

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96127870

C07D 471/02 (2006.01)

※ 申請日期： 96.7.31

※IPC 分類：

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

具有抗血栓阻塞活性之亞胺基咪唑并吡啶衍生物

IMINOIMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES HAVING

ANTITHROMBOTIC ACTIVITY

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

賽諾菲阿凡提斯公司

SANOFI-AVENTIS

指定 為應受送達人

代表人：(中文/英文)(簽章)

桑瑞德/THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法國大道 174 號

174, AVENUE DE FRANCE, F-75013 PARIS, FRANCE

國籍：(中文/英文)

法國/FRANCE

三、發明人：(共 3 人)

姓名：(中文/英文)

1. 海內爾/HEINELT, UWE

2. 霍亞明/HOFMEISTER, ARMIN

3. 蔡約格/CZECH, JOERG

國籍：(中文/英文)

1.-3.均為德國/GERMANY

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國；西元 2006 年 8 月 2 日；10 2006 036 023.0

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

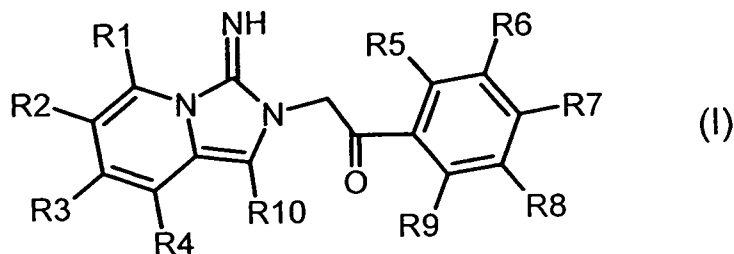
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

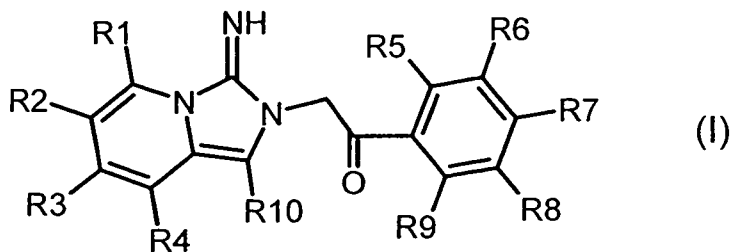
本發明關於具有抗血栓阻塞活性之具式I之化合物。



，特別是用於抑制蛋白酶-活化的受體 1(PAR1)：也關於製備彼等之方法以及以彼等作為醫藥品之用途。

六、英文發明摘要：

The invention relates to compounds of the formula I



having antithrombotic activity, which in particular inhibit the protease-activated receptor 1 (PAR1), processes for their preparation and use thereof as medicaments.

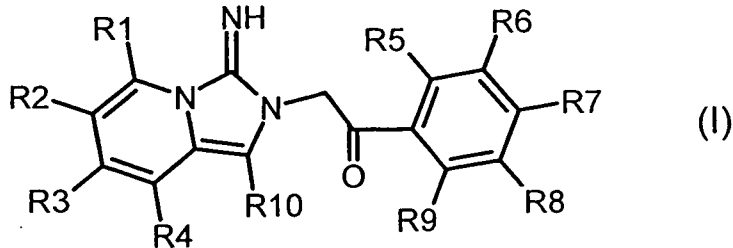
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於具有抗血栓阻塞活性之具式 I 之化合物，其特別是用於抑制蛋白酶-活化的受體 1(PAR1)，也關於製備彼等之方法以及以彼等作為醫藥品之用途。

【先前技術】

蛋白酶-活化的受體 1(PAR1)係屬於 G 蛋白質-偶合的受體類(GPCR)之一種凝血酶(thrombin)受體，有關 PAR1 之基因係位於染色體 5q13，組成自兩個表現序列(exons)並包含約 27 kb 的地帶，PAR1 被表現於，尤其是，內皮細胞(endothelial cells)、平滑肌細胞(smooth muscle cells)、纖維母細胞(fibroblasts)、神經元(neurons)及人類血小板(human blood platelets)，在人類血小板，PAR1 係參與引發血小板凝集的一種訊號傳送(signal transmission)的重要受體，PARs 的活化藉由 PARs 的 N 端之一部分的蛋白與斷裂而發生，其間曝露出一種新的 N-端序列，其再活化受體(Pharmacol Rev 54:203-217, 2002)。

血液凝結主要係供哺乳動物存活之一種控制血液流動之過程，血管受傷後，開始發生凝血及接著的傷口癒合後之血塊再溶解的過程，且可被區分成四個階段：

1. 血管收縮期：藉此可減少在受傷地帶之血液損失。
2. 血小板受凝血酶之活化期，血小板聚集在血管壁受傷處並形成一種鬆散的血小板凝塊，蛋白質纖維蛋白原主要

地負責對於血小板聚集之刺激，血小板也結合至受傷血管壁曝露出的膠原。

3. 原為鬆散的血小板凝集體藉由纖維蛋白(fibrin)被交聯，如果血栓僅包含血小板和纖維蛋白，它是一種白色血栓，如果另有紅色血球存在，它為一種紅色血栓。
4. 傷口癒合後，血栓藉由蛋白質纖維蛋白溶酶(plasmin)的作用被溶解。

纖維蛋白(fibrin)凝塊之形成由兩種交互的路徑導致，即，內在途徑(intrinsic pathway)及外在途徑(extrinsic pathway)，這些途徑由不同的機制引發，但在較後期，它們趨向於產生凝血級聯(clotting cascade)之共同延伸，未有傷口而在血管壁的底部形成不正常紅血栓或血凝塊係內在途徑之結果，用於反應組織受傷或一種傷害之纖維蛋白凝塊之形成係外在途徑之結果，兩種途徑含有相對大量的被公認為凝血因子之蛋白質。

內在的途徑迫使凝血因子 VIII、IX、X、XI 及 XII 以及前激肽釋放酶(prekallikrein)、高分子量的激肽原(kininogen)、鈣離子及磷脂質自血小板放出，這些蛋白質各自導致因子 X 之活化：當前激肽釋放酶(prekallikrein)、高分子量的激肽原(kininogen)因子 XI 及 XII 結合至帶負電荷的表面時，內在的途徑被引發，此刻被標示為接觸期，曝露至血管壁膠原為接觸期主要的刺激源，接觸期進展的結果係轉變前激肽釋放酶(prekallikrein)成血管舒緩素(kallikrein)，其回過頭來活化因子 XII，因子 XIIa 進一步水解前激肽釋放酶

(prekallikrein)成血管舒緩素(kallikrein)，結果就是這樣的活化作用，隨增加的因子 XII 的活化作用，出現因子 XI 之活化作用，其導致釋出緩激肽(Bradykinin)，一種血管擴張劑(vasodilator)：於是血管收縮的初期階段結尾發生，緩激肽(Bradykinin)來自高分子量的激肽原(kininogen)，在 Ca^{2+} 離子存在下，因子 XIa 活化因子 IX，因子 IX 係一種前驅酵素(proenzyme)，其含有維生素 K-依賴的、 γ -羧基谷胺酸(GLA)基，在 Ca^{2+} 離子結合至這些 GLA 基後，絲胺酸蛋白酶活性變成更為明顯，血液凝結級聯(因子 II、VII、IX 及 X)的許多絲胺酸蛋白酶含有這樣的維生素 K-依賴的 GLA 基，因子 IXa 斷開因子 X 並導致活化因子 Xa，因子 IXa 形成之首要條件為，在被活化的血小板表面，由 Ca^{2+} 離子及因子 VIIIa、IXa 及 X 形成一種激酶(kinase)複合物，被活化的血小板之反應之一為沿著表面之磷脂醯基絲胺酸及磷脂醯基肌醇之表現，曝露這些磷脂質類使得僅有可能形成激酶複合物，在此過程中，因子 VIII 具有為因子 IXa 及 X 的受體之功能，因子 VIII 因此在凝血級聯中係一種輔因子，以形成因子 VIIIa(真正的受體)使因子 VIII 活化，僅需要微量的凝血酶，隨著增加凝血酶的濃度，因子 VIII 最後再被凝血酶斷裂及失活，凝血酶的此種對因子 VIII 之雙重的活性導致激酶複合物形成之自我-限制並牽制血凝結。

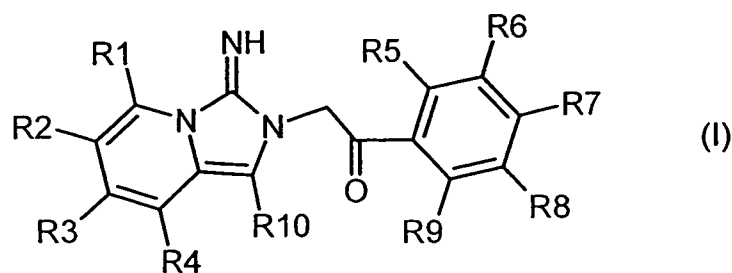
人類血小板藉由凝血酶的活化中，PAR1 及 PAR4 扮演一種中心角色：在血小板中之這些受體類之活化導致形體的驟變、ADP 的釋放及血小板的聚集(Nature 413:26-27, 2001)。

PAR1 的抑制劑類被描述於，例如，歐洲專利申請案 (European patent applications) EP1391451 或 EP1391452、美國專利申請 (American patent applications) US 6,063,847 及 US 2004/0152736 以及國際申請 (International application) WO 03/089428。

【發明內容】

根據本發明之式 I 的化合物適於提供預防及治療的用途，用於患有下述疾病之人類：血栓 (thromboses)、插塞 (embolisms)、高凝血狀態 (hypercoagulability) 或纖維化的改變 (fibrotic changes)，這類疾病之實例為，深層靜脈血栓、肺插塞、腦梗塞、心肌梗塞、高血壓、炎性疾病、風濕病、哮喘、腎小球性腎炎或者骨質疏鬆症；根據本發明之式 I 的化合物可被應用或二次地預防及適於供急性的及長期的療法兩者。

本發明於是係關於具式 I 之化合物



及/或式 I 化合物之所有的立體異構物或互變異構物及/或這些型式以任意比例混合成的混合物、及/或式 I 化合物之生理上可容許之鹽，其中

R1、R2、R3 及 R4 為相同或相異，且彼此獨立地為

- 1) $-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的 $-(C_6-C_{14})$ -芳基、 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、Het、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲氧基之取代基取代，
- 2) $-O-(C_1-C_8)$ -烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的 $-(C_6-C_{14})$ -芳基、 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、Het、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲氧基之取代基取代，其中 $-(C_6-C_{14})$ -芳基及 Het 為無取代的或經單-、二-或三個的 R15 取代，
- 3) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $C(O)-R_{11}$ ，其中 R11 為
 - 3)1) 氫原子，
 - 3)2) $-(C_1-C_6)$ -烷基，
 - 3)3) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $-(C_6-C_{14})$ -芳基，
 - 3)4) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-Het 或
 - 3)5) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $-(C_3-C_6)$ -環烷基，
- 4) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $C(O)-O-R_{11}$ ，其中 R11 之定義如前，
- 5) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $N(R_{12})-R_{13}$ 、其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為
 - 5)1) 氫原子，
 - 5)2) $-(C_1-C_6)$ -烷基，
 - 5)3) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
 - 5)4) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $-(C_6-C_{14})$ -芳基，

5)5) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-Het 或

5)6) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_3-C_6) -環烷基，

6) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-C(O)-N(R12)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，

7) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-N(R12)-C(O)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，

8) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，

9) $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基，

10) $-SO_2-CH_3$ ，

11) $-SO_2-CF_3$ ，

12) $-NO_2$ ，

13) $-CN$ ，

14) $-OH$ ，

15) $=O$ ，

16) 氫原子或

17) 鹵素，

R10 及 R15 為相同或相異且彼此獨立地為

1) 氫原子，

2) $-(C_1-C_4)$ -烷基，

3) $-O-(C_1-C_4)$ -烷基，

4) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，

5) $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基，

6) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-N(R16) (R17)，其中 R16 及 R17 彼此獨立地為氫原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基，

- 7) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_6-C_{14}) -芳基，
- 8) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_3-C_6) -環烷基，
- 9) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-Het，
- 10) -OH，
- 11) =O，
- 12) $-NO_2$ ，
- 13) -CN，
- 14) 鹵素，
- 15) $-SO_2-(C_1-C_4)$ -烷基或
- 16) $-SO_2-(C_1-C_3)$ -氟烷基，

R5、R6、R7、R8 及 R9 為相同或相異且彼此獨立地為

- 1) 氫原子，
- 2) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_6-C_{14}) -芳基，其中芳基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的- (C_1-C_4) -烷基、- (C_6-C_{14}) -芳基、Het、- (C_3-C_6) -環烷基、鹵素、 $-NH_2$ 、-OH 或甲氧基之取代基取代，
- 3) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_3-C_6) -環烷基，
- 4) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-Het，其中 Het 彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的- (C_1-C_4) -烷基、- (C_6-C_{14}) -芳基、Het、- (C_3-C_6) -環烷基、 $-C(O)-O-R_{16}$ 、其中 R16 及 R17 為被定義如前之 $C(O)-N(R_{16})(R_{17})$ 、鹵素、 $-NH_2$ 、-OH 或甲氧基之取代基取代，
- 5) $-SF_5$ ，
- 6) $-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的或

經單-、二-或三個的鹵素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基之
取代基取代，

- 7) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的
或經單-、二-或三個的 $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -芳基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -環
5 烷基、Het、鹵素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基之取代基
取代，
- 8) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亞烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}$ ，其中 R_{11} 被定義如前，
- 9) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亞烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$ ，其中 R_{11} 被定義如
前，
- 10) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亞烷基- $\text{N}(\text{R}_{12})-\text{R}_{13}$ ，其中 R_{12} 及 R_{13} 為
10 相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，
- 11) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亞烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{12})-\text{R}_{13}$ ，其中 R_{12} 及
 R_{13} 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，
- 12) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亞烷基- $\text{N}(\text{R}_{12})-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{13}$ ，其中 R_{12} 及
15 R_{13} 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，
- 13) $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -氟烷基，
- 14) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -氟烷基，
- 15) $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ ，
- 16) $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ ，
- 20 17) $-\text{NO}_2$ ，
- 18) $-\text{CN}$ ，
- 19) $-\text{OH}$ 或
- 20) 鹵素，或

R_5 及 R_6 、 R_6 及 R_7 、 R_7 及 R_8 或 R_8 及 R_9 ，一起與彼等結

合之環原子，形成一種 4-至 8-成員的雜環，其一起與被此雜環稠合的苯基環，形成一種雙環系統，其中的雜環部位彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_6-C_{14})$ -芳基、 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲氧基之取代基取代。

- 2) 本發明尚關於式 I 的化合物及/或式 I 的化合物之所有的立體異構物或互變異構物及/或這些型式以任意比例組成的混合物及/或式 I 的化合物之生理上可容許之鹽，其中

R1、R2、R3 及 R4 為相同或相異且彼此獨立地為

- 1) $-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、甲氧基、 $-(C_6-C_{14})$ -芳基、或 Het 之取代基取代，其中芳基為挑選自包括苯基、萘基、蒽基 (anthryl) 及芴基 (fluorenyl) 之基，且其中芳基為無取代的或經單-、二-或三個的 R15 取代，其中 Het 為挑選自包括下述基：吡啶基 (acridinyl)、氮呋基 (azepinyl)、氮雜環丁烷基 (azetidiny)、氮丙啶基 (aziridinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并硫苯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋波啉基 (carbolinyl)、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹噁啉基、喹吡啶基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氫喹啉基、二苯并呋喃基、

