



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202204343 A

(43) 公開日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 01 日

- (21) 申請案號：110111402 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 29 日
- (51) Int. Cl. : C07D403/14 (2006.01) A61K31/501 (2006.01)
A61K31/506 (2006.01) A61P25/00 (2006.01)
- (30) 優先權：2020/03/30 美國 63/001,640
- (71) 申請人：德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
德國
美商艾尼納製藥公司 (美國) ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國
- (72) 發明人：傑拉齊 凱 GERLACH, KAI (DE)；伯塔尼 芭芭拉 BERTANI, BARBARA (IT)；
弗拉拉 馬可 FERRARA, MARCO (IT)；弗薩蒂 賈科莫 FOSSATI, GIACOMO (IT)；
哈柏森 史考特 HOBSON, SCOTT (US)；萊塞爾 猶他 費德瑞克 LESSEL, UTA FRIEDERIKE (DE)；
藍吉 法蘭克 RUNGE, FRANK (DE)；山波 格瑞米 SEMPLE, GRAEME (GB)；
穆勒 維埃拉 烏蘇拉 MUELLER-VIEIRA, URSULA (DE)；衛皮奇 朱利安 WIPPICH, JULIAN (DE)；
熊 易峰 XIONG, YIFENG (US)
- (74) 代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 100 頁

(54) 名稱

經取代之 3-苯氧基氮雜環丁烷-1-基-吡啶

(57) 摘要

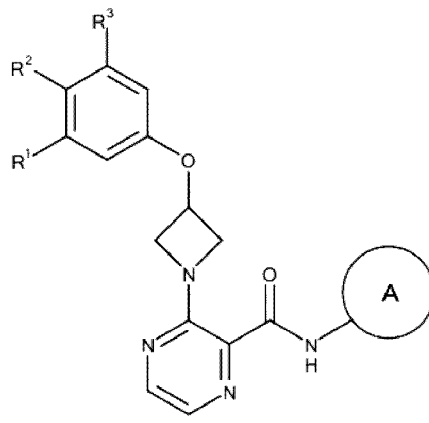
本發明係關於通式(I)之經取代之 3-苯氧基氮雜環丁烷-1-基-吡啶，其為 GPR52 之促效劑，適用於治療中樞神經系統疾病及其他疾病。

另外，本發明係關於用作藥劑之通式(I)之 3-苯氧基氮雜環丁烷-1-基-吡啶；包含該通式(I)之 3-苯氧基氮雜環丁烷-1-基-吡啶之醫藥組合物；及用於製備醫藥組合物之方法；及用於製造根據本發明之化合物之方法。

The invention relates to substituted 3-phenoxyazetidino-1-yl-pyrazines of general formula (I) which are agonists of GPR52, useful in treating central nervous system diseases and other diseases.

In addition, the invention relates to the 3-phenoxyazetidino-1-yl-pyrazines of general formula (I) for use as a medicament, pharmaceutical compositions comprising the 3-phenoxyazetidino-1-yl-pyrazines of general formula (I) and processes for preparing pharmaceutical compositions as well as processes for manufacture the compounds according to the invention.

特徵化學式：



(I)



202204343

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

經取代之3-苯氧基氮雜環丁烷-1-基-吡啶

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED 3-PHENOXYAZETIDIN-1-YL-PYRAZINES

【中文】

本發明係關於通式(I)之經取代之3-苯氧基氮雜環丁烷-1-基-吡啶，其為GPR52之促效劑，適用於治療中樞神經系統疾病及其他疾病。

另外，本發明係關於用作藥劑之通式(I)之3-苯氧基氮雜環丁烷-1-基-吡啶；包含該通式(I)之3-苯氧基氮雜環丁烷-1-基-吡啶之醫藥組合物；及用於製備醫藥組合物之方法；及用於製造根據本發明之化合物之方法。

【英文】

The invention relates to substituted 3-phenoxyazetid-1-yl-pyrazines of general formula (I) which are agonists of GPR52, useful in treating central nervous system diseases and other diseases.

In addition, the invention relates to the 3-phenoxyazetid-1-yl-pyrazines of general formula (I) for use as a medicament, pharmaceutical compositions comprising the 3-phenoxyazetid-1-yl-pyrazines of general formula (I) and processes for preparing pharmaceutical compositions as well as processes for manufacture the compounds according to the invention.

【指定代表圖】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

經取代之3-苯氧基氮雜環丁烷-1-基-吡啶

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED 3-PHENOXYAZETIDIN-1-YL-PYRAZINES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於通式(I)之經取代之3-苯氧基氮雜環丁烷-1-基-吡啶，其為GPR52之促效劑，適用於治療中樞神經系統疾病及其他疾病。

【0002】 另外，本發明係關於用作藥劑之通式(I)之3-苯氧基氮雜環丁烷-1-基-吡啶；包含該等通式(I)之3-苯氧基氮雜環丁烷-1-基-吡啶之醫藥組合物；及用於製備醫藥組合物之方法；及用於製造根據本發明之化合物之方法。

【先前技術】

【0003】 人類GPR52係G蛋白偶聯受體(GPCR)。在紋狀體中發現人類中樞神經系統(CNS)內之最高表現程度(WO2016/176571)。在CNS之許多其他結構(包括皮質)中發現較低但重要表現程度。GPR52幾乎僅與人類及啮齒動物紋狀體中之D2受體，及與人類及啮齒動物皮質中之D1受體共定位(WO2016/176571)。

【0004】 D1受體一般為Gs偶聯，並因此刺激第二傳訊者cAMP之產生及PKA之活性。相比之下，D2受體一般為Gi偶聯，並因此負調節cAMP之產生且導致PKA活性降低。

【0005】 由於GPR52與皮質中之D1受體共定位，且因為GPR52及

D1受體兩者均為Gs偶聯，所以GPR52促效劑應在功能上類似於D1促效劑，並因此顯示對皮質功能及額葉功能低下具有影響。已知數種化合物在皮質中作為D1促效劑發揮作用，該等化合物在皮質中增加皮質功能並解決額葉功能低下。

【0006】 據報導，現存抗精神病藥物之效用由紋狀體內中型棘狀神經元(MSN)之D2拮抗劑活性介導。然而，D2拮抗劑產生副作用，諸如運動症狀及高泌乳素血症。由於GPR52幾乎僅與紋狀體中之D2受體共定位且因為GPR52為Gs偶聯及D2為Gi偶聯，所以GPR52促效劑應在功能上類似於D2拮抗劑，並因此顯示抗精神病效用。此外，因為與D2拮抗劑相關聯之許多副作用由D2受體介導，所以GPR52促效劑可避免與現存D2拮抗劑相關聯之副作用。

【0007】 基於表現模式、共定位、細胞內傳訊及功能性質，表明GPR52係腦功能之重要調節劑，其與包括彼等下文描述者之數種神經及精神疾患之治療相關：

(1) 額葉功能低下

前額葉皮質中之血流減少(額葉功能低下)具有數種神經病症之症狀，包括與精神分裂症、注意缺陷多動障礙(ADHD)、躁鬱症、嚴重抑鬱症及與藥物濫用相關聯之額葉功能低下相關聯之認知及負性症狀。前額葉皮質中之多巴胺傳遞主要由D1受體介導，及D1功能障礙已與精神分裂症中之認知障礙及負性症狀相關(Goldman-Rakic PS、Castner SA、Svensson TH、Siever LJ、Williams GV (2004) Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology* 174, 3-16)。因此，用GPR52促效劑增加前額葉皮

質中之功能適用於治療與額葉功能低下相關聯之症狀。

(2) 運動障礙

紋狀體參與控制運動。該紋狀體之病理學與許多運動障礙相關聯，包括特徵為過度異常不自主運動之多動性運動障礙(稱為過動症)。多動性運動障礙之實例包括震顫、肌張力障礙、舞蹈病、顫搐、手足徐動症、抽動/妥瑞氏症(Tourette's syndrome)、杭丁頓氏舞蹈症(Huntington's disease)、肌陣攣及驚嚇症候群、印板舉動及靜坐不能。

在紋狀體中，GPR52幾乎僅表現於間接紋狀體途徑之神經元上。過動症與此途徑之抑制性D2-表現神經元之功能障礙相關聯。此功能障礙導致無法抑制運動，導致抽動、舞蹈病、發聲、震顫及其他過動性症狀。例如，杭丁頓氏舞蹈症中之早期過動運動症狀係選擇性破壞間接含有D2之途徑之結果(Albin RL、Reiner A、Anderson KD、Penney JB、Young AB. (1990) Striatal and nigral neuron subpopulations in rigid Huntington's disease: implications for the functional anatomy of chorea and rigidity-akinesia. *Ann Neurol.* 27, 357-365)。此外，紋狀體中之D2受體結合與妥瑞氏症(Tourette syndrome)症狀之嚴重性相關聯(Wolf SS、Jones DW、Enable MB、Gorey JG、Lee KS、Hyde TM、Coppola R、Weinberger DR (1996) Tourette syndrome: prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D2 receptor binding. *Science* 273, 1225- 1227)。

用促效劑刺激GPR52活化間接紋狀體途徑，導致對運動之更多抑制性控制及過動性症狀之解決。因此，本文揭示之GPR52促效劑適用於治療此等症狀。

(3) 精神障礙

精神分裂症之精神病症狀由紋狀體中過度活性之突觸前多巴胺活性引起(Howes OD、Kapur S (2009) The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III-the final common pathway. Schizophr Bull. 35, 549-562)。現存抗精神病藥物用於治療精神病症狀之臨床效用依賴於D2受體之阻斷。具有治療精神病效用之所有已知抗精神病藥物係多巴胺D2受體之拮抗劑或部分促效劑(Remington G、Kapur S (2010) Antipsychotic dosing: how much but also how often? Schizophr Bull. 36, 900-903)。儘管此等抗精神病藥物可治療精神分裂症之正性(或精神病)症狀，但其等無法治療精神分裂症之其他態樣，諸如負性症狀或認知障礙。基於GPR52及多巴胺D2受體之共表現，GPR52促效劑應治療與精神分裂症相關聯之精神病症狀。另外，由於GPR52促效劑之作用機制為已知D2受體相關抗精神病藥物所獨有，因此預期GPR52促效劑增強已知精神抑制劑之抗精神病效用。此應不僅導致經改善之抗精神病效用，亦可用於降低抗精神病藥物之劑量，藉此減少其等相關副作用。血清泌乳素含量增加係已知D2R拮抗劑抗精神病藥物之主要副作用概況之一，而已證實GPR52促效劑降低血清泌乳素含量，因此，共施用GPR52促效劑及D2R拮抗劑抗精神病藥物可正常化血清泌乳素含量，藉此減少與D2R拮抗劑抗精神病藥物相關聯之副作用。另外，GPR52促效劑應治療與各種精神病適應症相關聯之精神病症狀，包括情感性精神分裂症、分裂病性疾患、類精神分裂症、難治性精神分裂症、藥物誘導之精神障礙、躁鬱症、泛自閉症譜系障礙及輕度精神病症候群。此外，GPR52促效劑應治療與各種神經退化性適應症相關聯之精神病及神經精神症狀，包括帕金森氏症(Parkinson's

Disease)、阿茲海默症(Alzheimer's Disease)、額顳葉癡呆、血管認知障礙及路易氏體失智症(Dementia with Lewy Bodies)。此等抗精神病藥物亦與重要副作用概況相關聯，包括體重增加、代謝症候群、糖尿病、高脂血症、高血糖症、胰島素抵抗、錐體外徑症狀、高泌乳素血症及遲發性運動障礙。因為GPR52促效劑應功能上類似於D2拮抗劑，本文揭示之GPR52促效劑適用於治療精神障礙。

(4) 其他D1相關疾患

已知數種神經及精神病藥物作為D1促效劑發揮作用，包括A-86929、地納索林(dinapsoline)、多黃嘌呤(doxanthrine)、SKF-81297、SKF-82958、SKF-38393、非諾多泮(fenoldopam)、6-Br-APB及斯蒂芬羅定(stepholidine)。因為GPR52促效劑應功能上類似於D1促效劑(且共定位)，本文揭示之GPR52促效劑適用於治療可由D1促效劑治療之疾患，包括(但不限於)成癮(例如，可卡因成癮)、高血壓、不寧腿症候群、帕金森氏症及抑鬱。此外，基於GPR52促效劑之表現模式及功能偶聯，該等GPR52促效劑適用於治療與精神分裂症、情感性精神分裂症、類精神分裂症及分裂病性疾患、難治性精神分裂症、輕度精神病症候群及泛自閉症譜系障礙、躁鬱症、阿茲海默症、帕金森氏症、額顳葉癡呆(Pick's disease)、路易氏體失智症(Lewy-body dementia)、血管型失智症、中風後癡呆及庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)相關聯之認知缺陷。

(5) 其他D2相關疾患

已知數種神經及精神病藥物作為D2拮抗劑發揮作用，包括非典型抗精神病藥物(例如，阿立哌唑(aripiprazole)、氯氮平(clozapine)、奧氮平(olanzapine)及齊拉西酮(ziprasidone))、多潘立酮(domperidone)、埃替普

利(eticlopride)、法利必利(fallypride)、脫甲氧基法利必利、L-741,626、雷氯必利(raclopride)、羥嗪(hydroxyzine)、伊托必利(itopride)、SV 293、典型抗精神病藥物、育亨賓(yohimibine)、阿米舒必利(amisulpride)及UH-232。因為GPR52促效劑應功能上類似於D2拮抗劑，所以本文揭示之GPR52促效劑適用於治療可由D2拮抗劑治療之疾患，包括(但不限於)精神障礙、去依戀、焦慮、與精神神經病相關聯之焦慮/緊張、急性躁狂症、精神激動、躁鬱症中之躁狂症、心境惡劣、噁心、嘔吐、胃腸道病症、消化不良及成癮(例如，可卡因成癮、安非他命成癮等)。

【0008】 因此，據信GPR52促效劑係有希望改善中樞神經系統疾病之候選者。

【0009】 GPR52調節化合物已揭示於WO2009/157196、WO2009/107391、WO2011/078360、WO2011/093352、WO2011/145735、WO2012/020738及WO2016/176571中。

【發明內容】

【0010】 現已發現，根據通式(I)之本發明之化合物係GPR52之有效促效劑。

【0011】 除針對GPR52之促效性質及其他性質(諸如低至中等hERG通道抑制)外，本發明之化合物亦尤其適合作為藥劑，因為該等化合物在醛氧化酶介導之代謝中代謝，此有助於多樣化整體代謝，並接著導致經由細胞色素P450酶之藥物動力學藥物-藥物相互作用之風險降低。

【0012】 術語藥物-藥物相互作用係指一種藥物對另一種藥物之影響，通常在藥物影響代謝酶或運輸蛋白之功能或表現時發生。最嚴重之藥

物動力學相互作用係彼等第二種藥物改變第一種藥物之清除率者。一實例為由共投與之藥物抑制一種藥物之代謝：該第一種藥物之血漿濃度將增加，此可導致臨床相關之治療反應增加或毒性增加。

【0013】 藥物代謝主要發生於肝及腸中。此等器官表現各種藥物代謝酶並負責許多藥物之生物轉化。I期氧化代謝主要通過位於肝內質網中之酶之細胞色素P450 (CYP)家族發生，但亦可由非CYP酶(諸如醛氧化酶)介導。此等功能化反應後通常接著進行共軛反應(II期)，以增加異源物之排泄性。

【0014】 認為細胞色素P450 (CYP)酶係可催化大多數藥物及其他亲脂性異源物質之氧化生物轉化(1期代謝)之主要酶家族(Zanger UM、Schwab M. (2013) Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* Apr; 138(1): 103-41)，而迄今為止，發售藥物中仍缺乏通過醛氧化酶介導之代謝(Scerny, MA. (2016) Prevalence of Non-Cytochrome P450-Mediated Metabolism in Food and Drug Administration-Approved Oral and Intravenous Drugs: 2006-2015. *Drug Metab. Dispos.* 44(8), 1246-1252)。

【0015】 因此將藥物之代謝擴大至非CYP代謝途徑(諸如醛氧化酶介導之代謝)係有利的，以降低與更常見之與CYP相互作用之藥物之不利之藥物-藥物相互作用之風險。

【0016】 在臨床精神病學中，組合藥物療法通常用於治療患有精神疾病或身體疾病合併症之病患，以控制特定藥物之副作用或增強藥物作用。然而，該等多藥療法涉及CYP介導之藥物-藥物相互作用之高風險。

因此，期望使用藥物相互作用可能性較低之藥物，尤其針對更可能同時服用多種藥物之老年病患(Spina E、de Leon, J. (2007) Metabolic Drug Interactions with Newer Antipsychotics: A Comparative Review. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 100, 4-22)。

【0017】 因此，高度期望另外、非CYP依賴性氧化代謝途徑之參與(即經由醛氧化酶)，其導致更多樣化代謝並接著降低藥物-藥物相互作用之風險。

【0018】 除針對GPR52之促效性質外，藉由醛氧化酶介導之氧化生物轉化代謝本發明之化合物，作為其等整體氧化代謝之重要部分。因此，本發明之化合物用於人類療法係更可行的。

【0019】 如由Sanguinetti等人(1995, Cell, 81 (2): 299-307)及後續證據證實，hERG通道之抑制及後續延遲之心臟復極化與特定多形性室速性心律失常、尖端扭轉型室之風險增加相關聯。為最小化此風險，針對hERG通道抑制在活體外系統中使用hERG通道之異源表現進行篩選為常見實務且為如由ICH指南 S 7 B推薦之後續臨床前概況之重要部分(International Conference on Harmonization (2005): ICH Topic S 7 B; The nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals)。因此，高度期望諸如由本發明之化合物顯示之低hERG通道抑制或相互作用。因此，本發明之化合物用於人類療法係更可行的。

【0020】 因此，本發明之一項態樣係指根據式(I)之化合物或其鹽作為GPR52之促效劑。

【0021】 因此，本發明之一項態樣係指根據式(I)之化合物或其醫藥

上可接受之鹽作為GPR52之促效劑。

【0022】 本發明之另一態樣係指根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽作為GPR52之促效劑，具有更多樣化代謝，包括非CYP酶依賴性代謝途徑及後續CYP介導之藥物-藥物-相互作用之風險降低。

【0023】 本發明之另一態樣係指根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽作為GPR52之促效劑，具有更多樣化代謝，包括非CYP酶依賴性代謝途徑及後續CYP介導之藥物-藥物-相互作用之風險降低且低至中等hERG通道抑制。

【0024】 在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其等含有至少一種根據式(I)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，視需要連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑一起。

【0025】 本發明之另一態樣係關於根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或包含根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，其等用於預防及/或治療與不足之GPR52活性相關之疾患。

【0026】 本發明之另一態樣係關於製造本發明之化合物之方法。

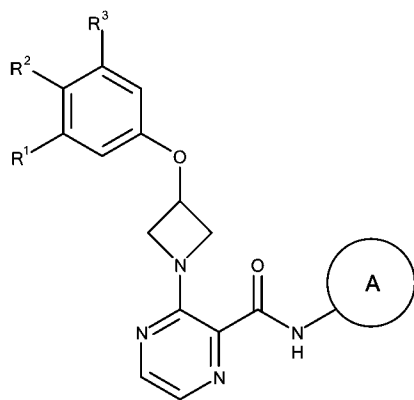
【0027】 本發明之另一態樣係關於根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或包含根據式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，其等用於預防及/或治療可受GPR52之活化影響之疾病或病症，諸如精神分裂症；與精神分裂症、情感性精神分裂症、類精神分裂症及分裂病性疾患、難治性精神分裂症、輕度精神病症候群及泛自閉症譜系障礙相關聯之正性症狀；與精神分裂症相關聯之正性症狀之增強治療；抗精神病藥物之增強以改善與精神分裂症相關聯之正性症狀之治療或減少抗精神病藥物之劑量，並藉此減少抗精神病藥物之副作用；與精神分裂症、情感性精

精神分裂症、類精神分裂症及分裂病性疾患、難治性精神分裂症、輕度精神病症候群及泛自閉症譜系障礙相關聯之負性症狀；與精神分裂症、情感性精神分裂症、類精神分裂症及分裂病性疾患、難治性精神分裂症、輕度精神病症候群及泛自閉症譜系障礙相關聯之認知障礙(CIAS)；難治性精神分裂症；情感性精神分裂症；類精神分裂症；分裂病性疾患；藥物誘導性精神病；躁鬱症；輕度精神病症候群及與阿茲海默症、帕金森氏症、血管型失智症及額顳葉癡呆相關聯之神經精神症狀；自閉症譜系障礙(ASD)；由D2受體促效劑誘導之衝動控制障礙；由D2受體促效劑誘導之賭博障礙、妥瑞氏症；與阿茲海默症、帕金森氏症、血管型失智症及額顳葉癡呆相關聯之認知缺陷；抑鬱；注意缺陷多動障礙；嚴重抑鬱症；藥物成癮；焦慮；躁鬱症中之躁狂症；急性躁狂症；精神激動；去依戀；及與額葉功能低下(例如，與藥物濫用相關聯之額葉功能低下)相關聯之症狀及/或過動性症狀之治療。

【0028】 熟習此項技術者直接自前述及下列陳述將對本發明之其他目的變得顯而易見。

【實施方式】

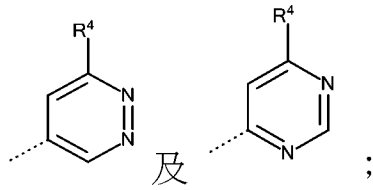
【0029】 在第一態樣中，本發明係關於通式(I)化合物，



(I)

其中

A係選自由以下組成之群之基團A^a：



R¹係選自由以下組成之群之基團R^{1a}：

H-及F-；

R²係選自由以下組成之群之基團R^{2a}：

H-及F-；

R³係選自由以下組成之群之基團R^{3a}：

鹵素、F₂HCO-、F₃CO-、F₂HC-及F₃C-；

R⁴係選自由以下組成之群之基團R^{4a}：

H-及C₁₋₃-烷基-，

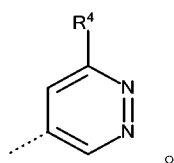
其中上文提及之C₁₋₃-烷基-基團可視需要經1至5個獨立地選自由氟組成之群之取代基取代；

或其鹽。

【0030】 除非另有說明，否則基團、殘基及取代基，尤其A、R¹、R²、R³及R⁴如上下文中定義。若殘基、取代基或基團在化合物中出現數次，則其等可具有相同或不同含義。下文中將給定根據本發明之化合物之基團及取代基之一些較佳含義。

【0031】 在本發明之另一實施例中，

A係選自由以下組成之群之基團A^b：



【0032】 在本發明之另一實施例中，
R³係選自由以下組成之群之基團R^{3b}：
F-、Cl-及F₂HC-。

【0033】 在本發明之另一實施例中，
R³係選自由以下組成之群之基團R^{3c}：
F-。

【0034】 在本發明之另一實施例中，
R⁴係選自由以下組成之群之基團R^{4b}：
H-、C₁₋₂-烷基-及F₃C-。

【0035】 在本發明之另一實施例中，
R⁴係選自由以下組成之群之基團R^{4c}：
C₁₋₂-烷基-。

【0036】 各A^x、R^{1x}、R^{2x}、R^{3x}及R^{4x}表示如上文描述之相應取代基之特徵性、個別實施例。因此，根據上文定義，本發明之第一態樣之個別實施例完全由術語(A^x、R^{1x}、R^{2x}、R^{3x}及R^{4x})表徵，其中針對各指標x，給定之個別數字在「a」至上文給定之最高字母之範圍內變化。參考上文定義，本發明應包含由括號中之術語及指標x之完全排列描述之所有個別實施例。

【0037】 下表1顯示認為較佳之本發明之此等實施例E-1至E-18。由表1最後一行中之條目表示之實施例E-18係最佳實施例。

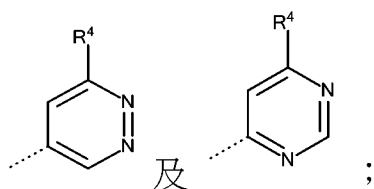
表1：本發明之實施例E-1至E-18

	A ^x	R ^{1x}	R ^{2x}	R ^{3x}	R ^{4x}
E-1	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
E-2	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4b}
E-3	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4c}
E-4	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3b}	R ^{4a}
E-5	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3b}	R ^{4b}
E-6	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3b}	R ^{4c}
E-7	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3c}	R ^{4a}
E-8	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3c}	R ^{4b}
E-9	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3c}	R ^{4c}
E-10	A ^b	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
E-11	A ^b	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4b}
E-12	A ^b	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4c}
E-13	A ^b	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3b}	R ^{4a}
E-14	A ^b	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3b}	R ^{4b}
E-15	A ^b	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3b}	R ^{4c}
E-16	A ^b	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3c}	R ^{4a}
E-17	A ^b	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3c}	R ^{4b}
E-18	A ^b	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3c}	R ^{4c}

【0038】 因此，例如E-2涵蓋式(I)化合物，

其中

A係選自由以下組成之群之基團A^a：



R¹係選自由以下組成之群之基團R^{1a}：

H-及F-；

R²係選自由以下組成之群之基團R^{2a}：

H-及F-；

R³係選自由以下組成之群之基團R^{3a}：

鹵素、F₂HCO-、F₃CO-、F₂HC-及F₃C-；

R⁴係選自由以下組成之群之基團R^{4b}：

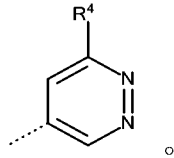
H-、C₁₋₂-烷基-及F₃C-。

或其鹽。

【0039】 因此，例如E-10涵蓋式(I)化合物，

其中

A係選自由以下組成之群之基團A^b：



R¹係選自由以下組成之群之基團R^{1a}：

H-及F-；

R²係選自由以下組成之群之基團R^{2a}：

H-及F-；

R³係選自由以下組成之群之基團R^{3a}：

鹵素、F₂HCO-、F₃CO-、F₂HC-及F₃C-；

R⁴係選自由以下組成之群之基團R^{4a}：

H-及C₁₋₃-烷基-，

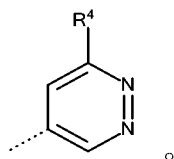
其中上文提及之C₁₋₃-烷基-基團可視需要經1至5個獨立地選自由氟組成之群之取代基取代；

