



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I450895 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：101130166

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/14 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

(30)優先權：2011/08/25 美國

61/527,392

(71)申請人：默沙東公司(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：卡克斯 克里斯多福 D COX, CHRISTOPHER D. (US)；杜德金 瓦丁 DUDKIN, VADIM (RU)；柯恩 傑瑞菲 KERN, JEFFREY (US)；萊頓 馬克 E LAYTON, MARK E. (US)；雷伊姆 伊薩特 T RAHEEM, IZZAT T. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201030001A

TW 201127831A

US 2007/0155779A1

US 2010/0160280A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 163 頁

(54)名稱

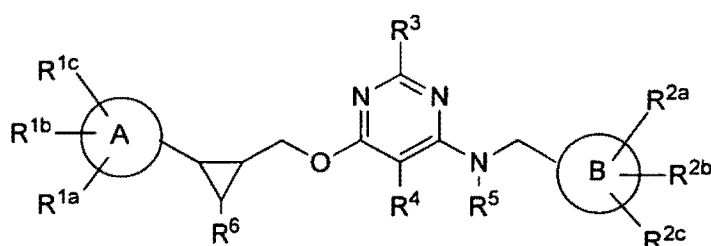
嘧啶 P D E 1 0 抑制劑

PYRIMIDINE PDE10 INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於嘧啶化合物，其可用作治療與磷酸二酯酶 10(PDE10)相關之中樞神經系統病症的治療劑。本發明亦係關於該等化合物之用途，其用於治療神經及精神病症，例如精神分裂症、精神病或亨廷頓氏病(Huntington's disease)，以及彼等與紋狀體功能不良或基底神經節功能障礙相關之病症。

The present invention is directed to pyrimidine compounds which are useful as therapeutic agents for the treatment of central nervous system disorders associated with phosphodiesterase 10 (PDE10). The present invention also relates to the use of such compounds for treating neurological and psychiatric disorders, such as schizophrenia, psychosis or Huntington's disease, and those associated with striatal hypofunction or basal ganglia dysfunction.



發明專利說明書

101年12月18日修正本

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101130166

※申請日：101.8.20

※IPC 分類：C07D401/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P>5/14 (2006.01)

A61P>5/18 (2006.01)

A61P>5/32 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

嘧啶PDE10抑制劑

PYRIMIDINE PDE10 INHIBITORS

二、中文發明摘要：

本發明係關於嘧啶化合物，其可用作治療與磷酸二酯酶10 (PDE10)相關之中樞神經系統病症的治療劑。本發明亦係關於該等化合物之用途，其用於治療神經及精神病症，例如精神分裂症、精神病或亨廷頓氏病(Huntington's disease)，以及彼等與紋狀體功能不良或基底神經節功能障礙相關之病症。

三、英文發明摘要：

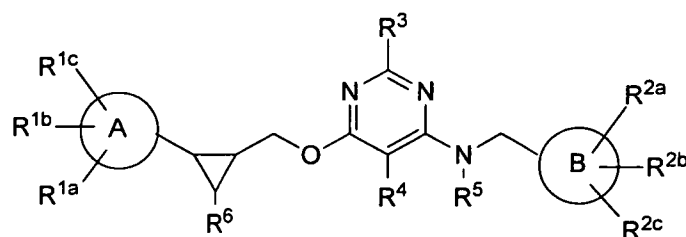
The present invention is directed to pyrimidine compounds which are useful as therapeutic agents for the treatment of central nervous system disorders associated with phosphodiesterase 10 (PDE10). The present invention also relates to the use of such compounds for treating neurological and psychiatric disorders, such as schizophrenia, psychosis or Huntington's disease, and those associated with striatal hypofunction or basal ganglia dysfunction.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明概言之係關於起磷酸二酯酶(PDE) 10酶之抑制劑作用之化合物、組合物及其治療用途。

【先前技術】

精神分裂症係侵襲腦之精神及運動功能之衰弱病症。其通常在個體二十歲早期至二十歲中期診斷出來，且症狀包括幻覺及妄想或另一極端為興趣缺失或社交退縮。在該範圍內，症狀指示認知障礙及失能。儘管抗精神治療有所改善，但當前療法(包括典型(氟哌啶醇(haloperidol))及非典型(氯氮平(clozapine)或奧氮平(olanzapine))抗精神藥)較不可接受且導致極高醫藥不順應性或停藥之比率。對療法不滿意係歸因於缺乏功效或不可耐受及不可接受之副作用。副作用與顯著代謝、錐體束外、催乳素及心臟不利事件相關。參見Lieberman等人，*N. Engl. J. Med.* (2005) 353:1209-1223。

儘管據信導致精神病及認知缺陷之精神分裂症的發病機制涉及多個途徑，但更關注與單磷酸環鳥苷(cGMP)含量相關之麩胺酸鹽/NMDA功能障礙及與單磷酸環腺苷(cAMP)相關之多巴胺能D2受體的作用。該等普遍存在之第二信使負責改變許多細胞內蛋白質之功能。據信環狀AMP可調控cAMP依賴性蛋白質激酶(PKA)之活性，其又可磷酸化及調控許多類型之蛋白質，包括離子通道、酶及轉錄因子。類似地，cGMP亦負責激酶及離子通道之下游調控。

一種影響環狀核苷酸(例如 cAMP 及 cGMP)之含量之途徑係改變或調控使該等酶降解之酶，稱作 3', 5'-環狀核苷酸特異性磷酸二酯酶(PDE)。PDE 超家族包括 21 種編碼 11 個 PDE 家族之基因。基於催化結構域同源性及受質特異性進一步細分該等家族且其包括 1) cAMP 特異性 PDE4A-D、7A 及 7B 及 8A 及 8B，2) cGMP 特異性 PDE 5A、6A-C 及 9A，及 3) 彼等雙重受質者，PDE 1A-C、2A、3A 及 3B、10A 及 11A。家族間之同源性在 20% 至 45% 範圍內表明，可針對該等亞型中之每一者研發選擇性抑制劑。

PDE10 之鑑別由三個小組獨立地報導且基於其胺基酸序列、功能特性及組織分佈區別於其他 PDE (Fujishige 等人，*J. Biol. Chem.* (1999) 274:18438-18445；Loughney 等人，*Gene* (1999) 234: 109-117；Soderling 等人，*PNAS, USA* (1999) 96: 7071-7076)。PDE10 亞型目前由唯一成員 PDE10A 組成，PDE10A 在 N 末端(三個變體)及 C 末端(兩個變體)處具有交替剪接變體，但不影響 N 末端中之 GAF 結構域或 C 末端中之催化位點。N 末端剪接變體 PDE10A1 及 PDE10A2 之不同之處在於 A2 變體在活化時具有 PKA 磷酸化位點，即因應於 cAMP 含量升高而 PKA 磷酸化，導致關於酶之定位之細胞內變化。PDE10A 相對於亦具有保守 GAF 結構域之其他 PDE 家族的獨特之處在於其配體係 cAMP，而對於其他 GAF-結構域 PDE 而言，配體係 cGMP (Kehler 等人，*Expert Opin. Ther. Patents* (2007) 17(2): 147-158)。PDE10A 在腦及睪丸中具有有限但高度表現。在腦且具體

而言紋狀體之神經元中高度表現(只有PDE10才如此)表明，其抑制劑可充分適於治療神經及精神病症及病況。

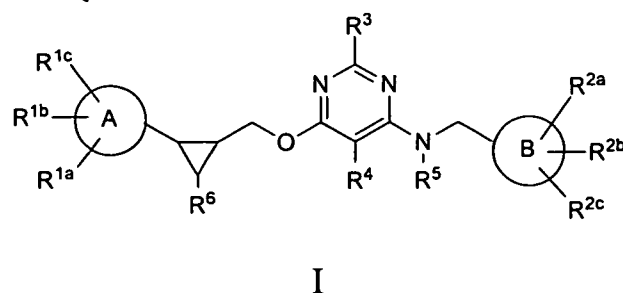
據信PDE10之抑制可用於治療精神分裂症及多種可受益於增加神經元內之cAMP及/或cGMP含量之病況或病症，包括多種神經病症、精神病症、焦慮症及/或運動障礙。因此，抑制PDE10且尤其PDE10A之試劑可合意地用作神經及精神病症之治療劑。

【發明內容】

本發明係關於嘧啶化合物，其可用作治療與磷酸二酯酶10 (PDE10)相關之中樞神經系統病症的治療劑。本發明亦係關於該等化合物之用途，其用於治療神經及精神病症，例如精神分裂症、精神病或亨廷頓氏病(Huntington's disease)，以及彼等與紋狀體功能不良或基底神經節功能障礙相關之病症。

【實施方式】

本發明係關於式I化合物：



其中：

A選自由以下組成之群：

- (1) 吡啶基，
- (2) 喹啉基，

- (3) 茶啖基，
- (4) 噻唑基，
- (5) 噻嗪基，
- (6) 噁唑基，及
- (7) 吡唑基，
- (8) 二氫吡咯并吡唑基，
- (9) 二氫環戊烷并吡啶基，
- (10) 咪唑并噻嗪基，及
- (11) 吡唑并嘧啶基；

B選自由以下組成之群：

- (1) 噻唑基，
- (2) 吡唑基，
- (3) 噻二唑基，
- (4) 異噁唑基，
- (5) 異噻唑基，
- (6) 吡啶基，及
- (7) 嘧啶基；

R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地選自由以下組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) 羥基，
- (4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ 烷基，其中 m 係 0 或 1， n 係 0 或 1 (其中若 m 係 0 或 n 係 0，則有鍵結存在) 且其中烷基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ 環烷基，其中環烷基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 烯基，其中烯基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(7) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 炔基，其中炔基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(8) $-(C=O)_m-O_n$ -苯基或 $-(C=O)_m-O_n$ -萘基，其中苯基或萘基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(9) $-(C=O)_m-O_n$ -雜芳基，其中雜芳基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$ ，

(11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$ ，

(12) $-S(O)_q-R^{12}$ ，其中 q 係0、1或2且其中 R^{12} 選自 R^{10} 及 R^{11} 之定義，

(13) $-CO_2H$ ，

(14) $-CN$ ，及

(15) $-NO_2$ ；

R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 獨立地選自由以下組成之群：

(1) 氫，

(2) 鹵素，

(3) 羥基，

(4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ 烷基，其中烷基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ 環烷基，其中環烷基未經取代或經

一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 烯基，其中烯基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(7) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 炔基，其中炔基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(8) $-(C=O)_m-O_n$ -苯基或 $-(C=O)_m-O_n$ -萘基，其中苯基或萘基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(9) $-(C=O)_m-O_n$ -雜環基，其中雜環基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$ ，

(11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$ ，

(12) $-S(O)_q-R^{12}$ ，

(13) $-CO_2H$ ，

(14) $-CN$ ，及

(15) $-NO_2$ ；

R^3 選自由以下組成之群：

(1) CH_3 ，

(2) CF_3 ，

(3) CH_2F ，

(4) CH_2CH_3 ，

(5) 環丙基，

(6) 氰基，

(7) 氫，

(8) NH_2 ，

- (9) $C(O)OR^5$,
- (10) $-O-C_{1-6}$ 烷基 ,
- (11) $-(CO)NH_2$,
- (12) C_{1-6} 烷基 OH ,
- (13) $C(O) C_{1-6}$ 烷基 , 及
- (14) 鹵素 ;

R^4 選自由以下組成之群 :

- (1) 氫 ,
- (2) 鹵基 ,
- (3) $-C_{1-6}$ 烷基 , 及
- (4) 氰基 ,

R^5 選自由以下組成之群 :

- (1) 氫 , 及
- (2) C_{1-6} 烷基 ;

R^6 選自由以下組成之群 :

- (1) 氫 ,
- (2) C_{1-6} 烷基 , 及
- (3) OC_{1-6} 烷基 ;

R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自由以下組成之群 :

- (a) 氫 ,
- (b) C_{1-6} 烷基 , 其未經取代或經 R^{14} 取代 ,
- (c) C_{3-6} 烯基 , 其未經取代或經 R^{14} 取代 ,
- (d) C_{3-6} 炔基 , 其未經取代或經 R^{14} 取代 ,
- (e) C_{3-6} 環烷基 , 其未經取代或經 R^{14} 取代 ,

(f) C_{1-6} 烷氧基，其未經取代或經 R^{14} 取代，

(g) 苯基，其未經取代或經 R^{14} 取代，及

(h) 雜芳基，其未經取代或經 R^{14} 取代，

R^{13} 選自由以下組成之群：

(1) 鹵素，

(2) 羥基，

(3) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ 烷基，其中烷基未經取代或經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代，

(4) $-O_n-(C_{1-3})$ 全氟烷基，

(5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ 環烷基，其中環烷基未經取代或經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代，

(6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 烯基，其中烯基未經取代或經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代，

(7) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 炔基，其中炔基未經取代或經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代，

(8) $-(C=O)_m-O_n$ -苯基或 $-(C=O)_m-O_n$ -萘基，其中苯基或萘基未經取代或經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代，

(9) $-(C=O)_m-O_n$ -雜芳基，其中雜芳基未經取代或經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代，

(10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$ ，

(11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$ ，

(12) $-S(O)_q-R^{12}$ ，

(13) $-CO_2H$ ，

(14) $-CN$ ，及

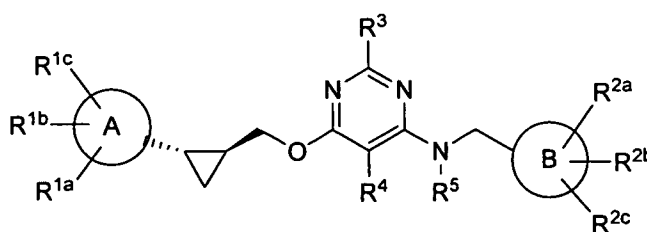
(15) $-\text{NO}_2$;

R^{14} 選自由以下組成之群：

- (1) 羥基，
- (2) 鹵素，
- (3) C_{1-6} 烷基，
- (4) $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基，
- (5) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (6) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (7) $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (8) 苯基，
- (9) 雜芳基，
- (10) $-\text{CO}_2\text{H}$ ，及
- (11) $-\text{CN}$ ；

或其醫藥上可接受之鹽。

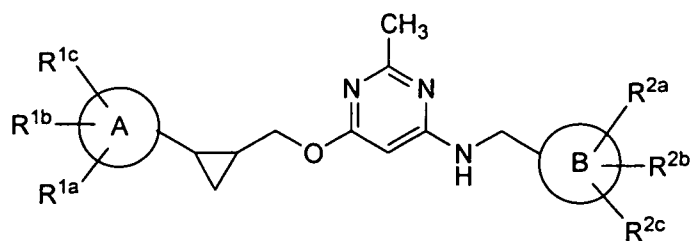
本發明之實施例包括式 Ia 化合物：



Ia

其中 A、B、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如本文中定義；或其醫藥上可接受之鹽。

本發明之實施例包括式 Ib 化合物：



Ib

其中 A、B、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{2a}、R^{2b}及 R^{2c}係如本文中定義；或其醫藥上可接受之鹽。

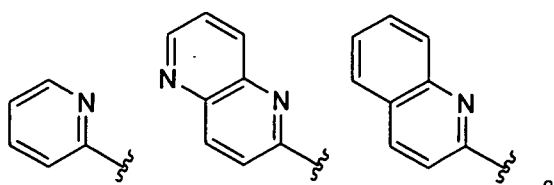
本發明之實施例包括其中 A選自由以下組成之群之化合物：

- (1) 吡啶基，
- (2) 喹啉基，
- (3) 萘啶基，
- (4) 噻唑基，
- (5) 噻吩基，
- (6) 噁唑基，及
- (7) 吡唑基。

本發明之實施例包括其中 A選自由以下組成之群之化合物：

- (1) 吡啶基，
- (2) 喹啉基，及
- (3) 萘啶基。

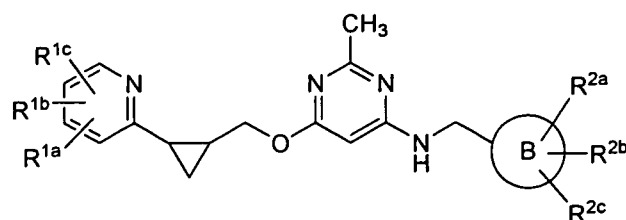
本發明之實施例包括其中 A選自由以下組成之群之化合物：



本發明之實施例包括其中A係吡啶基之化合物。本發明之實施例包括其中A係喹啉基之化合物。本發明之實施例包括其中A係茶啖基之化合物。

本發明之實施例包括其中連接基團A與-CH₂O-基團之環丙基以(S,S)立體化學定向取代之化合物。

本發明之實施例包括式Ic化合物：



Ic

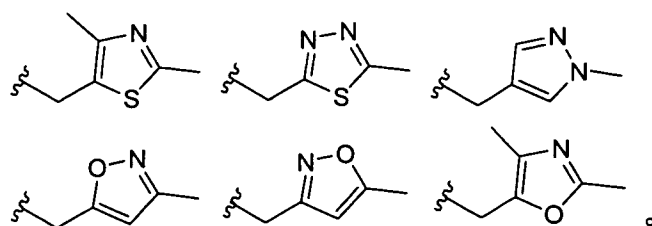
其中B、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}係如本文中定義；或其醫藥上可接受之鹽。

本發明之實施例包括其中B選自由以下組成之群之化合物：

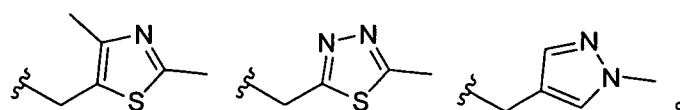
- (1) 噻唑基，
- (2) 吡唑基，及
- (3) 噻二唑基。

本發明之實施例包括其中B係噻唑基之化合物。本發明之實施例包括其中B係吡唑基之化合物。本發明之實施例包括其中B係噻二唑基之化合物。

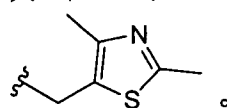
本發明之實施例包括其中B選自由以下組成之群之化合物：



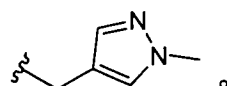
本發明之實施例包括其中B選自由以下組成之群之化合物：



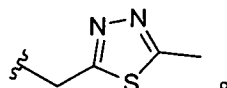
本發明之實施例包括其中B係以下之化合物：



本發明之實施例包括其中B係以下之化合物：



本發明之實施例包括其中B係以下之化合物：



本發明之實施例包括其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 選自由以下組成之群之化合物：

- (1) C_{1-6} 烷基，其未經取代或經鹵素或羥基取代，
- (2) $-O-C_{1-6}$ 烷基，其未經取代或經鹵素或羥基取代，
- (3) 苯基，其未經取代或經以下基團取代：鹵素、羥基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、或 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 C_{1-6} 烷基，其未經取代或經氟取代，
- (4) 雜芳基，其未經取代或經以下基團取代：鹵素、羥基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、或 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$

烷基)、-O-C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基，其未經取代或經氟取代，

(5) -O-苯基，其未經取代或經以下基團取代：鹵素、羥基、-NH₂、-NH-C₁₋₆烷基、或-N(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-O-C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基，其未經取代或經氟取代，及

(6) -O-雜芳基，其未經取代或經以下基團取代：鹵素、羥基、-NH₂、-NH-C₁₋₆烷基、或-N(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-O-C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基，其未經取代或經氟取代。

本發明之實施例包括其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}選自由以下組成之群之化合物：

- (1) 氫，
- (2) 氯，
- (3) 氟，
- (4) 溴，
- (5) 甲基，
- (6) 甲氧基，
- (7) (甲基)環丙基-
- (8) 環丙基，
- (9) (甲氧基)苯基-，及
- (10) (甲基)苯基-。

本發明之實施例包括其中R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}獨立地選自由以下組成之群之化合物：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) 羥基，
- (4) C_{1-6} 烷基，其未經取代或經鹵素、羥基或苯基或萘基取代，
- (5) $-O-C_{1-6}$ 烷基，其未經取代或經鹵素、羥基或苯基取代，
- (6) 雜環基，其中雜環基選自咪唑基、異噻唑基、噁唑基、嗎啉基、吡唑基、吡啶基、四唑基及噻唑基，其未經取代或經鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代，及
- (7) 苯基，其未經取代或經鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代。

本發明之實施例包括其中 R^{2c} 係氫且 R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地選自由以下組成之群之化合物：

- (1) 氫，
- (2) 氟，
- (3) 氯，
- (4) 溴，
- (5) 甲基，
- (6) 環丙基；
- (7) 異丙氧基，
- (8) 甲氧基，及
- (9) 第三丁氧基。

本發明之實施例包括其中 R^{2c} 係氫且 R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地選自由以下組成之群之化合物：

- (1) 氫，
- (2) 甲基，及
- (3) 環丙基。

本發明之實施例包括其中 R^{2c} 係氫、 R^{2b} 係氫或甲基且 R^{2a} 係甲基或環丙基之化合物。

本發明之實施例包括其中 R^3 選自由 CH_3 、 CF_3 及 CH_2F 組成之群之化合物。

本發明之實施例包括其中 R^3 係 CH_3 之化合物。

本發明之實施例包括其中 R^4 選自由氫及氟組成之群之化合物。本發明之實施例包括其中 R^4 係氫之化合物。

本發明之實施例包括其中 R^5 選自由氫及甲基組成之群之化合物。本發明之實施例包括其中 R^5 係氫之化合物。

本發明之具體實施例包括選自由本文實例之標題化合物及其醫藥上可接受之鹽及其個別對映異構體及非對映異構體組成之群的化合物。

如彼等熟習此項技術者所瞭解，本文所用鹵素或鹵基意欲包括氟、氯、溴及碘。類似地，「烷基」以及具有前綴「alk」之其他基團(例如烷氧基、烷醯基)意指可為直鏈或具支鏈或其組合之碳鏈。如 C_{1-6} 烷基中之 C_{1-6} 經定義以鑒定直鏈或支鏈佈置中具有1、2、3、4、5或6個碳之基團，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基及諸如此類。「伸烷基」意

指在兩個末端處基團經取代之碳原子之直鏈或支鏈，例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。「烯基」意指碳鏈，其含有至少一個碳-碳雙鍵且可為直鏈或具支鏈或其組合以使 C_{2-6} 烯基經定義以鑒定具有 2、3、4、5 或 6 個碳之基團，其納入至少一個雙鍵，其可呈 E- 或 Z- 佈置，包括乙烯基、烯丙基、異丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基及諸如此類。「炔基」意指碳鏈，其含有至少一個碳-碳三鍵，且其可為直鏈或具支鏈或其組合，例如乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基及諸如此類。「環烷基」意指單環、二環或三環狀結構，其視情況與直鏈或具支鏈結構組合，具有指定碳原子數，例如環丙基、環戊基、環庚基、金剛烷基、環十二烷基甲基、2-乙基-1-二環[4.4.0]癸基及諸如此類。「烷氧基」意指具有指定碳原子數之直鏈或支鏈之烷氧基。 C_{1-6} 烷氧基包括(例如)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及諸如此類。本文所用術語「雜環基」包括不飽和雜環部分(其包含其中至少一個環含有選自 N、O 及 S 之雜原子且每一環含有 5 或 6 個原子之單環或二環芳香族環(即「雜芳基」))及飽和雜環部分(其包含其中至少一個環含有選自 N、O 及 S 之雜原子且每一環含有 3、5 或 6 個原子之單環或二環飽和環)。「雜芳基」之實例包括苯并咪唑基、苯并咪唑酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并氧氮呋、苯并噁唑基、呋唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、咪唑并(2,3-b)

吡啶基、咪唑基、二氫吲哚基(indolyl)、吲哚基、二氫吲哚基(dihydroindolyl)、吲哚拉嗪基(indolazyl)、吲唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、萘并吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、異噁唑啉、氧雜丁環基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、吡啶并吡啶基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氫喹啉基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基及其N氧化物。飽和雜環部分之實例包括氮雜環丁基、1,4-二氧雜環己基、六氫氮呋基、哌嗪基、六氫吡啶基、吡啶-2-酮基、吡咯啶基、嗎啉基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、及四氫噻吩基及其N氧化物。

指明經取代基取代之基團可經多個數量之該等取代基取代。指明獨立地經取代基取代之基團可獨立地經多個數量之該等取代基取代。術語「經取代」意指指明基團上之一或多個氫原子由選自指定基團之基團取代，條件係不超過在現有情形下該指明基團之正常化合價且該取代產生穩定化合物。取代基及/或變量之組合僅在該等組合產生穩定化合物時才容許存在。在提及「穩定化合物」或「穩定結構」時意指堅固到足以經受自反應混合物至有用純度之分離並經受調配成有效治療劑的化合物。

本發明化合物可含有一或多個立體中心並因此可以外消旋物、外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構體混合物及個別非對映異構體形式存在。端視分子上各取代基

之性質而定，可存在其他不對稱中心。每一此不對稱中心可獨立地產生兩種光學異構體且混合物中及呈純或部分純化化合物形式之所有可能的光學異構體及非對映異構體均意欲包括於本發明範圍內。本說明書中闡述之未指定特定立體化學之化合物之任何式子、結構或名稱皆欲涵蓋上述任何及所有現存異構體及以任何比例之其混合物。在指定立體化學時，本發明欲涵蓋呈純形式或作為與其他異構體以任何比例之混合物的部分的特定異構體。

該等非對映異構體之獨立合成或其層析分離可如業內已知藉由適當地改良本文所揭示方法來達成。其絕對立體化學可藉由結晶產物或結晶中間體(若需要，則其可用含有習知絕對構型之不對稱中心之試劑衍生而來)之x-射線晶體學分析來確定。若需要，可分離化合物之外消旋混合物以使個別對映異構體得以分離。該分離可藉由業內熟知方法實施，例如使化合物之外消旋混合物與對映體純化合物偶合以形成非對映異構體混合物，之後藉由標準方法(例如分段結晶法或層析法)分離個別非對映異構體。偶合反應經常係使用對映體純的酸或鹼形成鹽。隨後可藉由解離所添加對掌性殘基將非對映異構體衍生物轉化成純對映異構體。化合物之外消旋混合物亦可藉由層析法利用對掌性固定相直接分開，該等方法為業內熟知。或者，化合物之任何對映異構體均可藉由立體選擇性合成法使用已知構型的光學純起始材料或試劑藉由業內熟知方法獲得。實例2-29之化合物之小分子X射線晶體結構指示環丙基環之1位及2

位處之絕對立體化學標識係(S,S)。基於實例2-29之化合物的此結構確定指派實例中之所有或其他化合物之絕對立體化學標識。

本發明亦包括式I化合物之所有醫藥上可接受之同位素變化形式，其中一或多個原子由具有相同原子數但具有與在自然界中通常發現之原子量或質量數不同之原子量或質量數的原子代替。適合納入本發明化合物中之同位素實例包括：氫之同位素(例如 ^2H 及 ^3H)、碳之同位素(例如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C)、氮之同位素(例如 ^{13}N 及 ^{15}N)、氧之同位素(例如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O)、磷之同位素(例如 ^{32}P)、硫之同位素(例如 ^{35}S)、氟之同位素(例如 ^{18}F)、碘之同位素(例如 ^{123}I 及 ^{125}I)及氯之同位素(例如 ^{36}Cl)。某些同位素標記之式I化合物(例如，彼等納入放射性同位素者)可用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)因易於納入且容易檢測而尤其可用於此目的。用較重同位素(例如氘，即 ^2H)進行取代可因具有更強之代謝穩定性而提供某些治療優勢，例如，活體內半衰期增加或劑量需求量減少，且因此在某些情形下較佳。用正電子發射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)進行取代可在正電子發射斷層掃描(PET)研究中用於檢測受質受體佔據情況。同位素標記之式I化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者已知之習知技術來製備或可藉由與彼等闡述於隨附實例中者相類似之方法使用適當同位素標記試劑代替先前所用非標記試劑來製備。

應瞭解，如本文所用，當提及本發明化合物時亦欲包括醫藥上可接受之鹽以及在其用作游離化合物之前體或在其他合成作業中時醫藥上不可接受之鹽。本發明化合物可以醫藥上可接受之鹽形式投與。術語「醫藥上可接受之鹽」係指自醫藥上可接受之無毒鹼或酸製備之鹽。在本發明化合物係酸性時，其相應鹽可方便地自醫藥上可接受之無毒鹼(包括無機鹼及有機鹼)製得。衍生自該等無機鹼之鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、亞銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、二價錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及諸如此類。特定實施例包括銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。呈固體形式之鹽可以一種以上晶體結構存在，且亦可呈水合物形式。衍生自醫藥上可接受之有機無毒鹼的鹽包括以下之鹽：一級、二級以及三級胺、經取代胺(包括天然經取代胺)、環胺以及鹼性離子交換樹脂，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基-嗎啉、N-乙基六氫吡啶、還原葡糖胺、葡糖胺、組胺酸、哈胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡糖胺、嗎啉、哌嗪、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌吟、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺丁三醇及諸如此類。當本發明化合物係鹼性時，鹽可自醫藥上可接受之無毒酸(包括無機及有機酸)來製備。此等酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺

酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、苯乙醇酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、巴莫酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸及諸如此類。特定實施例包括檸檬酸、氫溴酸、鹽酸、馬來酸、磷酸、硫酸、富馬酸及酒石酸。應瞭解，如本文所用，在提及本發明化合物時欲亦包括醫藥上可接受之鹽。

實例及本文中揭示之具體化合物例示本發明。標題化合物可用於治療患者(例如有此抑制需要之哺乳動物)中與PDE10功能障礙相關之神經或精神病症的方法中，該方法包含投與有效量之該化合物。除靈長類動物(尤其人類)外，多種其他哺乳動物亦可根據本發明方法進行治療。標題化合物可用於抑制患者(例如有此抑制需要之哺乳動物)中PDE10活性之方法中，該方法包含投與有效量之該化合物。標題化合物亦可用於治療有需要之哺乳動物患者之與紋狀體功能不良或基底神經節功能障礙相關之神經或精神病症。除靈長類動物(尤其人類)外，多種其他哺乳動物亦可根據本發明方法進行治療。

本發明係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於醫藥中。本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造為有需要之哺乳動物患者治療與PDE10功能障礙相關之神經或精神病症的藥劑。本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造為有需要之哺乳動物患者治療與紋狀體功能不良或基底神經節功能障礙相關之神經或精神病症的藥

劑。

疾病狀態之「治療」(「treating」或「treatment of」)包括：1)預防疾病狀態，即在可暴露於或易患疾病狀態但尚未經歷或展現疾病狀態之症狀之個體中使疾病狀態之臨床症狀不發展；2)抑制疾病狀態，即阻止疾病狀態或其臨床症狀發展；3)或減輕疾病狀態，即引起疾病狀態或其臨床症狀暫時或永久消退。

本發明方法中治療之個體通常係需要療法之雄性或雌性哺乳動物，尤其人類。術語「治療有效量」意指會使組織、系統、動物或人類產生研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師尋求的生物或藥物反應之標題化合物之量。應認識到，彼等熟習此項技術者可藉由用有效量之本發明化合物治療目前受神經及精神病症折磨之患者或藉由預防性治療受該等病症折磨之患者來影響該等病症。本文所用術語「治療」(「treatment」及「treating」)係指可減緩、中斷、阻止、控制或停止本文所述神經及精神病症進展之所有過程，但其未必表示所有病症症狀全部消除，以及用以延遲特定而言易患該疾病或病症之患者之所述病況之進展或減輕該病況之風險之預防性療法。

申請者提出PDE10之抑制劑(具體而言PDE10A之抑制劑)可為彼等患有精神及認知障礙之個體提供治療益處。PDE10A於紋狀體之中等棘狀突出神經元(其形成基底神經節內大腦皮質及多巴胺能輸入之原則位點)中之獨特及排他性分佈表明，可能且期望鑑別PDE10之抑制劑以改善或

消除此位點內之不期望細胞信號傳導。不希望受限於任何理論，申請者相信，紋狀體中 PDE10A 之抑制可使 cAMP/cGMP 信號傳導及紋狀體輸出增加，其具有恢復在諸如精神分裂症等認知疾病中受損之行為抑制之潛能。麩胺酸能及多巴胺能輸入之調控及整合可增強認知行為，同時抑制或減少不期望行為。因此，在一個實施例中，本發明化合物提供治療或改善紋狀體功能不良係突出特徵之疾病或病況或基底神經節功能障礙起作用者(例如帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷頓氏病、精神分裂症、強迫症、成癮及精神病)的方法。本文所述抑制劑可具有合意且有用效應之其他病況包括彼等需要降低活性及對心理動作刺激劑降低反應者或其中可期望降低條件避免反應者，此經常預測臨床抗精神活性。