二苯并硫苯基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃基、二
 氫呋喃基、二噁茂基、二氧戊烷基、2H,6H-1,5,2-
 二噻吡基、呋喃基、1,2,5-氧雜二唑基(furazanyl)、
 咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、吡啶
 5 基、吡啶基、3H-吡啶基、異苯并呋
 喃基、異色滿基、異吡唑基、異吡啶基、異吡
 嗪基、異噻啉基、異噻唑啉基、2-異噻唑啉基、異噻
 唑基、異噁唑基、異噁唑啉基、2-異噁唑啉基、嗎
 10 啉基、萘啉基(naphthyridinyl)、八氫異噻啉基、1,2,3-
 噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-
 噁二唑基、噁唑啉基、噁唑基、噁噻烷基
 (oxothiotanyl)、嘧啶基、菲啉基(phenanthridinyl)、
 菲蔥羅啉基(phenanthrolinyl)、吩吡基(phenazinyl)、
 吩噻吡基(phenothiazinyl)、菲噁噻基
 15 (phenoxathiinyl)、菲噁吡基(phenoxazinyl)、酞吡基
 (phthalazinyl)、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、蝶啶基、
 嘧啶基、吡喃基、吡嗪基、吡唑啉基、吡唑基、
 噻吡基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、
 吡啶并噻唑基、吡啶并硫苯基、吡啶基、嘧啶基、
 20 吡咯啉基、吡咯基、2H-吡咯基、吡咯基、四氫
 呋喃基、四氫異噻啉基、四氫噻啉基、四氫吡啶基、
 6H-1,2,5-噻二吡基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑
 基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、硫雜蔥基
 (thianthrenyl)、噻唑啉基、噻唑基、噻

吩基、噻吩并咪唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并吡咯基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并硫苯基、硫嗎啉基、三吡基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及二苯并吡喃基 (xanthenyl) 且其中 Het 為無取代的或經單-、二-或三個的 R15 取代，

- 2) $-O-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的 $-(C_6-C_{14})$ -芳基、 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、Het、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲氧基之取代基取代，其中 Het 及芳基被定義如前，
- 3) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $C(O)-R_{11}$ ，其中 R11 是
 - 3)1) 氫原子，
 - 3)2) $-(C_1-C_6)$ -烷基，
 - 3)3) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $-(C_6-C_{14})$ -芳基，其中芳基被定義如前，
 - 3)4) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-Het，其中 Het 被定義如前，或
 - 3)5) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $-(C_3-C_6)$ -環烷基，
- 4) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $C(O)-O-R_{11}$ ，其中 R11 被定義如前，
- 5) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $N(R_{12})-R_{13}$ ，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為
 - 5)1) 氫原子，
 - 5)2) $-(C_1-C_6)$ -烷基，

- 5)3) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 5)4) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_6-C_{14}) -芳基，其中芳基被定義如前，
- 5)5) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-Het，其中 Het 被定義如前，
或
- 5)6) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_3-C_6) -環烷基，
- 6) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-C(O)-N(R12)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，
- 7) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-N(R12)-C(O)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，
- 8) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 9) $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 10) $-SO_2-CH_3$ ，
- 11) $-SO_2-CF_3$ ，
- 12) $-NO_2$ ，
- 13) $-CN$ ，
- 14) $-OH$ ，
- 15) $=O$ ，
- 16) 氫原子或
- 17) 鹵素，

R10 及 R15 為相同或相異且彼此獨立地為

- 1) 氫原子，
- 2) $-(C_1-C_4)$ -烷基，
- 3) $-O-(C_1-C_4)$ -烷基，

- 4) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 5) $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 6) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $N(R_{16}) (R_{17})$ ，其中 R_{16} 及 R_{17} 彼此獨立地為氫原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基，
- 7) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_6-C_{14}) -芳基，其中芳基被定義如前，
- 8) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_3-C_6) -環烷基，
- 9) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-Het，其中 Het 被定義如前，
- 10) $-OH$ ，
- 11) $=O$ ，
- 12) $-NO_2$ ，
- 13) $-CN$ ，
- 14) 鹵素，
- 15) $-SO_2-(C_1-C_4)$ -烷基或
- 16) $-SO_2-(C_1-C_3)$ -氟烷基，

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 為相同或相異且彼此獨立地為

- 1) 氫原子，
- 2) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_6-C_{14}) -芳基，其中芳基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_6-C_{14})$ -芳基、Het、 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲氧基之取代基取代，其中芳基及 Het 被定義如前，
- 3) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_3-C_6) -環烷基，
- 4) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-Het，其中 Het 彼此獨立地為無取

代的或經單-、二-或三個的-(C₁-C₄)-烷基、-(C₆-C₁₄)-芳基、Het、-(C₃-C₆)-環烷基、-C(O)-O-R16、其中 R16 及 R17 為如前面被定義之 -C(O)-N(R16) (R17)、鹵素、-NH₂、-OH 或甲氧基的取代基取代，其中芳基及 Het 被定義如前，

- 5) -SF₅，
- 6) -(C₁-C₆)-烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的鹵素、-NH₂、-OH 或甲氧基之取代基取代，
- 7) -O-(C₁-C₈)-烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的-(C₆-C₁₄)-芳基、-(C₃-C₆)-環烷基、Het、鹵素、-NH₂、-OH 或甲氧基之取代基取代，其中芳基及 Het 被定義如前，
- 8) -(C₀-C₄)-亞烷基-C(O)-R11，其中 R11 被定義如前，
- 9) -(C₀-C₄)-亞烷基-C(O)-O-R11，其中 R11 被定義如前，
- 10) -(C₀-C₄)-亞烷基-N(R12)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，，
- 11) -(C₀-C₄)-亞烷基-C(O)-N(R12)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，
- 12) -(C₀-C₄)-亞烷基-N(R12)-C(O)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，
- 13) -(C₁-C₃)-氟烷基，
- 14) -O-(C₁-C₃)-氟烷基，

15) $-\text{SO}_2\text{-CH}_3$,

16) $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$,

17) $-\text{NO}_2$,

18) $-\text{CN}$,

19) $-\text{OH}$ 或

20) 鹵素 , 或

R5 及 R6、R6 及 R7、R7 及 R8 或 R8 及 R9，一起與彼等結合之環原子，形成一種 4-至 8-成員的雜環，其一起與彼此雜環稠合的苯基環，形成一種挑選自包括下述之雙環系統：苯并咪唑、苯并異噻唑、苯并異噁唑、苯并[1,3]二噁茂、苯并呋喃、苯并噻唑、苯并異噁唑、苯并硫呋喃、苯并噻吩、苯并[1,3]噁噻烷、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并三唑、喹唑啉、喹唑酮、喹啉、4H-喹啉吡、喹噁啉、色滿、色烯、噌啉、2,3-二氫苯并[1,4]二噁吡、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-二氫-異苯并呋喃、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡、2,3-二氫苯并噁唑、2,3-二氫苯并噻唑、2,3-二氫苯并[c]噻吩、2,3-二氫-苯并[b]噻吩、吲唑、吲哚、吲哚啉、異苯并呋喃、異喹啉、異色滿、異吲唑、異吲哚、異吲哚啉、7-氧雜雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯、酞吡、2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡、6,7,8,9-四氫-5-氧雜-9-氮雜苯并環庚烯、3,4,5,6-四氫-2H-苯并[b][1,4]噁唑吡(oxazozine)、四氫喹啉、1,2,3,4-四氫喹噁啉或四氫異喹啉，其中雜環部分彼此獨立地為無取代的或經單、二-或三個的 $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、 $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -芳基、 $-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -

環烷基、鹵素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基之取代基取代。

- 3) 本發明尚關於式 I 的化合物及/或式 I 的化合物之所有的立體異構物或互變異構物及/或這些型式以任意比例組成的混合物，及/或式 I 的化合物之生理上可容許之鹽，其中

R1、R2、R3 及 R4 為相同或相異且彼此獨立地為

- 1) 氫原子，
- 2) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基，
- 3) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基，
- 4) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亞烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{12})-\text{R}_{13}$ ，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為氫原子或 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基，
- 5) $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -氟烷基，
- 6) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亞烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基或
- 7) $=\text{O}$ ，
- 8) 鹵素，

R10 為

- 1) 氫原子，
- 2) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基，
- 3) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亞烷基- (C_3-C_6) -環烷基或
- 4) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亞烷基苯基，

R5、R6、R7、R8 及 R9 為相同或相異且彼此獨立地為

- 1) 氫原子，
- 2) $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -氟烷基，

- 3) 鹵素，
- 4) $-O-(C_1-C_4)$ -烷基，
- 5) $-OH$ ，
- 6) $-(C_1-C_4)$ -烷基，
- 7) $-SF_5$ ，
- 8) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $NH-C(O)-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 9) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $N(R_{12})-R_{13}$ ，其中 R_{12} 及 R_{13} 為相同或相異且彼此獨立地為氫原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基，或
- 10) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- Het ，其中 Het 為挑選自包括嗎啉基或吡咯啉基之基且彼此獨立地為無取代的或經單-或二個的 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $=O$ 或 $-NH_2$ 之取代基取代，或

R_5 及 R_6 、 R_6 及 R_7 、 R_7 及 R_8 或 R_8 及 R_9 ，一起與彼等結合之環原子，形成一種 4-至 8-成員的雜環，其一起與彼此雜環稠合的苯基環，形成一種挑選自包括下述之雙環系統：2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡、苯并[1,3]二噁茂烷、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡、2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋、四氫喹啉、四氫異喹啉、1,2,3,4-四氫喹噁啉或 6,7,8,9-四氫-5-氧雜-9-氮雜苯并環庚烯，其中雜環的部分為無取代的或經單-或二個的 $-(C_1-C_4)$ -烷基或鹵素之取代基取代。

本發明尚包括選自下述之式 I 的化合物：

1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]

吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽，

2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(3-五氟硫烷基苯基)乙酮，為三氟乙酸鹽，

2-(1-環丙基-3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)乙酮，為三氟乙酸鹽，

1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-1-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽，

1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽，

1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽，

1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-7-三氟甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽，

1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-7-三氟甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為氫溴酸鹽，

2-[2-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-氧代乙基]-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲酯，為三氟乙酸鹽，

2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙基]-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲酯，為三氟乙酸鹽，

1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽，

1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-(3-亞胺基-8-

- 甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽，
- 1-(3-二甲基胺基-5-五氟硫烷基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽，
- 2-[2-(8-第三-丁基-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基)-2-氧代乙基]-7-乙氧基-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，為三氟乙酸鹽，
- 2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙基]-7-氯-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，為三氟乙酸鹽，
- 2,2,2-三氟-N-{3-[2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙醯基]-5-五氟硫烷基苯基}乙醯胺，為三氟乙酸鹽，
- 1-(3-溴-4-甲氧基-5-三氟甲基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酮，為三氟乙酸鹽，
- 2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(4-甲氧基-3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基苯基)乙酮，為三氟乙酸鹽，
- 6-乙氧基-3-亞胺基-2-[2-(3-甲基胺基-5-五氟硫烷基苯基)-2-氧代乙基]-2,3-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-酮，為三氟乙酸鹽，
- 2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙基]-6-乙氧基-3-亞胺基-2,3-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-酮，為三氟乙酸鹽，
- 2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙基]-7-乙氧基-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，為三氟乙酸鹽，或

2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙基]-3-亞胺基-5-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-7-羧酸乙酯，為三氟乙酸鹽。

5 所謂的"(C₁-C₄)-烷基"或"(C₁-C₆)-烷基"係指烴基，其碳鏈為直鏈或支鏈且含有 1 至 4 個或 1 至 6 個碳原子者，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、2,3-二甲基丁基或新己基。

10 所謂的"-(C₀-C₄)-亞烷基"係指其為直鏈的或支鏈的烴基，且含有 1 至 4 個碳原子者，例如，亞甲基、亞乙基、1-甲基亞甲基、亞丙基、1-甲基亞乙基、亞丁基、1-丙基亞甲基、1-乙基-1-甲基亞甲基、1,2-二甲基亞乙基、1,1-二甲基亞甲基、1-乙基亞乙基、1-甲基亞丙基、2-甲基亞丙基，"-C₀-亞烷基"係一種共價鍵。

15 所謂的"-O-(C₁-C₈)-烷基"係指一種烷氧基，其碳鏈為直鏈或支鏈，且含有 1 至 8 個碳原子，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基或第三-丁氧基。

20 所謂的"(C₃-C₆)-環烷基"係指一種基，例如，衍生自 3-至 6-成員的單環(例如，環丙烷、環丁烷、環戊烷或環己烷)者。

所謂的"-(C₆-C₁₄)-芳基"係指含有 6 至 14 個碳原子於環中之芳族碳基，-(C₆-C₁₄)-芳基的實例為，例如，苯基、萘基，例如，1-萘基、2-萘基、蒽基(anthryl)或芴基(fluorenyl)，萘基及特別是苯基，為較佳的芳基。

所謂的"Het"係指具有 4 至 15 個碳原子之環系，其為以
 1、2 或 3 個環系彼此結合而成且其各自視環的大小，含有
 1、2、3 或 4 個相同或相異的、挑選自包括氧、氮或硫之雜
 5 原子，這些環系的實例為下述基：吡啶基(acridinyl)、氮呋
 基(azepinyl)、氮雜環丁烷基(azetidiny)、氮丙啶基
 (aziridinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯
 并硫苯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并
 異噁唑基、苯并異噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基(carbazolyl)、
 呋波啉基(carbolinyl)、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、
 10 喹噁啉基、喹啉啶基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氫喹
 啉基、二苯并呋喃基、二苯并硫苯基、二氫呋喃并[2,3-b]
 四氫呋喃基、二氫呋喃基、二噁茂基、二氧戊烷基、
 2H,6H-1,5,2-二噻吩基、呋喃基、1,2,5-氧雜二唑基
 (furazanyl)、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、
 15 吡啶啉基、吡啶基、3H-吡啶基、異苯并呋喃基、
 異喹啉基、異色滿基、異吡啶基、異吡啶啉基、異吡啶基、
 異噻唑啶基、2-異噻唑啉基、異噻唑基、異噁唑基、異噁唑
 啶基、2-異噁唑啉基、嗎啉基、萘啶基(naphthyridinyl)、八
 氫異喹啉基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二
 20 唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啶基、噁唑基、噁噻烷基
 (oxothiolanyl)、菲啶基(phenanthridinyl)、菲蔥羅啉基
 (phenanthrolinyl)、吩嗪基(phenazinyl)、吩噻嗪基
 (phenothiazinyl)、菲噁噻基(phenoxathiinyl)、菲噁基
 (phenoxazinyl)、酞嗪基(phthalazinyl)、六氫吡嗪基、六氫吡

啉基、蝶啉基、嘌呤基、吡喃基、吡啶基、吡啉基、吡啉啉基、吡啉基、噻啶基、吡啉并噻啶基、吡啉并咪啶基、
 吡啉并噻啶基、吡啉并硫苯基、吡啉基、嘧啶基、吡咯啉
 基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氫呋喃基、四氫異
 5 喹啉基、四氫喹啉基、四氫吡啉基、6H-1,2,5-噻二吡基、
 1,2,3-噻二啞基、1,2,4-噻二啞基、1,2,5-噻二啞基、1,3,4-
 噻二啞基、硫雜蒽基(thianthrenyl)、噻啉基、噻啉基、
 噻啉基、噻吩基、噻吩并咪啶基、噻吩并噻啶基、噻吩并
 吡咯基、噻吩并吡啉基、噻吩并噻啶基、噻吩并硫苯基、
 10 硫嗎啉基、三吡基、1,2,3-三啞基、1,2,4-三啞基、1,2,5-三
 啞基、1,3,4-三啞基或二苯并吡喃基(xanthenyl)。

R5 及 R6、R6 及 R7、R7 及 R8 或 R8 及 R9，一起與彼
 等結合之環原子，形成一種 4-至 8-成員的雜環，其一起與
 被此雜環稠合的苯基環，形成一種雙環系統，其包含兩個
 15 環系統彼此結合在一起，其中一個環為苯基，而另一個環
 形成部分地飽和的或芳族的環系，其視環的大小，含有 1、
 2 或 3 個相同或相異的、挑選自包括氧、氮或硫之雜原子，
 這些環系的實例為，例如，苯并咪啶、苯并異噻啶、苯并
 異噻啶、苯并[1,3]二噻茂、苯并呋喃基、苯并噻啶、苯并
 20 異噻啶、苯并硫呋喃、苯并噻吩、苯并[1,3]噻噻茂、苯并
 噻啶、苯并噻啶、苯并三啞、喹啉、喹啉酮、喹啉、4H-
 喹啉吡、喹噻啶、色滿、色烯、噌啉、2,3-二氫苯并[1,4]
 二噻吡、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-二氫異苯并呋喃、3,4-
 二氫-2H-苯并[1,4]噻吡、2,3-二氫苯并噻啶、2,3-二氫苯并