或其鹽。

【0040】 因此，例如E-18涵蓋式(I)化合物，

其中

A係選自由以下組成之群之基團A^b：



R¹係選自由以下組成之群之基團R^{1a}：

H-及F-；

R²係選自由以下組成之群之基團R^{2a}：

H-及F-；

R³係選自由以下組成之群之基團R^{3c}：

F-。

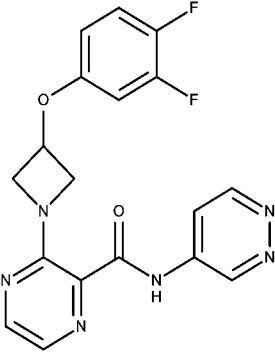
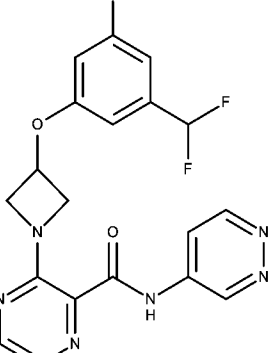
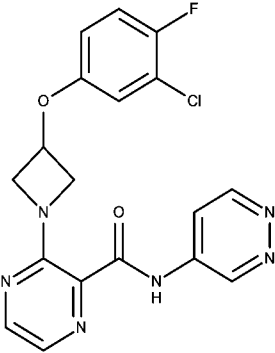
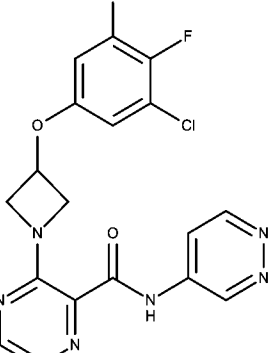
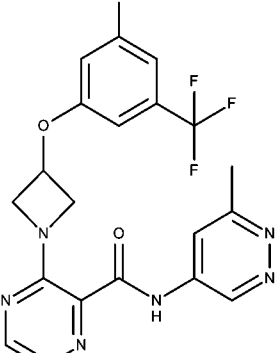
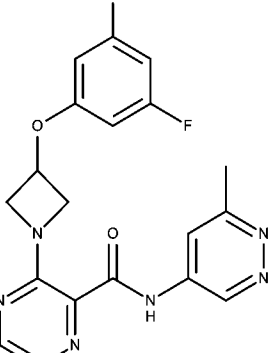
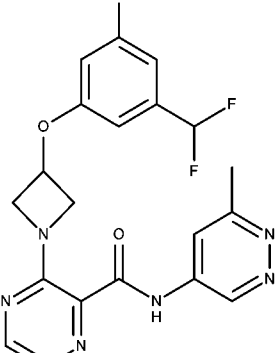
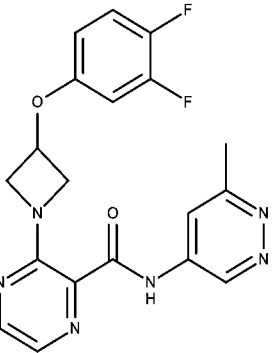
R⁴係選自由以下組成之群之基團R^{4c}：

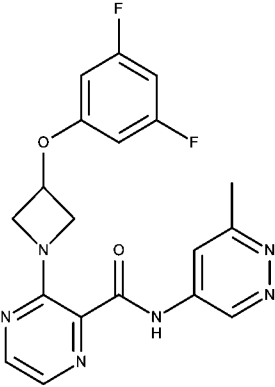
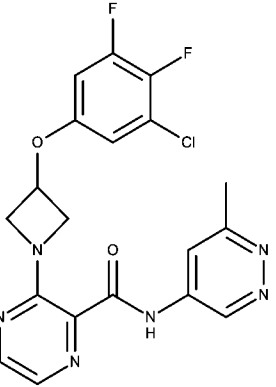
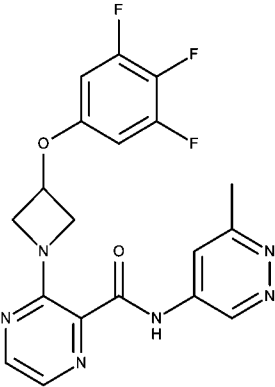
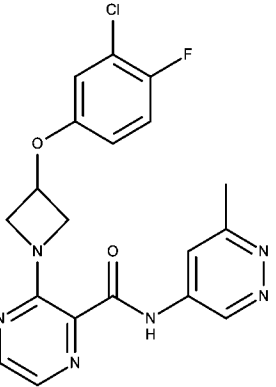
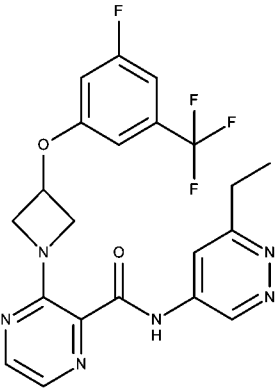
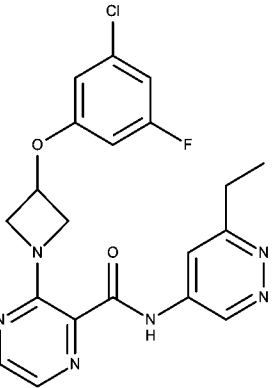
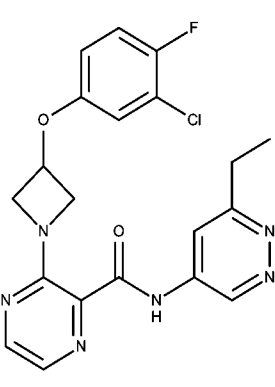
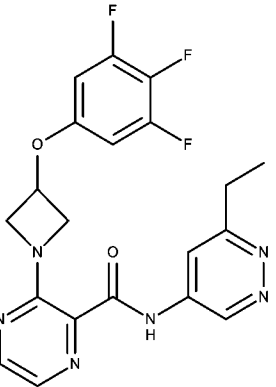
C₁₋₂-烷基-。

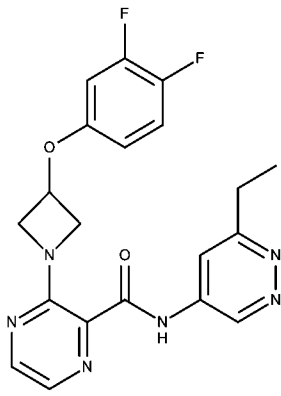
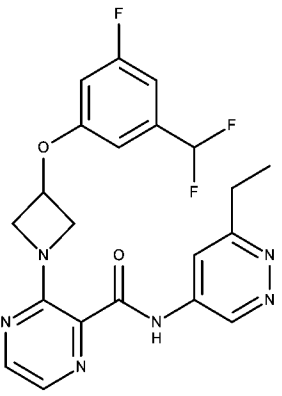
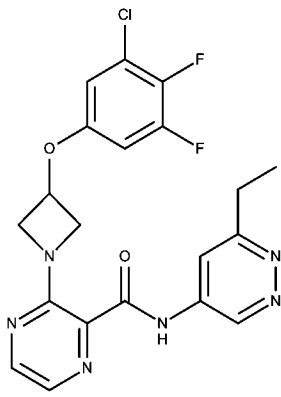
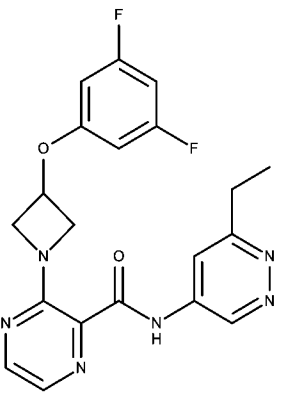
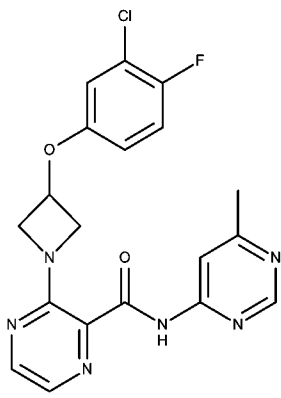
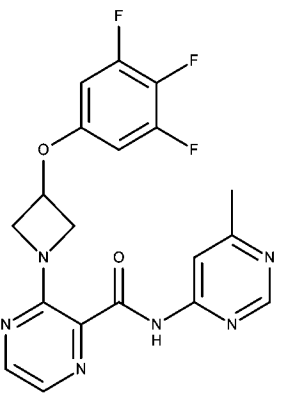
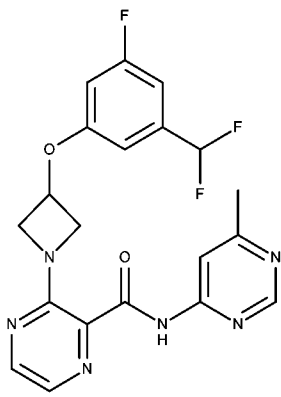
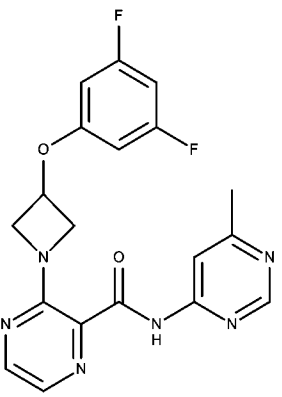
或其鹽。

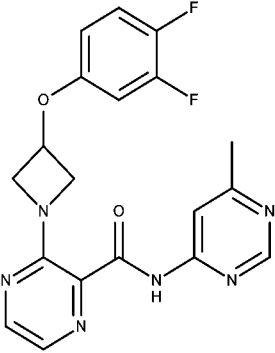
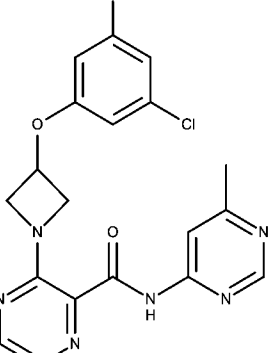
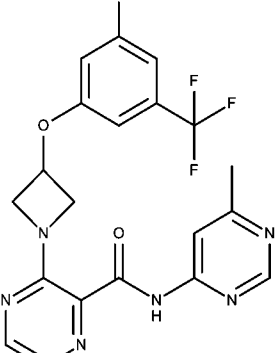
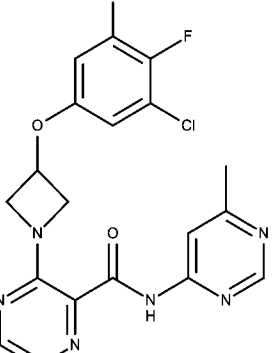
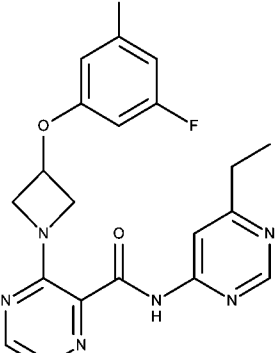
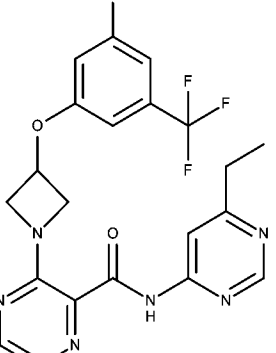
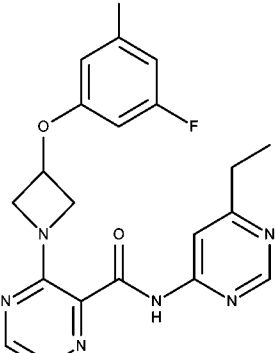
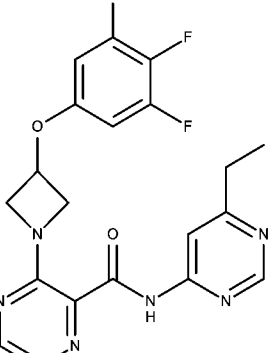
【0041】 其他較佳係表2中列舉之下列化合物：

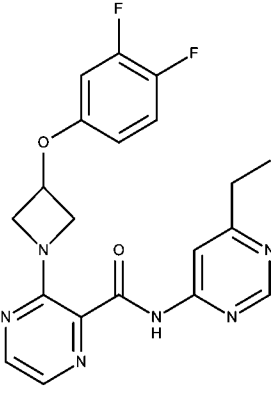
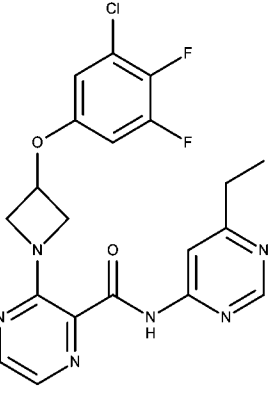
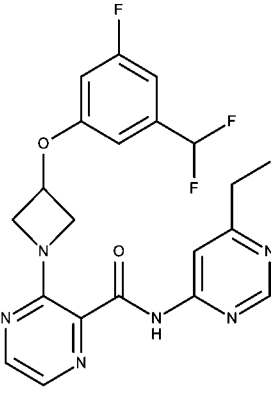
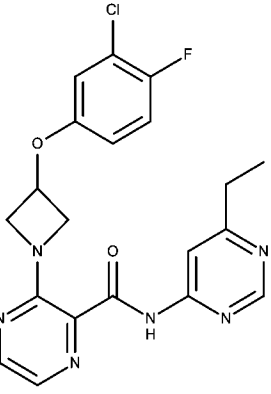
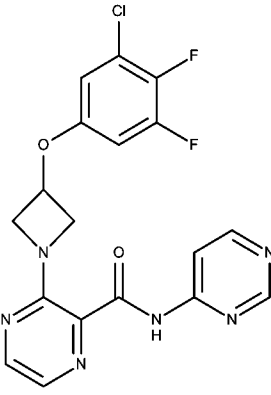
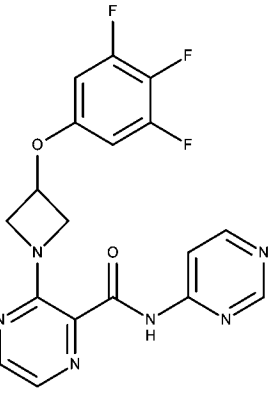
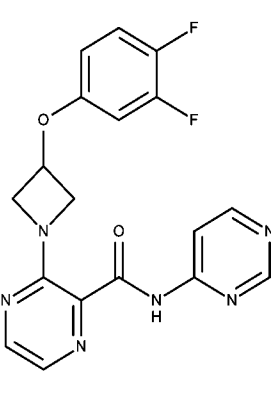
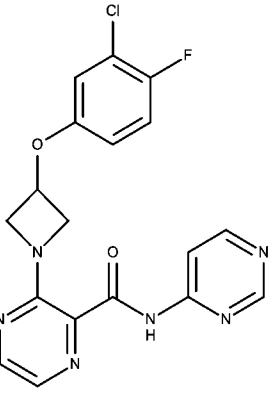
編號	結構	編號	結構
I		II	
III		IV	

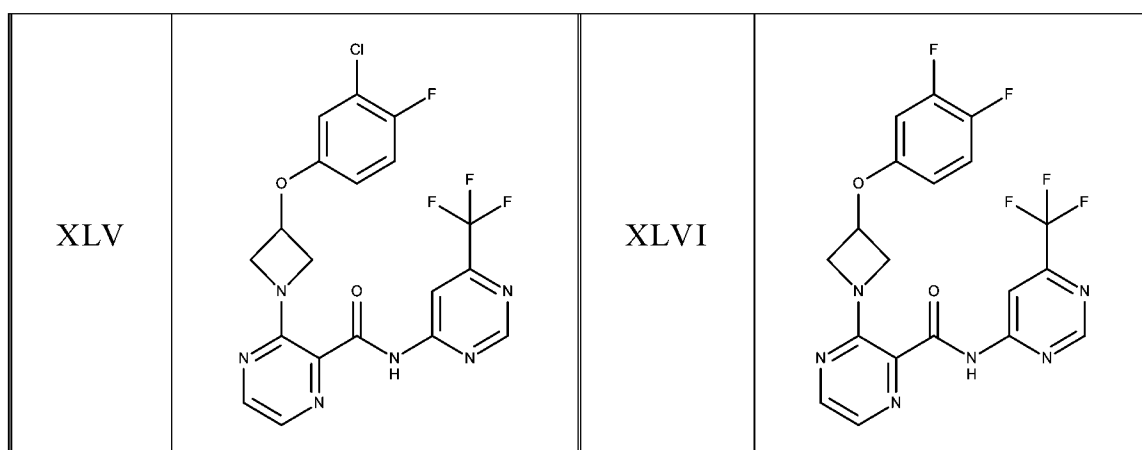
V		VI	
VII		VIII	
IX		X	
XI		XII	

XIII		XIV	
XV		XVI	
XVII		XVIII	
XIX		XX	

XXI		XXII	
XXIII		XXIV	
XXV		XXVI	
XXVII		XXVIII	

XXIX		XXX	
XXXI		XXXII	
XXXIII		XXXIV	
XXXV		XXXVI	

XXXVII		XXXVIII	
XXXIX		XL	
XLI		XLII	
XLIII		XLIV	



【0042】 本發明之另一實施例涵蓋表2中列舉之化合物以其等醫藥上可接受之鹽之形式。

【0043】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。

【0044】 現將更緊密地定義上下文中用於描述根據本發明之化合物之一些術語。

【0045】 根據本發明及內文，應給本文未明確定義之術語賦予熟習此項技術者將給定之含義。然而，如本說明書中使用，除非另有相反規定，否則下列術語具有本文指示之含義且遵循本文堅持之慣例。

【0046】 在下文定義之基團、殘基或部分中，通常在該基團前規定碳原子之數量，例如C₁₋₆-烷基意謂具有1至6個碳原子之烷基基團或殘基。一般而言，針對包含兩個或更多個子基團之基團，最後一個命名之子基團係殘基結合點，例如，取代基「芳基-C₁₋₃-烷基-」意謂結合至C₁₋₃-烷基-基團之芳基，前者結合至核心分子或結合至該取代基結合之基團。

【0047】 一般而言，給定殘基結合至另一基團之結合點應為可變的，即，除非另有指示，否則此殘基內攜載待置換之氫之任何可置換原子可為正結合之基團之連接點。

【0048】 在以化學名稱之形式描述本發明之化合物且當式存在任何

差異之情況下，應以該式為準。

【0049】 子式中使用虛線 以指示連接至核心分子、該分子之剩餘部分或連接至如定義結合之取代基之鍵或結合點。

【0050】 本文中採用片語「醫藥上可接受」以係指彼等化合物、材料、組合物及/或劑型於合理之醫學判斷之範圍內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度之毒性、刺激、過敏反應，或其他問題或併發症，且與合理之收益/風險比相稱。

【0051】 如本文使用，「醫藥上可接受之鹽」係指本文揭示化合物之衍生物，其中母體化合物係藉由製造其酸或鹼鹽修飾。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基之礦物或有機酸鹽，諸如胺；酸性殘基之鹼或有機鹽，諸如羧酸；及類似物。

【0052】 例如，此等鹽包括來自以下之鹽：苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、龍膽酸、氫溴酸、鹽酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、4-甲基-苯磺酸、磷酸、水楊酸、琥珀酸、硫酸及酒石酸。

【0053】 其他醫藥上可接受之鹽可以來自以下之陽離子形成：氨、L-精胺酸、鈣、2,2'-亞胺基二乙醇、L-離胺酸、鎂、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、鉀、鈉及參(羥基甲基)-胺基甲烷。

【0054】 本發明之醫藥上可接受之鹽可自含有鹼性或酸性部分之母體化合物藉由習知化學方法合成。一般而言，此等鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與足量之適當鹼或酸在水中或在有機稀釋劑(諸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈，或其混合物)中反應製備。

【0055】 除彼等上文提及者外之例如適用於純化或分離本發明之化

合物之其他酸之鹽(例如，三氟乙酸鹽)亦構成本發明之一部分。

【0056】 如本文使用之術語「經取代」意謂指定原子/基團上之任何一或多個氫經選自指示基團者置換，條件為不超過該指定原子之可行價數，且該取代導致穩定化合物。

【0057】 術語「鹵素」表示氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)。

【0058】 單獨或與另一殘基組合使用之術語「C_{1-n}-烷基」(其中n係2至n之整數)表示具有1至n個C原子之無環、飽和、分支鏈或直鏈烴基。例如術語C₁₋₅-烷基包含基團H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

【0059】 上文給定術語中之許多可在式或基團之定義中重複使用，且在各情況下，均彼此獨立地具有上文給定含義中之一者。

【0060】 根據本發明之化合物可使用原則上已知的合成方法獲得。較佳地，該等化合物係藉由下文中更詳細描述之根據本發明之下列方法獲得。

【0061】

製備

下列方案將藉助於實例總體闡述製造本發明之化合物之方式。若該等方案之內文中未另外定義，則縮寫取代基可如上文定義。

【0062】

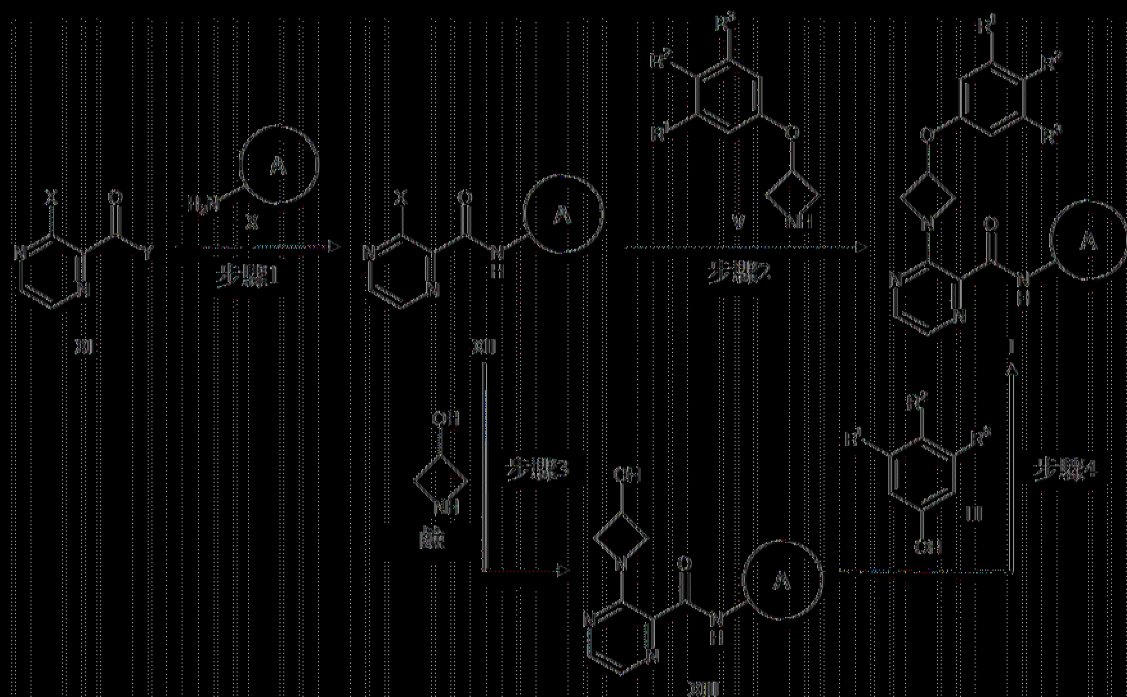
方案3

方案3中闡述通式(I)化合物之製備。在第一步驟中，羧酸酯(VII)在經酸化後可用適當氫氧化物鹼(例如，氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇或類似物)在溶劑/水混合物(諸如丙酮/水、1,4-二噁烷/水、THF/水)中水解以形成相應之羧酸(IX)。

【0069】 可施加熟習此項技術者已知的肽偶合反應(例如，參見M. Bodanszky, 1984, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag)使式(X)胺與羧酸(IX)反應以產生通式(I)化合物。例如，胺(X)及羧酸(IX)在合適溶劑(諸如乙腈、NMP、DMA或DMF)中在合適鹼(諸如DIPEA或1-甲基-咪唑)之存在下用偶合劑2-氯-4,5-二氫-1,3-二甲基-1H-咪唑鎊六氟磷酸鹽(CIP)、向山試劑(Mukaiyama's reagent)、氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(TCFH)或1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎊3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)處理後形成式(I)化合物。

【0070】 或者，羧酸(IX)在合適溶劑(諸如DCM、DMF或甲苯)中一經用1-氯-N,N-2-三甲基丙烯胺、亞硫醯氯或草醯氯處理後產生中間物酸氯化物，其然後用式(X)胺，在合適溶劑(諸如DCM、THF或DMF)中，在合適鹼(諸如TEA)之存在下處理，以提供式(I)化合物。

【0071】 或者，可使經三甲基鋁預活化之胺(X)與羧酸酯(VII)在合適溶劑(諸如DCM、二氯乙烷、THF或甲苯)中直接反應以產生通式(I)醯胺。



(00/2)

