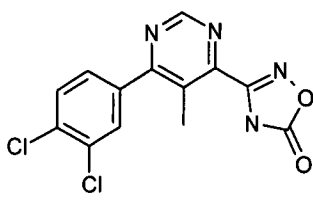
4-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5-(甲氧
基甲基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)
嘧啶



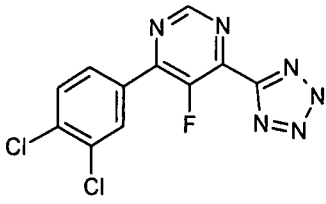
3-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5-(甲
氧基甲基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢
-1,2,4-噁二唑-5-酮



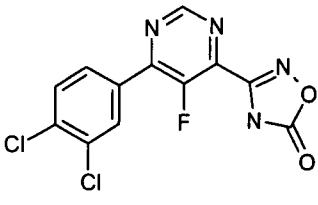
4-(3,4-二氯苯基)-5-甲基
-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



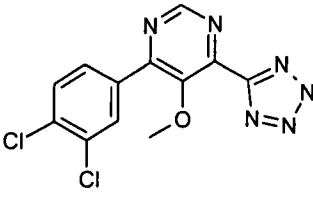
3-[6-(3,4-二氯苯基)-5-甲基嘧啶
-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮



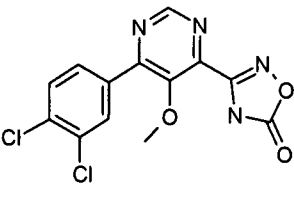
4-(3,4-二氯苯基)-5-氟
-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



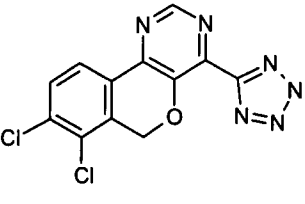
3-[6-(3,4-二氯苯基)-5-氟嘧啶-4-
基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮



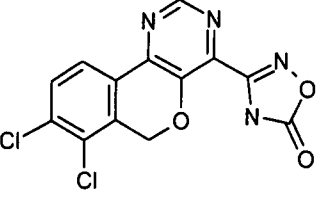
4-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基
-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



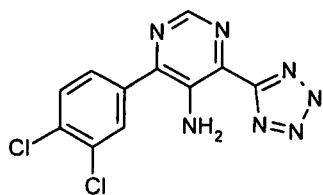
3-[6-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基嘧啶
-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮



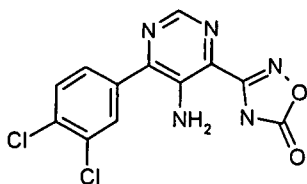
5-{7,8-二氯-6H-異色烯并[4,3-d]嘧
啶-4-基}-2H-1,2,3,4-四唑



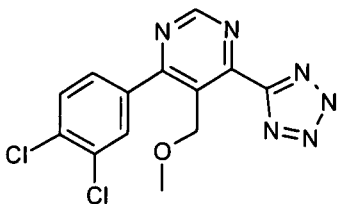
3-{7,8-二氯-6H-異色烯并[4,3-d]嘧
啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-
酮



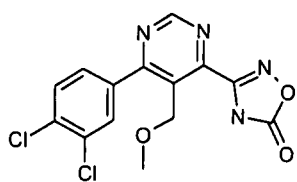
4-(3,4-二氯苯基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-5-胺



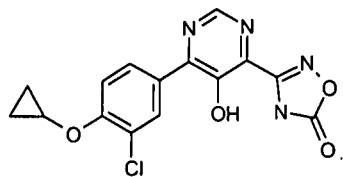
3-[5-胺基-6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮



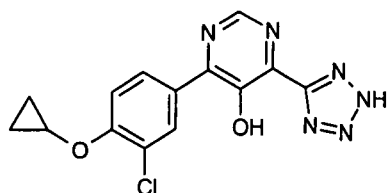
4-(3,4-二氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶



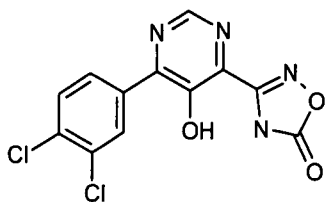
3-[6-(3,4-二氯苯基)-5-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮



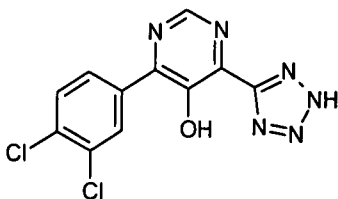
4-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-5-醇



3-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-5-羥基嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮



4-(3,4-二氯苯基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-5-醇



3-[6-(3,4-二氯苯基)-5-羥基嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮

本發明還提供在需要所述治療的個體中治療由犬尿胺酸

-3-單氧化酶活性媒介的病症或障礙的方法，所述方法包括向所述個體投予治療有效量的本案描述的至少一種化學實體。

得到本案描述的化學實體的方法對於本領域技術人員將是顯而易見的，其中適當的操作參見例如以下實施例和本案引用的參考文獻。

本發明提供抑制 KMO 催化活性的方法，所述方法包括使所述 KMO 與有效量的本案所述至少一種化學實體接觸。

本發明還提供在需要所述治療的個體中治療由 KMO 活性媒介的病症或障礙的方法，所述方法包括向所述個體投予治療有效量的本案所述至少一種化學實體。

本發明還提供在需要所述治療的個體中治療由 KMO 活性媒介的神經變性病理方法，所述方法包括向所述個體投予治療有效量的本案所述至少一種化學實體。

本發明還提供對由(或至少部分由)所存在的 3-OH-KYN、QUIN 及/或 KYNA 媒介的障礙進行治療的方法。本發明還提供治療變性或炎性病症的方法，在所述變性或炎性病症中涉及腦中 QUIN 和/或 3-OH-KYN 合成的增加或 GLU 釋放的增加且所述變性或炎性病症可導致神經元損傷。

上述疾病包括例如亨汀頓舞蹈症及其他多穀胺醯胺障礙例如脊髓小腦性共濟失調、神經變性疾病、神經疾病或障礙性精神病、阿茲海默症、帕金森病、肌萎縮性側索硬化、庫

賈氏病、創傷誘導性神經變性、高壓神經性症候群、肌張力不全、橄欖體腦橋小腦萎縮、肌萎縮性側索硬化、多發性硬化、癲癇、中風後遺症、腦缺血、缺血性障礙包括中風(局部缺血)、缺氧、多發梗塞性癱瘓、腦創傷或損傷後遺症、脊髓損傷、癱瘓例如老年癱瘓和 AIDS-癱瘓綜合症、由 AIDS 誘導的腦病、與其他感染相關的腦病、病毒或細菌性腦膜炎、由病毒、細菌及其他寄生蟲引起的感染性疾病例如一般性中樞神經系統(CNS)感染例如病毒感染、細菌感染或寄生蟲感染例如脊髓灰質炎、萊姆病(伯氏疏螺旋體感染)、敗血症性休克和瘧疾、癌症、定位於腦的癌症、肝性腦病、全身性狼瘡、痛覺缺失和鴉片戒斷綜合症、進食行為障礙、精神障礙例如失眠、抑鬱、精神分裂症、工作記憶嚴重缺乏、長期記憶存儲嚴重缺乏、認知力下降、注意力嚴重缺乏、執行力嚴重缺乏、資訊處理緩慢、神經活動緩慢、焦慮症、泛化性焦慮症、驚恐性焦慮症、強迫症、社交恐懼症、演出焦慮症、創傷後壓力疾患、急性壓力反應、適應反應、分離焦慮症、酒精戒斷焦慮症、抑鬱症、腦發育或老化障礙、糖尿病及其併發症、妥瑞氏症、易脆 X 染色體症候群、自閉症系列障礙、使思維、情感、語言和與他人交往的能力受到嚴重和廣泛損傷的病症、以情緒狀態異常為特徵的心理障礙例如但不限於雙極性躁鬱症、單極性抑鬱、重度抑鬱、內源性抑鬱、更年期抑鬱、反應性抑鬱、精神病性抑鬱、由潛在醫學

病症引起的抑鬱、抑鬱症、迴圈情感性障礙、心境惡劣性障礙、由一般醫學病症引起的心境障礙、未經特殊說明的心境障礙和由精神物質誘導的心境障礙。上述疾病還包括例如急性壞死性胰腺炎、AIDS(疾病)、痛覺缺失、無菌性腦膜炎、腦病例如 Gilles de la 妥瑞氏症、亞斯伯格症、雷特氏症(Rett syndrome)、全身性發育障礙、與老化相關的腦病和發育性腦病、工作倦怠症、一氧化碳中毒、心臟停搏或心功能不全和失血性休克(全腦缺血)、白內障形成和眼老化、中樞神經系統疾病、腦血管疾病、長期疲勞症、長期壓力、認知障礙、痙攣性障礙例如癲癇大發作和癲癇小發作及部分複合性癲癇、糖尿病、神經系統疾病(例如運動障礙、由 L-多巴誘導的運動失調、藥物成癮、疼痛和白內障)、藥物依賴、藥物戒斷、進食障礙、格林-巴利症候群及其他神經病症、肝性腦病、免疫疾病、免疫障礙和以調節生物學反應為目標的治療性處置(例如投予干擾素或白細胞介素)、發炎(全身性發炎反應症候群)、中樞及/或周邊神經系統炎性病變、損傷(創傷或多發性創傷)、精神障礙和行為失常、代謝病、疼痛性疾病或選自炎性疼痛、神經性疼痛或偏頭痛的障礙、異常性疼痛、痛覺過敏性疼痛、幻痛、與糖尿病性神經病變相關的神經性疼痛、多重器官衰竭、溺水、壞死、腦贅生物、贅生病症包括淋巴瘤及其他惡性血液病、神經系統疾病(高壓神經症候群、感染)、尼古丁成癮及其他成癮性障礙包括酗酒、

大麻、苯二氮平類藥物、巴比妥、嗎啡和古柯鹼依賴、食欲變化、睡眠障礙、睡眠模式變化、精力缺乏、疲勞、自尊心差、自責、不適當的內疚、經常有死亡或自殺的想法、計畫或嘗試自殺、情感絕望和無意義、心理動作激越或阻滯、思維、注意力或決定能力降低、作為神經保護劑、疼痛、創傷後壓力障礙、敗血症、脊髓疾病、脊髓小腦共濟失調、全身性紅斑狼瘡、創傷性腦和脊髓損傷及震顫症候群和各種運動障礙(diskynesia)、平衡能力差、運動遲緩、強直、震顫、言語變化、面部表情缺乏、寫字過小症、吞嚥困難、流涎、癡呆、意識錯亂、恐懼、性功能障礙、語言功能受損、決策受損、劇烈爆發、攻擊、幻覺、情感淡漠和抽象思維受損。

上述疾病包括例如心血管疾病，其是指心臟和循環系統的疾病和障礙。這些疾病通常與異常脂蛋白血症和/或血脂障礙相關。心血管疾病包括但不限於心臟肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、充血性心力衰竭、冠心病、高血壓和低血壓。

其他上述疾病包括良性或惡性過度增殖性疾病，其中各種組織和器官中的細胞表現出異常的生長、增殖、遷移、信號傳導、衰老和死亡模式。通常，過度增殖性疾病是指與不受控制的細胞增殖相關的疾病和障礙，包括但不限於導致癌症和良性腫瘤的不受控制的器官和組織細胞生長。與內皮細胞相關的過度增殖性障礙可導致血管發生性疾病例如血管瘤、子宮內膜異位症、肥胖、與年齡相關的黃斑變性和各種

視網膜病及由於動脈粥樣硬化的治療中使用支架而導致再狹窄的 EC 和平滑肌細胞增殖。涉及纖維母細胞的過度增殖性病變(即纖維形成)包括但不限於過度瘢痕形成病變(即纖維化)例如與年齡相關的黃斑變性、心臟重建和與心肌梗塞相關的衰竭、例如通常作為手術或損傷結果而發生的過度傷口癒合、瘢痕疙瘩、纖維瘤和血管支架。

其他疾病包括移植排斥(對 T 細胞的抑制)和移植物抗宿主病、慢性腎病、全身性炎性障礙、腦部炎性障礙包括瘧疾和非洲錐蟲病、中風和肺炎球菌腦膜炎。

本發明還提供治療方法，其中將本案所述至少一種化學實體作為唯一的活性劑投予個體。本發明還提供治療方法，其中將本案所述至少一種化學實體與一種或多種其他活性劑聯合投予個體。

通常，本案所述化學實體將以治療有效量就具有類似用途的藥物而言的任意公知投藥模式來投予。化合物即活性成分的實際量將取決於多種因素例如待治療的疾病的嚴重程度、個體的年齡和相對健康、所使用的化合物的效力、投藥途徑和形式及本領域技術人員公知的其他因素。藥物可每天投予至少一次，例如每天投予一次或兩次。

在一些具體例中，本案所述化學實體以醫藥組成物的形式投予。因此，本發明提供一種醫藥組成物，其包含所述的至少一種化學實體及至少一種選自載體、佐劑和賦形劑的醫藥

上可接受之媒介物。

醫藥上可接受之媒介物必須具有足夠高的純度和足夠低的毒性以使其適於投予待治療的動物。該媒介物可為惰性的或其可具有醫藥學之益處。為了在每單位劑量中投予所述化學實體，與所述化學實體一起使用的媒介物的量係足以提供實施用量的物質。

例示性的醫藥上可接受載體或其組分為糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和甲基纖維素；西黃蓍膠粉；麥芽；明膠；滑石；固體潤滑劑，例如硬脂酸和硬脂酸鎂；硫酸鈣；合成油；植物油，例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油和玉米油；多元醇，例如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；海藻酸；磷酸鹽緩衝溶液；乳化劑，例如 TWEEN；潤濕劑，例如月桂基硫酸鈉；著色劑；矯味劑；壓片劑；穩定劑；抗氧化劑；防腐劑；無熱原水；等滲鹽水；和磷酸鹽緩衝溶液。

任意活性劑可包含在醫藥組成物中，其基本不干擾所述化學實體的活性。

將有效濃度的所述至少一種化學實體與適當的醫藥上可接受媒介物混合。當所述化學實體表現出不足的溶解度時，可使用使化合物增溶的方法。上述方法為本領域技術人員已知的且包括但不限於使用共溶劑例如二甲基亞砷(DMSO)、

使用表面活性劑例如 TWEEN 或溶解在碳酸氫鈉水溶液中。

當與所述化學實體混合時或當加入所述化學實體時，所得混合物可為溶液、懸浮液、乳液等。所得混合物的形式取決於多種因素，包括所預期的投藥模式和所述化學實體在所選媒介物中的溶解度。足以緩解所治療的疾病的症狀的有效濃度可憑經驗來確定。

本案所述化學實體可如下以劑量單位配方投藥：口服、局部、胃腸外、靜脈內、肌內注射、吸入或噴霧、舌下、經皮、頰內投藥、直腸、眼用溶液或其他方式。

可將醫藥組成物配製成用於口服，例如片劑、糖錠劑、錠劑、水性或油性懸浮液、可分散的粉末劑或顆粒劑、乳劑、硬膠囊劑、軟膠囊劑、糖漿劑或酏劑。預期用於口服的醫藥組成物可根據本領域已知的用於製備醫藥組成物的任意方法來製備且上述組合物可含有一種或多種試劑例如甜味劑、矯味劑、著色劑和防腐劑以提供醫藥上美觀和適口的製劑。在一些具體例中，口服醫藥組成物含有 0.1 至 99% 所述至少一種化學實體。在一些具體例中，口服醫藥組成物含有至少 5%(重量%)所述至少一種化學實體。一些具體例含有 25% 至 50% 或 5% 至 75% 所述至少一種化學實體。

口服醫藥組成物還包括液體溶液、乳劑、懸浮液、粉劑、顆粒劑、酏劑、酹劑、糖漿劑等。適於製備上述組成物的醫藥上可接受載體為本領域公知的。口服醫藥組成物可含有防

腐劑、矯味劑、甜味劑(例如蔗糖或糖精)、掩味劑和著色劑。

用於糖漿劑、酏劑、乳劑和懸浮液的常見載體組分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液體蔗糖、山梨醇和水。糖漿劑和酏劑可用甜味劑例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配製。上述醫藥組成物還可含有緩和劑。

例如，可將本案所述化學實體引入口服液體製劑例如水性或油性懸浮液、溶液、乳劑、糖漿劑或酏劑中。另外，含有這些化學實體的醫藥組成物可按乾燥產品的形式來提供，其在使用前用水或其他適當的媒介物複溶。上述液體製劑可含有習知添加劑例如助懸劑(例如山梨醇糖漿、甲基纖維素、葡萄糖/糖、糖漿、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠和氫化食用脂)、乳化劑(例如卵磷脂、脫水山梨醇單油酸酯或阿拉伯膠)、非水性媒介物，其包括食用油(例如杏仁油、分餾椰子油、矽酯、丙二醇和乙醇)和防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯和山梨酸)。

對於懸浮液，常見的助懸劑包括甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、AVICEL RC-591、西黃蓍膠和海藻酸鈉；常見的潤濕劑包括卵磷脂和聚山梨酯 80；且常見的防腐劑包括對羥基苯甲酸甲酯和苯甲酸鈉。

水性懸浮液含有活性物質及適於製備水性懸浮液的賦形劑。上述賦形劑為助懸劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙炔基吡咯烷酮、西

黃耆膠和阿拉伯膠；分散劑或潤濕劑；上述賦形劑可為天然存在的磷脂例如卵磷脂或氧化烯與脂肪酸的縮合產物例如聚氧乙烯硬脂酸酯或氧化乙烯與長鏈脂肪醇的縮合產物例如十七烯氧基鯨蠟醇或氧化乙烯與衍生自脂肪酸和己糖醇的部分酯的縮合產物例如聚氧乙烯山梨醇代替物或氧化乙烯與衍生自脂肪酸和己糖醇酐的部分酯的縮合產物例如聚乙炔脫水山梨醇代替物。水性懸浮液還可含有一種或多種防腐劑例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯。

油性懸浮液可如下製備：將活性成分懸浮在植物油例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油中或懸浮在礦物油例如液體石蠟中。油性懸浮液可含有增稠劑例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可加入甜味劑例如上述那些甜味劑和矯味劑以提供適口的口服製劑。這些醫藥組成物可由加入抗氧化劑例如抗壞血酸來防腐。

醫藥組成物還可呈水包油型乳劑形式。油相可為植物油例如橄欖油或花生油或礦物油例如液體石蠟或這些油的混合物。適當的乳化劑可為天然存在的膠類例如阿拉伯膠或西黃耆膠、天然存在的磷脂例如大豆磷脂或卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇或己糖醇酐的酯或部分酯例如脫水山梨醇單油酸酯和所述部分酯與氧化乙烯的縮合產物例如聚氧乙烯脫水山梨醇單油酸酯。

適於加入水來製備水性懸浮液的可分散粉劑和顆粒劑為

活性成分混合分散劑或潤濕劑、助懸劑和一種或多種防腐劑。適當的分散劑或潤濕劑和助懸劑的實例如上所述。

片劑通常包含習知醫藥上可接受之佐劑，例如惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、甘露醇、乳糖和纖維素；黏合劑，例如澱粉、明膠和蔗糖；崩解劑，例如澱粉、海藻酸和交聯羧甲纖維素；潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸和滑石。助流劑例如二氧化矽可用於改善粉末混合物的流動性。為了美觀，可加入著色劑例如 FD&C 染料。甜味劑和矯味劑例如阿斯巴甜、糖精、薄荷醇、薄荷和水果香料可為用於嚼錠劑的有用佐劑。膠囊(包括定時釋放和持續釋放製劑)通常包含一種或多種上述固體稀釋劑。載體組分的選擇通常取決於次級考慮因素例如味道、成本和貯存穩定性。

上述醫藥組成物還可藉由習知方法通常用 pH 依賴性包衣或時間依賴性包衣進行包衣，從而使所述化學實體在胃腸道中在所期望的局部給藥部位附近釋放或使所述化學實體在不同的時間釋放以延長所期望的作用。上述劑型通常包含但不限於一種或多種乙酸鄰苯二甲酸纖維素、聚乙烷基乙酸鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、乙基纖維素、丙烯酸樹脂包衣、蠟和蟲膠。

口服醫藥組成物還可呈硬明膠膠囊(其中將活性成分與惰性固體稀釋劑例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合)或軟明膠膠囊(其中將活性成分與水或油性介質例如花生油、液體石

蠟或橄欖油混合)的形式。

醫藥組成物可呈無菌注射用水性或油性懸浮液的形式。該懸浮液可根據已知的技術使用上述那些適當的分散劑或潤濕劑和助懸劑來配製。無菌注射劑還可為在胃腸外可接受的無毒媒介物中的無菌注射用溶液或懸浮液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可使用之可接受的媒介物為水、林格氏溶液和等滲氯化鈉溶液。另外，通常使用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於該目的，可使用任意溫和的不揮發性油，包括合成性甘油一酯或甘油二酯。另外，脂肪酸例如油酸可用於製備注射劑。

本案所述化學實體可在無菌介質中以胃腸外投藥。胃腸外投藥包括皮下注射、靜脈內注射、肌內注射、鞘內注射或輸注技術。可將本案所述化學實體懸浮或溶解在媒介物中，這取決於所使用的媒介物和濃度。有利地，可將佐劑例如局部麻醉劑、防腐劑和緩衝劑溶解在媒介物中。在用於胃腸外給藥的多種醫藥組成物中，載體佔組合物總重量的至少 90%。在一些具體例中，用於胃腸外投藥的載體選自丙二醇、油酸乙酯、吡咯烷酮、乙醇和芝麻油。

本案所述化學實體還可按用於藥物直腸投藥的栓劑形式投予。這些醫藥組成物可如下製備：將藥物與適當的非刺激性賦形劑混合，所述賦形劑在常溫為固體，但在直腸溫度為液體，因此將在直腸中融化以釋放藥物。上述物質包括可可

脂和聚乙二醇。

可將本案所述化學實體配製成用於局部施用，例如局部施用於皮膚和黏膜，例如在眼中，呈凝膠劑、乳膏劑和洗劑形式及用於施用於眼。局部用醫藥組成物可呈任意形式，包括例如溶液、乳膏、軟膏、凝膠、洗劑、乳劑、清潔劑、增濕劑、噴霧劑、皮膚貼劑等。

可將上述溶液與適當的鹽一起配製成濃度為 0.01%-10% 的等滲溶液(pH 5-7)。還可將所述化學實體配製成經皮貼劑以供經皮投予。

可將包含所述至少一種化學實體的局部用醫藥組成物與本領域公知的多種載體物質混合，所述載體物質為例如水、醇、蘆薈凝膠、尿囊素、甘油、維生素 A 和 E 油、礦物油、丙二醇、PPG-2 丙酸肉豆蔻酯等。

適於用在局部用載體中的其他物質包括例如潤滑藥、溶劑、保濕劑、增稠劑和粉末物質。此類物質可單獨使用或以一種或多種物質的混合物形式來使用，所述物質的實例各如下所述：

代表性的潤滑藥包括硬脂醇、單蓖麻油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、丙烷-1,2-二醇、丁烷-1,3-二醇、貂油、鯨蠟醇、異硬脂酸異丙酯、硬脂酸、棕櫚酸異丁酯、硬脂酸異鯨蠟酯、油醇、月桂酸異丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八烷-2-醇、異鯨蠟醇、棕櫚酸鯨蠟酯、二甲基聚矽氧烷、癸二酸二