噻唑、1,3-二氫苯并[c]噻吩、2,3-二氫苯并[b]-噻吩、吡啶、
 吡啶啉、異苯并呋喃、異喹啉、異色滿、異吡啶、
 異吡啶啉、7-氧雜二環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯、酞吡、
 2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋、6,7,8,9-四氫-5-氧雜-9-氮雜苯
 并環庚烯、3,4,5,6-四氫-2H-苯并[b][1,4]噁唑吡、四氫喹啉、
 1,2,3,4-四氫喹噁啉或四氫異喹啉。

所謂的"-(C₁-C₃)-氟烷基"係指一種部分地或完全地被
 氟化之烷基，其係衍生自，例如，下述基：

-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CHF-CF₃、-CHF-CHF₂、-CHF-CH₂F、
 -CH₂-CF₃、-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₃、-CF₂-CHF₂、
 -CF₂-CH₂F、-CH₂-CHF-CF₃、-CH₂-CHF-CHF₂、-CH₂-CHF-CH₂F、
 -CH₂-CH₂-CF₃、-CH₂-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂-CH₂F、-CH₂-CF₂-CF₃、
 -CH₂-CF₂-CHF₂、-CH₂-CF₂-CH₂F、-CHF-CHF-CF₃、
 -CHF-CHF-CHF₂、-CHF-CHF-CH₂F、-CHF-CH₂-CF₃、
 -CHF-CH₂-CHF₂、-CHF-CH₂-CH₂F、-CHF-CF₂-CF₃、
 -CHF-CF₂-CHF₂、-CHF-CF₂-CH₂F、-CF₂-CHF-CF₃、
 -CF₂-CHF-CHF₂、-CF₂-CHF-CH₂F、-CF₂-CH₂-CF₃、
 -CF₂-CH₂-CHF₂、-CF₂-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₂-CF₃、-CF₂-CF₂-CHF₂
 或-CF₂-CF₂-CH₂F。

所謂的"鹵素"係指氟、氯、溴或碘：較佳者為氟、氯或
 溴，特別是氟或氯。

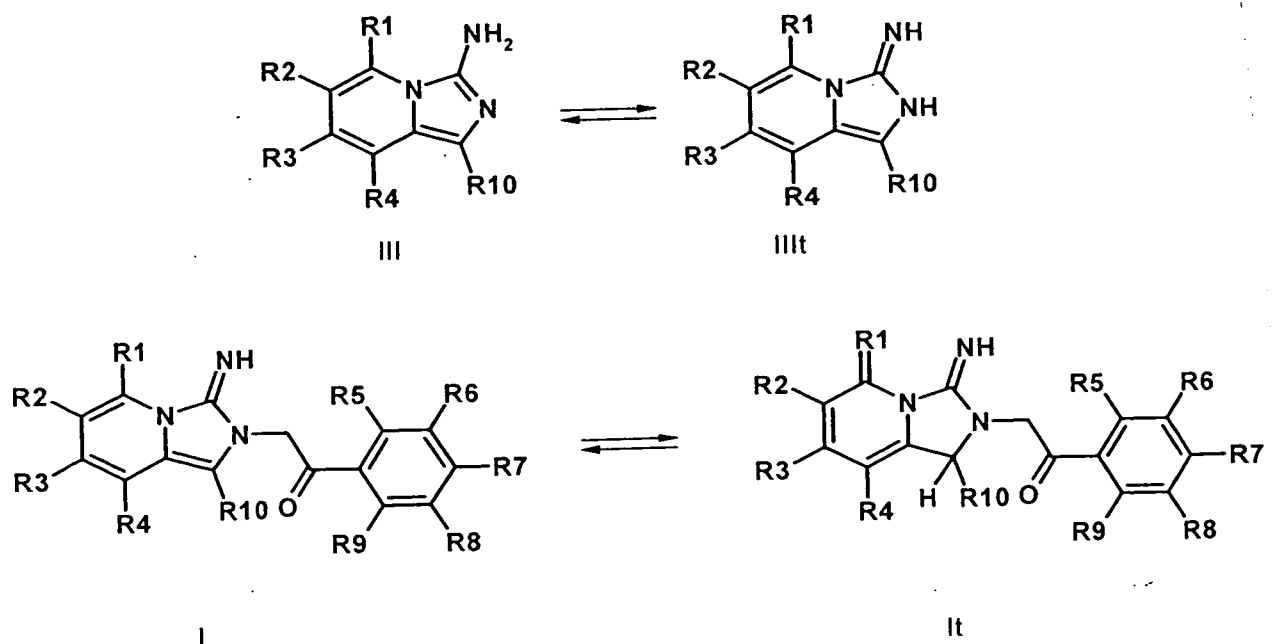
所謂的"=O"，係指像是羰基(-C(O)-)或亞硝基(-N=O)之
 基。

所用的中間物之官能基，例如式 I 的化合物中之胺基或

羧基，可用適當的保護基遮蓋，胺基官能基之適當的保護基為，例如，第三-丁氧基-羰基、苯甲氧基羰基或酞醯基以及三苯甲基或甲苯磺醯基保護基；羧基官能基之適當的保護基為，例如，烷基、芳基或芳基烷基酯類，保護基可利用已被熟知的或在此被說明的技術予以導入或移除(參見，Greene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley-Interscience)，保護基一詞也包括適當的聚合物-束縛之保護基。

根據本發明的化合物可利用已被熟知的或在此被說明的方法製備。

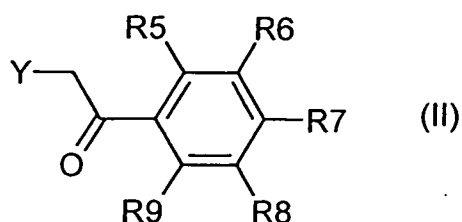
也被包含在內者為所示結構可能形成之互變異構物，例如，式 III/III_t 或 I/It (當式中之 R₁ 為，例如，OH 時)：



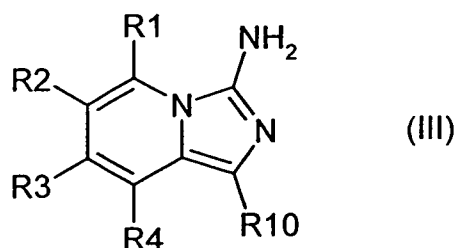
本發明尚關於製備式 I 的化合物及/或式 I 的化合物之一種立體異構物型式及/或式 I 的化合物之生理上可容許之

鹽的一種方法，係包括

a) 令式 II 的化合物

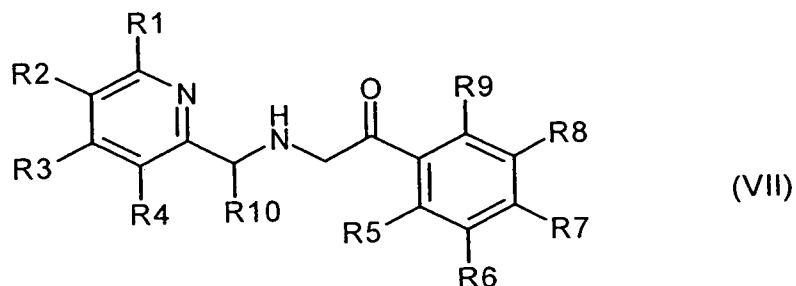


其中 R5、R6、R7、R8 與 R9 各基在式 I 中被定義且 Y 為氯、溴、甲磺酸根或甲苯磺酸根，與式 III 的化合物



在一種鹼及一種溶劑存在下反應，製得式 I 的化合物，
或

b) 令式 VII 之化合物



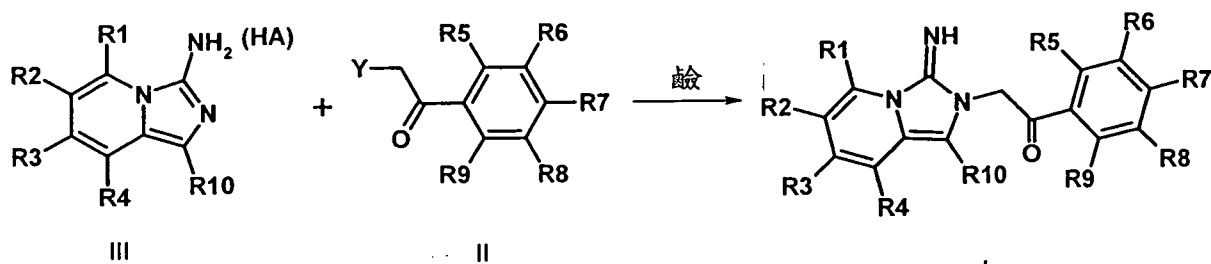
其中 R1 至 R10 基被定義於式 I，與 Z-CN 的化合物反應，其中 Z 為甲磺醯根或溴化物，係在鹼存在下進行，

製得式 I 的化合物，或

- c) 或是將根據製法 a) 或 b) 製得的式 I 化合物分離成游離態型式或釋放自其生理不相容的鹽類，或在酸性或鹼基存在下，將其轉變成生理上可容許的鹽類，或
- d) 分離根據製法 a) 或 b) 製得的式 I 化合物，或式 I 的一種適當的前驅物，其由於化學結構呈鏡像物或非鏡像物，藉由與鏡像地純態酸類或鹼類之鹽形成、於對掌固定相層析或藉由對掌鏡像地純化合物(例如，胺基酸類)衍化，分離所得的非鏡像物，並斷裂對掌輔助物基團成純態鏡像物或非鏡像物。

本發明尚關於根據圖表 1 製備式 I 的化合物之方法。

圖表 1:

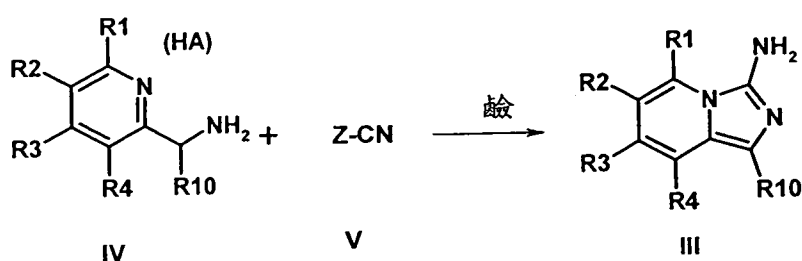


起始材料 II 及 III，其中 III 為選擇地以鹽的型式存在，在室溫或略加溫至 40°C 至 60°C 的溫度下被反應，宜在鹼(宜為 Hünig's 鹼)存在下、於溶劑(宜為二甲基甲醯胺(DMF))中進行，製得式 I 之化合物：R1 至 R10 基被定義於式 I 中，Y 為一種良好的釋離基，例如，氯離子、溴離子、甲磺醯基、或甲苯磺醯基，較佳地為溴離子或甲磺醯基。

式 II 的化合物為可購得的或可根據文獻中已知的方法製備得者，取得式 II 的五氟硫烷基衍生物的方法被描述如下。

式 III 的化合物可根據圖表 2 被製備(也可參考 DE 2211796)。

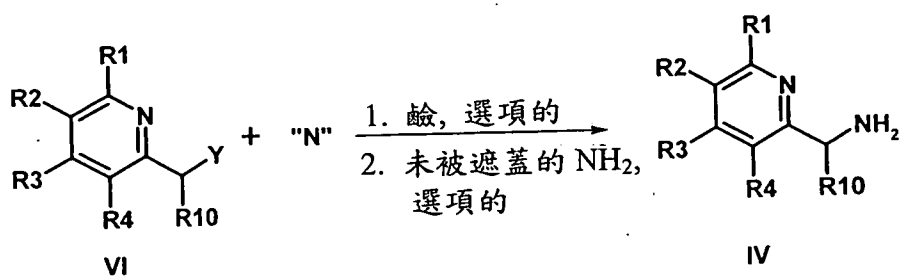
圖表 2:



在此，式 IV 的化合物 - 選擇地可呈其鹽類型式(HA) - 被環化，宜在一種鹼存在下，與氰化物源 V 反應，製得所要的咪唑并吡啶類，適當的酸類 HA 宜為 HBr、HCl、三氟乙酸(TFA)及硫酸，Z 為一種良好的釋離基，宜為甲苯磺醯基或溴化物。

式 IV 類型之化合物為可購得的或可根據圖表 3a 製得之化合物。

圖表 3a:

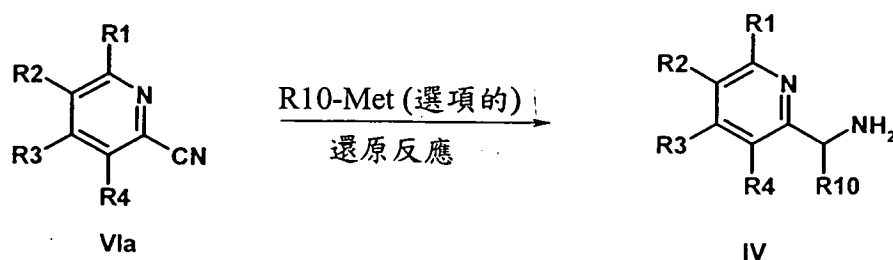


在此，VI 類型之吡啶，在含氮的親核物 "N" 存在下，且

選擇地接著與未遮蓋的-NH₂ 基反應，被轉變，製得吡啶基
 甲基胺類 IV，在此之適當的含氮親核物為氮，其導致直接的、
 無需進一步脫遮蔽反應，製得 IV 類型之化合物，疊氮
 化物，例如，疊氮化鈉，其必需接著地被還原以建立胺基
 官能，可適當地使用三苯基膦(Bioorg. Med. Chem. Lett.
 2925, 2002)或貴重金屬催化劑，例如鈀或鉑，在氫氣存在
 下進行(J. Med. Chem. 5005, 2002)，酞醯亞胺(phthalimide)，
 其需要接著以聯胺處理以露出胺基功能(J. Med. Chem.
 1315, 2004)，或脲胺酸(urotropin)，其必需以酸(宜為鹽酸)
 處理以露出胺基功能(Synthesis 2145, 2003)，R1 至 R4、R10
 及 Y 基，被定義如前，其中 Y 在此也可為-OH，其在當場
 可被活化成很好的釋離基，其再經取代上述之含氮的親核
 物(Chem. Pharm. Bull. 1493, 1989；Bioorg. Med. Chem. Lett.
 2463, 2004)。

另外製得 IV 類型的胺類之方法被出示於圖表 3b。

圖表 3b:

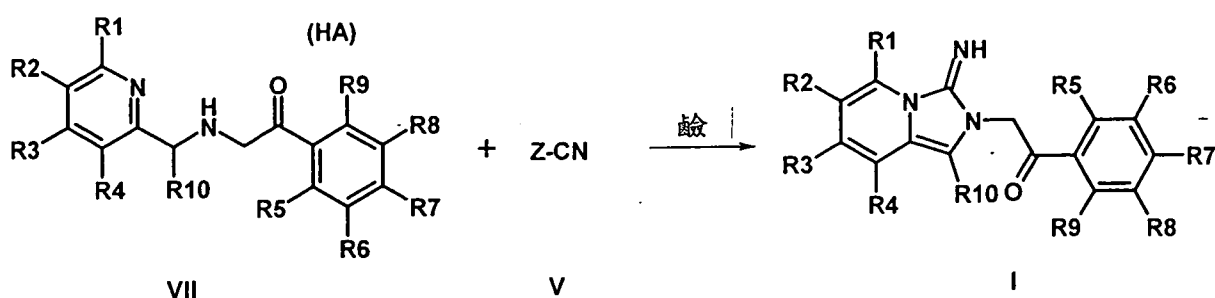


由 VIa 類型之 2-氰基吡啶類開始，使用還原劑，例如，
 在金屬催化劑(例如鈀或阮來鐳)存在下使用氫氣，將腈官能

基被還原，製得 IV 類型之胺類，如果腈官能在以有機金屬試劑(例如 Grignard 試劑或有機鋰化合物)還原之前被反應，可以此種方式導入取代基 R10，由此所得的亞胺類立即地可被氫硼化鈉、三乙酸基氫硼化鈉或氰基氫硼化鈉還原成胺 IV，R1 至 R4 及 R10 之基，被定義如前。Met 為 -Li 或 -MgBr。

或者，如圖表 4 中所示之式(I)的化合物，可根據圖表 4 被製備。

圖表 4:

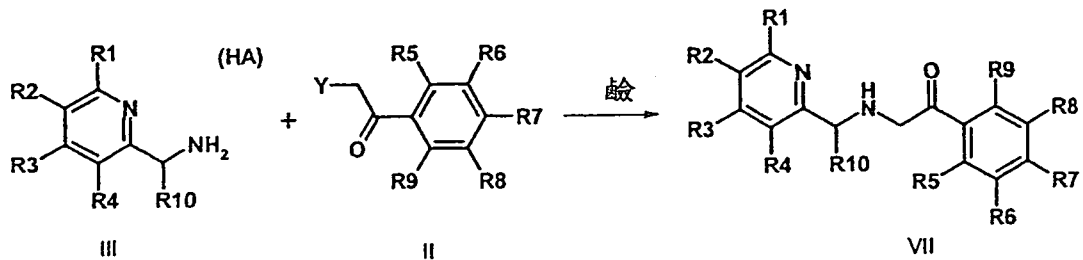


在此，式 VII 的化合物 - 選擇地呈其鹽類(HA)型式存在 - 被環化，係在溶劑，例如水、甲醇、乙醇、乙酸、乙腈、甲苯或這些溶劑的適當的混合物內，較佳地為在甲苯內，鹼(較佳地為 Hünig's 鹼)存在下進行，使用一種氰化物源 V，宜為溴化氰，製得所要的咪唑并吡啶類。

式 VII 的化合物可根據圖表 5 製得，藉由式 III 的胺類與式 II 類型之乙醯苯衍生物類反應而得，宜在溶劑(例如 DMF、四氫呋喃(THF)或乙腈，較佳為 THF 內)進行，適當的鹼類為 Hünig's 鹼、六甲基-二矽胺烷鋰或碳酸鉀，較佳

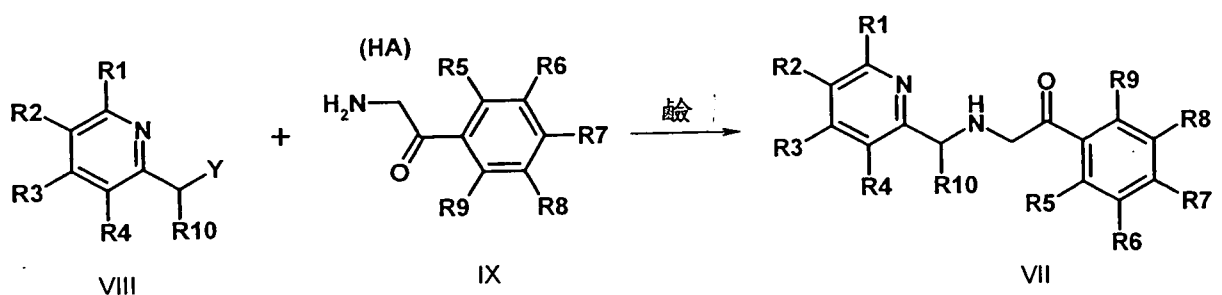
者為六甲基-二矽胺烷鋰或碳酸鉀，在此的各基被定義如前。

圖表 5:



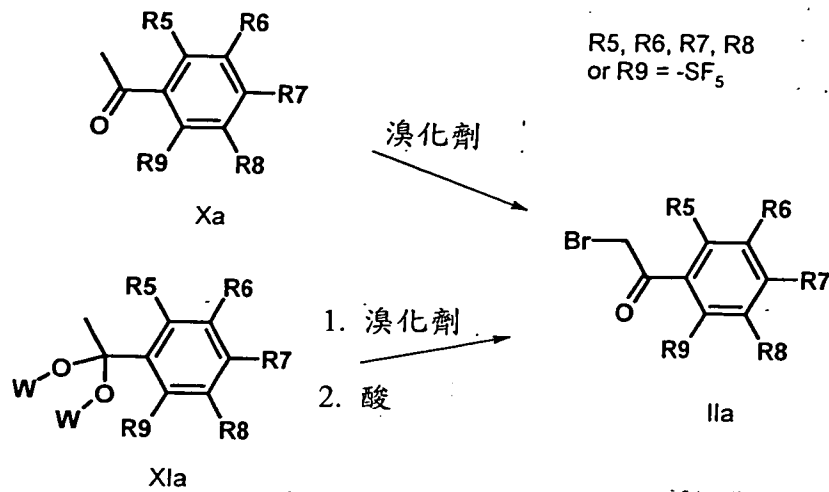
10 或者，式 VII 的化合物可根據圖表 6 被製備，令式 IX 的胺類與式 VIII 類型之吡啶基衍生物反應，反應係在像是 DMF、THF、乙腈或乙醇的溶劑內進行，較佳的溶劑為 THF，適當的鹼類為 Hünig's 鹼、六甲基-二矽胺烷鋰或碳酸鉀，較佳者為六甲基-二矽胺烷鋰或碳酸鉀，在此的各基被定義如前。

圖表 6:



如果 R5、R6、R7、R8 或 R9 基中一者為五氟硫烷基(-SF₅)時，這些式 IIa 類型之化合物(Y=Br)，可根據圖表 7 所述的方法製備。

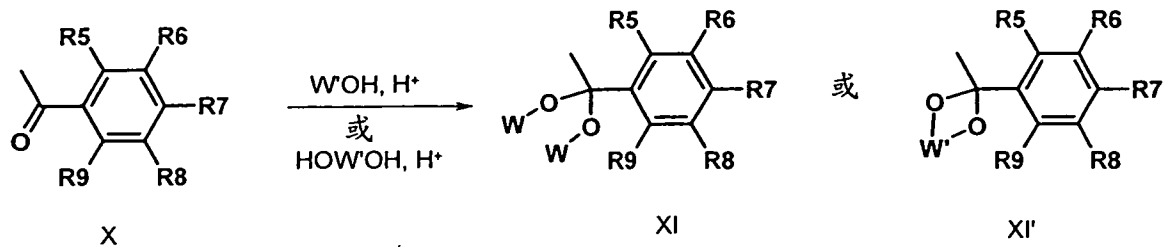
圖表 7:



在此，式 Xa 之乙醯苯衍生物可直接地，例如，使用 Br₂、N-溴琥珀醯亞胺(NBS)或苯基三甲基三溴化物，予以溴化，較佳地，在冰醋酸、甲醇或甲醇/THF 混合物內反應，製得式 IIa 的化合物，或是將乙醯苯衍生物 X 的相關的式 XIa 的縮酮類予以溴化，使用，例如，上述的溴化劑，較佳地為苯基三甲基三溴化物，接著，為取得式 IIa 的化合物，縮酮在酸(例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸，宜為硫酸)存在下進行斷裂。

式 XI、XIa 及 XI' 的縮酮，可藉由本技藝的行家所知之縮酮化反應，製自式 X 之醯類，較佳地，反應以製得式 XI 的化合物，係以甲醇與正甲酸甲酯，在 DL-10-樟腦磺酸存在下進行(圖表 8)。

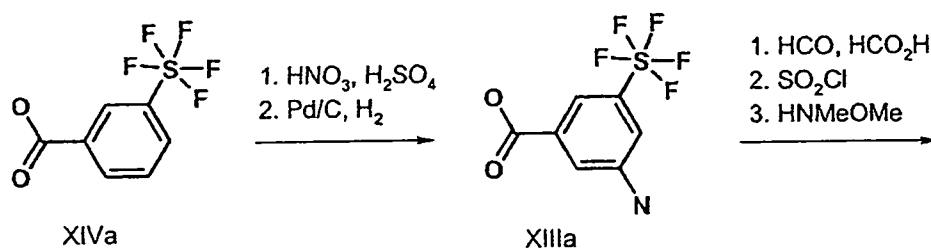
圖表 8:

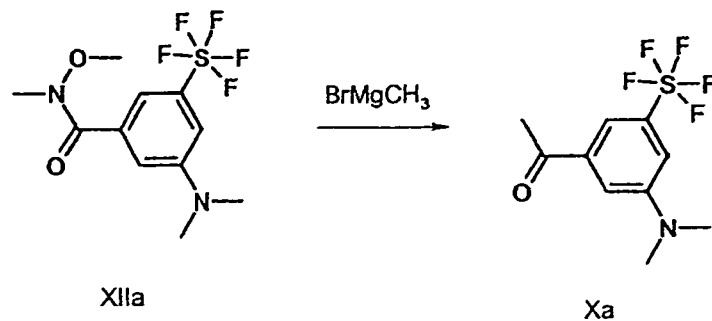


在此之 R5 至 R9 被如上述所定義，W 相當於一種 -(C1-C4)-烷基，W'相當於亞乙基、亞丙基或亞丁基或，一起與-O-C-O-基，形成一種環大小為 5、6 或 7 之 1,3-二氧代環，這類型之縮酮可得自與亞烷基甘醇(例如乙二醇)，在酸類(例如，硫酸或對-甲苯磺酸)及/或脫水劑存在下之反應，在最簡單的情況下，反應係在甲苯內，在催化劑量的對-甲苯磺酸存在下於水分離器內進行。

更複雜的帶有 R5、R6、R7、R8 或 R9 相當於五氟硫烷基之式 Xa 的經取代的化合物，可得自購得的五氟硫烷基衍生物，沒法購得的衍生物可利用類似於已知的製備法取得 (Tetrahedron 56 (2000) 3399 : Organic Letters 4 (17) (2002) 3013 : WO 2005/047240)，就先前未描述之 1-(3-二甲基胺基-5-五氟硫烷基苯基)乙酮，一種合成途徑被出示於圖表 9。

圖表 9:





5 使用本技藝中的行家習知之反應，由購得的 3-(五氟硫
 烷基)苯甲酸 XIVa 開始，先被硝酸化並接著使用鈀/碳，在
 氫氣存在下，還原成胺，所得的 3-胺基-5-五氟硫烷基苯甲
 酸 XIIIa 再於 Eschweiler-Clark 條件下，在胺氮上被二甲基
 10 化，使用硫醯氯將羧酸轉變為酸氯化物並接著與 O,N-二甲
 基羥基胺反應，所產生之 3-二甲基胺基-N-甲氧基-N-甲基
 -5-五氟硫烷基苯甲醯胺 XIIa，使用溴化甲基鎂將其轉變為
 相關的式 Xa 的五氟硫烷基衍生物。

15 根據圖表 1 或 4 製備得的式 I 之化合物，或式 I 的一種
 適當的前驅物，由於其化學結構出現鏡像物型式，可使用
 鏡像地純態的酸類或鹼類藉由形成鹽被分離成純態的鏡像
 20 物，於對掌固定相層析或藉由對掌鏡像地純化合物(例如，
 胺基酸類)衍化，分離所得的非鏡像物，並除去對掌輔助的
 基團(方法 c)，或根據圖表 1 或 4 製備得的式 I 化合物，可
 被分離得游離態的或，存在酸性或鹼性基團下，被轉變為
 生理上容許之鹽類(方法 d)。

 式 I 之化合物之酸性或鹼性產物，可呈其鹽類或游離態
 型式存在，較佳者為藥學上可容許的鹽類，例如，鹼金屬
 或鹼土金屬鹽類或鹽酸鹽、硫酸鹽、半硫酸鹽、甲基磺酸
 鹽、對-甲苯磺酸鹽、所有可能的磷酸鹽、及胺基酸類之鹽

類、天然鹼類或羧酸之鹽類，例如，乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、乙酸鹽、己二酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、穀胺酸鹽、順丁烯二酸鹽或巴沫酸鹽類。

由可形成鹽之式 I 的化合物，包括其立體異構物型式，製備生理上可容許之鹽類，根據步驟 c)，係以已知的方式進行，如果式 I 的化合物含有酸性官能性，穩定的鹼金屬、鹼土金屬或選擇地經取代的銨鹽類可與如下之鹼性試劑形成鹽類，例如，氫氧化物類、碳酸鹽類、碳酸氫鹽類、醇化物類及氨或有機鹼類，例如，三甲基-或三乙基胺、乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺、2-氨基-2-羥基甲基-1,3-丙二醇 (trometamol) 或甚至是鹼性胺基酸類，例如，離胺酸，鳥胺酸或精胺酸，式 I 的化合物之鹼性基團，可與酸類形成酸加成鹽類，包括無機及有機酸類兩者，適當者為，例如，氫氯酸、氫溴酸、硫酸、半硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、4-溴苯磺酸、環己基醯胺基磺酸、三氟甲磺酸、2-羥基乙磺酸、乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、甘油基磷酸、乳酸、蘋果酸、己二酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、棕櫚酸或三氟乙酸。

在步驟 d)，式 I 的化合物，如果以一種非鏡像物或鏡像物之混合物出現或在挑選的製法中形成混合物時，可被分離成純態立體異構物，或是藉由在一種選擇的對掌載劑材料上經由層析法，或，如果式 I 的外消旋化合物可形成鹽時，也可使用一種光學活性鹼或酸作為一種輔助劑以進行非鏡像鹽類之分劃結晶，供薄層或管柱層析分離鏡像物之

適當的對掌固定相為，例如，經修飾的矽膠載體("Pirkle phases")及高分子量的碳水化合物類，例如，三乙醯基纖維素：為了分析，也可使用本技藝中被行家所知之適當的衍化方法，以及於固定相上之氣相層析法：為分離外消旋羧酸類的鏡像物，使用一種光學活性的，通常為可購得之鹼，例如，(-)-菸鹼、(+)-及(-)-苯基乙基胺、奎寧(quinine)鹼類、L-離胺酸或 L-及 D-精胺酸，形成具不同溶解性之非鏡像物之鹽類，較不溶之組分以固體被分離，較易溶解之非鏡像物再自母液中沈澱，再由所得的非鏡像物取得純的鏡像物：原則上以同樣的方式，含有鹼基(例如胺基)之式 I 的外消旋化合物，可使用光學活性酸類，例如，(+)-樟腦-10-磺酸、D-及 L-酒石酸、D-及 L-乳酸及(+)-及(-)-扁桃酸，將其轉變成純的鏡像物：含有醇或胺官能之對掌化合物也可使用適當的活化的或選擇地經 N-保護的鏡像地純胺基酸類將其轉變成相關的酯類或醯胺類，或反之，對掌的羧酸類，可使用羧基-保護的鏡像地純態胺基酸被轉變成醯胺類或使用鏡像地純態羧基羧酸類，例如乳酸，被轉變成相關的對掌酯類，被引入至鏡像地純態型式之胺基酸或醇基的對掌性，可再被利用供異構物之分離，可藉由進行目前所述之非鏡像物的分離法，藉由結晶或於適當的固定相上，然後再以適當的方法除去對掌部分。

此外，對於某些根據本發明的化合物，可能的結果可由應用非鏡像地或鏡像地純的起始產物用於製備骨架結構，其他或被簡化的方法因此可被應用供最後產品之純

化，這些起始產物可根據文獻中已知的方法，以鏡像地或非鏡像地純態被預先準備，特別是在骨架結構之合成時或是使用鏡像選擇性方法製造，或是在較先前的合成階段及非僅在最後產物之階段，進行一種鏡像的(或非鏡像的)分離，同樣的，分離之簡單化可藉由兩步驟或多步驟達成。

本發明也關於一種醫藥品，其係包含一種有效量之至少一種式 I 之化合物及/或式 I 之化合物之生理上可容許的鹽及/或式 I 之化合物之一種選擇地立體異構物型式，以及一種藥學上適當的及生理上容許的載劑、添加物及/或其他活性成分及賦形劑。

由於藥學的性质，根據本發明的化合物適於，例如，供事先預防、二次防止及治療那些可藉由抑制蛋白酶-活化的受體 1(PAR1)而達到治療目的之所有類型的疾病，於是，根據本發明的化合物適於用在人類供預防性及治療性用途兩者，它們適於供急性治療及長期的療法兩者，式 I 的化合物可被施用在遭受血栓、插塞、高凝血狀態(hypercoagulability)或纖維性改變等干擾的健康的或帶病的病人身上。

這些包括心肌梗塞、心絞痛及所有其他型式之急性冠狀動脈症候群、中風、周圍血管疾病類、深層靜脈血栓、肺插塞、心律不整造成之插塞或栓塞事件、心血管疾病，例如，在血管重建手術(revascularization)、氣球擴張術(angioplasty)及類似的介入下，例如植入支架及繞道手術後之再狹窄；此外，式 I 的化合物可被應用在使血液與外部表