方案4

或者，通式(I)化合物可如方案4中闡述合成：在第一步驟中，可施加熟習此項技術者已知的肽偶合反應(例如，參見M. Bodanszky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag)以使式(X)胺與羧酸(XI) (X 鹵基，Y -OH)反應以產生通式(XII)之鹵基醯胺(X 鹵基)。例如，胺(X)及羧酸(XI) (X 鹵基，Y -OH)在合適溶劑(諸如乙腈、NMP、DMA或DMF)中在合適鹼(諸如DIPEA或1-甲基-咪唑)之存在下用偶合劑2-氯-4,5-二氫-1,3-二甲基-1H-咪唑鎢六氟磷酸鹽(CIP)、向山試劑、氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎢六氟磷酸鹽(TCFH)或1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎢3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)處理後形成通式(XII)之鹵基醯胺(X 鹵基)。或者，羧酸(XI) (X 鹵基，Y -OH)在合適溶劑(諸如DCM、DMF或甲苯)中用1-氯-N,N'-2,2,2-三甲基丙胺、亞硫醯氯或草醯氯處理後產生中間物酸氯化物(XI) (Y -Cl)，其然後用式(X)胺，在合適溶劑

(諸如DCM、THF或DMF)中，在合適鹼(諸如TEA)之存在下處理，以提供通式(XII)之鹵基醯胺(X=鹵基)。或者，可使經三甲基鋁預活化之胺(X)與羧酸酯(XI) (X=鹵基，Y=烷氧基)在合適溶劑(諸如DCM、二氯乙烷、THF或甲苯)中直接反應以產生通式(XII)之鹵基醯胺(X=鹵基)。

【0073】 在第二步驟中，使式(V)胺與鹵基醯胺(XII) (X=鹵基)在親核芳族取代反應中，在合適溶劑(諸如2-丙醇、二噁烷、THF、NMP、DMA、DMF或甲苯/水混合物)中及在合適鹼(諸如第三丁醇鉀、NaH、碳酸鉀、吡啶、三乙胺或N-乙基-二異丙胺)之存在下反應以產生通式(I)化合物。另外，可使用布赫瓦爾德-哈特維希型交叉偶合條件以形成最終化合物(I)。例如，可使化合物(XII) (X=Cl、Br、I)與胺(V)在合適溶劑(諸如甲苯)中在合適觸媒(諸如乙酸鈣(II))及合適配體(諸如丁基-二-1-金剛烷基-膦)及合適鹼(諸如碳酸銫)之存在下反應以提供通式(I)化合物。

【0074】 或者，可使鹵基醯胺(XII)與羥基氮雜環丁烷在親核芳族取代反應中，在合適溶劑(諸如DMA或類似物)中及在合適鹼(諸如三乙胺)之存在下反應，以產生通式(XIII)之醇類。在後續步驟中，使用「光延」方法，可將醇類(XIII)轉化為通式(I)化合物(例如，參見Tet. Lett. 1994, 35, 2819或Synlett 2005, 18, 2808)：在適當酚(III)之存在下在合適溶劑(例如，THF或甲苯)中，將三烷基或三芳基膦(諸如三丁基膦或三苯基膦)或固體支撐之類似物(諸如結合聚合物之三苯基膦)及合適氮雜二羧酸二烷基酯(例如，DIAD、DEAD)添加至通式(XIII)化合物，以產生通式(I)化合物。

【0075】

生物實例

用於直接cAMP量測之均相時間分辨螢光(HTRF)分析。

使用市售分析套組根據製造商之說明書進行HTRF cAMP分析(cAMP動態2分析套組；#62AM4PEJ，Cisbio生物分析，貝德福德，馬薩諸塞州)。將穩定表現重組人類GPR52之CHO-K1細胞之等分試樣解凍並以每mL 4×10^5 個細胞之密度重懸浮於細胞緩衝液(1x PBS (w/o Ca^{2+} / Mg^{2+}))中。將測試化合物溶解於DMSO中至10 mM儲備溶液並使用6倍稀釋劑連續稀釋於DMSO中以產生8點劑量反應曲線。然後將此等連續稀釋之樣本1:50稀釋於化合物稀釋緩衝液(1xPBS (w/o Ca^{2+} / Mg^{2+}))，其含有0.5 mM IBMX、0.1% BSA)中以達成4x儲備液。將稀釋之化合物一式兩份轉移(每孔5 μL)至384孔分析盤(Optiplate #6007290，PerkinElmer，沃爾瑟姆，馬薩諸塞州)。正性(參考化合物)及負性(非刺激之媒劑)對照均包括於各分析運行於第23列中。接著以每孔15 μL (6000個細胞)將細胞上清液分配至384孔分析盤內，使得將該化合物稀釋至1x。該等盤上之第24列不接受細胞且保留用於cAMP標準曲線。在室溫下培養一小時後，將10 μL cAMP D2試劑，接著10 μL 穴狀化合物試劑(Cisbio套組中提供)添加至各孔。然後在讀數前在室溫下將盤培養一小時。在EnVision® HTRF平板讀取器(PerkinElmer，沃爾瑟姆，馬薩諸塞州)上收集時間分辨螢光量測值。將來自該平板讀取器之計數擬合至各盤上包括之cAMP標準曲線，以確定各測試孔中cAMP之量。基於設定為200%之正性對照及設定為100%之陰性對照，計算對照%。自cAMP資料產生劑量-反應曲線並使用非線性最小二乘曲線-擬合程式分析，以獲得 EC_{50} 值。 EC_{50} 平均值提供於表3中。

表3：基於上文描述之HTRF分析，實驗部分中編輯之實例之活性

實例	GPR52 EC ₅₀ [μM]	實例	GPR52 EC ₅₀ [μM]	實例	GPR52 EC ₅₀ [μM]	實例	GPR52 EC ₅₀ [μM]
1	0.009	2	0.009	3	0.019	4	0.005
5	0.010	6	0.006	7	0.010	8	0.004
9	0.014	10	0.004	11	0.006	12	0.003
13	0.009	14	0.004	15	0.005	16	0.004
17	0.011	18	0.006	19	0.004	20	0.005
21	0.002	22	0.007	23	0.006	24	0.006
25	0.004	26	0.006	27	0.011	28	0.012
29	0.005	30	0.008	31	0.017	32	0.008
33	0.010	34	0.030	35	0.008	36	0.006
37	0.003	38	0.009	39	0.012	40	0.005
41	0.012	42	0.023	43	0.045	44	0.037
45	0.014	46	0.007				

【0076】**活體外代謝物圖譜**

除CYP介導之代謝途徑外，評估醛氧化酶之參與之活體外代謝物圖譜係基於原代人類肝細胞中氧化代謝物之形成之半定量分析及在特定醛氧化酶抑制劑胼苯噻嗪之存在下之其等形成減少。若個別胼苯噻嗪-可抑制代謝物亦在人類肝細胞溶質培養物中在缺乏任何輔因子之情況下形成，則認為醛氧化酶可能參與該個別化合物之代謝。

【0077】 使用於懸浮液中之原代人類肝細胞在存在或缺乏特定醛氧化酶抑制劑胼苯噻嗪之情況下，研究醛氧化酶參與測試化合物之代謝轉

化。自冷凍保存恢復後，在用含有5%人類血清之3.5 μg 胰高血糖素/500 ml、2.5 mg胰島素/500 ml及3.75 mg/500 ml氫化可的松)補充之杜爾貝科氏改質伊格爾培養基中培養人類肝細胞。

【0078】 在細胞培養培養器(37°C，10% CO₂)中在利用或不利用50 μM 胍苯噻嗪之情況下預培養30 min後，將測試化合物溶液加標至肝細胞懸浮液內以獲得 1.0×10^6 至 4.0×10^6 個細胞/ml之最終細胞密度(取決於以原代人類肝細胞觀測到之該化合物之代謝周轉率)、1 μM 之最終測試化合物，及0.05%之最終DMSO濃度。

【0079】 可取決於代謝周轉率，將細胞培養六小時(培養器，水平振動器)並在0、0.5、1、2、4或6小時後，自該培養物移除樣本。樣本用乙腈淬滅並藉由離心沈澱。將上清液轉移至96深孔盤，在氮下蒸發並重懸浮，接著藉由液相層析術-高解析質譜術生物分析以識別推定代謝物。

【0080】 在37°C下用池化人類肝細胞溶質溶離份證實醛氧化酶參與測試化合物之代謝轉化。以每時間點60 μl 之最終培養體積進行之培養物包含磷酸鹽緩衝液(100 mM，pH 7.4)、氯化鎂(5 mM)及人類肝細胞溶質(5 mg/ml)。在37°C下之短預培養期間後，藉由添加測試化合物開始反應，導致10 μM 之最終濃度。0及60分鐘後，藉由將等分試樣轉移至有機溶劑內，接著離心(10000 g，5 min)終止該等培養物。所得上清液用於藉由液相層析術-高解析質譜術進行之生物分析以識別推定代謝物。

表4：本發明實例之醛氧化酶(AO)活體外代謝物圖譜。

實例	藥物相關材料之母體% [%]	主要代謝物 ¹ [總氧化代謝物之%]	50 μM胛苯噻嗪之%抑制 [未處理之對照%]	人類肝細胞溶質培養物中之形成 ² [是/否]	AO對氧化代謝之貢獻 [%]
4	94	m418(3): 41 m418(5): 12	22 20	是 是	53
10	91	m430(6): 22	20	是	22
11	86	m446(6): 1 m446(7): 11 m440(3): 16	31 25 26	是 是 否 ³	28
12	93	m414(5): 56	31	是	56
13	15	m414(6): 15	23	是	15
14	94	m448(7): 22	22	是	22
15	71	m432(5): 71	23	是	71
21	80	m428(4): 67	48	是	67
29	96	m414(2): 36	52	是	36

¹僅顯示經由醛氧化酶形成之代謝物。

²「是」：代謝物係在人類肝細胞溶質之存在下在缺乏指示醛氧化酶介導之代謝之輔因子之情況下形成。「否」：細胞溶質培養物中未偵測到代謝物。

³實例11之代謝物「m440(3)」之形成可能為兩步驟機制：CF₂H取代基之氧化脫氟係CYP介導，及後續氧化可能經由醛氧化酶介導。因此，在胛苯噻嗪之存在下抑制代謝物形成，但細胞溶質中未形成代謝物。

【0081】

hERG (人類Ether-à-go-go相關基因) -通道分析

可如下研究本發明之化合物之hERG通道抑制：

【0082】**細胞：**

HEK (人類胚胎腎) 293細胞用hERG cDNA穩定轉染。在無抗生素之情況下培養確定用於膜片鉗實驗中之細胞。

【0083】**移液管及溶液：**

用含有以下(mM)之浴溶液過冷細胞：NaCl (137)、KCl (4.0)、MgCl₂ (1.0)、CaCl₂ (1.8)、葡萄糖(10)、HEPES (10)，pH 7.4，及NaOH。膜片移液管係由硼矽酸鹽玻璃管使用移液管製備，並用含有以下(mM)之移液管溶液填充：K-天冬胺酸鹽(130)、MgCl₂ (5.0)、EGTA (5.0)、K₂ATP (4.0)、HEPES (10.0)，pH 7.2，及KOH。微電極之電阻通常在介於2至5 MΩ之範圍內。

【0084】**刺激及記錄：**

使用EPC-10膜片鉗放大器(HEKA Electronics, Lambrecht, FRG)及PatchMaster軟體(HEKA)記錄膜電流。通常在28°C下，使用膜片鉗技術之全細胞組態記錄hERG介導之膜電流。將經轉染之HEK293細胞箝位於-60 mV之保持電位，並使用以15 s間隔重複之具有固定振幅之脈衝模式(活化/滅活：40 mV，2000 ms；恢復：120 mV，2 ms；於2 ms內上升至40 mV；滅活尾電流：40 mV，50 ms)引發hERG介導之滅活尾電流。在各脈衝間隔期間，記錄4個按比例縮小0.2之脈衝，以進行P/n洩漏減法程序。Rs補償之使用程度安全容許缺乏振鈴之記錄。記錄剩餘未補償之Rs及實際溫度及保持電流。

【0085】**化合物製備及應用：**

將測試項目之濃度循序施加至研究之不同細胞之各者上。在施加第一測試物品濃度前，進行至少5次掃描，以量測基線電流之穩態程度。將測試項目溶解於DMSO中以產生最高最終濃度1000倍之儲備溶液。此儲備液在DMSO中進一步稀釋至剩餘最終濃度1000倍之儲備溶液。各由1:1000稀釋步驟自此等儲備液新鮮製備細胞外緩衝液中之最終稀釋物，然後開始實驗。

【0086】**資料分析：**

峰值電流振幅在上升至+40 mV後3 ms內量測。針對基線及各濃度，在施加下一個濃度前，將最後三次掃描之峰值電流平均。計算各細胞之剩餘電流(I/I_0)，作為實際平均峰值電流及平均基線峰值電流之分數。電流抑制表示為 $(1 - I/I_0) * 100\%$ 。所有細胞之電流抑制均報告為平均值±SD。若可能，則基於希爾(Hill)方程使用最小二乘程式，自平均電流抑制資料估算IC₅₀。

【0087】 鑒於根據本發明之通式(I)化合物(或其生理上可接受之鹽)活化GPR52之能力、低/中等hERG通道抑制及更多樣化代謝及CYP介導之藥物-藥物-相互作用後續降低之風險，根據本發明之通式(I)化合物(或其生理上可接受之鹽)適用於治療及/或預防性治療可受GPR52之活化影響之所有彼等疾病或病症。

【0088】 因此，根據本發明之化合物(包括其生理上可接受之鹽)尤其適用於預防或治療疾病，尤其精神分裂症；與精神分裂症相關聯之正性

症狀；與精神分裂症相關聯之正性症狀之增強治療；抗精神病藥物之增強以改善與精神分裂症相關聯之正性症狀之治療或降低抗精神病藥物之劑量，並藉此減少抗精神病藥物之副作用；與精神分裂症相關聯之負性症狀；與精神分裂症相關聯之認知障礙(CIAS)；難治性精神分裂症；情感性精神分裂症；類精神分裂症；分裂病性疾患；藥物誘導性精神病；躁鬱症；輕度精神病症候群及與阿茲海默症、帕金森氏症、血管型失智症及額顳葉癡呆相關聯之神經精神症狀；自閉症譜系障礙(ASD)；由D2受體促效劑誘導之衝動控制障礙；由D2受體促效劑誘導之賭博障礙；妥瑞氏症；與阿茲海默症、帕金森氏症、血管型失智症及額顳葉癡呆相關聯之認知缺陷；抑鬱；注意缺陷多動障礙；嚴重抑鬱症；藥物成癮；焦慮；躁鬱症中之躁狂症；急性躁狂症；精神激動；去依戀；及與額葉功能低下(例如，與藥物濫用相關聯之額葉功能低下)相關聯之症狀及/或過動性症狀之治療。另外，根據本發明之化合物尤其適合作為與當前規定之精神抑制劑之聯合用藥以治療與精神分裂症相關聯之正性症狀，不僅導致經改善之抗精神病效用，但亦可與劑量減少之精神抑制劑組合，以減少其等相關聯之副作用，諸如體重增加、代謝症候群、糖尿病、錐體外徑症狀、高泌乳素血症、胰島素抵抗、高脂血症、高血糖症及遲發性運動障礙。特定言之，增加之血清泌乳素含量係精神抑制劑之主要副作用概況，而已證實GPR52之活化劑降低血清泌乳素含量，因此共施用GPR52促效劑與精神抑制劑可正常化血清泌乳素含量，藉此減少與該等精神抑制劑相關聯之副作用。

【0089】 較佳地，根據本發明之化合物適用於預防或治療精神分裂症；與精神分裂症相關聯之正性症狀；與精神分裂症相關聯之正性症狀之增強治療；抗精神病藥物之增強以改善與精神分裂症相關聯之正性症狀之

治療或減少抗精神病藥物之劑量，並藉此及減少抗精神病藥物之副作用；與精神分裂症相關聯之負性症狀；與精神分裂症相關聯之認知障礙(CIAS)；難治性精神分裂症；情感性精神分裂症；類精神分裂症；分裂病性疾患；藥物誘導性精神病；躁鬱症；輕度精神病症候群及與阿茲海默症、帕金森氏症、血管型失智症及額顳葉癡呆相關聯之神經精神症狀；自閉症譜系障礙(ASD)；由D2受體促效劑誘導之衝動控制障礙；及由D2受體促效劑誘導之賭博障礙。

【0090】 在本發明之另一態樣中，本發明係關於用於治療或預防上文提及之疾病及病症之方法，該方法包括向人類投與有效量之通式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

【0091】 每天可應用之通式(I)化合物之劑量範圍係通常藉由經口途徑，0.1至1000 mg，較佳1至500 mg，在各情況下投與一天1至4次。各劑型單元可便利地含有0.1至500 mg，較佳1至100 mg。

【0092】 當然，實際醫藥有效量或治療劑量將取決於熟習此項技術者已知的因素，諸如病患之年齡及體重、投與途徑及疾病之嚴重性。在任何情況下，該組合將基於病患之獨特狀況以容許遞送醫藥有效量之劑量及方式投與。

【0093】 一般技術者將知曉適用於投與式I化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)之製劑且包括(例如)錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、菱形錠、糖錠、溶液、糖漿、酞劑、香包、可注射劑、可吸入劑、粉末等。醫藥活性化合物之含量應在作為整體之組合物之0.1至95重量%，較佳5.0至90重量%之範圍內。

【0094】 合適錠劑可例如藉由混合一或多種根據式I之化合物與已知

賦形劑(例如惰性稀釋劑、載劑、崩解劑、佐劑、表面活性劑、黏合劑及/或潤滑劑)來獲得。該等錠劑亦可由數個層構成。

【0095】 出於此目的，根據本發明製備之式I化合物可視需要與其他活性物質一起、與一或多種惰性習知載劑及/或稀釋劑一起，例如，與玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微晶纖維素、硬脂酸鎂、檸檬酸、酒石酸、水、聚乙烯吡咯啶酮、水/乙醇、水/甘油、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、十六烷基硬脂醇、羧甲基纖維素或脂肪物質(諸如硬脂肪或其合適之混合物)一起調配。

【0096】 根據本發明之化合物亦可聯合其他活性物質一起使用，尤其用於治療及/或預防上文提及之疾病及病症。適用於此等組合之其他活性物質包括(例如) BACE抑制劑；澱粉樣蛋白聚集抑制劑(例如，ELND-005)；直接或間接作用之神經保護及/或疾病緩解物質；抗氧化劑(例如，維生素E或銀杏內酯(ginkgolide))；抗發炎物質(例如，Cox抑制劑、另外或僅具有減少A β 性質之NSAID)；HMG-CoA還原酶抑制劑(他汀類)；乙醯膽鹼酯酶抑制劑(例如，多奈哌齊(donepezil)、里斯的明(rivastigmine)、他克林(tacrine)、加蘭他敏(galantamine))；NMDA受體拮抗劑(例如，美金剛(memantine)、氯胺酮(ketamine)、艾司他明(Esketamine)、NR2b拮抗劑)；AMPA受體促效劑；AMPA受體正性調節劑、安帕金(AMPAkine)、單胺受體再攝取抑制劑、調節神經遞質之濃度或釋放之物質；誘導生長激素之分泌之物質(例如，甲磺酸伊布莫崙(ibutamoren mesylate)及卡莫瑞林(capromorelin))；CB-1受體拮抗劑或反向促效劑；抗生素(例如，米諾環素(minocyclin)或利福平(rifampicin))；PDE2、PDE4、PDE5、PDE9、PDE10抑制劑、GABAA受體促效劑或正性調節

劑、GABAA受體反向促效劑、GABAA受體拮抗劑、菸鹼酸受體促效劑或部分促效劑或正性調節劑、 $\alpha 4\beta 2$ 菸鹼酸受體促效劑或部分促效劑或正性調節劑、 $\alpha 7$ 菸鹼酸受體促效劑或部分促效劑或正性調節劑；組織胺H3拮抗劑、5HT-4促效劑或部分促效劑、5HT-6拮抗劑、 $\alpha 2$ -腎上腺素受體拮抗劑、鈣拮抗劑、毒蕈鹼受體M1促效劑或部分促效劑或正性調節劑、毒蕈鹼受體M2拮抗劑、毒蕈鹼受體M4拮抗劑、代謝型麩胺酸鹽-受體1正性調節劑、代謝型麩胺酸鹽-受體2正性調節劑、代謝型麩胺酸鹽-受體3正性調節劑、代謝型麩胺酸鹽-受體5正性調節劑、甘胺酸運輸蛋白1抑制劑、抗抑鬱藥(諸如西酞普蘭(citalopram)、氟西汀(floxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)及曲唑酮(trazodone))；抗焦慮藥，諸如勞拉西泮(lorazepam)及奧沙西泮(oxazepam)；抗精神病藥物，諸如阿立哌唑、阿塞那平(asenapine)、氯氮平、伊潘立酮(iloperidone)、氟哌啶醇(haloperidol)、奧氮平、帕潘立酮(paliperidone)、喹硫平(quetiapine)、利培酮(risperidone)、齊拉西酮、盧拉西酮(lurasidone)、盧美哌酮(lumateperone)、溴苯哌唑(brexipiprazole)及卡利拉嗪(cariprazine)；情緒穩定劑，諸如鋰及丙戊酸鹽，及以使得根據本發明之化合物之效用及/或安全性增加及/或非所需之副作用減少之方式調節受體或酶之其他物質。根據本發明之化合物亦可與免疫療法(例如，用A β 或Tau或其部分主動免疫或用人類化抗A β 或抗Tau抗體或奈米抗體被動免疫)組合使用以治療上文提及之疾病及病症。

【0097】 上文提及之組合配偶體之劑量通常為通常推薦之最低劑量之1/5，至通常推薦劑量之1/1。

【0098】 因此，在另一態樣中，本發明係關於根據本發明之化合物

或其醫藥上可接受之鹽與上文描述之作為組合配偶體之活性物質中之至少一者組合使用，用於製備適用於治療或預防可受GPR52之促效劑影響之疾病或病症之醫藥組合物。此等較佳為與不足之GPR52活性相關之病理學，尤其上文列舉之疾病或病症中之一者。

【0099】 根據本發明之化合物與另一活性物質組合之使用可同時或以交錯時間進行，但尤其於短時間間隔內進行。若同時投與，則向病患一起給藥該等兩種活性物質；而若以交錯時間使用其等，則於小於或等於12小時，但尤其小於或等於6小時之期間內向病患給藥該等兩種活性物質。

【0100】 因此，在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含根據本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽及上文描述之作為組合配偶體之活性物質中之至少一者，視需要連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑一起。

【0101】 根據本發明之化合物可一起存在於一種調配物中，例如錠劑或膠囊，或分別在兩種相同或不同之調配物中，例如作為所謂之部件之套組。

【0102】

實驗部分

縮寫列表

Bn	苯甲基
tBu	第三丁基
RT	室溫
ESI-MS	電噴霧電離質譜術
CIP	2-氯-4,5-二氫-1,3-二甲基-1H-咪唑鎘六氟磷酸鹽
aq.	水性
dppf	1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵
MS	質譜
MeOH	甲醇
EtOH	乙醇
EA	乙酸乙酯

DMA	N,N-二甲基乙醯胺
4-DMAP	4-二甲基胺基-吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
DCM	二氯甲烷
T3P	1-丙烷膦酸酐(環狀三聚體)
TCFH	氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽
THF	四氫呋喃
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
DIAD	偶氮二羧酸二異丙酯
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽
HOBt	1-羥基苯并三唑
TBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基-脲四氟硼酸鹽
Rt	滯留時間
d	天
RuPhos	2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯
h	小時
min	分鐘
sat.	飽和
ACN	乙腈
TFA	三氟乙酸
TBAF	四丁基氟化銨
M	莫耳濃度
MPLC	中壓液相層析術
N	當量濃度
NH ₃	氨
NMP	N-甲基吡咯啉酮
HPLC	高效液相層析術
HPLC-MS	高效液相層析術-質譜術
LC-MS	液相層析術質譜術
TLC	薄層層析術
TEA	三乙胺
PPA	丙基膦酸酐，環狀三聚體

【0103】

HPLC方法：

流動相製備：

藉由將1 ml市售TFA溶液添加至999 ml水，製備流動相「H₂O 0.1% TFA」。藉由將4 ml市售濃氫氧化銨溶液(25重量%)添加至996 ml水，製備

流動相「H₂O 0.1% NH₃」。

【0104】

方法名稱：A

裝置描述：具有DA及MS偵測器之Waters Acquity

管柱：XBridge，BEH C18，2.1 x 30 mm，2.5 μm

管柱供應商：Waters

梯度/溶劑 時間[min]	%溶液 [H ₂ O，0.1% NH ₃]	%溶液 [ACN]	流量 [mL/min]	溫度 [°C]
0.0	95.0	5.0	1.3	60.0
0.02	95.0	5.0	1.3	60.0
1.0	0.0	100.0	1.3	60.0
1.1	0.0	100.0	1.3	60.0

【0105】

方法名稱：B

裝置描述：具有DA及MS偵測器之Waters Acquity

管柱：XBridge，BEH C18，2.1 x 30 mm，2.5 μm

管柱供應商：Waters

梯度/溶劑 時間[min]	%溶液 [H ₂ O，0.1% NH ₃]	%溶液 [ACN]	流量 [mL/min]	溫度 [°C]
0.0	95.0	5.0	1.3	60.0
0.02	95.0	5.0	1.3	60.0
1.0	0.0	100.0	1.3	60.0
1.3	0.0	100.0	1.3	60.0

【0106】

方法名稱：C

裝置描述：具有DA及MS偵測器之Waters Acquity

管柱：BEH C18，1.7 μm，2.1 x 50 mm

管柱供應商：Waters

梯度/溶劑 時間[min]	%溶液 [90% H ₂ O + 10% ACN + NH ₄ CO ₂ H 5 mM]	%溶液 [90% ACN + 10% H ₂ O]	流量 [mL/min]	溫度 [°C]
0.0	100	0	0.7	35
1.2	0	100	0.7	35
1.45	0	100	0.7	35
1.55	100	0	0.7	35
1.75	100	0	0.7	35