本文所用術語「選擇性 PDE10 抑制劑」係指有效抑制 PDE10 家族之酶至比 PDE 1-9 或 PDE11 家族之酶大之程度的有機分子。在一個實施例中，選擇性 PDE10 抑制劑係抑制 PDE10 之 K_i 小於或約為作為另一 PDE 酶之抑制劑之物質之十分之一的有機分子。換言之，於任何另一 PDE 酶所需之濃度之約十分之一或比其小的濃度下，有機分子抑制 PDE10 活性至相同程度。較佳地，選擇性 PDE10 抑制劑係抑制 PDE10 之 K_i 小於或約為作為另一 PDE 酶之抑制劑之物質的百分之一的有機分子。換言之，於任何另一 PDE 酶所需之濃度之約百分之一或比其小的濃度下，有機分子抑制 PDE10 活性至相同程度。可藉由(例如)比較有機分子抑制

PDE10活性之能力與其抑制其他PDE家族之PDE酶之能力來鑒定「選擇性PDE10抑制劑」。舉例而言，可分析有機分子抑制PDE10活性、以及PDE1A、PDE1B、PDE1C、PDE2A、PDE3A、PDE3B、PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D、PDE5A、PDE6A、PDE6B、PDE6C、PDE7A、PDE7B、PDE8A、PDE8B、PDE9A及/或PDE11A之能力。

包括PDE10之磷酸二酯酶參與多種生物功能。此表明該等酶在人類或其他物種之各種疾病過程中之潛在作用。本發明化合物可用於治療多種神經及精神病症。

在一具體實施例中，本發明化合物提供治療精神分裂症或精神病之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本發明化合物。精神障礙之診斷及統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)，2000, American Psychiatric Association, Washington DC)提供診斷工具，其包括偏執型、錯亂型、緊張型或未分化型精神分裂症及物質誘發之精神病症。本文所用術語「精神分裂症或精神病」包括如DSM-IV-TR中所述該等精神障礙之診斷及分類且該術語意欲包括其他來源中所述之類似病症。本文涵蓋之病症及病況包括(但不限於)諸如以下等病況或疾病：精神分裂症或精神病，包括精神分裂症(偏執型、錯亂型、緊張型、未分化型或殘餘型)、精神分裂症樣精神障礙、分裂情感障礙(例如，妄想型或抑鬱型)、妄想症、精神病症、短時精神病症、共有精神病症、由一般醫學病況引起之精神病症及物質誘發或藥物誘發之精神病

症(例如，由酒精、安非他命(amphetamine)、大麻、可卡因、迷幻劑、吸入劑、類鴉片(opioids)、天使塵(phencyclidine)、氯胺酮(ketamine)及其他分離性麻醉藥及其他精神刺激劑誘發之精神病)、精神病精神病症、與情感障礙相關之精神病、短時反應性精神病、分裂情感精神病、「精神分裂症譜系」病症(例如類分裂型或精神分裂型人格障礙、偏執型人格障礙、類分裂型人格障礙、與精神病相關之疾病(例如嚴重抑鬱、躁狂抑鬱(雙相情感)障礙、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及創傷後應激症候群)，包括精神分裂症及其他精神病之陽性及陰性症狀。

在另一具體實施例中，本發明化合物提供治療認知障礙之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本發明化合物。DSM-IV-TR亦提供包括認知障礙之診斷工具，該等認知障礙包括癡呆症、譫妄症、健忘症及年齡相關性認知衰退。本文所用術語「認知障礙」包括如DSM-IV-TR中所述該等病症之診斷及分類且該術語意欲包括其他來源中所述之類似病症。本文涵蓋之病症及病況包括(但不限於)包含作為症狀之注意力及/或認知缺陷的病症，例如癡呆症(與阿茲海默氏病、局部缺血、多梗塞性癡呆症、創傷、顱內腫瘤、腦創傷、血管問題或中風、酒精性癡呆症或其他藥物有關之癡呆症、AIDS、HIV疾病、帕金森氏病、亨廷頓氏病、皮克氏病(Pick's disease)、克-雅二氏病(Creutzfeldt Jacob disease)、圍產期低氧症、其他一般醫藥病況或物質濫用相關)、阿茲海默氏病、多梗塞性癡癡呆症、AIDS相

關性癡呆症及額顳骨癡呆症、譫妄症、健忘症或年齡相關性認知衰退。

在另一具體實施例中，本發明化合物提供治療焦慮症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本發明化合物。DSM-IV-TR亦提供診斷工具，其包括呈廣泛性焦慮症形式之焦慮症、強迫症及驚恐發作。本文所用術語「焦慮症」包括如DSM-IV-TR中所述該等精神障礙之診斷及分類且該術語意欲包括其他來源中所述之類似病症。本文涵蓋之病症及病況包括(但不限於)焦慮症，例如急性應激障礙、陌生環境恐懼、廣泛性焦慮症、強迫症、驚恐發作、恐慌症、創傷後應激障礙、分離焦慮症、社交恐懼症、特定恐懼症、物質誘發之焦慮症及因一般醫學病況引起之焦慮症。

在另一具體實施例中，本發明化合物提供治療物質相關性病症及成癮行為之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本發明化合物。DSM-IV-TR亦提供診斷工具，其包括持續性癡呆症、持續性健忘症、由物質濫用誘發之精神病症或焦慮症、以及物質濫用之耐受、依賴或戒斷。本文所用術語「物質相關性病症及成癮行為」包括如DSM-IV-TR中所述該等精神障礙之診斷及分類且該術語意欲包括其他來源中所述之類似病症。本文涵蓋之病症及病況包括(但不限於)物質相關性病症及成癮行為、例如物質誘發之譫妄症、持續性癡呆症、持續性健忘症、精神病症或焦慮症、藥物成癮、物質(包括酒精、安非他命、大麻、可卡

因、迷幻劑、吸入劑、尼古丁、類鴉片、天使塵、鎮靜劑、安眠藥或抗焦慮劑)之耐受及依賴或戒斷。

在另一具體實施例中，本發明化合物提供治療肥胖症或與過量食物攝取相關之進食障礙及與其相關之併發症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本發明化合物。目前，肥胖症作為一般醫學病況包括於 International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)(1992 World Health Organization)之第10版中。DSM-IV-TR亦提供診斷工具，其包括在影響醫學病況之心理因素存在下之肥胖症。本文所用術語「肥胖症或與過量食物攝取相關之進食障礙」包括ICD-10及DSM-IV-TR中所述該等醫學病況及病症之診斷及分類且該術語意欲包括其他來源中所述之類似病症。本文涵蓋之病症及病況包括(但不限於)肥胖症、神經性貪食及強迫進食障礙。

在另一具體實施例中，本發明化合物提供治療心境及抑鬱病症之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本發明化合物。本文所用術語「心境及抑鬱病症」包括如DSM-IV-TR中所述該等醫學病況及病症之診斷及分類且該術語意欲包括其他來源中所述之類似病症。本文涵蓋之病症及病況包括(但不限於)雙相情感障礙、心境障礙，包括抑鬱症、輕度、中度或重度型嚴重抑鬱發作、躁狂或混合型心境發作、輕度躁狂心境發作、非典型特徵型抑鬱發作、憂鬱特徵型抑鬱發作、緊張性特徵型抑鬱發作、產後發作型心境發作、中風後抑鬱；嚴重抑鬱症、情緒惡劣性

障礙、輕度抑鬱症、經前不安症、精神分裂症之精神病後抑鬱症、嚴重抑鬱症疊加精神病症(例如妄想症或精神分裂症)、雙相情感障礙(例如雙相I型情感障礙、雙相II型情感障礙、循環性情感障礙)、抑鬱症(包括單向抑鬱症、季節性抑鬱症及產後抑鬱症)、經前症候群(PMS)及經前不安症(PDD)、由一般醫學病況引起之心境障礙及物質誘發之心境障礙。

在另一具體實施例中，本發明化合物提供治療疼痛之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本發明化合物。特定疼痛實施例係骨及關節疼痛(骨關節炎)、反覆性運動疼痛、牙痛、癌症疼痛、肌筋膜疼痛(肌肉損傷、纖維肌肉疼痛)、手術期間疼痛(普通外科手術、婦科)、慢性疼痛及神經性疼痛。

在其他具體實施例中，本發明化合物提供治療其他類型之認知、學習及精神相關性障礙之方法，該等病症包括(但不限於)學習障礙(例如閱讀障礙、數學障礙或寫作表達障礙)、注意力缺陷/過動症、年齡相關性認知衰退、廣泛性發育障礙(包括孤獨症)、注意力病症(例如注意力缺陷過動症(ADHD)及行為失調症)；NMDA受體相關性病症，例如孤獨症、抑鬱症、良性健忘、兒童學習障礙及閉合性頭部損傷；神經退化性病症或病況，例如與腦創傷、中風、腦梗塞、癲癇發作、神經毒素中毒或低血糖症誘發之神經退化相關之神經退化；多系統萎縮症；運動障礙，例如運動不能及運動不能-剛性症候群(包括帕金森氏病、藥物誘

發之帕金森氏症(parkinsonism)、腦炎後帕金森氏症、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、皮質基底核退化症、帕金森氏症-ALS癡呆症複合症及基底神經節鈣化)、醫藥誘發之帕金森氏症(例如精神安定劑誘發之帕金森氏症、精神安定劑惡性症候群、精神安定劑誘發之急性張力障礙、精神安定劑誘發之急性靜坐不能、精神安定劑誘發之遲發性運動障礙及醫藥誘發之體位震顫)、亨廷頓氏病、與多巴胺(dopamine)激動劑療法相關之運動障礙、吉累斯德拉圖雷特症候群(Gilles de la Tourette's syndrome)、癲癇、肌肉痙攣及與肌痙攣狀態或弱化相關之病症，包括震顫；運動障礙，包括震顫(例如休息性震顫、體位震顫、意向性震顫及特發性震顫)、腿不甯症候群、舞蹈症(例如西登哈姆氏舞蹈症(Sydenham's chorea)、亨廷頓氏病、良性遺傳性舞蹈症、神經棘紅細胞增多症、症狀性舞蹈症、藥物誘發之舞蹈症及偏身抽搐)、肌陣攣(包括全身性肌陣攣及局灶性肌陣攣)、抽搐(包括簡單型抽搐、複雜型抽搐及全身性抽搐)、張力障礙(包括全身性、特發性、藥物誘發、全身性、陣發性及局灶性(例如眼瞼痙攣、口顎肌、痙攣、痙攣性斜頸、軸張力障礙、偏癱及張力障礙性書寫痙攣))；尿失禁；神經元損傷(包括眼睛損傷、視網膜病或眼之黃斑變性、耳鳴、聽力損傷及喪失及腦水腫)；嘔吐；及睡眠障礙，包括失眠及嗜睡症。在上述病症中，以下病症之治療尤為重要：精神分裂症、雙相情感障礙、抑鬱症(包括單向抑鬱症、季節性抑鬱症及產後抑鬱症)、經前症

候群(PMS)及經前不安症(PDD)、學習障礙、廣泛性發育障礙(包括孤獨症)、注意力病症(包括注意力缺陷/過動症)、孤獨症、抽搐病症(包括妥瑞氏病症(Tourette's disorder))、焦慮症(包括恐怖症及創傷後抽搐應激障礙)、與癡呆症相關之認知障礙、AIDS癡呆症、阿茲海默氏病、帕金森氏病、亨廷頓氏病、痙攣狀態、肌陣攣、肌肉痙攣、耳鳴及聽力損傷及喪失。

本發明化合物作為PDE10抑制劑之活性可使用業內熟知之螢光偏振(FP)方法容易地確定而無需過度實驗(Huang, W.等人, **J. Biomol Screen**, 2002, 7: 215)。具體而言, 以下實例之化合物在參照分析中藉由展示抑制環狀核苷酸之磷酸酯鍵水解之能力具有活性。任何展示 K_i (抑制常數)低於1 μM 之化合物可視為如本文所定義之PDE10抑制劑。

在典型實驗中, 根據以下實驗方法測定本發明化合物之PDE10抑制活性。自人類胚胎腦cDNA (Clontech, Mountain View, CA)使用對應於含有Kozak共有序列之人類PDE10A2之核苷酸56-77 (登錄號AF127480, Genbank Identifier 4894716)的正向引物及對應於人類PDE10A2之核苷酸2406-2413 (登錄號AF127480, Genbank Identifier 4894716)的反向引物使PDE10A2擴增。於95°C下利用Easy-A聚合酶(Stratagene, La Jolla, CA)擴增2分鐘, 之後進行33個95°C下40秒、55°C下30秒及72°C下2分鐘48秒之循環。最終延伸係於72°C下持續7分鐘。根據標準方案將PCR產物TA選殖至pcDNA3.2-TOPO (Invitrogen, Carlsbad, CA)中。使用

人類 PDE10A2/pcDNA3.2-TOPO，採用 Lipofectamine 2000，根據製造商說明書 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 瞬時轉染鋪滿 70-80% 之 AD293 細胞。轉染 48 小時後收穫細胞，並藉由超音波處理法 (設置 3, 10×5 sec 脈衝)，在含有 20 mM HEPES、1 mM EDTA 及蛋白酶抑制劑混合劑 (Roche) 之緩衝液中裂解細胞。藉由以 75,000×g 離心 20 分鐘收集裂解物。使用含有細胞質部分之上清液評估 PDE10A2 活性。使用由 Molecular Devices, Sunnyvale, CA 供應之 IMAP[®] FP 套組 (產品編號 R8139) 實施環狀核苷酸磷酸二酯酶之螢光偏振分析。IMAP[®] 技術過去係用於磷酸二酯酶分析 (Huang, W. 等人, **J. Biomol Screen**, 2002, 7: 215)。於室溫下在 384 孔微量滴定板中，以 20.2 μL 之培育體積進行分析。在 DMSO 中製備測試化合物之溶液，並使用 DMSO 連續稀釋，以產生各自濃度相差 3 倍之 10 種 8 μL 溶液，每板有 32 個連續稀釋液。使用已知 PDE10 抑制劑測定 100% 抑制性，該抑制劑可為在如下所述分析中以其 K_i 值之 5,000 倍存在之任何化合物，如：罌粟鹼 (參見 Siuciak 等人 **Neuropharmacology** (2006) 51:386-396；Becker 等人 **Behav Brain Res** (2008) 186(2):155-60；Threlfell 等人, **J Pharmacol Exp Ther** (2009) 328(3):785-795)、2-{4-[吡啶-4-基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基]苯氧基甲基}喹啉琥珀酸或 2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]喹啉琥珀酸 (參見 Schmidt 等人, **J Pharmacol Exp Ther** (2008) 325:681-690；Threlfell 等人, **J Pharmacol Exp Ther** (2009)

328(3): 785-795)。藉由使用DMSO (1%最終濃度)測定0%抑制性。

使用Labcyte Echo 555 (Labcyte, Sunnyvale, CA)自滴定板之每一孔取200 nL分配至384孔分析板。在分析緩衝液(10 mM Tris HCl, pH 7.2, 10 mM MgCl₂, 0.05% NaN₃, 0.01% Tween-20及1 mM DTT)中製備酶溶液(等份試樣之1/1600稀釋液；足以使20%受質轉化)及來自Molecular Devices之FAM標記之cAMP PDE(產品編號R7506)且最終濃度為50 nM之另一份溶液。隨後連續添加2次10 μL之酶及受質至分析板中，且隨後振盪混合。在室溫下使反應進行30分鐘。隨後從由80%溶液A、20%溶液B構成之套組組份及總結合溶液之1/600體積之結合試劑製得結合溶液。向分析板之每一孔中添加60 μL結合溶液來停止酶反應，並將板密封並振盪10秒。將分析板於室溫下培育至少一小時，之後測定螢光偏振(FP)。使用Perkin Elmer EnVision™板讀數器(Waltham, MA)量測分析板之每一孔之平行及垂直螢光。

自每一試樣孔之平行(S)及垂直(P)螢光及僅含有受質之對照孔之中值類似值(S₀及P₀)使用以下等式來計算螢光偏振(mP)：

$$\text{偏振 (mP)} = 1000 * (S/S_0 - P/P_0) / (S/S_0 + P/P_0)。$$

藉由將mP數據擬合至下文給出之四參數等式來表徵每一化合物之劑量抑制曲線。藉由隨化合物劑量變化之mP值之非線性最小平方擬合使用機構內部軟體基於由Mosser

等人(JALA, 2003, 8: 54-63)所述之程序使用以下等式來測定表觀抑制常數(K_i)、相對於「100%抑制對照」低平穩段下之最大抑制(I_{max} ; 例如, 1=>與此對照相同)、相對於「0%抑制對照」高平穩段下之最小抑制(I_{min} , 例如, 0=>與無藥物對照相同)及希爾斜率(Hill slope)(nH):

$$mP = \frac{(0\%mP - 100\%mP)(I_{max} - I_{min})}{1 + \left[\frac{[藥物]}{(10^{-pK_i} (1 + \frac{[受質]}{K_M}))} \right]^{nH}} + 100\%mP + (0\%mP - 100\%mP)(1 - I_{max})$$

「0%抑制對照」之中值信號(0%mP)及「100%抑制對照」之中值信號(100%mP)係自位於每一分析板之第1-2及23-24列中之對照測定之常數。在單獨實驗中經由受質及所選藥物濃度之同時變化測定150 nM之FAM標記cAMP之表觀(K_m)。

使用IMAP[®]技術評定PDE10與其他PDE家族相比之選擇性。恒河猴PDE2A3及人類PDE10A2酶係自瞬時轉染之HEK細胞之胞質部分製得。所有其他PDE均係在昆蟲細胞中表現之GST Tag人類酶且係自BPS Bioscience (San Diego, CA)獲得: PDE1A (目錄編號60010), PDE3A (目錄編號60030), PDE4A1A (目錄編號60040), PDE5A1 (目錄編號60050), PDE6C (目錄編號60060), PDE7A (目錄編號60070), PDE8A1 (目錄編號60080), PDE9A2 (目錄編號60090), PDE11A4 (目錄編號60110)。

於室溫下在384孔微量滴定板中以20.2 μ L之培養體積平行實施PDE 1至11之分析。在DMSO中製備測試化合物之溶液並將其用DMSO連續稀釋以產生各自濃度相差3倍之30

μL 10種溶液，每板32個連續稀釋。藉由添加緩衝液替代酶測定100%抑制且藉由使用DMSO (1%最終濃度)測定0%抑制。使用Labcyte POD 810 (Labcyte, Sunnyvale, CA)自滴定板之每一孔分配200 nL，以針對每次滴定進行11個拷貝，針對每一PDE酶1個拷貝。在分析緩衝液(10 mM Tris HCl, pH 7.2, 10 mM MgCl_2 , 0.05% NaN_3 , 0.01% Tween-20及1 mM DTT)中製備每一酶溶液(自等份試樣稀釋，足以產生20%受質轉化)及來自Molecular Devices (Sunnyvale, CA, 產品編號R7506或cGMP編號R7508)且最終濃度為50 nM之FAM標記之cAMP或FAM標記之cGMP之分離溶液。應注意，PDE2之受質係含有1000 nM cGMP之50 nM FAM cAMP。隨後以2次10 μL 連續添加向分析板中添加酶及受質且隨後振盪混合。在室溫下使反應進行60分鐘。隨後從由80%溶液A、20%溶液B構成之套組組份及總結合溶液之1/600體積之結合試劑製得結合溶液。藉由向分析板之每一孔中添加60 μL 結合溶液停止酶反應。將板密封並振盪10秒。將板於室溫下培育1小時，隨後使用Tecan Genios Pro板讀數器(Tecan, Switzerland)量測平行及垂直螢光。自如針對PDE10 FP分析所述之平行及垂直螢光讀數使用針對每一酶及受質組合之以下表觀 K_M 值測定化合物針對所有11種PDE之表觀抑制常數：PDE1A (FAM cGMP) 70 nM、恒河猴 PD2A3 (FAM cAMP) 10,000 nM、PDE3A (FAM cAMP) 50 nM、PDE4A1A (FAM cAMP) 1500 nM、PDE5A1 (FAM cGMP) 400 nM、PDE6C (FAM cGMP) 700 nM、

PDE7A (FAM cAMP) 150 nM、PDE8A1 (FAM cAMP) 50 nM、PDE9A2 (FAM cGMP) 60 nM、PDE10A2 (FAM cAMP) 150 nM、PDE11A4 (FAM cAMP) 1000 nM。可藉由該等分析測定可根據本發明使用之化合物之固有PDE10抑制活性。

以下實例之所有最終化合物在上述分析中具有通常以小於約1 μM 之 K_i 抑制人類PDE10酶的活性。具體而言，以下實例之所有最終化合物在上述分析中具有通常以小於約0.1 μM 之 K_i 抑制人類PDE10酶的活性。以下實例中提供其他數據。該結果可指示化合物用作PDE10酶之抑制劑的固有活性。一般而言，熟習此項技術者應瞭解，若物質之 K_i 小於或約為1 μM 、較佳小於或約為0.1 μM ，則認為其可有效抑制PDE10活性。本發明亦包括在本發明之一般範圍內的化合物，其具有作為其他磷酸二酯酶之抑制劑的活性。關於2-烷氧基嘧啶化合物，本發明化合物展現出人意料之特性，例如關於增加功效、口服生物利用度、代謝穩定性及/或減少靶活性。

標題化合物另外可用於預防、治療、控制、改善或減輕本文所述疾病、病症及病況之風險的方法中。標題化合物另外可與其他試劑組合用於預防、治療、控制、改善或減輕上述疾病、病症及病況之風險的方法中。本發明化合物可與一或多種其他藥物組合用於治療、預防、控制、改善或減輕可利用本發明化合物或其他藥物之疾病或病況的風險，其中該等藥物組合在一起較任何單獨藥物更安全或更

有效。該(等)其他藥物可藉由其常用途徑及用量與本發明化合物同時或依序投與。當本發明化合物與一或多種其他藥物同時使用時，呈含有該等其他藥物及本發明化合物之單位劑型的醫藥組合物可合意。然而，組合療法亦可包括其中本發明化合物及一或多種其他藥物根據不同重疊方案投與之療法。本發明亦涵蓋，當與一或多種其他活性成份組合使用時，本發明化合物及其他活性成份可以較每一者單獨使用時更少之劑量使用。因此，本發明之醫藥組合物包括彼等除本發明化合物外亦包含一或多種其他活性成份者。上述組合不僅包括本發明化合物與一種其他活性化合物之組合，且亦包括其與兩種或更多種其他活性化合物之組合。同樣，本發明化合物可與用於治療、預防、控制、改善或減輕本發明化合物有用之疾病或病況之風險之其他藥物組合使用。該等其他藥物可藉由其常用途徑及用量與本發明化合物同時或依序投與。因此，本發明之醫藥組合物包括彼等除本發明化合物外亦包含一或多種其他活性成份之組合物。可改變本發明化合物與第二活性成份之重量比且應端視每一成份之有效劑量而定。通常，應使用每一種成份之有效劑量。因此，舉例而言，在本發明化合物與另一試劑組合時，本發明化合物與另一試劑之重量比通常在約1000:1至約1:1000、例如約200:1至1:200範圍內。本發明化合物與其他活性成份之組合通常亦在上述範圍內，但在每一情形下，應使用每一活性成份之有效劑量。

在該等組合中，本發明化合物與其他活性試劑可單獨投

與或結合投與。此外，一個要素可在其他試劑投與之前、同時或之後投與。

因此，標題化合物可單獨使用或與已知有益於個體適應症之其他試劑或影響增加本發明化合物之效能、安全、便利性或減少其不期望副作用或毒性的受體或酶之其他藥物組合使用。標題化合物及另一試劑可以伴隨療法或固定組合共投與。

在一個實施例中，標題化合物可與抗阿茲海默氏試劑、 β -分泌酶抑制劑、 γ -分泌酶抑制劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、NSAID（包括布洛芬(ibuprofen)、維生素E及抗澱粉樣蛋白抗體)組合使用。

在另一實施例中，標題化合物可與以下物質組合使用：鎮靜劑、安眠藥、抗焦慮劑、抗精神、抗焦慮症試劑、環吡咯酮類、咪唑并吡啶、吡唑并嘧啶、微量安定藥、褪黑素激動劑及拮抗劑、褪黑素試劑、苯并二氮平、巴比妥酸鹽(barbiturate)、5HT-2拮抗劑及諸如此類，例如：阿地唑侖(adinazolam)、阿洛巴比妥(allobarbital)、阿洛米酮(alonimid)、阿普唑侖(alprazolam)、氨磺必利(amisulpride)、阿米替林(amitriptyline)、異戊巴比妥(amobarbital)、阿莫沙平(amoxapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、非典型抗精神藥、苯他西洋(bentazepam)、苯佐他明(benzoctamine)、溴替唑侖(brotizolam)、安非它酮(bupropion)、丁螺環酮(busprione)、仲丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、卡普脲(capuride)、卡波氯醛(carbocloral)、氯醛甜菜鹼、

氯醛水合物、氯米帕明 (clomipramine)、氯硝西泮 (clonazepam)、氯哌嗪酮 (cloperidone)、氯氮卓 (clorazepate)、氯氮卓 (chlordiazepoxide)、氯乙雙酯 (clorethate)、氯丙嗪 (chlorpromazine)、氯氮平、環丙西泮 (cyprazepam)、地昔帕明 (desipramine)、環庚吡奎醇 (dexclamol)、地西泮 (diazepam)、氯醛比林 (dichloralphenazone)、雙丙戊酸鈉 (divalproex)、苯海拉明 (diphenhydramine)、多塞平 (doxepin)、艾司唑倫 (estazolam)、乙氯維諾 (ethchlorvynol)、依託咪酯 (etomidate)、非諾班 (fenobam)、氟硝西泮 (flunitrazepam)、氟哌噻噸 (flupentixol)、氟奮乃靜 (fluphenazine)、氟胺安定 (flurazepam)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、氟西汀 (fluoxetine)、磷西泮 (fosazepam)、格魯米特 (glutethimide)、哈拉西泮 (halazepam)、氟哌啶醇、羥嗪 (hydroxyzine)、丙米嗪 (imipramine)、鋰、勞拉西泮 (lorazepam)、氯甲西泮 (lormetazepam)、馬普替林 (maprotiline)、甲氯嗪酮 (mecloqualone)、褪黑素、甲苯比妥 (mephobarbital)、美普巴邁 (meprobamate)、甲嗪酮 (methaqualone)、咪達氟 (midaflur)、咪達唑倫 (midazolam)、萘法唑酮 (nefazodone)、尼索氮酯 (nisobamate)、硝西泮 (nitrazepam)、去甲替林 (nortriptyline)、奧氮平、奧沙西泮 (oxazepam)、副醛 (paraldehyde)、帕羅西汀 (paroxetine)、戊巴比妥 (pentobarbital)、哌拉平 (perlapine)、佩吩嗪 (perphenazine)、苯乙肼 (phenelzine)、苯巴比妥 (phenobarbital)、普拉西泮 (prazepam)、異丙嗪 (promethazine)、丙泊酚 (propofol)、普羅替林 (protriptyline)、

誇西泮 (quazepam)、奎硫平 (quetiapine)、瑞氣西泮 (reclazepam)、維思通 (risperidone)、咯來米特 (roletamide)、司可巴比妥 (secobarbital)、舍曲林 (sertraline)、舒普羅酮 (suproclone)、替馬西泮 (temazepam)、硫利噻嗪 (thioridazine)、氯噻噁吩 (thiothixene)、曲卡唑酯 (tracazolate)、環苯丙胺 (tranylcypromaine)、曲唑酮 (trazodone)、三唑侖 (triazolam)、曲匹泮 (trepipam)、三甲氧苯醋醯胺 (tricetamide)、三氯福司 (triclofos)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、曲美托嗪 (trimetozine)、曲米帕明 (trimipramine)、烏達西泮 (uldazepam)、萬拉法新 (venlafaxine)、紫來普隆 (zaleplon)、齊拉西酮 (ziprasidone)、唑拉西泮 (zolazepam)、唑吡坦 (zolpidem)、及其鹽、及其組合及諸如此類，或標題化合物可結合使用諸如利用光療法或電刺激等物理方法來投與。

在另一實施例中，標題化合物可與以下物質組合使用：左旋多巴 (levodopa) (具有或無選擇性腦外脫羧酶抑制劑，例如卡比多巴 (carbidopa) 或苄絲肼 (benserazide))；抗膽鹼藥，例如比哌立登 (biperiden) (視情況以其鹽酸鹽或乳酸鹽形式) 及苯海索 (trihexyphenidyl) (安坦 (benzhexol)) 鹽酸鹽；COMT 抑制劑，例如恩他卡朋 (entacapone)；MOA-B 抑制劑；抗氧化劑；A2a 腺苷受體拮抗劑；膽鹼能激動劑；NMDA 受體拮抗劑；血清素受體拮抗劑及多巴胺受體激動劑，例如阿倫替莫 (alantemol)、溴隱亭 (bromocriptine)、非諾多泮 (fenoldopam)、麥角乙脲 (lisuride)、那高利特

(naxagolide)、培高利特(pergolide)及普拉克索(pramipexole)。應瞭解，多巴胺激動劑可呈醫藥上可接受之鹽形式，例如阿侖替莫氫溴酸鹽、甲磺酸溴隱亭、甲磺酸非諾多泮、那高利特鹽酸鹽及甲磺酸培高利特。麥角乙脛及普拉克索通常以非鹽形式使用。

在另一實施例中，標題化合物可與來自以下之化合物組合使用：吩噻嗪(phenothiazine)、噻噸、雜環二苯丙氫卓、苯丁酮(butyrophenone)、二苯基丁基六氫吡啶及吲哚酮類精神安定劑。吩噻嗪之適宜實例包括氯丙嗪、美索達嗪(mesoridazine)、硫利達嗪、醋奮乃靜(acetophenazine)、氟奮乃靜、佩吩嗪及三氟拉嗪。噻噸之適宜實例包括氯普噻噸(chlorprothixene)及氫硯噻噸。二苯丙氫卓之實例係氯氮平。苯丁酮之實例係氟哌啶醇。二苯基丁基六氫吡啶之實例係匹莫齊特(pimozide)。吲哚酮之實例係嗎茛酮(molindolone)。其他精神安定劑包括洛沙平(loxapine)、舒必利(sulpiride)及維思通。應瞭解，精神安定劑在與標題化合物組合使用時可呈醫藥上可接受之鹽形式，例如鹽酸氯丙嗪、苯磺酸美索達嗪、鹽酸硫利達嗪、馬來酸醋奮乃靜、鹽酸氟奮乃靜、庚酸氟非那嗪(flurphenazine enathate)、癸酸氟奮乃靜、鹽酸三氟拉嗪、鹽酸氫硯噻噸、氟哌啶醇癸酸鹽、琥珀酸洛沙平及鹽酸嗎茛酮(molindone hydrochloride)。佩吩嗪、氯普噻噸、氯氮平、氟哌啶醇、匹莫齊特及維思通通常係以非鹽形式使用。因此，標題化合物可與以下組合使用：醋奮乃靜、阿侖替

莫、阿立哌唑、氯磺必利、安坦、溴隱亭、比哌立登、氯丙嗪、氯普噻噸、氯氮平、地西泮、非諾多泮、氟奮乃靜、氟哌啶醇、左旋多巴、左旋多巴與苄絲肼、左旋多巴與卡比多巴、麥角乙脲、洛沙平、美索達嗪、嗎節酮、那高利特、奧氮平、培高利特、佩吩嗪、匹莫齊特、普拉克索、奎硫平、維思通、舒必利、丁苯那嗪(tetrabenazine)、苯海索、硫利達嗪、氯硯噻噸、三氟拉嗪或齊拉西酮。

在另一實施例中，標題化合物可與以下組合使用：抗抑鬱劑或抗焦慮症劑，包括去甲腎上腺素再吸收抑制劑(包括三級胺三環狀物及二級胺三環狀物)、選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)、單胺氧化酶抑制劑(MAOI)、單胺氧化酶之可逆抑制劑(RIMA)、血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)、促腎上腺皮質激素釋放因子(CRF)拮抗劑、 α -腎上腺素受體拮抗劑、神經激肽-1受體拮抗劑、非典型抗抑鬱劑、苯并二氮平、5-HT_{1A}激動劑或拮抗劑(尤其5-HT_{1A}部分激動劑)及促腎上腺皮質激素釋放因子(CRF)拮抗劑。特定試劑包括：阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙米嗪及曲米帕明；阿莫沙平、地昔帕明、馬普替林、去甲替林及普羅替林；氟西汀、氟伏沙明、帕羅西汀及舍曲林；異卡波肼(isocarboxazid)、苯乙肼、反苯環丙胺(tranylcypromine)及司來吉蘭(selegiline)；嗎氯貝胺(moclobemide)；萬拉法新；杜洛西汀(duloxetine)；阿瑞匹坦(aprepitant)；安非它酮、鋰、茶法唑酮、曲唑酮及維