正丁酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸異丙酯、硬脂酸丁酯、聚乙二醇、三甘醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙醯化羊毛脂醇、石油、礦物油、肉豆蔻酸丁酯、異硬脂酸、棕櫚酸、亞油酸異丙酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、油酸癸酯和肉豆蔻酸肉豆蔻酯；推進劑，例如丙烷、丁烷、異丁烷、甲醚、二氧化碳和一氧化二氮；溶劑，例如乙醇、二氯甲烷、異丙醇、蓖麻油、乙二醇單乙醚、二甘醇單丁醚、二甘醇單乙醚、二甲基亞砷、二甲基甲醯胺和四氫呋喃；保濕劑，例如甘油、山梨醇、吡咯烷-2-酮-5-甲酸鈉、可溶性膠原、鄰苯二甲酸二丁酯和明膠；和粉末物質，例如白堊、滑石、漂白土、高嶺土、澱粉、膠類、膠體二氧化矽、聚丙烯酸鈉、蒙脫石四烷基銨、蒙脫石三烷基芳基銨、經化學改性的矽酸鎂鋁、經有機改性的蒙脫石黏土、水合矽酸鋁、煙霧矽膠、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纖維素鈉和乙二醇單硬脂酸酯。

本案所述化學實體亦以脂質體投藥系統的形式局部投藥，例如小單層囊泡、大單層囊泡和多層囊泡。脂質體可由多種磷脂例如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼形成。

可用於實現所述化學實體全身性投藥的其他醫藥組成物包括舌下、頰內和經鼻劑型。上述醫藥組成物通常包含一種或多種可溶性填充劑物質(例如蔗糖、山梨醇和甘露醇)和黏合劑(例如阿拉伯膠、微晶纖維素、羧甲基纖維素和羥丙基

甲基纖維素)。還可包含上述助流劑、潤滑劑、甜味劑、著色劑、抗氧化劑和矯味劑。

用於吸入的醫藥組成物通常可以溶液、懸浮液或乳劑的形式來提供，其可以乾粉或氣霧劑的形式投藥，其係使用習知推進劑(例如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷)。

醫藥組成物還可任意含有活性促進劑。活性促進劑可選自很多種分子，所述分子以不同方式發揮作用以提高所述化學實體的治療作用或獨立於所述化學實體的治療作用。具體類型的活性促進劑包括皮膚滲透促進劑和吸收促進劑。

醫藥組成物還可含有其他活性劑，所述其他活性劑可選自很多種分子，所述分子以不同方式發揮作用以提高所述至少一種化學實體的治療作用。該等任意其他活性劑當存在時通常以範圍為 0.01% 至 15% 的程度用在醫藥組成物中。一些具體例按組成物的重量計含有 0.1% 至 10% 其他活性劑。其他具體例按組成物的重量計含有 0.5% 至 5% 其他活性劑。

本發明亦提供包裝醫藥組成物。上述包裝組成物係含有包含本案所述至少一種化學實體的醫藥組成物和使用所述組合物治療個體(通常為人類病患)的說明書。在一些具體例中，所述說明書指出使用所述醫藥組成物對患有由犬尿胺酸-3-單氧化酶活性媒介的病症或障礙的病患進行治療。包裝醫藥組成物可例如以包裝醫藥組成物中的標籤形式向病患或護理人員提供處方資訊。處方資訊可包括例如與醫藥組成

物相關的效力、劑量、投藥、禁忌症和不良反應資訊。

在所有上述內容中，所述化學實體可單獨投藥或以與其他活性劑的混合物形式投藥或與其他活性劑聯合投藥。

本案所述方法包括治療亨汀頓舞蹈症的方法，包括治療與亨汀頓舞蹈症相關的記憶及/或認知缺損的方法，所述方法包括向個體同時或先後投予本案所述至少一種化學實體和一種或多種用於治療亨汀頓舞蹈症的額外藥劑，例如，但不限於阿米替林(Amitriptyline)、伊米胺(Imipramine)、地昔帕明(Despiramine)、去甲替林(Nortriptyline)、帕羅西汀(Paroxetine)、氟西汀(Fluoxetine)、舍曲林(Setraline)、丁苯那嗪(Terabenazine)、哈泊度(Haloperidol)、氯普麻(Chlorpromazine)、硫利達嗪(Thioridazine)、舒必利(Sulpride)、喹硫平(Quetiapine)、氯氮平(Clozapine)和利培酮(Risperidone)。在使用同時投藥的方法中，所述藥劑可存在於組合的組成物中或可分開投藥。本發明還提供一種醫藥組成物，其包含本案所述至少一種化學實體和一種或多種用於治療亨汀頓舞蹈症的額外醫藥製劑，例如，但不限於阿米替林、伊米胺、地昔帕明、去甲替林、帕羅西汀、氟西汀、舍曲林、丁苯那嗪、哈泊度、氯普麻、硫利達嗪、舒必利、喹硫平、氯氮平和利培酮。類似地，本發明還提供一種包裝醫藥組成物，其含有包含本案所述至少一種化學實體的醫藥組成物和包含一種或多種用於治療亨汀頓舞蹈症的額外醫

藥製劑的另一種組成物，例如，但不限於阿米替林、伊米胺、地昔帕明、去甲替林、帕羅西汀、氟西汀、舍曲林、丁苯那嗪、哈泊度、氟普麻、硫利達明、舒必利、喹硫平、氟氮平和利培酮。

本發明還提供治療帕金森病的方法，包括治療與帕金森病相關的記憶及/或認知缺損的方法，所述方法包括向個體同時或先後投予本案所述至少一種化學實體和一種或多種用於治療帕金森病的額外藥劑，例如，但不限於左旋多巴(Levodopa)、保乳調(Parlodel)、培高利特(Permax)、普拉克索(Mirapex)、托卡朋(Tasmar)、康坦(Contan)、丙環定(Kemadin)、安坦(Artane)和苯扎托品(Cogentin)。在使用同時投藥的方法中，所述藥劑可存在於組合的組成物中或可分開投藥。本發明還提供一種醫藥組成物，其包含本案所述至少一種化學實體和一種或多種用於治療帕金森病的額外醫藥製劑，例如，但不限於左旋多巴、保乳調、培高利特、普拉克索、托卡朋、康坦、丙環定、安坦和苯扎托品。本發明還提供一種包裝醫藥組成物，其含有包含本案所述至少一種化學實體的醫藥組成物和包含一種或多種用於治療帕金森病的額外醫藥製劑的另一種組成物，例如，但不限於左旋多巴、保乳調、培高利特、普拉克索、托卡朋、康坦、丙環定、安坦和苯扎托品。

本發明還提供治療與阿茲海默症相關的記憶及/或認知缺

損的方法，所述方法包括向個體同時或先後投予本案所述的至少一種化學實體和一種或多種用於治療阿茲海默症的額外藥劑，例如，但不限於利憶靈(Reminyl)、他克林(Cognex)、愛憶欣(Aricept)、憶思能(Exelon)、美金剛(Akatinol)、新托平(Neotropin)、帕定平(Eldepryl)、雌激素(Estrogen)和氯碘喹啉(Cliquinol)。在使用同時投藥的方法中，所述藥劑可存在於組合的組成物中或可分開投藥。本發明還提供一種醫藥組成物，其包含本案所述至少一種化學實體和一種或多種用於治療阿茲海默症的額外醫藥製劑，例如，但不限於利憶靈、他克林、愛憶欣、憶思能、美金剛、新托平、帕定平、雌激素和氯碘喹啉。類似地，本發明還提供一種包裝醫藥組成物，其含有包含本案所述的至少一種化學實體的醫藥組成物和包含一種或多種用於治療阿茲海默症的額外醫藥製劑的另一種組成物，所述其他藥物為例如但不限於利憶靈、他克林、愛憶欣、憶思能、美金剛、新托平、帕定平、雌激素和氯碘喹啉。

本發明還提供治療與癡呆或認知缺損相關的記憶及/或認知缺損的方法，所述方法包括向個體同時或先後投予本案所述至少一種化學實體和一種或多種用於治療癡呆的額外藥劑，例如，但不限於疏利達吡、哈泊度、利培酮、他克林、愛憶欣和憶思能。在使用同時投藥的方法中，所述藥劑可存在於組合的組成物中或可分開投藥。本發明還提供一種醫藥

組成物，其包含本案所述的至少一種化學實體和一種或多種用於治療癡呆的額外醫藥製劑，例如，但不限於疏利達吡、哈泊度、利培酮、他克林、愛憶欣和憶思能。本發明還提供一種包裝醫藥組成物，其係含有包含本案所述至少一種化學實體的醫藥組成物和包含一種或多種用於治療癡呆的額外醫藥製劑的另一種組成物，例如，但不限於疏利達吡、哈泊度、利培酮、他克林、愛憶欣和憶思能。

本發明還提供治療與癲癇相關的記憶及或認知缺損的方法，所述方法包括向個體同時或先後投予本案所述至少一種化學實體和一種或多種用於治療癲癇的額外藥劑，例如，但不限於癲能停(Dilantin)、魯米諾(Luminol)、癲通(Tegretol)、帝巴癲(Depakote)、德巴金(Depakene)、扎榮廷(Zarontin)、鎮頑癲(Neurontin)、巴比妥(Barbita)、扎托洛芬(Solfeton)和非爾氨酯(Felbatol)。在使用同時投藥的方法中，所述藥劑可存在於組合的組成物中或可分開投藥。本發明還提供一種醫藥組成物，其包含本案所述的至少一種化學實體和一種或多種用於治療癲癇的額外醫藥製劑，例如，但不限於癲能停、魯米諾、癲通、帝巴癲、德巴金、扎榮廷、鎮頑癲、巴比妥、扎托洛芬和非爾氨酯。本發明還提供一種包裝醫藥組成物，其含有包含本案所述至少一種化學實體的醫藥組成物和包含一種或多種用於治療癲癇的額外醫藥製劑的另一種組成物，例如，但不限於癲能停、魯米諾、癲通、帝巴癲、德巴

金、扎榮廷、鎮頑癲、巴比妥、扎托洛芬和非爾氨酯。

本發明還提供治療與多發性硬化相關的記憶及/或認知缺損的方法，所述方法包括向個體同時或先後投予本案所述至少一種化學實體和一種或多種用於治療多發性硬化的額外藥劑，例如，但不限於托特羅(Detrol)、奧昔布寧(Ditropan XL)、奧施康定(OxyContin)、倍太龍(Betaseron)、愛莫內(Avonex)、硫唑嘌呤(Azothioprine)、胺甲葉酸(Methotrexate)和可舒鬆(Copaxone)。在使用同時投藥的方法中，所述藥劑可存在於組合的組成物中或可分開投藥。本發明還提供一種醫藥組成物，其包含本案所述的至少一種化學實體和一種或多種用於治療多發性硬化的額外醫藥製劑，例如，但不限於托特羅、奧昔布寧、奧施康定、倍太龍、愛莫內、硫唑嘌呤、胺甲葉酸和可舒鬆。本發明還提供包裝醫藥組成物，其含有包含本申請描述的至少一種化學實體的醫藥組成物和包含一種或多種用於治療多發性硬化的額外醫藥製劑的另一種組成物，例如，但不限於托特羅、奧昔布寧、奧施康定、倍太龍、愛莫內、硫唑嘌呤、胺甲葉酸和可舒鬆。

本案所述方法包括治療癌症的方法，所述方法包括向個體同時或先後投予本案所述的至少一種化學實體和一種或多種用於治療癌症的額外藥劑，例如，但不限於紫杉醇(paclitaxel)、硼替佐米(bortezomib)、達卡巴仁(dacarbazine)、吉西他濱(gemcitabine)、曲妥單抗

(trastuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、卡培他濱(capecitabine)、多西紫杉醇(docetaxel)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、亮丙瑞林(Leuprolide)、阿那曲唑(Anastrozole)、吉西他濱(Gemcitabine)、比卡魯胺(Bicalutamide)、西妥昔單抗(Cetuximab)、伊立替康(Irinotecan)、來曲唑(Letrozole)、培美曲塞(Pemetrexed)、埃羅替尼(erlotinib)、芳香酶抑制劑例如 AROMASIN™(依西美坦(exemestane))和雌激素受體抑制劑例如 FASLODEX™(氟維司群(fulvestrant))。在使用同時投藥的方法中，所述藥物可存在於組合的組成物中或可分開投藥。因此，本發明還提供一種醫藥組成物，其包含本案所述的至少一種化學實體和一種或多種用於治療癌症的額外醫藥製劑，例如，但不限於紫杉醇、硼替佐米、達卡巴仁、吉西他濱、曲妥單抗、貝伐單抗、卡培他濱、多西紫杉醇、奧沙利鉑、亮丙瑞林、阿那曲唑、吉西他濱、比卡魯胺、西妥昔單抗、伊立替康、來曲唑、培美曲塞、埃羅替尼、芳香酶抑制劑例如 AROMASIN™(依西美坦)和雌激素受體抑制劑例如 FASLODEX™(氟維司群)。類似地，本發明還提供一種包裝醫藥組成物，其含有包含本申請描述的至少一種化學實體的醫藥組成物和包含一種或多種用於治療癌症的額外醫藥製劑的另一種組成物，例如，但不限於紫杉醇、硼替佐米、達卡巴仁、吉西他濱、曲妥單抗、貝伐單抗、卡培他濱、多西

紫杉醇、奧沙利鉑、亮丙瑞林、阿那曲唑、吉西他濱、比卡魯胺、西妥昔單抗、伊立替康、來曲唑、培美曲塞、埃羅替尼、芳香酶抑制劑例如 AROMASIN™(依西美坦)和雌激素受體抑制劑例如 FASLODEX™(氟維司群)。

當組合一種或多種額外醫藥製劑或藥劑時，本案所述的化合物可在投予額外醫藥製劑或藥劑前、同時或投予額外醫藥製劑或藥劑後投藥。

本案所述的化合物的劑量取決於多種因素，包括待治療的具體症狀、症狀的嚴重程度、投藥途徑、劑量間隔頻率、所使用的具體化合物、化合物的效力、毒理學分佈和藥代動力學分佈及是否存在任意不良副作用等。

本案所述的化學實體通常以就 KMO 抑制劑而言常用的劑量程度和方式投藥。例如，所述化學實體可按一次或多次劑量口服給藥，其中劑量程度通常為 0.001-100mg/kg/日，例如 0.01-100mg/kg/日，例如 0.1-70mg/kg/日，例如 0.5-10mg/kg/日。單位劑量形式通常可含有 0.01-1000mg 本案所述的至少一種化學實體，例如 0.1-50mg 本案所述的至少一種化學實體。所述化合物可按一次或多次劑量來靜脈內給藥，其中劑量程度為例如 0.001-50mg/kg/日，例如 0.001-10mg/kg/日，例如 0.01-1mg/kg/日。單位劑量形式可含有例如 0.1-10mg 本案所述的至少一種化學實體。

本案所述化學實體之標記形式可用作診斷劑以鑒別及/或

得到具有本申請所述功能即調節 KMO 活性的化合物。本案所述化學實體還可用於對生物學測定進行驗證、最佳化和標準化。

此處使用的「標記」是指化合物用能夠提供可檢測的信號的標記物進行直接或間接標記，所述標記物為例如放射性同位素、螢光標籤、酶、抗體、粒子例如磁性粒子、化學發光標籤或特異性結合分子等。特異性結合分子包括配對體，例如生物素和鏈黴抗生物素、地高辛(digoxin)和抗地高辛等。對於特異性結合成員，互補成員通常可按照已知的方法用上述用於檢測的分子進行標記。標記物可直接或間接提供可檢測的信號。

在實施本申請所述方法的過程中，應當理解的是，當提及具體的緩衝劑、介質、試劑、細胞、培養條件等時，不是旨在進行限制，而是使其能夠被閱讀以包括所有相關物質，本領域技術人員可認識到的是，這些相關物質在進行上述討論的具體背景下是重要的或是有價值的。例如，一種緩衝劑系統或培養基通常可用另一種緩衝劑系統或培養基代替並仍達成類似(若不相同)的結果。本領域技術人員將具有就上述系統和方法學而言足夠的知識以在不進行過度實驗的情況下就能夠進行上述置換，在使用本申請描述的方法和操作中最佳地用於其目的。

【實施方式】

[實施例]

本案所述的化學實體、組成物和方法係由以下非限制性實施例進一步說明。

此處使用的以下縮寫具有以下含義。若縮寫未定義，則其具有其公認的含義。

CDI=羰基二咪唑

DCM=二氯甲烷

DME=甲醚

DMEM=達爾伯克改良伊格爾培養基

DMF=N,N-二甲基甲醯胺

DMSO=二甲基亞砜

EDC·HCl=1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽

EtOH=乙醇

Et₂O=乙醚

EtOAc=乙酸乙酯

g=克

hr=小時

HOBt=1-羥基苯并三唑

LiHMDS=二(三甲基甲矽烷基)胺基鋰

LC/MS=液相層析/質譜

mg=毫克

min=分鐘

mL=毫升

mmol=毫莫耳

mM=毫莫耳濃度

ng=奈克

nm=奈米

nM=奈莫耳濃度

PBS=磷酸鹽緩衝鹽水

rt=室溫

TBME=第三丁基甲基醚

THF=四氫呋喃

TMOF=原甲酸三甲酯

μ L=微升

μ M=微莫耳濃度

1g/1ml=1 體積

[實驗]

市售試劑和溶劑(HPLC 級)不經進一步純化即使用。

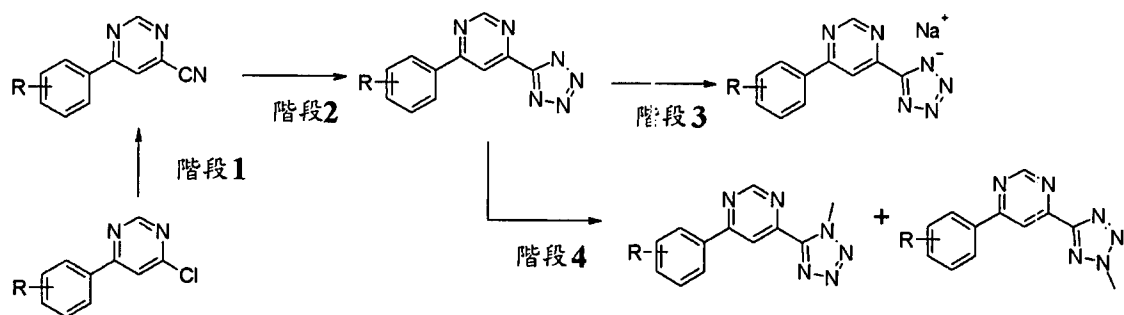
薄層層析(TLC)分析用 Kieselgel 60 F₂₅₄(Merck)板進行並使用 UV 光來顯影。微波反應使用 CEM 聚焦微波來進行。

分析性 HPLC-MS 用 Agilent HP1100 和 Shimadzu 2010 系統進行，其中使用反相 Atlantis dC18 管柱 (5 μ m, 2.1×50mm)，梯度為歷時 3 分鐘 5-100%B(A=水/0.1%甲酸，B=乙腈/0.1%甲酸)，注射體積為 3 μ l，流速=1.0ml/min。UV

光譜以 215nm 記錄，其中使用 Waters 2487 雙波長 UV 檢測器或 Shimadzu 2010 系統。藉由 Shimadzu 2010 LC-MS 系統使用 Waters ZMD 在 m/z 為 150 至 850 的範圍內以 2 次掃描/秒的採樣速率和使用電噴霧離子化在 m/z 為 100 至 1000 的範圍內以 2Hz 的採樣速率得到質譜，或分析性 HPLC-MS 用 Agilent HP1100 和 Shimadzu 2010 系統進行，其中使用反相 Water Atlantis dC18 柱($3\mu\text{m}$, $2.1\times 100\text{mm}$)，梯度為歷時 7 分鐘 5-100%B(A=水/0.1%甲酸，B=乙腈/0.1%甲酸)，注射體積為 $3\mu\text{l}$ ，流速= 0.6ml/min 。UV 光譜使用 Waters 2996 光敏二極體陣列或 Shimadzu 2010 系統以 215nm 來記錄。藉由 Shimadzu 2010 LC-MS 系統使用 Waters ZQ 在 m/z 為 150 至 850 的範圍內以 2 次掃描/秒的採樣速率和使用電噴霧離子化在 m/z 為 100 至 1000 的範圍內以 2Hz 的採樣速率得到質譜。使用 OpenLynx 和 OpenLynx Browser 軟體或 Shimadzu PsiPort 軟體對資料進行積分和報告。

[實施例 1]

反應式 1



關於反應式 1 階段 1，於 4-氯-6-(取代的苯基)-嘧啶(1 當量)於脫氣的 DMF(20 體積)的溶液中加入 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.05 當量)，然後加入氰化鋅(1 當量)。將反應混合物在 100°C 加熱直到反應完成，然後將其冷卻至室溫。向反應混合物中加入水(37.5 體積)，其用 EtOAc(150 體積)萃取。有機層用水(1000 體積)洗滌，然後用飽和 NaCl 水溶液(200 體積)洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。以快速管柱層析(洗提液為 [0:1 至 1:1]EtOAc:庚烷)來純化，得到目標化合物。

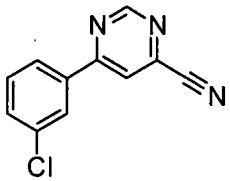
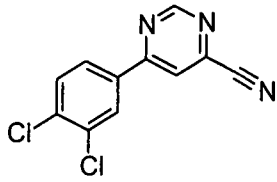
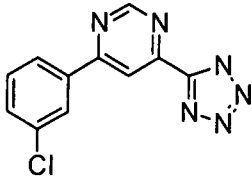
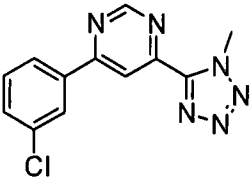
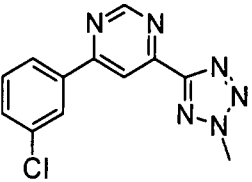
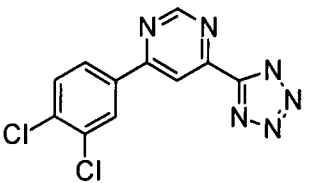
關於反應式 1 階段 2，在攪拌下將 6-(經取代的苯基)-嘧啶-4-甲腈(1 當量)、疊氮化鈉(12 當量)和氯化銨(12 當量)於 DMF(46 體積)的溶液在微波中在 200°C (20 瓦)加熱 15 分鐘。將反應混合物加到飽和 NaHCO_3 溶液中並用 EtOAc(4×)洗滌。然後水相使用濃 HCl 來酸化至 pH 1，這使所需產物析出，濾出所述產物並用水洗滌。

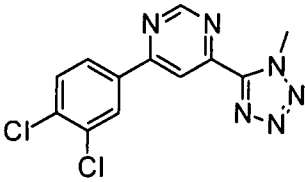
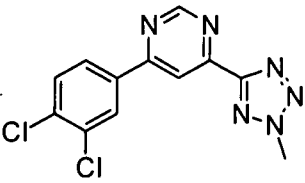
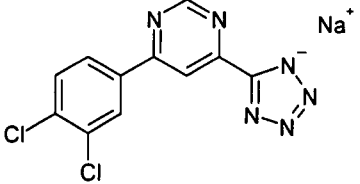
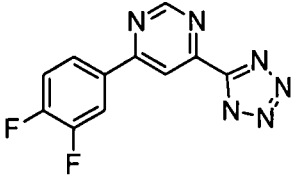
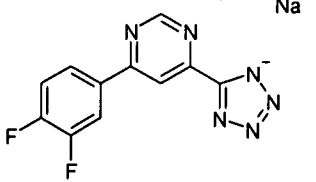
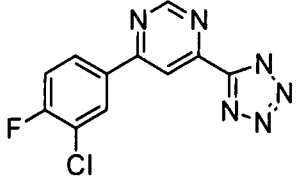
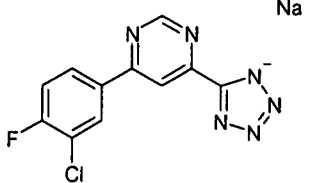
關於反應式 1 階段 3，將 4-取代的苯基-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶在 2M NaOH 溶液(7.3 當量)中研磨，過濾，用水(2×)和丙酮(2×)洗滌，得到所需鈉鹽。