【0107】

方法名稱：D

裝置描述：具有DA及MS偵測器之Waters Acquity

管柱：Sunfire，C18，3.0 x 30 mm，2.5 μm

管柱供應商：Waters

梯度/溶劑 時間[min]	%溶液 [H ₂ O，0.1% TFA]	%溶液 [ACN]	流量 [mL/min]	溫度 [°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
1.3	0.0	100.0	1.5	60.0
1.5	0.0	100.0	1.5	60.0

【0108】

方法名稱：E

裝置描述：具有DA及MS偵測器之Waters Acquity

管柱：CSH C18，1.7 μm，2.1 x 50 mm

管柱供應商：Waters

梯度/溶劑 時間[min]	%溶液 [90% H ₂ O + 10% ACN + HCO ₂ H 0.1%]	%溶液 [90% ACN + 10% H ₂ O]	流量 [mL/min]	溫度 [°C]
0.0	100	0	0.7	35
1.2	0	100	0.7	35
1.45	0	100	0.7	35
1.55	100	0	0.7	35
1.75	100	0	0.7	35

【0109】

方法名稱：F

裝置描述：ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD，MSQ單四級桿

管柱：Synergi Hydro RP100A，2.5 μm ，3 x 50 mm

管柱供應商：Phenomenex

梯度/溶劑 時間[min]	%溶液 [90% H ₂ O + 10% ACN + NH ₄ CO ₂ H 10 mM]	%溶液 [90% ACN + 10% H ₂ O + NH ₄ CO ₂ H 10 mM]	流量 [mL/min]	溫度 [°C]
0.0	100	0	1.2	RT
4.0	0	100	1.2	RT
5.3	0	100	1.2	RT
5.5	100	100	1.2	RT
6.0	100	100	1.2	RT

【0110】

方法名稱：G

裝置描述：具有DA及MS偵測器之Waters Acquity

管柱：Atlantis T3 3.0 μm ，4.6 x 50 mm

管柱供應商：Waters

梯度/溶劑 時間[min]	%溶液 [H ₂ O + CF ₃ CO ₂ H 0.1%]	%溶液 [ACN]	流量 [mL/min]	溫度 [°C]
0.0	98	2	2.0	25
1.0	98	2	2.0	25
1.5	80	20	2.0	25
2.0	80	20	2.0	25
3.0	98	2	0.1	25
5.0	98	2	0.1	25

【0111】

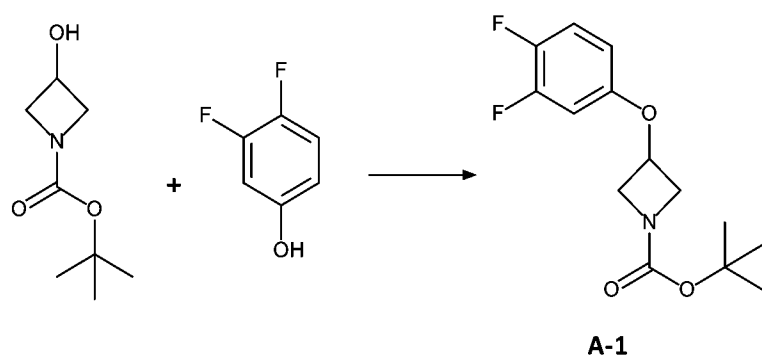
實例

下列實例意欲闡述本發明，而非限制其範圍。

【0112】

中間物之製備

中間物A-1：

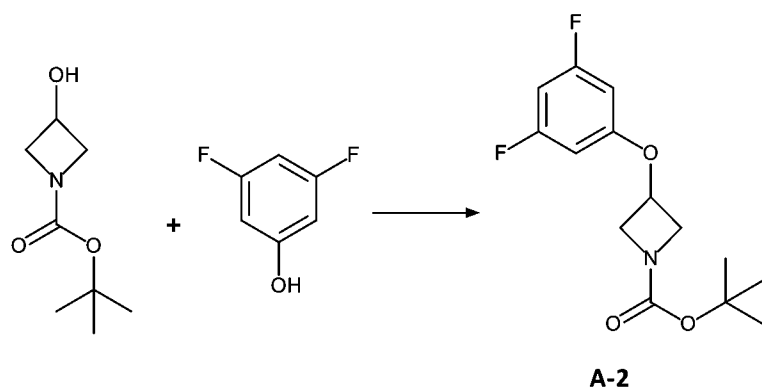


【0113】 在室溫下將3,4-二氟-苯酚(10.0 g, 76.9 mmol)及碳酸銨(37.6 g, 115.3 mmol)於DMA (558 mL)中之混合物攪拌5 min，然後添加第三丁基-3-甲氧羰基氮雜環丁烷-1-羧酸酯(19.3 g, 76.9 mmol)。在100°C下攪拌5 h後，將該混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。添加水及乙酸乙酯。將相分離。水相用乙酸乙酯萃取3x。組合之有機相經Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由MPLC (矽膠，石油醚/乙酸乙酯9:1)純化以提供產物A-1。

ESI-MS: 286 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.72 min (方法A)

【0114】

中間物A-2：



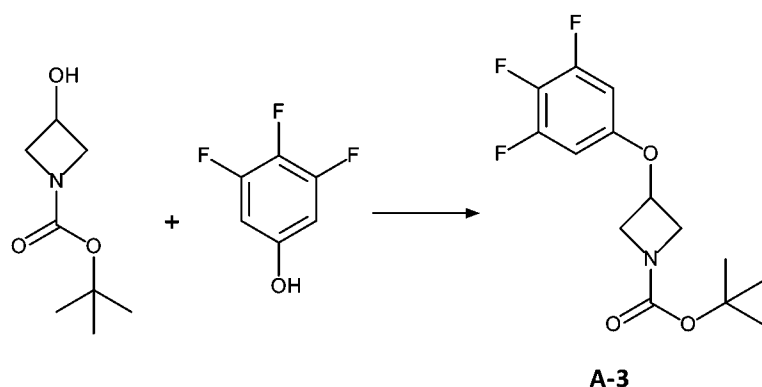
【0115】 在室溫下將3,5-二氟-苯酚(1.0 g, 8.0 mmol)及碳酸銨(5.2 g, 15.9 mmol)於DMA (5 mL)中之混合物攪拌10 min，然後添加第三丁

基-3-甲氧磺基)氮雜環丁烷-1-羧酸酯(2.0 g, 8.0 mmol)。在90°C下攪拌16 h後，將該混合物冷卻至室溫並添加水及乙酸乙酯。將相分離。組合之有機相用鹽水洗，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化以提供產物A-2。

ESI-MS: 286 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1.02 min (方法D)

【0116】

中間物A-3：

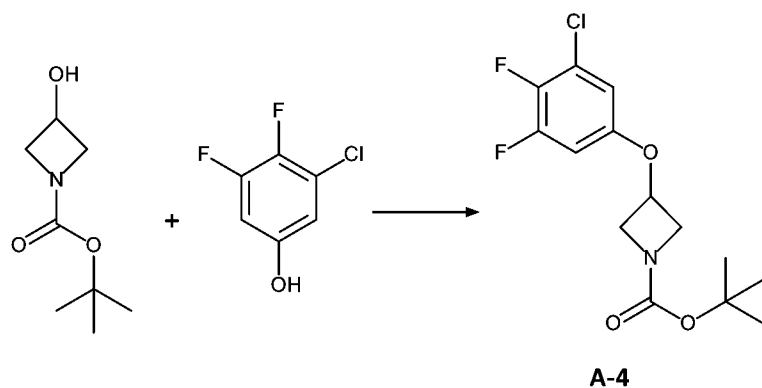


【0117】 在室溫下將3,4,5-三氟-苯酚(10.0 g, 64.2 mmol)及碳酸鉀(31.4 g, 96.2 mmol)於DMA (465 mL)中之混合物攪拌10 min，然後添加第三丁基-3-甲氧磺基)氮雜環丁烷-1-羧酸酯(16.1 g, 64.2 mmol)。在100°C下攪拌6 h後，將該混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。添加水及乙酸乙酯。將相分離。水相用乙酸乙酯萃取3x。組合之有機相經Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由MPLC (矽膠，石油醚/乙酸乙酯9:1)純化以提供產物A-3。

ESI-MS: 304 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.75 min (方法A)

【0118】

中間物A-4：

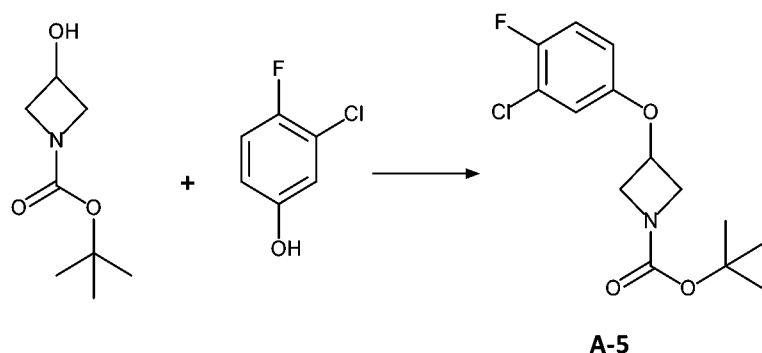


【0119】 在室溫下將3-氯-4,5-二氟-苯酚(1.8 g, 10.1 mmol)及碳酸銨(4.9 g, 15.1 mmol)於DMA (15 mL)中之混合物攪拌10 min, 然後添加第三丁基-3-甲氧羰基(氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸酯(2.5 g, 10.1 mmol)。在90°C下攪拌16 h後, 將該混合物冷卻至室溫並添加水及乙酸乙酯。將相分離及水相用乙酸乙酯萃取3x。組合之有機相經Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化以提供產物A-4。

ESI-MS: 320/322 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.79 min (方法A)

【0120】

中間物A-5:



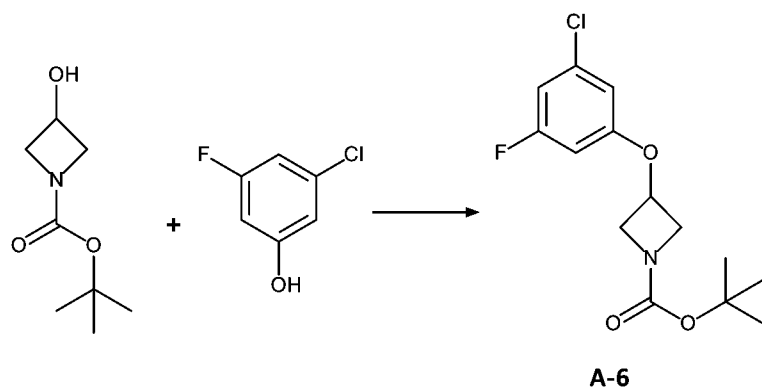
【0121】 在室溫下將3-氯-4-氟-苯酚(1.5 g, 10.2 mmol)及碳酸銨(6.7 g, 20.5 mmol)於DMA (10 mL)中之混合物攪拌10 min, 然後添加第三丁基-3-甲氧羰基(氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸酯(2.6 g, 10.2 mmol)。在100°C下攪拌16 h後, 將該混合物冷卻至室溫。添加水及DCM。將相分

離。有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化以提供產物A-5。

ESI-MS: 302/304 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.78 min (方法A)

【0122】

中間物A-6：

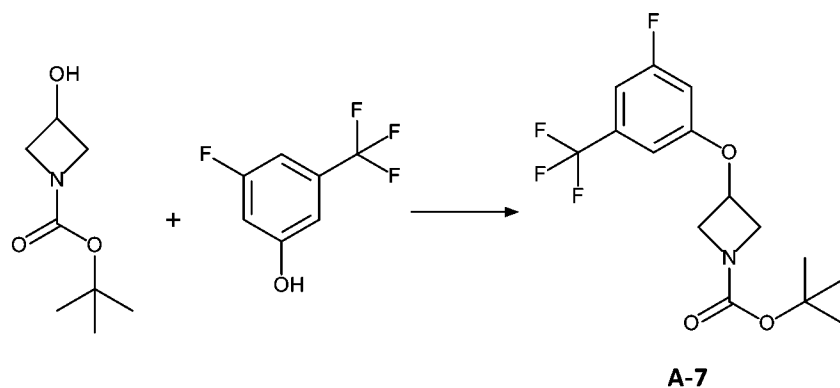


【0123】 在室溫下將3-氯-5-氟-苯酚(4.8 g, 33.0 mmol)及碳酸鉀(21.5 g, 66.1 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物攪拌10 min，然後添加第三丁基-3-甲磺醯氧基)氮雜環丁烷-1-羧酸酯(2.5 g, 10.1 mmol)。在90°C下攪拌16 h後，將該混合物冷卻至室溫並添加水及乙酸乙酯。將相分離及水相用乙酸乙酯萃取3x。組合之有機相經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化以提供產物A-6。

ESI-MS: 302/304 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.77 min (方法A)

【0124】

中間物A-7：

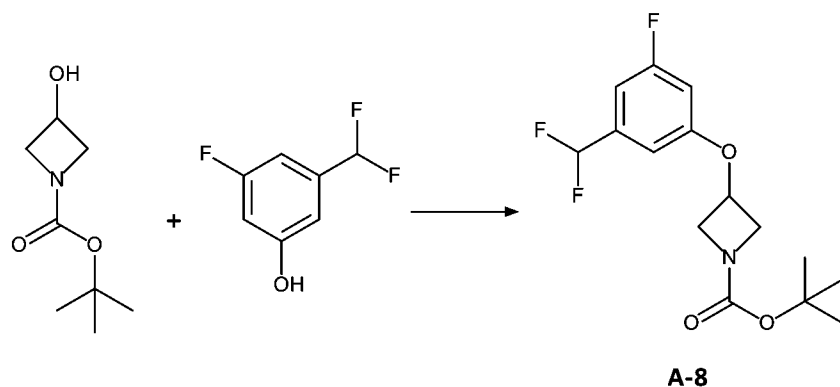


【0125】 在90°C下將3-氟-5-(三氟甲基)-苯酚(0.7 g, 4.0 mmol)、碳酸銨(2.6 g, 8.0 mmol)及第三丁基-3-甲氧羰基氮雜環丁烷-1-羧酸酯(1.0 g, 4.0 mmol)於DMF (30 mL)中之混合物攪拌16 h。然後將該混合物冷卻至室溫並用乙酸乙酯稀釋。有機相用NaHCO₃飽和水溶液，鹽水及NH₄Cl飽和水溶液連續洗，並在減壓下濃縮以提供產物A-7。

ESI-MS: 336 [M+H]⁺, 280 [M +H-異丁烯]⁺; HPLC (Rt): 1.44 min (方法J)

【0126】

中間物A-8：



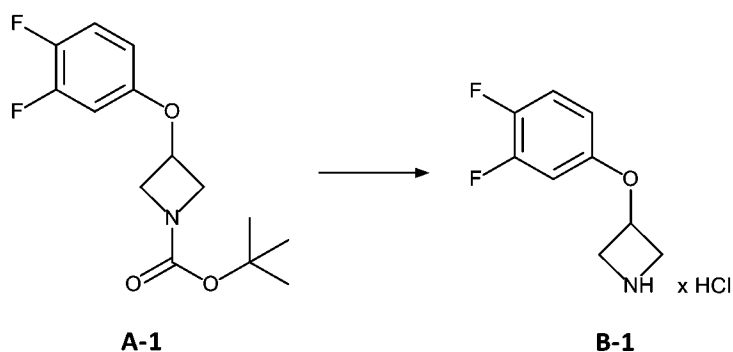
【0127】 在室溫下將3-氟-5-(二氟甲基)-苯酚(2.5 g, 10.0 mmol)及碳酸銨(6.5 g, 20.0 mmol)於DMA (10 mL)中之混合物攪拌10 min，然後添加第三丁基-3-甲氧羰基氮雜環丁烷-1-羧酸酯(2.5 g, 10.0 mmol)。在90°C下攪拌16 h後，將該混合物冷卻至室溫並添加水及乙酸乙

酯。將相分離。水相用乙酸乙酯萃取3x。組合之有機相用鹽水洗，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化以提供產物A-8。

ESI-MS: 318 [M+H]⁺, 262 [M+H-異丁烯]⁺; HPLC (Rt): 1.03 min (方法D)

【0128】

中間物B-1：

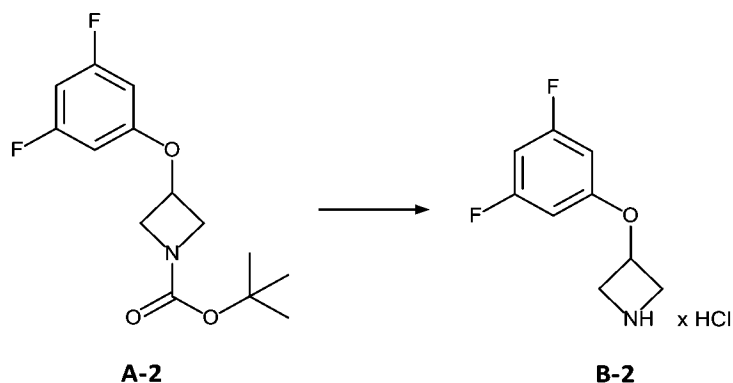


【0129】 向中間物A-1 (19.0 g, 66.6 mmol)於二異丙醚(200 mL)中之混合物添加HCl於二噁烷(4N, 83.3 mL, 333.0 mmol)中之溶液。在室溫下攪拌16 h後，在減壓下濃縮該混合物。沈澱用乙醚洗並乾燥以產生呈HCl鹽之產物B-1。

ESI-MS: 186 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.38 min (方法A)

【0130】

中間物B-2：

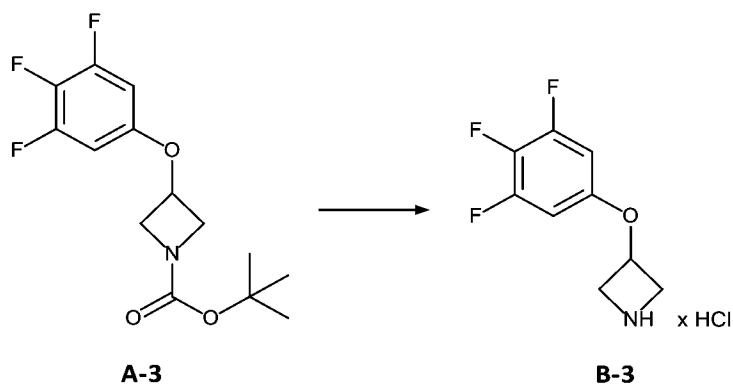


【0131】 向中間物A-2 (1.85 g, 6.49 mmol)添加HCl於二噁烷中之溶液(4N, 15.0 mL, 60.0 mmol)。在室溫下攪拌1 h後，在減壓下濃縮該混合物以產生呈HCl鹽之產物B-2。

ESI-MS: 186 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.38 min (方法D)

【0132】

中間物B-3：

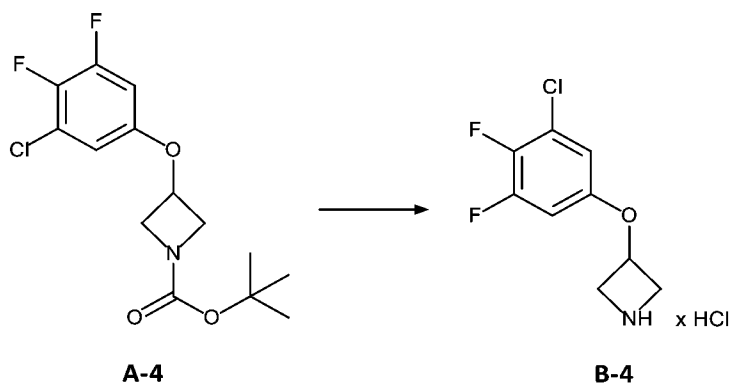


【0133】 向中間物A-3 (3.24 g, 10.68 mmol)添加HCl於二噁烷中之溶液(4N, 25.0 mL, 100.0 mmol)。在室溫下攪拌1 h後，在減壓下濃縮該混合物以產生呈HCl鹽之產物B-3。

ESI-MS: 204 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.45 min (方法A)

【0134】

中間物B-4：

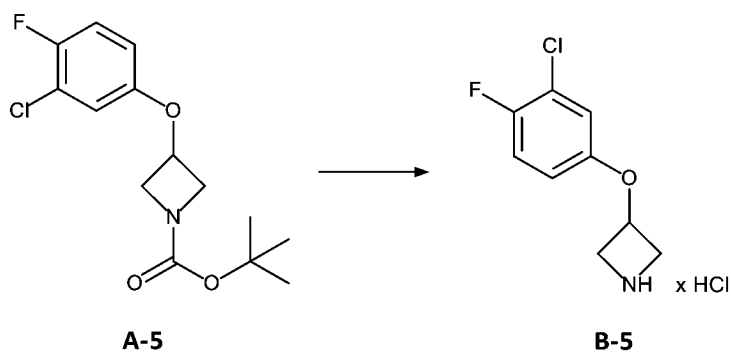


【0135】 向中間物A-4 (2.6 g, 8.2 mmol)添加HCl於二噁烷中之溶液(4N, 20.5 mL, 82.0 mmol)。在室溫下攪拌1 h後，在減壓下濃縮該混合物以產生呈HCl鹽之產物B-4。

ESI-MS: 220/222 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.48 min (方法A)

【0136】

中間物B-5：

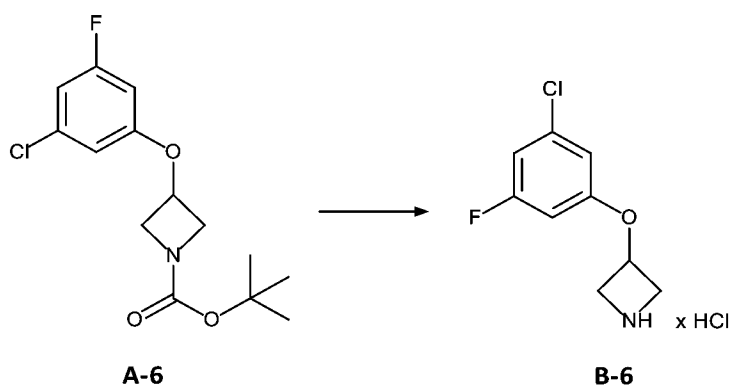


【0137】 向中間物A-5 (2.3 g, 7.6 mmol)添加HCl於二噁烷中之溶液(4N, 9.5 mL, 37.9 mmol)。在室溫下攪拌45 min後，在減壓下濃縮該混合物以產生呈HCl鹽之產物B-5。

ESI-MS: 202/204 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.51 min (方法B)

【0138】

中間物B-6：

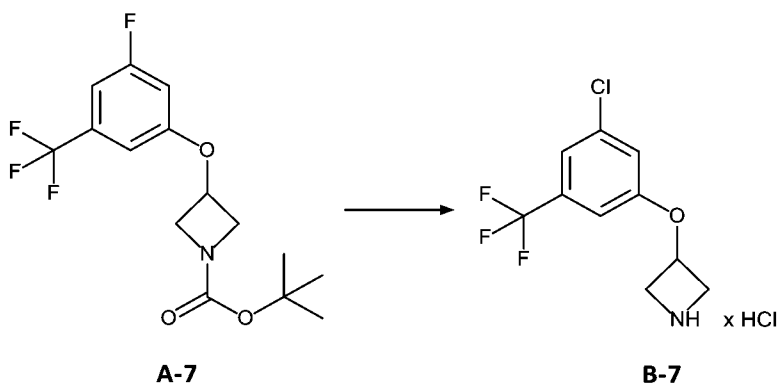


【0139】 向中間物A-6 (8.3 g, 27.5 mmol)添加HCl於二噁烷中之溶液(4N, 34.4 mL, 137.5 mmol)。在室溫下攪拌1 h後，在減壓下濃縮該混合物以產生呈HCl鹽之產物B-4。

ESI-MS: 202/204 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.52 min (方法A)

【0140】

中間物B-7：

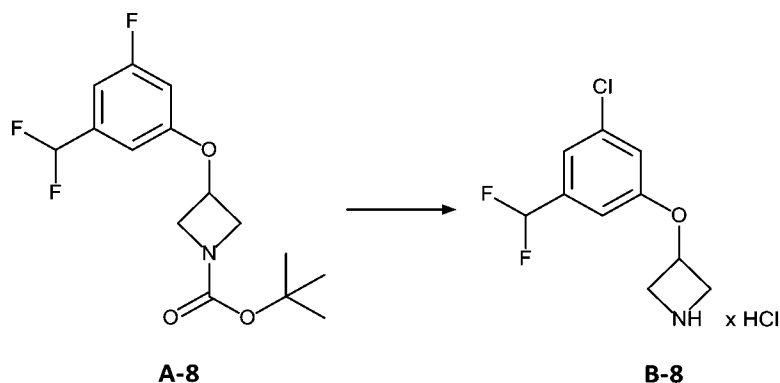


【0141】 向中間物A-7 (1.3 g, 3.9 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物添加HCl於二噁烷中之溶液(4N, 6.8 mL, 27.1 mmol)。在室溫下攪拌16 h後，在減壓下濃縮該混合物。殘餘物用乙醚洗以產生呈HCl鹽之產物B-7。

ESI-MS: 236 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.63 min (方法K)

【0142】

中間物B-8：

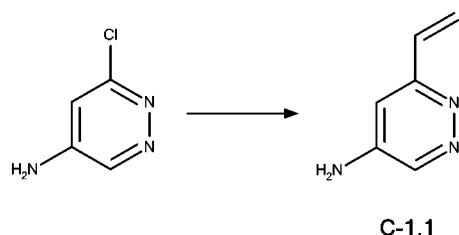


【0143】 向中間物A-8 (2.6 g, 8.0 mmol)添加HCl於二噁烷中之溶液(4N, 12.1 mL, 48.2 mmol)。在室溫下攪拌1 h後，在減壓下濃縮該混合物以產生呈HCl鹽之產物B-8。