洛沙秦(viloxazine)；阿普唑侖、氯氮卓、氯硝西洋、氯胺丁酯(chlorazepate)、地西洋、哈拉西洋、勞拉西洋、奧沙西洋及普拉西洋；丁螺環酮(buspirone)、氟辛克生(flesinoxan)、吉哌隆(gepirone)及伊沙匹隆(ipsapirone)及其醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物可經口、非經腸(例如，經肌內、腹膜腔內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)、藉由吸入噴霧、經鼻、陰道、直腸、舌下或局部投與途徑投與且可單獨或共同調配成含有適合每一投與途徑之習用無毒醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑之適宜劑量單位調配物。除治療溫血動物(例如，小鼠、大鼠、馬、牛、羊、狗、貓、猴子等)之外，本發明化合物亦可有效地用於人類。術語「投與(administration of)」及/或「投與(administering a)」化合物應理解為意指向有治療需要之個體提供本發明化合物或本發明化合物之前藥。

本文所用術語「組合物」意欲涵蓋包含預定量或比例之指定成份的產品以及任何直接或間接地由指定量之指定成份組合而成的產品。關於醫藥組合物相關之該術語意欲涵蓋包含活性成份與構成載劑之惰性成份之產品，以及任一可直接或間接由該等成份中任兩者或更多者之組合、錯合或凝聚而產生、或由該等成份中一或多者之解離而產生、或由該等成份中一或多者之其他類型反應或相互作用而產生的產品。一般而言，醫藥組合物係藉由使活性成份與液體載劑或微細固體載劑或兩者均勻且緊密結合且隨後(若

需要)使產物成形為所需調配物來製備。在醫藥組合物中，包括足以對疾病之過程或狀況產生期望效果之量的活性目標化合物。因此，本發明醫藥組合物涵蓋藉由混合本發明化合物與醫藥上可接受之載劑而製成的任一組合物。

欲經口使用之醫藥組合物可根據業內已知任一用於製造醫藥組合物之方法來製備且該等組合物可含有一種或多種選自由甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑組成之群的試劑以提供醫藥上美觀且適口之製劑。錠劑含有活性成份與適於製造錠劑且在醫藥上可接受之無毒賦形劑的混合物。錠劑可無包衣或其可藉由已知技術包被以延遲在胃腸道中之崩解及吸收並由此提供持續較長時間之作用。用於口服應用之組合物亦可為硬明膠膠囊形式，其中活性成份與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或其可為軟明膠膠囊形式，其中活性成份與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。水性懸浮液、油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、水包油型乳液及無菌可注射水性或油性懸浮液可藉由業內已知之標準方法製備。「醫藥上可接受」意指載劑、稀釋劑或賦形劑應與調配物之其他成份相容且對其受體無害。

標題化合物另外可用於預防、治療、控制、改善或減輕本文所述疾病、病症及病況之風險的方法中。本發明組合物中活性成份之劑量可變，然而，活性成份之量需要使得獲得適宜劑型。可以提供最佳醫藥效能之劑量向需要該治療之患者(動物及人類)投與活性成份。所選劑量取決於期

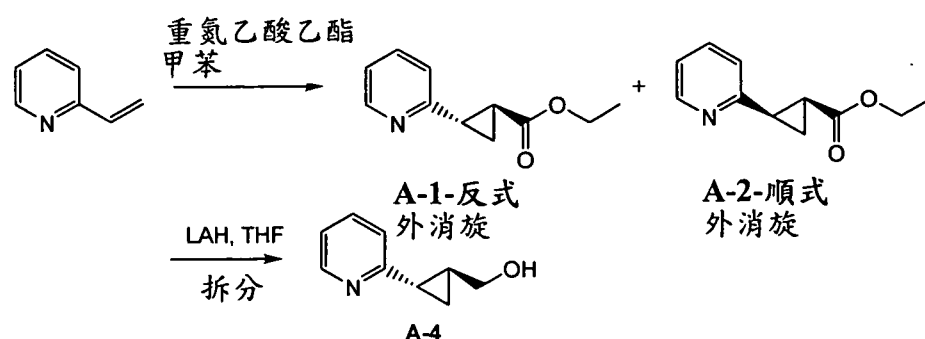
望治療效應、投與途徑及治療持續時間。劑量視不同患者而不同，取決於疾病之性質及嚴重程度、患者體重、特別飲食，隨後患者、同時服用之藥物及其他彼等熟習此項技術者應認識到之因素。通常，對患者(例如人類及年長人類)投與介於每日 0.001 mg/kg至 10 mg/kg體重之間之劑量。劑量範圍通常為約 0.5 mg至 1.0 g/患者/天，其可以單個或多個劑量投與。在一個實施例中，劑量範圍為約 0.5 mg至 500 mg/患者/天；在另一實施例中為約 0.5 mg至 200 mg/患者/天；且在又一實施例中為約 5 mg至 50 mg/患者/天。本發明之醫藥組合物可以包含(例如)約 0.5 mg至 500 mg活性成份或包含約 1 mg至 250 mg活性成份之固體劑型調配物提供。醫藥組合物可以包含約 1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg或 250 mg活性成份之固體劑型調配物提供。對於口服投與而言，組合物可以含有 1.0至 1000毫克活性成份(例如 1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900及 1000毫克活性成份)之錠劑形式提供以根據症狀調節欲治療患者之劑量。化合物可以每天 1至 4次(例如每天一次或兩次)之方案投與。

用於製備本發明化合物之若干方法闡明於下列反應圖及實例中。起始材料及所需中間體在一些情形下有市售，或可根據文獻程序或如本文中所闡明製備。除在文獻中得知或在試驗程序中所例示之其他標準操作以外，本發明化合物亦可藉由利用以下反應圖中所示反應來製備。該等反應

圖中所示取代基編號並非必須與申請專利範圍中所用者相關，且通常為簡便起見，當在上文定義中允許有若干取代基時，顯示連接至該化合物之單一取代基。除如在文獻中可知或在試驗程序中所例示之其他標準操作(例如酯水解、保護基團解離等)以外，用於產生本發明化合物之反應係藉由利用如本文反應圖及實例中所示反應製備。起始材料係根據業內已知之程序或如本文所闡明製得。本文使用以下縮寫：Me：甲基；Et：乙基；*t*-Bu：第三丁基；Ar：芳基；Ph：苯基；Bn：苄基；Ac：乙醯基；THF：四氫呋喃；Boc：第三丁基氧基羰基；DIPEA：*N,N*-二異丙基乙基胺；DPPA：二苯基磷醯基疊氮化物；EDC：*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺；EtOAc：乙酸乙酯；HOBt：羥基苯并三唑水合物；TEA：三乙胺；DMF：*N,N*-二甲基甲醯胺；rt：室溫；HPLC：高效液相層析；NMR：核磁共振；TLC：薄層層析。

在一些情形下，可藉由(例如)取代基之操作進一步改變最終產物。該等操作可包括(但不限於)彼等熟習此項技術者通常已知之還原、氧化、烷基化、醯化及水解反應。在一些情形下，可改變實施上述方案之順序以有利於反應或避免不期望反應產物。提供以下實例以便可更完全瞭解本發明。該等實例僅具有闡釋性且不應理解為以任何方式限制本發明。

反應圖 A



反式 2-(吡啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯 (A-1-反式)

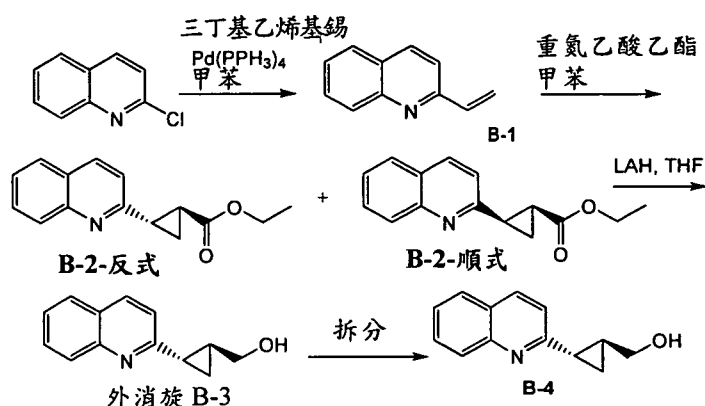
將 2-乙烯基吡啶 (2 g, 19.02 mmol) 存於甲苯 (40 mL) 中之溶液用重氮乙酸乙酯 (1.973 mL, 19.02 mmol) 處理並於回流溫度下攪拌過夜。在真空中濃縮混合物並藉由矽膠上梯度洗脫 (存於己烷中之 0 至 50% EtOAc) 純化殘餘物以洗脫峰 1 (A-1-反式) (1.6 g, 44%)，隨後將溶劑梯度增加至 100% EtOAc 以洗脫峰 2 (A-2-順式)。(914 mg, 25%)，二者均呈黃色油形式。可藉由對掌性製備型超臨界液相層析 (SFC) (3.0 cm i.d. × 25 cm ChiralTech IC, 7% EtOH/CO₂, 70 mL/min) 拆分 A-1-反式之對映異構體並藉由對掌性分析型 SFC (4.6 mm i.d. × 25 cm ChiralTech IC, 7% EtOH/CO₂, 2.4 mL/min) 分析， $ent_1 = 3.6$ min, $ent_2 = 4.1$ min，從而產生標題化合物。¹H NMR δ (500 MHz, CDCl₃): 8.44 (m, 1H), 7.56 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J = 7.6, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.58 (ddd, $J = 10.0, 6.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.25 (ddd, $J = 9.5, 5.6, 3.9$ Hz, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。針對 C₁₁H₁₃NO₂ 之 LRMS (ES) M+H 計算值: 192.2; 實驗值:

192.1。

(S,S)反式2-(吡啶-2-基)環丙基]甲醇(A-4)

將A-1-反式(751 mg, 3.93 mmol)存於THF (20 mL)中之溶液冷卻至0℃並用氫化鋰鋁(3.93 mL, 3.93 mmol, 存於THF中之1 M溶液)緩慢處理。將溶液升溫至室溫並攪拌20 min。隨後將反應混合物重新冷卻至0℃並依序逐滴用0.15 mL水、0.15 ml 15% NaOH及0.45 mL水處理。向混合物中添加硫酸鈉。於室溫下攪拌10 min後, 經由矽藻土墊過濾混合物並在真空中濃縮濾液, 從而得到淺黃色油狀標題化合物。該物質足夠純淨而未經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.52 (td, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J=7.3, 4.9, 0.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=11.2, 6.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=11.2, 7.1 Hz, 1H), 2.26 (bs, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.96 (m, 1H) ppm; 針對C₉H₁₁NO之LRMS (ES) M+H計算值: 150.2; 實驗值: 150.1。作為拆分此結構單元之對映異構體的替代方式, 藉由對掌性製備型SFC (3.0 cm i.d.×25 cm ChiralPak AD-H, 3:7:90 MeCN/MeOH/CO₂, 70 mL/min)拆分對映異構體A-4與其相對映異構體並藉由對掌性分析型SFC (4.6 mm i.d.×25 cm ChiralPak AD-H, 3:7:90 MeCN/MeOH/CO₂, 2.4 mL/min)進行分析, ent₁=7.5 min, ent₂=8.4 min。使用此方法確定(S,S)對映異構體為第二洗脫峰且以98.7% ee分離。

反應圖 B



2-乙炔基喹啉(B-1)

將2-氯喹啉(1 g, 6.11 mmol)及乙炔基三丁基錫(2.69 mL, 9.17 mmol)存於甲苯(30 mL)中之溶液用Pd(PPh₃)₄ (0.706 g, 0.611 mmol)處理並加熱回流1.5 h。濃縮反應混合物並藉由矽膠上梯度洗脫(存於己烷中之0至25% EtOAc)直接純化所得物質，從而得到無色油狀標題化合物(941 mg, 99%)。LRMS m/z (M+H)實驗值156.1，所需值156.2。

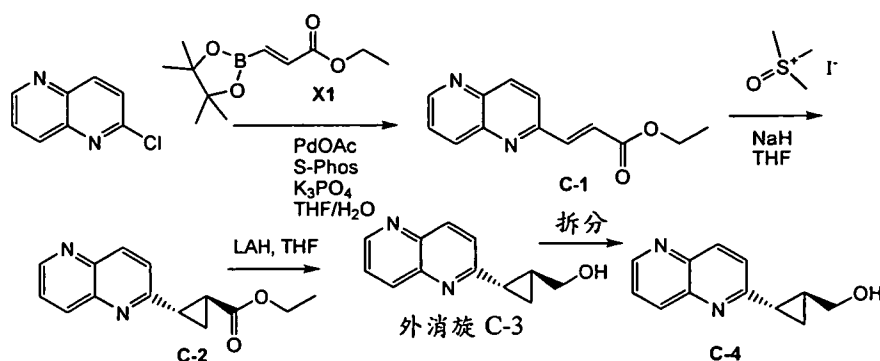
2-(喹啉-2-基)環丙烷甲酸乙酯(B-2-反式)

將B-1 (941 mg, 6.06 mmol)存於甲苯(20 ml)中之溶液用重氮乙酸乙酯(0.629 mL, 6.06 mmol)處理並於回流溫度下攪拌過夜。濃縮混合物並藉由矽膠上梯度洗脫(存於己烷中之0至30% EtOAc)純化殘餘物以洗脫峰1 (反式非對映異構體)。隨後逐漸增加洗脫劑(存於己烷中之50% EtOAc)以洗脫峰2 (順式非對映異構體)。此得到淺黃色油狀標題化合物(706 mg, 40%，約70%純)，其可未經進一步純化即用於下一步驟中。LRMS m/z (M+H)實驗值242.2，所需值242.3。

(S,S) 2-(喹啉-2-基)環丙基]甲醇(B-4)

將B-2-反式(200 mg, 0.829 mmol)存於THF (20 mL)中之溶液冷卻至0°C並用LiAlH₄ (0.829 mL, 0.829 mmol)之1 M THF溶液緩慢處理。將溶液升溫至室溫並攪拌20 min。將混合物重新冷卻至0°C並依序逐滴用0.03 mL水、0.03 mL 15% NaOH及0.09 mL水處理。向混合物中添加硫酸鈉，且於室溫下攪拌10 min後，經由矽藻土過濾混合物，用CH₂Cl₂及MeOH徹底洗脫。在真空中濃縮濾液，且藉由矽膠上梯度洗脫(存於己烷中之0至100% EtOAc)純化所得殘餘物，從而得到無色油狀標題化合物(130 mg, 79%)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.59 (td, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.38 (td, J=7.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 3.76 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=11.4, 7.2 Hz, 1H), 2.15 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.33 (dt, J=8.6, 4.4 Hz, 1H), 1.01 (ddd, J=10.4, 5.9, 1.1 Hz, 1H) ppm; LRMS m/z (M+H)實驗值200.1，所需值200.2。藉由對掌性製備型SFC (3.0 cm i.d.×25 cm ChiralPak AD-H, 30% MeOH/CO₂+0.1% DEA, 70 mL/min)拆分對映異構體B-4與其相對映異構體並藉由對掌性分析型SFC (4.6 mm i.d.×25 cm ChiralPak AD-H, 30% MeOH/CO₂+ 0.1% DEA, 2.4 mL/min)進行分析，ent₁=2.8 min，ent₂=3.5 min。使用此方法確定(S,S)對映異構體為第一洗脫峰且以>99%分離。

反應圖 C



3-(1,5-萘啶-2-基)丙-2-烯酸乙酯 (C-1)

在 5-mL 微波小瓶中將 2-氯-1,5-萘啶 (101 mg, 0.614 mmol)、硼酸酯 1 (195 mg, 0.920 mmol)、S-Phos (25.2 mg, 0.061 mmol)、K₃PO₄ (391 mg, 1.84 mmol) 及 PdOAc₂ (6.89 mg, 0.031 mmol) 合併於 THF (2.5 mL) 及水 (500 μ l) 中。將反應混合物於 100°C 下加熱 15 min。將反應混合物用 EtOAc (20 mL) 稀釋，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (25 mL) 及鹽水 (25 mL) 洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠上梯度洗脫 (存於己烷中之 10% 至 100% EtOAc) 純化所得殘餘物，從而得到淺橙色固體狀標題化合物 (118 mg, 90%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 9.02 (dd, *J*=4.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.48 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.48-8.42 (m, 1 H), 8.25 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 7.84-7.79 (m, 2 H), 7.13 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 4.25 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 1.30 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) ppm; LRMS *m/z* (*M*+*H*) 實驗值 229.2，所需值 229.1。

2-(1,5-萘啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯 (C-2)

向 5-mL 密封小瓶中添加三甲基碘化亞碲 (170 mg, 0.770 mmol)、DMSO (2567 μ l) 及 NaH (26.7 mg, 0.668 mmol)。於 50°C 下將此混合物攪拌 40 min。隨後將反應混合物冷卻至

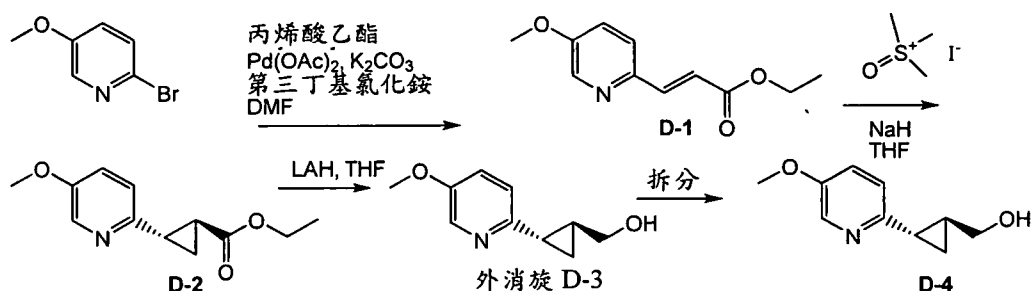
室溫並向其中添加 C-1 (110 mg, 0.513 mmol) 存於 DMSO (1.5 mL) 中之溶液。於室溫下將反應混合物攪拌 5 min，且隨後用 EtOAc (75 mL) 稀釋並用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (4×20 mL) 洗滌。將有機物經 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠上梯度洗脫 (存於己烷中之 20% 至 100% EtOAc) 純化所得殘餘物，從而得到標題化合物 (67 mg, 57%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.89 (dd, J=4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 4.20 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 1.79 (ddd, J=8.6, 6.0, 3.8 Hz, 1H), 1.71 (ddd, J=8.9, 5.6, 3.8 Hz, 1H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm; LRMS m/z (M+H) 實驗值 243.3，所需值 243.3。

(S,S)[2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲醇 (C-4)

標題化合物係自 C-2 根據反應圖 A 中概述之方案製得，從而得到褐色膠狀標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.86 (dd, J=4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.21-8.26 (m, 2H), 7.57 (dd, J=8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=11.3, 6.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=11.3, 6.9 Hz, 1H), 2.21 (dt, J=8.6, 4.5 Hz, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.16-1.10 (m, 1H); LRMS m/z (M+H) 實驗值 201.3，所需值 201.2。藉由對掌性製備型 SFC (3.0 cm i.d.×25 cm ChiralPak AD-H, 30% MeOH/CO₂+0.1% DEA, 70 mL/min) 拆分對映異構體 C-4 與其相對映異構體並藉由對掌性分析型 SFC (4.6 mm i.d.×25 cm ChiralPak AD-H, 30% MeOH/

CO₂+0.1% DEA, 2.4 mL/min) 進行分析, ent₁=3.4 min, ent₂=4.7 min。使用此方法確定(S,S)對映異構體為第二洗脫峰且以>99% ee分離。

反應圖 D



3-(5-甲氧基吡啶-2-基)丙-2-烯酸乙酯 (D-1)

向 25-mL 微波小瓶中添加 2-溴-5-甲氧基吡啶 (1.88 g, 10 mmol)、丙烯酸乙酯 (5.44 mL, 50.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.225 g, 1.000 mmol)、K₂CO₃ (4.15 g, 30.0 mmol) 及第三丁基氯化銨水合物 (2.96 g, 10.00 mmol)。於 160°C 下將漿液用微波加熱 1 h。在加熱至室溫後，將混合物用 EtOAc (100 mL) 稀釋並用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) 洗滌。用額外 EtOAc (2×50 mL) 萃取水層。將合併之有機層先後用水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠上梯度洗脫 (存於己烷中之 0 至 50% EtOAc) 純化所得殘餘物，從而得到標題化合物 (1.5 g, 72%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=15.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.6, 3.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J=15.7 Hz, 1H), 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm; LRMS m/z (M+H) 實驗值 208.0, 所需值 208.2。

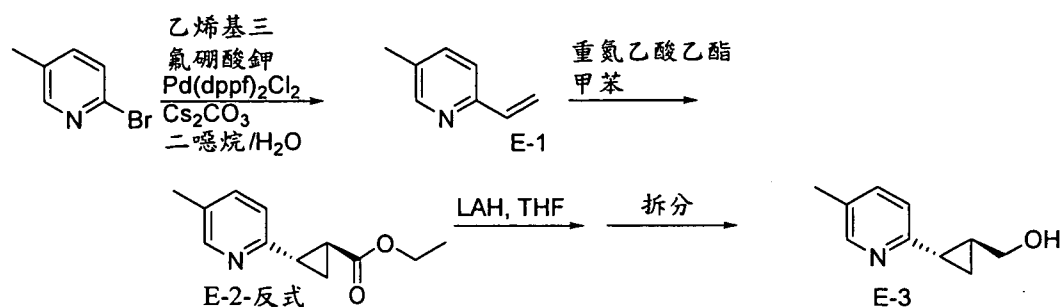
2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯(D-2)

標題化合物係自 D-1 根據反應圖 C 中概述之方案製得，從而得到淺黃色固體狀 D-2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.0, 2.9 Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm; LRMS m/z (M+H) 實驗值 222.3，所需值 222.3。

(S,S)[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲醇(D-4)

標題化合物係自 D-2 根據反應圖 A 中概述之方案製得，從而得到淺黃色油狀 D-4。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 1H), 0.91 (1 H, dt, J=8.71, 5.06 Hz) ppm; LRMS m/z (M+H) 實驗值 180.1，所需值 180.1。藉由對掌性製備型 SFC (3.0 cm i.d.×25 cm ChiralPak AD-H, 6.7/13.3/80 MeCN/MeOH/CO₂, +0.1% DEA, 70 mL/min) 拆分對映異構體 D-4 與其相應對映異構體並藉由對掌性分析型 SFC (4.6 cm i.d.×25 cm ChiralPak AD-H, 6.7/13.3/80 MeCN/MeOH/CO₂, +0.1% DEA, mL/m) 進行分析，ent₁=3.7 min，ent₂=4.4 min。使用此方法確定 (S,S) 對映異構體為第二洗脫峰且以 >99% ee 分離。

反應圖 E



2-溴-5-(氟甲基)吡啶(E-1)

在氮氣下向 2-溴-5-甲基吡啶 (23.8 g, 138.0 mmol) 及 乙烯基三氟硼酸鉀 (20.39 g, 152.0 mmol) 存於二噁烷 (235 mL) 中之攪拌溶液中添加 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (11.30 g, 13.8 mmol)、碳酸鉀 (135.0 g, 415.0 mmol) 及水 (41.5 mL)。將所得混合物加熱至 100°C 並保持 2 小時。將反應物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機相並使用 0-30% 乙酸乙酯/己烷梯度進行急驟管柱分離，從而產生揮發性油狀 E-1，其直接轉至下一步驟。

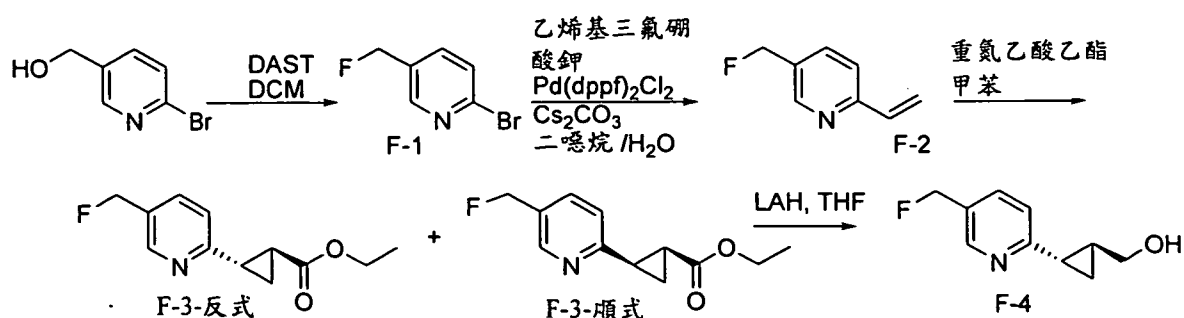
2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯(E-2-反式)

向 E-1 (16.44 g, 138.0 mmol) 存於甲苯 (300 mL) 中之攪拌溶液中添加重氮乙酸乙酯 (42.9 ml, 414.0 mmol) 並將所得混合物加熱至 100°C 並保持 3 小時。將混合物冷卻並分配在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機相並使用 0-20% 乙酸乙酯/己烷梯度進行急驟管柱分離，從而產生油狀 E-2-反式。(11.7 g, 41%)。LRMS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$ ：觀測值 = 206.2，計算值 = 206.2。

(S,S) 2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲醇(E-3)

將E-2-反式(5.0 g, 24.36 mmol)存於THF (80 mL)中之溶液冷卻至0°C並用氫化鋰鋁(55.0 mL, 55.0 mmol, 存於THF中之1 M溶液)緩慢處理。於0°C下將溶液攪拌30 min。隨後將反應混合物依序逐滴用2.0 mL水、2.0 ml 15% NaOH及6.0 mL水處理。向混合物中添加硫酸鈉。於室溫下攪拌4小時後，過濾混合物並在真空中濃縮濾液，從而得到淺黃色油狀標題化合物。(3.4 g, 85.4%)。LRMS (ES) (M+H)⁺: 觀測值=164.2, 計算值=164.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.21 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.57 (m, 1H) 3.44 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 0.81 (m, 1H)。藉由對掌性製備型SFC (3.0 cm i.d.×25 cm ChiralPak AS-H, 10% iPrOH/CO₂+0.1% DEA, 80 mL/min)拆分對映異構體E-3與其相對映異構體並藉由對掌性分析型SFC (4.6 mm i.d.×15 cm ChiralPak AS-H, 15% iPrOH/CO₂+0.1% DEA, 2.4 mL/min)分析, ent₁=3.7 min, ent₂=4.5 min, 從而產生標題化合物。使用此方法確定(S,S)對映異構體為第二洗脫峰且以>99% ee分離。

反應圖 F



2-溴-5-(氟甲基)吡啶(F-1)

於0°C下向(6-溴吡啶-3-基)甲醇(1.00 g, 5.32 mmol)存於二氯甲烷(25 mL)中之攪拌溶液中添加DAST (0.70 mL, 5.32 mmol)並於0°C下將所得溶液攪拌1小時。將混合物用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌並濃縮。使用0-10%乙酸乙酯/己烷梯度進行急驟管柱分離，從而產生F-1 (0.37 g, 37%)。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=190.0/192.0，計算值=190.0/192.0。

5-(氟甲基)-2-乙烯基吡啶(F-2)

在氮氣下向F-1 (1.09 g, 5.74 mmol)及乙烯基三氟硼酸鉀(1.54 g, 11.47 mmol)存於二噁烷(9.75 mL)中之攪拌溶液中添加Pd(dppf)₂Cl₂ (0.47 g, 0.57 mmol)、碳酸鉀(5.61 g, 17.21 mmol)及水(1.72 mL)。將所得混合物加熱至100°C並保持90分鐘。將反應物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機相並使用0-15%乙酸乙酯/己烷梯度進行急驟管柱分離，從而產生油狀F-2 (0.53 g, 67%)。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=138.0，計算值=138.1。

2-(5-(氟甲基)吡啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯(F-3-反式)

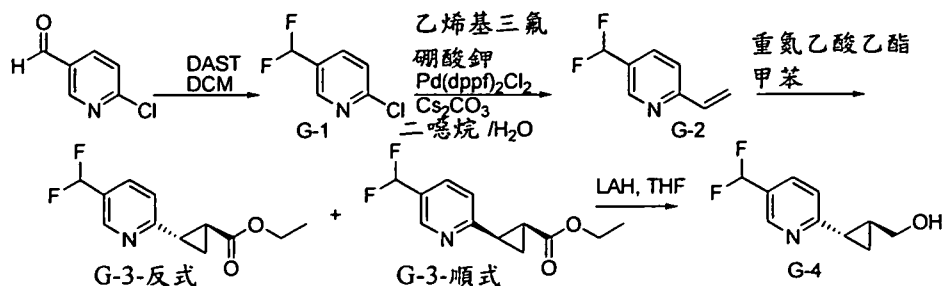
標題化合物係自F-2根據反應圖A中概述之方案製得，未經對掌性拆分以反式外消旋物形式實施，從而得到褐色油狀F-3-反式。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=224.2，計算值=224.2。

2-(5-(氟甲基)吡啶-2-基)環丙基)甲醇(F-4)

標題化合物係自F-3-反式根據反應圖A中概述之方案製

得，從而得到黃色油狀F-4。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=182.2，計算值=182.2。

反應圖 G



2-氯-5-(二氟甲基)吡啶(G-1)

標題化合物係自2-氯-5-吡啶甲醛根據反應圖F中概述之方案製得，從而得到G-1。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=164.1，計算值=164.5。

5-(二氟甲基)-2-乙烯基吡啶(G-2)

標題化合物係自G-1根據反應圖F中概述之方案製得，從而得到油狀G-2。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=156.1，計算值=156.1。

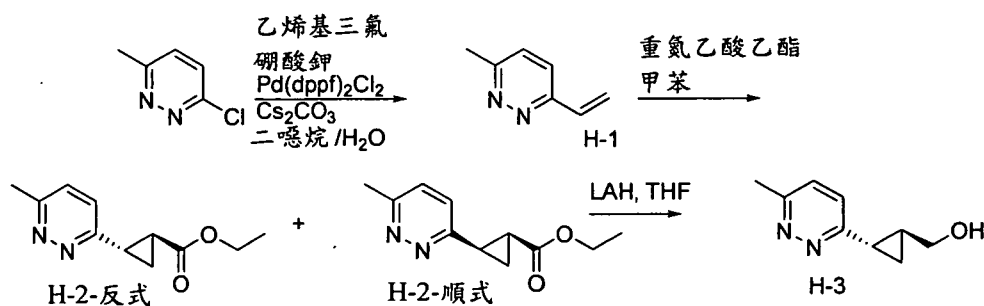
2-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯(G-3-反式)

標題化合物係自G-2根據反應圖A中概述之方案製得，未經對掌性拆分以反式外消旋物形式實施，從而得到油狀G-3-反式。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=242.2，計算值=242.2。

2-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)環丙基)甲醇(G-4)

標題化合物係自G-3-反式根據反應圖A中概述之方案製得，從而得到黃色油狀G-4。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=200.2，計算值=200.2。

反應圖 H



3-甲基-6-乙炔基吡啶(H-1)

標題化合物係自3-氯-6-甲基吡啶根據反應圖F中概述之方案製得，從而得到油狀H-1。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=121.1，計算值=121.1。

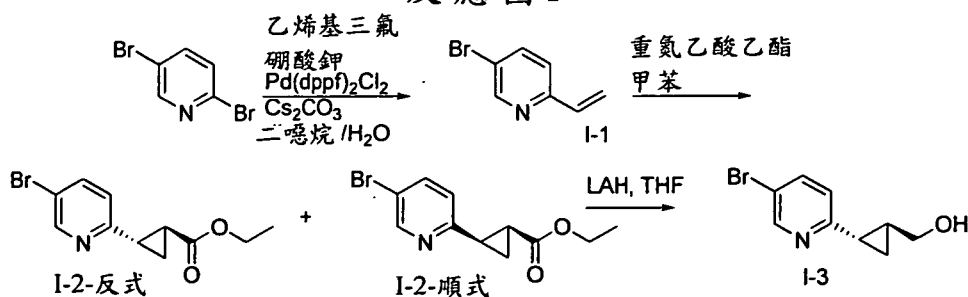
2-(6-甲基吡啶-3-基)環丙烷甲酸乙酯(H-2-反式)