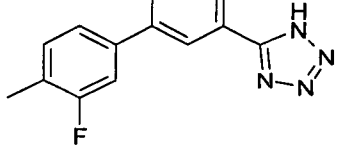
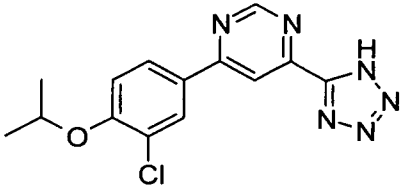
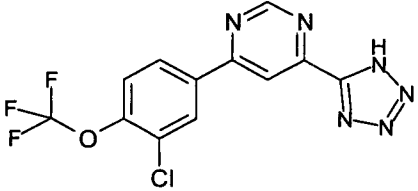
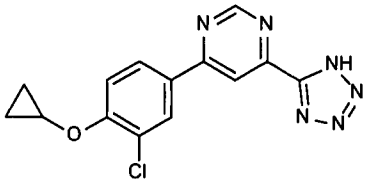
關於反應式 1 階段 4，在 0°C 下，於攪拌的 4-取代的苯基-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶(1 當量)於 DMF(15 體積)的溶液中加入氫化鈉(1 當量)。將所得混合物在 0°C 攪拌 20 分鐘，然後加入碘甲烷(2 當量)。然後將反應混合物在室溫攪拌 2 小時，然後在 40°C 攪拌 1 小時。將反應混合物倒入水中並用

EtOAc 萃取，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮。以快速管柱層析(洗提液為[0:1 至 1:1]EtOAc:庚烷)來純化，得到目標化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

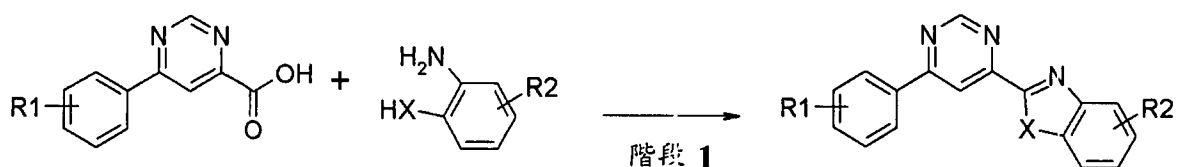
結構	分子量	質譜結果
	215.64	[M+H] ⁺ =215/218,100%@rt=4.50min
	250.09	[M+H] ⁺ =249/251,100%@rt=4.96min
	258.67	[M+H] ⁺ =259, 100%@rt=4.06min
	272.7	[M+H] ⁺ =273, 99%@rt=4.40min
	272.7	[M+H] ⁺ =273, 99%@rt=4.18min
	293.12	[M+H] ⁺ =292/294,100%@rt=4.39min

	307.14	$[M+H]^+=306/308, 98\% @rt=4.77min$
	307.14	$[M+H]^+=306/308, 97\% @rt=4.58min$
	315.1	$[M+H]^+=292, 100\% @rt=4.50min$
	260.21	$[M+H]^+=261, 100\% @rt=3.78min$
	282.19	$[M+H]^+=261, 100\% @rt=3.78min$
	276.66	$[M+H]^+=277, 100\% @rt=3.96min$
	298.64	$[M+H]^+=277, 94\% @rt=4.07min$

	256.24	$[M+H]^+=257$, 100% @rt=3.78min
	316.75	$[M+H]^+=317/318.6$, 100% @rt=4.18min
	342.67	$[M+H]^+=343/345$, 100% @rt=4.45min
	314.73	$[M+H]^+=315/317$, 100% @rt=4.04min

[實施例 2]

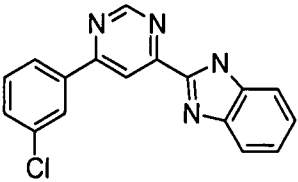
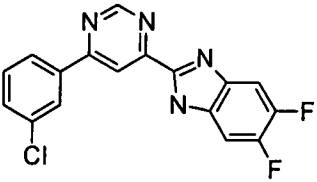
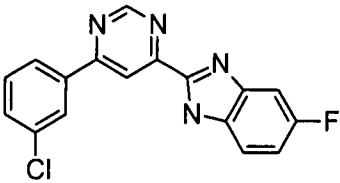
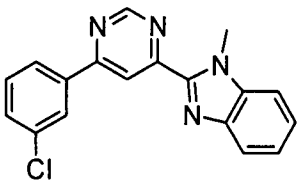
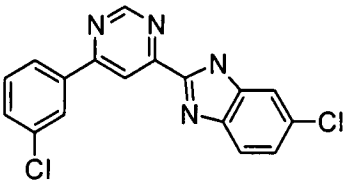
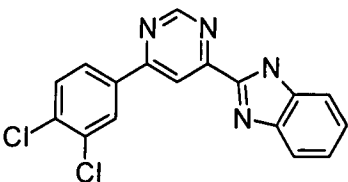
反應式 2

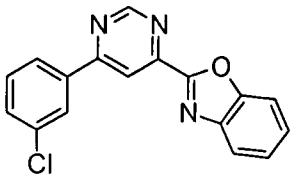


關於反應式 2 階段 1，於攪拌的 6-(取代的苯基)-嘧啶-4-羧酸(1 當量)於 DMF(6 體積)的溶液中加入 EDC·HCl(2 當量)、HOBt(1.1 當量)和適當的苯胺(1.1 當量)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 小時且真空除去溶劑。殘留物用乙腈/水(1/1)研磨，得到中間體，將其在耐壓管中在範圍為 120°C 至 170°C 的溫度(取決於使用哪種苯胺)加熱 16 小時。將反應

混合物冷卻至室溫並用 NaHCO₃ 淬滅。過濾所得析出物並用水和甲醇洗滌。其按需通過製備性 HPLC 來進一步純化，得到所需目標化合物。

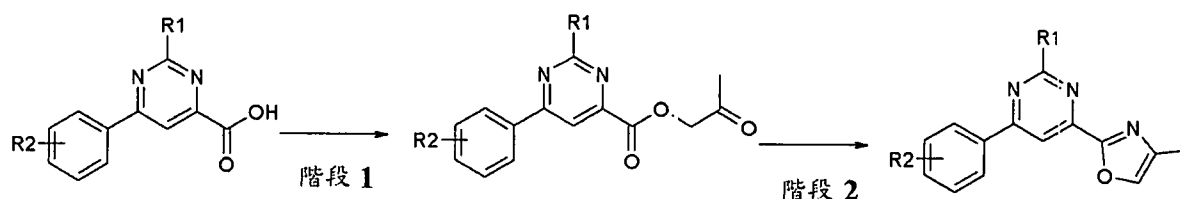
以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	306.76	[M+H] ⁺ =307,100%@rt=4.55min
	342.74	[M+H] ⁺ =342,100%@rt=4.97min
	324.75	[M+H] ⁺ =325,100%@rt=4.82min
	320.78	[M+H] ⁺ =321,100%@rt=5.14min
	341.2	[M+H] ⁺ =340, 97%@rt=5.09min
	341.2	[M+H] ⁺ =340,100%@rt=4.97min

	307.74	[M+H] ⁺ =308, 100% @rt=5.12min
---	--------	---

[實施例 3]

反應式 3

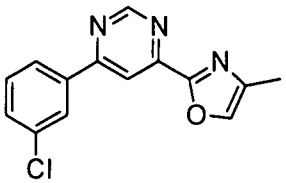
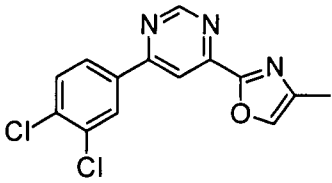
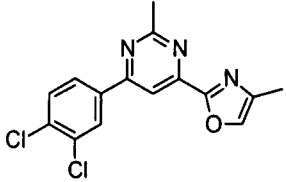


關於反應式 3 階段 1，於攪拌的 2-甲基-6-(取代的苯基)-嘓啶-4-羧酸(1 當量)或 6-(取代的苯基)-嘓啶-4-羧酸(1 當量)於 DMF(15 體積)的溶液中加入三乙胺(1.05 當量)和氯代丙酮(1.05 當量)且將反應混合物在環境溫度攪拌 16 小時。向反應混合物中加入水(35 體積)，過濾所述反應混合物，得到酯中間體，其為淺棕色固體。酯中間體用水洗滌，在真空烘箱中乾燥 16 小時且不經進一步純化即用於下一階段。

對於反應式 3 階段 2，於攪拌的上述酯中間體(1 當量)於乙酸(23 體積)的溶液中加入乙酸銨(4 當量)且在攪拌下將反應混合物在 115°C 加熱 2 小時。將其冷卻至室溫並真空除去溶劑。將所得黑色固體溶解在 EtOAc 中並用水和飽和 NaCl 水溶液洗滌，用 MgSO₄ 乾燥，過濾並真空除去溶劑。藉由管柱層析(洗提液為[0:1 至 1:4]EtOAc:庚烷)純化，得到所需

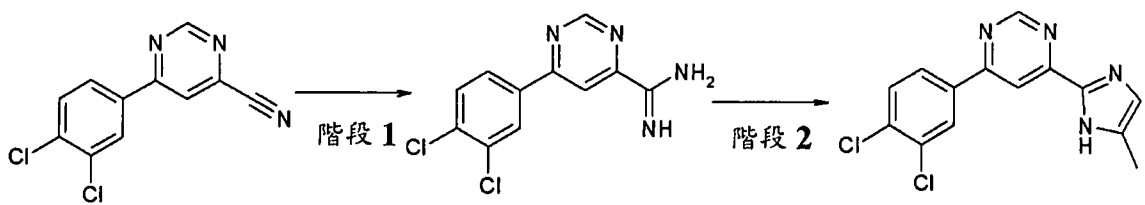
目標化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	271.71	$[M+H]^+=272/274, 100\% @rt=4.49 \text{ min}$
	306.15	$[M+H]^+=305, 97\% @rt=4.95 \text{ min}$
	320.18	$[M+H]^+=321, 100\% @rt=5.42 \text{ min}$

[實施例 4]

反應式 4

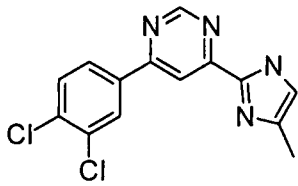


對於反應式 4 階段 1，在 0℃ 下，於攪拌的 6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-甲腈(1 當量)於無水甲苯(20 體積)的溶液中加入二(三甲基甲矽烷基)胺基鋰(2 當量)且將反應混合物在氮氣環境下在環境溫度攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至 0℃ 並用 HCl(3M)淬滅。攪拌 30 分鐘後，加入水(40 體積)，然

後加入甲苯(20 體積)。對混合物進行分配且濾出存在於水相中的析出物。將固體懸浮在 3M 氫氧化鈉溶液中，在室溫攪拌 30 分鐘，得到 6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-甲脒，其不經進一步純化即用於下一階段。

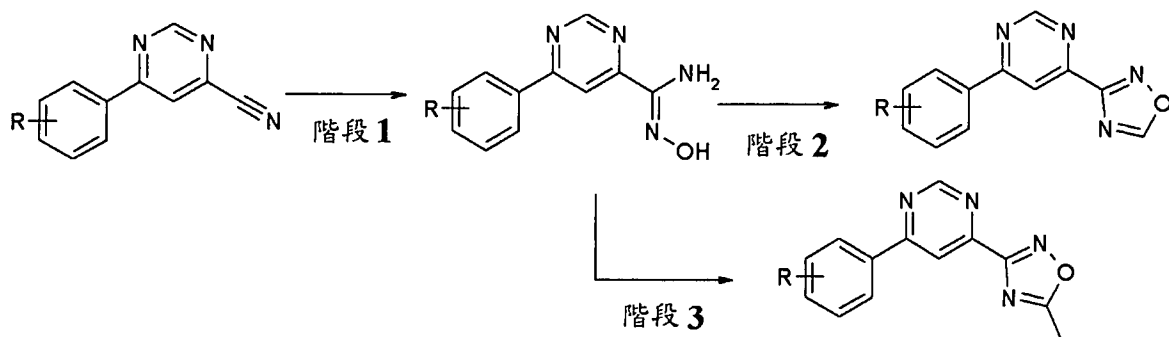
對於反應式 4 階段 2，於攪拌的 6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-甲脒(1 當量)於 1,4-二噁烷(10 體積)中的溶液中加入氯代丙酮(0.33 當量)且將反應混合物在密封耐壓管中在 100°C 攪拌 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫。向反應混合物中加入二異丙基乙基胺(1 當量)和氯代丙酮(0.33 當量)，將所述反應混合物在 110°C 攪拌 16 小時。真空除去溶劑且所得固體用水研磨，過濾並用甲醇洗滌。藉由製備性 HPLC 來純化，得到所需目標化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	305.17	$[M+H]^+ = 304, 95\% @ rt = 3.47 \text{ min}$

[實施例 5]

反應式 5



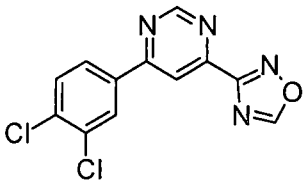
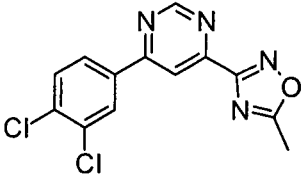
關於反應式 5 階段 1，於攪拌的 6-(取代的苯基)-嘧啶-4-甲腈(1 當量)於乙醇(25 體積)的溶液中加入鹽酸羥胺(1.05 當量)，然後加入二異丙基乙基胺(1.05 當量)。將反應混合物在 70°C 加熱 1 小時。將其冷卻至室溫並用 EtOAc(750 體積)稀釋。有機層用水(2500 體積)和飽和 NaCl 水溶液(2500 體積)洗滌，用 MgSO₄ 乾燥，過濾並真空除去溶劑，得到所需中間體，其為黃色粉末，所述粉末不經任意進一步純化即用於下一階段。

關於反應式 5 階段 2，於攪拌的 N-羥基-6-(取代的苯基)-嘧啶-4-甲腈(1 當量)於原甲酸三甲酯(25 體積)的溶液中加入濃 HCl(催化劑)。在攪拌下將反應混合物在 100°C 加熱 1 小時。然後將其冷卻至室溫且濾出所得析出物並用庚烷洗滌，得到所需目標化合物。

對於反應式 5 階段 3，向攪拌的 N-羥基-6-(取代的苯基)-嘧啶-4-甲腈(1 當量)於吡啶(25 體積)的溶液中加入乙醯氯(2 當量)。將反應混合物在 105°C 加熱 2 小時，然後於反應混合物中加入乙醯氯(1 當量)，將所述反應混合物再加熱 2.5

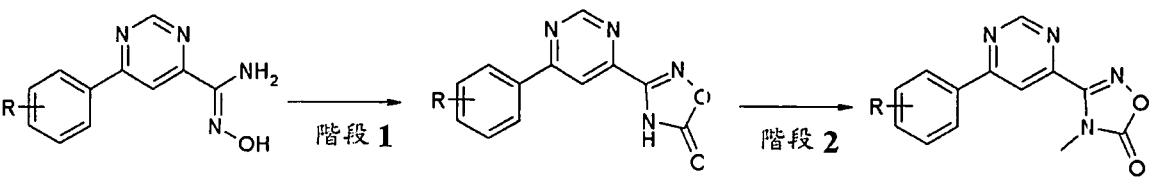
小時。然後將其冷卻至室溫並用水(800 體積)稀釋。過濾分離所需化合物並藉由快速管柱層析(洗提液為 EtOAc:庚烷)純化。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	293.11	$[M+H]^+=292, 100\% @ rt=4.63 min$
	307.14	$[M+H]^+=306, 100\% @ rt=4.81 min$

[實施例 6]

反應式 6

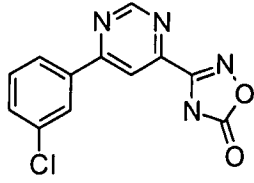
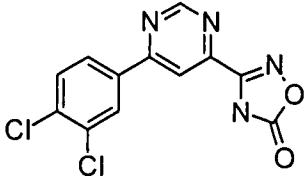
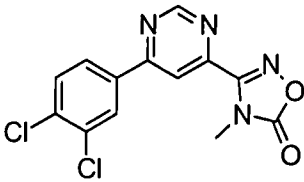


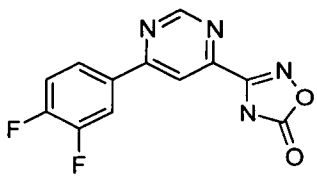
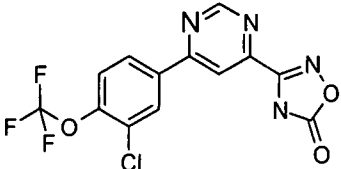
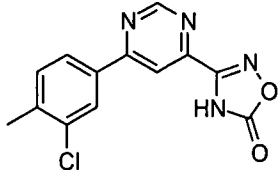
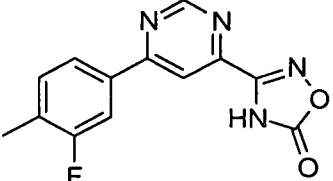
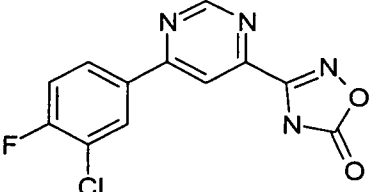
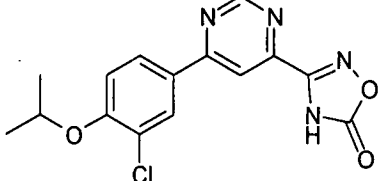
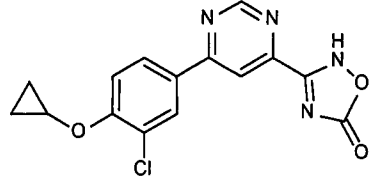
關於反應式 6 階段 1，於攪拌的 N-羥基-6-(取代的苯基)-嘧啶-4-甲脒(1 當量)於 1,4-二噁烷(16 體積)的溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑(1.24 當量)和 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.07 當量)且將反應混合物在 110°C 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫並真空除去溶劑。將所得殘留物溶解在水和 EtOAc 中。分離水層並用 EtOAc(3×)洗滌。然後用 2M

HCl 溶液將其酸化至 pH 1 並用 EtOAc(3×)萃取。合併有機相並用飽和 NaCl 水溶液(50 體積)洗滌，用 MgSO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮。

關於反應式 6 階段 2，在 0℃ 下，於攪拌的 3-(6-(取代的苯基)-嘓啶-4-基)-4H-[1,2,4]𪔐二𪔐-5-𪔐於 DMF(20 體積)的溶液中加入氫化鈉(1 當量)且將反應混合物在該溫度攪拌 15 分鐘。加入碘甲烷(2 當量)並將反應混合物在環境溫度攪拌 1.5 小時，然後在 30℃ 攪拌 45 分鐘。加入水，這使所需目標化合物析出，過濾分離所述目標化合物並用水(500 體積)和庚烷(1000 體積)洗滌。

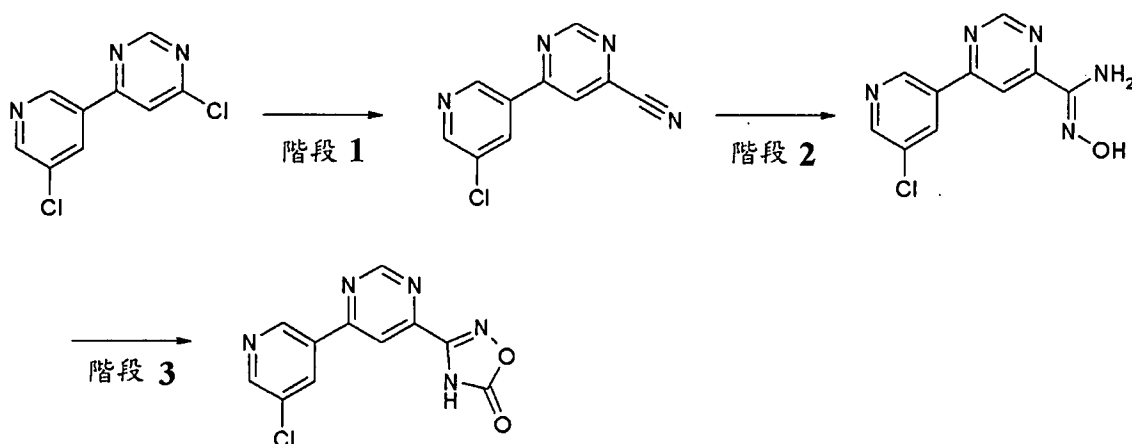
以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	274.67	[M+H] ⁺ =274, 100%@rt=4.41min
	309.11	[M+H] ⁺ =308, 97%@rt=4.57min
	323.14	[M+H] ⁺ =322, 100%@rt=4.82min

	276.2	$[M+H]^+=277$, 100% @rt=3.81 min
	358.66	$[M+H]^+=359$, 100% @rt=4.43 min
	288.69	$[M+H]^+=289/291$, 100% @rt=4.16 min
	272.24	$[M+H]^+=273$, 100% @rt=4.03 min
	292.66	$[M+H]^+=293/295$, 100% @rt=4.13 min
	332.75	$[M+H]^+=333/335$, 100% @rt=4.49 min
	330.726	$[M+H]^+=331/333$, 100% @rt=4.30 min

[實施例 7]

反應式 7



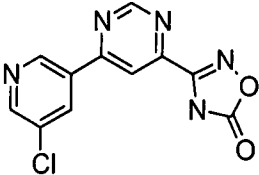
關於反應式 7 階段 1，於 4-氯-6-(5-氯-吡啶-3-基)-嘧啶(1 當量)於脫氣的 DMF(20 體積)的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 當量)，然後加入氰化鋅(1 當量)。將反應混合物在 100°C 加熱直到 LCMS 反應完成，然後將其冷卻至室溫。向反應混合物中加入水(37.5 體積)，所述反應混合物用 EtOAc(150 體積)萃取。有機層用水(1000 體積)洗滌，然後用飽和 NaCl 水溶液(200 體積)洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾並真空濃縮。通過快速管柱層析(洗提液為 EtOAc:庚烷)純化，得到目標化合物。

對於反應式 7 階段 2，於攪拌的 6-(5-氯-吡啶-3-基)-嘧啶-4-甲腈(1 當量)於乙醇(25 體積)的溶液中加入鹽酸羥胺(1.05 當量)，然後加入二異丙基乙基胺(1.05 當量)。在攪拌下將反應混合物在 70°C 加熱 1 小時。將其冷卻至室溫並用 EtOAc(750 體積)稀釋。有機層用水(2500 體積)和飽和 NaCl 水溶液(2500 體積)洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾並真空除去溶劑，得到所需中間體，其為黃色粉末，所述粉末不經任意

進一步純化即用於下一階段。

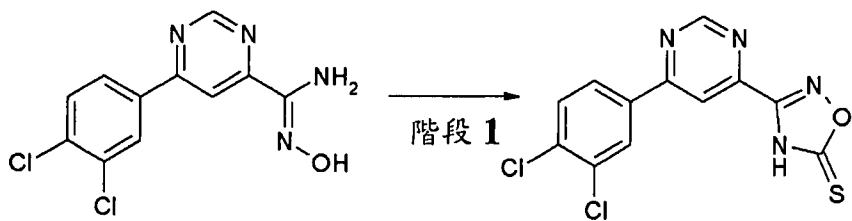
關於反應式 7 階段 3，於攪拌的 6-(5-氯-吡啶-3-基)-N-羥基-嘧啶-4-甲脒(1 當量)於 1,4-二噁烷(16 體積)的溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑(1.24 當量)和 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.07 當量)且將反應混合物在 110℃ 攪拌 5 小時。燒瓶中再加入 1,1'-羰基二咪唑(0.24 當量)和 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.07 當量)，如此進行三次且反應通過 LCMS 來監測直到其完成。將反應混合物冷卻至室溫並真空除去溶劑。將所得殘留物溶解在水和 EtOAc 中。分離水層並用 EtOAc(3×)洗滌。然後用 2M HCl 溶液將其酸化至 pH 1 且用 EtOAc(3×)萃取。合併有機相並用飽和 NaCl 水溶液(50 體積)洗滌，用 MgSO₄ 乾燥，過濾並真空濃縮，得到所需目標化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	275.66	[M+H] ⁺ =275,100%@rt=3.41min