面接觸的所有介入處，例如在透析病人及埋有導尿管之患者，式 I 的化合物可被應用以減少手術介入後之血栓風險，例如膝部及髖關節手術後之血栓。

式 I 的化合物適於供治療具有泛發性血管內血液凝固症 (disseminated intravascular coagulation)、敗血性 (sepsis) 及其他發炎伴生的血管疾病之病人，此外，式 I 的化合物適於供預防及治療帶有動脈硬化症、糖尿病及代謝症候群及其後遺症的病人，止血系統 (hemostatic system) 有關的疾病 (例如，纖維蛋白澱積)，被牽連於可導致腫瘤生長及腫瘤遷移的機制中，以及用於治療炎性及退化性關節疾病，例如，風濕性關節炎及關節病，式 I 的化合物適於供減緩或預防這類型之進展。

另外的可使用式 I 的化合物於：肺的纖維性改變，例如慢性阻塞性肺疾、成人呼吸窘迫症候群 (ARDS) 及眼部的疾病，例如，眼部手術後之纖維蛋白澱積，式 I 的化合物也適於預防及/或治療疤痕形成。

根據本發明的醫藥品可經由口服、吸入、經直腸內或經皮膚的投與或藉由皮下的、動脈內的、腹膜內的或靜脈內的注射，以口服投與法最佳，以式 I 的化合物塗覆支架及其他在身體內與血液接觸的表面是可能的。

本發明也關於製備醫藥品的一種方法，其係包括將至少一種式 I 的化合物，與一種藥學上適當的及生理上容許之載劑以及選擇地另外的適當的活性成分、添加物或賦形劑做成適當的投與型式，適當的固體或草藥的製劑型式

(galenical preparation forms)為，例如，粒劑、粉劑、包衣錠劑、錠劑、(微)膠囊劑、栓劑、漿液、汁液、懸浮劑、乳液、滴劑或可注射的溶液及具有延長釋放活性組分之製劑，其中的製劑中之習用的賦形劑係使用，例如，載劑類、崩散劑類、粘結劑類、塗覆劑類、膨潤劑類、滑動劑或潤滑劑、風味劑、甜味劑、及助溶劑類，可提及的常用的賦形劑為：碳酸鎂、二氧化鈦、乳糖、甘露糖醇及其他糖類、滑石、牛奶蛋白、動物膠、澱粉、纖維素及其衍生物、動物的及植物的油脂，例如，魚肝油、葵花油花生油或芝麻油、聚乙二醇及溶劑類，例如，無菌水及單-或多羥基醇類，例如，甘油。

較佳地，藥學的製劑被配製成劑量單位且以劑量單位被施用，其中各單位中含有作為活性組成分之一定劑量之根據本發明之式 I 的化合物，固體劑量單位的情況下，例如錠劑、膠囊劑、包衣錠劑或栓劑，劑量可高達至約 1000 毫克，但較佳地為約 50 至 300 毫克，在安瓿劑中之可注射溶液的情況下，至最高可達約 300 毫克，但較佳地為約 10 至 100 毫克。

用於治療體重約為 70 公斤的成人患者，視根據式 I 化合物之效力，被指示之每日劑量為約 2 毫克至 1000 毫克的活性成分，宜為約 50 毫克至 500 毫克，然而，在某些情況下，也可施用較高或較低的每日劑量，每日劑量可成單次施用或被分成較少的劑量單位在一定間隔下分成多次施用。

式 I 的化合物可作為單一療法被投與，或併用所有的抗
血栓劑(抗凝血劑及血小板凝集抑制劑)、血栓溶解劑(任何
類型之胞漿素原活化劑)、其他的前-纖維溶解的活性物質、
血壓-降低劑、血糖調節劑、降脂劑及抗心律不整藥
(antiarrhythmics)。

【實施方式】

實例

最後的產品通常藉由層析-質譜方法(LCUV/ESI-MS 偶
合)以及 $^1\text{H-NMR}$ 被鑑別：化合物以顯示其在離子流
(LCMS-rt)中相關的滯留時間以及在相連的質譜中之相關的
 $\text{M}+\text{H}^+$ 訊號被描述，如果其無法在所述條件下被取得任何
 $\text{M}+\text{H}^+$ 質量訊號時，則改用 $^1\text{H-NMR}$ 數據顯示：所用的縮寫
字被說明或使用慣例，如果未另加說明，層析分離係在矽
膠上，使用乙酸乙酯/庚烷或 DCM/甲醇混合物作為一種溶
離液下進行。

溶劑的蒸發通常在旋轉濃縮器內，於 35°C 至 45°C 下，
減壓進行，且說法為："除去溶劑"、"濃縮"或"移除溶劑"。

如果沒有另外提及，LCUV/MS 分析係在下述的條件下
進行：

管柱： YMC J'shere ODS H80 20x2.1 毫米，Waters GmbH,
Helfmann-Park 10, 65760 Eschborn, Germany: 充填
材料 4 微米，

溶離液: ACN:H₂O+0.05% TFA (流速 1 毫升/分鐘)

梯度: 4:96 (0 分鐘) → 95:5 (2 分鐘) → 95:5 (2.4 分鐘)
→ 4:96 (2.45 分鐘)

離子化: ESI⁺

5

與此不同的,LCUV/MS 分析 - 以"方法 B"稱之者- 係依照下述的條件進行:

管柱: YMC J'sphere 33 x 2: 充填材料 4 微米,

溶離液: ACN+0.05% TFA : H₂O+0.05% TFA (流速 1 毫升/分鐘)

10

梯度: 5:95 (0 分鐘) → 95:5 (2.5 分鐘) → 95:5 (3.0 分鐘)

離子化: ESI⁺

製備性 HPLC 使用反相(RP)矽膠, 係使用下述方法進行:

15

方法 A: 如果內文中未再提及的話, 係標準的方法

管柱: Merck (Darmstadt, Germany) Purosphere® RP18
25x250 毫米, 10 μm

溶劑: ACN:H₂O+0.05%TFA (流速 25 毫升/分鐘)

梯度: 10:90 (0 分鐘) → 90:10 (40 分鐘)

20

方法 B

管柱: Merck Purosphere® RP18 25x250 毫米, 10 μm

溶劑: ACN:H₂O+0.05%TFA (流速 25 毫升/分鐘)

梯度: 0:100 (0 分鐘) → 0:100 (5 分鐘) → 20:80 (20 分鐘)

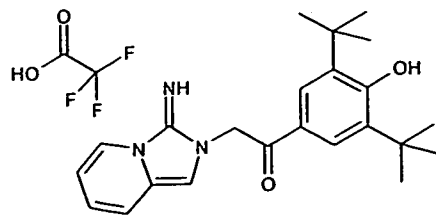
此反應係在標準的反應裝置下進行，例如，使用單-或多-頸燒瓶，如未另加描述，可使用適當的，可盛裝 5 毫升至 2000 毫升者，且視需要，配備隔板(septum)、塞子(stopper)、凝結管(condenser)、攪拌子(stirrer)或其他的配置物件，如未另外提及，所有反應係以氫氣作為保護氣體且以磁攪拌子攪拌下進行。

所用的縮寫字：

| | |
|---------|------------------------|
| abs. | 絕對的 |
| ACN | 乙腈 |
| Boc | 丁氧基羰基 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| DIPEA | N,N-二異丙基乙基胺(Hünig's 鹼) |
| DMF | 二甲基甲醯胺 |
| DMSO | 二甲亞砜 |
| LCMS-Rt | 化合物在離子流內之滯留時間 |
| LCUV/MS | 液相層析法-紫外線/質譜法 |
| MeOH | 甲醇 |
| RT | 室溫(20°C 至 25°C) |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氫呋喃 |

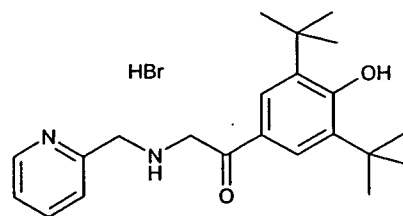
實例 1

1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮



5 為三氟乙酸鹽

1a) 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-[(吡啶-2-基甲基)胺基]乙酮氫溴酸鹽



10
15
先將 2-(胺基甲基)吡啶(100 毫克)置入於絕對 THF(12 毫升)後，加入六甲基二矽胺烷鋰溶液(1.01 毫升，溶在 THF 之 1M 液液)，在室溫及氬氣層下攪拌，30 分鐘後，滴入 2-
15 溴-1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)乙酮(0.5 當量, 151 毫克，溶解於 1.5 毫升的絕對 THF)，為使反應完全，加入殘留量的
20 溴化物(151 毫克)，2 小時後，吸引濾下形成的沈澱，乾燥，製得 98 毫克的標題化合物，夾雜少量的 THF，但其不會干擾下一步驟之反應。

LCMS-Rt: 1.21 分鐘 [M+H⁺]: 355.1

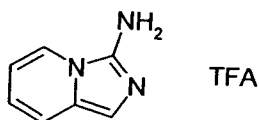
1b) 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并 [1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽，
將 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-[(吡啶-2-基甲基)

胺基]乙酮氫溴酸鹽(95 毫克)溶解於水中，添加飽和的碳酸氫鈉溶液，混合物以乙酸乙酯萃取(三遍)，合併的乙酸乙酯層藉由硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，製得呈游離鹼型式之 67 毫克產品，將其置入於甲苯(5 毫升)並攪拌入溴化氰(22 毫克，溶解於 1.5 毫升的甲苯)，1.5 小時後，除去溶劑，殘留物藉由製備性 HPLC 純化，將含有產物之劃分合併，除去乙腈並予以冷凍乾燥，製得 40 毫克所要的化合物。

LCMS-Rt: 1.30 分鐘 [M+H⁺]: 380.1

或者，可根據如下方式製得呈三氟乙酸鹽之 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮:

1c) 咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基胺，為三氟乙酸鹽，



將 2-胺基甲基吡啶(1 克)溶解於絕對甲苯(5 毫升)後，加入溶解於絕對甲苯(5 毫升)之溴化氰(1 克)，攪拌之，於室溫下攪拌 4 小時後，混合物被放置過一週末，然後從所得的沈澱傾去溶劑，殘留物以乙腈洗滌：接著將 1.7 克中之約 300 毫克的沈澱藉由製備性 HPLC(方法 B)純化，將含有產物之劃分合併，除去乙腈並予以冷凍乾燥，製得 74 毫克所要的化合物。

LCMS-Rt: 0.34 分鐘 [M+H⁺]: 134.1

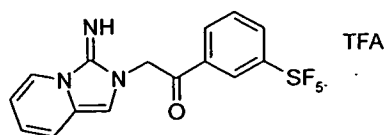
1d) 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并
[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽

在室溫下，將咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基胺三氟乙酸鹽(10
毫克)溶解並攪拌入絕對 DMF(1.5 毫升)並加入 Hünig's 鹼(7
5 微升)，然後滴入溶解在 0.5 毫升 DMF 之 2-溴-1-(3,5-二-第
三-丁基-4-羥基苯基)乙酮(14 毫克)溶液，在室溫下攪拌 4
小時後，令混合物靜置過夜，再加入飽和的食鹽溶液，以
乙酸乙酯萃取三遍，合併有機層，以硫酸鎂乾燥，過濾，
濃縮，殘留的 DMF 以高真空除去，所得粗製品藉由製備性
10 HPLC 純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，製
得 9 毫克之所要的化合物：

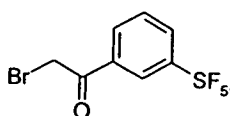
LCMS-Rt:1.33 分鐘 [M+H⁺]: 380.2

實例 2

15 2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(3-五氟硫烷基苯基)
乙酮，為三氟乙酸鹽



20 2a) 2-溴-1-(3-五氟硫烷基苯基)乙酮



先將 3-五氟硫烷基乙醯苯(400 毫克)置入於冰醋酸(10 毫升)，再慢慢滴入溴(91 微升，溶解於 1 毫升的冰醋酸內)，在室溫下攪拌 4 小時，將混合物靜置過夜後，除去溶劑，殘留物以甲苯萃取二次，弄乾，所得粗製品藉由製備性 HPLC 純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，製得 252 毫克的所要化合物。

LCMS-Rt: 1.69 分鐘 [M+H⁺]: 324.9

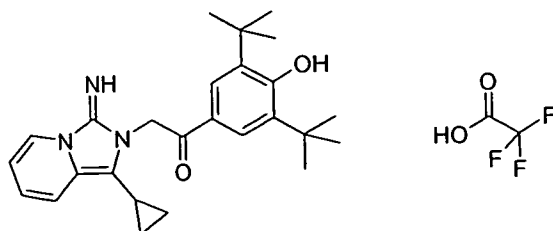
2b) 2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(3-五氟硫烷基苯基)-乙酮，為三氟乙酸鹽

根據實例 1d)，令咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基胺，為三氟乙酸鹽(20 毫克，實例 1c)與 2-溴-1-(3-五氟硫烷基-苯基)乙酮(26 毫克)，在 Hünig's 鹼存在下反應，不用 DMF，改用 THF 作為溶劑，分離得到 25 毫克的所要的化合物。

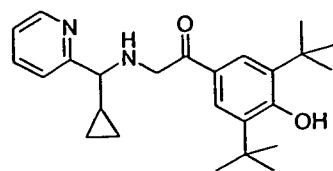
LCMS-Rt: 1.13 分鐘 [M+H⁺]: 378.0

實例 3

2-(1-環丙基-3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基-苯基)乙酮，為三氟乙酸鹽



3a) 2-[(環丙基吡啶-2-基甲基)胺基]-1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基-苯基)乙酮



將 C-環丙基-C-吡啶-2-基甲基胺(200 毫克)，攪拌下，幾乎完全地溶解於絕對 THF(15 毫升)後，添加六甲基二矽胺烷鋰溶液(1.8 毫升，1M，在 THF 內)，30 分鐘後，滴入 2-溴-1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)乙酮溶液(296 毫克，溶解於 3 毫升的絕對 THF)，攪拌 2 小時後，加水，水溶液層以乙酸乙酯萃取三遍，合併的乙酸乙酯層以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，所得粗製品藉由製備性 HPLC 純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，以飽和的碳酸鉀弄成鹼性並以乙酸乙酯萃取三遍，合併乙酸乙酯層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，製得 13 克的所要的化合物。

LCMS-Rt: 1.33 分鐘 $[M+H^+]$: 395.1

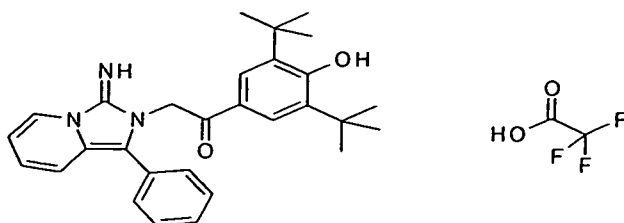
3b) 2-(1-環丙基-3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)乙酮，為三氟乙酸鹽

採用實例 1b)中描述的方法，於甲苯中，以溴化氰(4 毫克)將 2-[(環丙基吡啶-2-基甲基)胺基]-1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)乙酮(13 毫克)環化，製得 4 毫克所要的化合物。

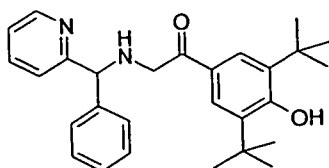
LCMS-Rt: 1.42 分鐘 $[M+H^+]$: 420.2

實例 4

1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-1-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽



4a) 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-[(苯基吡啶-2-基甲基)胺基]-乙酮，為三氟乙酸鹽



將苯基(2-吡啶基)甲基胺鹽酸鹽(150 毫克)溶解於少量的水，加入飽和的碳酸氫鈉成為鹼性後，以乙酸乙酯萃取三遍，合併乙酸乙酯層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，製得 113 毫克的游離鹼，從中取得 55 毫克，溶解於 THF(4 毫升)，攪拌下，滴入 2-溴-1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)乙酮溶液(96 毫克，溶解於 2 毫升的 THF)，在室溫下攪拌 4 小時後，將混合物靜置過夜，再濾下形成的沈澱，將母液濃縮並藉由製備性層析法純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，製得 12 毫克的所要的化合物。