標題化合物係自H-1根據反應圖A中概述之方案製得，未經對掌性拆分以反式外消旋物形式實施，從而得到油狀H-2-反式。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=207.2，計算值=207.2。

2-(6-甲基吡啶-3-基)環丙基)甲醇(H-3)

標題化合物係自H-2-反式根據反應圖A中概述之方案製得，從而得到油狀H-3。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=165.2，計算值=165.2。

反應圖 I



5-溴-2-乙炔基吡啶(I-1)

標題化合物係自 2,5-二溴吡啶根據反應圖 F 中概述之方案製得，從而得到油狀 I-1。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值 = 184.0/186.0，計算值 = 184.0/186.0。

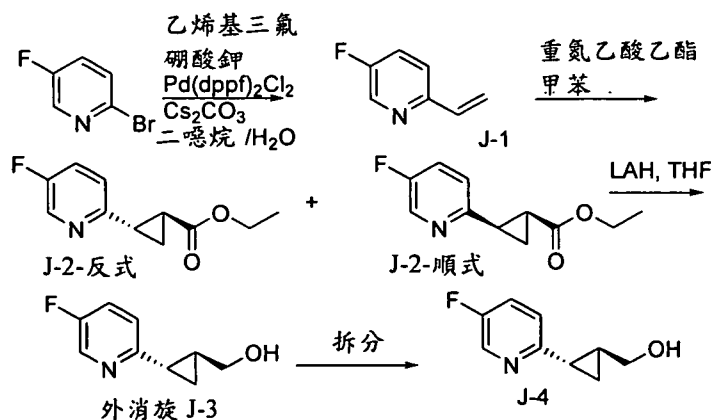
2-(5-溴吡啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯(I-2-反式)

標題化合物係自 I-1 根據反應圖 A 中概述之方案製得，未經對掌性拆分以反式外消旋物形式實施，從而得到油狀 I-2-反式。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值 = 270.1/272.1，計算值 = 270.1/272.1。

2-(5-溴吡啶-2-基)環丙基)甲醇(I-3)

標題化合物係自 I-2-反式根據反應圖 A 中概述之方案製得，從而得到油狀 I-3。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值 = 228.1/230.1，計算值 = 228.1/230.1。

反應圖 J



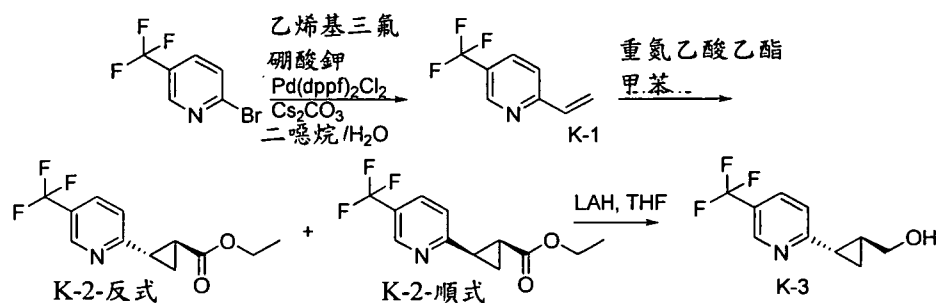
2-(5-氟吡啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯(J-2-反式)

根據反應圖 F 中概述之方案使用 2-溴-5-氟吡啶製備 J-1。根據反應圖 A 中概述之方案直接使用 J-1 製備標題化合物，從而得到油狀 J-2-反式。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值 = 210.2，計算值 = 210.2。

2-(5-氟吡啶-2-基)環丙基)甲醇(J-4)

標題化合物係自 J-2-反式根據反應圖 A 中概述之方案製得，從而得到油狀 J-4。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值 = 168.0，計算值 = 168.2。

反應圖 K



5-(三氟甲基)-2-乙烯基吡啶(K-1)

標題化合物係自 2-溴-5-三氟甲基吡啶根據反應圖 F 中概述之方案製得，從而得到油狀 K-1。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值 = 174.0，計算值 = 174.1。

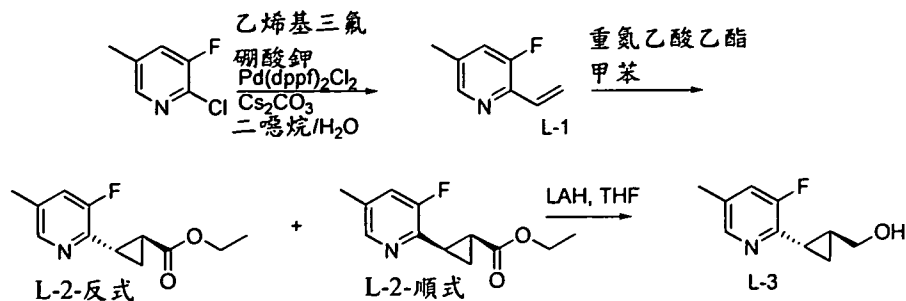
2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯(K-2-反式)

標題化合物係自 K-1 根據反應圖 A 中概述之方案製得，未經對掌性拆分以反式外消旋物形式實施，從而得到油狀 K-3-反式。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值 = 260.1，計算值 = 260.2。

2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)環丙基)甲醇(K-3)

標題化合物係自 K-3-反式根據反應圖 A 中概述之方案製得，從而得到油狀 K-4。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值 = 218.1，計算值 = 218.2。

反應圖 L



3-氟-5-甲基-2-乙烯基吡啶(L-1)

標題化合物係自2-氯-3-氟-5-甲基吡啶根據反應圖F中概述之方案製得，從而得到油狀L-2。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=138.0，計算值=138.1。

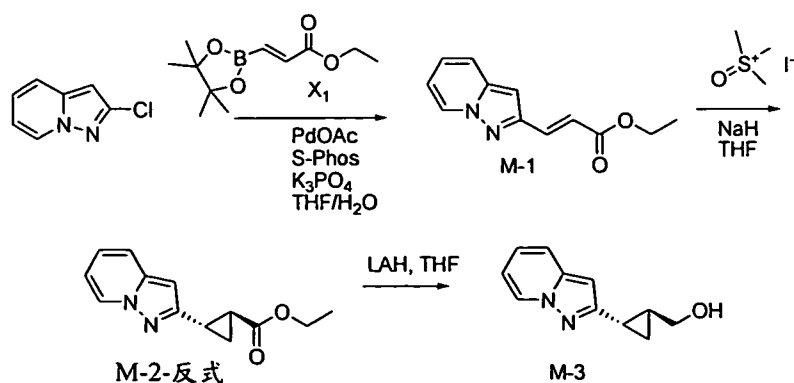
2-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯(L-2-反式)

標題化合物係自L-1根據反應圖A中概述之方案製得，未經對掌性拆分以反式外消旋物形式實施，從而得到油狀L-2-反式。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=224.2，計算值=224.2。

2-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲醇(L-3)

標題化合物係自L-2-反式根據反應圖A中概述之方案製得，從而得到油狀L-3。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=182.1，計算值=182.2。

反應圖 M



(E)-3-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(M-1)

標題化合物係自 2-氯吡唑并[1,5-a]吡啶根據反應圖 C 中概述之方案製得，從而得到固體狀 M-1。LRMS (ES) $(M+H)^+$ ：觀測值=203.2，計算值=203.2。

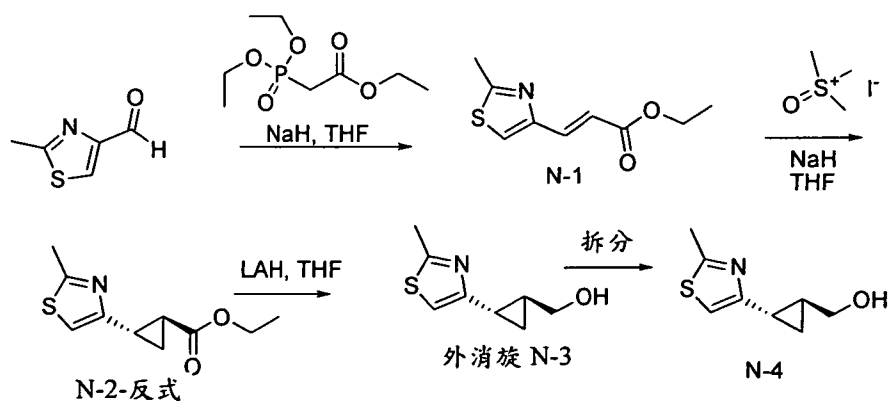
2-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯(M-2-反式)

標題化合物係自 M-1 根據反應圖 C 中概述之方案製得，未經對掌性拆分以反式外消旋物形式實施，從而得到固體狀 M-2-反式。LRMS (ES) $(M+H)^+$ ：觀測值=217.1，計算值=217.2。

2-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)環丙基)甲醇(M-3)

標題化合物係自 M-2-反式根據反應圖 A 中概述之方案製得，從而得到油狀 M-3。LRMS (ES) $(M+H)^+$ ：觀測值=189.2，計算值=189.2。

反應圖 N

**3-(2-甲基噻唑-4-基)丙烯酸乙酯(N-1)**

於室溫下向氫化鈉(1.04 g, 26.0 mmol)存於 THF (47.2 mL) 中之攪拌溶液中逐份添加膦醯乙酸三乙酯(5.19 mL, 26.0 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌30分鐘。在劇烈

攪拌下向此混合物中添加 2-甲基噻唑-4-甲醛 (3.0 g, 23.6 mmol) 溶解於 THF (30 mL) 中之溶液。將反應物攪拌 1 小時，分配在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，從而產生黃色油狀標題化合物 (4.3 g, 92%)。LRMS (ES) $(M+H)^+$ ：觀測值=198.1，計算值=198.2。

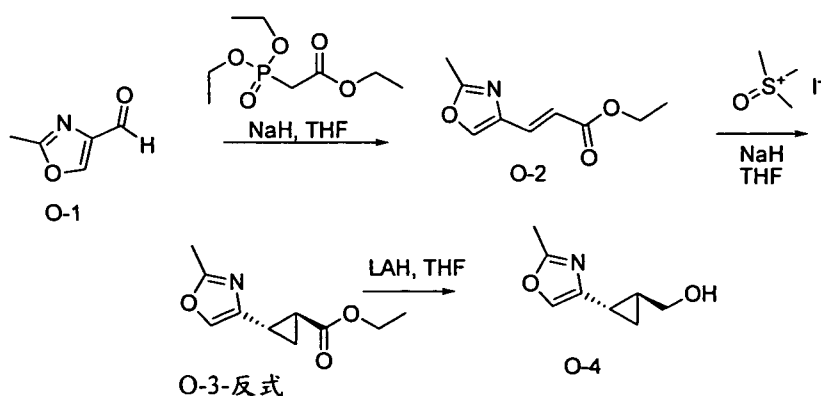
2-(2-甲基噻唑-4-基)環丙烷甲酸乙酯(N-2-反式)

標題化合物係自 N-1 根據反應圖 C 中概述之方案製得，從而得到 N-2-反式。LRMS (ES) $(M+H)^+$ ：觀測值=212.2，計算值=212.2。

2-(2-甲基噻唑-4-基)環丙基)甲醇(N-4)

標題化合物係自 N-2-反式根據反應圖 A 中概述之方案製得，從而得到固體狀 N-4。LRMS (ES) $(M+H)^+$ ：觀測值=170.1，計算值=170.2。

反應圖 O



(E)-3-(2-甲基噻唑-4-基)丙烯酸乙酯(O-2)

標題化合物係自 O-1 根據反應圖 N 中概述之方案製得，從而得到 O-2。LRMS (ES) $(M+H)^+$ ：觀測值=182.1，計算

值=182.1。

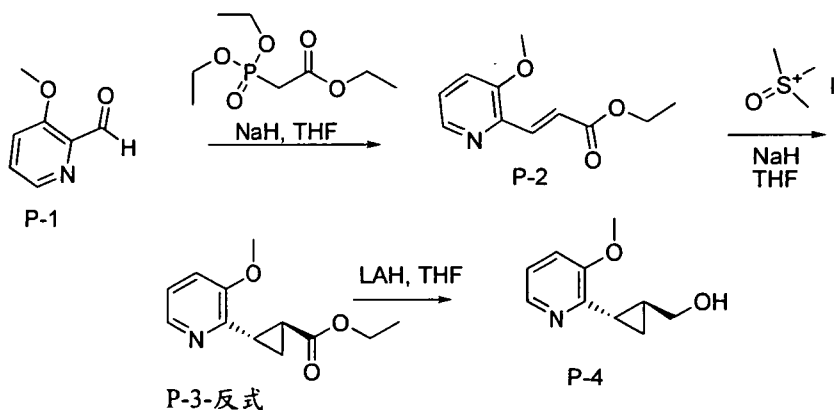
2-(2-甲基噁唑-4-基)環丙烷甲酸乙酯(O-3-反式)

標題化合物係自 O-2 根據反應圖 C 中概述之方案製得，未經對掌性拆分以反式外消旋物形式實施，從而得到油狀 O-3-反式。LRMS (ES) $(M+H)^+$ ：觀測值=196.2，計算值=196.2。

2-(2-甲基噁唑-4-基)環丙基)甲醇(O-4)

標題化合物係自 O-3-反式根據反應圖 A 中概述之方案製得，從而得到固體狀 O-4。LRMS (ES) $(M+H)^+$ ：觀測值=154.1，計算值=154.1。

反應圖 P



(E)-3-(3-甲氧基吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(P-2)

標題化合物係自 P-1 根據反應圖 N 中概述之方案製得，從而得到 P-2。LRMS (ES) $(M+H)^+$ ：觀測值=208.1，計算值=208.2。

2-(3-甲氧基吡啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯(P-3-反式)

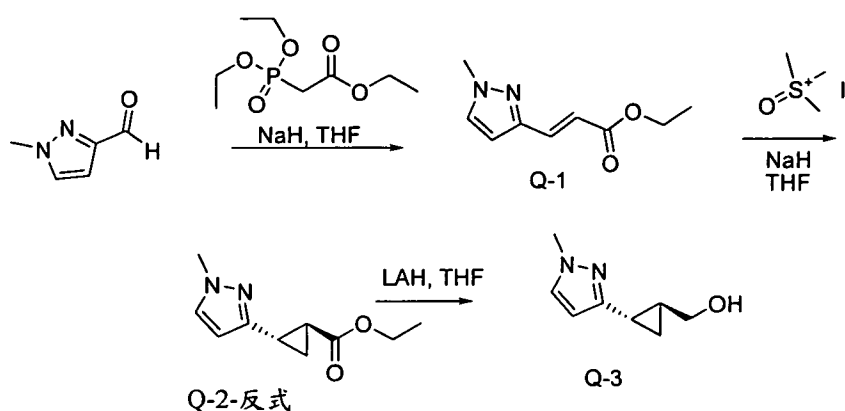
標題化合物係自 P-2 根據反應圖 C 中概述之方案製得，未經對掌性拆分以反式外消旋物形式實施，從而得到油狀 P-

3-反式。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=222.2，計算值=222.2。

2-(3-甲氧基吡啶-2-基)環丙基)甲醇(P-4)

標題化合物係自P-3-反式根據反應圖A中概述之方案製得，從而得到固體狀P-4。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=180.2，計算值=180.2。

反應圖Q



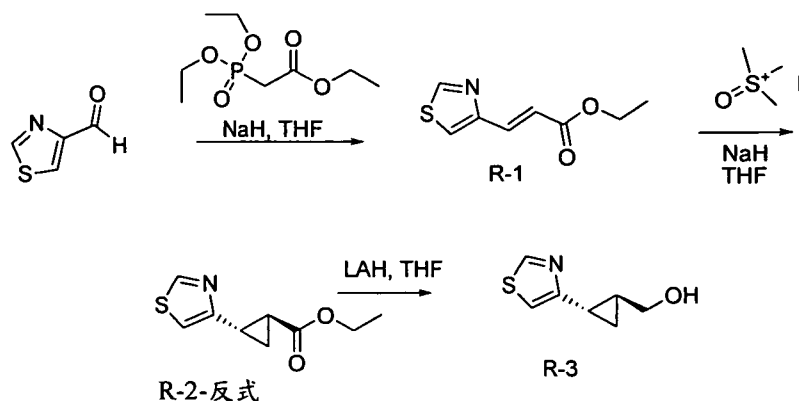
2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)環丙烷甲酸乙酯(Q2-反式)

標題化合物係自1-甲基-1H-吡啶-3-甲醛根據反應圖N中概述之方案製得，從而得到Q-1，其使用反應圖C中概述之方案直接實施，未經對掌性拆分以反式外消旋物形式實施，從而得到油狀Q-2-反式。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=195.3，計算值=195.2。

2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)環丙基)甲醇(Q-3)

標題化合物係自Q-2-反式根據反應圖A中概述之方案製得，從而得到固體狀Q-3。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=153.2，計算值=153.2。

反應圖 R



(E)-3-(噻唑-4-基)丙烯酸乙酯(R-1)

標題化合物係自噻唑-4-甲醛根據反應圖 N 中概述之方案製得，從而得到 R-2。LRMS (ES) $(M+H)^+$ ：觀測值=184.1，計算值=184.2。

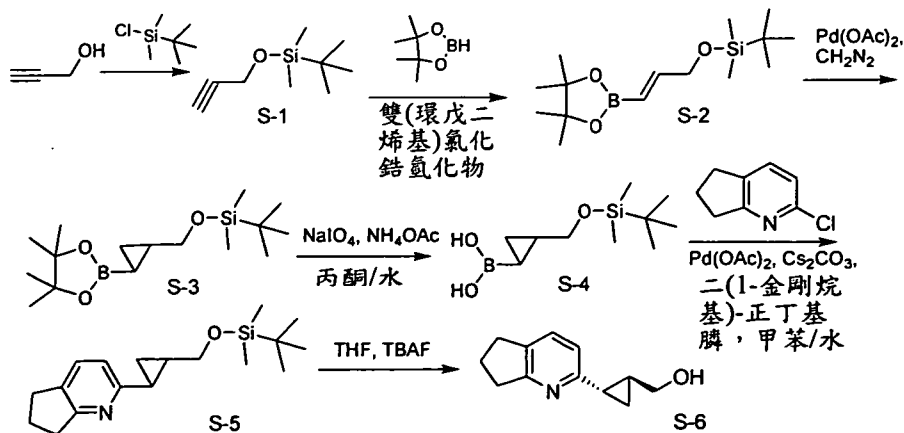
2-(噻唑-4-基)環丙烷甲酸乙酯(R-2-反式)

標題化合物係自 R-1 根據反應圖 C 中概述之方案製得，未經對掌性拆分以反式外消旋物形式實施，從而得到 R-2-反式。LRMS (ES) $(M+H)^+$ ：觀測值=198.1，計算值=198.2。

2-(噻唑-4-基)環丙基)甲醇(R-3)

標題化合物係自 R-2-反式根據反應圖 A 中概述之方案製得，從而得到 R-3。LRMS (ES) $(M+H)^+$ ：觀測值=156.1，計算值=156.2。

反應圖 S



第三丁基二甲基(丙-2-炔基氧基)矽烷(S-1)

於 0°C 下向丙-2-炔-1-醇(168 g, 3 mol)、Et₃N (412 g, 4.08 mol)存於 CH₂Cl₂ (3500 mL)中之混合物中添加 TBSCl (543 g, 3.45 mol)存於 CH₂Cl₂ (500 mL)中之溶液。隨後將反應混合物升溫至室溫並攪拌過夜。將混合物用水(3000 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮，從而產生粗產物，藉由急驟層析(石油醚)純化並蒸餾，從而產生黃色液體狀化合物 S-1。(110 g, 43%)

(E)-第三丁基二甲基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜二氧硼啶-2-基)烯丙基氧基)矽烷(S-2)

將雙(環戊二烯基)氯化鋁氫化物(16.2 g, 0.062 mol)、頻那醇硼烷(160.5 g, 1.25 mol)及 TEA (8.7 mL, 0.062 mol)存於 THF (1200 mL)中之混合物加熱至 50°C 並保持 10 min 並添加化合物 S-1 (106 g, 0.62 mol)。隨後將混合物在 50°C 下攪拌過夜。將反應混合物冷卻，用水驟冷並濃縮，從而去除大部分 THF。用乙酸乙酯(2000 mL)萃取殘餘物。將有機層用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在真空中濃縮，從而產生粗產物，藉由急驟層析(石油醚)純化，從而得到黃色液體狀化合物 S-2。(139 g, 74.7%)

第三丁基二甲基((2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜二氧硼啶-2-基)環丙基)甲氧基)矽烷(S-3)

於 -78°C 下向化合物 S-2 (65 g, 0.218 mol)及 Pd(OAc)₂ (5 g, 0.0218 mol)存於 THF (200 mL)中之混合物中添加 CH₃N₂ (新鮮，2.18 mol)存於醚(1200 mL)中之溶液。隨後將反應

混合物升溫至室溫並攪拌過夜。過濾混合物並濃縮濾液，從而產生粗產物，藉由急驟層析(石油醚)純化，從而得到黃色油狀化合物 S-3。(27.5 g, 40%)

2-((第三丁基二甲基甲矽烷基氧基)甲基)環丙基酮酸(S-4)

於室溫下向化合物 S-3 (36 g, 0.115 mol)存於丙酮(360 mL)及水(180 mL)中之混合物中添加 NaIO₄ (148 g, 0.69 mol)及 NaOAc (53.2 g, 0.69 mol)。隨後將反應混合物於 25°C 下攪拌過夜。過濾混合物並濃縮濾液以去除丙酮，用乙酸乙酯(600 mL)萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮，從而產生粗產物，藉由層析(石油醚/乙酸乙酯=10:1 至 4:1 及隨後 MeOH/CH₂Cl₂=25:1)純化，從而產生黃色液體狀 S-4。(19.3, 73%)

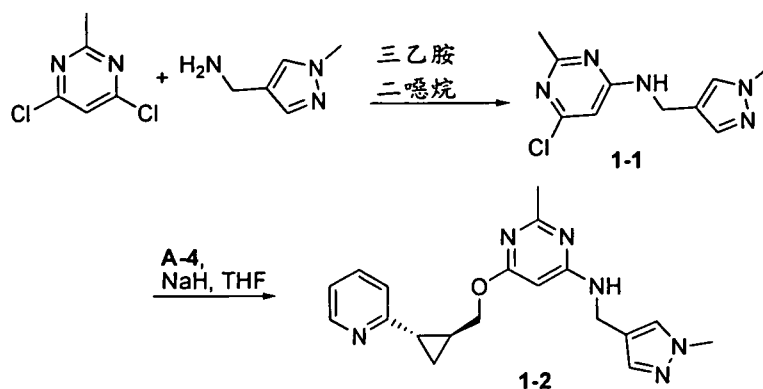
2-(2-((第三丁基二甲基甲矽烷基氧基)甲基)環丙基)-6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶(S-5)

向 S-4 (3.0 g, 13.0 mol)存於甲苯(50 mL)中之攪拌溶液中添加 2-氯-6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶(2.0 g, 13.0 mmol)、乙酸鈹(0.29 g, 1.30 mmol)、二(1-金剛烷基)-正丁基膦(1.40 g, 3.91 mmol)、碳酸鈹(12.74 g, 39.10 mmol)及水(16.6 mL)。將所得混合物加熱至 100°C 過夜。將反應物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機相並使用 0-10% 乙酸乙酯/己烷梯度進行急驟管柱分離，從而產生油狀 S-5。(3.19 g, 65%)

((1S,2S)-2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲醇(S-6)

向 S-5 (3.19 g, 10.5 mmol) 存於 THF (40 mL) 中之攪拌溶液中添加 1 M 四丁基氟化銨溶液 (10.5 mL, 10.5 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌 2 小時並濃縮。使用 10-100% 乙酸乙酯 / 己烷梯度進行急驟管柱分離，從而油狀產生 S-6。
(1.44 g, 72%)

實例 1



6-氯-2-甲基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)嘧啶-4-胺 (1-1)

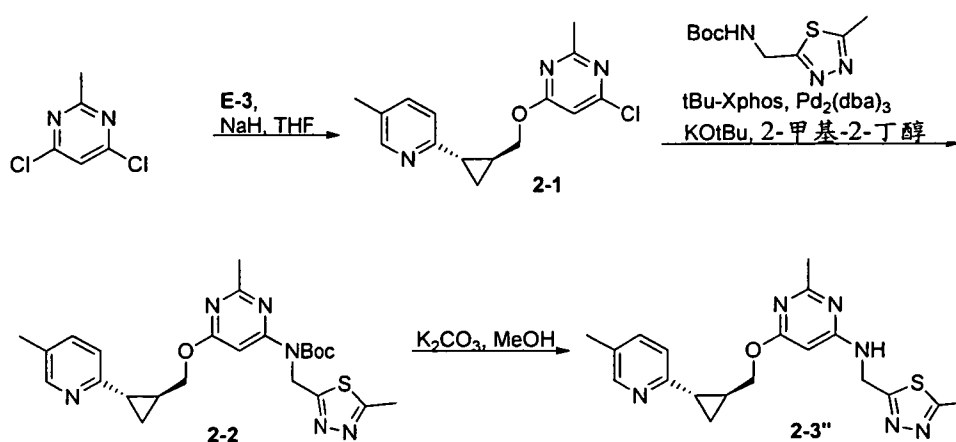
向 4,6-二氯-2-甲基嘧啶 (100 mg, 0.61 mmol) 存於二噁烷 (1 mL) 中之攪拌溶液中添加三乙胺 (0.3 mL, 2.15 mmol) 及 (1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺 (68 mg, 0.61 mmol)。於 150°C 下將所得混合物用微波輻照 30 分鐘。將反應物用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。濃縮有機相並使用 10-100% 乙酸乙酯 / 己烷梯度進行急驟管柱分離，從而產生白色固體狀 1-1 (121 mg, 83%)。MS (M+H)⁺：觀測值 = 238.0857，計算值 = 238.0854。

2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺 (1-2)

向 A-4 (188 mg, 1.26 mmol) 存於 THF (2.5 mL) 中之攪拌

溶液中添加60%氫化鈉分散液(74 mg, 1.85 mmol)並將所得溶液於室溫下攪拌20分鐘。向此中添加1-1 (200 mg, 0.84 mmol)並於100°C下將所得混合物用微波輻照90分鐘。濃縮反應物並使用反相層析(10-30%, 0.1% TFA, 存於H₂O/乙腈中)純化, 從而產生白色固體狀1-2 (231 mg, 78%)。MS (M+H)⁺: 觀測值=351.1927, 計算值=351.1928。

實例 2



4-氯-2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-嘓啶(2-1)

向氫化鈉(103 mg, 2.57 mmol)存於THF (6.0 mL)中之懸浮液中添加(S,S) E-3 (350 mg, 2.14 mmol)。將所得混合物攪拌30 min, 之後添加4,6-二氯-2-甲基嘓啶(419 mg, 2.57 mmol)。於80°C下加熱1小時後, 將反應物用乙酸乙酯稀釋並用水及鹽水洗滌。濃縮有機相並使用0-40%乙酸乙酯/己烷梯度進行急驟管柱層析, 從而產生無色油狀2-1 (453 mg, 73%)。MS (M+H)⁺: 觀測值=290.35, 計算值=290.10。
((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)(2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘓啶-4-基)胺基甲酸第三丁

基酯(2-2)

將 2-1 (100 mg, 0.35 mmol)、((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(119 mg, 0.52 mmol; 關於製備, 參見 D. C. Pryde 等人 *J. Med Chem.* 2006, 49, 4409-4424)、1 M 第三丁醇鉀(1.03 mL, 存於 THF 中)及 2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(14.6 mg, 0.035 mmol)存於 2-甲基-2-丁醇(1.7 ml)中之溶液用 N_2 吹掃 5 min。添加叁(二亞苺基丙酮)-二鈹(0)(31.6 mg, 0.035 mmol)並將混合物於 60°C 下加熱 1 小時。將反應物冷卻至室溫且用乙酸乙酯及飽和 $NaHCO_3$ 稀釋。用水、鹽水洗滌有機相並濃縮。藉由急驟管柱層析使用 20-60% 乙酸乙酯/己烷梯度純化殘餘物, 從而產生無色油狀 2-2 (117 mg, 70%)。MS ($M+H$)⁺: 觀測值=483.10, 計算值=483.21。

2-甲基-6-{[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺(2-3")

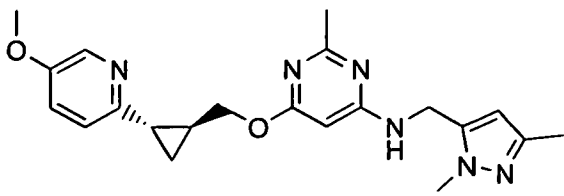
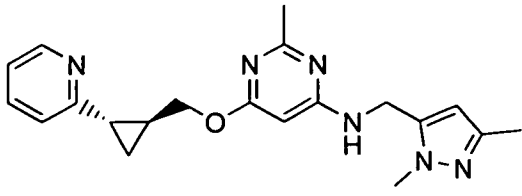
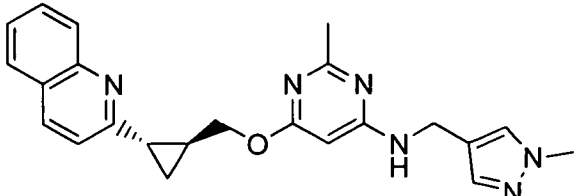
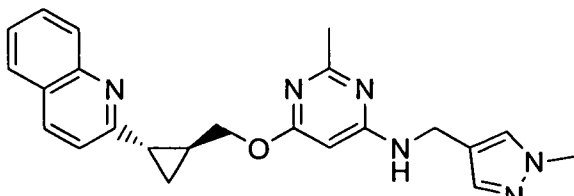
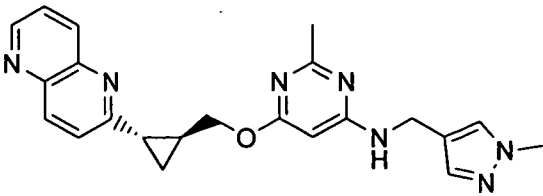
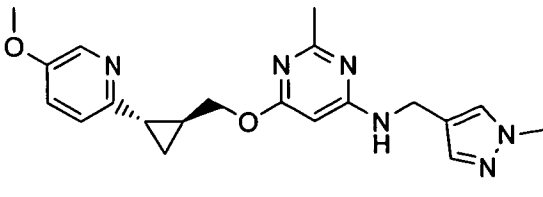
向 2-2 (51.0 mg, 0.11 mmol)存於 MeOH (0.53 mL)中之溶液添加 K_2CO_3 (17.5 mg, 0.13 mmol)。將所得懸浮液於 70°C 下攪拌 2 小時。將混合物用 EtOAc 稀釋且隨後用 1 N HCl 萃取。將水層用 5 N NaOH 鹼化並用 DCM 萃取三次。將合併之 DCM 層經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮, 從而產生灰白色固體狀 2-3" (29 mg, 72%)。MS ($M+H$)⁺: 觀測值=383.1654, 計算值=383.1649。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.22 (s, 1H), 7.82 (br t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.76 (d, $J=5.0$ Hz, 2H),

4.23 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.98 (m, 1H)