[實施例 8]

反應式 8



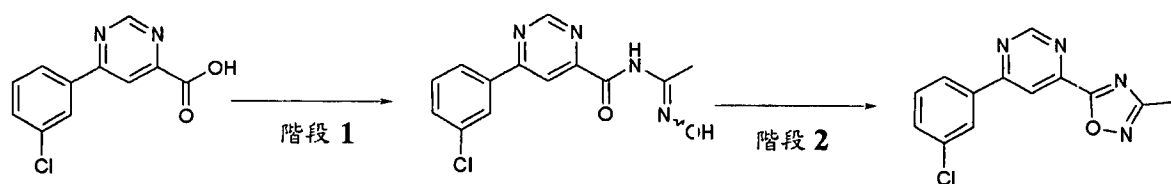
關於反應式 8 階段 1，於攪拌的 N-羥基-6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-甲脒(1 當量)於乙腈(25 體積)中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二咪唑(1.5 當量)和 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(4 當量)且將反應混合物在環境溫度攪拌 2 小時。真空除去溶劑且所得殘留物用 2M HCl 溶液研磨。過濾收集中間體，在空氣抽吸條件下乾燥並懸浮在 THF(18 體積)中。向上述懸浮液中加入三氟化硼乙醚合物(5 當量)，將所述懸浮液在環境溫度攪拌 16 小時。真空除去溶劑且所得殘留物用水研磨並過濾。所需目標化合物通過使其藉由短樹脂墊 MP-TsOH(65)(3.37mmol/g) 以甲醇洗提進一步純化。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	325.18	[M+H] ⁺ =324,94%@rt=4.96min

[實施例 9]

反應式 9



關於反應式 9 階段 1，於攪拌的 6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸(1 當量)於 DMF(6 體積)的溶液中加入 EDC(1.5 當量)和 HOBt(1.1)且將反應混合物在環境溫度攪拌 1 小時。於反應混合物中加入乙醯胺肟(1.2 當量)，將其在環境溫度攪拌 16 小時。將反應混合物倒入水中，使析出物形成，過濾收集所述析出物。藉由快速管柱層析(洗提液為 EtOAc)純化，得到所需中間體。

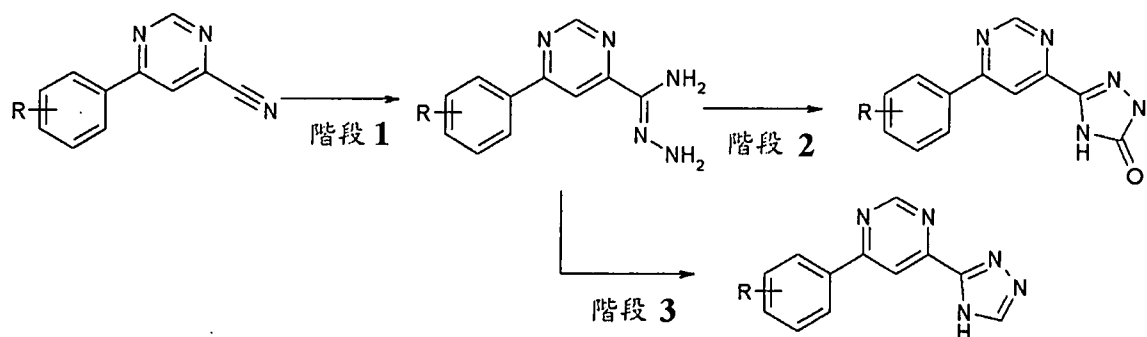
關於反應式 9 階段 2，於攪拌的 6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸[1-(羥基亞胺基)-乙基]-醯胺(1 當量)於 DCM(130 體積)的溶液中加入第三丁醇鉀(6 當量)且將反應混合物在環境溫度攪拌 1.5 小時。於反應混合物中加入水(170 體積)且分離水相並用 DCM(2×)萃取。合併有機層，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空除去溶劑，得到所需目標化合物，其藉由製備性 HPLC 純化。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	272.7	$[\text{M}+\text{H}]^+=273, 100\% @ \text{rt}=4.30\text{min}$

[實施例 10]

反應式 10



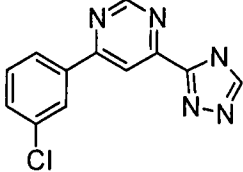
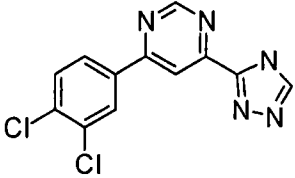
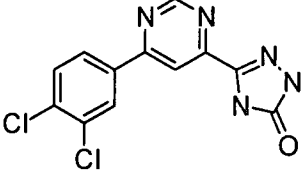
關於反應式 10 階段 1，於攪拌的 6-(取代的苯基)-嘧啶-4-甲腈(1 當量)於乙醇(10 體積)的溶液中加入一水合肼(2 當量)且在攪拌下將反應混合物在 100℃ 加熱 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫並過濾由此形成的析出物且用甲醇洗滌，得到灰白色固體，其不經進一步純化即用於下一階段。

關於反應式 10 階段 2，於攪拌的階段 1 中得到的中間體(1 當量)於 1,4-二噁烷(16 體積)的溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑(1.24 當量)，然後加入 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.07 當量)且將反應混合物在 100℃ 攪拌 2 小時。於反應混合物中加入 1,1'-羰基二咪唑(0.5 當量)和 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.2 當量)，將所述反應混合物在 100℃ 再攪拌 2 小時。真空除去溶劑。所得固體用 EtOAc 和水研磨。將其過濾並先後用 DCM、EtOAc、DCM/甲醇和 DCM 洗滌，得到所需化合物，將其在真空烘箱中乾燥。

關於反應式 10 階段 3，於階段 1 中得到的中間體中加入

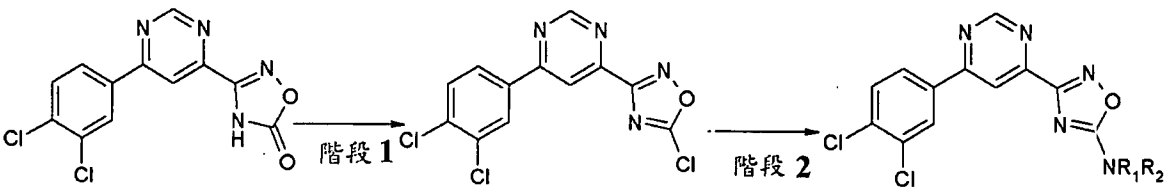
甲酸(10 體積)且在攪拌下將反應混合物在 100℃加熱 48 小時。於反應混合物中加入分子篩和甲酸(10 體積)，將所述反應混合物在 120℃加熱 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾並真空除去溶劑。所得固體用飽和 NaHCO₃ 水溶液、水和甲醇洗滌，得到所需目標分子。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果/NMR 結果
	257.68	[M+H] ⁺ =257, 99%@rt=3.61min
	292.13	[M+H] ⁺ =291, 98%@rt=3.92min
	308.13	化合物極不可溶-無法獲得 LCMS ¹ H NMR(250MHz, DMSO-d ₆)ppm 9.27-9.32(1H, m), 8.39-8.47(2H, m), 8.17-8.25(1H, m), 7.76-7.85(1H, m)

[實施例 11]

反應式 11

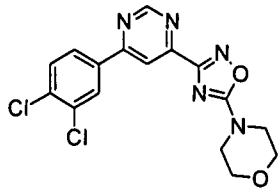
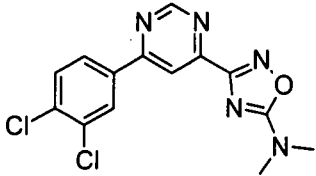


關於反應式 11 階段 1，於攪拌的 3-[6-(3,4-二氯-苯基)-噁

啉-4-基]-4H-[1,2,4]嘓二唑-5-酮(1 當量)於磷醯氯(8 體積)的溶液中加入吡啉(1 當量)且將反應混合物在 80℃攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至 0℃並倒在冰上。水相用 EtOAc 萃取。然後有機相用水和飽和 NaCl 水溶液洗滌，用 MgSO₄ 乾燥，過濾並真空除去溶劑，得到所需中間體，其不經進一步純化即用於下一階段。

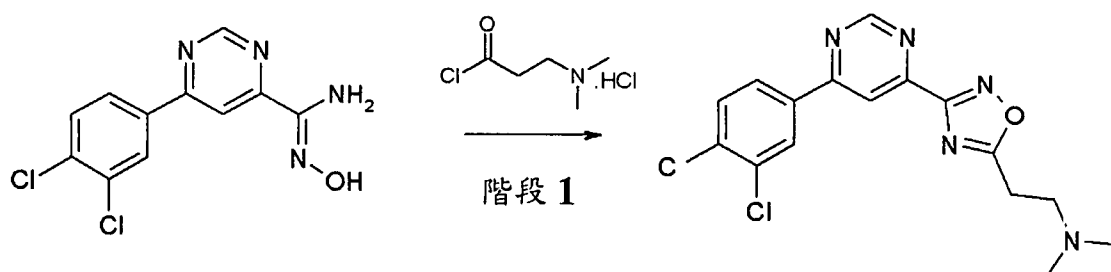
關於反應式 11 階段 2，於攪拌的上述中間體(1 當量)於 DMF(14 體積)的溶液中加入三乙胺(2.5 當量)，然後加入適當的胺(1 當量至 5 當量)且將反應混合物在環境溫度攪拌並藉由 LCMS 監測直到完成。過濾收集所得析出物並用水洗滌。藉由快速管柱層析(洗提液為[1:9 至 1:1]EtOAc:庚烷)純化，得到所需目標化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	378.22	[M+H] ⁺ =377,100%@rt=4.81min
	336.18	[M+H] ⁺ =335,99%@rt=4.84min

[實施例 12]

反應式 12



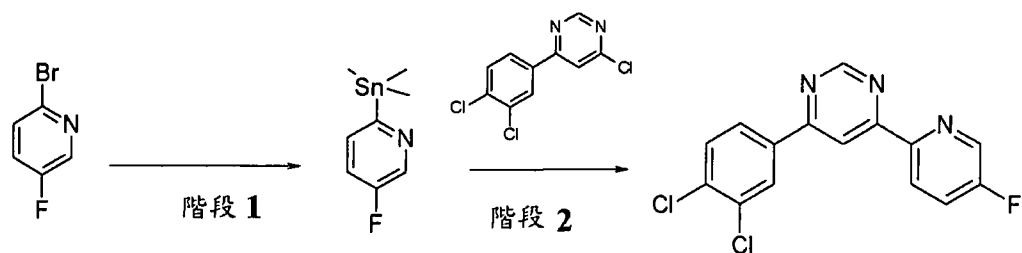
關於反應式 12 階段 1，於攪拌的 3-二甲基氨基丙酸鹽酸鹽(1 當量)於 DCM(58 體積)的溶液中加入二異丙基乙基胺、催化量的 DMF 和草醯氯(3.6 當量)。將反應混合物在環境溫度攪拌 1 小時並真空除去溶劑。將所得殘留物溶解在 DCM(25 體積)並加到攪拌的 6-(3,4-二氯-苯基)-N-羥基-嘓啶-4-甲脒和二異丙基乙基胺(1.2 當量)於 DCM(33 體積)的溶液中。於反應混合物中加入氫化鈉(1.2 當量)，將其在環境溫度攪拌 4 小時。真空除去溶劑並將所得殘留物溶解在 EtOAc 中，用水(2×)洗滌並真空除去 EtOAc。藉由快速管柱層析(洗提液為[0:1 至 5:95]甲醇:EtOAc)純化，得到所需目標化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	364.24	$[M+H]^+ = 365, 98\% @ rt = 3.44 \text{ min}$

[實施例 13]

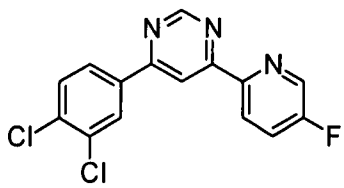
反應式 13



關於反應式 13 階段 1，於攪拌的 2-溴-5-氟-吡啶(1 當量)和六甲基二錫烷(1 當量)於脫氣的 1,2-二甲氧基乙烷(125 體積)的溶液中加入 Pd(PPh₃)₄(0.05 當量)。將反應混合物在 80℃ 攪拌 16 小時並將其冷卻至室溫。所得溶液未經進一步純化即用於下一階段。

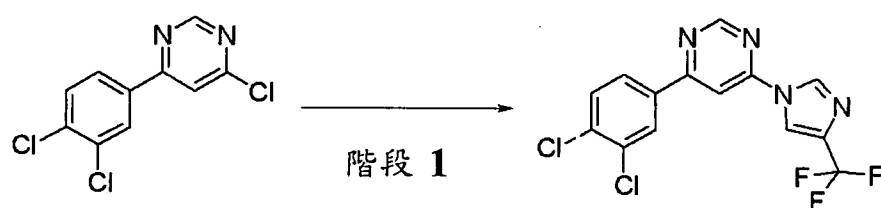
關於反應式 13 階段 2，將 4-氯-6-(3,4-二氯苯基)-嘓啶(1 當量)和 Pd(PPh₃)₄(0.05 當量)加到上述含有 5-氟-2-三甲基甲錫烷基-吡啶(1.5 當量)的溶液中且將反應混合物加熱回流 16 小時。將其冷卻至室溫並用 EtOAc 稀釋。有機層用水洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空除去溶劑。所得殘留物用 EtOAc 和 DCM 研磨，得到所需化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	320.16	[M+H] ⁺ =319, 100%@rt=5.41min

[實施例 14]

反應式 14



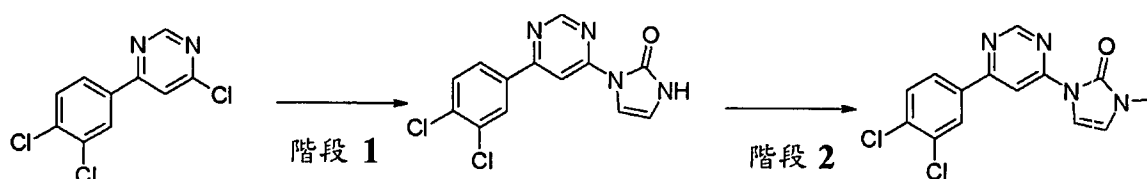
關於反應式 14 階段 1，將 4-氯-6-(3,4-二氯-苯基)-咪唑(1 當量)、4-(三氟甲基)-1H-咪唑(2 當量)和碳酸鉀(1.1 當量)於第三丁醇(10 體積)的溶液在微波中在 150°C 加熱 25 分鐘。將碳酸鉀(1.1 當量)加到反應混合物中，將所述反應混合物在微波中在 160°C 加熱 35 分鐘。加入水且所需物質用 EtOAc 萃取。有機相用 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸乾。藉由快速管柱層析(洗提液為[99.5:0.5]DCM:MeOH)純化，得到目標化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	359.14	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 359/361, 98\% @ \text{rt} = 5.04 \text{ min}$

[實施例 15]

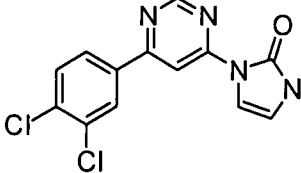
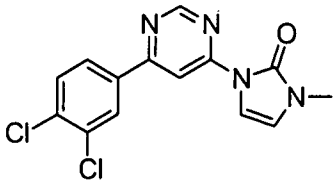
反應式 15



關於反應式 15 階段 1，於 4-氯-6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶(1 當量)於 DMF(20 體積)的溶液中加入氫化鈉(1.5 當量)和咪唑酮(1.5 當量)。將反應混合物在微波中在 90℃ 加熱 5 分鐘。於冷的混合物中加入二氯甲烷和飽和 NaHCO₃ 溶液。分離有機層且水層再用二氯甲烷萃取。合併有機層，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並蒸乾。通過快速管柱層析來純化並使用適當的溶劑來研磨，得到目標化合物。

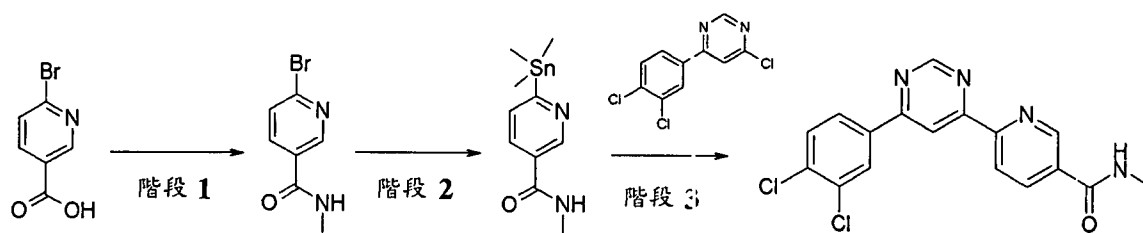
關於反應式 15 階段 2，在 5℃ 下，於 1-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1,3-二氫-咪唑-2-酮於 DMF(30 體積)的溶液中加入氫化鈉(1 當量)且將反應混合物攪拌 15 分鐘。於反應混合物中加入碘甲烷(2 當量)，將其在室溫攪拌 3 小時且在 40℃ 攪拌 30 分鐘。將反應混合物倒入水中並用 EtOAc 萃取，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並蒸乾。藉由快速管柱層析(洗提液為 [1:2]EtOAc:庚烷)純化，得到目標化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	307.14	[M+H] ⁺ =307/309,99%@rt=4.26min
	321.17	[M+H] ⁺ =321/323,99%@rt=4.56min

[實施例 16]

反應式 16



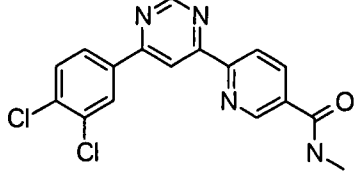
關於反應式 16 階段 1，將 6-溴-吡啶-3-甲酸(1 當量)、HOBt(1.4 當量)和 HATU(1.3 當量)溶解在 DMF(25 體積)中且將反應混合物在環境溫度攪拌 1 小時。加入甲胺鹽酸鹽(1.5 當量)和三乙胺(1.1 當量)且將反應混合物在環境溫度攪拌 16 小時。真空除去 DMF 且向殘留物中加入水和 EtOAc。分離有機相且用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾並真空除去溶劑。殘留物用 EtOAc/庚烷(1/1)研磨，得到所需中間體。

對於反應式 16 階段 2，於攪拌的 6-溴-N-甲基-吡啶-3-甲醯胺(1 當量)和六甲基二錫烷(1 當量)於脫氣的 1,2-二甲氧基乙烷(125 體積)的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 當量)。將反應混合物在 80°C 攪拌 16 小時並將其冷卻至室溫。所得溶液不經進一步純化即用於下一階段。

關於反應式 16 階段 3，將 4-氯-6-(3,4-二氯苯基)-嘓啶(1 當量)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 當量)加到上述含有 N-甲基-6-三甲基甲錫烷基-吡啶-3-甲醯胺(1.5 當量)的溶液中且將反應混合

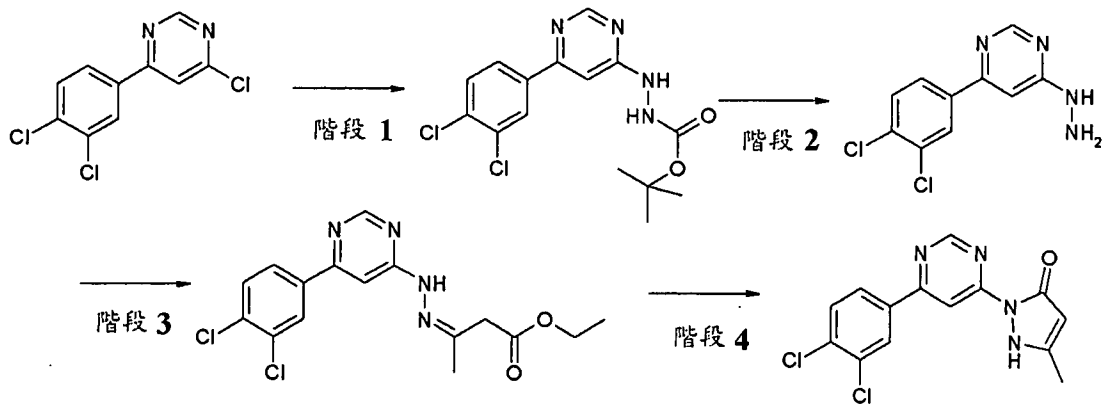
物加熱回流 16 小時。將其冷卻至室溫並用 EtOAc 稀釋。有機層用水洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空除去溶劑。藉由快速管柱層析(洗提液為[2:1]EtOAc:庚烷)純化，得到目標化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	359.22	[M+H] ⁺ =359/361,100%@rt=4.48min

[實施例 17]

反應式 17



關於反應式 17 階段 1，將 4-氯-6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶(1 當量)和胍基甲酸第三丁酯(2.1 當量)溶解在 1,4-二噁烷(10 體積)中。對反應混合物進行攪拌並在氮氣環境下加熱回流 6 小時。真空蒸發反應混合物，用飽和 NaHCO₃ 水溶液處理且過濾，得到所需中間體，將其真空乾燥。

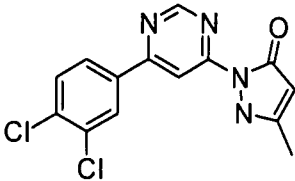
關於反應式 17 階段 2，將 N'-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-

基]-胼基甲酸第三丁酯(1 當量)溶解在 MeOH(120 體積)且用 4M HCl/1,4-二噁烷(100 體積)處理並在室溫保持 4 小時同時攪拌。過濾反應混合物並將析出物溶解在熱水中。於水溶液中加入飽和 NaHCO₃ 水溶液且將反應混合物攪拌 1 小時同時冷卻至室溫。濾出析出物並真空乾燥，得到所需中間體。

關於反應式 17 階段 3，將[6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-基]-胼(1 當量)、乙醯乙酸乙酯(1.2 當量)和乙醇(100 體積)的混合物加熱回流 2 小時。真空蒸發反應混合物且殘留物用己烷研磨，得到所需中間體，其不經進一步純化即用於下一步。

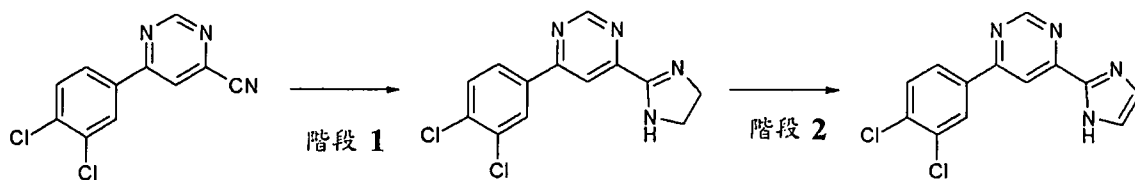
關於反應式 17 階段 4，在環境溫度將 3-{[6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-基]-胼叉基}-丁酸乙酯(1 當量)在氫氧化鈉溶液(2M, 1.1 當量)中攪拌 45 分鐘，然後在攪拌下回流 45 分鐘。於冷卻的反應混合物中先後加入乙酸和乙醇(1mL)且將反應混合物在環境溫度劇烈攪拌。過濾析出物並用乙醇和水洗滌，得到所需化合物，將其真空乾燥。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	321.17	[M+H] ⁺ =321, 100% @rt=4.32min