ESI-MS: 218 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.45 min (方法D)

【0144】

中間物C-1.1：

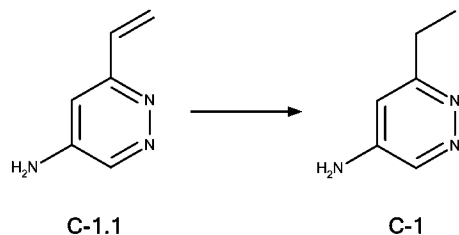


【0145】 在氬氣氛下向5-胺基-3-氯嘧啶(1.3 g, 10.0 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (1.4 g, 2.0 mmol)及氯化鋰(0.68 g, 16.00 mmol)於DMF (40 mL)中之混合物添加三丁基(乙烯基)錫(5.07 g, 16.00 mmol)。在115°C下攪拌5 h後，將該反應混合物冷卻至室溫，用TFA酸化並用甲醇/乙腈(1:1)稀釋。添加3 g硫醇聚合物以清除重金屬內容物。將該混合物過濾，該等聚合物珠用甲醇/乙腈(1:1)洗並在減壓下濃縮組合之濾液以移除甲醇及乙腈。含有粗產物之殘餘溶液藉由製備型HPLC純化以產生呈HCl鹽之中間物C-1.1。

ESI-MS: 122 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1.58 min (方法G)

【0146】

中間物C-1：

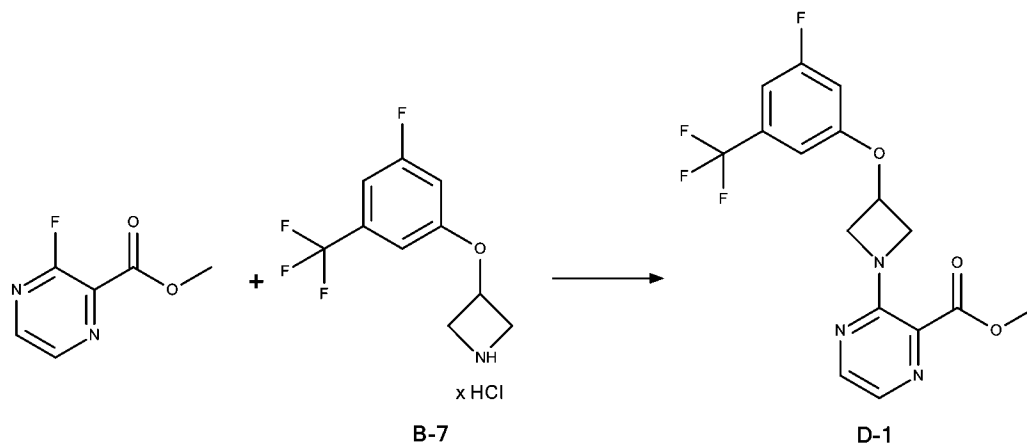


【0147】 在室溫下在碳載鈀(10%，50 mg)上於甲醇(20 mL)中將中間物C-1.1 (HCl鹽，500.0 mg，3.2 mmol)氫化(3 bar氫氣氛) 3 h。將該反應混合物過濾並用水(20 mL)洗觸媒。組合之濾液用鹽酸(4N)酸化並在減壓下濃縮以提供呈HCl鹽之中間物C-1。

ESI-MS: 124 [M+H]⁺；HPLC (Rt): 1.53 min (方法G)

【0148】

中間物D-1：

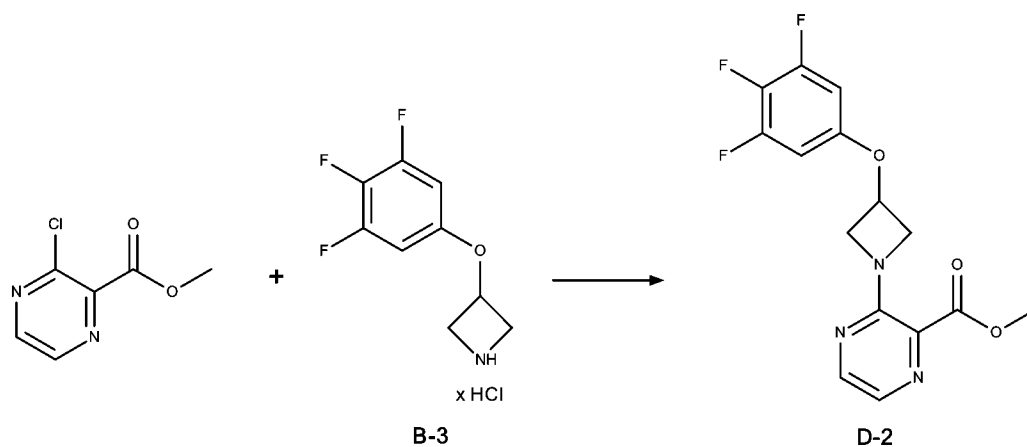


【0149】 在室溫下將3-氟吡啶-2-羧酸甲酯(100.0 mg，641.0 μmol)、中間物B-7 (208.8 mg，769.0 μmol)及三乙胺(0.27 mL，1.9 mmol)於DMA (8 mL)中之混合物攪拌1天。該反應混合物用乙腈/甲醇(1:1 v/v)稀釋並藉由製備型HPLC純化以產生中間物D-1。

ESI-MS: 372 [M+H]⁺；HPLC (Rt): 0.72 min (方法B)

【0150】

中間物D-2：

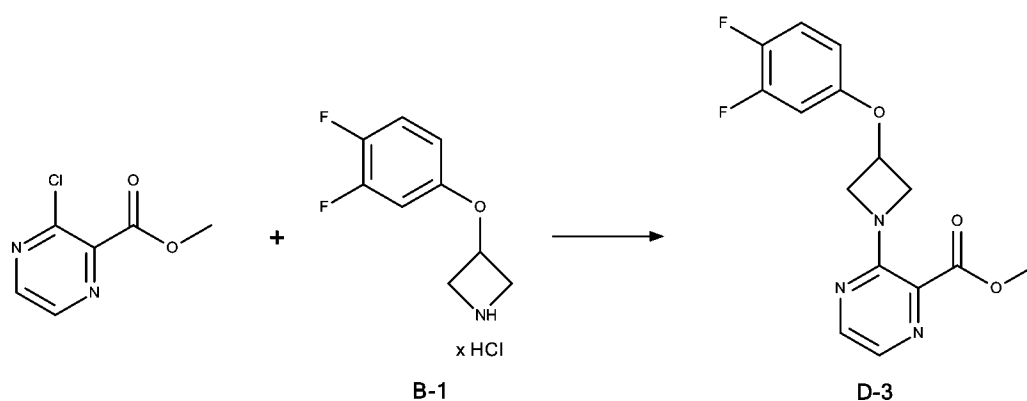


【0151】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸甲酯(1.5 g, 8.7 mmol)、中間物B-3 (HCl鹽, 2.5 g, 10.4 mmol)及TEA (2.93 mL, 20.86 mmol)於DMF (9.2 mL)中之混合物攪拌1 h。該反應混合物用水稀釋。藉由抽濾收集沈澱並在50°C下乾燥以產生中間物D-2。

ESI-MS: 340 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.63 min (方法A)

【0152】

中間物D-3：



【0153】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸甲酯(1.0 g, 5.8 mmol)、中間物B-1 (HCl鹽, 1.5 g, 7.0 mmol)及TEA (1.95 mL, 13.91 mmol)於DMA (10 mL)中之混合物攪拌1 h。該反應混合物用水稀釋。藉由抽濾收集沈澱

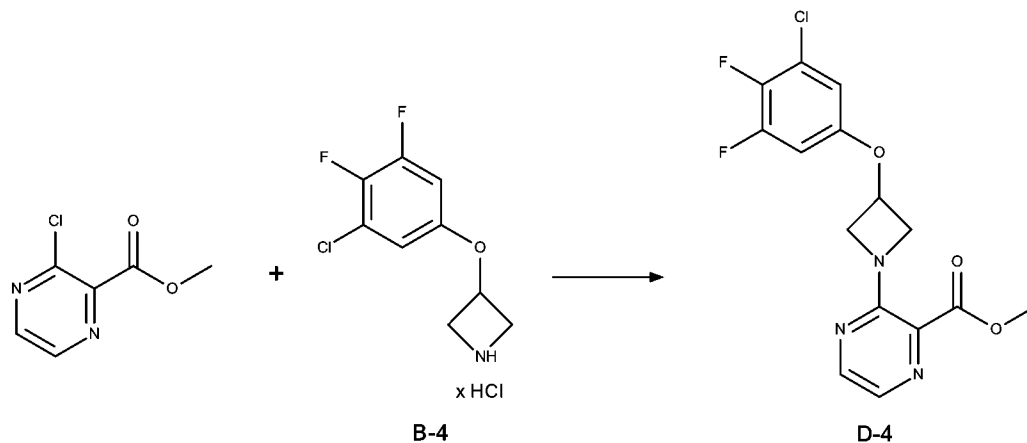
第 56 頁(發明說明書)

並在50°C下乾燥以產生中間物D-3。

ESI-MS: 322 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.60 min (方法A)

【0154】

中間物D-4：

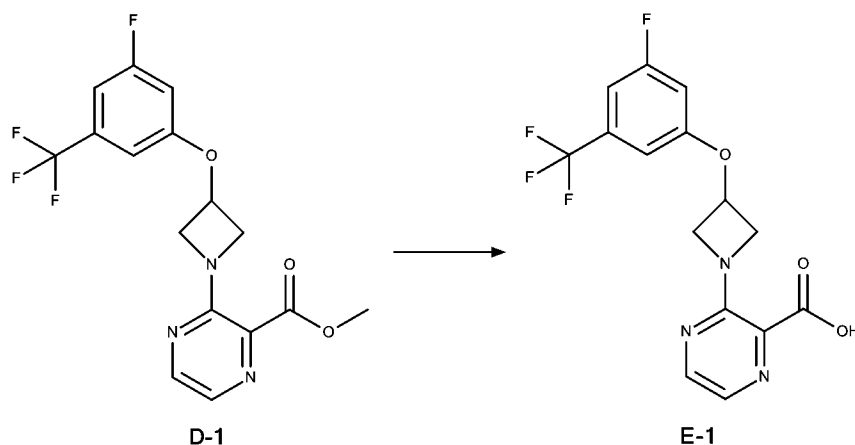


【0155】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸甲酯(673.9 mg, 3.9 mmol)、中間物B-4 (1.0 g, 3.9 mmol)及三乙胺(1.6 mL, 11.7 mmol)於DMA (10 mL)中之混合物攪拌2 h。該反應混合物用水稀釋。藉由抽濾收集沈澱並乾燥以產生中間物D-4。

ESI-MS: 356/358 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.68 min (方法A)

【0156】

中間物E-1：

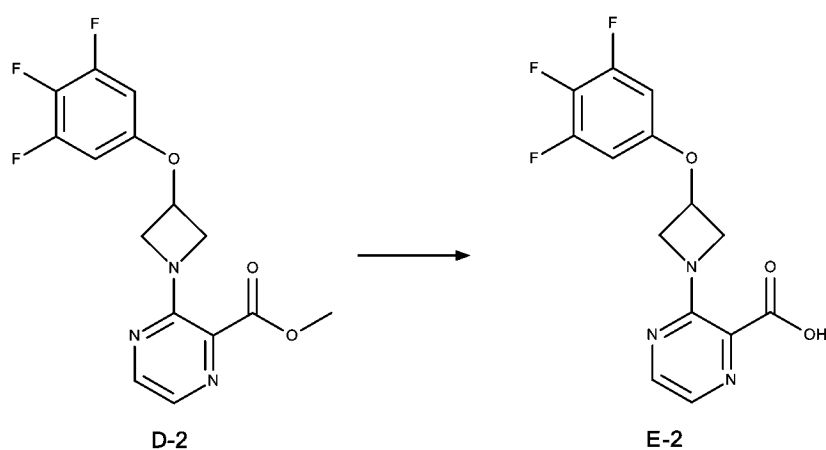


【0157】 向中間物D-1 (210.0 mg, 566.0 μmol)於丙酮(2 mL)中之混合物添加氫氧化鋰水溶液(67.7 mg, 2.8 mmol, 於2 mL水中)。在室溫下將該混合物攪拌4 h。滴加鹽酸水溶液(1N)直至中性pH並接著用乙酸乙酯及二氯甲烷萃取該混合物。藉由通過相分離匣自殘餘水內容物分離組合之有機相並在減壓下濃縮以產生中間物E-1。

ESI-MS: 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.88 min (方法D)

【0158】

中間物E-2：

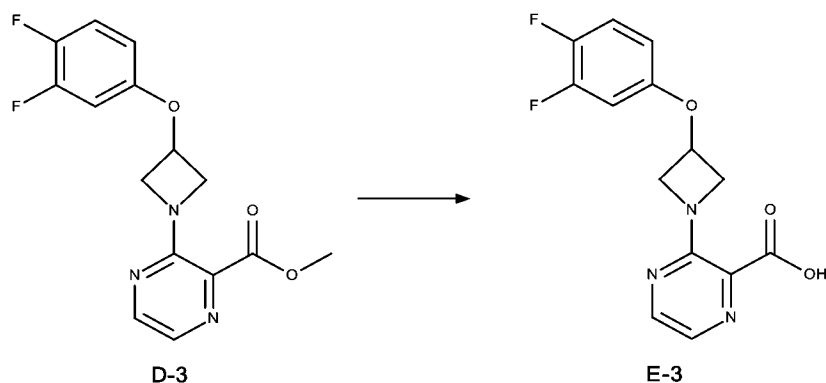


【0159】 向中間物D-2 (4.15 g, 12.23 mmol)於丙酮(40 mL)中之混合物添加氫氧化鋰水溶液(585.9 mg, 24.5 mmol, 於40 mL水中)。將該反應混合物攪拌2 h, 然後用水稀釋並用鹽酸(4N)酸化至pH 4。藉由抽濾收集沈澱並在50°C下乾燥以產生中間物E-2。

ESI-MS: 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.31 min (方法A)

【0160】

中間物E-3：

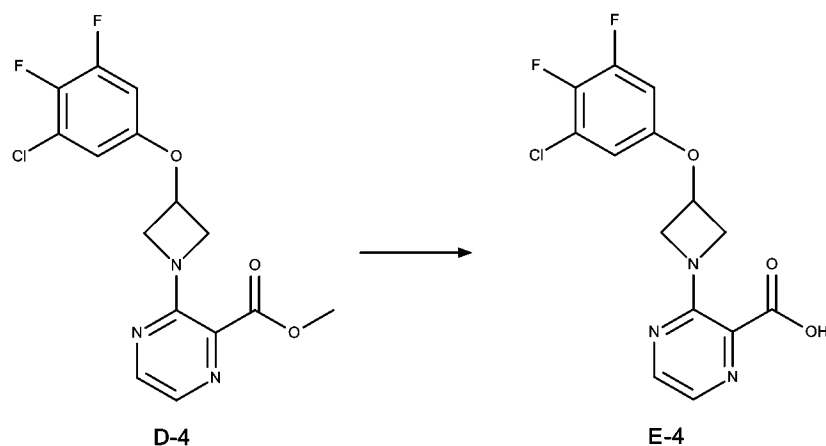


【0161】 向中間物D-3 (1.6 g, 4.9 mmol)於丙酮(15 mL)中之混合物添加氫氧化鋰水溶液(230.0 mg, 9.8 mmol, 於15 mL水中)。在室溫下將該反應混合物攪拌1.5 h, 然後用水稀釋並用鹽酸(4N)酸化至pH 4。藉由抽濾收集沈澱並在50°C下乾燥以產生中間物E-3。

ESI-MS: 308 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.27 min (方法A)

【0162】

中間物E-4：

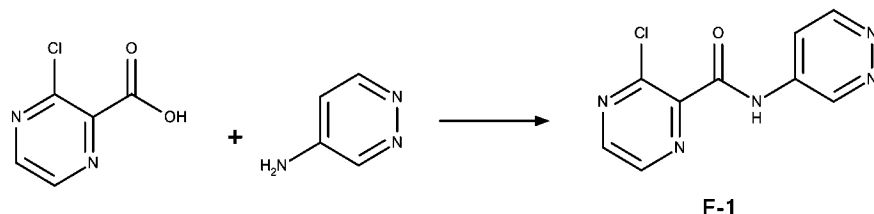


【0163】 向中間物D-4 (1.3 g, 3.6 mmol)於THF (5 mL)、甲醇(2.5 mL)及水(2.5 mL)之混合物中之混合物添加氫氧化鈉(435.2 mg, 10.9 mmol)。在室溫下及然後在50°C下將該混合物攪拌18 h以完成皂化。在減壓下濃縮後, 添加水及DCM並將相分離。水相用鹽酸酸化, 收集形成之沈澱並乾燥以產生中間物E-4。

ESI-MS: 342/344 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 0.32 min (方法A)

【0164】

中間物F-1：

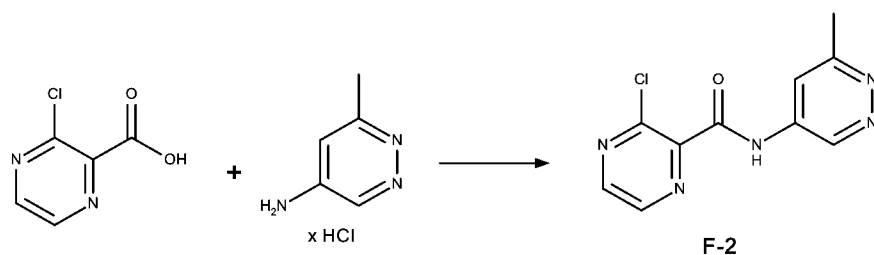


【0165】 向3-氯吡啶-2-羧酸(100.0 mg, 631.0 μmol)、4-胺基嘓嗪(60.0 mg, 631.0 μmol)及三乙胺(0.44 mL, 3.15 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物添加T3P (50%溶液於DMF中, 0.41 mL, 694.0 μmol)。在室溫下將該混合物攪拌30 min並藉由製備型HPLC直接純化以產生中間物F-1。

ESI-MS: 236/238 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 0.11 min (方法A)

【0166】

中間物F-2：



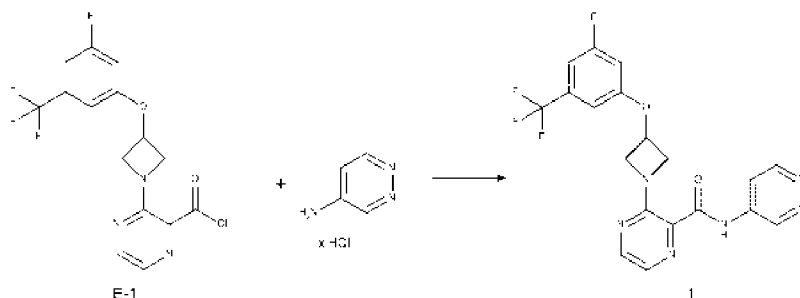
【0167】 向3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、4-胺基-6-甲基嘓嗪(HCl鹽, 45.9 mg, 315.0 μmol)及三乙胺(0.13 mL, 946.0 μmol)於THF (1 mL)中之混合物添加T3P (50%溶液於乙酸乙酯中, 0.21 mL, 347.0 μmol)。在室溫下將該混合物攪拌2 h並藉由製備型HPLC直接純化以產生中間物F-2。

ESI-MS: 250/252 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 0.32 min (方法D)

第 60 頁(發明說明書)

【0168】

實例1：

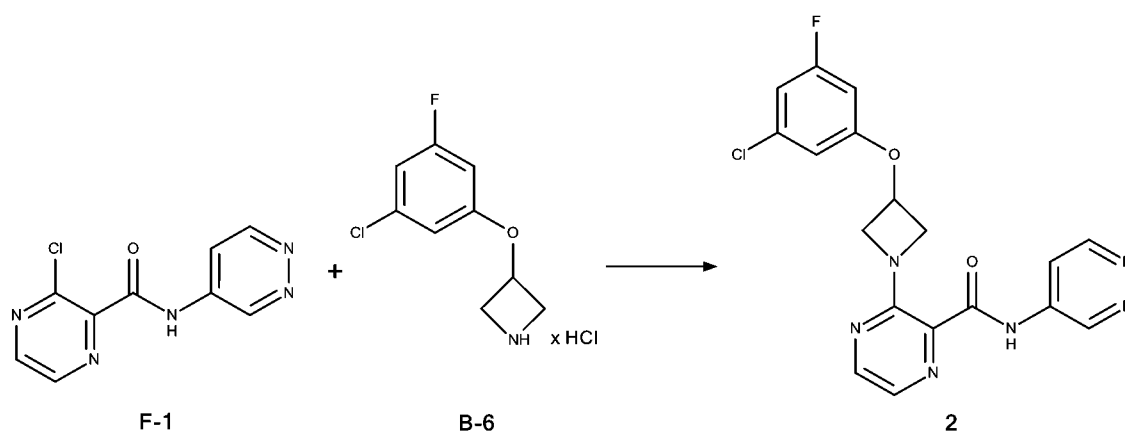


【0169】 在室溫下將中間物E-1 (90.0 mg, 252.0 μmol)、HATU (105.4 mg, 277.0 μmol)及DIPEA (131.0 μL , 756.0 μmol)於DMF (3 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-胺基嘓嗪(HCl鹽, 49.7 mg, 378.0 μmol)並將該混合物攪拌1天及然後藉由製備型HPLC直接純化以提供實例1。

ESI-MS: 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.63 min (方法B)

【0170】

實例2：



【0171】 在125 $^{\circ}\text{C}$ 下將中間物F-1 (60.0 mg, 255.0 μmol)、中間物B-6 (60.6 mg, 255.0 μmol)及三乙胺(106.2 μL , 764.0 μmol)於2-丙醇(2 mL)中之混合物3 h。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮該反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中並用檸檬酸水溶液(10%)洗。在用分離匣將相分離後，

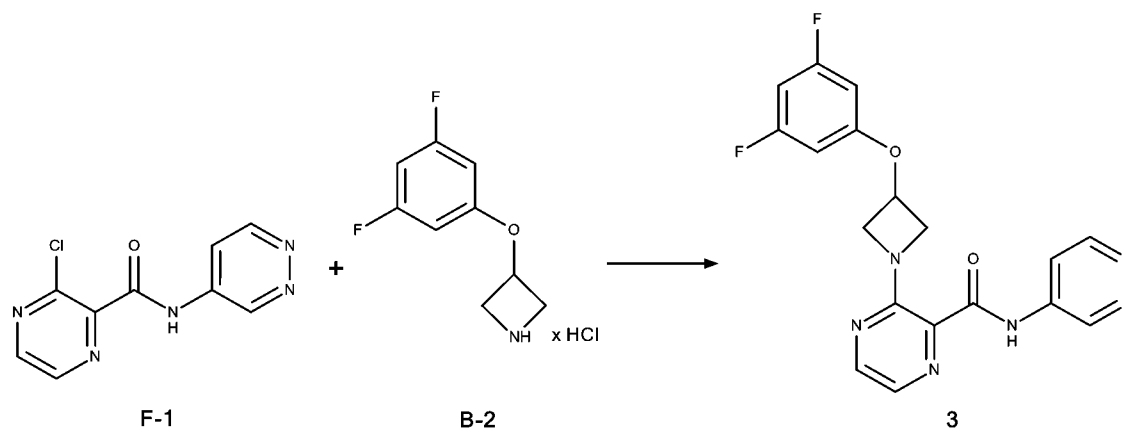
第 61 頁(發明說明書)

在減壓下濃縮有機相以產生粗產物。該粗產物藉由製備型HPLC純化以提供實例2。

ESI-MS: 401/403 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 4.28 min (方法F)

【0172】

實例3：

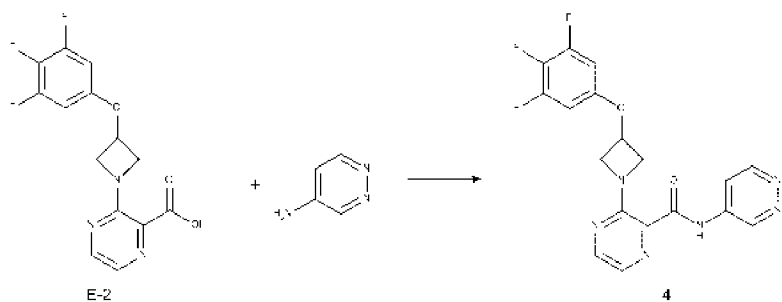


【0173】 在125°C下將中間物F-1 (60.0 mg, 255.0 μmol)、中間物B-2 (56.4 mg, 255.0 μmol)及三乙胺(106.2 μL , 764.0 μmol)於2-丙醇(2 mL)中之混合物3 h。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮該反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中並用檸檬酸水溶液(10%)洗。在用分離匣將相分離後，在減壓下濃縮有機相以產生粗產物。該粗產物藉由製備型HPLC純化以提供實例3。

ESI-MS: 385 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 3.99 min (方法F)

【0174】

實例4：

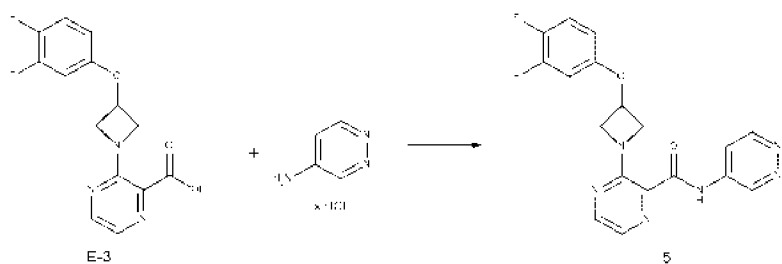


【0175】 在室溫下將中間物E-2 (1.5 g, 3.0 mmol)、HATU (1.2 g, 3.1 mmol)及DIPEA (1.0 mL, 6.0 mmol)於DMA (8 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-胺基嘓嗪(285.1 mg, 300.0 μmol)並將該混合物攪拌1天及然後藉由製備型HPLC直接純化以提供實例4。