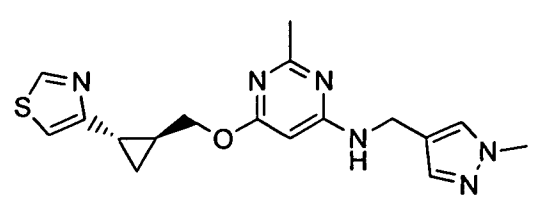
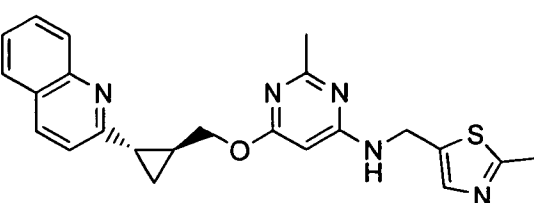
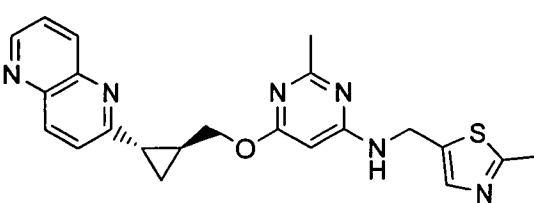
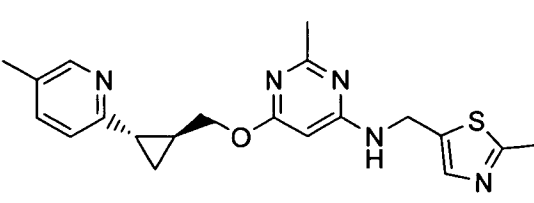
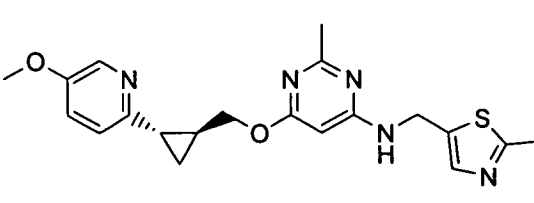
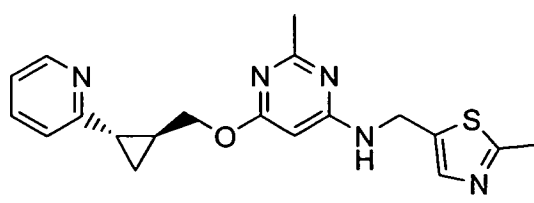
表 1

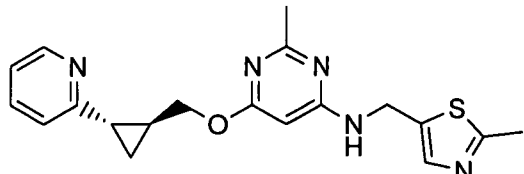
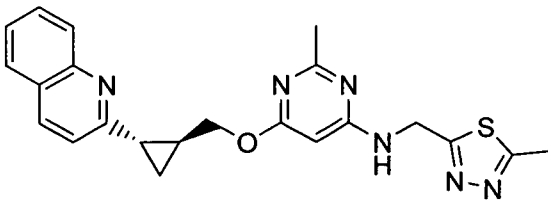
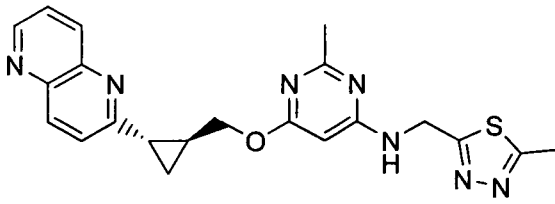
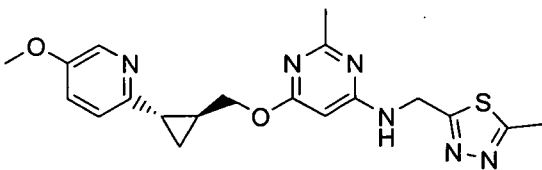
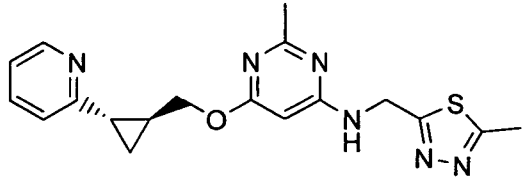
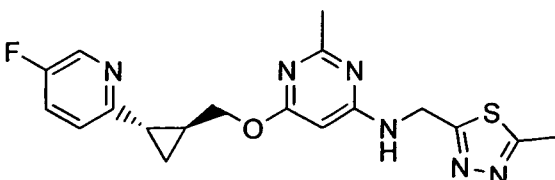
以下化合物係以類似於實例 1 及 2 之方式使用反應圖 A 至 R 中先前所述之適當取代之 4,6-二氯嘧啶、胺及醇製得。先前未闡釋之起始材料有市售，闡述於文獻中，或由彼等熟習有機合成技術者容易地合成而無需過度實驗。

化合物	結構	名稱	HRMS/LRMS
2-3		S,S-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O [M+H] 計算值382.1696 觀測值382.1700
2-4		S,S-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-喹啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O [M+H] 計算值415.2241 觀測值415.2242
2-5		S,S-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-[[2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲氧基]嘧啶-4-胺	C ₂₃ H ₂₅ N ₇ O [M+H] 計算值416.2193 觀測值416.2192
2-6		S,S-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-[[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基]嘧啶-4-胺	C ₂₁ H ₂₆ N ₆ O [M+H] 計算值379.2241 觀測值379.2244

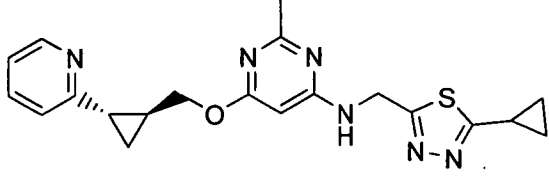
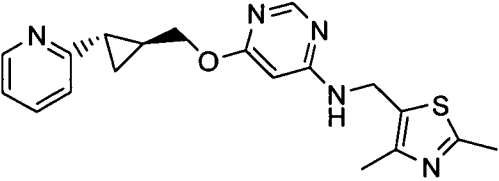
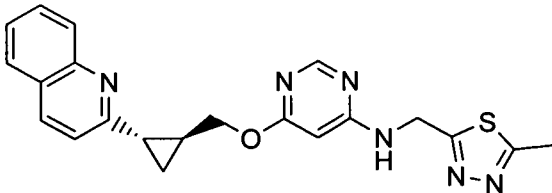
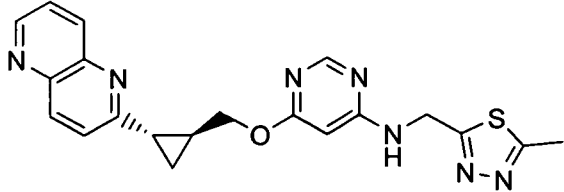
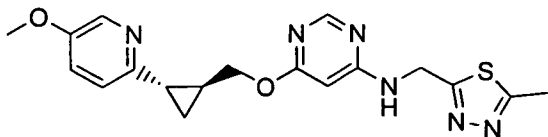
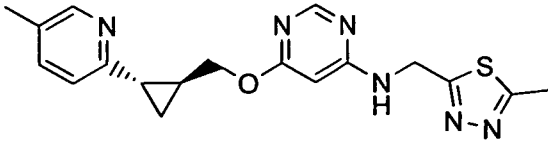
2-7		S,S-N-[(1,3-二甲 基-1H-吡唑-5-基) 甲基]-6-{[2-(5-甲 氧基吡啶-2-基) 環丙基]-甲氧基}- 2-甲基嘧啶-4-胺	C21H26N6O2 [M+H] 計算值395.2190 觀測值395.2191
2-8		S,S-N-[(1,3-二甲 基-1H-吡唑-5-基) 甲基]-2-甲基-6- [-(2-吡啶-2-基環 丙基)-甲氧基]嘧 啶-4-胺	C20H24N6O [M+H] 計算值365.2084 觀測值365.2092
2-9		S,S-2-甲基-N-[(1- 甲基-1H-吡唑-4- 基)甲基]-6-[(2-喹 啉-2-基環丙基) 甲氧基]嘧啶-4- 胺	C23H24N6O [M+H] 計算值401.2084 觀測值401.2066
2-10		S,S-2-甲基-N-[(1- 甲基-1H-吡唑-4- 基)甲基]-6-[(2-喹 啉-2-基環丙基) 甲氧基]嘧啶-4- 胺	C23H24N6O [M+H] 計算值401.2084 觀測值401.2088
2-11		S,S-2-甲基-N-[(1- 甲基-1H-吡唑-4- 基)甲基]-6-{[2- (1,5-萘啶-2-基)環 丙基]甲氧基}嘧 啶-4-胺	C22H23N7O [M+H] 計算值402.2037 觀測值402.2040
2-12		S,S-6-{[2-(5-甲 氧基吡啶-2-基)環 丙基]甲氧基}-2- 甲基-N-[(1-甲基- 1H-吡唑-4-基)甲 基]嘧啶-4-胺	C20H24N6O2 [M+H] 計算值381.2034 觀測值381.2039

2-13		S,S-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-6-{-[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O [M+H] 計算值365.2084 觀測值365.2091
2-14		6-{-[2-(3-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]嘧啶-4-胺	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₂ [M+H] 計算值381.2034 觀測值381.2040
2-15		S,S-6-{-[2-(5-氟吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]嘧啶-4-胺	C ₁₉ H ₂₁ FN ₆ O [M+H] 計算值369.1834 觀測值369.1830
2-16		6-{-[2-[5-(氟甲基)吡啶-2-基]環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]嘧啶-4-胺	C ₂₀ H ₂₃ FN ₆ O [M+H] 計算值383.1990 觀測值383.1988
2-17		6-{-[2-[5-(二氟甲基)吡啶-2-基]環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]嘧啶-4-胺	C ₂₀ H ₂₂ F ₂ N ₆ O [M+H] 計算值401.1896 觀測值401.1893
2-18		2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-6-{-[2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺	C ₂₀ H ₂₁ F ₃ N ₆ O [M+H] 計算值419.1802 觀測值419.1805

2-19		2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-{{2-(1,3-噻唑-4-基)環丙基}甲氧基}嘧啶-4-胺	C17H20N6OS [M+H] 計算值357.1495 obs
2-20		S,S-2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-噻啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C23H23N5OS [M+H] 計算值418.1696 觀測值418.1677
2-21		S,S-2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-{{2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基}甲氧基}嘧啶-4-胺	C22H22N6OS [M+H] 計算值419.1649 觀測值419.1628
2-22		S,S-2-甲基-6-{{2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基}甲氧基}-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]嘧啶-4-胺	C20H23N5OS [M+H] 計算值382.1696 觀測值382.1680
2-23		S,S-6-{{2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基}甲氧基}-2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]嘧啶-4-胺	C20H23N5O2S [M+H] 計算值398.1645 觀測值398.1628
2-24		S,S-2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C19H21N5OS [M+H] 計算值368.1540 觀測值368.1526

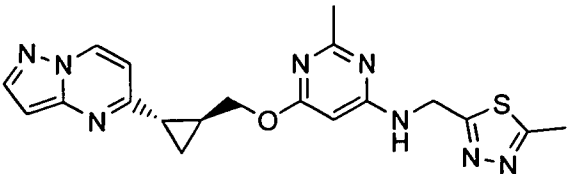
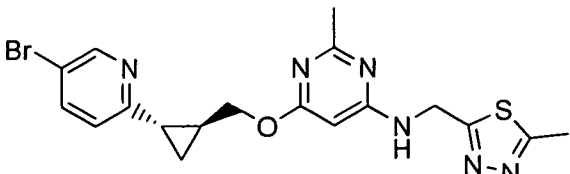
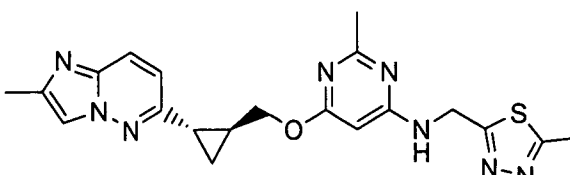
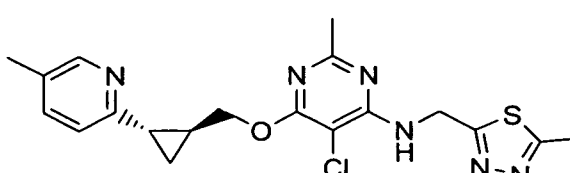
2-25		S,S-2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O [M+H] 計算值368.1540 觀測值368.1545
2-26		S,S-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-噻啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O [M+H] 計算值419.1649 觀測值419.1630
2-27		S,S-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[[2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲氧基]嘧啶-4-胺	C ₂₁ H ₂₁ N ₇ O [M+H] 計算值420.1601 觀測值420.1602
2-28		S,S-6-[[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基]-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O ₂ S [M+H] 計算值399.1598 觀測值399.1586
2-29		S,S-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O [M+H] 計算值369.1492 觀測值369.1493
2-30		S,S-6-[[2-(5-氟吡啶-2-基)環丙基]甲氧基]-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C ₁₈ H ₁₉ FN ₆ O [M+H] 計算值387.1398 觀測值387.1393

2-31		6-({2-[5-(氟甲基)吡啶-2-基]環丙基}甲氧基)-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C19H21FN6OS [M+H] 計算值401.1554 觀測值401.1553
2-32		6-({2-[5-(二氟甲基)吡啶-2-基]環丙基}甲氧基)-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C19H20F2N6OS [M+H] 計算值419.1460 觀測值419.1455
2-33		2-甲基-6-{{2-(6-甲基嘧啶-3-基)環丙基}甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C18H21N7OS [M+H] 計算值384.1601 觀測值384.1614
2-34		S,S-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{{2-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)環丙基}甲氧基}嘧啶-4-胺	C17H20N6OS2 [M+H] 計算值389.1213 觀測值389.1213
2-35		2-甲基-6-{{2-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)環丙基}甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C17H20N6O2S [M+H] 計算值373.1441 觀測值373.1440
2-36		2-甲基-6-{{2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)環丙基}甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-	C17H21N7OS [M+H] 計算值372.1601 觀測值372.1592

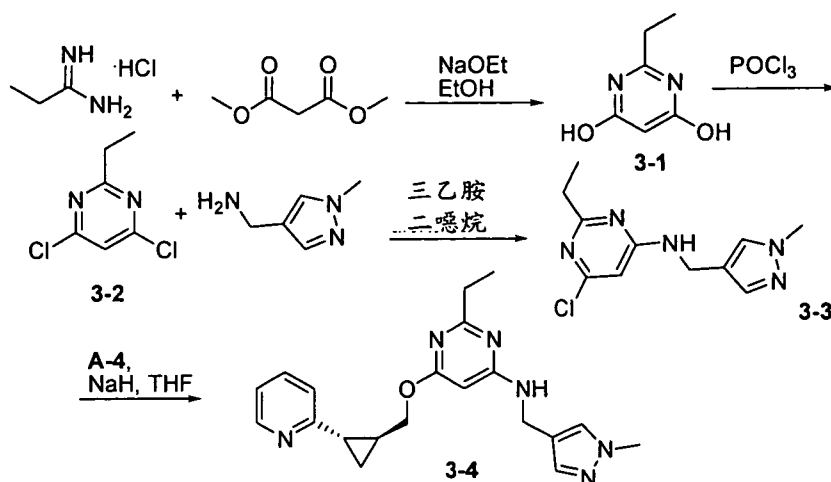
		基)甲基]嘧啶-4-胺	
2-37		S,S-N-[(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C20H22N6OS [M+H] 計算值395.1649 觀測值395.1651
2-38		S,S-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C19H21N5OS [M+H] 計算值368.1540 觀測值368.1545
2-39		S,S-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-喹啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C21H20N6OS [M+H] 計算值405.1492 觀測值405.1476
2-40		S,S-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基)-甲氧基]嘧啶-4-胺	C20H19N7OS [M+H] 計算值406.1445 觀測值406.1433
2-41		S,S-6-[[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基]-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C18H20N6O2S [M+H] 計算值385.1441 觀測值385.1423
2-42		S,S-6-[[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基]-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C18H20N6OS [M+H] 計算值369.1492 觀測值369.1477

2-43		S,S-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C17H18N6OS [M+H] 計算值355.1336 觀測值355.1324
2-44		S,S-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-2,4-二胺	C17H19N7OS [M+H] 計算值370.1445 觀測值370.1455
2-45		S,S-2-甲氧基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C19H22N6O2 [M+H] 計算值367.1877 觀測值367.1859
2-46		S,S-2,5-二甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C20H24N6O [M+H] 計算值365.2084 觀測值365.2090
2-47		S,S-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2,5-二甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C21H25N5OS [M+H] 計算值396.1853 觀測值396.1858
2-48		S,S-N-6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-2-(三氟甲基)-嘧啶-4-胺	C19H19F3N6O2 S [M+H] 計算值453.1315 觀測值453.1309

2-49		S,S-6-{{2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基}甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-2-(三氟甲基)-嘧啶-4-胺	C19H19F3N6OS [M+H] 計算值437.1366 觀測值437.1360
2-50		S,S-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]-2-(三氟甲基)-嘧啶-4-胺	C18H17F3N6OS [M+H] 計算值423.1209 觀測值423.1207
2-51		S,S-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]-2-(三氟甲基)-嘧啶-4-胺	C19H19F3N6O [M+H] 計算值405.1645 觀測值405.1626
2-52		6-{{{(1S,2S)-2-(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)環丙基}甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C19H23N7OS [M+H] 計算值398.1758 觀測值398.1757
2-53		S,S-6-{{{(1S,2S)-2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基}甲氧基}-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺	C18H21N7O2S [M+H] 計算值400.1550 觀測值400.1546
2-54		2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{{{(1S,2S)-2-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基}甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C19H20N8OS [M+H] 計算值409.1554 觀測值409.1545

		基環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺	
2-55		2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[[[(1S,2S)-2-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺	C19H20N8OS [M+H] 計算值409.1554 觀測值409.1545
2-56		S,S-6-[[[(1S,2S)-2-(5-溴吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C18H19BrN6OS [M+H] 計算值447.0597 觀測值447.0593
2-57		2-甲基-6-[[[(1S,2S)-2-(2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C20H22N8OS [M+H] 計算值423.1710 觀測值423.1717
2-58		S,S-5-氯-2-甲基-6-[[[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C19H21ClN6OS [M+H] 計算值417.1259 觀測值417.1268

實例 3



4,6-二氯-2-乙基嘧啶 3-2

向丙脒(propionimidamide)鹽酸鹽(1.00 g, 9.21 mmol)存於乙醇(35 mL)中之攪拌溶液中添加乙醇鈉存於乙醇(17.25 mL)中之21%溶液。在室溫下將所得溶液攪拌20分鐘。向此中添加丙二酸二甲酯(0.97 g, 7.37 mmol)並將所得溶液加熱至80℃並保持5小時。

將溶液冷卻並濃縮至乾燥。向此固體中添加最少量之水並使用6 N HCl溶液中中和至pH 5。將溶液靜置過夜，在此期間沈澱出白色固體3-1。將固體3-1溶解於磷酰氯(5 mL)中並加熱回流90分鐘。將溶液濃縮，用冰驟冷並分配在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機相，從而產生油狀3-2 (0.60 g, 37%)。LRMS (M+H)⁺：觀測值=177.1，計算值=177.0。

6-氯-2-乙基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)嘧啶-4-胺 3-3

標題化合物係自2-2根據實例1中概述之方案製得，從而得到固體狀3-3。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=252.1，計

算值=252.7。

2-乙基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺 3-4

標題化合物係自 3-3 根據實例 1 中概述之方案製得，從而得到固體狀 3-4。HRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=365.2090，計算值=365.2084。

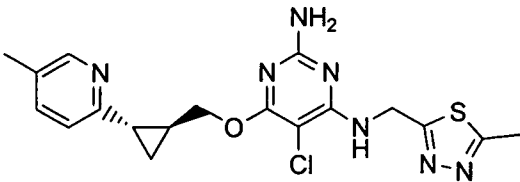
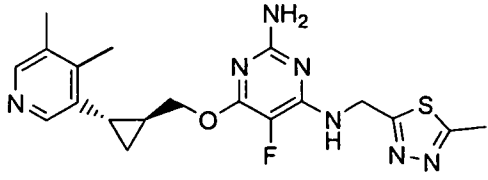
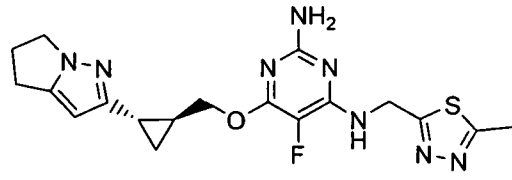
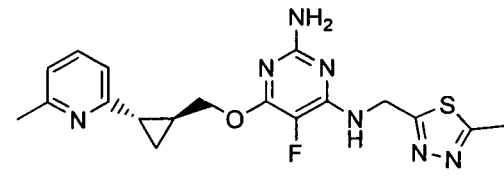
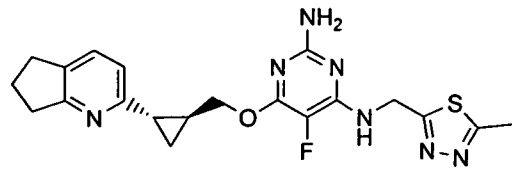
表 2

以下化合物係以類似於實例 3 之方式使用反應圖 A 至 R 中先前所述之適當取代之丙二酸二甲酯、脘及醇製得。先前未闡釋之起始材料有市售，闡述於文獻中，或由彼等熟習有機合成技術者容易地合成而無需過度實驗。

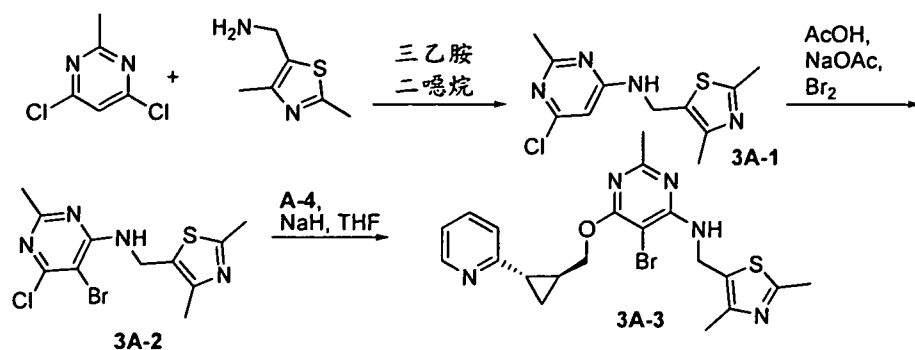
化合物	結構	名稱	HRMS/LRMS
3-5		S,S-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5-氟-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C20H22FN5OS [M+H] 計算值400.1602 觀側值400.1608
3-6		S,S-5-氟-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C19H21FN6O [M+H] 計算值369.1834 觀側值369.1840
3-7		S,S-5-氟-2-甲基-6-[[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]-甲氧基]-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C19H21FN6OS [M+H] 計算值401.1554 觀側值401.1556

3-8		S,S-2-(氟甲基)-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基环丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C18H19FN6OS [M+H] 計算值387.1398 觀側值387.1396
3-9		S,S-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2-乙基-6-[(2-吡啶-2-基环丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C21H25N5OS [M+H] 計算值396.1853 觀側值396.1858
3-10		S,S-2-乙基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基环丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C20H24N6O [M+H] 計算值365.2084 觀側值365.2090
3-11		S,S-2-環丙基-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基环丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C22H25N5OS [M+H] 計算值408.1853 觀側值408.1859
3-12		S,S-2-環丙基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基环丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C21H24N6O [M+H] 計算值377.2084 觀側值377.2089
3-13		5-氟-6-{[(1S,2S)-2-(5-甲氧基吡啶-2-基)环丙基]甲氧基}-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺	C18H20FN7O2S [M+H] 計算值418.1456 觀側值418.1447
3-14		5-氟-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[(1S,2S)-2-(1,5-萘啶-2-基)环丙基]甲氧基}嘧啶-2,4-二胺	C20H19FN8OS [M+H] 計算值439.1459 觀側值439.1455

3-15		5-氟-6-{[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺	C ₁₈ H ₂₀ FN ₇ O [M+H] 計算值402.1507 觀側值402.1494
3-16		5-氟-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[(1S,2S)-2-吡啶-2-基環丙基]甲氧基}嘧啶-2,4-二胺	C ₁₇ H ₁₈ FN ₇ O [M+H] 計算值388.1350 觀側值388.1346
3-17		5-氟-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[(1S,2S)-2-吡啶-2-基環丙基]甲氧基}嘧啶-2,4-二胺	C ₁₇ H ₁₈ FN ₇ O [M+H] 計算值388.1350 觀側值388.1346
3-18		N-4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-氟-6-{[(1S,2S)-2-吡啶-2-基環丙基]甲氧基}嘧啶-2,4-二胺	C ₂₂ H ₂₄ FN ₅ O ₃ [M+H] 計算值426.1936 觀側值426.1919
3-19		6-{[(1S,2S)-2-(5-氯吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-5-氟-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺	C ₁₇ H ₁₇ ClFN ₇ O [M+H] 計算值422.0961 觀側值422.0946
3-20		5-氟-6-{[(1S,2S)-2-(5-氟吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺	C ₁₇ H ₁₇ F ₂ N ₇ O [M+H] 計算值406.1256 觀側值406.1243

3-21		5-氯-6-{[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺	C18H20ClN7OS [M+H] 計算值418.1211 觀側值418.1195
3-22		6-{[(1S,2S)-2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺	C19H22FN7OS [M+H] 計算值416.1663 觀側值416.1664
3-23		6-(((1S,2S)-2-(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺	C18H21FN8OS [M+H] 計算值417.1616 觀側值417.1619
3-24		5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(((1S,2S)-2-(6-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-2,4-二胺	C18H20FN7OS [M+H] 計算值402.1507 觀側值402.1507
3-25		S,S-6-(((1S,2S)-2-(6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺	C20H22FN7OS [M+H] 計算值428.1663 觀側值428.1665

實例 3A



6-氯-N-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-2-甲基嘧啶-4-胺 3A-1

標題化合物係自 4,6-二氯-2-甲基嘧啶及 (2,4-二甲基噻唑-5-基)甲胺根據實例 1 中概述之方案製得，從而得到固體狀 3A-1。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=269.1，計算值=269.7。

5-溴-6-氯-N-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-2-甲基嘧啶-4-胺 3A-2

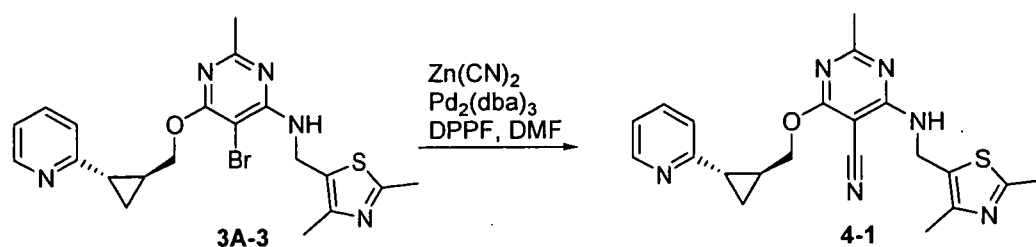
向 3-1 (0.25 g, 0.93 mmol) 存於乙酸 (4 mL) 中之攪拌溶液中添加乙酸鈉 (0.10 g, 1.21 mmol)。向此溶液中逐滴添加溶解於乙酸 (0.5 mL) 中之溴 (0.05 mL, 1.02 mmol)。將所得溶液於室溫下攪拌 30 分鐘並濃縮。將殘餘物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機相並在醚中研磨，從而產生固體狀標題化合物 (0.28 g, 85%)。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=347.0/349.0，計算值=347.6/349.6。

5-溴-N-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-2-甲基-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺 3A-3

標題化合物係自 3A-2 根據實例 1 中概述之方案製得，從而得到固體狀 3A-3。HRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=460.0814，

計算值=460.0801。

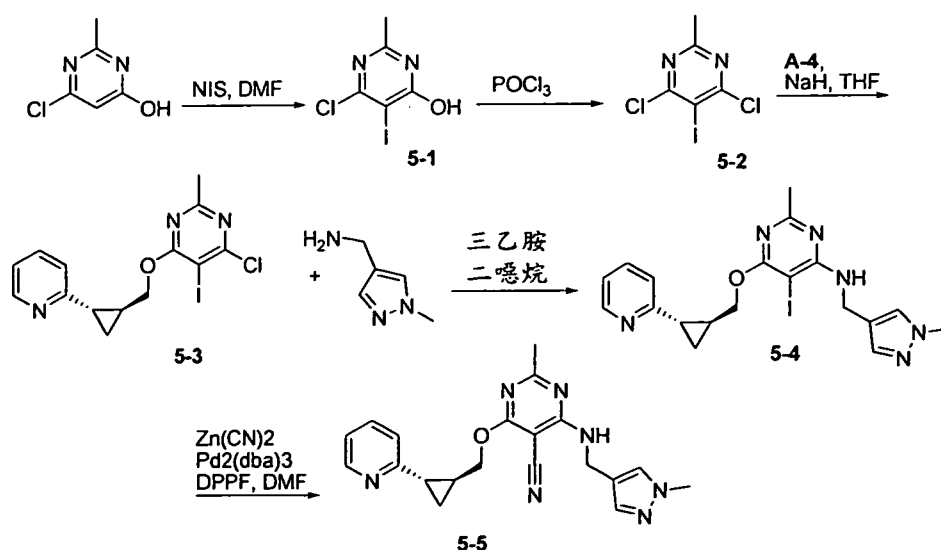
實例 4



4-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基胺基)-2-甲基-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-5-甲腈 4-1

在氮氣下向 3A-3 (45 mg, 0.01 mmol) 及氰化鋅 (6.9 mg, 0.06 mmol) 存於 DMF (1 mL) 中之攪拌溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.5 mg, 0.005 mmol) 及 DPPF (5.4 mg, 0.010 mmol) 並將所得混合物加熱至 120°C 並保持 3 天。將反應物冷卻並分配在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機相並使用反相層析 (15-45%, 0.1% TFA, 存於 H_2O /乙腈中) 純化, 從而產生固體狀 4-1 (7.5 mg, 19%)。HRMS (ES) ($\text{M}+\text{H}^+$): 觀測值=407.1650, 計算值=407.1649。

實例 5



6-氯-5-碘-2-甲基嘧啶-4-醇 5-1

向 6-氯-2-甲基嘧啶-4-醇 (1.45 g, 10.0 mmol) 存於 DMF (19 mL) 中之攪拌溶液中添加 N-碘琥珀醯亞胺 (6.78 g, 30.1 mmol)。將混合物加熱至 80°C 並保持 2 小時。將反應物冷卻並分配在乙酸乙酯與飽和氯化銨溶液之間。濃縮有機相並使用 0-50% 乙酸乙酯/己烷梯度進行急驟管柱分離，之後於己烷中研磨，從而產生固體狀 5-1 (1.83 g, 68%)。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=271.0，計算值=270.5。

4,6-二氯-5-碘-2-甲基嘧啶 5-2

向含有磷醯氯 (10 mL, 107 mmol) 之 RBF 中添加 5-1 (1.83 g, 6.77 mmol) 並將混合物加熱回流 3 小時。將溶液濃縮，用冰驟冷並分配在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機相並使用 0-10% 乙酸乙酯/己烷梯度進行急驟管柱分離，從而產生固體狀 5-2 (1.38 g, 71%)。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=288.9，計算值=288.9。

4-氯-5-碘-2-甲基-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶 5-3

向 A-4 (93 mg, 0.62 mmol) 存於 THF (1.5 mL) 中之攪拌溶液中添加 60% 氫化鈉分散液 (31 mg, 0.76 mmol) 並將所得溶液於室溫下攪拌 20 分鐘。向此中添加 5-2 (200 mg, 0.69 mmol) 並將所得混合物加熱至 60°C 並保持 2 小時。將反應物冷卻並分配在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機相並使用 0-30% 乙酸乙酯/己烷梯度進行急驟管柱分離，從而產生固體狀 5-3 (208 mg, 75%)。HRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=401.9843，計算值=401.9865。

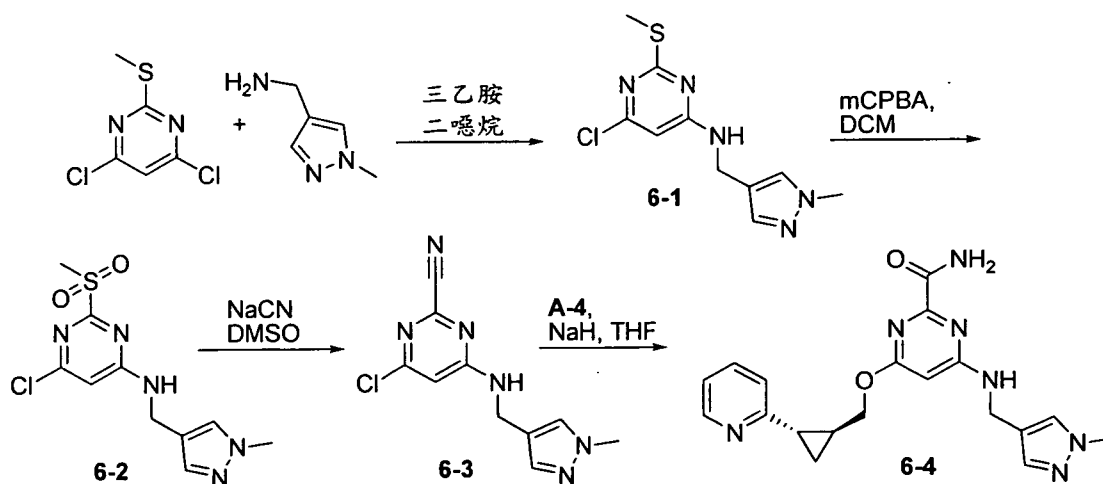
5-碘-2-甲基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺 5-4