[實施例 18]

反應式 18

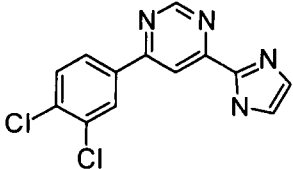


關於反應式 18 階段 1，於 6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-甲腈 (1 當量)和乙烷-1,2-二胺(1 當量)於甲苯(12 體積)的溶液中加入五硫化二磷。攪拌反應混合物並加熱回流 3.5 小時。將反應混合物倒入水中並用 DCM($\times 3$)萃取。合併有機層並用飽和 NaCl 水溶液洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空除去溶劑。藉由快速管柱層析(洗提液為[1:1]至[1:0]EtOAc:庚烷)純化，得到目標化合物。

對於反應式 18 階段 2，向 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-嘓啶(1 當量)於乙腈(40 體積)的懸浮液中加入高錳酸鉀 (2.5 當量)和矽膠 (8.5 當量)。將反應混合物在室溫攪拌 3 小時。將反應混合物倒入水中並用 DCM ($2\times$)萃取。合併有機層並真空蒸乾。藉由快速管柱層析 (洗提液為[99:1]DCM:MeOH)純化，然後藉由 SCX 管柱 (洗提液為[100:0]至[80:20]MeOH:0.880 胺)純化，得到目標化合物。

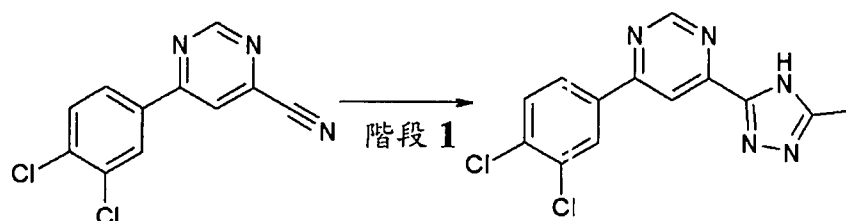
以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	293.16	$[\text{M}+\text{H}]^+=294, 100\% @ \text{rt}=2.85\text{min}$

	291.14	[M+H] ⁺ =292, 99%@rt=3.64min
---	--------	---

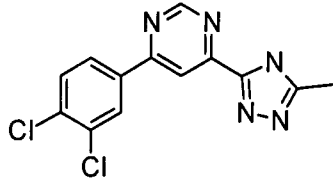
[實施例 19]

反應式 19



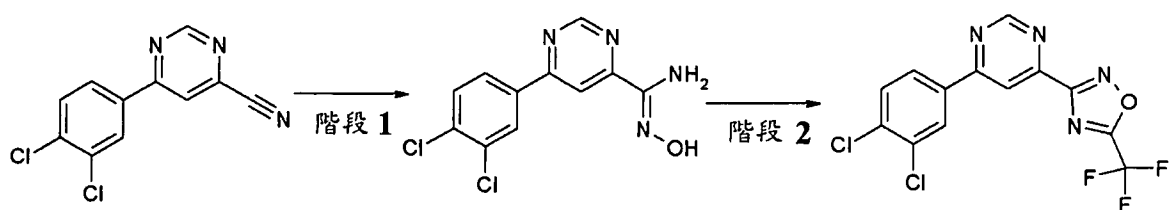
關於反應式 19 階段 1，在 0℃ 下，於攪拌的乙醯肼(1.2 當量)於無水甲苯(30 體積)中的懸浮液中加入三乙基鋁(1M 於己烷中，2.5 當量)。將反應混合物在氮氣環境下在環境溫度攪拌 40 分鐘。於上述反應混合物中加入 6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-甲腈(1 當量)，將其在 85℃ 攪拌 6 小時，然後在 170℃ 攪拌 2 小時。然後將反應混合物在微波中在 180℃ 照射 30 分鐘。真空除去溶劑且殘留物藉由快速管柱層析(洗提液為 [5:95](胺/MeOH):DCM)進一步純化並用乙腈/水(1/1)研磨，得到所需分子。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	306.16	[M+H] ⁺ =306/308, 98%@rt=4.02min

[實施例 20]

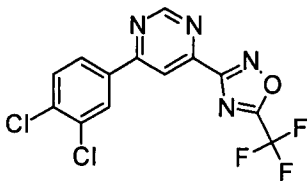
反應式 20



關於反應式 20 階段 1，於攪拌的 6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-甲腈(1 當量)於乙醇(25 體積)的溶液中加入鹽酸羥胺(1.05 當量)，然後加入二異丙基乙基胺(1.05 當量)。將反應混合物在 70°C 加熱 1 小時。將其冷卻至室溫並用水(60 體積)稀釋。濾出析出物並用水洗滌，得到所需中間體，其不經任意進一步純化即用於下一階段。

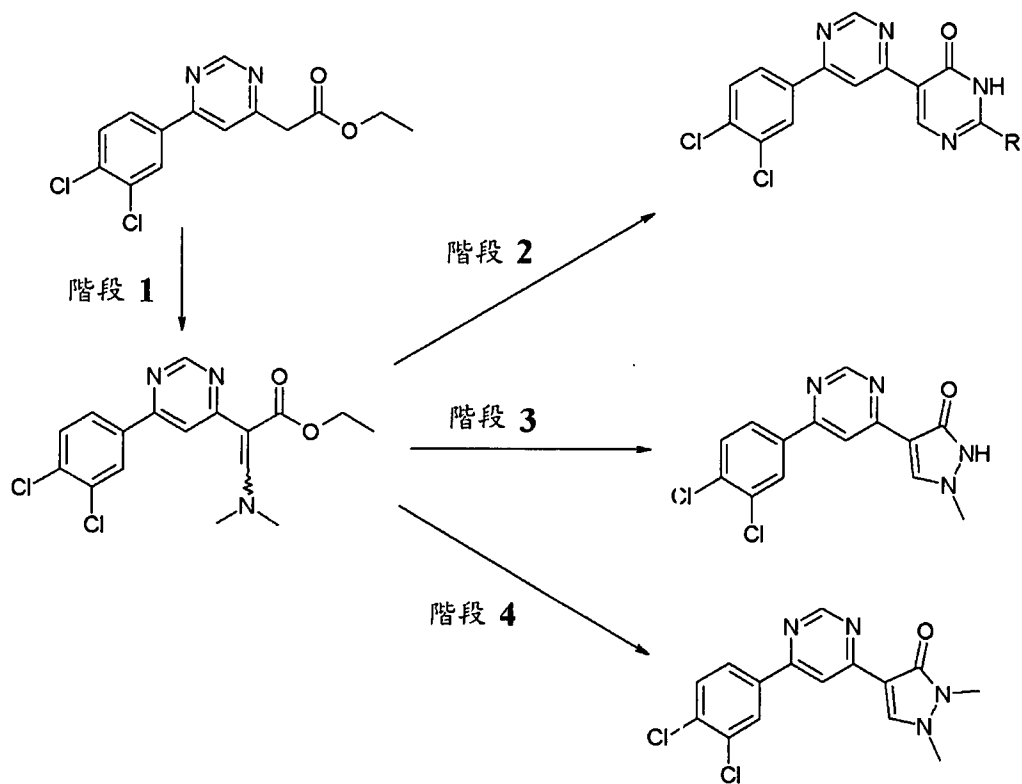
關於反應式 20 階段 2，於攪拌的 N-羥基-6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-甲脒(1 當量)於 DCM(25 體積)的溶液中加入三氟乙酸酐(8 當量)且將反應混合物在室溫攪拌 2 小時，然後加入二異丙基乙基胺(2 當量)。將反應混合物在 DCM 和 1M Na₂CO₃ 水溶液之間分配且收集有機層，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並真空除去溶劑。藉由快速管柱層析(洗提液為 [1:9]EtOAc:庚烷)純化，然後用乙醇重結晶，得到目標化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	361.11	$[M+H]^+=361/363, 100\% @ rt=5.28min$

[實施例 21]

反應式 21



關於反應式 21 階段 1，將[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-乙酸乙酯(1 當量)和二甲基甲醯胺縮二甲醇(20 體積)在氮氣下回流攪拌 8 小時。冷卻後，蒸發溶液且殘留物藉由矽膠快速管柱層析純化。用乙酸乙酯洗提，先後得到雜質和產物(89%產率)，所述產物為米色固體。

關於反應式 21 階段 2，將 2-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-

基]-3-二甲基氨基-丙烯酸乙酯(1 當量)、DMF(20 體積)和乙酸甲脒(4 當量)的混合物在用氮氣充氣的密封管中在 100°C 攪拌 16 小時。真空蒸發混合物，用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 體積)處理並用乙酸乙酯(先後為 4000 體積和 1000 體積)萃取。將合併的乾燥 (Na_2SO_4)有機萃取物真空蒸發。將殘留物溶解在熱甲醇中並吸附到矽膠(20 體積)上。將其載入到 Isolute 矽膠柱上並用二氯甲烷-乙醇(先後為 100:0、98:2、95:5 和 93:7)洗提，先後得到雜質和產物，所述產物為灰白色固體(41%產率)。

在使用碳酸胍代替乙酸甲脒的類似反應中，後處理操作如下所述：

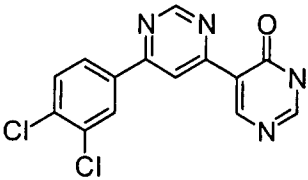
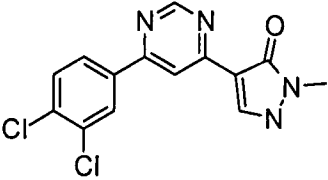
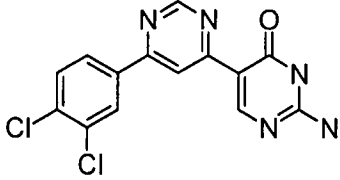
加入水(140 體積)，收集析出物並先後用水(280 體積)、庚烷和乙醚洗滌且真空乾燥。產物用乙腈/水洗滌以除去 DMF。將所得固體在甲醇中攪拌，棄去上清液並將該操作重複五次。將所得固體在乙腈中攪拌，棄去上清液並將該操作重複三次。將固體懸浮在乙腈中，在 Genevac 中在 40°C 蒸發，然後在 40°C 真空乾燥過夜，得到產物。

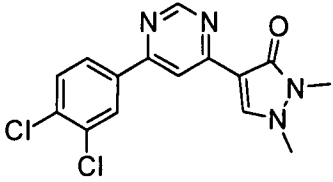
關於反應式 21 階段 3,2-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-基]-3-二甲基氨基-丙烯酸乙酯(1 當量)於二噁烷(10 體積)的混合物用甲基胍(1 當量)處理且在密封管中在氮氣下在攪拌下在 80°C 加熱 14 小時。冷卻後，濾出析出物，用二噁烷(40 體積)洗滌並真空乾燥。析出物用甲醇(200 體積)處理並回流攪

拌 20 分鐘。冷卻後，濾出析出物並真空乾燥，得到產物，其為橙色粉末(47%產率)。

關於反應式 21 階段 4，將 2-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-基]-3-二甲基氨基-丙烯酸乙酯(1 當量)、N,N'-二甲基肼二鹽酸鹽(1 當量)和二噁烷(25 體積)的混合物在氮氣下在室溫攪拌同時滴加 N,N-二異丙基乙胺(2.5 當量)。將攪拌的混合物在 80℃ 加熱 16 小時。冷卻後，真空蒸發混合物，然後用熱甲醇吸附到矽膠(20 體積)上。所得矽膠用 Isolute 柱(矽膠)以乙酸乙酯-甲醇(88:12 至 84:16)洗提純化，得到產物，其為淺米色固體(45%產率)。

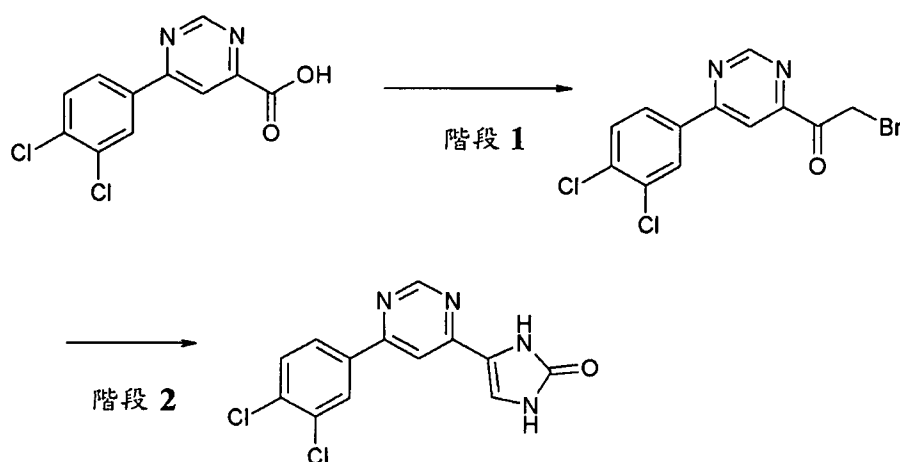
以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果/ ¹ H NMR 結果
	319.15	[M+H] ⁺ =319/321, 100%@rt=3.92min
	321.17	化合物在任意可接受的溶劑中的溶解度不足以得到可測量的 LCMS ¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.88(1H, s), 8.44(1H, br. s.), 8.26(1H, br. s.), 8.19(1H, d), 8.06(1H, br. s.), 7.85(1H, d), 3.45(3H, s)
	334.17	[M+H] ⁺ =334/336, 100%@rt=3.70min

	335.2	[M+H] ⁺ =335/337, 100% @rt=3.88min
---	-------	---

[實施例 22]

反應式 22

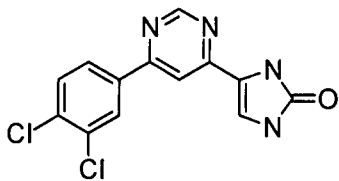


關於反應式 22 階段 1，6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸 (1 當量) 於二氯甲烷 (20 體積) 的溶液用 DMF (催化量) 處理，然後滴加草酰氯 (3 當量)。攪拌 2 小時後，真空蒸發混合物，用甲苯 (9 體積) 處理並冷卻至 0°C。滴加三甲基甲矽烷基偶氮甲烷 (5 當量) 並繼續攪拌 16 小時。在 0°C 先後加入 1,4-二噁烷 (10 體積) 和 48% 氫溴酸 (10 當量)/1,4-二噁烷 (5 體積)。1 小時後，用飽和碳酸氫鈉水溶液將 pH 調節至 8-9 且混合物用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的乾燥 (Na₂SO₄) 有機萃取物蒸發且殘留物用 Isolute 柱 (矽膠) 純化。用乙酸乙酯-庚烷 (1:10) 洗提，得到粗產物，其用乙酸乙酯-庚烷結晶。所得晶體藉由重複進行層析進一步純化，然後產物從洗提液中結晶出來。

(NMR 純度為 80%)。

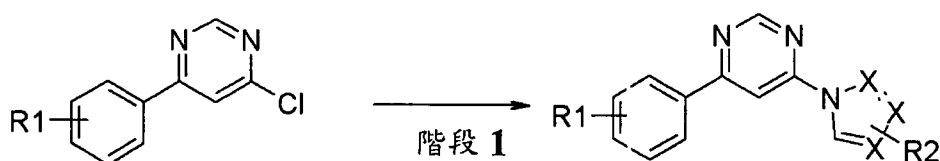
關於反應式 22 階段 2，將乙酸(3 當量)加到 2-溴-1-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-基]-乙酮(1 當量)、脲(1 當量)和乙酸銨(3 當量)的混合物中且將其加熱回流 36 小時。加入乙酸乙酯和水，分離有機層且水層再用乙酸乙酯萃取。蒸發合併的有機萃取物且殘留物通過矽膠層析(先後用乙酸乙酯和二氯甲烷-甲醇(98:2，再 95:5，再 9:1)洗提)純化，得到產物(5%)。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	307.14	$[M+H]^+=307/309, 100\% @ rt=3.81min$

[實施例 23]

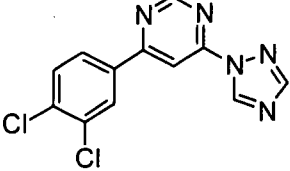
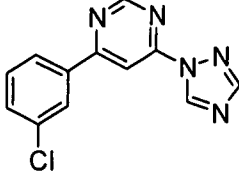
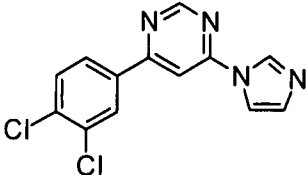
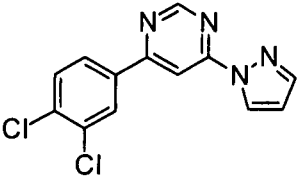
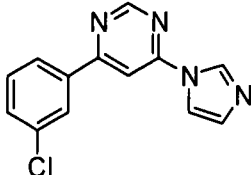
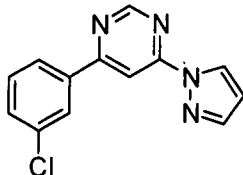
反應式 23

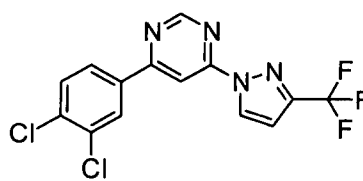


關於反應式 23 階段 1，將 4-氯-6-(取代的苯基)-嘓啶(1 當量)和適當的胺(4 當量)於乙醇(10 體積)或第三丁醇(10 體積)的溶液在微波中在 130°C 至 160°C 加熱 40 至 60 分鐘。在 3-(三氟甲基)吡唑的情況下，於反應混合物中加入碳酸鉀(1.1 當量)，然後加熱。於反應混合物中加入乙腈/水(1/1)，

使所需產物析出，過濾所述產物並用乙腈/水(1/1)(3×)洗滌。
 在空氣抽吸條件下乾燥產物且當需要時，藉由快速管柱層析
 (洗提液為[1:3 至 0:1]庚烷:DCM)進一步純化。

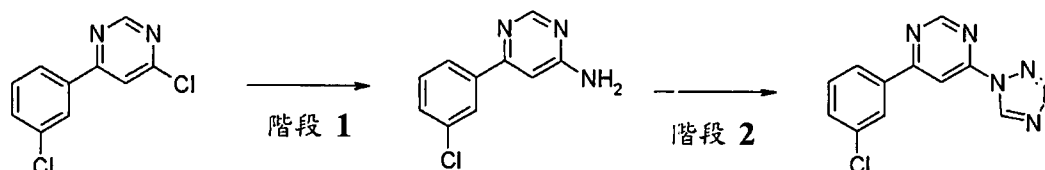
以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	292.13	$[M+H]^+ = 291, 99\% @ rt = 4.73 \text{ min}$
	257.68	$[M+H]^+ = 257, 99\% @ rt = 4.32 \text{ min}$
	291.14	$[M+H]^+ = 290, 100\% @ rt = 4.18 \text{ min}$
	291.14	$[M+H]^+ = 290, 100\% @ rt = 5.42 \text{ min}$
	256.7	$[M+H]^+ = 256, 99\% @ rt = 3.72 \text{ min}$
	256.7	$[M+H]^+ = 256, 96\% @ rt = 4.86 \text{ min}$

	359.14	[M+H] ⁺ =360,99%@rt=5.59min
---	--------	--

[實施例 24]

反應式 24

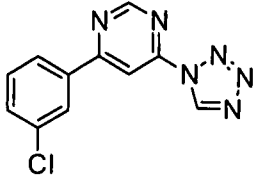


關於反應式 24 階段 1，於攪拌的 4-氯-6-(3-氯-苯基)-嘓啶 (1 當量)於乙醇/1,4-二噁烷(1/4)(5 體積)的懸浮液中加入氫氧化銨溶液(1 體積)。將反應混合物在密封管中於攪拌下在 100℃ 加熱 24 小時。當冷卻時即發生析出且濾出所得固體，用乙腈/水(1/1)(10 體積)洗滌，得到所需胺。

關於反應式 24 階段 2，於攪拌的 6-(3-氯-苯基)-嘓啶-4-基胺(1 當量)於乙酸(4 體積)的懸浮液中先後加入原甲酸三乙酯(4.6 當量)和疊氮化鈉(1.2 當量)。將反應混合物在攪拌下加熱回流 2.5 小時並冷卻至室溫。真空除去溶劑且所得殘留物用乙腈/水(3/1)研磨，過濾並在空氣抽吸條件下乾燥，得到所需目標化合物。

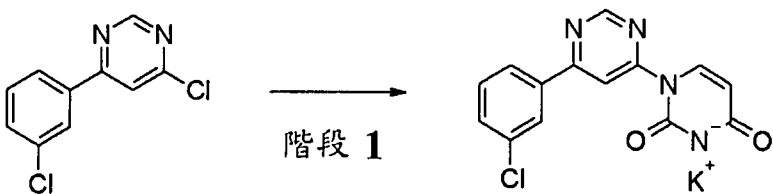
以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
----	-----	------

	258.67	$[M+H]^+=258, 98\% @ rt=4.27min$
---	--------	----------------------------------

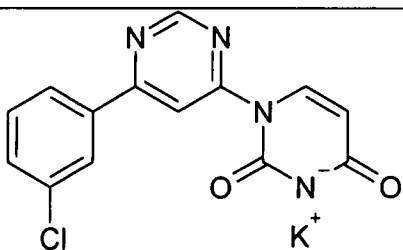
[實施例 25]

反應式 25



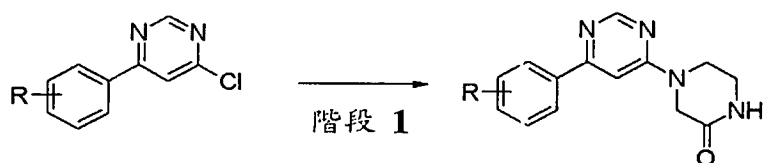
關於反應式 25 階段 1，於攪拌的 4-氯-6-(3-氯苯基)-嘧啶 (1 當量)於 DMSO(20 體積)的溶液中加入 1H-嘧啶-2,4-二酮 (1 當量)和碳酸鉀(2 當量)且在攪拌下將反應混合物在 100℃ 加熱 16 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫，用水(200 體積)稀釋並在環境溫度攪拌 1 小時。過濾固體殘留物並用水 (200 體積)和第三丁基甲基醚(200 體積)洗滌，得到所需化合物，將其在真空烘箱中在 40℃ 進一步乾燥 16 小時。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	338.8	$[M+H]^+=300, 100\% @ rt=3.90min$

[實施例 26]

反應式 26



關於反應式 26 階段 1，將 4-氯-6-(經取代的苯基)-嘧啶(1 當量)和哌咻-2-酮(4 當量)於第三丁醇(10 體積)的溶液在微波中於攪拌下在 150°C 加熱 40 分鐘。真空除去溶劑且殘留物用乙腈/水(1/1)研磨，得到所需化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	323.18	$[M+H]^+ = 324, 100\% @ rt = 3.51 \text{ min}$
	323.18	$[M+H]^+ = 322, 99.6\% @ rt = 3.77 \text{ min}$

[實施例 27]

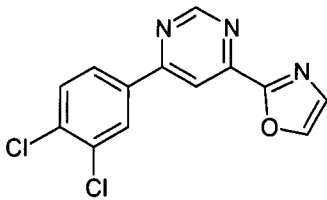
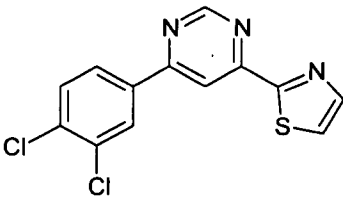
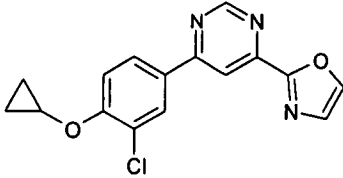
反應式 27