ESI-MS: 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.60 min (方法A)

【0176】

實例5：

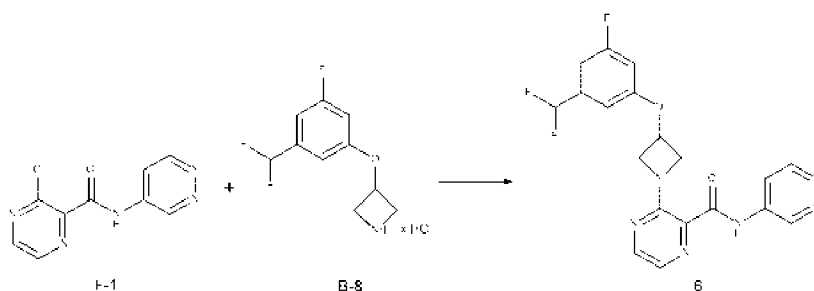


【0177】 在室溫下將中間物E-3 (46.1 mg, 150.0 μmol)、HATU (59.9 mg, 158.0 μmol)及DIPEA (51.6 μL , 300.0 μmol)於DMA (2 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-胺基嘓嗪(HCl鹽, 23.7 mg, 180.0 μmol)並將該混合物攪拌1.5 h及然後藉由製備型HPLC直接純化以提供實例5。

ESI-MS: 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.56 min (方法A)

【0178】

實例6：

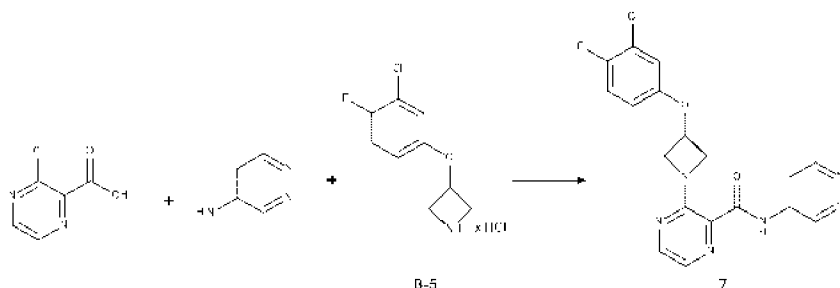


【0179】 在100°C下將中間物F-1 (30.0 mg, 127.0 μmol)、中間物B-8 (32.3 mg, 127.0 μmol)及碳酸鉀(44.0 mg, 318.0 μmol)於甲苯(2 mL)及水(1 mL)中之混合物攪拌1天。冷卻至室溫後，將該反應混合物溶解於DCM中。經由分離匣分離有機相並藉由製備型HPLC純化以產生實例6。

ESI-MS: 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.55 min (方法B)

【0180】

實例7：

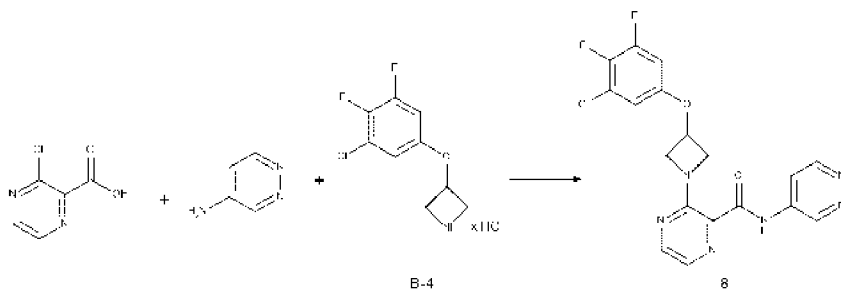


【0181】 向3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)及T3P (50%於乙酸乙酯中, 0.21 mL, 347.0 μmol)於DMF (1.5 mL)中之混合物添加TEA (0.13 mL, 946.0 μmol)及4-胺基吡啶(30.0 mg, 315.0 μmol)。在室溫下攪拌5天後，添加中間物B-5 (88.8 mg, 347.0 μmol)並在100°C下將該反應混合物攪拌4 h。冷卻至室溫後，該反應混合物藉由製備型HPLC直接純化以產生實例7。

ESI-MS: 401/403 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.59 min (方法B)

【0182】

實例8：

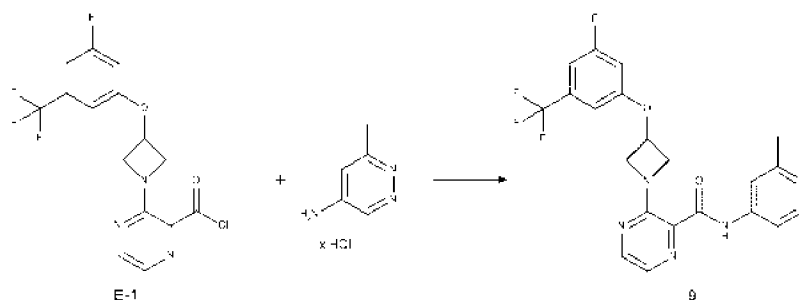


【0183】 向3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)及T3P (50%於乙酸乙酯中, 0.21 mL, 347.0 μmol)於THF (2.5 mL)中之混合物添加TEA (0.13 mL, 946.0 μmol)及4-胺基嘧啶(30.0 mg, 315.0 μmol)。在室溫下攪拌1天後, 將該混合物過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMF (1.5 mL)中並添加中間物B-4 (88.8 mg, 347.0 μmol)及TEA (88.6 μL , 631.0 μmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌3 h。冷卻至室溫後, 將該反應混合物過濾並藉由製備型HPLC直接純化以產生實例8。

ESI-MS: 417/419 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.62 min (方法B)

【0184】

實例9：



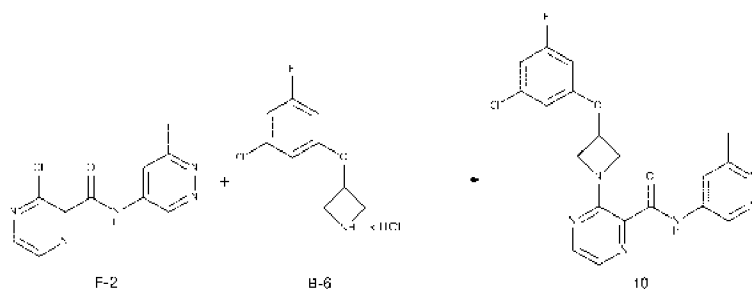
【0185】 在室溫下將中間物E-1 (100.0 mg, 280.0 μmol)、HATU (117.1 mg, 308.0 μmol)及DIPEA (145.3 μL , 840.0 μmol)於DMF (3 mL)中之混合物攪拌5 min。添加6-甲基嘧啶-4-胺(HCl鹽, 61.1 mg,

420.0 μmol)並將該混合物攪拌1天及然後藉由製備型HPLC直接純化以提供實例9。

ESI-MS: 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.66 min (方法B)

【0186】

實例10：

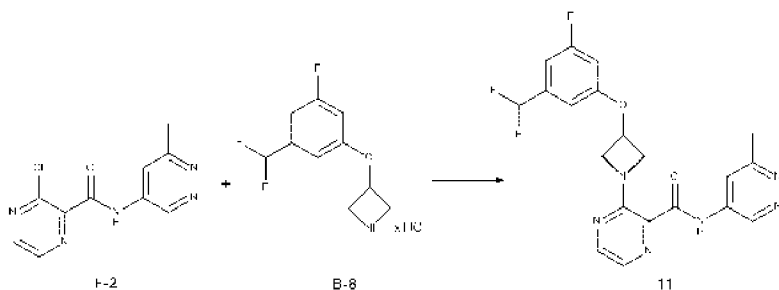


【0187】 向中間物F-2 (50.0 mg, 65%純度, 130.0 μmol)、中間物B-6 (31.0 mg, 130.0 μmol)及碳酸鉀(45.0 mg, 325.0 μmol)於甲苯(2 mL)中之混合物添加水(1 mL)。在100°C下將該反應混合物攪拌16 h。冷卻至室溫後，將形成之沈澱濾除，用水洗並在50°C下乾燥以提供實例10。

ESI-MS: 415/417 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.64 min (方法B)

【0188】

實例11：



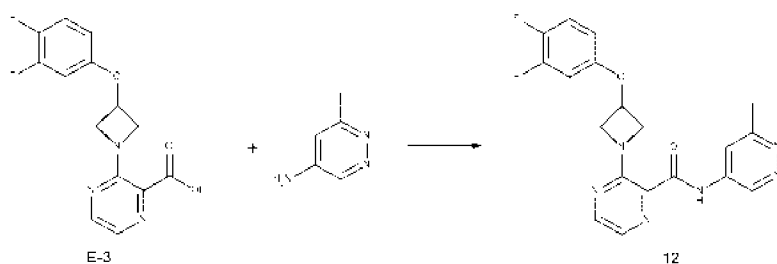
【0189】 向中間物F-2 (30.0 mg, 120.0 μmol)、中間物B-8 (30.5 mg, 120.0 μmol)及碳酸鉀(41.5 mg, 300.0 μmol)於甲苯(2 mL)中之混合

物添加水(1 mL)。在100°C下將該反應混合物攪拌16 h。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮該反應混合物。將殘餘物溶解於DCM中。經由分離匣分離有機相並在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化以產生實例11。

ESI-MS: 431 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.59 min (方法B)

【0190】

實例12：

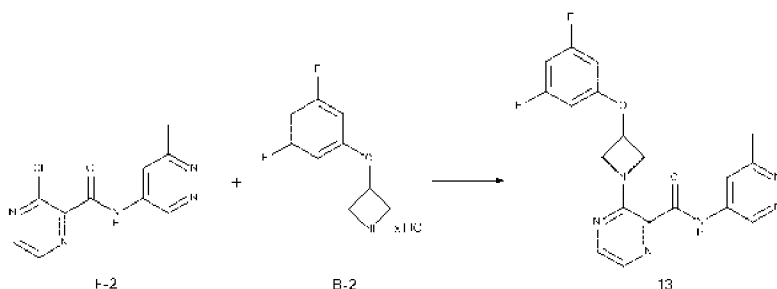


【0191】 在室溫下將中間物E-3 (60.0 mg, 195.0 μmol)、HATU (78.0 mg, 205.0 μmol)及DIPEA (67.2 μL, 391.0 μmol)於DMA (1 mL)中之混合物攪拌10 min。添加4-胺基-6-甲基-嘓嗪(21.3 mg, 195.0 μmol)並將該混合物攪拌16 h及然後藉由製備型HPLC直接純化以提供實例12。

ESI-MS: 399 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.49 min (方法A)

【0192】

實例13：



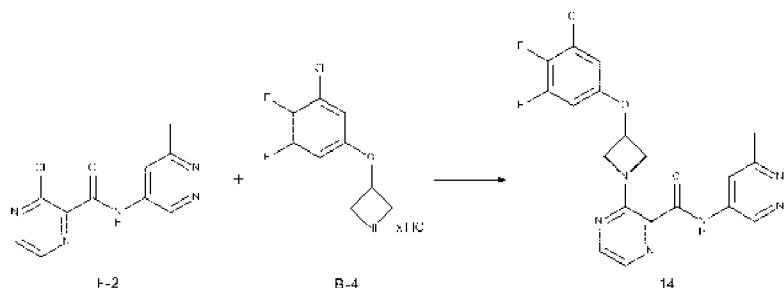
【0193】 向中間物F-2 (170.0 mg, 647.0 μmol)、中間物B-2 (143.4 mg, 647.0 μmol)及碳酸鉀(223.5 mg, 1.6 mmol)於甲苯(10 mL)中之混合物添加水(5 mL)。在100°C下將該反應混合物攪拌16 h。冷卻至室溫

後，將形成之沈澱濾除，用水洗並在50°C下乾燥以提供實例13。

ESI-MS: 399 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.58 min (方法B)

【0194】

實例14：

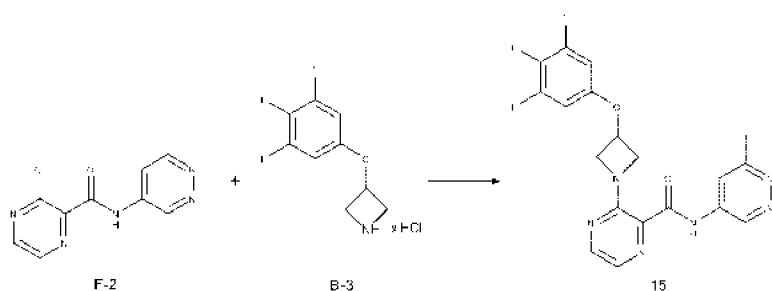


【0195】 在100°C下將中間物F-2 (65.0 mg, 260.0 μmol)、中間物B-4 (80.0 mg, 312.0 μmol)及TEA (73.1 μL, 521.0 μmol)於DMA (1.5 mL)中之混合物攪拌1.5 h。冷卻至室溫後，將該反應混合物過濾並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例14。

ESI-MS: 433/435 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.65 min (方法B)

【0196】

實例15：

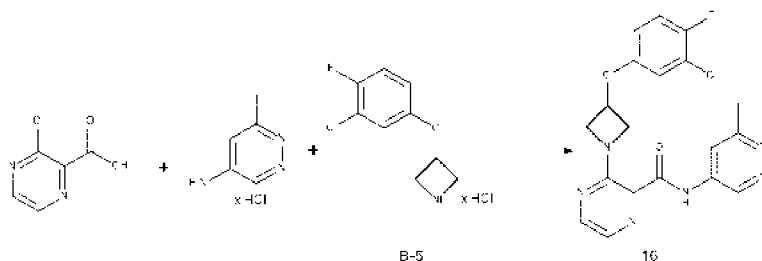


【0197】 向中間物F-2 (78.0 mg, 312.0 μmol)、中間物B-3 (74.9 mg, 312.0 μmol)及碳酸鉀(108.0 mg, 781.0 μmol)於甲苯(5 mL)中之混合物添加水(2.5 mL)。在100°C下將該反應混合物攪拌3 h。冷卻至室溫後，將形成之沈澱濾除，用水洗並在50°C下乾燥以提供實例15。

ESI-MS: 417 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 0.61 min (方法B)

【0198】

實例16：

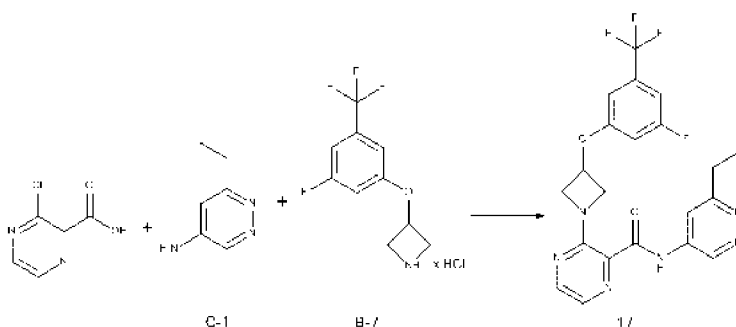


【0199】 向3-氯吡啉-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)及T3P (50%於乙酸乙酯中, 0.21 mL, 347.0 μmol)於THF (2.5 mL)中之混合物添加TEA (0.13 mL, 946.0 μmol)及4-胺基-6-甲基嘧啶(HCl鹽, 88.8 mg, 347.0 μmol)。添加DMF (2 mL)。在室溫下攪拌5天後, 添加中間物B-5 (88.8 mg, 347.0 μmol)。在100°C下將該反應混合物攪拌4 h。冷卻至室溫後, 將該反應混合物過濾並藉由製備型HPLC直接純化以產生實例16。

ESI-MS: 417/419 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 0.62 min (方法B)

【0200】

實例17：



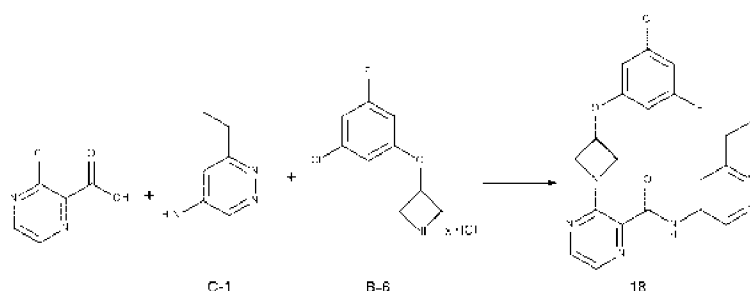
【0201】 在室溫下將3-氯吡啉-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、HATU (79.9 mg, 210.0 μmol)及DIPEA (103.2 μL , 600.0 μmol)於NMP (2 mL)中之混合物攪拌5 min。添加中間物C-1 (HCl鹽, 41.2 mg, 240.0

μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-7 (51.6 mg, 190.0 μmol)及另外DIPEA (100.0 μL , 581.0 μmol)添加至該反應混合物。在80 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌45 min後，將該混合物冷卻至室溫並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例17。

ESI-MS: 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.70 min (方法B)

【0202】

實例18：

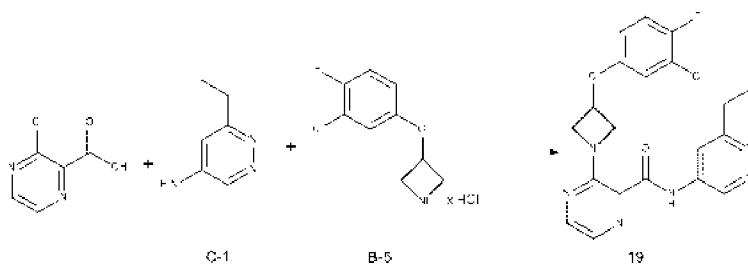


【0203】在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、HATU (79.9 mg, 210.0 μmol)及DIPEA (103.2 μL , 600.0 μmol)於NMP (2 mL)中之混合物攪拌5 min。添加中間物C-1 (HCl鹽, 41.2 mg, 240.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-6 (45.2 mg, 190.0 μmol)及另外DIPEA (100.0 μL , 581.0 μmol)添加至該反應混合物。在80 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌45 min後，將該混合物冷卻至室溫並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例18。

ESI-MS: 429/431 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.68 min (方法B)

【0204】

實例19：

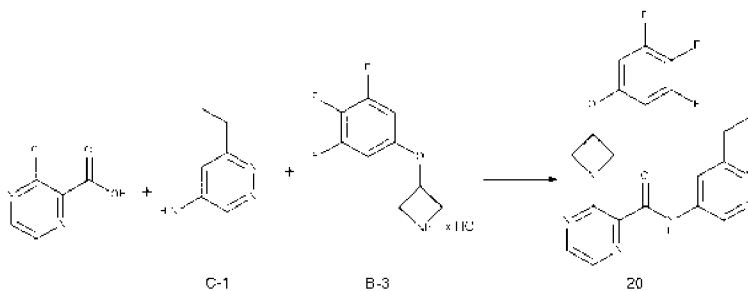


【0205】在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、HATU (79.9 mg, 210.0 μmol)及DIPEA (103.2 μL , 600.0 μmol)於NMP (2 mL)中之混合物攪拌5 min。添加中間物C-1 (HCl鹽, 41.2 mg, 240.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-5 (45.2 mg, 190.0 μmol)及另外DIPEA (100.0 μL , 581.0 μmol)添加至該反應混合物。在80 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌45 min後, 將該混合物冷卻至室溫並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例19。

ESI-MS: 429/431 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.66 min (方法B)

【0206】

實例20：



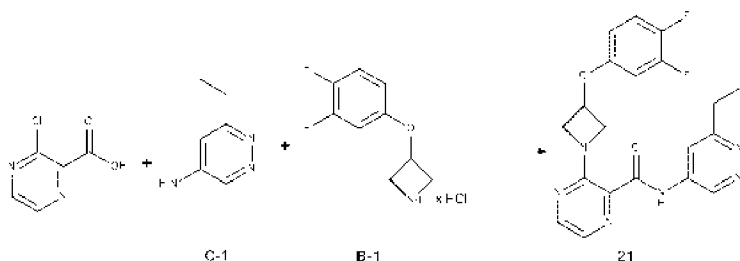
【0207】在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、HATU (79.9 mg, 210.0 μmol)及DIPEA (103.2 μL , 600.0 μmol)於NMP (2 mL)中之混合物攪拌5 min。添加中間物C-1 (HCl鹽, 41.2 mg, 240.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-3 (47.9 mg, 190.0 μmol)及另外DIPEA (100.0 μL , 581.0 μmol)添加至該反應混合物。在80 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌45 min後, 將該混合物冷卻至室溫並藉由製備型HPLC直接純化

以提供實例20。

ESI-MS: 431 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.65 min (方法B)

【0208】

實例21：

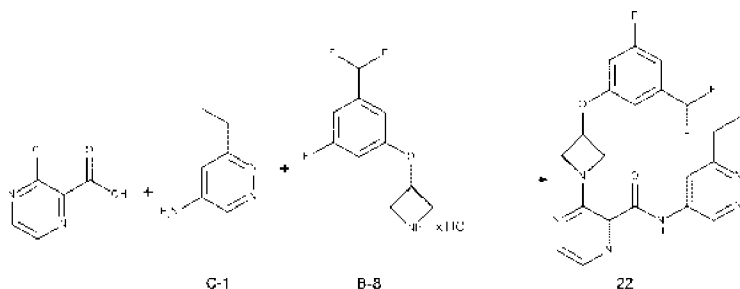


【0209】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、HATU (79.9 mg, 210.0 μmol)及DIPEA (103.2 μL, 600.0 μmol)於NMP (2 mL)中之混合物攪拌5 min。添加中間物C-1 (HCl鹽, 41.2 mg, 240.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-5 (42.1 mg, 190.0 μmol)及另外DIPEA (100.0 μL, 581.0 μmol)添加至該反應混合物。在80 °C下攪拌45 min後, 將該混合物冷卻至室溫並倒入水中。收集沈澱, 然後溶解於DCM中並用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗。有機相與炭混合, 濾過相分離匣並在減壓下濃縮以產生粗產物。該粗產物藉由製備型HPLC純化以提供實例21。

ESI-MS: 413 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.61 min (方法B)

【0210】

實例22：

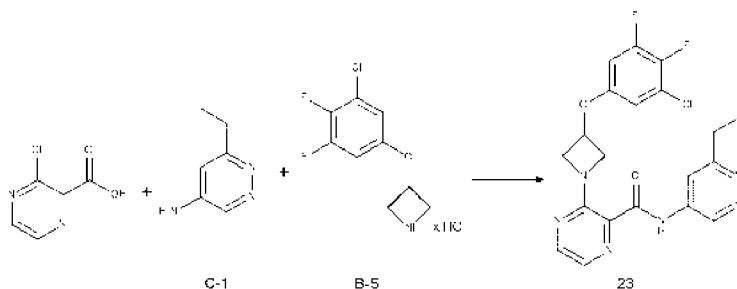


【0211】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、HATU (79.9 mg, 210.0 μmol)及DIPEA (103.2 μL , 600.0 μmol)於NMP (2 mL)中之混合物攪拌5 min。添加中間物C-1 (HCl鹽, 41.2 mg, 240.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-8 (48.2 mg, 190.0 μmol)及另外DIPEA (100.0 μL , 581.0 μmol)添加至該反應混合物。在80 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌45 min後, 將該混合物冷卻至室溫並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例22。

ESI-MS: 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.63 min (方法B)

【0212】

實例23:

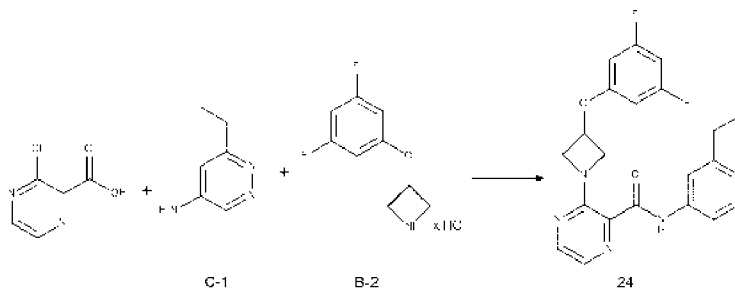


【0213】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、HATU (79.9 mg, 210.0 μmol)及DIPEA (103.2 μL , 600.0 μmol)於NMP (2 mL)中之混合物攪拌5 min。添加中間物C-1 (HCl鹽, 41.2 mg, 240.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-4 (48.7 mg, 190.0 μmol)及另外DIPEA (100.0 μL , 581.0 μmol)添加至該反應混合物。在80 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌45 min後, 將該混合物冷卻至室溫並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例23。

ESI-MS: 447/449 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.69 min (方法B)

【0214】

實例24：

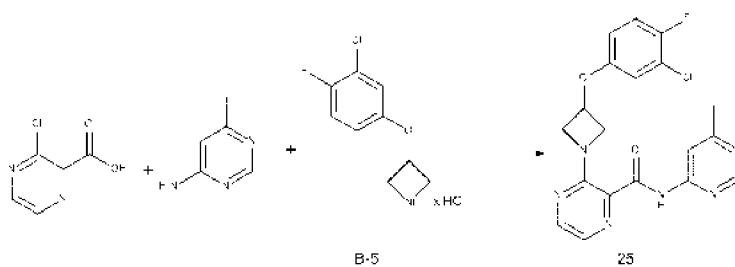


【0215】 在室溫下將3-氯吡啞-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、HATU (79.9 mg, 210.0 μmol)及DIPEA (103.2 μL , 600.0 μmol)於NMP (2 mL)中之混合物攪拌5 min。添加中間物C-1 (HCl鹽, 41.2 mg, 240.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-2 (42.1 mg, 190.0 μmol)及DIPEA (100.0 μL , 581.0 μmol)添加至該反應混合物。在80°C下攪拌45 min後, 將該混合物冷卻至室溫並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例24。