標題化合物係自 5-3 根據實例 1 中概述之方案製得，從而得到固體狀 5-4。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=477.1，計算值=477.3。

2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基胺基)-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-5-甲腈 5-5

標題化合物係自 5-4 根據實例 4 中概述之方案製得，從而得到固體狀 5-5。HRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=376.1869，計算值=376.1880。

實例 6



6-氯-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(甲基磺基)嘧啶-4-胺 6-1

標題化合物係自 4,6-二氯-2-(甲基磺基)嘧啶根據實例 1 中概述之方案製得，從而得到固體狀 6-1。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=270.1，計算值=270.7。

6-氯-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(甲基磺基)嘧啶-

4-胺 6-2

向 6-1 (0.25 g, 0.95 mmol) 存於二氯甲烷 (4 mL) 中之攪拌溶液中添加 70% mCPBA (0.51 g, 2.08 mmol) 並將所得混合物於室溫下攪拌 45 分鐘。將反應混合物用 1 N NaOH 溶液洗滌兩次並濃縮，從而產生固體狀 6-2。 (0.25 g, 70%) LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=302.1，計算值=302.7。

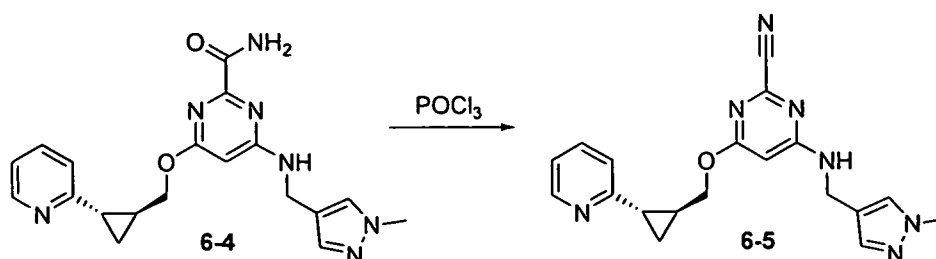
4-氯-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基胺基)嘧啶-2-甲腈 6-3

向 6-2 (0.13 g, 0.41 mmol) 存於 DMSO (1 mL) 中之攪拌溶液中添加氰化鈉 (0.02 g, 0.41 mmol) 並將反應物加熱至 100°C 並保持 20 分鐘。使用反相層析 (20-60%，0.1% TFA，存於 H₂O/乙腈中) 純化，從而產生固體狀 6-3 (0.02 g, 19%)。 LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=249.1，計算值=249.6。

4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基胺基)-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-嘧啶-2-甲醯胺 6-4

標題化合物係自 6-3 根據實例 1 中概述之方案製得，從而得到固體狀 6-4。 HRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=380.1830，計算值=380.1829。

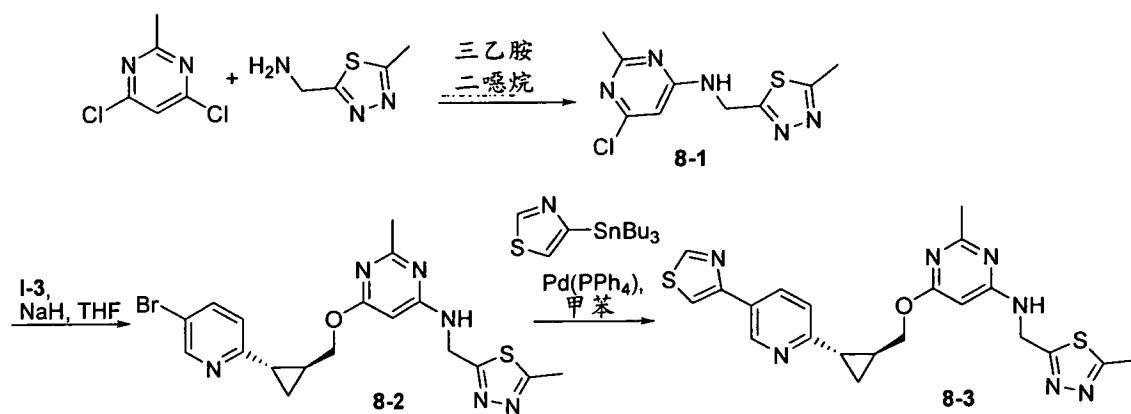
實例 7



4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基胺基)-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-嘧啶-2-甲腈 6-5

向含有磷鹽氯 (0.8 mL, 8.58 mmol) 之小瓶中添加 6-4 (0.03 g, 0.08 mmol)。將該混合物加熱至 100°C 並保持 90 分鐘。濃縮混合物並使用反相層析 (10-35%, 0.1% TFA, 存於 H₂O/乙腈中) 純化, 從而產生固體狀 6-5。(11 mg, 39%)。HRMS (ES) (M+H)⁺: 觀測值=362.1726, 計算值=362.1724。

實例 8



6-氯-2-甲基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-4-胺
8-1

標題化合物係自 4,6-二氯-2-甲基嘧啶及 (5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲胺根據實例 1 中概述之方案製得, 從而得到固體狀 8-1。LRMS (ES) (M+H)⁺: 觀測值=256.1, 計算值=256.7。

6-((2-(5-溴吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-2-甲基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-4-胺 8-2

標題化合物係自 8-1 根據實例 1 中概述之方案製得, 從而得到固體狀 8-2。HRMS (ES) (M+H)⁺: 觀測值=447.0/449.0, 計算值=447.3/449.3。

2-甲基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-((2-(5-(噻

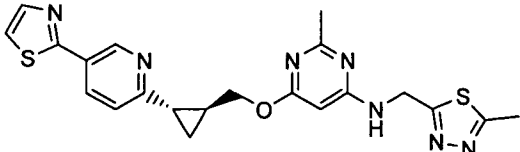
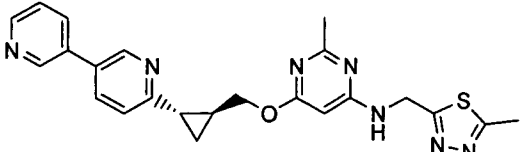
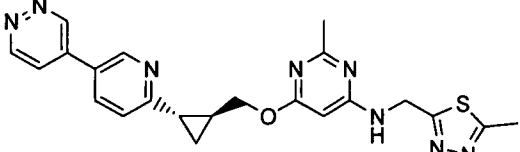
唑-4-基)吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺 8-3

向 8-2 (50 mg, 0.11 mol) 存於甲苯 (0.8 mL) 中之攪拌溶液中添加 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (25 mg, 0.02 mmol) 及 4-(三丁基甲錫烷基)噻唑 (84 mg, 0.22 mmol) 並將所得混合物用微波輻照至 140°C 達 2 小時。濃縮溶液並使用反相層析 (10-30%, 0.1% TFA, 存於 H_2O /乙腈中) 純化, 從而產生固體狀 8-3。 (19 mg, 38%)。HRMS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$: 觀測值 = 452.1322, 計算值 = 452.1322。

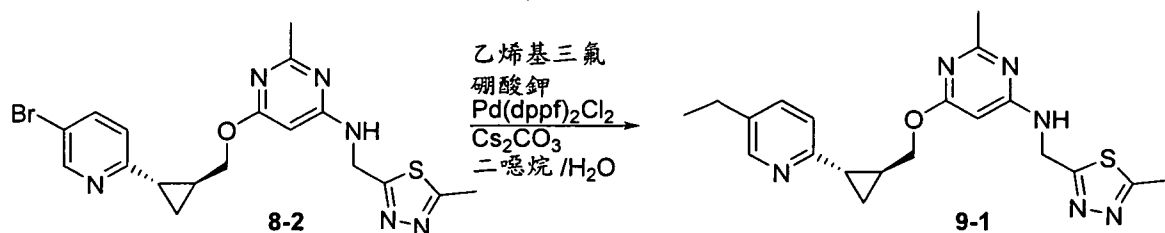
表 3

以下化合物係以類似於實例 8 之方式使用適當錫試劑製得。先前未闡釋之起始材料有市售, 闡述於文獻中, 或由彼等熟習有機合成技術者容易地合成而無需過度實驗。

化合物	結構	名稱	HRMS/LRMS
8-4		6-{{2-(2,3'-聯吡啶-6'-基)環丙基}甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_\text{S}$ [M+H] 計算值 446.1758 觀測值 446.1760
8-5		2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-({2-[5-(1,3-噻唑-5-基)吡啶-2-基]環丙基}甲氧基)嘧啶-4-胺	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_\text{S}_2$ [M+H] 計算值 452.1322 觀測值 452.1321
8-6		6-{{2-(3,4'-聯吡啶-6-基)環丙基}甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_\text{S}$ [M+H] 計算值 446.1758 觀測值 446.1762

8-7		2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-({2-[5-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-2-基]環丙基}甲氧基)嘧啶-4-胺	C ₂₁ H ₂₁ N ₇ O ₂ [M+H] 計算值452.1322 觀測值452.1328
8-8		6-{{2-(3,3'-聯吡啶-6-基)環丙基}甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺	C ₂₃ H ₂₃ N ₇ O ₂ [M+H] 計算值446.1758 觀測值446.1761
8-9		2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{{2-(5-噻吩-4-基吡啶-2-基)環丙基}甲氧基}嘧啶-4-胺	C ₂₂ H ₂₂ N ₈ O ₂ [M+H] 計算值447.1710 觀測值447.1709

實例 9



6-((2-(5-乙基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-2-甲基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-4-胺 9-1

在氮氣下向 8-2 (100 mg, 0.22 mmol) 及 乙基三氟硼酸鉀 (60 mg, 0.45 mmol) 存於二噁烷 (0.64 mL) 中之攪拌溶液中添加 Pd(dppf)₂Cl₂ (18 mg, 0.02 mmol)、碳酸鈉 (218 mg, 0.67 mmol) 及水 (0.11 mL)。將所得混合物加熱至 100°C 過夜。將反應物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機相並使用反相層析 (5-28%, 0.1% TFA, 存於 H₂O/乙腈中) 純化, 從而產生油狀 9-1 (13 mg, 15%)。MS (M+H)⁺:

2

2

2

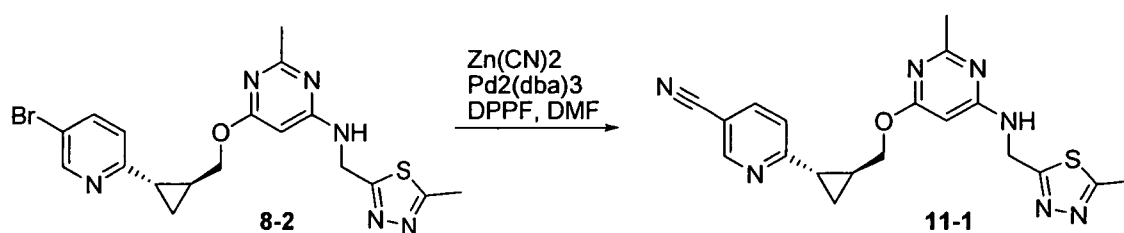


2

2

算值=435.1710。

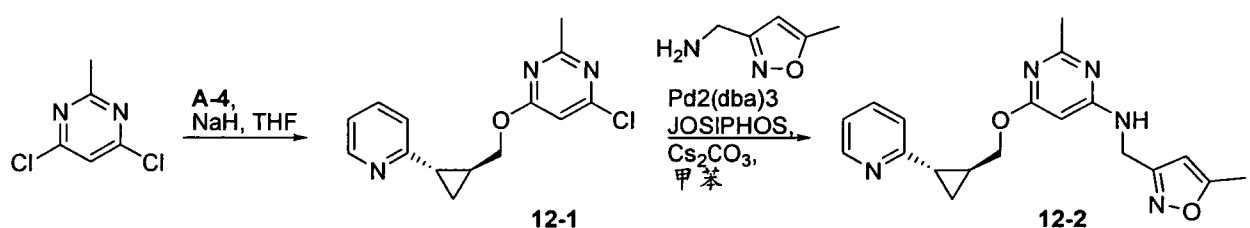
實例 11



6-(2-((2-甲基-6-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基胺基)嘧啶-4-基氧基)甲基)環丙基)菸鹼甲腈 11-1

標題化合物係自 8-2 根據實例 4 中概述之方案製得，從而得到固體狀 11-1。HRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=394.1440，計算值=394.1445。

實例 12



4-氯-2-甲基-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶 12-1

標題化合物係自 4,6-二氯-2-甲基嘧啶根據實例 5 中概述之方案製得，從而得到油狀 12-1。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=276.1，計算值=276.7。

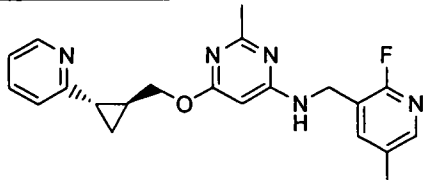
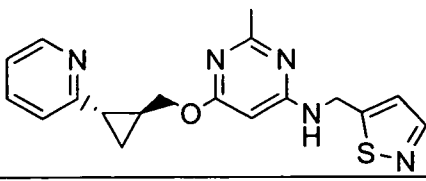
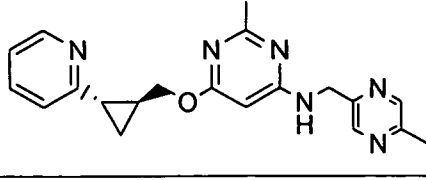
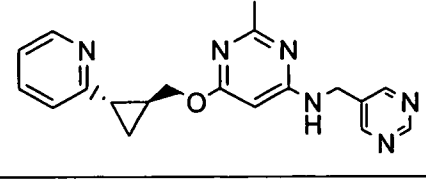
2-甲基-N-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-嘧啶-4-胺 12-2

向 12-1 (50 mg, 0.18 mmol) 及 (5-甲基異噁唑-3-基)甲胺 (22 mg, 0.20 mmol) 存於甲苯 (1.0 mL) 中之攪拌溶液中添加 (R)-1-[(S)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基二-第三丁基膦

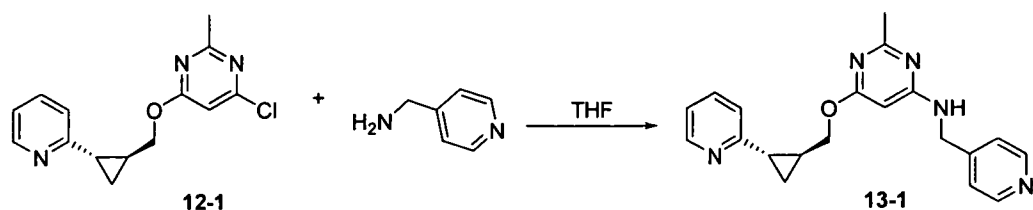
(22 mg, 0.04 mmol)、Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0.02 mmol)及碳酸鉍(177 mg, 0.54 mmol)。將所得混合物用微波輻照至140℃並保持2小時。將反應物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機相並使用反相層析(10-35%，0.1% TFA，存於H₂O/乙腈中)純化，從而產生油狀12-2 (15 mg, 24%)。HRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=352.1773，計算值=352.1768。

表 5

以下化合物係以類似於實例12之方式使用適當胺製得。先前未闡釋之起始材料有市售，闡述於文獻中，或由彼等熟習有機合成技術者容易地合成而無需過度實驗。

化合物	結構	名稱	HRMS/LRMS
12-3		N-[(2-氟-5-甲基-吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺	C21H22FN5O [M+H] 計算值380.1881 觀測值380.1884
12-4		S,S-N-(異噻唑-5-基甲基)-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)-甲氧基]嘧啶-4-胺	C18H19N5OS [M+H] 計算值354.1383 觀測值354.1385
12-5		2-甲基-N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]-嘧啶-4-胺	C20H22N6O [M+H] 計算值363.1928 觀測值363.1931
12-6		2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]-N-(嘧啶-5-基甲基)-嘧啶-4-胺	C19H20N6O [M+H] 計算值349.1771 觀測值349.1774

實例 13



2-甲基-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-N-(吡啶-4-基甲基)嘧啶-4-胺 13-1

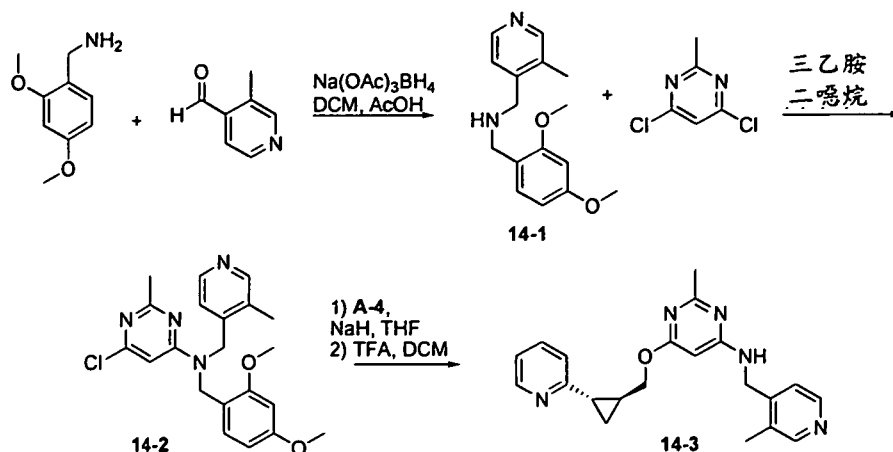
向 12-1 (50 mg, 0.18 mmol) 存於 THF (0.5 mL) 中之溶液中添加吡啶-4-基甲胺 (0.25 mL, 2.47 mmol) 並將所得混合物用微波輻照至 150°C 並保持 1 小時。將反應混合物裝載於矽膠上並使用 0-5% 甲醇/二氯甲烷梯度急驟管柱分離。隨後使用反相層析 (5-28%, 0.1% TFA, 存於 H₂O/乙腈中) 純化所得物質，從而產生油狀 13-1。HRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=348.1822，計算值=348.1819。

表 6

以下化合物係以類似於實例 13 之方式使用適當胺製得。先前未闡釋之起始材料有市售，闡述於文獻中，或由彼等熟習有機合成技術者容易地合成而無需過度實驗。

化合物	結構	名稱	HRMS/LRMS
13-2		2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)-甲氧基]-N-(吡啶-3-基甲基)嘧啶-4-胺	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O [M+H] 計算值 348.1819 觀測值 348.1824

實例 14



N-(2,4-二甲氧基苄基)-1-(3-甲基吡啶-4-基)甲胺 14-1

向 3-甲基異菸醛 (0.30 g, 2.48 mmol) 存於 DCM (7 mL) 中之攪拌溶液中添加 (2,4-二甲氧基苄基) 甲胺 (0.41 g, 2.48 mmol) 及乙酸 (0.7 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌過夜。向此中添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.05 g, 4.95 mmol)。將反應物用飽和碳酸氫鈉溶液驟冷並用 DCM 萃取。濃縮合併之有機相並使用 0-5% 甲醇/二氯甲烷梯度急驟管柱分離，從而產生固體狀 14-1 (0.18 g, 17%)。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=273.2，計算值=273.3。

6-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基-N-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)嘓啶-4-胺 14-2

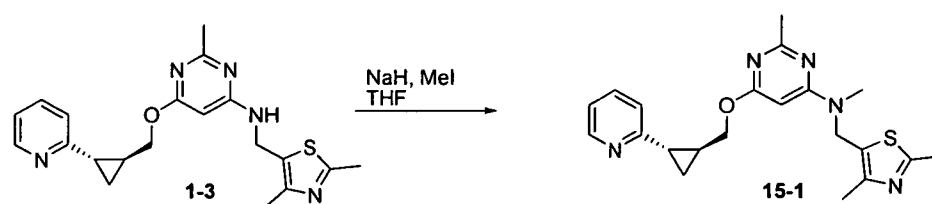
標題化合物係自 14-1 及 4,6-二氯-2-甲基嘓啶根據實例 1 中概述之方案製得，從而得到固體狀 14-2。LRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=399.1，計算值=399.8。

2-甲基-N-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘓啶-4-胺 14-3

向 A-4 (79 mg, 0.53 mmol) 存於 THF (1 mL) 中之攪拌溶液

中添加60%氫化鈉分散液(28 mg, 0.70 mmol)並將所得溶液於室溫下攪拌20分鐘。向此中添加14-2 (140 mg, 0.35 mmol)並於100℃下將所得混合物用微波輻照90分鐘。濃縮反應物。將殘餘物吸收於三氟乙酸(2 mL)中並於室溫下攪拌過夜。將反應物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機相並使用反相層析(5-28%, 0.1% TFA, 存於H₂O/乙腈中)純化, 從而產生白色固體狀14-3 (32 mg, 25%)。HRMS (ES) (M+H)⁺: 觀測值=362.1985, 計算值=362.1975。

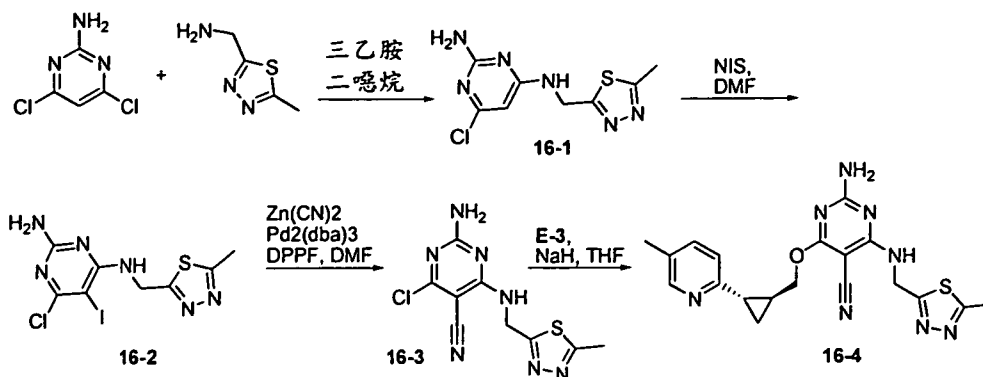
實例 15



6-(2-((2-甲基-6-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基胺基)嘧啶-4-基氧基)甲基)環丙基)吡啶15-1

向1-3 (25 mg, 0.07 mmol)存於THF (1 mL)中之攪拌溶液中添加60%氫化鈉分散液(3.0 mg, 0.07 mmol)並將所得溶液於室溫下攪拌20分鐘。向此中添加甲基碘(9.3 mg, 0.07 mmol)並將所得溶液於室溫下攪拌過夜。濃縮反應物並使用反相層析(5-60%, 0.1% TFA, 存於H₂O/乙腈中)純化, 從而產生白色固體狀15-1 (13 mg, 25%)。HRMS (ES) (M+H)⁺: 觀測值=396.1858, 計算值=396.1853。

實例 16



2-氨基-4-{[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-6-
 {[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]氨基}嘧啶-5-甲腈(16-4)
 6-氯-N-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺
 (16-1)

向4,6-二氯-2-氨基嘧啶(800 mg, 4.88 mmol)存於二噁烷
 (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(2.0 mL, 14.64 mmol)
 及(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲胺鹽酸鹽(1050 mg, 6.34
 mmol)。將所得混合物用150°C微波輻照30分鐘。將反應物
 用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。濃縮有機相
 並使用10-100%乙酸乙酯/己烷梯度進行急驟管柱分離，產
 生白色固體狀16-1 (600 mg, 48%)。MS (M+H)⁺：觀測值=
 257.7，計算值=257.1。

6-氯-5-碘-N-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-
 二胺(16-2)

向16-1 (570 mg, 2.22 mmol)存於DMF (6 mL)中之攪拌
 溶液中添加N-碘琥珀醯亞胺(1.25 g, 5.55 mmol)並將所得
 混合物加熱至80°C並保持15分鐘。將反應物冷卻，倒入飽

和碳酸氫鈉溶液中並用乙酸乙酯萃取若干次。將合併之有機層用硫代硫酸鈉溶液洗滌若干次並濃縮。使用30-100%乙酸乙酯/己烷梯度進行急驟管柱分離，從而產生固體狀16-2 (639 mg, 75%)。MS (M+H)⁺：觀測值=383.1，計算值=363.6。

2-胺基-4-氯-6-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基胺基)嘧啶-5-甲腈(16-3)

在氮氣下向16-2 (639 mg, 1.67 mmol)及氯化鋅(98 mg, 0.84 mmol)存於DMF (6 mL)中之攪拌溶液中添加Pd₂(dba)₃ (76 mg, 0.08 mmol)及DPPF (93 mg, 0.17 mmol)且將所得混合物加熱至120℃並保持90分鐘。將反應物冷卻並分配在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。濃縮有機相並使用10-100%乙酸乙酯/己烷梯度進行急驟管柱分離，從而產生固體狀16-3 (200 mg, 43%)。MS (ES) (M+H)⁺：觀測值=282.2，計算值=282.7。

2-胺基-4-{[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-6-{[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]胺基}嘧啶-5-甲腈(16-4)

標題化合物係自16-3根據實例1中概述之方案製得，從而得到固體狀16-4。HRMS (ES) (M+H)⁺：觀測值=409.1553，計算值=409.1554。

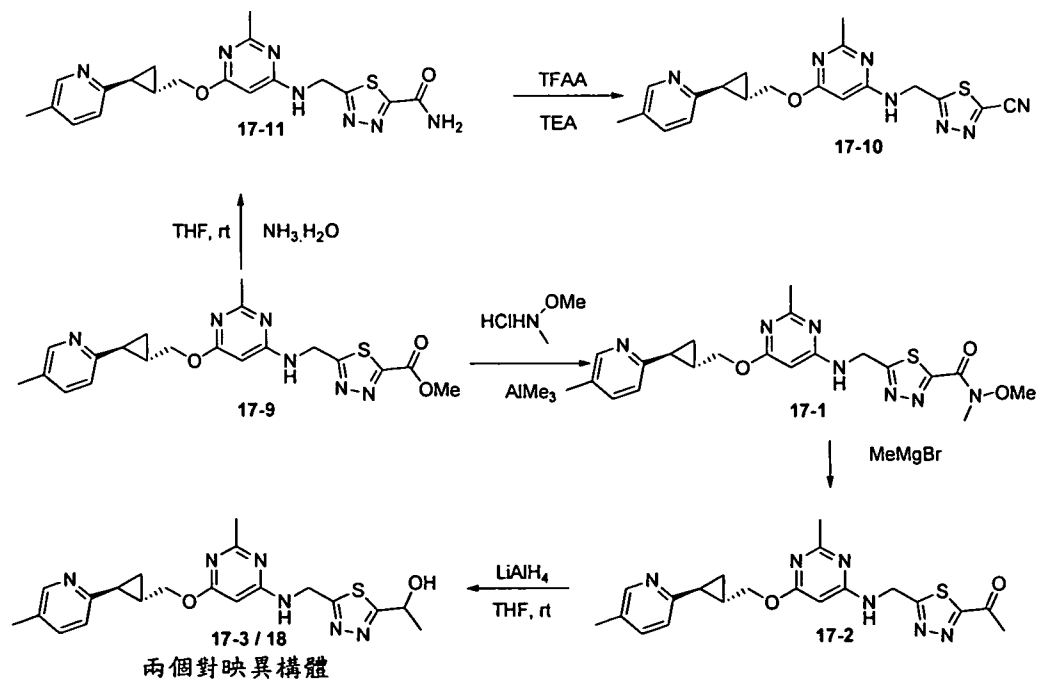
表 7

以下化合物係以類似於實例16之方式使用適當胺製得。先前未闡釋之起始材料係自市售商品購得、闡述於文獻中、或由彼等熟習有機合成技術者無需過度實驗即很容易

合成者。

化合物	結構	名稱	HRMS/LRMS
16-5		S,S-2-胺基-4- {[(1S,2S)-2-(5-甲基 吡啶-2-基)環丙基] 甲氧基}-6-{[(5-甲 基-1,3,4-噻二唑-2- 基)甲基]胺基}嘧啶- 5-甲腈	C19H20N8OS [M+H] 計算值409.1554 觀測值409.1553
16-6		S,S-2-胺基-4- {[(1S,2S)-2-(5-甲氧 基吡啶-2-基)環丙 基]甲氧基}-6-{[(5- 甲基-1,3,4-噻二唑- 2-基)甲基]胺基}嘧 啶-5-甲腈	C19H20N8O2S [M+H] 計算值425.1503 觀測值425.1505

實例 17



N-甲氧基-N-甲基-5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲
鹽胺 (17-1)

於 0°C 下向 *N*-甲氧基甲胺鹽酸鹽 (361 mg, 3.70 mmol) 存於二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中逐滴添加存於甲苯中之三甲基鋁 (1.8 mL, 3.70 mmol)。將混合物攪拌 30 min，之後於 0°C 下添加存於二氯甲烷 (10 mL) 中之 5-((2-甲基-6-(((1*S*,2*S*)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯 (9) (355 mg, 0.74 mmol)。隨後將其攪拌 1 h 並用飽和磷酸鉀 (2 mL) 驟冷至 pH=9-10。將所得混合物用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取。濃縮合併之有機相並藉由 Pre-TLC (PE/EA=2/1) 純化，從而獲得白色固體狀產物 (355 mg, 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.30 (dd, *J*=7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.95 (t, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.22 (qd, *J*=11.1, 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (d, *J*=11.2 Hz, 3H), 2.08-1.89 (m, 1H), 1.89-1.58 (m, 1H), 1.34-1.08 (m, 1H), 1.04-0.62 (m, 1H); 針對 C₂₁H₂₆N₇O₃S 之 LRMS (ESI) *M*+*H* 計算值：456.5；實驗值：456.1。

1-(5-((2-甲基-6-(((1*S*,2*S*)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酮 (17-2)

於 0°C 下向 *N*-甲氧基-*N*-甲基-5-((2-甲基-6-(((1*S*,2*S*)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲醯胺 (17-1) (355 mg, 0.78 mmol) 存於 THF (2 mL) 中之溶液中逐滴添加存於甲苯中之 CH₃MgBr (1.3 mL, 3.90 mmol)。將混合物攪拌 30 min。隨後將溶液用飽

和碳酸氫鈉調節至pH=9-10並用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥並藉由 Prep TLC (PE/EA=1:1)純化。獲得白色固體狀產物(248 mg, 77%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.99 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.28 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 1H), 1.04-1.02 (m, 1H); 針對 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 之 LRMS (ES) $\text{M}+\text{H}$ 計算值：411.5；實驗值：411.1。

1-(5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙醇(17-3/18)

於 0°C 下向 1-(5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酮(17-2)(366 mg, 0.89 mmol)存於 THF (2 mL) 中之溶液中以小份添加 LiAlH_4 (51 mg, 1.34 mmol)。隨後使其至 rt 並攪拌 1 h。將混合物依序用 1 mL 水、0.5 mL 羥基鈉水溶液(2.0 M)及 1 mL 水驟冷。添加無水硫酸鈉並對其進行過濾。在減壓下蒸發濾液，從而產生白色固體狀產物(180 mg, 49%)。藉由對掌性製備型 AS-H (4.6 cm i.d.×25 cm ChiralTech IC, 20% MeOH/ CO_2 , 2.4 mL/min) 拆分對映異構體並藉由對掌性分析型 AS-H (4.6 mm i.d.×25 cm ChiralTech IC, 20% MeOH/ CO_2 , 2.4 mL/min) 分析， $\text{ent}_1=3.08$ min, $\text{ent}_2=4.05$ min。

ent_1 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.38 (d,

$J=7.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.27 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (dd, $J=8.7, 4.4$ Hz, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.66 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.31-1.07 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 1H); 針對 $C_{20}H_{25}N_6O_2S$ 之 LRMS (ESI) $M+H$ 計算值 : 413.5 ; 實驗值 : 413.2。

ent2 : ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.37 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.28 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.33-4.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.66 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.30-1.26 (m, 1H), 1.06-1.02 (m, 1H); 針對 $C_{20}H_{25}N_6O_2S$ 之 LRMS (ESI) $M+H$ 計算值 : 413.5 ; 實驗值 : 413.2。