關於反應式 27 階段 1，在 -78°C 下，於攪拌的 1,3-噁唑(1.3 當量)於 THF(10 體積)的溶液中滴加正丁基鋰(1.4 當量)，將反應混合物在該溫度攪拌 30 分鐘，然後加入氯化鋅(3 當量)且將反應混合物在攪拌下歷時 1 小時溫熱至室溫。於混合物中加入四(三苯基磷)鈰(0.05 當量)和 4-氯-6-(經取代的苯基)-

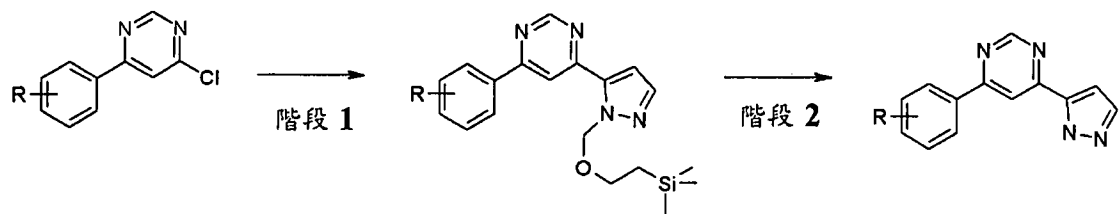
嘧啶(1 當量)且將混合物在攪拌下加熱回流 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，倒在 HCl(1M, 20 體積)上並用乙醚(3×)萃取。合併有機層，用 MgSO₄ 乾燥，過濾並真空蒸乾。藉由製備性 HPLC 純化，得到所需化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	292.13	[M+H] ⁺ =292/294,100%@rt=4.68min
	308.19	[M+H] ⁺ =308/310,100%@rt=5.34min
	313.75	[M+H] ⁺ =314/315,100%@rt=4.70min

[實施例 28]

反應式 28

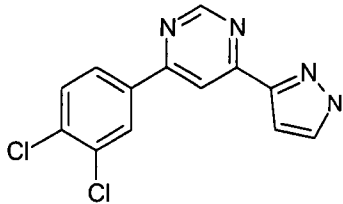


關於反應式 28 階段 1，於攪拌的 4-氯-6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶(1 當量)和 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊烷

-2-基)-1-(2-三甲基甲矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑(1.1 當量)於二噁烷(10 體積)的溶液中加入碳酸鉀(4 當量)，反應混合物用氮氣脫氣，加入四(三苯基磷)鈀(0.05 當量)且將混合物在攪拌下加熱回流 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，倒在水(20 體積)上並用乙酸乙酯(3×)萃取。合併有機層，用鹽水(10 體積)洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾並真空蒸乾。藉由快速管柱層析(洗提液為[80:20]EtOAc:庚烷)純化，得到所需化合物。

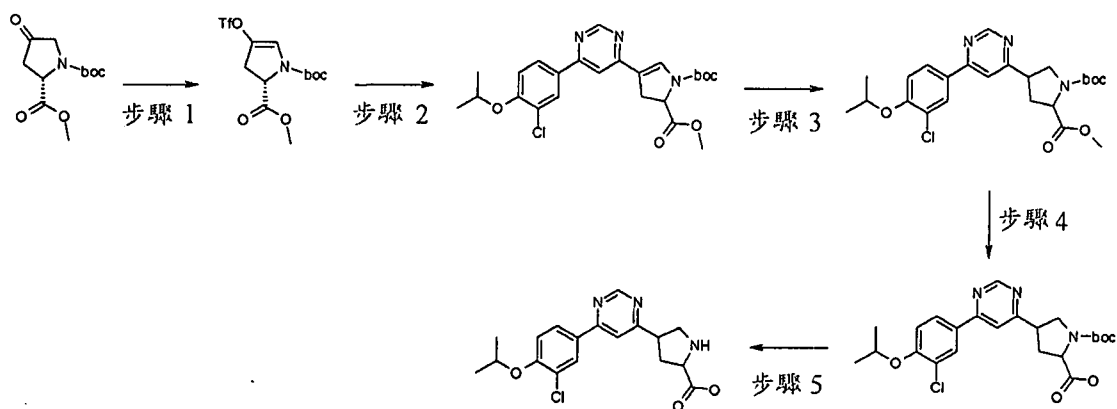
關於反應式 28 階段 2，將 HCl /二噁烷(4M，10 當量)一次性加到攪拌的 4-(3,4-二氯-苯基)-6-[2-(2-三甲基甲矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基]-嘓啶(1 當量)於二噁烷(2 體積)的溶液中且將混合物在室溫攪拌 20 小時。真空除去溶劑，殘留物用乙醚研磨且過濾收集所得析出物並真空乾燥，得到所需化合物。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	291.14	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 291/293, 100\% @ \text{rt} = 4.35 \text{ min}$

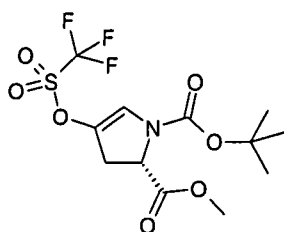
[實施例 29]

反應式 29



實施例 29A：4-[6-(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-嘓啶-4-基]-吡咯烷-2-羧酸

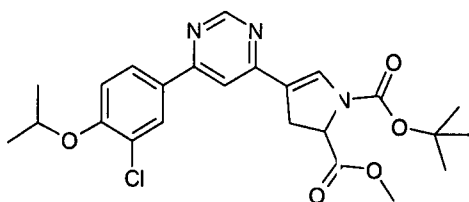
4-三氟甲磺醯基氧基-2,3-二氫-吡咯-1,2-二羧酸 1-第三丁基酯 2-甲基酯



將二(三甲基甲矽烷基)胺基鈉(2.3ml 濃度為 1M 的 THF 溶液, 2.26mmol)滴加到冷(-78℃)的 4-側氧-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三丁基酯 2-甲基酯(0.5g, 2.1mmol)於 THF(2ml)的溶液中且將混合物在該溫度攪拌 1 小時。然後滴加 1,1,1-三氟-N-苯基-N-[(三氟甲基)磺醯基]甲磺醯胺(0.89g, 2.47mmol)且將反應混合物再攪拌 30 分鐘。然後將反應混合物溫熱至室溫並將混合物攪拌過夜。然後將混合物在 EtOAc(30ml)和飽和氯化銨(10ml)之間分配, 分離有機層, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。所得殘留物通過快速管柱層析(洗提液為 20%乙酸乙酯-80%庚烷)來純化, 得到標題化合物(0.27g, 36%產率),

其為無色油狀物。 δ_{H} (500MHz, CDCl_3)5.68-5.79(m, 1H), 4.99-5.10(m, 1H), 4.24-4.45(m, 2H), 3.78(s, 3H), 1.40-1.53(m, 9H)。Tr=3.58min。 $m/z(\text{ES}^+)(\text{M}+\text{Na}^+)$ 398。

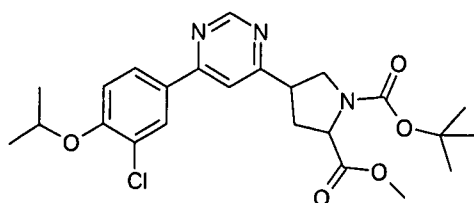
4-[6-(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-嘓啶-4-基]-2,3-二氫-吡咯-1,2-二羧酸 1-第三丁基酯 2-甲基酯



先後將六甲基二錫烷(5.6ml, 2.7mmol)和氯化鋰(0.34g, 7.8mmol)一次性加到攪拌的 4-氯-6-(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-嘓啶(0.75g, 2.7mmol)和 4-三氟甲磺基氧基-2,3-二氫-吡咯-1,2-二羧酸 1-第三丁基酯 2-甲基酯(1.0g, 2.7mmol)於 THF(40ml)的溶液中。混合物用氮氣脫氣 5 分鐘，然後一次性加入四(三苯基磷)鈰(0.31g, 0.26mmol)，然後將混合物加熱至 70°C 且在該溫度在氮氣環境下攪拌 16 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫並在乙酸乙酯(200ml)和飽和氯化鉀(50ml)之間分配。分離有機層，先後用水(100ml)和鹽水(100ml)洗滌，然後乾燥(MgSO_4)，過濾並濃縮。所得紅色膠狀物藉由快速管柱層析(洗提液為 80%EtOAc-20%庚烷)純化，得到標題化合物(0.1g, 9%產率)，其為無色油狀物。Tr=2.69min。 $m/z(\text{ES}^+)(\text{M}+\text{H}^+)$ 474。

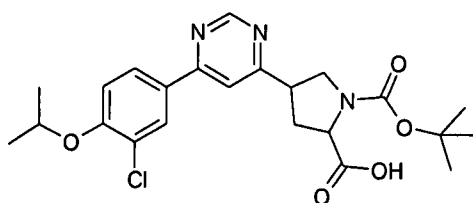
4-[6-(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-嘓啶-4-基]-吡咯烷-1,2-二羧

酸 1-第三丁基酯 2-甲基酯



將 10%鈀/炭(0.22g, 0.21mmol)一次性加到攪拌的 4-[6-(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-2,3-二氫-吡咯-1,2-二羧酸 1-第三丁基酯 2-甲基酯(0.03g, 0.06mmol)於 EtOAc(15ml)的溶液中且將混合物在室溫在氫氣環境下攪拌 24 小時。然後混合物用矽藻土過濾並濃縮所得濾液，得到標題化合物(0.03g, 22%產率)，其為無色油狀物。Tr=2.61min。m/z(ES⁺)(M+H⁺)476。

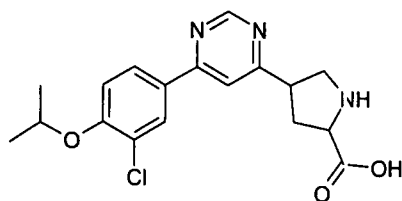
4-[6-(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三丁基酯



將 NaOH(2M 溶液, 0.16ml, 0.33mmol)一次性加到攪拌的 4-[6-(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三丁基酯 2-甲基酯(0.03g, 0.06mmol)於 THF(2ml)的溶液中且將混合物在室溫攪拌 16 小時。然後混合物用 HCl(1M 溶液)酸化至 pH 3, 用 EtOAc (3×20ml)萃取, 分離有機層併合並, 然後乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮, 得到標題化合物

(0.02g, 48%產率), 其為黃色油狀物。Tr=2.19min。
m/z(ES⁺)(M+H⁺)462。

4-[6-(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-吡咯烷-2-羧酸

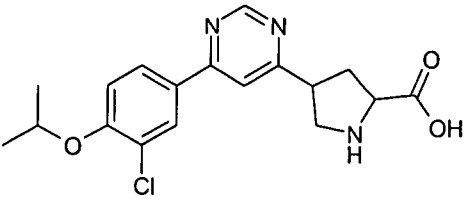


將 1M HCl/乙醚溶液 (2ml) 一次性加到攪拌的 4-[6-(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-第三丁基酯(0.02g, 0.03mmol)於乙醚(1ml)的溶液中且將混合物在室溫攪拌過夜。然後濃縮反應混合物且所得殘留物通過製備性 HPLC 來純化, 得到標題化合物(0.005g, 38%產率), 其為乳色固體。

實施例 29A: 4-[6-(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-吡咯烷-2-羧酸

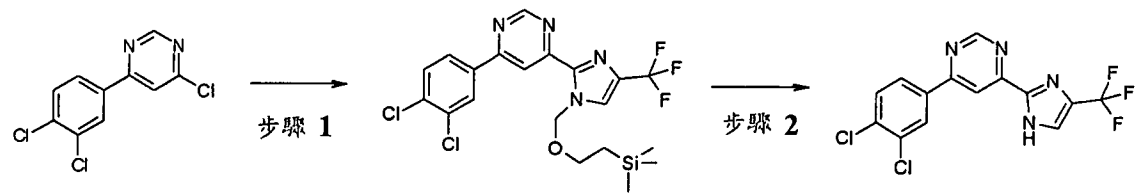
δ_H (500MHz, MeOD)9.04-9.14(m, 1H)8.20-8.32(m, 1H)
8.04-8.17(m, 1H)7.85-7.97(m, 1H)7.24(d, J=8.83Hz, 1H)4.76
-4.83(m, 1H)4.08-4.28(m, 1H)3.64-3.84(m, 3H)2.25-2.93(m,
2H)1.42(d, J=5.99Hz, 6H)。Tr=3.30min。m/z(ES⁺)(M+H⁺)362。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	361.83	$[M+H]^+=362, 95\% @ rt=3.25/3.30min$

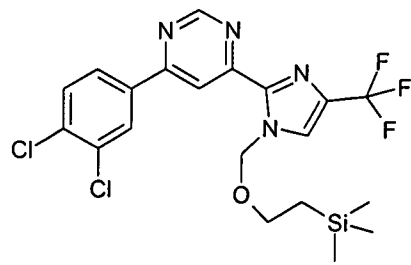
[實施例 30]

反應式 30



實例-1：4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)-
嘧啶

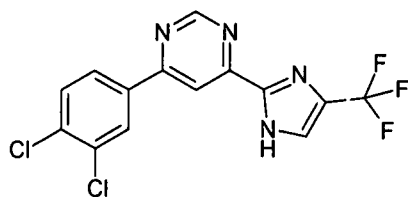
4-(3,4-二氯-苯基)-6-[4-三氟甲基-1-(2-三甲基甲矽烷基-
乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-嘧啶



將正丁基鋰(2.5M 於己烷中的溶液，0.11ml，0.27mmol)
滴加到冷(-78℃)的 4-三氟甲基-1-(2-三甲基甲矽烷基-乙氧
基甲基)-1H-咪唑(0.067g，0.25mmol)於 THF(5ml)的攪拌溶
液中且將混合物在該溫度在氮氣環境下攪拌 30 分鐘。然後
一次性加入 ZnCl₂(1M 於 Et₂O 中的溶液，0.58ml，0.58mmol)

並將溶液溫熱至室溫。先後加入 4-氯-6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶(0.05g, 0.19mmol)和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.045g, 0.01mol)且將所得混合物加熱至回流並再攪拌 4 小時。然後混合物用 TBME(100ml)稀釋並用 1M HCl(50ml)洗滌。分離各層且水相用 TBME(50ml)萃取。合併有機層，乾燥(MgSO_4)，過濾並濃縮。所得殘留物使用 Biotage Isolera(10g 矽膠柱且用 100%庚烷至 20%乙酸乙酯/80%庚烷洗提)純化，得到標題化合物(0.064g, 68%產率)，其為白色固體。 δ_{H} (250MHz, CDCl_3)9.26(d, $J=1.22\text{Hz}$, 1H), 8.60(d, $J=1.37\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J=2.13\text{Hz}$, 1H), 8.06(dd, $J=2.13, 8.53\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.75(m, 2H), 6.13(s, 2H), 3.65(dd, $J=7.77, 8.68\text{Hz}$, 2H), 0.79-1.05(m, 2H), -0.03(s, 9H)。Tr=2.66min。m/z(ES^+)($\text{M}+\text{H}^+$)489, 491。

4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)-嘧啶



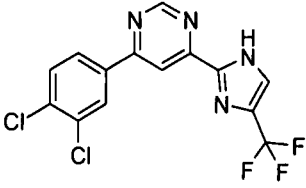
在氮氣環境下將三氟化硼乙醚合物(0.16ml, 1.3mmol)滴加到冷(0°C)的 4-(3,4-二氯-苯基)-6-[4-三氟甲基-1-(2-三甲基甲矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-嘧啶(0.064g, 0.13mmol)於 DCM(2ml)的攪拌溶液中。將混合物在該溫度攪拌 10 分鐘，然後溫熱至室溫並攪拌過夜。溶液用庚烷(5ml)稀釋且過濾收集所得析出物並真空乾燥，然後通過製備性

HPLC 來純化，得到標題化合物(0.05g，15%產率)，其為白色粉末。

實例-1：4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)-嘧啶

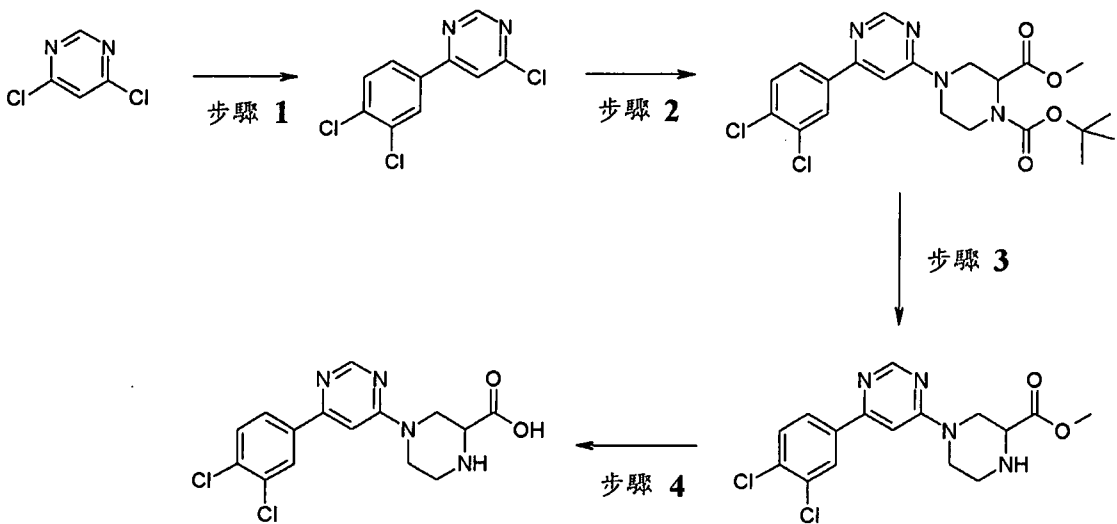
δ_H (500MHz, DMSO)14.02(br. s., 1H), 9.36(d, J=1.26Hz, 1H), 8.59(d, J=1.26Hz, 1H), 8.57(d, J=2.05Hz, 1H), 8.32(dd, J=2.21, 8.51Hz, 1H), 8.09(d, J=0.63Hz, 1H), 7.85(d, J=8.51Hz, 1H)。Tr=4.94min。m/z(ES⁺)(M+H⁺)359, 361。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	359.14	[M+H] ⁺ =359/361, 99%@rt=4.94min

[實施例 31]

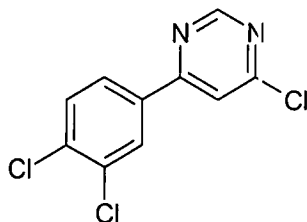
反應式 31



實施例 31A：4-{6-[3-氯-4-(丙-2-基氧基)苯基]嘧啶-4-基}

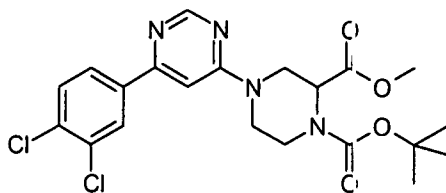
吡咯烷-2-羧酸

4-氯-6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶



將碳酸鉀(2M 溶液，200ml，400.0mmol)一次性加到攪拌的 3,4-二氯苯基硼酸(38.5g，201.4mmol)和 4,6-二氯嘧啶(50.0g，335.6mmol)於二噁烷(600ml)的溶液中。混合物用氮氣脫氣 5 分鐘，然後一次性加入四(三苯基磷)鈰(7.78g，6.71mmol)，然後將混合物加熱至 90℃ 並在該溫度在氮氣環境下攪拌 16 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。將所得殘留物溶解在 DCM(500ml)中，先後用水(200ml)和鹽水(200ml)洗滌，然後乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮，得到標題化合物(47.8g，91%產率)，其為白色固體，所述固體不經進一步純化即使用。Tr=2.32min。m/z(ES⁺)(M+H⁺)258, 260。

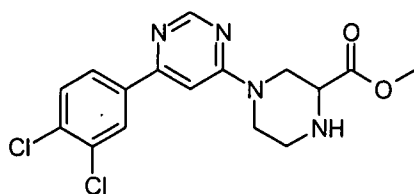
4-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1,2-二羧酸 1-第三丁基酯 2-甲基酯



在微波反應器管中將 4-氯-6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶(0.11g，0.4mmol)一次性加到哌嗪-1,2-二羧酸 1-第三丁基酯

2-甲基酯(0.21g, 0.85mmol)於第三丁醇(2ml)的懸浮液中。將管密封並在微波中在壓力為 250psi 的情況下加熱至 150°C 且保持 40 分鐘。然後將反應混合物冷卻至室溫並除去溶劑。所得殘留物通過快速管柱層析(洗提液為 20%EtOAc-80%庚烷)純化, 得到標題化合物(0.36g, 75%產率), 其為無色油狀物。 δ_{H} (500MHz, DMSO)8.59(s, 1H)8.43(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H)8.17(dd, $J=8.51, 2.05\text{Hz}$, 1H)7.74-7.81(m, 1H)7.42(d, $J=7.88\text{Hz}$, 1H)4.88-5.09(m, 1H)4.60-4.76(m, 1H)4.24-4.46(m, 1H)3.76-3.88(m, 1H)3.56(d, $J=13.08\text{Hz}$, 3H)3.38-3.51(m, 1H)3.10-3.28(m, 2H)1.31-1.47(m, 9H)。 $\text{Tr}=3.71\text{min}$ 。 $m/z(\text{ES}^+)(\text{M}+\text{H}^+)$ 283, 285。

4-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-基]-哌咩-2-羧酸甲酯

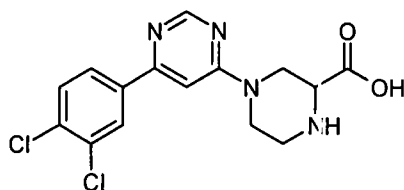


將 4M HCl/二噁烷溶液(8ml)一次性加到攪拌的 4-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-基]-哌咩-1,2-二羧酸 1-第三丁基酯 2-甲基酯(0.36g, 0.75mmol)於二噁烷(2ml)的溶液中且將混合物在室溫攪拌過夜。然後將反應混合物濃縮並將所得殘留物在 DCM(100ml)和飽和碳酸氫鈉(75ml)之間分配且在室溫攪拌 10 分鐘。然後混合物用 DCM(3×100ml)萃取, 合併有機層, 分離並用鹽水(50ml)洗滌。取出有機層, 乾燥(MgSO_4)並濃

縮，得到標題化合物(0.27g，87%產率)，其為黃色固體。

δ_{H} (500MHz, CDCl_3)8.70(s, 1H)8.11(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H)7.84(dd, $J=8.35, 2.05\text{Hz}$, 1H)7.55(d, $J=8.35\text{Hz}$, 1H)6.89(s, 1H)4.35(d, $J=11.51\text{Hz}$, 1H)3.99(d, $J=12.93\text{Hz}$, 1H)3.79(s, 3H)3.53-3.66(m, 2H)3.48(ddd, $J=12.65, 9.10, 3.15\text{Hz}$, 1H)3.14-3.21(m, 1H)2.92(ddd, $J=12.10, 8.87, 3.31\text{Hz}$, 1H)2.36(br. s., 1H)。
Tr=1.48min。m/z(ES^+)($\text{M}+\text{H}^+$)367, 369。

4-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-基]-哌咩-2-羧酸



將 NaOH(2M 溶液，0.12ml，0.24mmol)一次性加到攪拌的 6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-羧酸甲酯(0.1g，0.27mmol)於 THF(10ml)的溶液中且將混合物在室溫攪拌 16 小時。然後過濾收集所得析出物，用水(1ml)和 DCM(20ml)洗滌，然後真空乾燥，得到標題化合物的鈉鹽(0.05g，49%產率)，其為白色固體。