ESI-MS: 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.63 min (方法B)

【0216】

實例25：



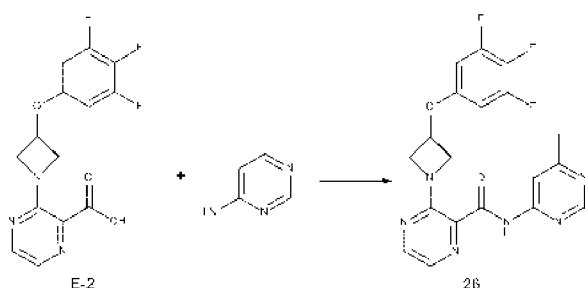
【0217】 在室溫下將3-氯吡啞-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、1-甲基咪唑(40.3 μL , 500.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽 (70.1 mg, 250.0 μmol)於NMP (1 mL)中之混合物攪拌10 min。添加4-胺基-6-甲基嘧啞(22.9 mg, 210.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-5 (45.2 mg, 190.0 μmol)及DIPEA (100.0 μL , 581.0 μmol)

添加至該反應混合物。在100°C下攪拌3.5 h後，將該混合物冷卻至室溫。在室溫下繼續攪拌20 h，且該混合物藉由製備型HPLC直接純化以提供實例25。

ESI-MS: 415/417 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.72 min (方法B)

【0218】

實例26：

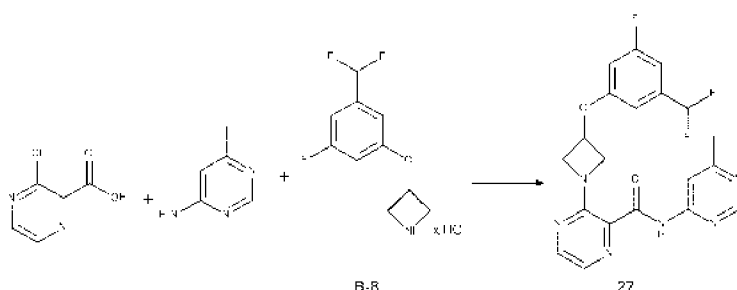


【0219】 在室溫下將中間物E-2 (100.0 mg, 307.0 μmol)、1-甲基咪唑(97.7 μL, 1230.0 μmol)及氫-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(103.5 mg, 369.0 μmol)及4-胺基-6-甲基嘧啶(36.9 mg, 338.0 μmol)於乙腈(2 mL)中之混合物攪拌1天。該反應混合物用乙腈/甲醇(v/v 1:1)之混合物稀釋並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例26。

ESI-MS: 417 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.71 min (方法B)

【0220】

實例27：



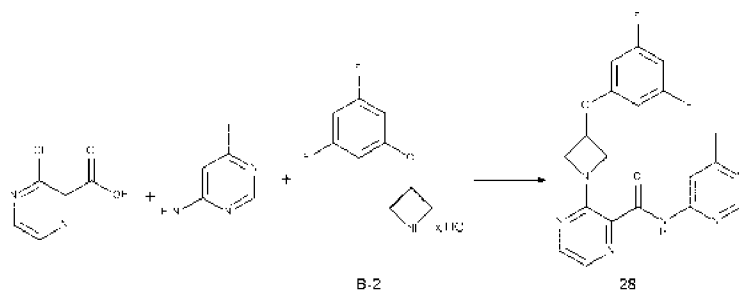
【0221】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、1-甲

基咪唑(40.3 μL , 500.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(70.1 mg, 250.0 μmol)於NMP (1 mL)中之混合物攪拌10 min。添加4-氨基-6-甲基嘧啶(22.9 mg, 210.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-8 (48.2 mg, 190.0 μmol)及DIPEA (100.0 μL , 581.0 μmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌3.5 h後，將該混合物冷卻至室溫。在室溫下繼續攪拌20 h，且該混合物藉由製備型HPLC直接純化以提供實例27。

ESI-MS: 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.69 min (方法B)

【0222】

實例28：

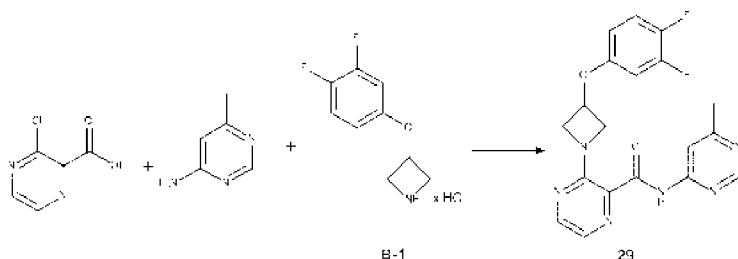


【0223】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、1-甲基咪唑(40.3 μL , 500.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(70.1 mg, 250.0 μmol)於NMP (1 mL)中之混合物攪拌10 min。添加4-氨基-6-甲基嘧啶(22.9 mg, 210.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-2 (42.1 mg, 190.0 μmol)及DIPEA (100.0 μL , 581.0 μmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌3.5 h後，將該混合物冷卻至室溫。在室溫下繼續攪拌20 h，且該混合物藉由製備型HPLC直接純化以提供實例28。

ESI-MS: 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.70 min (方法B)

【0224】

實例29：

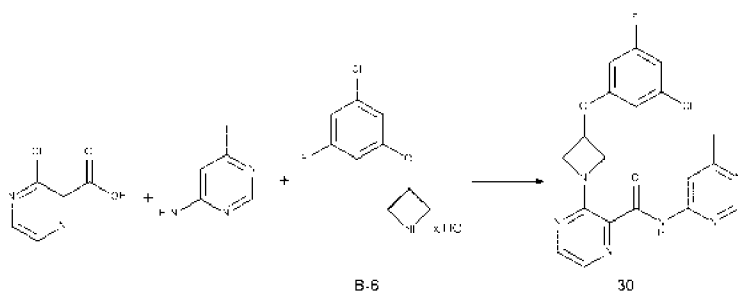


【0225】 在室溫下將3-氯吡啉-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、1-甲基咪唑(63.5 μL , 788.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(110.6 mg, 394.0 μmol)於NMP (0.7 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-胺基-6-甲基嘓啶(36.1 mg, 331.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌75 min。將中間物B-1 (73.4 mg, 331.0 μmol)及DIPEA (300.0 μL , 1744.0 μmol)添加至該反應混合物。在100 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌1 h後，將該混合物冷卻至室溫並倒入水中。藉由過濾收集沈澱，用水洗並在40 $^{\circ}\text{C}$ 下乾燥2天以提供實例29。

ESI-MS: 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.68 min (方法B)

【0226】

實例30：



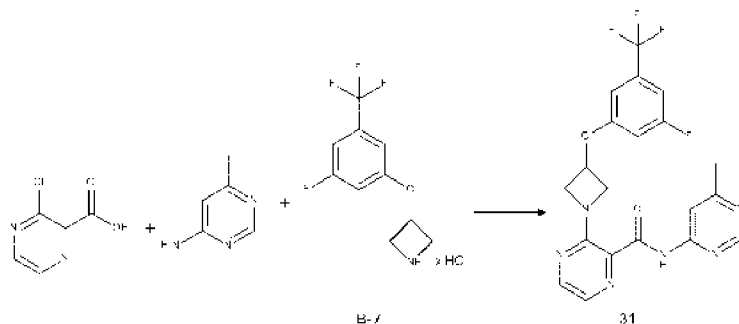
【0227】 在室溫下將3-氯吡啉-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、1-甲基咪唑(40.3 μL , 500.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(70.1 mg, 250.0 μmol)於NMP (1 mL)中之混合物攪拌10 min。添加4-胺

基-6-甲基嘧啶(22.9 mg, 210.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-6 (45.2 mg, 190.0 μmol)及DIPEA (100.0 μL , 581.0 μmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌3.5 h後，將該混合物冷卻至室溫。在室溫下繼續攪拌20 h，且該混合物藉由製備型HPLC直接純化以提供實例30。

ESI-MS: 415/417 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.75 min (方法B)

【0228】

實例31：

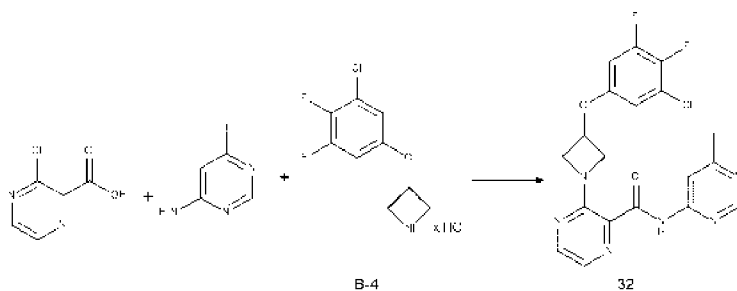


【0229】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、1-甲基咪唑(40.3 μL , 500.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(70.1 mg, 250.0 μmol)於NMP (1 mL)中之混合物攪拌10 min。添加4-氨基-6-甲基嘧啶(22.9 mg, 210.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-7 (51.6 mg, 190.0 μmol)及DIPEA (100.0 μL , 581.0 μmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌4 h後，將該混合物冷卻至室溫並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例31。

ESI-MS: 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.77 min (方法B)

【0230】

實例32：

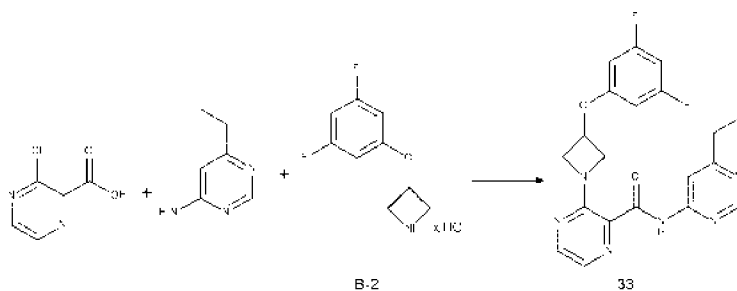


【0231】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(31.7 mg, 200.0 μmol)、1-甲基咪唑(40.3 μL , 500.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(70.1 mg, 250.0 μmol)於NMP (1 mL)中之混合物攪拌10 min。添加4-胺基-6-甲基嘧啶(22.9 mg, 210.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌18 h。將中間物B-4 (48.7 mg, 190.0 μmol)及DIPEA (100.0 μL , 581.0 μmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌3.5 h後，將該混合物冷卻至室溫。在室溫下繼續攪拌20 h，且該混合物藉由製備型HPLC直接純化以提供實例32。

ESI-MS: 433/435 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.75 min (方法B)

【0232】

實例33：



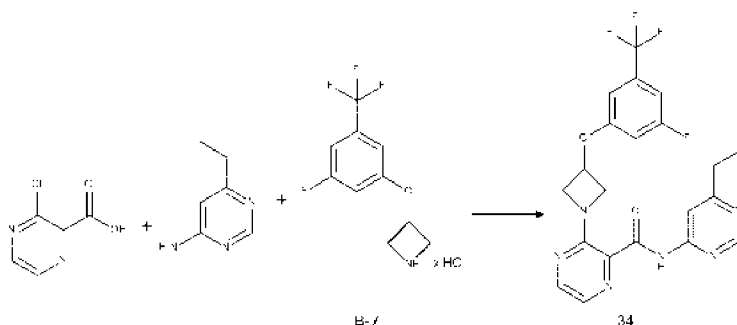
【0233】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、1-甲基咪唑(63.5 μL , 788.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(110.6 mg, 394.0 μmol)於NMP (0.7 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-胺基-6-乙基嘧啶(40.8 mg, 331.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌4 h。

將中間物B-2 (73.4 mg, 331.0 μmol)及DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌18 h後，將該混合物冷卻至室溫。該反應混合物用乙腈稀釋並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例33。

ESI-MS: 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.75 min (方法B)

【0234】

實例34：

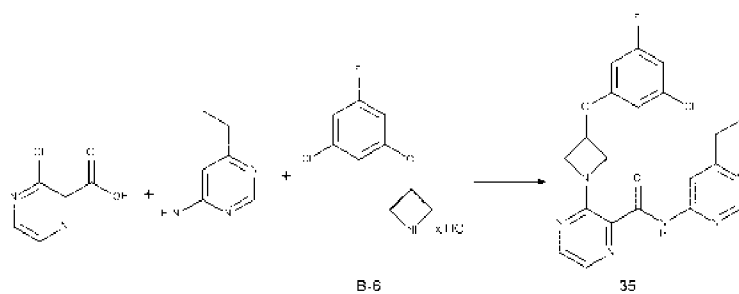


【0235】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、1-甲基咪唑(63.5 μL , 788.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(110.6 mg, 394.0 μmol)於NMP (0.7 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-胺基-6-乙基嘧啶(40.8 mg, 331.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌4 h。將中間物B-7 (90.0 mg, 331.0 μmol)及DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌18 h後，將該混合物冷卻至室溫。該反應混合物用乙腈稀釋並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例34。

ESI-MS: 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.82 min (方法B)

【0236】

實例35：

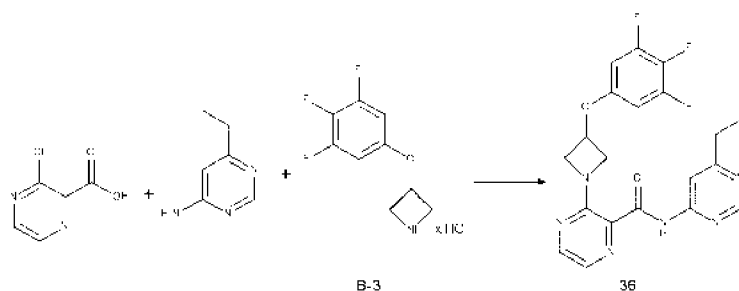


【0237】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、1-甲基咪唑(63.5 μL , 788.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(110.6 mg, 394.0 μmol)於NMP (0.7 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-胺基-6-乙基嘧啶(40.8 mg, 331.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌4 h。將中間物B-6 (78.8 mg, 331.0 μmol)及DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌18 h後，將該混合物冷卻至室溫。該反應混合物用乙腈稀釋並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例35。

ESI-MS: 429/431 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.81 min (方法B)

【0238】

實例36：



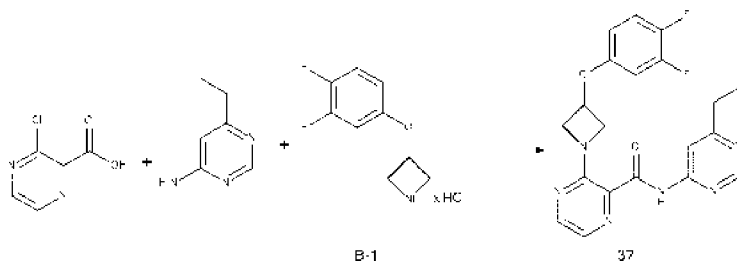
【0239】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、1-甲基咪唑(63.5 μL , 788.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(110.6 mg, 394.0 μmol)於NMP (0.7 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-胺基-6-乙基嘧啶(40.8 mg, 331.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌4 h。將中間物B-3 (79.4 mg, 331.0 μmol)及DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol)添加

至該反應混合物。在100°C下攪拌18 h後，將該混合物冷卻至室溫。該反應混合物用乙腈稀釋並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例36。

ESI-MS: 431 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.77 min (方法B)

【0240】

實例37：

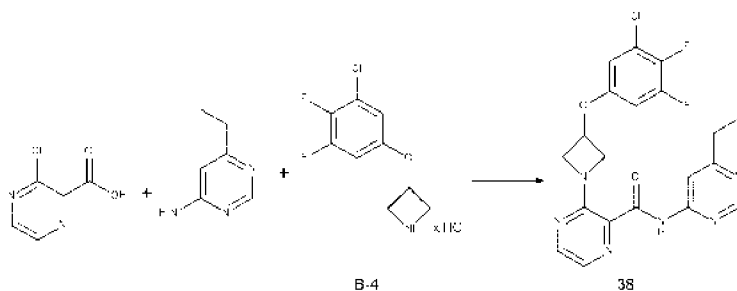


【0241】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、1-甲基咪唑(63.5 μL, 788.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(110.6 mg, 394.0 μmol)於NMP (0.7 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-胺基-6-乙基嘧啶(40.8 mg, 331.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌4 h。將中間物B-1 (73.4 mg, 331.0 μmol)及DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌18 h後，將該混合物冷卻至室溫。該反應混合物用乙腈稀釋並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例37。

ESI-MS: 413 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.74 min (方法B)

【0242】

實例38：



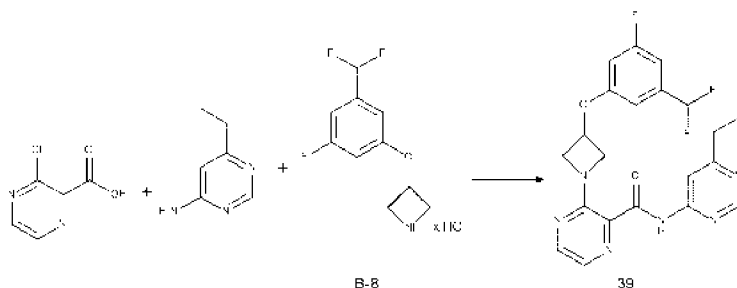
【0243】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、1-甲

基咪唑(63.5 μL , 788.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(110.6 mg, 394.0 μmol)於NMP (0.7 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-胺基-6-乙基嘧啶(40.8 mg, 331.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌4 h。將中間物B-4 (84.8 mg, 331.0 μmol)及DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌18 h後，將該混合物冷卻至室溫。該反應混合物用乙腈稀釋並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例38。

ESI-MS: 447/449 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.81 min (方法B)

【0244】

實例39：

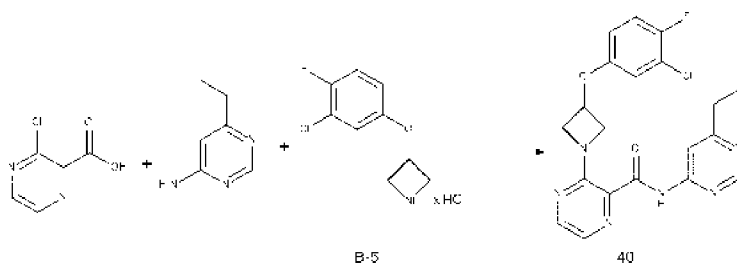


【0245】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、1-甲基咪唑(63.5 μL , 788.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(110.6 mg, 394.0 μmol)於NMP (0.7 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-胺基-6-乙基嘧啶(40.8 mg, 331.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌4 h。將中間物B-8 (84.0 mg, 331.0 μmol)及DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌18 h後，將該混合物冷卻至室溫。該反應混合物用乙腈稀釋並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例39。

ESI-MS: 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.75 min (方法B)

【0246】

實例40：

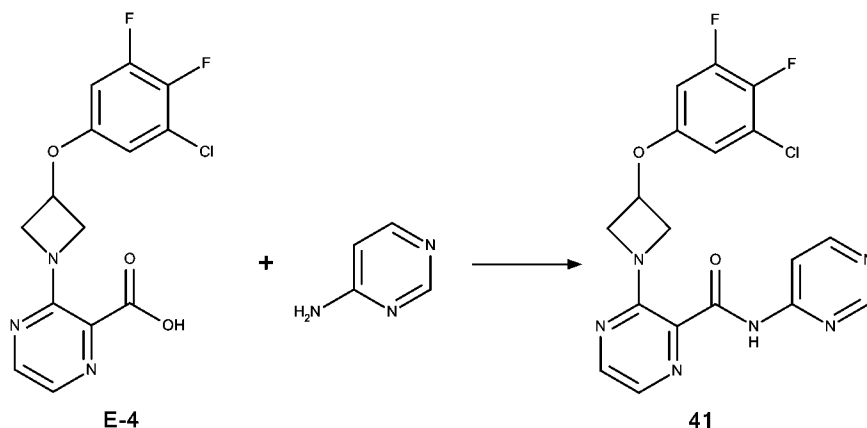


【0247】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、1-甲基咪唑(63.5 μL , 788.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(110.6 mg, 394.0 μmol)於NMP (0.7 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-胺基-6-乙基嘧啶(40.8 mg, 331.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌4 h。將中間物B-5 (78.8 mg, 331.0 μmol)及DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌18 h後，將該混合物冷卻至室溫。該反應混合物用乙腈稀釋並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例40。

ESI-MS: 429/431 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.78 min (方法B)

【0248】

實例41：



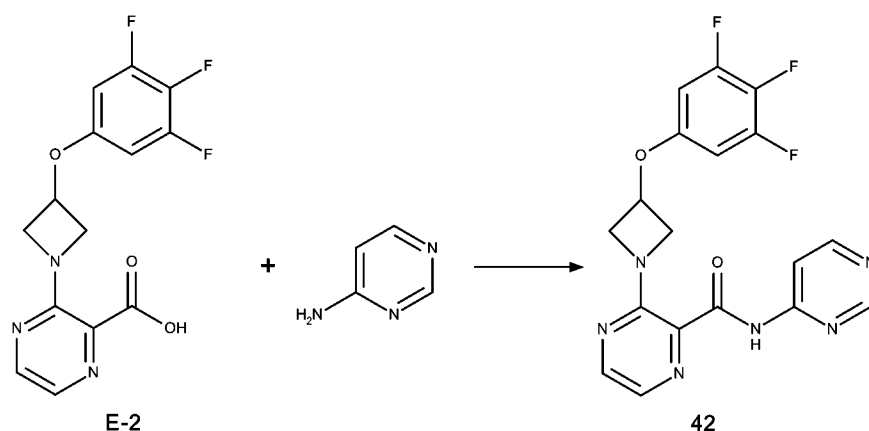
【0249】 在室溫下將中間物E-4 (50.0 mg, 146.0 μmol)、1-甲基咪唑(46.5 μL , 585.0 μmol)、氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(49.3 mg, 176.0 μmol)及4-胺基嘧啶(15.3 mg, 161.0 μmol)於DMA (2 mL)中之混合物攪拌3 h。添加水後，藉由過濾收集形成之沈澱。將沈澱溶解於

DCM中並通過相分離匣以移除殘餘水。在減壓下濃縮有機相，溶解於乙腈中並凍乾以產生粗產物。使該粗產物於乙腈/甲醇(1/1 v/v)及DMF之混合物中形成漿體，然後過濾。有機相經由製備型HPLC純化以提供實例41。

ESI-MS: 419/421 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 0.73 min (方法B)

【0250】

實例42：

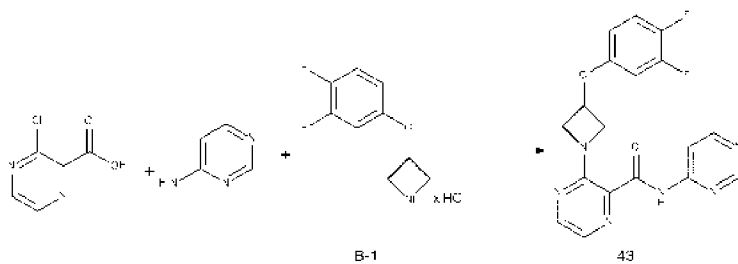


【0251】 在室溫下將中間物E-2 (50.0 mg, 154.0 μmol)、1-甲基咪唑(48.8 μL , 615.0 μmol)、氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(51.8 mg, 184.0 μmol)及4-氨基嘧啶(16.1 mg, 169.0 μmol)於DMA (2 mL)中之混合物攪拌3 h。添加水後，藉由過濾收集形成之沈澱。將沈澱溶解於DCM中並通過相分離匣以移除殘餘水。在減壓下濃縮有機相，溶解於乙腈中並凍乾以產生粗產物。該粗產物經由MPLC (矽膠，梯度DCM/甲醇 100 \rightarrow 95/5 v/v)純化。收集含有產物之溶離份並在減壓下濃縮。經由製備型HPLC再純化以提供實例42。

ESI-MS: 403 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 0.89 min (方法D)

【0252】

實例43：

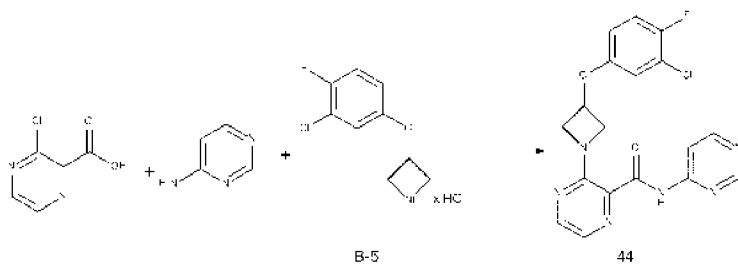


【0253】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、1-甲基咪唑(63.5 μL , 788.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(110.6 mg, 394.0 μmol)於NMP (0.7 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-氨基嘧啶(31.5 mg, 331.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌4 h。將中間物B-1 (73.4 mg, 331.0 μmol)及DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌18 h後，將該混合物冷卻至室溫。該反應混合物用乙腈稀釋並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例43。

ESI-MS: 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.65 min (方法B)

【0254】

實例44：



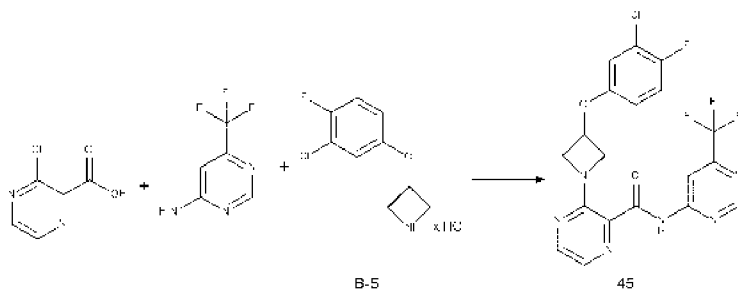
【0255】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、1-甲基咪唑(63.5 μL , 788.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(110.6 mg, 394.0 μmol)於NMP (0.7 mL)中之混合物攪拌5 min。添加4-氨基嘧啶(31.5 mg, 331.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌4 h。將中間物B-5 (78.8 mg, 331.0 μmol)及DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌18 h後，將該混合物冷卻至室溫。該反應混合