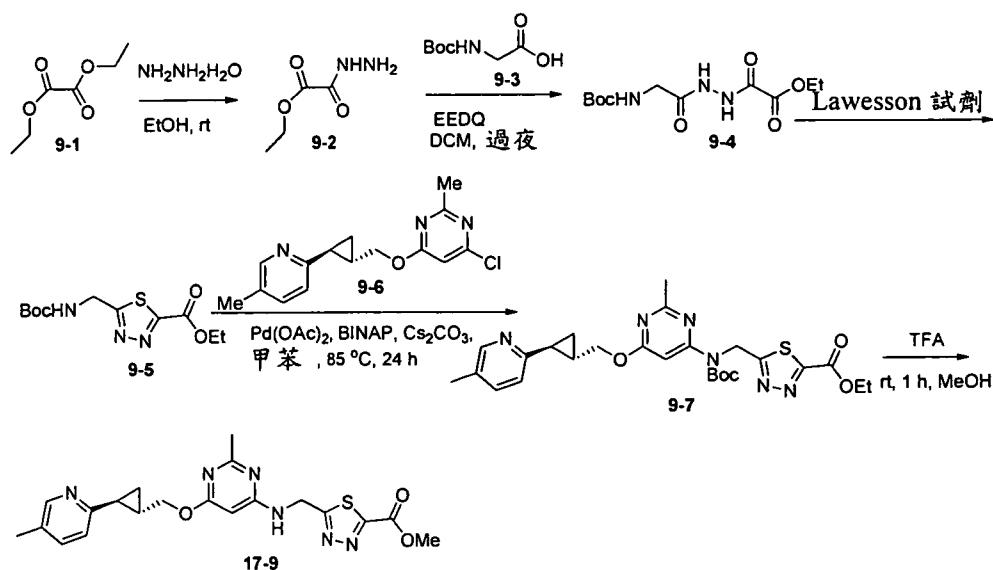
5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲腈(17-10)

於 $0^\circ C$ 下向 5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲腈胺(17-11)(116 mg, 0.15 mmol)存於 THF 中之溶液中添加 NEt_3 (0.1 mL, 0.7037 mmol)及 TFAA (74 mg, 0.35 mmol)。使混合物至 rt 並攪拌 1 h。隨後在減壓下對其進行濃縮並在矽膠(洗脫劑 PE/EA/ NEt_3 =10/1/1%-5/1/1%)上純化，從而產生淡紅色固體狀產物(40 mg, 70%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.38 (dd, $J=7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.9$

Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.37 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.29 (ddd, $J=27.7, 11.2, 7.0$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.96-1.70 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 1H), 1.17-0.94 (m, 1H); 針對 C₁₉H₂₀N₇O₅ 之 LRMS (ESI) M+H 計算值 : 394.4 ; 實驗值 : 394.1。

5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲醯胺(17-11)

將 5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯(9)(80 mg, 0.18 mmol)存於 THF (2 mL)及 28% NH₃·H₂O (2 mL)中之溶液於室溫下攪拌過夜。在減壓下去除溶劑並藉由反相管柱(Waters Sunfire Prep C18 OBD, 存於水中之 5-75% 甲醇與 0.1% NH₃H₂O 改質劑)純化殘餘物, 從而提供白色固體狀產物 (25 mg, 21.4%)。獲得白色固體狀標題產物 (60 mg, 80%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.97 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.25 (ddd, $J=36.6, 11.1, 7.0$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.91-1.71 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 1H), 1.02 (m, 1H); 針對 C₁₉H₂₂N₇O₂S 之 LRMS (ESI) M+H 計算值 : 412.4 ; 實驗值 : 412.1。



2-胍基-2-側氧基乙酸乙酯(9-2)

於-20℃下向草酸二乙酯(9-1)(6.0 g, 41.04 mmol)存於醇(30 mL)中之溶液中逐滴添加胍水合物(2.4 mL, 49.26 mmol)。添加結束後，將溶液攪拌30 min。過濾溶液並蒸發濾液，從而產生白色固體狀產物(3.0 g, 55%)。該化合物未經進一步純化即直接用於下一步驟。針對C₄H₉N₂O₃之LRMS (ESI) M+H計算值：133.1；實驗值：133.3。

2-(2-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙醯基)胍基)-2-側氧基乙酸乙酯(9-4)

於室溫下向2-胍基-2-側氧基乙酸乙酯(9-2)(0.516 g, 3.91 mmol)存於二氯甲烷(14 mL)中之溶液中添加EEDQ (0.78 g, 3.175 mmol)並將其攪拌15 min。隨後添加2-(第三丁氧基羰基胺基)乙酸(9-3)(0.55 g, 3.175 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下去除溶劑並藉由在矽膠上用梯度洗脫劑(PE/EA=3/1至1/1)層析純化殘餘物。獲得白色固體狀產物(0.787 g, 85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.40 (dd, *J*=21.7, 7.2 Hz,

2H), 3.93 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.57-1.32 (m, 12H); 針對 $C_{11}H_{19}N_3NaO_6$ 之 LRMS (ESI) $M+Na$ 計算值: 312.2; 實驗值: 312.1。

5-((第三丁氧基羰基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯 (9-5)

向 2-(2-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙醯基)肼基)-2-側氧基乙酸乙酯 (9-4) (228 mg, 0.6913 mmol) 存於 THF (10 mL) 中之溶液中添加 lawesson 試劑 (354 mg, 0.8669 mmol)。將溶液加熱回流 3 h。隨後在減壓下蒸發溶劑並藉由在矽膠上用洗脫劑 (PE/EA/ NEt_3 =10/1/1%; 5/1/1%; 2/1/1%) 層析純化殘餘物。獲得黃色固體作為產物 (520 mg, 69%)。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.31 (br, 1H), 4.76 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J=14, 7.1$ Hz, 2H), 1.60-1.39 (m, 12H); 針對 $C_{11}H_{18}N_3O_4S$ 之 LRMS (ESI) $M+H$ 計算值: 288.3; 實驗值: 288.1。

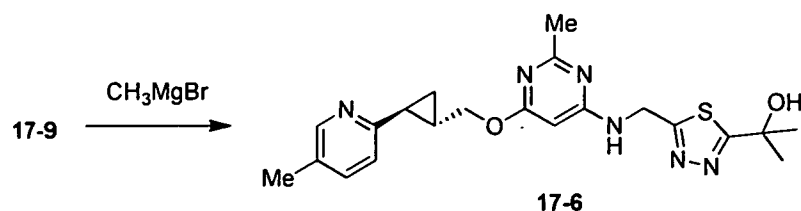
5-((第三丁氧基羰基(2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯 (9-7)

在氮氣下將 5-((第三丁氧基羰基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯 (9-5) (1.0 g, 3.48 mmol)、4-氯-2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶 (9-6)、 $Pd(OAc)_2$ (66 mg, 0.29 mmol)、BINAP (199 mg, 0.319 mmol) 及碳酸鉍 (1.133 g, 3.48 mmol) 存於甲苯 (10 mL) 中之混合物加熱至 85°C 過夜。在減壓下去除溶劑並藉由用梯度

洗脫劑(PE/EA=10/1 ; 5/1)層析純化殘餘物。獲得橙色糖漿狀產物(1.0 g, 63%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.35 (dd, *J*=7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.50 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.35 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 12H), 1.32-1.24 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 1H); 針對C₂₆H₃₂N₆O₅S之LRMS (ESI) M+H計算值: 541.6; 實驗值: 541.2。

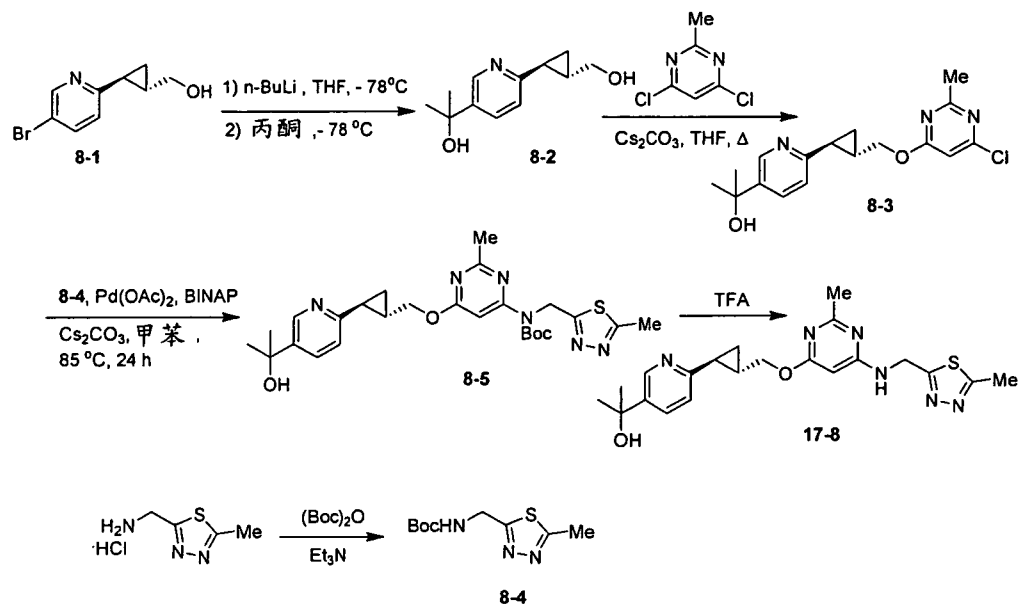
5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸甲酯(17-9)

將5-((第三丁氧基羰基(2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯(S-7)(70 mg, 0.1294 mmol)存於TFA (1 mL)中之溶液於室溫下攪拌1 h。在減壓下去除溶劑並藉由反相管柱(Waters Sunfire Prep C18 OBD, 存於水中之5-75%甲醇與0.1% NH₃H₂O改質劑)純化殘餘物, 從而提供白色固體狀產物(25 mg, 21.4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.35 (dd, *J*=7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.02 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.27 (ddd, *J*=24.1, 11.1, 7.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.48 (d, *J*=5.8 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.32-1.29 (m, 1H), 1.06-1.02 (m, 1H); 針對C₂₀H₂₃N₆O₃S之LRMS (ESI) M+H計算值: 427.5; 實驗值: 427.1。



2-(5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)丙-2-醇(17-6)

於 0°C 下向 17-9 (60 mg, 0.1364 mmol) 存於 THF (1 mL) 中之溶液中逐滴添加 CH₃MgBr (3 M, 存於醚中, 0.24 mL, 0.68 mmol)。使混合物至 rt 並攪拌 16 h。隨後將其用磷酸鉀水溶液驟冷至 PH 9-10 並用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取。合併有機層, 經無水硫酸鈉乾燥並藉由在矽膠上管柱層析 (EtOAc/己烷=1/3 至 1/2) 純化, 從而產生目標化合物 (20 mg, 34%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.37 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.91 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.86 (s, 9H), 1.32-1.28 (m, 1H), 1.07-1.03 (m, 1H); 針對 C₂₁H₂₇N₆O₂S 之 LRMS (ESI) M+H 計算值: 427.5; 實驗值: 427.1。



2-(6-((1S,2S)-2-(羥基甲基)環丙基)吡啶-3-基)丙-2-醇(8-2)

於-78°C及氮下向8-1 (267 mg, 1.18 mmol)存於THF (10 mL)中之溶液中添加n-BuLi (1.41 mL, 3.53 mmol)。將混合物攪拌1 h，之後添加丙酮(0.341 mg, 5.88 mmol)並將其攪拌2 h。將混合物用氯化銨水溶液驟冷並用EtOAc (20 mL * 4)萃取，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=3:1-1:1)純化殘餘物，從而產生黃色油狀標題產物(135 mg, 55%)。針對C₆H₉BrN₂O之LRMS (ES) M+H計算值：208.13；實驗值：208.2。

2-(6-((1S,2S)-2-((6-氯-2-甲基嘧啶-4-基氧基)甲基)環丙基)吡啶-3-基)丙-2-醇(8-3)

將化合物8-2 (135 mg, 0.652 mmol)及4,6-二氯-2-甲基嘧啶(106.3 mg, 0.65 mmol)存於THF (3.0 mL)中之溶液用Cs₂CO₃ (281 mg, 0.86 mmol)處理並加熱回流12 h。過濾反應混合物並濃縮濾液並藉由矽膠上梯度洗脫(石油醚:乙酸乙酯=2:1-1:1)直接純化，從而得到無色油狀標題化合物

(60 mg, 28%)。針對 $C_{17}H_{20}ClN_3O_2$ 之 LRMS (ES) $M+H$ 計算值：334.12；實驗值：334.1。

(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基胺基甲酸第三丁基酯(8-4)

將(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲胺鹽酸鹽(500 mg, 3.0 mmol)、二碳酸二-第三丁基酯(794 mg, 3.64 mmol)及三乙胺(460 mg, 4.55 mmol)存於 CH_2Cl_2 (15.0 mL) 中之溶液於室溫下攪拌過夜。將混合物用 EtOAc (50 mL) 稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並在真空中濃縮，從而獲得標題產物(560 mg, 81%)。針對 $C_9H_{15}N_3O_2S$ 之 LRMS (ES) $M+H$ 計算值：230.09；實驗值：230.2。

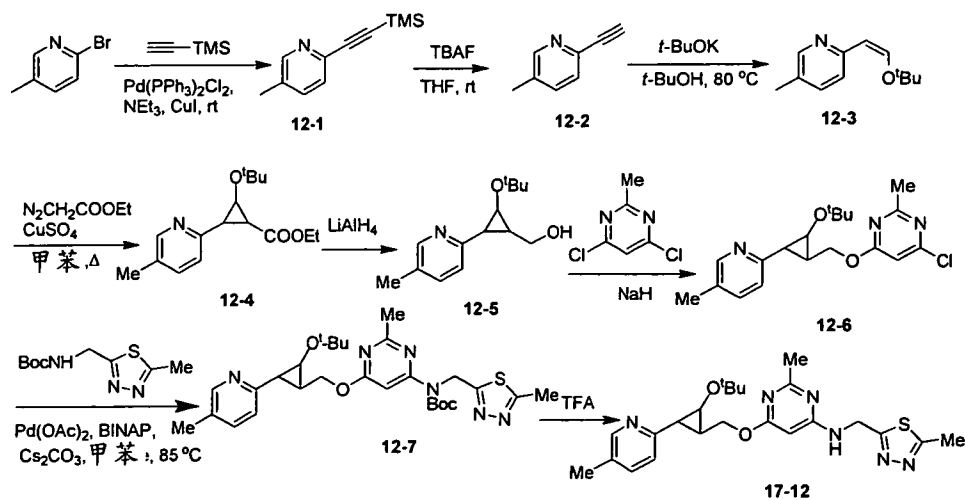
6-(((1S,2S)-2-(5-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-2-甲基嘧啶-4-基((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(8-5)

將 8-3 (60 mg, 0.18 mmol)、8-4 (50 mg, 0.22 mmol)、 Cs_2CO_3 (88 mg, 0.27 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (8.1 mg, 0.036 mmol)、BINAP (25 mg, 0.040 mmol) 存於甲苯(2.0 mL)中之混合物於 $85^\circ C$ 下加熱過夜。隨後將反應混合物用 EtOAc (20 mL) 稀釋，過濾並在真空中濃縮，從而產生粗產物(94 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟。針對 $C_{26}H_{34}N_6O_4S$ 之 LRMS (ES) $M+H$ 計算值：527.24；實驗值：527.2。

2-(6-(((1S,2S)-2-((2-甲基-6-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基胺基)嘧啶-4-基氧基)甲基)環丙基)吡啶-3-基)丙-2-醇

(17-8)

將粗製 8-5 混合物用 TFA (2.0 mL) 處理並將混合物於室溫下攪拌 1 h。濃縮後，用反相管柱 (Waters Sunfire Prep C18 OBD，存於水中之 5-75% 甲醇與 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 改質劑) 純化殘餘物，從而產生標題產物 (10 mg, 21%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.86 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.37 (dd, $J=11.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J=11.1, 7.4$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.89 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.33 (dd, $J=9.0, 4.6$ Hz, 1H), 1.10-1.03 (m, 1H)。針對 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 之 LRMS (ES) $\text{M}+\text{H}$ 計算值：427.18；實驗值：427.2。



5-甲基-2-((三甲基甲矽烷基)乙炔基)吡啶(12-1)

將 2-溴-5-甲基吡啶 (5.0 g, 29.1 mmol)、乙炔基三甲基矽烷 (3.42 g, 34.88 mmol)、碘化銅 (0.61 g, 332 mg) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.61 g, 0.871 mmol) 之混合物溶解於三乙胺 (6.4 mL, 261 mmol) 中。將溶液用 N_2 吹掃 3 次。於 25°C 下將

溶液攪拌過夜。在減壓下去除溶劑。藉由矽膠層析用洗脫劑PE/EA=20/1分離殘餘物。獲得黃色固體狀產物(4.15 g, 76%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.46 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.28 (s, 9H); 針對C₁₁H₁₆NSi之LRMS (ES) M+H計算值: 190.3; 實驗值: 190.2。

2-乙炔基-5-甲基吡啶(12-2)

於rt下向5-甲基-2-((三甲基甲矽烷基)乙炔基)吡啶(12-1)(4.16 g, 22 mmol)存於THF中之溶液中添加四-正丁基氟化銨(44 mL, 44 mmol)並將溶液攪拌1 h。在減壓下去除溶劑。藉由矽膠層析用洗脫劑PE/EA (20/1)純化殘餘物。獲得黃色油狀產物(1.78 g, 69%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.35 (s, 3H); 針對C₈H₈N之LRMS (ES) M+H計算值: 118.2; 實驗值: 118.3。

(Z)-2-(2-第三丁氧基乙烯基)-5-甲基吡啶(12-3)

在氮氣下向2-乙炔基-5-甲基吡啶(12-2)(1.38 g, 11.8 mmol)存於第三丁基醇(4.734 g, 63.9 mmol)中之溶液中添加第三丁醇鉀(531 mg, 4.7 mmol)。將溶液加熱回流過夜。在減壓下去除溶劑。藉由矽膠層析用梯度洗脫劑(PE/EA/NEt₃=10/1/1%; 5/1/1%)純化殘餘物。獲得黃色油狀產物(Z)-2-(2-第三丁氧基乙烯基)-5-甲基吡啶(12-3)(1.40 g, 62%)且副產物係(E)-2-(2-第三丁氧基乙烯基)-5-甲基吡啶(0.3 g, 13%)。

(12-3) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); 針對 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}$ 之 LRMS (ES) $\text{M}+\text{H}$ 計算值 : 192.3 ; 實驗值 : 192.3 。

(E)-2-(2-第三丁氧基乙烯基)-5-甲基吡啶 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.60 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); 針對 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}$ 之 LRMS (ES) $\text{M}+\text{H}$ 計算值 : 192.3 ; 實驗值 : 192.3 。

2-第三丁氧基-3-(5-甲基吡啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯(12-4)

將 (Z)-2-(2-第三丁氧基乙烯基)-5-甲基吡啶(12-3)(1.20 g, 6.27 mmol) 存於甲苯(20 mL)及無水硫酸銅(100 mg, 0.63 mmol)中之溶液加熱至 75°C 。隨後經 2 h 逐滴添加重氮乙酸乙酯(2.17 g, 18.8 mmol)存於甲苯(10 mL)中之溶液。在添加完後再加熱 2 h。將混合物在室溫下儲存過夜。在減壓下去除溶劑並藉由矽膠層析用梯度洗脫劑(PE/EA=40/1 ; 20/1 ; 10/1)純化殘餘物。獲得黃色油狀產物(500 mg, 34%)。針對 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ 之 LRMS (ES) $\text{M}+\text{H}$ 計算值 : 278.3 ; 實驗值 : 278.2 。

(2-第三丁氧基-3-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲醇(12-5)

將 2-第三丁氧基-3-(5-甲基吡啶-2-基)環丙烷甲酸乙酯(12-4)(350 mg, 1.26 mmol)存於 THF (2 mL) 中之溶液冷卻至 0°C 。隨後於 0°C 下向溶液中添加四氫化鋰鋁(72 mg,

1.89 mmol)並攪拌攪拌30 min，之後於室溫下儲存1 h。依序用0.1 mL水、0.05 mL 15% NaOH水溶液、0.1 mL水驟冷反應物。將所得混合物經無水硫酸鈉乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液並藉由Pre-TLC (PE/EA=1/1)純化。獲得白色固體狀產物(200 mg, 68%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.24 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.66-3.58 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J=6.4, 3.7$ Hz, 1H), 1.06(s, 9H); 針對C₁₄H₂₂NO₂之LRMS (ES) M+H計算值：236.3；實驗值：236.2。

4-((2-第三丁氧基-3-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-6-氯-2-甲基嘧啶(12-6)

於0°C下向(2-第三丁氧基-3-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)-甲醇(12-5)(130 mg, 0.55 mmol)存於THF中之溶液中添加氫化鈉(28 mg, 0.69 mmol)並將其攪拌30 min，隨後添加4,6-二-氯-2-甲基嘧啶(113 mg, 0.69 mmol)存於THF中之溶液。將溶液加熱回流過夜。冷卻後，將其用水驟冷，用EtOAc萃取，經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮並藉由Pre-TLC (PE/EA=1:1)純化，從而得到白色固體狀產物(111 mg, 56%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.41 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.49-4.40 (m, 2H), 3.62 (dd, $J=6.9, 3.6$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.04 (dd, $J=6.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.08 (s, 9H); 針對C₁₉H₂₅ClN₃O₂之LRMS (ES) M+H計算值：

362.8 ; 實驗值 : 362.1。

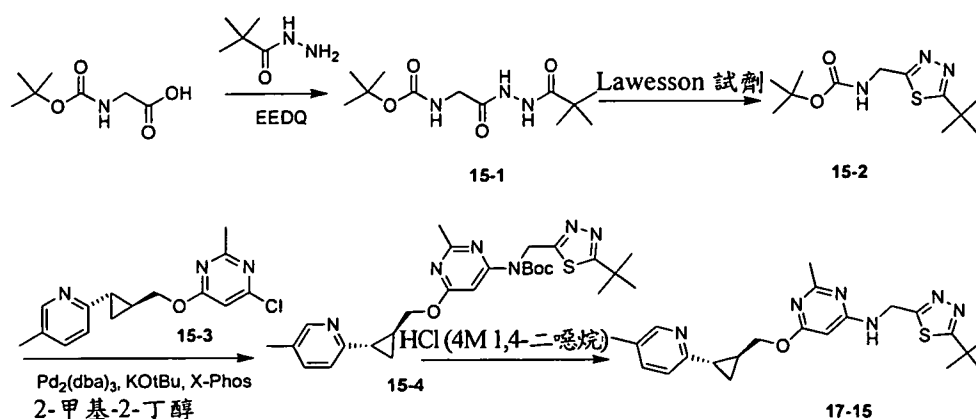
6-((2-第三丁氧基-3-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-2-甲基嘧啶-4-基((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(12-7)

將 12-6 (160 mg, 0.4421 mmol)、(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基胺基甲酸第三丁基酯(122 mg, 0.53 mmol)、BINAP (31 mg, 0.049 mmol)及碳酸鉍(173 mg, 0.53 mmol)存於甲苯(2 mL)中之混合物攪拌 5 min, 之後添加 Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.044 mmol)。將混合物用氮脫氣 5 min, 隨後將其加熱至 80°C 過夜。在減壓下去除溶劑並藉由 Pre-TLC (PE/EA=1/1)純化殘餘物。獲得白色固體狀產物(120 mg, 49%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.52-4.18 (m, 2H), 3.64 (dd, *J*=6.8, 3.6 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.07 (s, 9H); 針對 C₂₈H₃₉N₆O₄S 之 LRMS (ES) M+H 計算值 : 555.7 ; 實驗值 : 555.1。

6-((2-第三丁氧基-3-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-2-甲基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(17-12)

將 12-7 (41 mg, 0.074 mmol)存於 TFA (0.5 mL)中之溶液於 rt 下攪拌 1 h。在減壓下去除過量 TFA。將殘餘物溶解於二氯甲烷(10 mL)中並用飽和 NaHCO₃ 水溶液調節至 pH=9-10。將混合物用 EtOAc 萃取, 經硫酸鈉乾燥, 在減壓下濃

縮並藉由反相管柱(Waters Sunfire Prep C18 OBD, 存於水中之5-95%甲醇與0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 改質劑)純化。獲得白色固體狀產物(22 mg, 65%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.12 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.91 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.36 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.66 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 1.06 (s, 9H); 針對 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 之LRMS (ES) $\text{M}+\text{H}$ 計算值: 455.6; 實驗值: 455.2。



2-側氧基-2-(2-新戊醯基肼基)乙基胺基甲酸第三丁基酯 (15-1)

將2-(第三丁氧基羰基胺基)乙酸(200 mg, 1.14 mmol)及EEDQ (282 mg, 1.26 mmol)存於DCM (5 mL)中之混合物於室溫下攪拌15 min, 隨後添加新戊醯肼(145 mg, 1.26 mmol)並將混合物繼續攪拌過夜。濃縮反應混合物並藉由反相層析純化, 從而得到白色固體狀標題化合物(100 mg, 32%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.92 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (s, 9H); 針對 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ 之LRMS (ES) $\text{M}+\text{Na}$ 計

算值：296.2；實驗值：296.0。

**(5-第三丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基胺基甲酸第三丁基酯
(15-2)**

向15-1 (100 mg, 0.37 mmol)存於THF (10 mL)中之溶液中添加lawesson試劑(153 mg, 0.38 mmol)並將其回流3 h。濃縮反應混合物並藉由矽膠上梯度洗脫(0至50% EtOAc, 存於石油中)純化, 從而得到標題化合物(93 mg, 92%)。針對 $C_{12}H_{21}N_3O_2S$ 之LRMS (ES) $M+H$ 計算值：272.4；實驗值：272.2。

(5-第三丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基(2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(15-4)

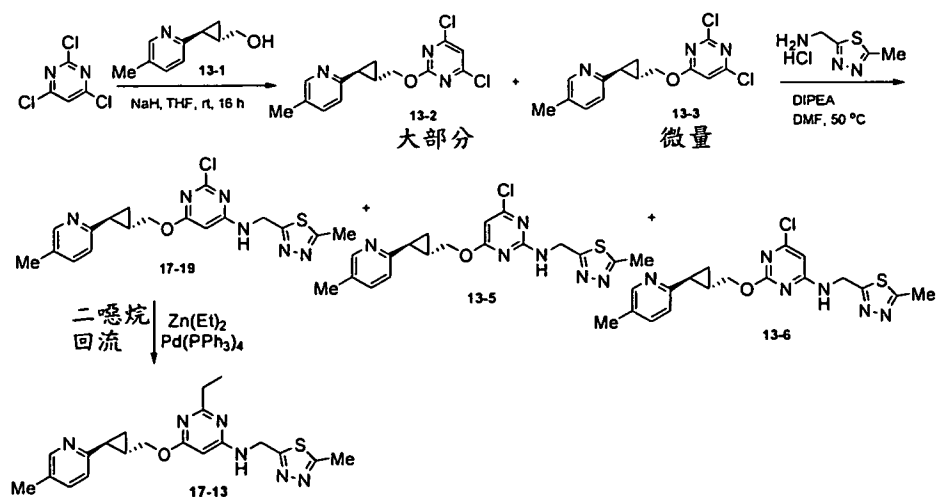
將15-2 (181 mg, 0.67 mmol)及(15-3)(200 mg, 0.69 mmol)合併於2-甲基-2-丁醇(3 mL)中並用 N_2 吹掃3 min。隨後將溶液升溫至50°C。在添加 KO^tBu (92 mg, 0.83 mmol)、X-Phos (16 mg, 0.03 mmol)及 $Pd_2(dba)_3$ (31 mg, 0.03 mmol)後, 將混合物於60°C下加熱60 min。隨後將其用飽和 NH_4Cl (2 mL)驟冷並用EtOAc (15 mL×4)萃取。將合併之有機相用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌, 乾燥並濃縮。藉由矽膠上梯度洗脫(20%至30% EtOAc /石油)純化殘餘物, 從而得到標題化合物(70 mg, 20%)。針對 $C_{27}H_{36}N_6O_3S$ 之LRMS (ES) $M+H$ 計算值：525.7；實驗值：525.0。

N-((5-第三丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-2-甲基-6-(((1R,2R)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺

(17-15)

將 15-4 (40 mg, 0.06 mmol) 用 HCl (4 M, 存於 1,4-二噁烷中)(2 mL) 處理並將混合物於室溫下攪拌 6 h。隨後將其濃縮，用水 (1 mL) 稀釋，並用 NaOH 水溶液 (4 N) 調節至 pH 11。將所得混合物用 DCM (10 mL×4) 萃取並將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，從而得到標題化合物 (30 mg, 93%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.08 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.16 (dd, *J*=10.9, 6.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J*=10.8, 7.5 Hz, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.69 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.15-1.04 (m, 1H), 1.04-0.91 (m, 1H)。針對 C₂₂H₂₈N₆OS 之 LRMS (ES) M+H 計算值：425.6；實驗值：425.2。



2-氯-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺 (17-19) 及 4-氯-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-2-胺 (13-5) 及 6-氯-N-((5-甲

基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-2-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺(13-6)

向 50 mL 反應燒瓶中裝入((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲醇(13-1)(890 mg, 5.5 mmol)、NaH (196 mg, 8.2 mmol)及 THF (20 mL)。將混合物於 rt 下攪拌 30 min。隨後將其添加至 2,4,6-三氯嘧啶(1 g, 5.6 mmol)存於 THF (20 mL)中之溶液中且將混合物於 rt 下攪拌 16 h。小心地添加碳酸氫鈉水溶液(20 mL)並將混合物用 EtOAc (2×50 mL)萃取。將合併之有機物經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮，從而得到黃色油狀標題化合物，其係 TLC 上之一個斑點及 LCMS 上之一個峰。針對 C₁₄H₁₄Cl₂N₃O 之 LRMS (ES) M+H 計算值：310.0；實驗值：310.0。此粗製 13-2 及 13-3 混合物未經進一步純化即用於後續步驟。

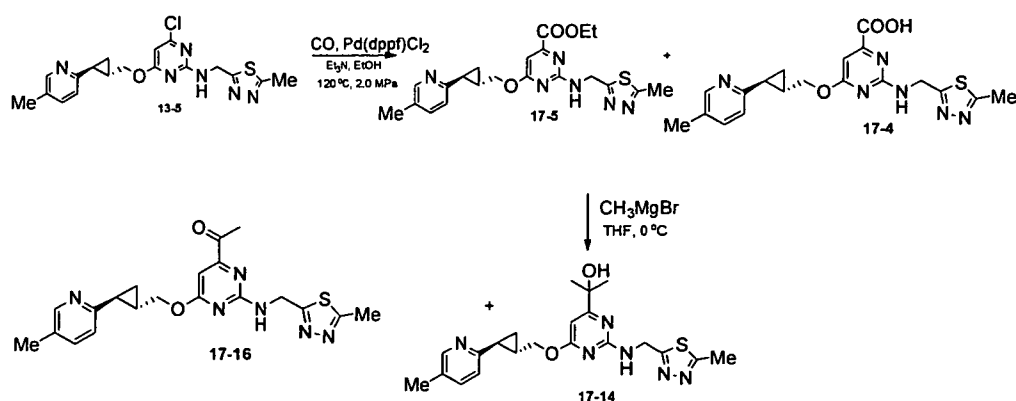
向 100 mL 燒瓶中裝入 13-2 及 13-3 之上述混合物(2.0 g, 6.0 mmol)、(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲胺鹽酸鹽(990 mg, 6.0 mmol)、DIPEA (2.4 g, 17.6 mmol)及 DMF (30 mL)。在攪拌下將反應混合物加熱至 50°C 並保持 24 h。添加水(100 mL)並將混合物用 EtOAc(2×50 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/ EtOAc=1/2)純化所得殘餘物，從而得到 17-19 (70 mg, 3%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.45 (dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.80 (d, J=3.6 Hz, 2H), 4.24 (dd, J=11.1, 6.8 Hz, 1H), 4.16 (dd,

$J=11.1, 7.6$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.14 (m, $J=8.7, 4.4$ Hz, 1H), 1.04-0.97 (m, 1H). ppm; LRMS m/z (M+H)實驗值 403.0, 所需值 403.1。13-5 (860 mg, 36%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, $J=30.9$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.45 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.27 (d, $J=33.3$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18-1.98 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.97 (m, 1H). ppm; LRMS m/z (M+H)實驗值 403.0, 所需值 403.1。13-6 (750 mg, 30%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.86 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.28 (dd, $J=11.3, 6.7$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J=11.3, 7.7$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 1H)。LRMS m/z (M+H)實驗值 403.0, 所需值 403.1。