實例-1：4-{6-[3-氯-4-(丙-2-基氧基)苯基]嘓啶-4-基}吡咯烷-2-羧酸

δ_{H} (500MHz, D_2O)8.25(s, 1H)7.59(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H)7.46(dd, $J=8.51, 2.05\text{Hz}$, 1H)7.35(d, $J=8.35\text{Hz}$, 1H)6.62(s, 1H)4.21(br. s., 1H)4.01(d, $J=11.51\text{Hz}$, 1H)3.32(dd, $J=10.01, 3.39\text{Hz}$, 1H)

3.05-3.19(m, 3H)2.72-2.84(m, 1H) 。 Tr=2.80min 。

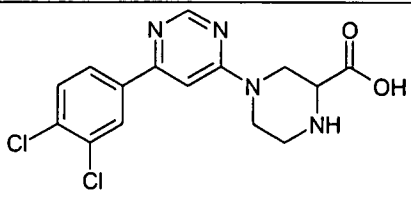
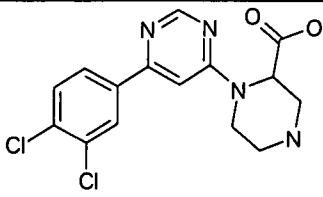
m/z(ES⁺)(M+H⁺)353, 355 。

實施例 31B：1-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-基]-哌咩-2-羧酸

δ_H (500MHz, D₂O)9.48(s, 1H)8.64(s, 1H)8.30-8.49(m, 2H)
8.01(s, 1H)6.56(br. s., 1H)5.20-5.50(m, 1H)4.78-4.87(m, 1H)
3.90-4.45(m, 4H) 。 Tr=2.94min 。

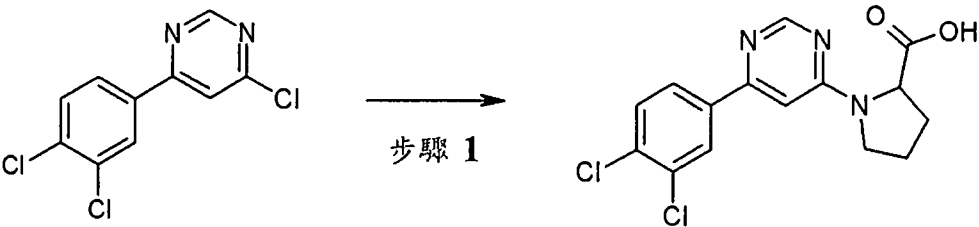
m/z(ES⁺)(M+H⁺)353 。

以下化合物基本如上所述來製備 。

結構	分子量	質譜結果
	353.2	[M+H] ⁺ =353/354,100%@rt=2.90min
	353.21	[M+H] ⁺ =353, 100%@rt=2.94min

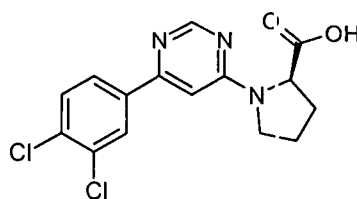
[實施例 32]

反應式 32



實例-1：1-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-基]-吡咯烷-2-(R)-羧酸

1-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-吡咯烷-2-(R)-羧酸



將 4-氯-6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶(0.3g, 1.2mmol)和 D-脯氨酸(0.13g, 1.2mmol)一次性加到耐壓容器中，所述耐壓容器含有碘化亞銅(I)(0.02g, 0.16mmol)和碳酸鉀(0.24g, 1.8mmol)於 DMA(5ml)的溶液。將容器密封並在 90°C 加熱 16 小時，然後冷卻至室溫。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(10ml)稀釋並用濃 HCl 酸化至 pH 1。混合物用乙酸乙酯(3×30ml)萃取併合並有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮且所得殘留物通過製備性 HPLC 來純化，得到標題化合物(0.17g, 43% 產率)，其為白色固體。

實例-1：1-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-吡咯烷-2-(R)-羧酸

δ_H (250MHz, DMSO)8.54(s, 1H)8.32(d, J=2.13Hz, 1H)8.08(dd, J=8.45, 2.06Hz, 1H)7.72(d, J=8.53Hz, 1H)7.03(s, 1H)4.62(dd, J=8.68, 2.89Hz, 1H)3.59-3.72(m, 2H)1.95-2.41(m, 4H)。Tr=3.64min。m/z(ES⁺)(M+H⁺)338。

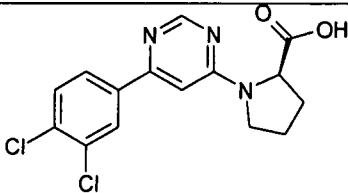
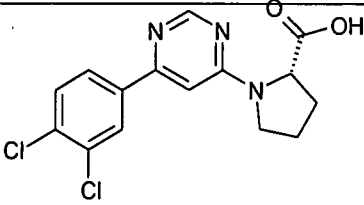
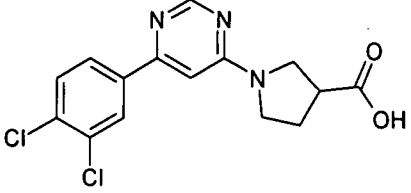
實例-2：1-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-吡咯烷-2-(S)-羧酸

δ_H (250MHz, DMSO)8.54(d, J=0.76Hz, 1H)8.31(d,

J=1.98Hz, 1H)8.08(dd, J=8.45, 2.06Hz, 1H)7.71(d, J=8.38Hz, 1H)7.02(s, 1H)4.62(dd, J=8.68, 2.89Hz, 1H)3.65(t, J=6.24Hz, 2H)1.94-2.42(m, 4H) 。 Tr=3.55min 。 m/z(ES⁺)(M+H⁺)338 。

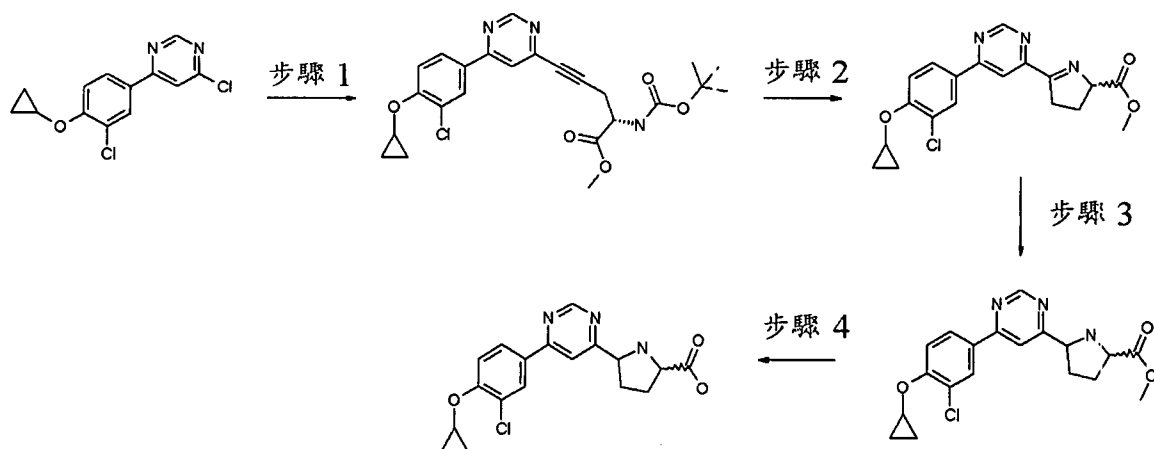
實例-3：1-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-4-基]-吡咯烷-3-羧酸
δ_H(500MHz, DMSO)8.55(s, 1H)8.37-8.48(m, 1H)8.11-8.24 (m, 1H)7.75(d, J=8.51Hz, 1H)7.12(br. s., 1H)3.47-3.82(m, 5H) 2.22(br. s., 2H) 。 Tr=3.38min 。 m/z(ES⁺)(M+H⁺)338 。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	338.2	[M+H] ⁺ =338,97%@rt=3.64min
	338.2	[M+H] ⁺ =338,100%@rt=3.55min
	338.2	[M+H] ⁺ =338,99%@rt=3.38min

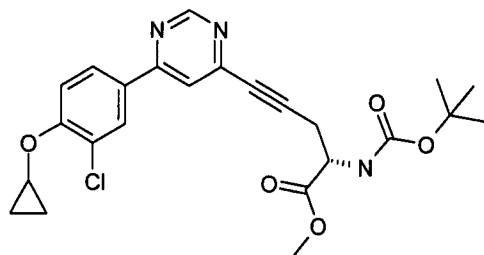
[實施例 33]

反應式 33



實例-1：5-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基]吡咯烷-2-羧酸

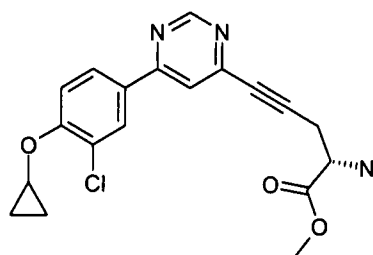
(2S)-2-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-5-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基]戊-4-炔酸甲酯



將二異丙基乙基胺(10ml)和三乙胺(5ml)逐份加到耐壓容器中，所述耐壓容器含有(2S)-2-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}戊-4-炔酸甲酯(2.4g，21.3mmol)、4-氯-6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶(2.0g，7.11mmol)、碘化亞銅(I)(0.07g，0.36mmol)和三苯基膦(0.09g，0.71mmol)。混合物用氮氣脫氣 10 分鐘，加入 $\text{Pd}(\text{Cl}_2)(\text{dppf})_2$ (0.25g，0.3mmol)，將容器密封並在微波反應器中加熱至 100°C 且保持 30 分鐘。然後將反應混合物冷卻至室溫，濃縮，將所得殘留物溶解在乙酸乙酯(30ml)

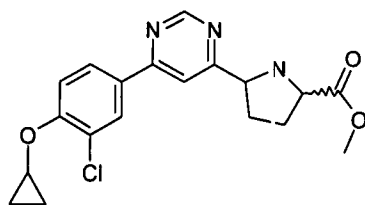
中並用鹽水(20ml)洗滌。分離有機層，乾燥(MgSO_4)，過濾並濃縮。所得殘留物使用 Biotage Isolera(25g 矽膠柱且用 12%乙酸乙酯/78%庚烷至 100%乙酸乙酯洗提)純化，得到標題化合物(2.26g，67%產率)，其為黃色固體。Tr=2.43min。
 $m/z(\text{ES}^+)(\text{M}+\text{H}^+)$ 471, 472。

(2S)-2-胺基-5-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基]戊-4-炔酸甲酯



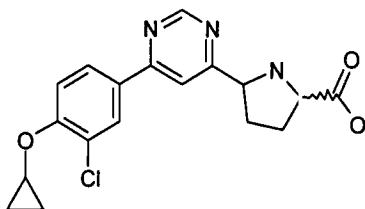
將三氟乙酸(6ml)滴加到攪拌的(2S)-2-[(第三丁氧基)羰基]胺基}-5-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基]戊-4-炔酸甲酯(2.26g，4.8mmol)於二氯甲烷(20ml)的溶液中且將混合物在室溫攪拌過夜。然後濃縮反應混合物且將所得殘留物重新溶解在 DCM(20ml)中，然後用飽和碳酸氫鈉洗滌。分離有機層，乾燥(MgSO_4)，過濾並濃縮，得到標題化合物(1.64g，92%產率)，其為棕色油狀物。Tr=1.63min。
 $m/z(\text{ES}^+)(\text{M}+\text{H}^+)$ 372, 373。

5-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基]吡咯烷-2-羧酸甲酯



將三氟甲磺酸銀(0.17g, 0.67mmol)逐份加到攪拌的(2S)-2-氨基-5-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基]戊-4-炔酸甲酯(0.5g, 1.3mmol)於甲醇(10ml)的溶液中且將混合物在室溫攪拌過夜。然後過濾除去固體析出物並濃縮濾液。將所得殘留物溶解在甲醇(5ml)中，冷卻至 0°C，用硼氫化鈉(0.2g, 5.0mmol)處理並在 0°C 攪拌 2 小時。然後小心加入飽和碳酸氫鈉(1ml)將反應混合物淬滅，濃縮混合物並將所得殘留物在乙酸乙酯(20ml)和水(10ml)之間分配。取出有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。殘留物藉由製備性 HPLC 純化，得到標題化合物(0.03g, 5% 產率)，其為棕色油狀物。Tr=2.22min。m/z(ES⁺)(M+H⁺)373。

5-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基]吡咯烷-2-羧酸



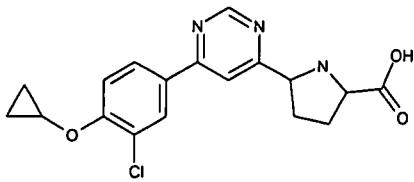
將 NaOH(2M 溶液, 0.04ml, 0.073mmol)一次性加到攪拌的 5-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基]吡咯烷-2-羧酸甲酯(0.008g, 0.02mmol)於 THF(2ml)的溶液中且將混合物在室溫攪拌 16 小時。然後濃縮混合物且所得殘留物通過製備性

HPLC 來純化，得到標題化合物(0.001g，5%產率)，其為白色固體。

實例-1：5-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基]吡咯烷-2-羧酸

δ_H (500MHz, MeOD)8.93-9.06(m, 1H), 8.12-8.18(m, 1H), 8.05(dd, J=2.29, 8.75Hz, 1H), 7.89-7.98(m, 1H), 7.46(d, J=8.67Hz, 1H), 4.66(t, J=7.25Hz, 1H), 3.84-3.97(m, 2H), 2.31-2.39(m, 1H), 2.22-2.31(m, 1H), 1.95-2.04(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 0.63-0.84(m, 4H)。 $Tr=3.26min$ 。 $m/z(ES^+)(M+H^+)$ 360, 362。

以下化合物基本如上所述來製備。

結構	分子量	質譜結果
	359.81	$[M+H]^+=360/362100\%@rt=3.26min$

[實施例 34]

以 LC/MS 監測 L-犬尿胺酸(KYN)被羥化以形成產物 3-羥基-犬尿胺酸(3-OH-KYN)的一般操作如下所述。產物以多反應監測(使用 MS)來量化。

主要試劑：

化合物：原液濃度為 10mM 於 100%DMSO 中

細胞系：CHO GST HIS KMO 細胞系，1E4 個細胞/孔/100 μ l 於 96 孔細胞板中

基質：L-犬尿胺酸(Sigma: 目錄號 K3750, 原液濃度: 10mM
於 100mM 磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)中)

測定條件：

培養基：OptiMem(血清減少的培養基 1×, +L-穀胺醯胺
+HEPES-酚磺酞；GIBCO：目錄號 11058)

測定體積：200μl

板式：透明 96 孔板(Corning)

讀取：使用產物特異性 MRM 對產物(3-OH-KYN)進行量
化

讀數器：LC/MS/MS

測定方案：

- 製備化合物於 100%DMSO 中的系列稀釋液(因數 3)(最
大濃度=6.67mM, 100%DMSO)

[8 個點：6.67mM; 2.22mM; 0.74mM; 0.247mM; 0.082mM;
0.027mM; 0.009mM; 0.003mM]

- 在 OptiMem 培養基中製備每種化合物濃度的 300 倍濃
溶液(最大濃度為 22.22μM, 0.3%DMSO)

[22.2μM; 7.41μM; 2.47μM; 0.82μM; 0.27μM; 0.09μM;
0.03μM; 0.01μM]

- 在培養基中製備濃度為 1.1mM 的基質(10mM)

- 抽出細胞板中的培養基

- 細胞用 OptiMem(100μl/孔)洗滌並再次抽出

- 測定混合物：90 μ l OptiMem/孔+90 μ l 每種濃度的化合物/孔

[最終化合物最大濃度：10 μ M；0.15%DMSO]

[最終化合物最小濃度：0.004 μ M；0.15%DMSO]

- 預培養：在 37°C 培養 30 分鐘
- 加入 20 μ l/孔濃度為 1.1mM 的基質溶液(最終測定濃度：100 μ M)
- 陽性對照：200 μ l OptiMem
- 陰性對照：180 μ l OptiMem+20 μ l 1.1mM 基質
- 在 37°C 培養~24 小時
- 將每個孔中的 100 μ l 轉移到透明 96 孔板(Corning)中
- 以 100 μ l/孔加入 10%三氯乙酸(TCA)/水
- 以 4000rpm 將板離心 3 分鐘
- LC/MS 來檢測產物(注入 50 μ l/孔；以 2.5 倍超充 20 μ l 樣品環)

資料分析：IC₅₀ 使用自動擬合算法(A+分析)計算。

[實施例 35]

以 LC/MS 監測 L-犬尿胺酸(KYN)被羥化以形成產物 3-羥基-犬尿胺酸(3-OH-KYN)的方法如下所述。產物以多反應監測來量化。

主要試劑：

化合物：原液濃度為 10mM 於 100%DMSO 中

酶：Evotec 之由 CHO-GST HIS KMO 細胞分離粒線體而製備的 KMO 酶

基質：L-犬尿胺酸(Sigma：目錄號 K3750)

[原液濃度：10mM 於 100mM 磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)中]

測定條件：

緩衝液：100mM 磷酸鉀(pH 7.4)，200 μ M NADPH，0.4U/ml G6P-DH(葡萄糖-6-磷酸脫氫酶)，3mM G6P(D-葡萄糖-6-磷酸)

測定體積：40 μ l

板式：透明 384 孔板(Matrix)

讀取：使用產物特異性 MRM 對產物(3-OH-KYN)進行量化

讀數器：LC/MS/MS

測定方案：

-製備化合物於 100%DMSO 中的系列稀釋液(因數 3)(最大濃度=10mM，100%DMSO)

[8 個點：10mM；3.33mM；1.11mM；0.37mM；0.12mM；0.04mM；0.0137mM；0.0045mM；0.0015mM]

-在測定緩衝液中製備每種化合物濃度的 3.33 倍濃溶液(最大濃度為 300 μ M，3%DMSO)

[濃度：300 μ M；100 μ M；33.3 μ M；11.1 μ M；3.70 μ M；1.23 μ M；0.41 μ M；0.137 μ M]

- 在測定緩衝液中製備濃度為 1mM 的基質(10mM)
- 測定混合物：4 μ l 每種濃度的化合物/孔+24 μ l 測定緩衝液/孔+8 μ l 人類 KMO 酶+4 μ l 濃度為 1mM 的基質(最終濃度=100 μ M)
- [最終化合物最大濃度：30 μ M；0.3%DMSO]
- [最終化合物最小濃度：0.0137 μ M；0.3%DMSO]
- 陽性對照：4 μ l 濃度為 50 μ M 的 FCE28833 於測定緩衝液[0.5%DMSO]中(最終測定濃度=5 μ M)+24 μ l 測定緩衝液/孔+8 μ l 人類 KMO 酶+4 μ l 濃度為 1mM 的基質(最終濃度=100 μ M)
- 陰性對照：28 μ l 測定緩衝液/孔+8 μ l 人類 KMO 酶+4 μ l 濃度為 1mM 的基質(最終濃度=100 μ M)
- 在室溫培養 400min
- 以 40 μ l/孔加入 10%三氯乙酸/水以終止測定且使蛋白質析出
- 以 4000rpm 將板離心 3 分鐘
- 產物以 LC/MS 檢測(注入 50 μ l/孔；以 2.5 倍超充 20 μ l 樣品環)

資料分析：IC₅₀ 使用自動擬合算法(A+分析)來計算。

[實施例 36]

以 LC/MS 監測 L-犬尿胺酸(KYN)被羥化以形成產物 3-羥基-犬尿胺酸(3-OH-KYN)的方法如下所述。產物以多反應監

測(MRM 方法)來量化。

主要試劑：

化合物：原液濃度為 10mM 於 100%DMSO 中

酶：Evotec 之如文獻中所述以分離粒線體由小鼠(4-6 周齡)
肝臟製備的 KMO 酶

基質：L-犬尿胺酸(Sigma:目錄號 K3750,原液濃度:10mM
於 100mM 磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)中)

測定條件：

緩衝液：100mM 磷酸鉀(pH 7.4)，200 μ M NADPH，0.4U/ml
G6P-DH(葡萄糖-6-磷酸脫氫酶)，3mM G6P(D-葡萄糖-6-磷
酸)

測定體積：40 μ l

板式：透明 384 孔板(Matrix)

讀取：使用產物特異性 MRM 對產物(3-OH-KYN)進行量
化

讀數器：LC/MS/MS

測定方案：

-製備化合物於 100%DMSO 中的系列稀釋液(因數 3)(最大
濃度=10mM，100%DMSO)

[8 個點：10mM；3.33mM；1.11mM；0.37mM；0.12mM；
0.04mM；0.0137mM；0.0045mM；0.0015mM]

-在測定緩衝液中製備每種化合物濃度的 3.33 倍濃溶液

(最大濃度為 300 μ M，3%DMSO)

[濃度：300 μ M；100 μ M；33.3 μ M；11.1 μ M；3.70 μ M；
1.23 μ M；0.41 μ M；0.137 μ M]

- 在測定緩衝液中製備濃度為 1mM 的基質(10mM)
- 測定混合物：4 μ l 每種濃度的化合物/孔+24 μ l 測定緩衝液/孔+8 μ l 小鼠 KMO 酶+4 μ l 濃度為 1mM 的基質(最終濃度=100 μ M)

[最終化合物最大濃度：30 μ M；0.3%DMSO]

[最終化合物最小濃度：0.0137 μ M；0.3%DMSO]

- 陽性對照：4 μ l 濃度為 50 μ M 的 FCE28833 於測定緩衝液[0.5%DMSO]中[最終測定濃度=5 μ M]+24 μ l 測定緩衝液/孔+8 μ l 小鼠 KMO 酶+4 μ l 濃度為 1mM 的基質[最終濃度=100 μ M]

- 陰性對照：28 μ l 測定緩衝液/孔+8 μ l 小鼠 KMO 酶+4 μ l 濃度為 1mM 的基質[最終濃度=100 μ M]

- 在室溫培養 40 分鐘
- 以 40 μ l/孔加入 10%三氯乙酸/水以終止測定且使蛋白質析出
- 以 4000rpm 將板離心 3 分鐘
- 產物以 LC/MS 檢測(注入 20 μ l/孔；以 2 倍超充 10 μ l 樣品環)

資料分析：IC₅₀ 使用自動擬合算法(A+分析)來計算。

[實施例 37]