LCMS-Rt:1.40 分鐘

$[M+H^+]$: 431.3

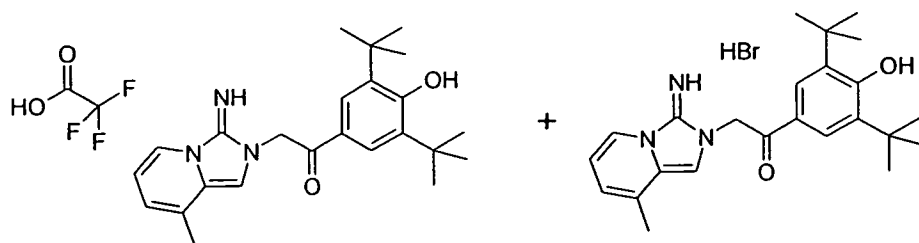
4b) 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-1-苯基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽

依照類似於實例 1b) 之方法，令 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-[(苯基吡啶-2-基甲基)胺基]乙酮-三氟乙酸鹽 (12 毫克) 在甲苯內反應，製得 3 毫克所要的化合物。

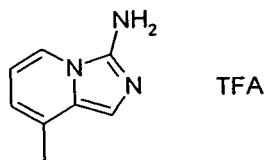
LCMS-Rt: 1.50 分鐘 [M+H⁺]: 456.2

實例 5

1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽或氫溴酸鹽



5a) 8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基胺，為三氟乙酸鹽



將 2-胺基甲基-3-甲基吡啶 (500 毫克) 溶解於絕對甲苯 (15 毫升) 後，攪拌中，滴入溴化氫 (455 毫克，溶解於 5 毫升的甲苯)，1 小時後，吸引濾下沈澱，將母液棄置，沈澱及粘粘的燒瓶內殘留物藉由製備性 HPLC 純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，製得 191 毫克的所要的化

合物，為三氟乙酸鹽。

LCMS-Rt: 0.68 分鐘 [M+H⁺]: 148.1

5b) 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為氫溴酸鹽，或 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽

將 8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基胺(30 毫克，為三氟乙酸鹽)溶解於絕對 THF(5 毫升)後，加入 Hünig's 鹼(19 微升)並慢慢地滴入 2-溴-1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)乙酮溶液(38 毫克，溶解於 1.5 毫升絕對 THF)，在室溫下攪拌 2 小時後，混合物被靜置過夜，然後加溫至 60°C 以完成反應，再加入少量的溴化物(4 毫克)，吸引濾下形成的沈澱，乾燥，製得 8.5 毫克的標題化合物，為氫溴酸鹽。

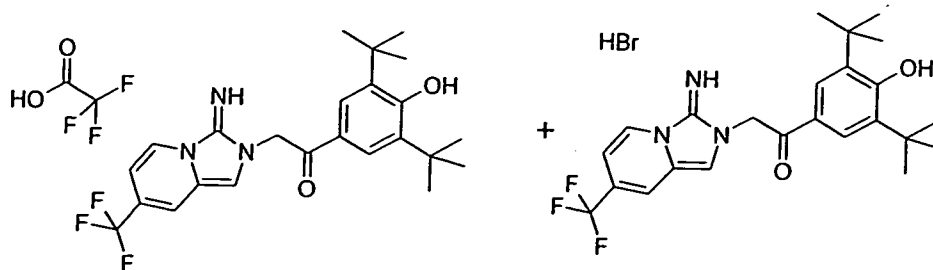
LCMS-Rt: 1.30 分鐘 [M+H⁺]: 394.2

為製取三氟乙酸鹽，將母液濃縮，並藉由製備性 HPLC 純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，製得 23 毫克所要的化合物，為三氟乙酸鹽。

LCMS-Rt: 1.30 分鐘 [M+H⁺]: 394.2

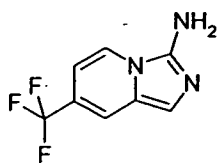
實例 6a 及 6b

1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-7-三氟甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽(6a)或氫溴酸鹽(6b)



5

6a) 7-三氟甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基胺



10

將 C-(4-三氟甲基吡啶-2-基)甲基胺鹽酸鹽(600 毫克)溶解於水中後，加入飽和的碳酸氫鈉溶液，再以乙酸乙酯萃取三遍，合併乙酸乙酯層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，製得 300 毫克呈游離鹼之產物，將其溶解於絕對甲苯(15 毫升)後，慢慢地滴入溴化氟(191 毫克，溶解於 5 毫升的甲苯)，24 小時後，吸引濾下沈澱，乾燥並藉由製備性 HPLC 純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，製得 168 毫克所要的化合物，為三氟乙酸鹽。

15

LCMS-Rt: 0.76 分鐘 [M+H⁺]: 202.1

20

6b) 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-7-三氟甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽及氫溴酸鹽

根據實例 5b)的方法處理 7-三氟甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基胺(25 毫克)，可製得 11.6 毫克的氫溴酸鹽，及，於層

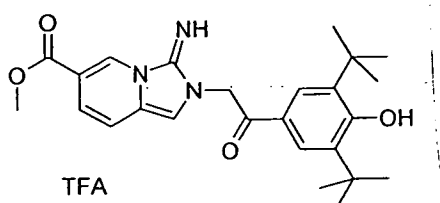
析後，製得 9 毫克的三氟乙酸衍生物。

TFA 鹽: LCMS-Rt: 1.38 分鐘 $[M+H^+]: 448.2$

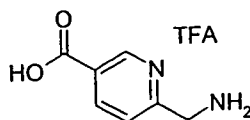
HBr 鹽: LCMS-Rt: 1.38 分鐘 $[M+H^+]: 448.2$

實例 7

2-[2-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-氧代乙基]-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲酯，為三氟乙酸鹽



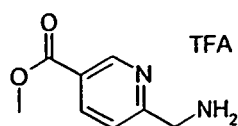
7a) 6-胺基甲基菸鹼酸三氟乙酸鹽



呈三氟乙酸鹽之 6-氨基菸鹼酸(1 克)被溶解於甲醇(300 毫升)後，加入阮來鎳(0.224 克)並在振搖加壓釜內，於 80 °C、10 巴氫氣壓下進行氫化反應 20 小時，接著，將混合物過濾，殘留物經水/甲醇混合物洗滌，過濾，濃縮，殘留物置入於 ACN/水內，冷卻乾燥，製得 500 毫克的產物，其純度已足以被使用於下一階段。

LCMS-Rt: 0.14 分鐘 $[M+H^+]: 153.1$

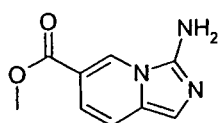
7b) 6-胺基甲基菸鹼酸甲酯，為三氟乙酸鹽



將 6-氨基甲基菸鹼酸三氟乙酸鹽(500 毫克)溶解於甲醇
 (45 毫升)，添加 10 滴濃硫酸後，將溶液加熱迴流 24 小時，
 冷卻後，汽提除去溶劑，殘留物被溶解於水中並藉由製備
 性 HPLC 純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，
 製得 395 毫克所要的化合物，為三氟乙酸鹽。

LCMS-Rt: 0.27 分鐘 [M+H⁺]: 167.1

7c) 3-氨基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲酯



將 6-氨基甲基菸鹼酸甲酯三氟乙酸鹽(390 毫克)溶解於
 甲苯(35 毫升)後，加入 Hünig's 鹼(230 微升)，慢慢地滴入
 溴化氰溶液(0.35 毫升在乙腈內之 5M 溶液)，在室溫下攪拌
 3 小時後，汽提除去溶劑，殘留物被溶解於水及飽和的碳酸
 氫鈉溶液，以乙酸乙酯萃取三遍，合併有機層，以硫酸鈉
 乾燥，過濾，濃縮，殘留物藉由製備性 HPLC 純化，合併
 含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，殘留物再置入於少
 量的水中，以飽和的碳酸氫鈉溶液處理，並以乙酸乙酯萃
 取三遍，合併的有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，製得
 110 毫克所要的化合物。

LCMS-Rt: 0.67 分鐘

[M+H⁺]: 192.1

7d) 2-[2-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-氧代乙基]-3-亞
 胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲酯，為三氟
 乙酸鹽

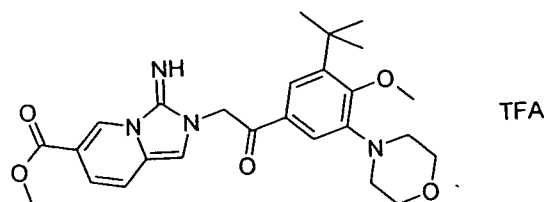
將 3-胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲酯(26 毫克)溶解
 於絕對 DMF(2.5 毫升)後，慢慢地滴入 2-溴-1-(3,5-二-第三-
 丁基-4-羥基苯基)乙酮溶液(45 毫克，溶解於 1.5 毫升的絕對
 DMF)，攪拌 5 小時後，令反應混合物靜置過夜，再加入溴
 (10 毫克，溶解於 0.5 毫升的絕對 DMF)以完成反應，再攪
 拌 2 小時後，汽提除去溶劑，殘留物藉由製備性 HPLC 純
 化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，製得 50 毫
 克的所要化合物，為三氟乙酸鹽。

LCMS-Rt: 1.30 分鐘

[M+H⁺]: 438.3

實例 8

2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙
 基]-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶 e-6-羧酸甲酯，為
 三氟乙酸鹽



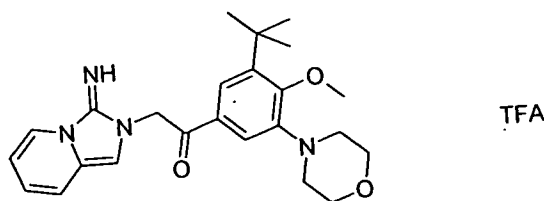
將 3-胺基咪唑并[1,5-a]吡啶 e-6-羧酸甲酯(20 毫克)溶解

於絕對 DMF(1 毫升)後，慢慢地滴入 2-溴-1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)乙酮溶液(45 毫克，溶解於 1 毫升的絕對 DMF：根據 WO 2004/ 078721 被製備)，在室溫下攪拌 4 小時後，再將混合物加溫至 40°C，經一小時，令反應混合物靜置過夜，在高真空下汽提除去溶劑，殘留物藉由製備性 HPLC 純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，製得 40 毫克的所要的化合物，為三氟乙酸鹽。

LCMS-Rt: 1.27 分鐘 [M+H⁺]: 481.2

實例 9

1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽



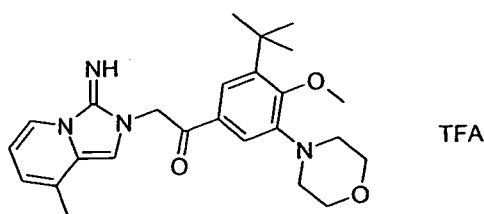
呈三氟乙酸鹽之咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基胺(16 毫克，實例 1c)被溶解於絕對 DMF(1 毫升)後，加入 Hünig's 鹼(31 微升)並慢慢地滴入 2-溴-1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)乙酮溶液(45 毫克，溶解於 1 毫升絕對 DMF：根據 WO 2004/ 078721 被製備)，在室溫下攪拌 2 小時後，混合物被靜置過夜，然後在高真空下汽提除去溶劑，殘留物藉由製備性 HPLC 純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，製得 12 毫克所要的化合物，為三氟乙酸鹽。

LCMS-Rt: 1.28 分鐘

[M+H⁺]: 423.3

實例 10

1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-(3-亞胺基-8-
5 甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽



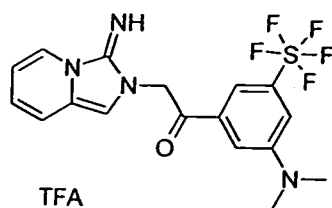
10 將 8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基胺，為三氟乙酸鹽(30
毫克，實例 5a)溶解於絕對 DMF (2 毫升)後，加入 Hünig's
鹼(19 微升)並慢慢地滴入 2-溴-1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-
嗎啉-4-基苯基)乙酮溶液(43 毫克，溶解於 1 毫升絕對
DMF：根據 WO 2004/078721 所製備)，4.5 小時後，再加入
15 另外的溴(4 毫克，溶在 0.1 毫升的 DMF 內)以完成反應，再
攪拌 3 小時後，混合物被靜置過夜，在高真空下汽提除去
溶劑，殘留物藉由製備性 HPLC 純化，合併含產物之劃分，
除去乙腈，冷凍乾燥，製得 26 毫克的所要的化合物，為三
氟乙酸鹽。

LCMS-Rt: 1.33 分鐘

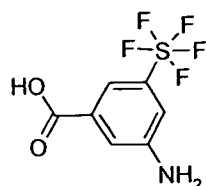
[M+H⁺]: 437.1

實例 11

1-(3-二甲基胺基-5-五氟硫烷基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并
[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽



5 11a) 3-胺基-5-五氟硫烷基苯甲酸



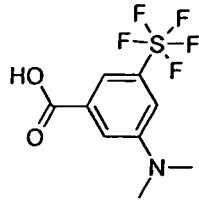
10 將 3-五氟硫烷基苯甲酸(3.0 克)溶解於發煙硝酸(20 毫升)並在室溫下攪拌趕走濕氣，然後加入濃硫酸(1.5 毫升)並將混合物在 75°C 下攪拌 6 小時，靜置過夜，再加入濃硫酸(1.5 毫升)並將混合物在 75°C 下加熱 8 小時，靜置過夜，加至冰水中，攪拌 2 小時，置於冰箱內過夜以使沈澱完全，吸引濾下沈澱，在高真空下乾燥，製得 2.7 克的 3-五氟硫烷基-5-硝基苯甲酸，以二氯甲烷將母液萃取三遍後，合併二氯甲烷層，以硫酸鎂乾燥，蒸發除去溶劑後，可再製得 530 毫克的產品。

20 接著，將 2.7 克產品溶解於甲醇(70 毫升)，加入阮來鎳(約 500 毫克)，在氫氣壓氛圍(氫氣球內)將混合物進行氫化反應，2 小時後，濾除催化劑，殘留物以甲醇充分洗滌後，將濾液濃縮，在高真空下乾燥，製得 2.3 克的產物，其可被直接地使用在下一階段。

LCMS-Rt: 1.21 分鐘

[M+H⁺]: 264.0

11b) 3-二甲基胺基-5-五氟硫烷基苯甲酸



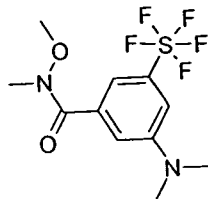
5

在兩個微波試管內，各置入 3-胺基-5-五氟硫烷基苯甲酸(800 毫克)、甲酸(12 毫升)及 37%強度的福馬林溶液(8 毫升)，兩試管被放在 110°C 下加熱 30 分鐘，冷卻後，將溶液合併並加至冰水，以乙酸乙酯萃取三遍後，合併有機層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，製得 1.76 克的標題化合物，其被直接使用於下一步驟。

10

LCMS-Rt: 1.48 分鐘 [M+H⁺]: 292.0

11c) 3-二甲基胺基-N-甲氧基-N-甲基-5-五氟硫烷基苯甲醯胺



15

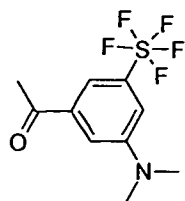
將 3-二甲基胺基-5-五氟硫烷基苯甲酸(1.0 克)溶解於二氯甲烷(60 毫升)，攪拌中加入硫醯氯(5 毫升)，在室溫下將混合物攪拌 2 小時，為使反應完全，接著將其加熱迴流 3 小時，冷卻後，汽提除去溶劑，殘留物被溶解於二氯甲烷(50 毫升)，加入 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽及 Hünig's 鹼(1 毫升)，攪拌 1 小時後，汽提除去溶劑，殘留物置入於乙酸乙

20

酯，以水洗滌五遍，有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，製得 980 毫克的標題化合物，其被直接地應用於下一階段。

LCMS-Rt: 1.53 分鐘 $[M+H^+]$: 335.0

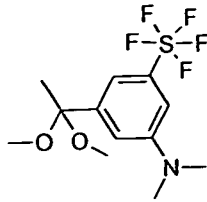
11d) 1-(3-二甲基氨基-5-五氟硫烷基苯基)乙酮



將 3-二甲基氨基-N-甲氧基-N-甲基-5-五氟硫烷基苯甲醯胺(980 毫克)溶解於絕對 THF(50 毫升)後，在 0°C 下，攪拌中滴入甲基鎂溴化物溶液(2.1 毫升：溶在乙醚之 3M 溶液)，加完後，移開冰浴，在室溫下攪拌 1 小時，為完成反應，再加入甲基鎂溴化物溶液(0.3 毫升)，再攪拌 2 小時，置於冰箱中過夜後，冷卻下，加入 1N 的鹽酸，於添加水及乙酸乙酯後，再以乙酸乙酯萃取二遍，合併有機層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，殘留物藉由層析法，在矽膠上純化(正庚烷/乙酸乙酯 100/0 至 50/50, 30 分鐘)，合併含產物的劃分，除去溶劑，在高真空下乾燥，製得 650 毫克的標題化合物。