2-乙基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺(17-13)

向(17-19)(70 mg, 0.17 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (7 mg, 0.009 mmol)存於二噁烷(5 mL)中之溶液中逐滴添加二乙基鋅(0.4 mL, 0.4 mmol)。在氬下將混合物於rt下攪拌2 h, 隨後於回流下攪拌16 h。將混合物倒入飽和NaCl水溶液中並用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機相用NaCl (飽和水溶液; 100 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由Pre-TLC

(石油醚 / EtOAc=1/2)純化殘餘物，從而產生標題化合物 (40 mg, 60%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.37 (dd, J=8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.77 (d, J=6.2 Hz, 2H), 4.18 (dt, J=10.9, 5.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=10.9, 7.4 Hz, 1H), 2.59 (d, J=7.5 Hz, 3H), 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.15-1.05 (m, 4H), 1.00-0.93 (m, 1H); LRMS m/z (M+H)實驗值 397.1，所需值 397.1。



2-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基胺基)-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-甲酸乙酯(17-5)

在鋼製壓力容器中將4-氯-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-2-胺(13-5)(567 mg, 1.4 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (57 mg, 0.07 mmol)懸浮於EtOH(60 mL)及Et₃N(6 mL)中。在120°C及2.0 MPa一氧化碳壓力下將混合物加熱36 h。濃縮混合物並藉由Prep-HPLC純化，從而產生5 (250 mg, 41%)及17-4 (110 mg, 20%)。17-5：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.58 (s, 1H),

4.79 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.41-4.17 (m, 4H), 2.64 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.12 (m, 1H), 0.97 (m, 1H)。LRMS m/z (M+H) 實驗值 441.1，所需值 441.1。17-4： ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.05 (s, 1H), 7.36 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.87 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.98 (m, 1H)。LRMS m/z (M+H) 實驗值 413.1，所需值 413.1。

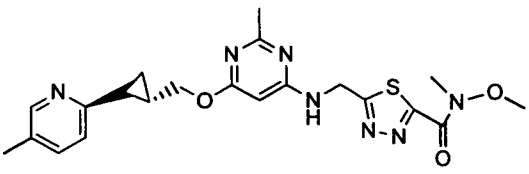
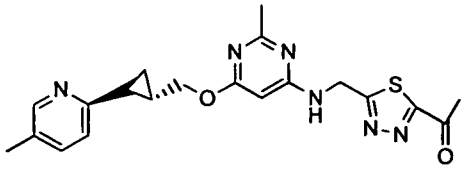
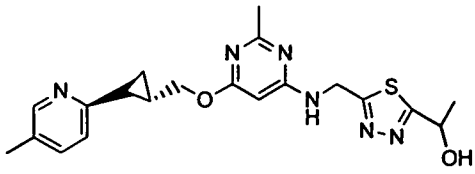
2-(2-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基胺基)-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基)丙-2-醇(17-14)

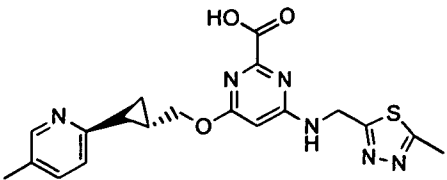
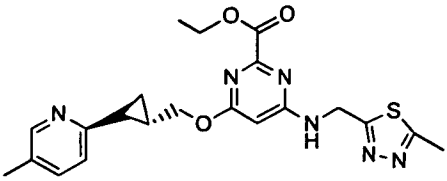
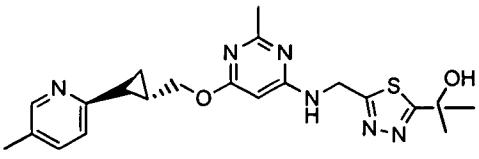
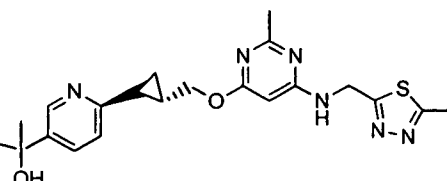
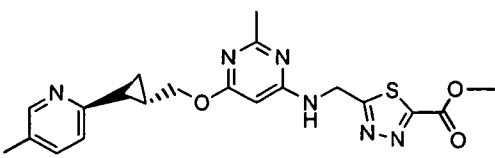
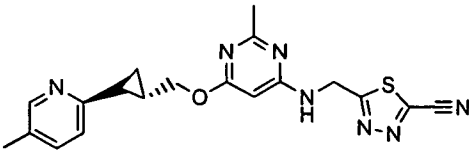
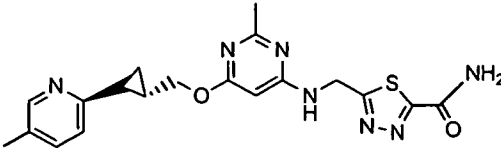
向 50 mL 反應燒瓶中裝入 2-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基胺基)-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-甲酸乙酯(17-5)(100 mg, 0.23 mmol)及 THF (5 mL) 並冷卻至 0°C 。隨後向混合物中逐滴添加甲基溴化鎂(0.57 mL, 1.0 M, 存於 THF 中 0.57 mmol)。將混合物於室溫下攪拌 2 h。將混合物過濾，濃縮並藉由 Pre-TLC (石油醚/EtOAc=0/1) 純化，從而產生 17-14 (30 mg, 30%) 及 17-16 (19 mg, 20%)。17-14： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.46 (dd, $J=11.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.39 (d, $J=8.5$ Hz, 3H), 2.35 (dd, $J=8.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.99 (dd, $J=12.8, 6.6$ Hz,

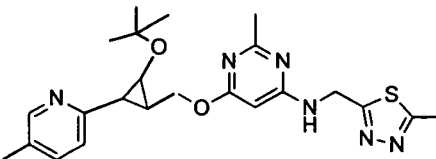
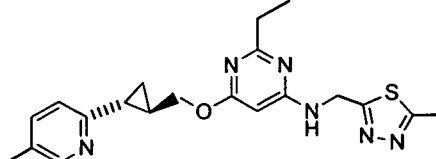
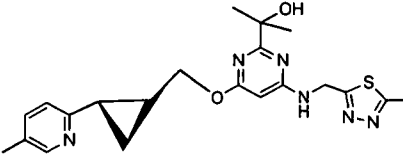
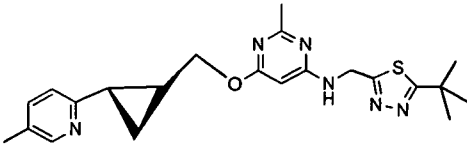
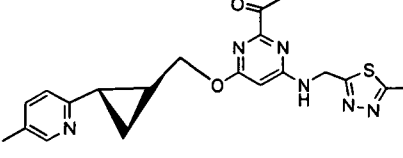
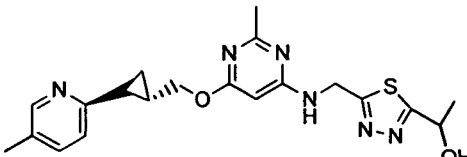
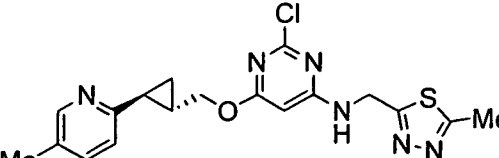
1H), 1.53-1.32 (m, 8H); LRMS m/z (M+H)實驗值427.1，所需值427.1。17-16：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.07 (s, 1H), 7.39 (dd, J=8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.81 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.59 (d, J=4.1 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 0.96 (m, 1H); LRMS m/z (M+H)實驗值411.2，所需值411.1。

表 8

表 8 中之化合物係根據下文實例 17 或實例 17 之實例之類似方式使用適當起始材料製得。先前未闡釋之起始材料有市售，闡述於文獻中，或由彼等熟習有機合成技術者容易地合成而無需過度實驗。

化合物	結構	名稱	LRMS (M+H)
17-1		N-甲氧基-N-甲基-5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲醯胺	456.5
17-2		1-(5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酮	411.5
17-3		1-(5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙醇(entl)	413.5

17-4		4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基氨基)-6-(((1R,2R)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-2-甲酸	實驗值413.1， 所需值413.1
17-5		4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基氨基)-6-(((1R,2R)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-2-甲酸乙酯	實驗值441.1， 所需值441.1
17-6		2-(5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)丙-2-醇	427.5
17-8		2-(6-((1S,2S)-2-((2-甲基-6-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基氨基)嘧啶-4-基氧基)甲基)環丙基)吡啶-3-基)丙-2-醇	427.2
17-9		5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸甲酯	427.5
17-10		5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲腈	394.4
17-11		5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺	412.4

17-12		6-(((1S,3S)-2-第三丁氧基-3-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-2-甲基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-4-胺	455.6
17-13		2-乙基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺	397.1
17-14		2-(4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基氨基)-6-(((1R,2R)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-2-基)丙-2-醇	實驗值427.1， 所需值427.1
17-15		N-((5-第三丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺	425.6
17-16		1-(4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基氨基)-6-(((1R,2R)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-2-基)乙酮	實驗值411.2， 所需值411.1
17-18		1-(5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙醇	413.5
17-19		2-氯-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺	實驗值403.0， 所需值403.1

以下實例之化合物在上述分析中具有以約0.001 nM至約100 nM之Ki抑制人類PDE10酶之活性：1-2、2-2、2-3、2-4、2-5、2-6、2-7、2-8、2-9、2-10、2-11、2-12、2-13、2-14、2-15、2-16、2-17、2-18、2-19、2-20、2-21、2-22、2-21、2-24、2-25、2-26、2-27、2-28、2-29、2-30、2-31、2-32、2-33、2-34、2-35、2-36、2-37、2-38、2-39、2-40、2-41、2-42、2-43、2-44、2-45、2-46、2-47、2-48、2-49、2-50、2-51、2-52、2-53、2-54、2-55、2-56、2-57、2-58、3-4、3-5、3-6、3-7、3-8、3-9、3-10、3-11、3-12、3-13、3-14、3-15、3-16、3-17、3-18、3-19、3-10、3-11、3-12、3-13、3-14、3-15、3-16、3-17、3-18、3-19、3-20、3-21、3-22、3-23、3-24、3-25、3A-3、4-1、5-5、6-4、8-5、8-3、8-4、8-5、8-6、8-7、8-8、8-9、9-1、9-2、10-1、11-1、12-2、12-3、12-4、12-5、12-6、13-1、13-2、14-3、15-1、16-4、16-5、16-6。

以下實例之化合物在上述分析中具有以約0.001 nM至約10 nM之Ki抑制人類PDE10酶之活性：1-2、2-2、2-4、2-6、2-7、2-8、2-12、2-14、2-17、2-27、2-38、2-54、2-59、3-8、3-11、3-13、3-14、3-15、3-19、3-23、3-25、4-1、5-5、8-8、9-1、9-2、12-2、13-1、14-3、16-4。

下表顯示作為PDE10抑制劑之實例化合物之代表性數據，其係藉由上述分析所測定，其中PDE10 Ki係測試化合物抑制PDE10酶作用之能力的量度。本發明代表性化合物之Ki值示於上述分析中緊隨化合物編號之後的括號內。

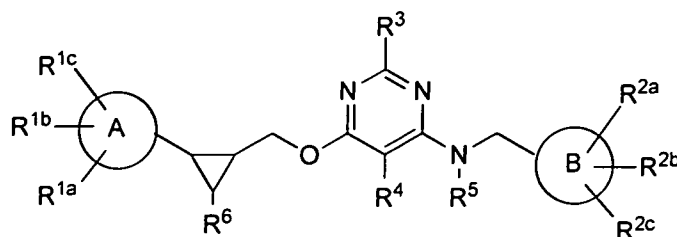
化合物	PDE10A Ki (nM)		化合物	PDE10A Ki (nM)
1-2	0.03		3-8	1.1
2-2	0.04		3-11	1.6
2-4	0.6		3-13	0.5
2-14	3.6		3-19	3.6
2-17	3.5		3-25	0.09
2-27	0.02		8-8	1.0
2-37	3.8		9-2	0.08
2-47	41.7		12-2	1.1
2-53	0.05		14-3	5.3
2-58	3.9		16-4	1.6

儘管已參考本發明之某些特定實施例對本發明進行了闡述及說明，但彼等熟習此項技術者應瞭解，可對程序及方案進行各種改變、變化、改良、替代、刪減或添加，此並不背離本發明之精神及範圍。

七、申請專利範圍：

103 年 5 月 20 日修(更)正本

1. 一種式 I 化合物，



I

其中：

A係選自由以下組成之群：

- (1) 吡啶基，
- (2) 喹啉基，
- (3) 萘啶基，
- (4) 噻唑基，
- (5) 噻嗪基，
- (6) 噁唑基，及
- (7) 吡唑基，
- (8) 二氫吡咯并吡唑基，
- (9) 二氫環戊烷并吡啶基，
- (10) 咪唑并噻嗪基，及
- (11) 吡唑并嘧啶基；

B係選自由以下組成之群：

- (1) 噻唑基，
- (2) 吡唑基，
- (3) 噻二唑基，
- (4) 異噁唑基，

(5) 異噻唑基，

(6) 吡啶基，及

(7) 嘧啶基；

R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地選自由以下組成之群：

(1) 氫，

(2) 鹵素，

(3) 羥基，

(4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ 烷基，其中該烷基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ 環烷基，其中該環烷基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 烯基，其中該烯基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(7) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 炔基，其中該炔基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(8) $-(C=O)_m-O_n$ -苯基或 $-(C=O)_m-O_n$ -萘基，其中該苯基或萘基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(9) $-(C=O)_m-O_n$ -雜芳基，其中該雜芳基未經取代或經一或多個選自 R^{13} 之取代基取代，

(10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$ ，

(11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$ ，

(12) $-S(O)_q-R^{12}$ ，其中 q 係0、1或2且其中 R^{12} 係選自 R^{10} 及 R^{11} 之定義，

(13) $-CO_2H$ ，

(14) -CN，及

(15) -NO₂；

R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}獨立地選自由以下組成之群：

(1) 氫，

(2) 鹵素，

(3) 羥基，

(4) -(C=O)_m-O_n-C₁₋₆烷基，其中該烷基未經取代或經一或多個選自R¹³之取代基取代，

(5) -(C=O)_m-O_n-C₃₋₆環烷基，其中該環烷基未經取代或經一或多個選自R¹³之取代基取代，

(6) -(C=O)_m-C₂₋₄烯基，其中該烯基未經取代或經一或多個選自R¹³之取代基取代，

(7) -(C=O)_m-C₂₋₄炔基，其中該炔基未經取代或經一或多個選自R¹³之取代基取代，

(8) -(C=O)_m-O_n-苯基或-(C=O)_m-O_n-萘基，其中該苯基或萘基未經取代或經一或多個選自R¹³之取代基取代，

(9) -(C=O)_m-O_n-雜環基，其中該雜環基未經取代或經一或多個選自R¹³之取代基取代，

(10) -(C=O)_m-NR¹⁰R¹¹，

(11) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹，

(12) -S(O)_q-R¹²，

(13) -CO₂H，

(14) -CN，及

(15) -NO₂；

R^3 係選自由以下組成之群：

- (1) CH_3 ,
- (2) CF_3 ,
- (3) CH_2F ,
- (4) CH_2CH_3 ,
- (5) 環丙基 ,
- (6) 氰基 ,
- (7) 氫 ,
- (8) NH_2 ,
- (9) $C(O)OR^5$,
- (10) $-O-C_{1-6}$ 烷基 ,
- (11) $-(CO)NH_2$,
- (12) C_{1-6} 烷基 OH ,
- (13) $C(O) C_{1-6}$ 烷基 , 及
- (14) 鹵素 ;

R^4 係選自由以下組成之群：

- (1) 氫 ,
- (2) 鹵基 ,
- (3) $-C_{1-6}$ 烷基 , 及
- (4) 氰基 ,

R^5 係選自由以下組成之群：

- (1) 氫 , 及
- (2) C_{1-6} 烷基 ;

R^6 係選自由以下組成之群：

- (1) 氫，
- (2) C_{1-6} 烷基，及
- (3) OC_{1-6} 烷基；

R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自由以下組成之群：

- (a) 氫，
- (b) C_{1-6} 烷基，其未經取代或經 R^{14} 取代，
- (c) C_{3-6} 烯基，其未經取代或經 R^{14} 取代，
- (d) C_{3-6} 炔基，其未經取代或經 R^{14} 取代，
- (e) C_{3-6} 環烷基，其未經取代或經 R^{14} 取代，
- (f) C_{1-6} 烷氧基，其未經取代或經 R^{14} 取代，
- (g) 苯基，其未經取代或經 R^{14} 取代，及
- (h) 雜芳基，其未經取代或經 R^{14} 取代，

R^{13} 係選自由以下組成之群：

- (1) 鹵素，
- (2) 羥基，
- (3) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}$ 烷基，其中該烷基未經取代或經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代，
- (4) $-O_n-(C_{1-3})$ 全氟烷基，
- (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}$ 環烷基，其中該環烷基未經取代或經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代，
- (6) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 烯基，其中該烯基未經取代或經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代，
- (7) $-(C=O)_m-C_{2-4}$ 炔基，其中該炔基未經取代或經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代，

(8) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{O}_n$ -苯基或 $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{O}_n$ -萘基，其中該苯基或萘基未經取代或經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代，

(9) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{O}_n$ -雜芳基，其中該雜芳基未經取代或經一或多個選自 R^{14} 之取代基取代，

(10) $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ，

(11) $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ，

(12) $-\text{S}(\text{O})_q-\text{R}^{12}$ ，

(13) $-\text{CO}_2\text{H}$ ，

(14) $-\text{CN}$ ，及

(15) $-\text{NO}_2$ ；

R^{14} 係選自由以下組成之群：

(1) 羥基，

(2) 鹵素，

(3) C_{1-6} 烷基，

(4) $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基，

(5) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基，

(6) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基，

(7) $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基，

(8) 苯基，

(9) 雜芳基，

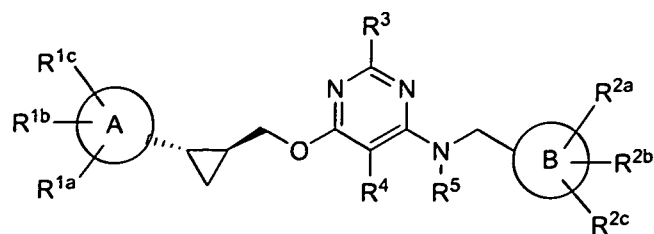
(10) $-\text{CO}_2\text{H}$ ，及

(11) $-\text{CN}$ ；

m 係0或1， n 係0或1；

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其具有 Ia：



Ia

或其醫藥上可接受之鹽。

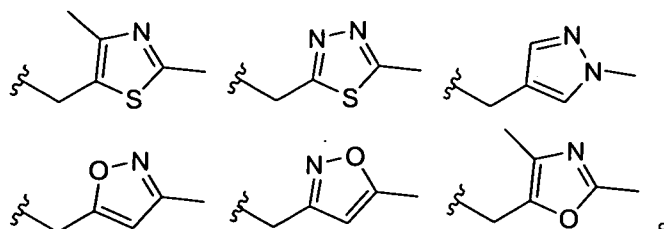
3. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A 係選自由以下組成之群：

- (1) 吡啶基，
- (2) 喹啉基，及
- (3) 萘啶基。

4. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 係選自由以下組成之群：

- (1) 噻唑基，
- (2) 吡唑基，及
- (3) 噻二唑基。

5. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 B 係選自由以下組成之群：



6. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}係選自由以下組成之群：

- (1) C_{1-6} 烷基，其未經取代或經鹵素或羥基取代，
- (2) $-O-C_{1-6}$ 烷基，其未經取代或經鹵素或羥基取代，
- (3) 苯基，其未經取代或經以下基團取代：鹵素、羥基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、或 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 C_{1-6} 烷基，其未經取代或經氟取代，
- (4) 雜芳基，其未經取代或經以下基團取代：鹵素、羥基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、或 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 C_{1-6} 烷基，其未經取代或經氟取代，
- (5) $-O-$ 苯基，其未經取代或經以下基團取代：鹵素、羥基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、或 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 C_{1-6} 烷基，其未經取代或經氟取代，及
- (6) $-O-$ 雜芳基，其未經取代或經以下基團取代：鹵素、羥基、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、或 $-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 C_{1-6} 烷基，其未經取代或經氟取代。

7. 如請求項6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 係選自由以下組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 氟，
- (3) 氯，
- (4) 溴，

- (5) 甲基，
- (6) 甲氧基，
- (7) (甲基)環丙基-
- (8) 環丙基，
- (9) (甲氧基)苯基-，及
- (10) (甲基)苯基-。

8. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 獨立地選自由以下組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) 羥基，
- (4) C_{1-6} 烷基，其未經取代或經鹵素、羥基或苯基或萘基取代，
- (5) $-O-C_{1-6}$ 烷基，其未經取代或經鹵素、羥基或苯基取代，
- (6) 雜環基，其中雜環基係選自咪唑基、異噻唑基、噁唑基、嗎啉基、吡唑基、吡啶基、四唑基及噻唑基，其未經取代或經鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代，及
- (7) 苯基，其未經取代或經鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-NO_2$ 取代。

9. 如請求項8之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{2c} 係氫且 R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地選自由以下組成之群：

- (1) 氫，

- (2) 氯，
- (3) 氟，
- (4) 溴，
- (5) 甲基，
- (6) 環丙基；
- (7) 異丙氧基，
- (8) 甲氧基，及
- (9) 第三丁氧基。

10. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係選自由CH₃、CF₃及CH₂F組成之群。

11. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁵係選自由氫及甲基組成之群。

12. 一種化合物，其係選自由以下組成之群：

2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-6-{[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-6-{[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-吡

啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-喹啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-喹啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-{[2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-{[2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-{[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-{[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基嘧啶-4-胺；

N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-喹啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-喹啉-2-基

環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-喹啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-{[2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-{[2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]嘧啶-4-胺；

S,S-6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

6-{[2-(3-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]嘧啶-4-胺；

6-{[2-(5-氟吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]嘧啶-4-胺；

S,S-6-{[2-(5-氟吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]嘧啶-4-胺；

6-([2-[5-(氟甲基)吡啶-2-基]環丙基]甲氧基)-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]嘧啶-4-胺；

6-([2-[5-(二氟甲基)吡啶-2-基]環丙基]甲氧基)-2-甲基-

N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-({2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]環丙基}甲氧基)嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-{[2-(1,3-噻唑-4-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-喹啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-喹啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-{[2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-{[2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

2-甲基-6-{[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-6-{[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]嘧啶-4-胺；

6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]嘧啶-4-胺；

S,S-6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡啶-

2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-N-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-喹啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-喹啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

S,S-6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

6-{[2-(5-氟吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

S,S-6-{[2-(5-氟吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-

甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

6-({2-[5-(氟甲基)吡啶-2-基]環丙基}甲氧基)-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

6-({2-[5-(二氟甲基)吡啶-2-基]環丙基}甲氧基)-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺

2-甲基-6-{[2-(6-甲基噻嗪-3-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[2-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

2-甲基-6-{[2-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-6-{[2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

N-[(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-喹啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-喹啉-2-基

環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

S,S-6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

6-{[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

S,S-6-{[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-2,4-二胺；

S,S-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-2,4-二胺；

2-甲氧基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-甲氧基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶

-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

2,5-二甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2,5-二甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2,5-二甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2,5-二甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

N-6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺；

S,S-N-6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺；

6-{[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺；

S,S-6-{[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺；

N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺；

N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙

基)甲氧基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺；

6-{[2-(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

6-{[(1S,2S)-2-(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；

S,S-6-{[(1S,2S)-2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；

2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[2-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[(1S,2S)-2-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[2-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[(1S,2S)-2-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

6-{[2-(5-溴吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

S,S-6-{[(1S,2S)-2-(5-溴吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-6-{[2-(2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)環丙基]甲

氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-6-{[(1S,2S)-2-(2-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

5-氟-2-甲基-6-[[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基]-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

S,S-5-氟-2-甲基-6-{[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

2-乙基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5-氟-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5-氟-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5-氟-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5-氟-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

5-氟-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-5-氟-2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

5-氟-2-甲基-6-[[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基]-N-

[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

S,S-5-氟-2-甲基-6-{[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

2-(氟甲基)-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-(氟甲基)-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2-乙基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2-乙基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

2-乙基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-乙基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

2-環丙基-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-環丙基-N-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

2-環丙基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-2-環丙基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

5-氟-6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-4-[(5-

甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；
 5-氟-6-{[(1S,2S)-2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-
 N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；
 5-氟-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[2-(1,5-
 萘啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-2,4-二胺；
 5-氟-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[(1S,2S)-
 2-(1,5-萘啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-2,4-二胺；
 5-氟-6-{[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-4-[(5-甲
 基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；
 5-氟-6-{[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-
 4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；
 5-氟-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[2-吡啶-
 2-基環丙基]甲氧基}嘧啶-2,4-二胺；
 5-氟-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[(1S,2S)-
 2-吡啶-2-基環丙基]甲氧基}嘧啶-2,4-二胺；
 5-氟-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[2-吡啶-
 2-基環丙基]甲氧基}嘧啶-2,4-二胺；
 5-氟-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[(1S,2S)-
 2-吡啶-2-基環丙基]甲氧基}嘧啶-2,4-二胺；
 N-4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-氟-6-{[2-吡啶-2-基環丙基]甲
 氧基}嘧啶-2,4-二胺；
 N-4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-氟-6-{[(1S,2S)-2-吡啶-2-基環
 丙基]甲氧基}嘧啶-2,4-二胺；
 6-{[2-(5-氟吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-5-氟-N-4-[(5-甲基

-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；

6-{[(1S,2S)-2-(5-氟吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-5-氟-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；

5-氟-6-{[2-(5-氟吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；

5-氟-6-{[(1S,2S)-2-(5-氟吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；

5-氟-6-{[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；

5-氟-6-{[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；

6-{[2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；

6-{[(1S,2S)-2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺；

6-((2-(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

6-(((1S,2S)-2-(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-((2-(6-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-2,4-二胺；

5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(((1S,2S)-

2-(6-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-2,4-二胺；

6-((2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

S,S-6-(((1S,2S)-2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

6-((2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

S,S-6-(((1S,2S)-2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

6-((2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

S,S-6-(((1S,2S)-2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

6-((2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

S,S-6-(((1S,2S)-2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲

基)嘧啶-2,4-二胺；

6-((2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

S,S-6-(((1S,2S)-2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

6-((2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

S,S-6-(((1S,2S)-2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

6-((2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

S,S-6-(((1S,2S)-2-(6,7-二氫-5H-環戊烷并[b]吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-5-氟-N4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-2,4-二胺；

5-溴-N-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-2-甲基-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺；

4-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基胺基)-2-甲基-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-5-甲腈；

2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基胺基)-6-((2-(吡啶-

2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-5-甲脒；

4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基胺基)-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-嘧啶-2-甲醯胺；

4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基胺基)-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-嘧啶-2-甲脒；

2-甲基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-((2-(5-(噻唑-4-基)吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺；

6-{[2-(2,3'-聯吡啶-6'-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-({2-[5-(1,3-噻唑-5-基)吡啶-2-基]環丙基}甲氧基)嘧啶-4-胺；

6-{[2-(3,4'-聯吡啶-6-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-({2-[5-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-2-基]環丙基}甲氧基)嘧啶-4-胺；

6-{[2-(3,3'-聯吡啶-6-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[2-(5-噻吩-4-基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺；

6-((2-(5-乙基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-2-甲基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-4-胺；

6-{[2-(5-環丙基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺；

6-((2-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-2-甲

基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-4-胺；

6-(2-((2-甲基-6-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基氨基)嘧啶-4-基氧基)甲基)環丙基)菸鹼甲腈；

2-甲基-N-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-嘧啶-4-胺；

N-[(2-氟-5-甲基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

S,S-N-(異噻唑-5-基甲基)-2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺；

2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]-N-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4-胺；

2-甲基-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-N-(吡啶-4-基甲基)嘧啶-4-胺；

2-甲基-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]-N-(吡啶-3-基甲基)嘧啶-4-胺；

2-甲基-N-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺；

6-(2-((2-甲基-6-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基氨基)嘧啶-4-基氧基)甲基)環丙基)吡啶；

2-胺基-4-{[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-6-{[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]胺基}嘧啶-5-甲腈；

2-胺基-4-{[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-6-{[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]胺基}嘧啶-5-甲脞；及

S,S-2-胺基-4-{[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-6-{[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]胺基}嘧啶-5-甲脞；及

2-胺基-4-{[(1S,2S)-2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-6-{[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]胺基}嘧啶-5-甲脞；

S,S-2-胺基-4-{[(1S,2S)-2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-6-{[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]胺基}嘧啶-5-甲脞；

N-甲氧基-N-甲基-5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲醯胺；

1-(5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酮；

1-(5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙醇；

4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基胺基)-6-(((1R,2R)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-2-甲酸；

4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基胺基)-6-(((1R,2R)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-2-甲酸乙酯；

2-(5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲

氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)丙-2-醇;
 2-(6-((1S,2S)-2-((2-甲基-6-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基氨基)嘧啶-4-基氧基)甲基)環丙基)吡啶-3-基)丙-2-醇;
 5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸甲酯;
 5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲腈;
 5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲醯胺;
 6-(((1S,3S)-2-第三丁氧基-3-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-2-甲基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)嘧啶-4-胺;
 2-乙基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺;
 2-(4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基氨基)-6-(((1R,2R)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-2-基)丙-2-醇;
 N-((5-第三丁基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺;
 1-(4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基氨基)-6-(((1R,2R)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-2-基)乙酮;
 2-甲基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(((1R,2R)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺;

1-(5-((2-甲基-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-基胺基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙醇；
2-氯-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(((1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)嘧啶-4-胺；
或其醫藥上可接受之鹽。

13. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於醫藥中。

14. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

15. 一種如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療選自以下之病症之藥劑：精神病症、妄想症及藥物誘發之精神病；焦慮症、運動障礙、心境障礙及神經退化性病。

16. 一種如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造為有需要之哺乳動物患者治療與PDE10功能障礙相關之神經或精神病症的藥劑。

17. 一種如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造為有需要之哺乳動物患者治療與紋狀體功能不良或基底神經節功能障礙相關之神經或精神病症的藥劑。

18. 一種如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造為有需要之哺乳動物患者治療精神分裂症的藥劑。

19. 一種化合物，其係2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲

- 基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺，或其醫藥上可接受之鹽。
20. 一種化合物，其係2-甲基-6-{[(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺，或其醫藥上可接受之鹽。
21. 一種化合物，其係S,S-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-{[2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺，或其醫藥上可接受之鹽。
22. 一種化合物，其係S,S-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-6-{[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺，或其醫藥上可接受之鹽。
23. 一種化合物，其係S,S-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-[(2-喹啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺，或其醫藥上可接受之鹽。
24. 一種化合物，其係S,S-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-[(2-喹啉-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺，或其醫藥上可接受之鹽。
25. 一種化合物，其係S,S-6-{[(1S,2S)-2-(5-甲氧基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺，或其醫藥上可接受之鹽。
26. 一種化合物，其係2-乙基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[(2-吡啶-2-基環丙基)甲氧基]嘧啶-4-胺，或其醫藥上可接受之鹽。
27. 一種化合物，其係5-氟-6-{[(1S,2S)-2-(5-甲氧基吡啶-2-

基)環丙基]甲氧基}-N-4-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-2,4-二胺，或其醫藥上可接受之鹽。

28. 一種化合物，其係6-{[2-(3,3'-聯吡啶-6-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺，或其醫藥上可接受之鹽。

29. 一種化合物，其係S,S-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]-6-{[2-(1,5-茶啉-2-基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-胺，或其醫藥上可接受之鹽。

30. 一種化合物，其係6-{[2-(5-環丙基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基}-2-甲基-N-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]嘧啶-4-胺，或其醫藥上可接受之鹽。

31. 一種化合物，其係2-甲基-N-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-6-((2-(吡啶-2-基)環丙基)甲氧基)-嘧啶-4-胺，或其醫藥上可接受之鹽。

32. 一種化合物，其係2-胺基-4-([(1S,2S)-2-(5-甲基吡啶-2-基)環丙基]甲氧基)-6-([(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基]胺基}嘧啶-5-甲脒，或其醫藥上可接受之鹽。