使用與本案所述類似的操作測定以下化合物的活性。

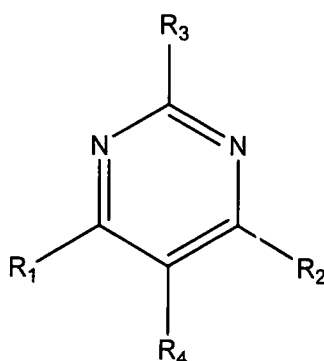
IUPAC 名稱	INH.小鼠@10μM
2-[6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑	49.74
2-[6-(3-氯苯基)嘧啶-4-基]-1,3-苯并噁唑	54.41
2-[6-(3-氯苯基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑	102.1
3-[6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮	101.78
3-[6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮	101.2
3-[6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-硫酮	102.13
3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮	100
3-[6-(3-氯-4-氟-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮	100
3-[6-(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮	96
3-[6-(3-氯-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮	98
3-[6-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮	99
3-[6-(3-氯苯基)嘧啶-4-基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮	96.28
3-[6-(3-氟-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮	100
3-[6-(5-氯吡啶-3-基)嘧啶-4-基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮	65.18
4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)嘧啶	46.84
4-(3,4-二氯苯基)-6-(1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶	68.52
4-(3,4-二氯苯基)-6-(1H-咪唑-2-基)嘧啶	99
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(1H-吡唑-3-基)-嘧啶	19
4-(3,4-二氯苯基)-6-(1H-四唑-5-基)嘧啶	102.49
4-(3,4-二氯苯基)-6-(1-甲基四唑-5-基)嘧啶	92.72
4-(3,4-二氯苯基)-6-(2-甲基四唑-5-基)嘧啶	97.57
4-(3,4-二氯苯基)-6-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)嘧啶	95.45
4-(3,4-二氯苯基)-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶	100.29
4-(3,4-二氯苯基)-6-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)嘧啶	100.65
4-(3,4-二氯苯基)-6-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)嘧啶	92.3
4-(3,4-二氯苯基)-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶	51.01
4-(3,4-二氯苯基)-6-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶	79.99
4-(3,4-二氯苯基)-6-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]嘧啶	56.68
4-(3,4-二氯苯基)-6-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]嘧啶	64.41
4-(3,4-二氯苯基)-6-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]嘧啶	87.01
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(噁唑-2-基)-嘧啶	93
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(噻唑-2-基)-嘧啶	48
4-(3,4-二氯苯基)-6-(1H-四唑-5-基)嘧啶	101.01
4-(3-氯-4-氟苯基)-6-(1H-四唑-5-基)嘧啶	102.51
4-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶	100
4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶	100
4-(3-氯苯基)-6-(1H-四唑-5-基)嘧啶	102.87

4-(3-氣苯基)-6-(1-甲基四唑-5-基)嘧啶	65.57
4-(3-氣苯基)-6-(2-甲基四唑-5-基)嘧啶	91.16
4-(3-氣苯基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)嘧啶	90.97
4-(3-氣苯基)-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶	102.37
4-(3-氣苯基)-6-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)嘧啶	100.91
4-(3-氣-4-甲基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶	100
4-[6-(3,4-二氣苯基)嘧啶-4-基]-1,3-二氫咪唑-2-酮	105.15
4-[6-(3,4-二氣苯基)嘧啶-4-基]-2-甲基-1H-吡唑-3-酮	73.63
5-[6-(3,4-二氣苯基)嘧啶-4-基]-2,4-二氫-1,2,4-三唑-3-酮	58.11
6-(3,4-二氣苯基)嘧啶-4-甲腈	68.36
6-[6-(3,4-二氣苯基)嘧啶-4-基]-N-甲基吡啶-3-甲醯胺	39.11
6-氣-2-[6-(3-氣苯基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑	39.06
4-(6-(3-氣-4-異丙氧基苯基)嘧啶-4-基)吡咯烷-2-羧酸	71
4-(3,4-二氣苯基)-6-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)嘧啶	0
4-(6-(3,4-二氣苯基)嘧啶-4-基)哌啶-2-羧酸	0
(R)-1-(6-(3,4-二氣苯基)嘧啶-4-基)吡咯烷-2-羧酸	7
(S)-1-(6-(3,4-二氣苯基)嘧啶-4-基)吡咯烷-2-羧酸	11
1-(6-(3,4-二氣苯基)嘧啶-4-基)吡咯烷-3-羧酸	14
2-(6-(3-氣-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基)噁唑	71
1-(6-(3,4-二氣苯基)嘧啶-4-基)哌啶-2-羧酸	30
5-(6-(3-氣-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基)吡咯烷-2-羧酸	84
4-(3-氣-4-環丙氧基苯基)-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶	100
3-[6-(3-氣-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮	93

已顯示和描述若干具體例，但可對這些具體例進行各種修飾和置換而不背離本發明主旨和範圍。例如，出於構建申請專利範圍之目的，本案所請範圍並非意圖被理解為比其字面文字更窄，故說明書的例示性具體例非意圖解釋為所請之範圍。因此，應理解本發明係說明性地描述，但並非限制請求的範圍。

七、申請專利範圍：

1. 一種選自式 I 化合物之至少一化學實體，



式 I

其醫藥上可接受之鹽及其前藥，

其中：

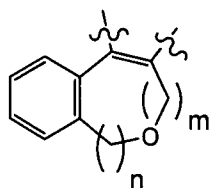
R_1 選自經任意取代的芳基和經任意取代的雜芳基；

R_2 選自氰基、經任意取代的雜芳基和經任意取代的雜環烷基；

R_3 選自氫和經任意取代的低級烷基；及

R_4 選自氫、鹵素、經任意取代的低級烷基、羥基、經任意取代的低級烷氧基和經任意取代的胺基；或

R_1 和 R_4 與插入原子一起形成下式之二環：

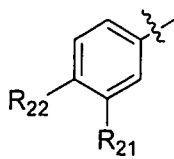


其可經任意取代，其中 m 為 0 或 1 且 n 為 0 或 1，限制條件為 m 和 n 中至少一個為 1，

限制條件是

1)當 R_2 為 4-甲基呋唑-2-基、 R_3 為甲基且 R_4 為氫時， R_1 不是 3,4-二氯苯基；及

2)當 R_3 和 R_4 為氫時， R_1 不是 5-氯吡啶-3-基、3,5-二氯苯

基或 ，其中 R_{21} 為鹵素且 R_{22} 為氫、鹵素、三氟甲氧基、甲基或異丙氧基。

2.如申請專利範圍第 1 項之至少一化學實體，其中， R_1 為苯基，其係經一個、兩個或三個選自以下的基團任意取代：雜芳基、雜環烷基、環烷基、經任意取代的環烷氧基、經任意取代的胺基、鹵素、經任意取代的低級烷基、經任意取代的低級烷氧基、及羥基。

3.如申請專利範圍第 2 項之至少一化學實體，其中， R_1 為苯基，其係經一個、兩個或三個選自以下的基團任意取代：雜芳基、雜環烷基、環烷基、經低級烷基、低級烷氧基或經鹵素取代的低級烷基任意取代的環烷氧基、經任意取代的胺基、鹵素、經胺基、烷基胺基、二烷基胺基或雜環烷基任意取代的低級烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、低級烷氧基及羥基。

4.如申請專利範圍第 3 項之至少一化學實體，其中， R_1 為苯基，其係經一個、兩個或三個選自以下的基團任意取代：呋喃-2-基、1H-吡咯-2-基、1H-咪唑-2-基、吡咯烷-3-基、吡咯烷-1-基、經低級烷基任意取代的氧雜環丁烷-3-基、

鹵素、低級烷基、經低級烷基、低級烷氧基或經鹵素取代的低級烷基任意取代的環丙基、經任意取代的胺基、經胺基、烷基胺基、二烷基胺基或雜環烷基任意取代的低級烷基、三氟甲氧基、經低級烷基、低級烷氧基或經鹵素取代的低級烷基任意取代的環丙氧基、及三氟甲基。

5.如申請專利範圍第 4 項之至少一化學實體，其中， R_1 選自 3-氯-4-環丙氧基苯基、4-第三丁基-3-氯苯基、3-氯-4-(呋喃-2-基)苯基、3-氯-4-(1H-吡咯-2-基)苯基、3-氯-4-(1H-咪唑-2-基)苯基、3-氯-4-(吡咯烷-3-基)苯基、3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苯基、3-氯-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)苯基、3-氯-4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基、3-氯-4-環丙基苯基、3-氯-4-(1-甲基環丙基)苯基、3-氯-4-(1-甲氧基環丙基)苯基、3-氯-4-[環丙基(甲基)胺基]苯基、3-氯-4-(環丙基胺基)苯基、3-氯-4-[(二甲基胺基)甲基]苯基、4-(氮雜環丙烷-1-基甲基)-3-氯苯基、3-氯-4-三氟甲氧基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3-氯-4-氯苯基、3-氯-4-異丙氧基苯基、3,4-二氯苯基、2-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基及 3,5-二氯苯基。

6.如申請專利範圍第 1 項之至少一化學實體，其中， R_1 為吡啶-3-基，其係經一個、兩個或三個選自鹵素、低級烷基、低級烷氧基、經任意取代的胺基、經任意取代的雜環烷基、經任意取代的雜芳基、及羥基之基團任意取代。

7.如申請專利範圍第 6 項之至少一化學實體，其中， R_1 為吡啶-3-基，其係經一個、兩個或三個選自鹵素、經任意取代的低級烷基、經任意取代的低級烷氧基、及羥基之基團任意取代。

8.如申請專利範圍第 7 項之至少一化學實體，其中， R_1 為吡啶-3-基，其係經一個、兩個或三個選自鹵素、低級烷基、三氟甲基、低級烷氧基及羥基之基團任意取代。

9.如申請專利範圍第 8 項之至少一化學實體，其中， R_1 為吡啶-3-基，其係經一個、兩個或三個選自鹵素、低級烷基及三氟甲基之基團任意取代。

10.如申請專利範圍第 1 項之至少一化學實體，其中， R_1 選自 1H-苯并[d]咪唑-5-基、2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基、1H-1,3-苯并二唑-5-基、2H-1,3-苯并噁二唑-5-基、1-苯并呋喃-5-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-苯并噻唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、1H-吲唑-5-基、1H-吲哚-5-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基、喹唑啉-6-基、喹唑啉-7-基、喹啉-6-基、喹噁啉-6-基、2,3,3a,7a-四氫-1-苯并呋喃-5-基、5-側氧-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基、2-側氧-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基及 2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基，上述基團各自經一個、兩個或三個選自鹵素、低級烷基、低級烷氧基及環烷基之基團任意取代。

11.如申請專利範圍第 10 項之至少一化學實體，其中， R_1

選自 7-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基、8-氯喹啉-6-基、5-氯喹啉-7-基、8-氯喹啉-6-基、8-氯喹啉-6-基、喹啉-6-基、7-氯-1-甲基-1H-吲唑-5-基、1-環丙基-1H-吲唑-5-基、7-氯-1H-吲哚-5-基、1-環丙基-1H-吲哚-5-基、7-氯-2,3,3a,7a-四氫-1-苯并呋喃-5-基、7-氯-2,1,3-苯并呋二唑-5-基、2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基、2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基、4-氯-1,3-苯并呋唑-6-基、7-氯-2-環丙基-1,3-苯并呋唑-5-基、8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、5-側氧-4,5-二氫-1,2,4-呋二唑-3-基、7-氯-3-甲基-2-側氧-2,3-二氫苯并[d]呋唑-5-基、7-氯-2-側氧-2,3-二氫苯并[d]呋唑-5-基、7-氯-2-甲基-1,3-苯并呋唑-5-基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基、7-氯-1H-1,3-苯并二唑-5-基、7-氯-1,3-苯并噻唑-5-基、7-氯-1,3-苯并呋唑-5-基及 7-氯-1-苯并呋喃-5-基。

12.如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之至少一化學實體，其中， R_2 選自吡咯烷-1-基、吡咯烷-4-基、噻唑-2-基、1H-吡唑-3-基、[1,2,4]呋二唑-5-基、[1,2,4]呋二唑-3-基、4H-[1,2,4]呋二唑-5-酮-3-基、4H-[1,2,4]呋二唑-5-硫酮-3-基、[1,2,4]三唑-1-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-5-基、四唑-1-基、2,4-二氫-[1,2,4]三唑-3-酮-5-基、4H-[1,2,4]三唑-3-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、呋唑-2-基、吡啶-2-基、苯并呋唑-2-基、咪唑-1-基、哌啶-4-基、哌

吡啶-2-酮-4-基、吡唑-1-基、1,6-二氫嘧啶-5-基、2,3-二氫-1H-吡唑-4-基、2,3-二氫-1H-咪唑-1-基、4,5-二氫-1H-咪唑-2-基、2,5-二氫-1H-吡唑-1-基及 1H-咪唑-1-基，其係各自經任意取代。

13.如申請專利範圍第 12 項之至少一化學實體，其中， R_2 選自吡咯烷-1-基、吡咯烷-4-基、噻唑-2-基、1H-吡唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-5-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮-3-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮-3-基、[1,2,4]三唑-1-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-5-基、四唑-1-基、2,4-二氫-[1,2,4]三唑-3-酮-5-基、4H-[1,2,4]三唑-3-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、噁唑-2-基、吡啶-2-基、苯并噁唑-2-基、咪唑-1-基、哌啶-4-基、哌啶-2-酮-4-基、吡唑-1-基、1,6-二氫嘧啶-5-基、2,3-二氫-1H-吡唑-4-基、2,3-二氫-1H-咪唑-1-基、4,5-二氫-1H-咪唑-2-基、2,5-二氫-1H-吡唑-1-基及 1H-咪唑-1-基，其係各自經一個或兩個選自羧基、胺基羧基、經任意取代的胺基、側氧、低級烷基、三氟甲基、鹵素及雜環烷基之基團任意取代。

14.如申請專利範圍第 13 項之至少一化學實體，其中， R_2 選自經羧基任意取代的吡咯烷-1-基、經羧基任意取代的吡咯烷-4-基、噻唑-2-基、1H-吡唑-3-基、3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-5-基、[1,2,4]三唑-1-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、1-甲基-1H-

四唑-5-基、2,4-二氫-[1,2,4]三唑-3-酮-5-基、2-甲基-2H-四唑-5-基、3-三氟甲基-吡唑-1-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮-3-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮-3-基、4H-[1,2,4]三唑-3-基、4-甲基-1H-咪唑-2-基、4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基、噁唑-2-基、4-甲基-噁唑-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、四唑-1-基、苯并噁唑-2-基、咪唑-1-基、經羧基任意取代的哌啶-4-基、哌啶-2-酮-4-基、吡唑-1-基、2-側氧-2,3-二氫-1H-咪唑-4-基、6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基、1-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基、2-甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基、1,2-二甲基-3-側氧-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基、2-胺基-6-側氧-1,6-二氫嘧啶-5-基、2-側氧-2,3-二氫-1H-咪唑-1-基、3-甲基-2-側氧-2,3-二氫-1H-咪唑-1-基、5-(甲基胺甲醯基)吡啶-2-基、5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基、4,5-二氫-1H-咪唑-2-基、3-甲基-5-側氧-2,5-二氫-1H-吡唑-1-基、1H-咪唑-2-基及 4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基。

15.如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之至少一化學實體，其中， R_4 選自氫、甲基、氟、甲氧基、甲氧基甲基、羥基及胺基。

16.如申請專利範圍第 15 項之至少一化學實體，其中， R_4 為氫。

17.如申請專利範圍第 15 項之至少一化學實體，其中， R_4

為甲基。

18.如申請專利範圍第 15 項之至少一化學實體，其中， R_4 為氟。

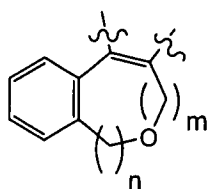
19.如申請專利範圍第 15 項之至少一化學實體，其中， R_4 為甲氧基甲基。

20.如申請專利範圍第 15 項之至少一化學實體，其中， R_4 為甲氧基。

21.如申請專利範圍第 15 項之至少一化學實體，其中， R_4 為羥基。

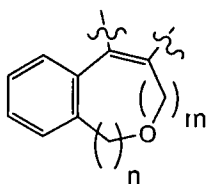
22.如申請專利範圍第 15 項之至少一化學實體，其中， R_4 為胺基。

23.如申請專利範圍第 1 項之至少一化學實體，其中， R_1 及 R_4 與插入原子一起形成下式之二環：



其中 m 為 0 且 n 為 1，且其中該環係經一個或兩個獨立選自氫、鹵素、經任意取代的低級烷基、經任意取代的低級烷氧基及經任意取代的低級環烷氧基之基團任意取代。

24.如申請專利範圍第 1 項之至少一化學實體，其中， R_1 及 R_4 與插入原子一起形成下式之二環：



其中 m 為 1 且 n 為 0，且其中該環係經一個或兩個獨立選自氫、鹵素、經任意取代的低級烷基、經任意取代的低級烷氧基及經任意取代的低級環烷氧基之基團任意取代。

25. 如申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項之至少一化學實體，其中， R_3 為氫。

26. 一種化學實體，選自：

4-(6-(3-氯-4-異丙氧基苯基)嘧啶-4-基)吡咯烷-2-羧酸，

4-(3,4-二氯苯基)-6-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)嘧啶，

4-(6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基)哌啶-2-羧酸，

(R)-1-(6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基)吡咯烷-2-羧酸，

(S)-1-(6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基)吡咯烷-2-羧酸，

1-(6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基)吡咯烷-3-羧酸，

2-(6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基)噁唑，

1-(6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基)哌啶-2-羧酸，

5-(6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基)吡咯烷-2-羧酸，

4-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四

唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(環丙基甲氧基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(環丙基甲氧基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(環丙氧基甲基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(環丙氧基甲基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(環丙基甲基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(環丙基甲基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(環丙基硫基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(環丙基硫基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(環丙基亞磺醯基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(環丙基亞磺醯基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氫

-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(環丙基磺醯基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(環丙基磺醯基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

{2-氯-4-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]苯基}(環丙基)甲醇，

3-{6-[3-氯-4-(1-環丙氧基乙基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3-氯-4-環丙基羰基苯基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(3-氯-4-環丙基羰基苯基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3-氯-4-環丙基苯基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(3-氯-4-環丙基苯基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[4-(氮雜環丙烷-1-基甲基)-3-氯苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[4-(氮雜環丙烷-1-基甲基)-3-氯苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

({2-氯-4-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]苯基}甲基)二甲基胺，

3-(6-{3-氯-4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-5-酮，

4-(7-氯-1-苯并呋喃-5-基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(7-氯-1-苯并呋喃-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-5-酮，

7-氯-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1,3-苯并噻唑，

3-[6-(7-氯-1,3-苯并噻唑-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-5-酮，

7-氯-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1,3-苯并噻唑，

3-[6-(7-氯-1,3-苯并噻唑-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-5-酮，

7-氯-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1H-1,3-苯并二唑，

3-[6-(7-氯-1H-1,3-苯并二唑-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-5-酮，

2-氯-N-环丙基-4-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]苯胺，

3-{6-[3-氯-4-(环丙基氨基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-5-酮，

2-氯-N-环丙基-N-甲基-4-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶

-4-基]苯胺，

3-(6-{3-氯-4-[環丙基(甲基)胺基]苯基}嘧啶-4-基)-4,5-二
氮-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(1-甲氧基環丙基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-
基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(1-甲氧基環丙基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氮
-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(2,3-二氮-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-6-(2H-1,2,3,4-
四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(2,3-二氮-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)嘧啶-4-
基]-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-5-酮，

7-氯-2-甲基-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1,3-
苯并噁唑，

3-[6-(7-氯-2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氮
-1,2,4-噁二唑-5-酮，

7-氯-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-2,3-二氮-1,3-
苯并噁唑-2-酮，

7-氯-5-[6-(5-側氧-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-4-
基]-2,3-二氮-1,3-苯并噁唑-2-酮，

7-氯-3-甲基-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-2,3-
二氮-1,3-苯并噁唑-2-酮，

7-氯-3-甲基-5-[6-(5-側氧-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧

啖-4-基]-2,3-二氮-1,3-苯并噁唑-2-酮，

7-氯-2-環丙基-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1,3-苯并噁唑，

3-[6-(7-氯-2-環丙基-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-{8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-(6-{8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}嘧啶-4-基)-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-氯-6-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1,3-苯并噁唑，

3-[6-(4-氯-1,3-苯并噁唑-6-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-5-酮，

6-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]喹啉，

3-[6-(喹啉-6-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-{吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-(6-{吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基}嘧啶-4-基)-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-5-酮，

1-環丙基-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1H-吡啶，

3-[6-(1-環丙基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氮-1,2,4-

喹二唑-5-酮，

1-環丙基-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1H-吡唑，

3-[6-(1-環丙基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-喹二唑-5-酮，

5-氯-7-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]喹啉，

3-[6-(8-氯喹啉-6-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-喹二唑-5-酮，

4-(2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-喹二唑-5-酮，

4-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-喹二唑-5-酮，

4-氯-6-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-2,1,3-苯并喹二唑，

3-[6-(7-氯-2,1,3-苯并喹二唑-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-喹二唑-5-酮，

4-(7-氯-2,3,3a,7a-四氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(7-氯-2,3,3a,7a-四氢-1-苯并呋喃-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-5-酮，

7-氯-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1H-吡唑，

3-[6-(7-氯-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-5-酮，

7-氯-1-甲基-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1H-吡唑，

3-[6-(7-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-5-酮，

8-氯-6-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]喹啉，

3-[6-(8-氯喹啉-6-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-5-酮，

8-氯-6-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]喹唑啉，

3-[6-(8-氯喹唑啉-6-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-5-酮，

5-氯-7-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]喹唑啉，

3-[6-(5-氯喹唑啉-7-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-5-酮，

5-氯-7-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]喹啉，

3-[6-(8-氯喹啉-6-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-5-酮，

7-氯-5-[6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-4-基]-1H-1,3-苯并

二唑，

3-[6-(7-氯-1H-1,3-苯并二唑-5-基)嘧啶-4-基]-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(1-甲基環丙基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(1-甲基環丙基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-{3-氯-4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基}-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-(6-{3-氯-4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基}嘧啶-4-基)-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(吡咯烷-3-基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(吡咯烷-3-基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氮

-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(1H-咪唑-2-基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(1H-咪唑-2-基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(1H-吡咯-2-基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(1H-吡咯-2-基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-[3-氯-4-(呋喃-2-基)苯基]-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-{6-[3-氯-4-(呋喃-2-基)苯基]嘧啶-4-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(4-第三丁基-3-氯苯基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(4-第三丁基-3-氯苯基)嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-5-甲基-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-5-氟-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-5-氟嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-5-甲氧基-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

5-{7-氯-8-環丙氧基-6H-異色烯并[4,3-d]嘧啶-4-基}-2H-1,2,3,4-四唑，

3-{7-氯-8-環丙氧基-6H-異色烯并[4,3-d]嘧啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-5-胺，

3-[5-胺基-6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-5-(甲氧基甲基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-5-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(3,4-二氯苯基)-5-甲基嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3,4-二氯苯基)-5-氟-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(3,4-二氯苯基)-5-氟嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

5-{7,8-二氯-6H-異色烯并[4,3-d]嘧啶-4-基}-2H-1,2,3,4-四唑，

3-{7,8-二氯-6H-異色烯并[4,3-d]嘧啶-4-基}-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3,4-二氯苯基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-5-胺，

3-[5-胺基-6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3,4-二氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶，

3-[6-(3,4-二氯苯基)-5-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-5-醇，

3-[6-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-5-羥基嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

4-(3,4-二氯苯基)-6-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)嘧啶-5-醇，及

3-[6-(3,4-二氯苯基)-5-羥基嘧啶-4-基]-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-5-酮，

及其醫藥上可接受之鹽及其前藥。

27.一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之至少一化學實體及至少一醫藥上可接受之賦形劑。

28.一種為需要治療之個體治療由犬尿胺酸-3-單氧化酶活性媒介病症或障礙之方法，該方法包括向個體投予治療有效量的申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之至少一化學實體。

29.如申請專利範圍第 28 項之方法，其中，至少一化學實體係與犬尿胺酸-3-單氧化酶結合。

30.如申請專利範圍第 29 項之方法，其中，上述病症或障礙涉及神經變性病理。

31.如申請專利範圍第 30 項之方法，其中，上述神經變性病理係選自亨汀頓舞蹈症、阿茲海默症、帕金森病、橄欖體腦橋小腦萎縮、非阿茲海默症癡呆、多發梗塞性癡呆、腦肌萎縮性側索硬化、腦缺血、腦缺氧、脊髓或頭部創傷及癲癇。

32.一種包裝醫藥組成物，包含申請專利範圍第 27 項之至少一醫藥組成物及使用該組成物對患有由犬尿胺酸-3-單氧化酶活性媒介病症或障礙的個體進行治療的說明書。

33.如申請專利範圍第 32 項之包裝醫藥組成物，其中，上述病症或障礙為亨汀頓舞蹈症。