LCMS-Rt: 1.69 分鐘 $[M+H^+]$: 290.0

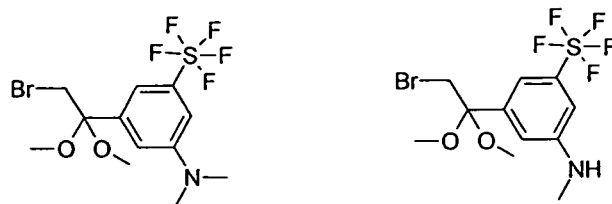
11e) [3-(1,1-二甲氧基乙基)-5-五氟硫烷基苯基]二甲基胺



將 1-(3-二甲基胺基-5-五氟硫烷基苯基)乙酮(650 毫克)溶解於甲醇(50 毫升)後，加入三甲基正甲酸酯(715 毫克)及 DL-10-樟腦磺酸(10 毫克)，攪拌之，於攪拌 3 小時後，加入更多的正甲酸酯(200 毫克)，將混合物攪拌 2 小時，再放置過夜，汽提除去溶劑，殘留物在高真空下乾燥，製得 730 毫克的粗製品，其被直接地在下一階段反應。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) [ppm]: 7.01 (1H) : 6.79 (1H) : 6.93 (1H) : 3.10 (6H) : 2.98 (6H) : 1.47 (3H)。

11f) [3-(2-溴-1,1-二甲氧基乙基)-5-五氟硫烷基苯基]二甲基胺以及 [3-(2-溴-1,1-二甲氧基乙基)-5-五氟硫烷基苯基] 甲基胺



將 [3-(1,1-二甲氧基乙基)-5-五氟硫烷基苯基]二甲基胺 (730 毫克)溶解於甲醇(15 毫升)及 THF(15 毫升)的混合液後，攪拌中加入苯基三甲基三溴化物(818 毫克)，3 小時小時後，加入更多的苯基三甲基三溴化物(205 毫克)以完成反

應並將混合物在 60°C 下攪拌 2 小時，靜置過夜後，加入硫代硫酸鈉溶液、水及乙酸乙酯，水溶液層再以乙酸乙酯萃取三遍，經硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，殘留物藉由層析法，在矽膠上純化(正庚烷/乙酸乙酯 100/0 至 50/50, 30 分鐘)，合併含產物之劃分，除去溶劑，殘留物在高真空下乾燥。

製得 490 毫克的二甲基胺基化合物及 144 毫克的單甲基胺基化合物。

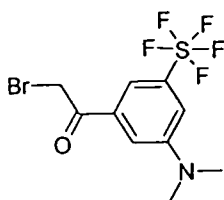
二甲基胺衍生物：

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7.14 (1H) : 7.00 (1H) : 6.95 (1H) : 3.85 (2H) : 3.14 (6H) : 2.99 (6H)。

單甲基胺衍生物：

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7.02 (1H) : 6.91 (1H) : 6.84 (1H) : 6.34 (1H) : 3.80 (2H) : 3.14 (6H) : 2.71 (3H)。

11g) 2-溴-1-(3-二甲基胺基-5-五氟硫烷基苯基)乙酮



將[3-(2-溴-1,1-二甲氧基乙基)-5-五氟硫烷基苯基]二甲基胺(230 毫克)懸浮於水(2.3 毫升)並在冷卻下，滴入濃硫酸(2.3 毫升)，在室溫下攪拌 2 小時，加水(20 毫升)稀釋並以乙酸乙酯萃取三遍，合併有機層，以飽和的碳酸氫鈉溶液洗滌二遍，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，殘留物被溶解入

乙腈/水，冷凍乾燥過夜，製得 170 毫克所要的化合物。

LCMS-Rt: 1.80 分鐘 [M+H⁺]: 367.9 : 369.9

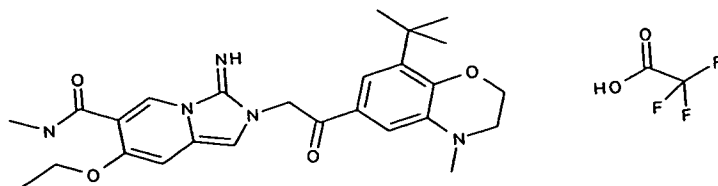
11h) 1-(3-二甲基胺基-5-五氟硫烷基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽

將咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基胺，為三氟乙酸鹽(20 毫克，實例 1c)溶解於絕對 THF(5 毫升)，並加入 2-溴-1-(3-二甲基胺基-5-五氟硫烷基苯基)乙酮(29 毫克)及 Hünig's 鹼(14 微升)後，在室溫下攪拌 6 小時，令其靜置過夜，加水，以乙酸乙酯萃取三遍，合併有機層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，殘留物藉由製備性 HPLC 純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，製得 18 毫克所要的化合物，為三氟乙酸鹽。

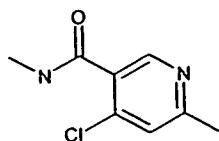
LCMS-Rt: 1.21 分鐘 [M+H⁺]: 421.0

實例 12

2-[2-(8-第三-丁基-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁咩-6-基)-2-氧代乙基]-7-乙氧基-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，為三氟乙酸鹽



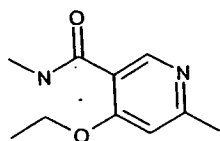
12a) 4-氯-6,N-二甲基菸鹼醯胺



5 將 4-羥基-6-甲基菸鹼酸(5 克)溶解於絕對 DCM(30 毫升)後，加入 10 滴的 DMF，對此混合物小心地滴入草醯氯(15 毫升)，攪拌 4 小時後，放置過夜，汽提除去溶劑，高真空下乾燥混合物，將所得的 4-氯-6-甲基菸鹼醯基氯(8 克)溶解於絕對 DCM(160 毫升)，冷卻至 0°C 後，以 15 分鐘的期間，
10 滴入 40%強度的甲醇性甲基胺溶液(66 毫升)，除去冷卻浴後，在室溫下再攪拌 2 小時，加水(150 毫升)後，以 DCM 萃取(三遍)，合併有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，可
15 得到 4.4 克的所要化合物。

LCMS-Rt: 0.34 分鐘 [M+H⁺]: 185.1

12b) 4-乙氧基-6,N-二甲基菸鹼醯胺

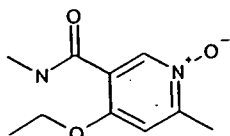


20 攪拌下，將 4-氯-6,N-二甲基菸鹼醯胺(2.4 克)溶解於絕對乙醇(40 毫升)，加入乙醇鈉(1.8 克)，於室溫下攪拌 4 小時，混合物被靜置過夜，加水後，以 DCM 萃取三遍，合併有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，製得 2.2 克的所要的化合物。

LCMS-Rt: 0.32 分鐘

[M+H⁺]: 195.1

12c) 4-乙氧基-6,N-二甲基-1-氧菸鹼醯胺



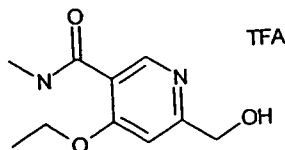
將 4-乙氧基-6,N-二甲基菸鹼醯胺(2.2 克)溶解於氯仿(160 毫升)後，在冰浴及攪拌下，一次加入間-氯過苯甲酸(2.7 克)，除去冰浴，將混合物攪拌 4 小時後，靜置過夜，添加 5%強度的碳酸鈉溶液，以氯仿萃取三遍，合併有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，製得 979 毫克的粗製品，在矽膠上被層析(DCM/MeOH 梯度)，合併含產物之劃分，乾燥，製得 717 毫克所要的化合物。

水溶液層被冷凍乾燥過夜，殘留物攪拌入 DCM，過濾後，乾燥，可由殘留物再製得相當於 720 毫克的所要產物。

LCMS-Rt: 0.52 分鐘

[M+H⁺]: 211.1

12d) 4-乙氧基-6-羥基甲基-N-甲基菸鹼醯胺，為三氟乙酸鹽

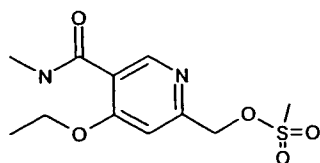


攪拌下，將 4-乙氧基-6,N-二甲基-1-氧菸鹼醯胺(720 毫克)被溶解於絕對 DCM(45 毫升)後，加入三氟醋酸酐(4.8 毫升)，在室溫下攪拌後，令混合物靜置過夜，接著汽提除去

75%的溶劑，殘留物以飽和的氯化鈉溶液處理後，以碳酸鉀將酸鹼值調整至 pH 9，經 DCM 萃取(三遍)，以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，所得粗製品藉由製備性 HPLC 純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，製得 696 毫克的所要的化合物。

LCMS-Rt: 0.25 分鐘 [M+H⁺]: 211.1

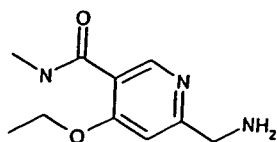
12e) 4-乙氧基-5-甲基胺基甲醯基吡啶-2-基甲基甲磺酸鹽



將 4-乙氧基-6-羥基甲基-N-甲基菸鹼醯胺(696 毫克，為三氟乙酸鹽)置入於少量的 DCM，以飽和的食鹽溶液處理後，以固體碳酸鈉調整 pH 至 9，經 DCM 萃取(三遍)後，有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，製得 445 毫克不含 TFA 之化合物，將其溶解於絕對 CM(30 毫升)，接著加入甲磺酸酐(1.3 克，溶解於 5 毫升絕對 DCM)及三乙基胺(1.44 毫升)，2 小時後，加入飽和的食鹽溶液，以 DCM 萃取(三遍)，合併的有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，儘可能除去三乙基胺，在 10%強度檸檬酸存在下，殘留物被再次萃取，製得 485 毫克的所要的化合物。

LCMS-Rt: 0.72 分鐘 [M+H⁺]: 289.0

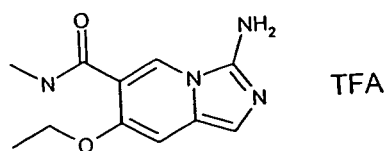
12f) 6-氨基甲基-4-乙氧基-N-甲基菸鹼醯胺



5 將 4-乙氧基-5-甲基氨基甲醯基吡啶-2-基甲基甲磺酸鹽(436 毫克)溶解於絕對 MeOH(7 毫升)後，滴入至甲醇性氫溶液(7.1 毫升：7N)，在室溫下於微波管內，攪拌 10 分鐘，靜置過夜，汽提除去溶劑，並將粗製品藉由製備性 HPLC 純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，產品經
10 飽和的氯化鈉溶液處理並以碳酸鉀弄成鹼性，以二氯甲烷萃取後，合併的有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，製得 71 毫克的標題化合物。

LCMS-Rt: 0.27 分鐘 [M+H⁺]: 210.1

15 12g) 3-氨基-7-乙氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，
為三氟乙酸鹽



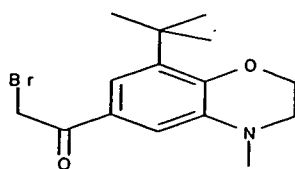
20 首先將 6-氨基甲基-4-乙氧基-N-甲基菸鹼醯胺(68 毫克)溶解於絕對甲苯(10 毫升)，在室溫、氮氣層內、攪拌下，對其滴入溶解在絕對甲苯(1 毫升)之溴化氰(48 毫克)溶液，在室溫下攪拌 4 小時後，減壓下除去溶劑，加入二氯甲烷攪拌，濾除不溶的物質，將濾液濃縮至乾，接著藉由製備

性 HPLC 純化，濾得的殘留物再以二氯甲烷萃取，過濾後的殘留物同樣地藉由製備性 HPLC 純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，冷凍乾燥，製得合併含產物之劃分，減壓下汽提除去乙腈，冷凍乾燥後，製得 15 毫克的標題化合物及 21 毫克的起始材料。

LCMS-Rt: 0.69 分鐘

$[M+H^+]$: 235.0

12h) 2-溴-1-(8-第三-丁基-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡啶-6-基)乙酮



將 1-(8-第三-丁基-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡啶-6-基)乙酮(250 毫克，購自 Chembiotek, India)，在乙酸(4 毫升)及甲苯(8 毫升)的混合物內加熱至 50°C 至 55°C，在此溫度下，小心地滴入溴(200 毫克，溶解於乙酸內)，2.5 小時後，移開加熱器，在室溫下將混合物以冰處理並以甲苯萃取三遍，合併有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗製品在矽膠上被純化，製得 65 毫克的所要化合物，以及帶有些許夾雜物之 43 毫克的產物，以及 37 毫克的起始材料。

LCMS-Rt: 1.81 分鐘

$[M+H^+]$: 326.0 : 328.0

12i) 2-[2-(8-第三-丁基-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡啶-6-基)-2-氧代乙基]-7-乙氧基-3-亞胺基-2,3-二氫咪

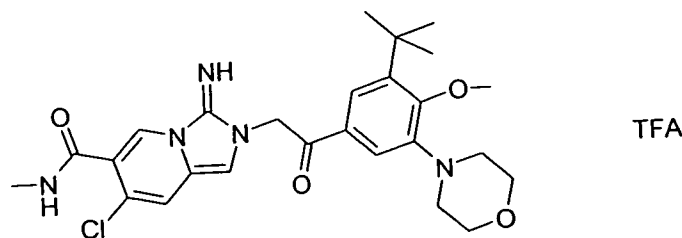
唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，為三氟乙酸鹽

3-胺基-7-乙氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，
為三氟乙酸鹽(12 毫克)，在氫氣層內，攪拌下，加入溶解
在絕對 DMF(3 毫升)內之 Hünig's 鹼(6.3 微升)，接著，滴入
溶解於 DMF(0.5 毫升)之 2-溴-1-(8-第三-丁基-4-甲基-3,4-
二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基)乙酮(12.5 毫克)，在室溫下攪
拌 2.5 小時後，在 40°C 下將混合物加熱 30 分鐘，接著放置
過夜，在高真空下除去溶劑，殘留物藉由製備性 HPLC 純
化，合併含產物之劃分，減壓下除去乙腈並進行冷凍乾燥
後，製得 10 毫克的標題化合物。

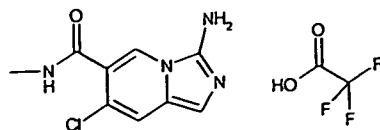
LCMS-Rt: 1.24 分鐘 [M+H⁺]: 480.2

實例 13

2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙
基]-7-氯-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基
醯胺，為三氟乙酸鹽



13a) 3-胺基-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，為三
氟乙酸鹽



5 依照類似於實例 12 a-g), 步驟 12b)之方法合成 3-胺基-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，可製得 9 毫克的標題化合物。

LCMS-Rt: 0.32 分鐘 [M+H⁺]: 225.0

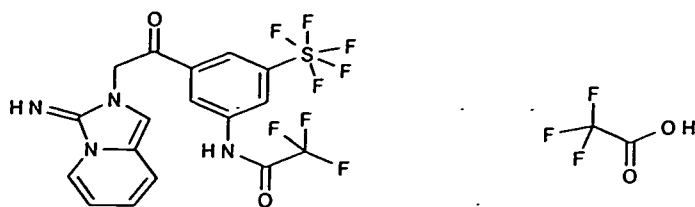
10 13b) 2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙基]-7-氯-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，為三氟乙酸鹽

類似於實例 12 中描述的方法，令 3-胺基-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺(9 毫克的 TFA 鹽)與 2-溴-1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)乙酮(10 毫克，根據
15 WO 2004/078721 製備)，在 Hünig's 鹼存在下偶合，製得 4 毫克的標題化合物。

LCMS-Rt: 1.24 分鐘 [M+H⁺]: 514.2

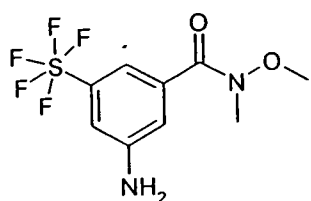
20 實例 14

2,2,2-三氟-N-{3-[2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙醯基]-5-五氟-硫烷基苯基}乙醯胺，為三氟乙酸鹽