物用乙腈稀釋並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例44。

ESI-MS: 401/403 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.69 min (方法B)

【0256】

實例45：

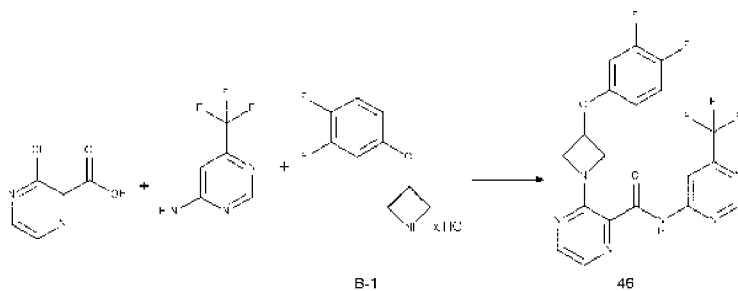


【0257】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、1-甲基咪唑(63.5 μL, 788.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎊六氟磷酸鹽(110.6 mg, 394.0 μmol)於NMP (0.7 mL)中之混合物攪拌5 min。添加5-三氟甲基-4-胺基嘧啶(54.0 mg, 331.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌4 h。將中間物B-5 (78.8 mg, 331.0 μmol)及DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌18 h後，將該混合物冷卻至室溫。該反應混合物用乙腈稀釋並藉由製備型HPLC直接純化以提供實例45。

ESI-MS: 469/471 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.84 min (方法B)

【0258】

實例46：



【0259】 在室溫下將3-氯吡啶-2-羧酸(50.0 mg, 315.0 μmol)、1-甲

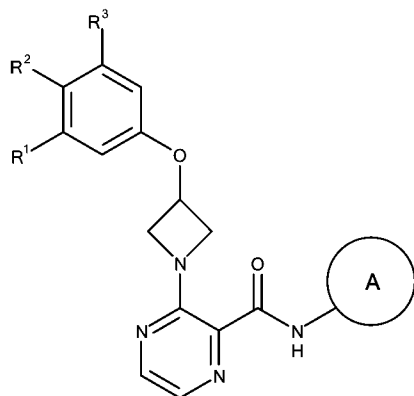
基咪唑(63.5 μL , 788.0 μmol)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎘六氟磷酸鹽(110.6 mg, 394.0 μmol)於NMP (0.7 mL)中之混合物攪拌5 min。添加5-三氟甲基-4-胺基嘧啶(54.0 mg, 331.0 μmol)並在室溫下將該混合物攪拌4 h。將中間物B-1 (73.4 mg, 331.0 μmol)及DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol)添加至該反應混合物。在100°C下攪拌18 h後，將該混合物冷卻至室溫。該反應混合物用乙腈稀釋並藉由製備型HPLC純化兩次以提供實例46。

ESI-MS: 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.79 min (方法B)

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

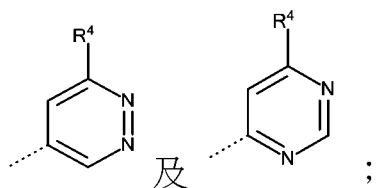
一種式(I)化合物，



(I)

其中

A係選自由以下組成之群之基團A^a：



R¹係選自由以下組成之群之基團R^{1a}：

H-及F-；

R²係選自由以下組成之群之基團R^{2a}：

H-及F-；

R³係選自由以下組成之群之基團R^{3a}：

鹵素、F₂HCO-、F₃CO-、F₂HC-及F₃C-；

R⁴係選自由以下組成之群之基團R^{4a}：

H-及C₁₋₃-烷基-，

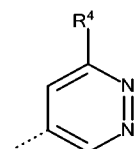
其中上文提及之C₁₋₃-烷基-基團可視需要經1至5個獨立地選自由氟

組成之群之取代基取代；
或其鹽。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中

A係選自由以下組成之群之基團A^b：



或其鹽。

【請求項3】

如請求項1至2中任一項之化合物，其中

R³係選自由以下組成之群之基團R^{3b}：

F-、Cl-及F₂HC-

或其鹽。

【請求項4】

如請求項1至2中任一項之化合物，其中

R³係選自由F-組成之群之基團R^{3c}，

或其鹽。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中

R⁴係選自由以下組成之群之基團R^{4b}：

H-、C₁₋₂-烷基-及F₃C-，

或其鹽。

【請求項6】

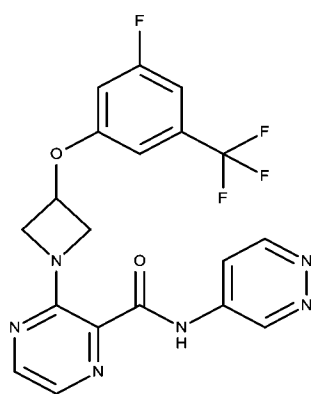
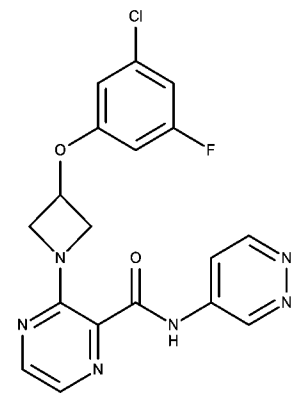
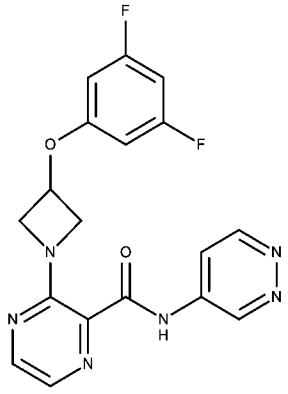
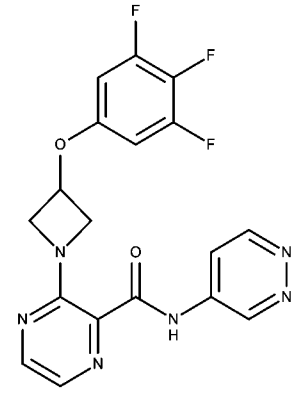
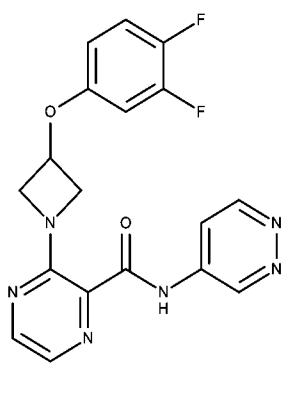
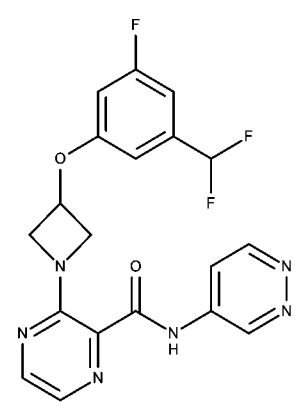
如請求項1至2中任一項之化合物，其中

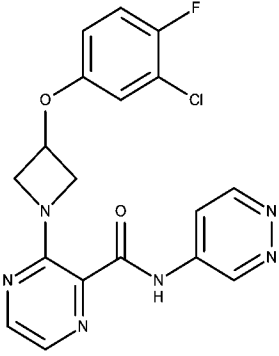
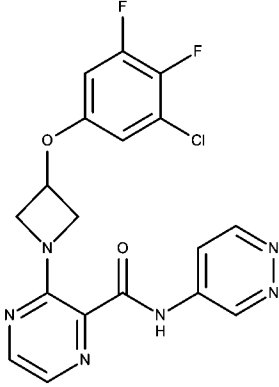
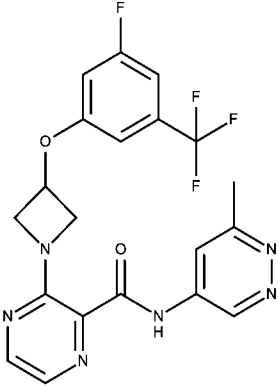
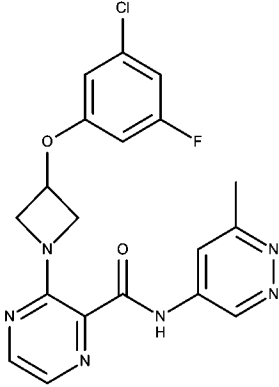
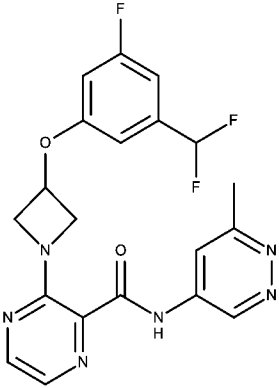
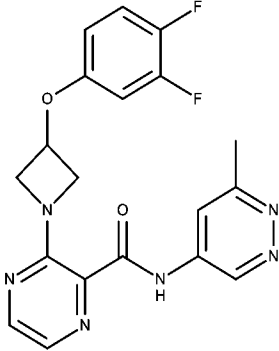
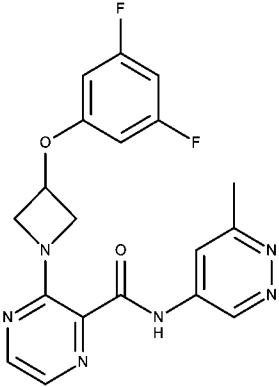
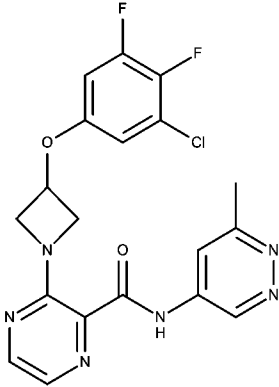
R^4 係選自由 C_{1-2} -烷基-組成之群之基團 R^{4c} ，

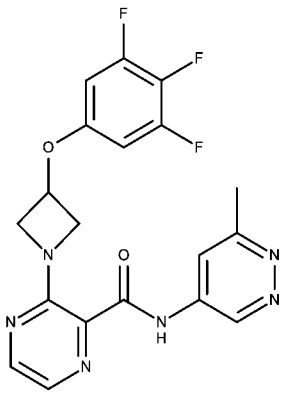
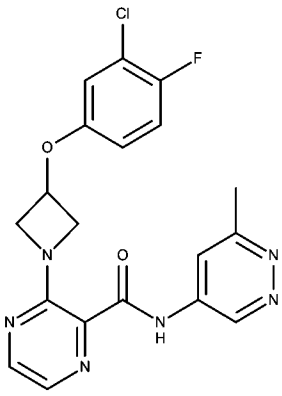
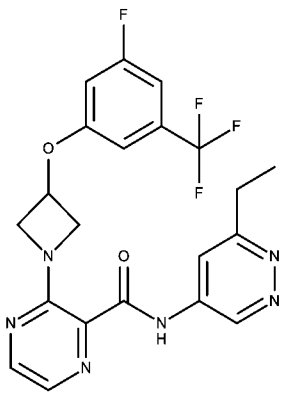
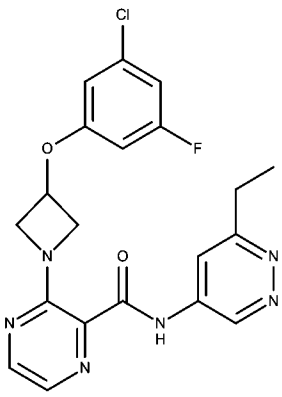
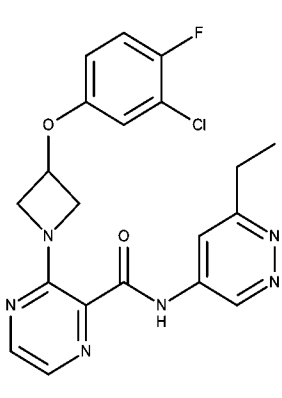
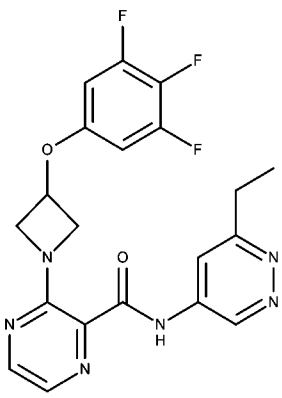
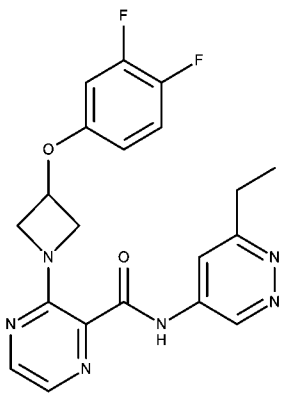
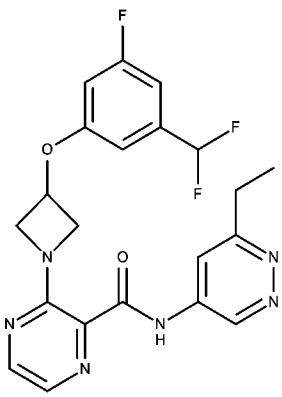
或其鹽。

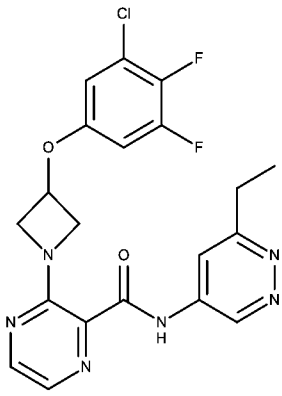
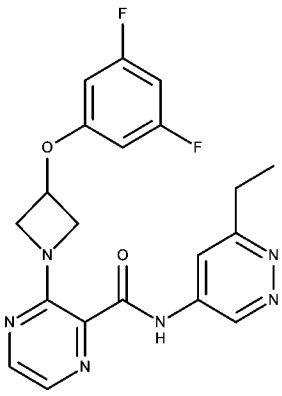
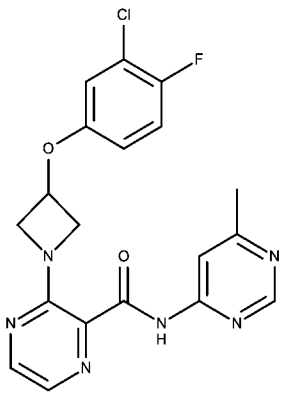
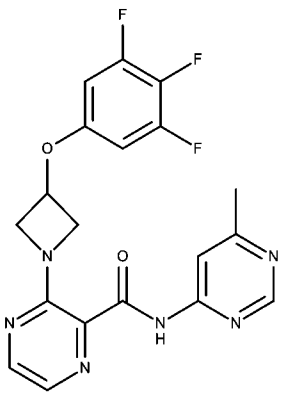
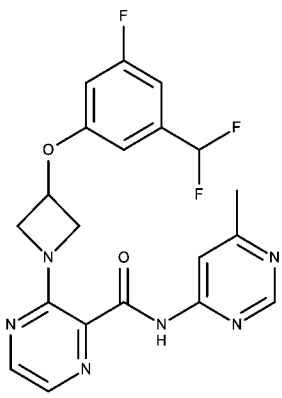
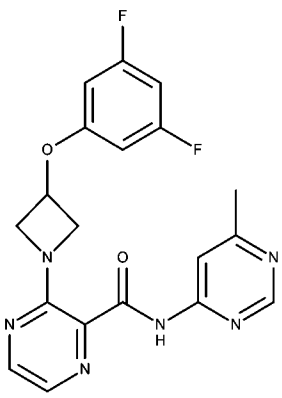
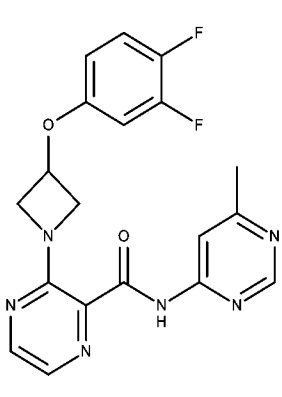
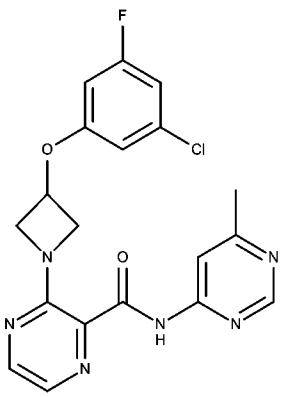
【請求項7】

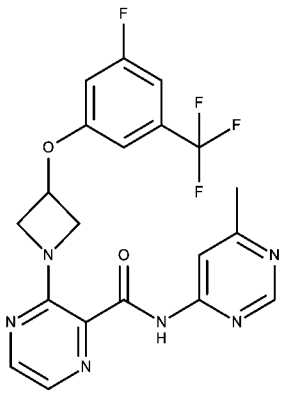
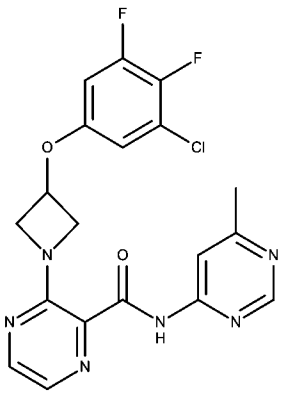
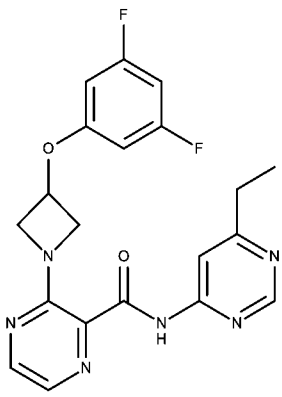
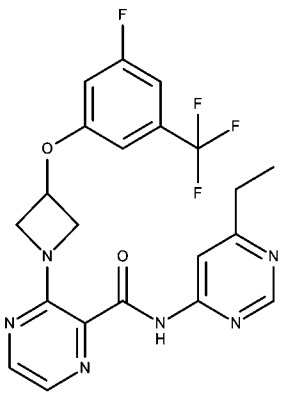
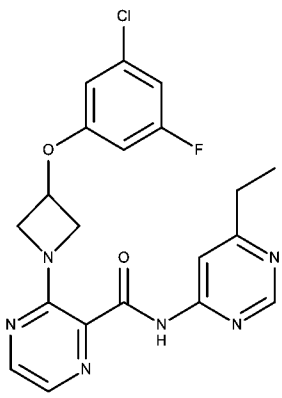
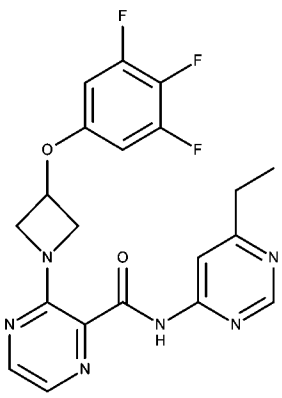
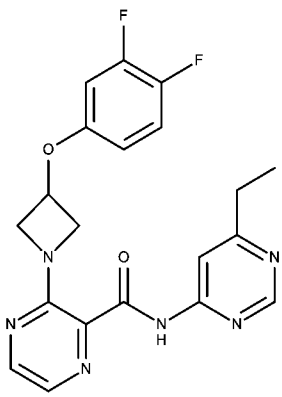
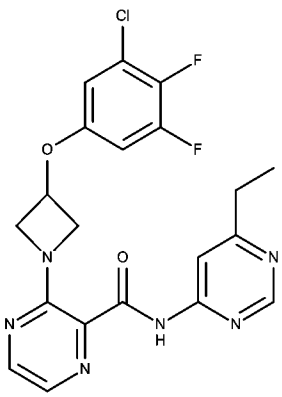
一種化合物，其選自由以下組成之群：

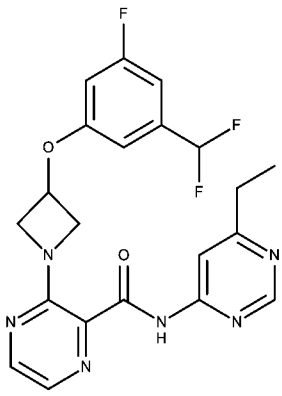
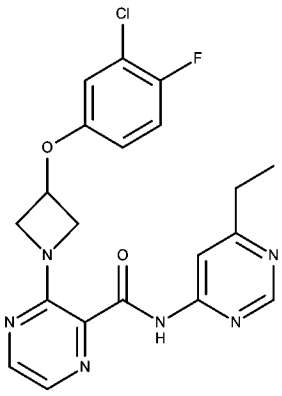
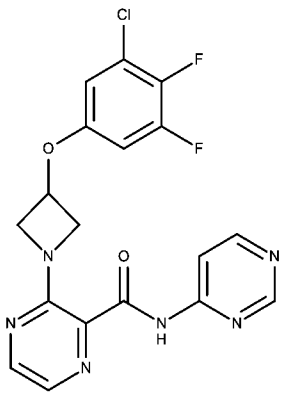
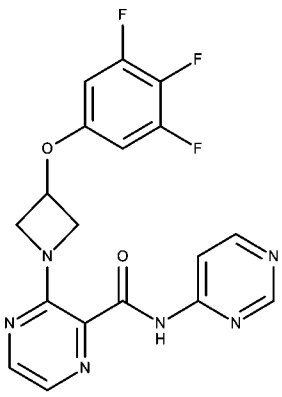
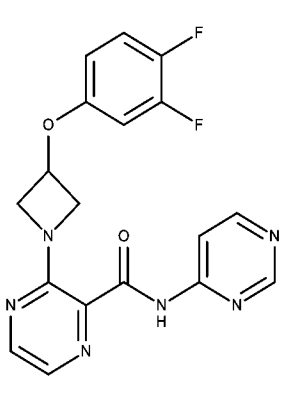
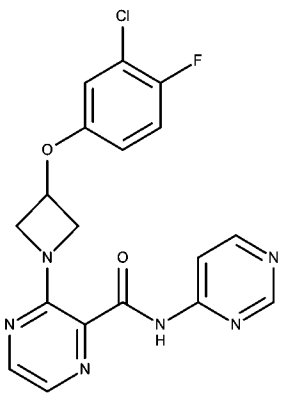
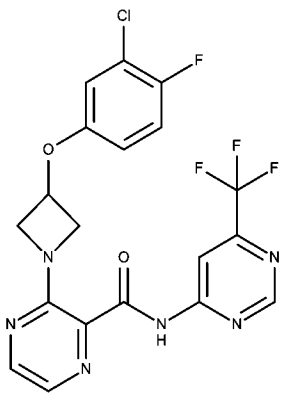
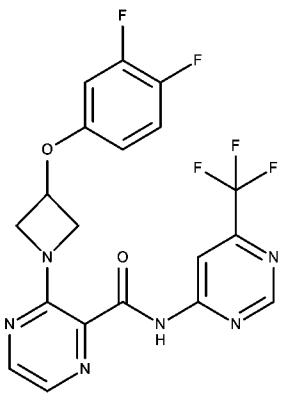
編號	結構	編號	結構
I		II	
III		IV	
V		VI	

VII		VIII	
IX		X	
XI		XII	
XIII		XIV	

XV		XVI	
XVII		XVIII	
XIX		XX	
XXI		XXII	

XXIII		XXIV	
XXV		XXVI	
XXVII		XXVIII	
XXIX		XXX	

XXXI		XXXII	
XXXIII		XXXIV	
XXXV		XXXVI	
XXXVII		XXXVIII	

XXXIX		XL	
XLI		XLII	
XLIII		XLIV	
XLV		XLVI	

或其鹽。

【請求項8】

如請求項1、2及7中任一項之化合物，或其鹽，其用作藥劑。

【請求項9】

一種如請求項1至7中任一項之化合物之醫藥上可接受之鹽。

【請求項10】

如請求項9之醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。

【請求項11】

一種醫藥組合物，其含有至少一種如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，連同一或多種醫藥上可接受之載劑一起。

【請求項12】

一種如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項11之醫藥組合物之用途，其用於製造用於預防或治療以下之藥劑：精神分裂症；與精神分裂症、情感性精神分裂症、類精神分裂症及分裂病性疾患、難治性精神分裂症、輕度精神病症候群及泛自閉症譜系障礙相關聯之正性症狀；與精神分裂症相關聯之正性症狀之增強治療、抗精神病藥物之增強；與精神分裂症、情感性精神分裂症、類精神分裂症及分裂病性疾患、難治性精神分裂症、輕度精神病症候群及泛自閉症譜系障礙相關聯之負性症狀；與精神分裂症、情感性精神分裂症、類精神分裂症及分裂病性疾患、難治性精神分裂症、輕度精神病症候群及泛自閉症譜系障礙相關聯之認知障礙(CIAS)；難治性精神分裂症；情感性精神分裂症疾患；類精神分裂症；分裂病性疾患；藥物誘導性精神病；躁鬱症；輕度精神病症候群及與阿茲海默症(Alzheimer's Disease)相關聯之神經精神症狀；帕金森氏症；血管型失智症，及額顳葉癡呆；自閉症譜系障礙(ASD)；由D2受體

促效劑誘導之衝動控制障礙；由D2受體促效劑誘導之賭博障礙、妥瑞氏症(Tourette's syndrome)；與阿茲海默症、帕金森氏症、血管型失智症及額顳葉癡呆相關聯之認知缺陷；抑鬱；注意缺陷多動障礙；嚴重抑鬱症；藥物成癮；焦慮；躁鬱症中之躁狂症；急性躁狂症；精神激動；去依戀；及與額葉功能低下(例如，與藥物濫用相關聯之額葉功能低下)相關聯之症狀及/或過動性症狀之治療。