5

14a) 3-氨基-N-甲氧基-N-甲基-5-五氟硫烷基苯甲醯胺



10

將 3-氨基-5-五氟硫烷基苯甲酸(200 毫克, 實例 11a)溶解於二氯甲烷(12 毫升), 攪拌下, 相繼加入: N,O-二甲基羥基胺 x HCl (148 毫克)、1-丙烷磷酸酐(242 毫克)及三乙基胺(292 微升), 在室溫下將澄清的溶液攪拌 4 小時, 在室溫下放置一週末, 其後, 將反應混合物濃縮, 殘留物置入於乙酸乙酯內, 以硫酸氫鉀溶液萃取二遍, 接著將乙酸乙酯層以碳酸鈉溶液萃取二遍後, 以硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮, 所得粗製品藉由製備性層析法純化, 合併含產物之劃分, 除去乙腈, 加入飽和的碳酸氫鈉成鹼性後, 以乙酸乙酯萃取三遍, 合併萃取物, 以硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮, 製得 77 毫克所要的化合物。

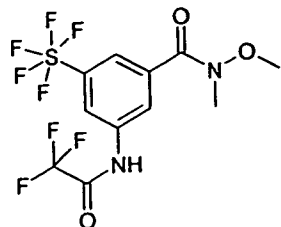
15

20

LCMS-Rt: 1.30 分鐘

[M+H⁺]: 307.0

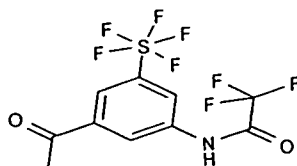
14b) N-甲氧基-N-甲基-5-五氟硫烷基-3-(2,2,2-三氟乙醯基
胺基)-苯甲醯胺



將 3-胺基-N-甲氧基-N-甲基-5-五氟硫烷基苯甲醯胺(77
毫克)溶解於二氯甲烷(3 毫升)及三乙基胺(42 微升)後，接著
在攪拌下加入三氟乙酸酐(45 微升)以除去濕氣，在室溫下
攪拌 3 小時後，靜置過夜，加入水及飽和的碳酸氫鈉水溶
液，分層後，以水將二氯甲烷層再洗滌三遍，以硫酸鈉乾
燥，過濾，濃縮，所得產物(86 毫克)未加精製下被應用於
下一階段。

LCMS-Rt: 1.53 分鐘 [M+H⁺]: 403.0

14c) N-(3-乙醯基-5-五氟硫烷基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺

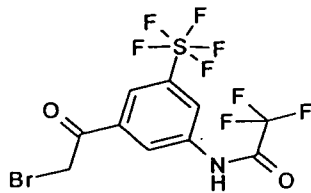


將 N-甲氧基-N-甲基-5-五氟硫烷基-3-(2,2,2-三氟乙醯
基胺基)苯甲醯胺(20 毫克)溶解於絕對 THF(2 毫升)，在室溫
下與六甲基二矽胺烷鋰溶液(45 微升，溶在 THF 之 1M 溶液)
一起攪拌 30 分鐘，然後在 0°C 下，攪拌中，滴入甲基溴化

鎂溶液(17 微升, 在乙醚中之 3M 溶液), 在室溫下攪拌 1 小時後, 冷卻下滴入 1N 鹽酸, 接著加入水及乙酸乙酯, 分出有機層, 水層再以乙酸乙酯萃取二遍, 合併乙酸乙酯層, 以硫酸鎂乾燥, 過濾, 濃縮, 製得 17 毫克的粗製品, 再以
 5 所述方式令 N-甲氧基-N-甲基-5-五氟硫烷基-3-(2,2,2-三氟乙醯基氨基)苯甲醯胺(60 毫克)反應(製得粗製品: 60 毫克), 合併粗製品並藉由製備性層析法純化, 合併含產物之劃分, 除去乙腈, 加飽和的碳酸氫鈉成鹼性後, 以乙酸乙酯萃取三遍, 過濾, 濃縮, 製得 37 毫克所要的化合物。

10 LCMS-Rt: 1.61 分鐘 [M+H⁺]: 358.0

14d) N-[3-(2-溴乙醯基)-5-五氟硫烷基苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺



20 先將 N-(3-乙醯基-5-五氟硫烷基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(20 毫克)溶解於冰醋酸(1 毫升), 再慢慢地滴入溶解在冰醋酸(90 微升)中之溴(9 毫克), 在室溫下攪拌 30 分鐘後, 在 60°C 下加熱 1 小時, 冷卻至室溫, 以大量的水稀釋冰醋酸, 並以乙酸乙酯萃取三遍, 合併萃取物, 以碳酸氫鈉溶液洗滌除去酸, 以硫酸鎂乾燥, 過濾, 濃縮製得粗製品(24 毫克), 未再精製下被使用於下一階段。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) [ppm]: 8.45 [1H], 8.35 [1H], 8.25 [1H], 4.45 [s, 2H].

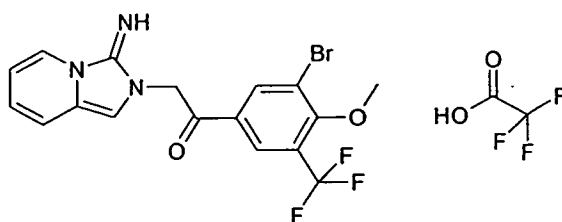
14e) 2,2,2-三氟-N-{3-[2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙醯基]-5-五氟-硫烷基苯基}乙醯胺，為三氟乙酸鹽

將咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基胺三氟乙酸鹽(20 毫克，實例 1c)溶解於絕對 THF(4 毫升)，攪拌下加入 N-[3-(2-溴乙醯基)-5-五氟硫烷基苯基]-2,2,2-三氟乙醯胺(26 毫克)，加入 DIPEA(10 微升)後，在室溫下攪拌 1 小時，靜置過夜，之後，加水，以乙酸乙酯萃取三遍，合併乙酸乙酯層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，油質殘留物藉由製備性層析法被層析，合併含產物之劃分，除去乙腈並進行冷凍乾燥，製得 7 毫克所要的化合物。

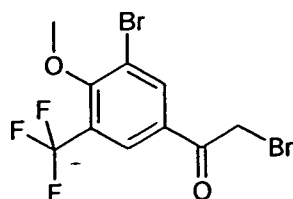
LCMS-Rt: 1.22 分鐘 $[\text{M}+\text{H}^+]$: 489.0

實例 15

1-(3-溴-4-甲氧基-5-三氟甲基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酮，為三氟乙酸鹽



15a) 2-溴-1-(3-溴-4-甲氧基-5-三氟甲基苯基)乙酮



5

先將水(0.4 毫升)及濃硫酸(0.4 毫升)的混合物置入，並在室溫下，加入 4-甲氧基-3-三氟甲基乙醯苯(100 毫克)，接著，在攪拌下，一次加入溴酸鉀(77 毫克)，攪拌 4 小時後，將反應混合物放於冷凍下隔夜，加水及乙酸乙酯處理後，水溶液層以乙酸乙酯萃取三遍，合併乙酸乙酯層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，粗製品在矽膠上被純化(正庚烷/乙酸乙酯梯度)，接著再藉由製備性層析法被純化，合併含產物之劃分，除去乙腈並以乙酸乙酯萃取三遍，合併萃取層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，製得 12 毫克所要的化合物。LCMS-Rt: 1.74 分鐘 [M+H⁺]: 374.8 (50%), 376.9 (100%), 378.8 (45%)。

10

15

15b) 1-(3-溴-4-甲氧基-5-三氟甲基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為三氟乙酸鹽

20

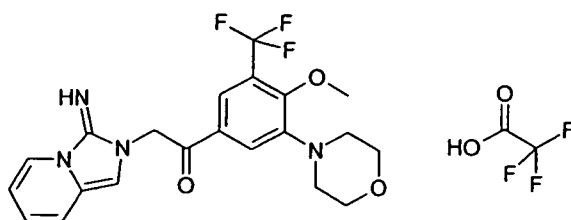
在室溫下，先將咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基胺三氟乙酸鹽(8 毫克，實例 1c)溶解於絕對 DMF(0.5 毫升)，加入 Hünig's 鹼(5.5 微升)，攪拌中，滴入 2-溴-1-(3-溴-4-甲氧基-5-三氟甲基苯基)乙酮溶液(12 毫克，溶解於 0.5 毫升絕對 DMF 內)，在室溫下攪拌 3.5 小時後，汽提除去溶劑，殘留物藉由製備

性層析法純化，合併含產物之劃分，除去乙腈並進行冷凍乾燥，製得 4 毫克所要的化合物。

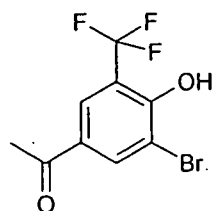
LCMS-Rt: 1.21 分鐘 [M+H⁺]: 428.0, 430.0

實例 16

2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(4-甲氧基-3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基苯基)乙酮，為三氟乙酸鹽



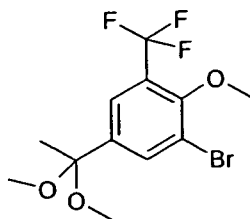
16a) 1-(3-溴-4-羥基-5-三氟甲基苯基)乙酮



先將 4-羥基-3-(三氟甲基)乙醯苯(4 克)置入於乙腈(150 毫升)後，在 -10°C 下滴入 N-溴琥珀醯亞胺(4.5 克，溶解於 100 毫升的乙腈內)，加完後，移開冷卻浴，將混合物攪拌 5 小時，放置過夜，濃縮使溶劑的體積減少為四分之一，以正庚烷/水處理殘留物，分出有機層以 5% 強度之硫代硫酸鈉溶液及水各洗滌一遍，吸引濾下產生之沈澱(6.9 克)，直接被使用於下一階段反應。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 11.3 [br, 1H], 8.37 [1H], 8.06 [1H], 2.57 [s, 3H]。

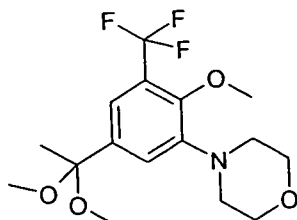
16b) 1-溴-5-(1,1-二甲氧基乙基)-2-甲氧基-3-三氟甲基苯



將 1-(3-溴-4-羥基-5-三氟甲基苯基)乙酮(6.8 克)溶解於
絕對甲醇(50 毫升)，並相繼地經 DL-10-樟腦磺酸(111 毫克)
及三甲基正甲酸酯(8 毫升)處理，在室溫下攪拌 2 小時後，
加入 DMF(75 毫升)及碳酸鈉(5.0 克)，再加入碘甲烷(3 毫
升)，攪拌 6 小時後，放置過夜，加入 1:1 的正庚烷/水之混
合液，分出有機層，以正庚烷再萃取一遍，合併庚烷層，
以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，製得 7 克所要的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7.92 [1H], 7.64 [1H],
3.90 [s, 3H], 3.09 [s, 6H], 1.50 [s, 3H]。

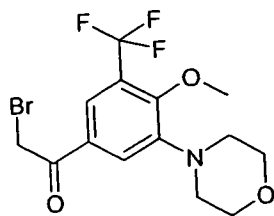
16c) 4-[5-(1,1-二甲氧基乙基)-2-甲氧基-3-三氟甲基苯基]嗎啉



先將 1-溴-5-(1,1-二甲氧基乙基)-2-甲氧基-3-三氟甲基苯(2 克)導入並在攪拌下通入氫氣，經 0.5 小時，接著，對混合物加入醋酸鉛 Pd(II)(13 毫克)、BINAP(54 毫克)及第三-丁酸鈉(784 毫克)，接著加入嗎啉(0.6 毫升)，所得混合物在 85°C、氫氣層下被攪拌 8 小時，室溫下靜置過夜後，再於 85°C 下攪拌 8 小時，並靜置過夜後，然後汽提除去溶劑，殘留物在矽膠上被純化(正庚烷-乙酸乙酯梯度，製得 468 毫克所要的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 7.26 [1H], 7.23 [1H], 3.88 [s, 3H], 3.78 [m, 4H], 3.10 [s, 6H], 3.06 [m, 4H], 1.47 [s, 3H]。

16d) 2-溴-1-(4-甲氧基-3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基苯基)乙酮



先將 4-[5-(1,1-二甲氧基乙基)-2-甲氧基-3-三氟甲基苯基]嗎啉(460 毫克)置入於絕對 THF(4 毫升)及甲醇(1.6 毫升)內後，在 7°C 攪拌下，加入苯基-三甲基銨溴化物(530 毫克)，移去冷卻浴，將混合物攪拌 8 小時，靜置過夜，加入 5% 強度之硫代硫酸鈉溶液(0.8 毫升)及水(4 毫升)，水溶液層以乙酸乙酯萃取三遍，合併乙酸乙酯萃取層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，殘留物被溶解於乙腈(15 毫升)，加入 5 毫升

由乙腈(90 份)、水(10)及 TFA(0.05)所成之混合液以及另外的 TFA(0.5 毫升)，在室溫下攪拌約 4 小時，汽提除去溶劑，殘留物加水後，以飽和的碳酸氫鈉中和後，以乙酸乙酯萃取三遍，合併乙酸乙酯層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，殘留物於矽膠上純化(正庚烷-乙酸乙酯梯度)，合併含產物之劃分，乾燥，製得 200 毫克的所要化合物。

LCMS-Rt: 1.67 分鐘 [M+H⁺]: 382.0 : 384.0

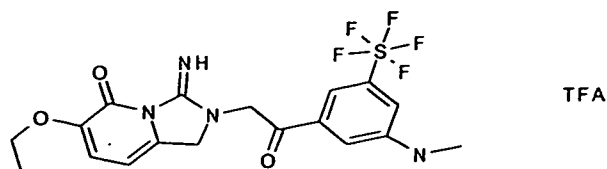
16e) 2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(4-甲氧基-3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基苯基)乙酮，為三氟乙酸鹽

將咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基胺三氟乙酸鹽(30 毫克，實例 1c)溶解於絕對 DMF(4 毫升)後，攪拌下，加入 DIPEA(20 微升)，以 15 分鐘的期間慢慢地滴入 2-溴-1-(4-甲氧基-3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基苯基)乙酮(51 毫克，溶解於 1 毫升的 DMF)後，在室溫下攪拌 3.5 小時，靜置過夜，汽提除去溶劑，殘留物藉由製備性層析法純化，合併含產物之劃分，除去乙腈並進行冷凍乾燥，製得 35 毫克所要的化合物。

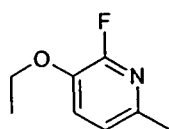
LCMS-Rt: 1.17 分鐘 [M+H⁺]: 435.1

實例 17

6-乙氧基-3-亞胺基-2-[2-(3-甲基胺基-5-五氟硫烷基苯基)-2-氧代乙基]-2,3-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-酮，為三氟乙酸鹽



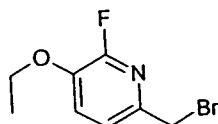
5 17a) 3-乙氧基-2-氟-6-甲基吡啶



10 先將 2-氟-3-羥基-6-甲基吡啶(500 毫克)溶解於絕對 DMF(20 毫升)後，加入碳酸鉀(1 克)，之後，攪拌下滴入乙基碘(0.6 毫升)，將混合物攪拌 1 小時，接著，加水及乙酸乙酯，分出有機層後，混合物再經乙酸乙酯萃取三遍，合併的萃取物以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，所得的粗製產品(477 毫克)被直接地進行下一階段反應。

15 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) [ppm]: 7.52 [dd, 1H], 7.10 [d, 1H], 4.10 [q, 2H], 2.32 [s, 3H], 1.33 [t, 3H]。

20 17b) 6-溴甲基-3-乙氧基-2-氟吡啶



先將 3-乙氧基-2-氟-6-甲基吡啶(400 毫克)置入於四氯化碳(30 毫升)後，添加 N-溴琥珀醯亞胺(505 毫克)及 2,2'-氮雜雙(2-甲基丙腈)(85 毫克)，加熱迴流 7 小時，在室溫下靜置過夜，加水，以二氯甲烷萃取三遍，合併的有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，殘留物置於矽膠上層析(正庚烷-乙酸乙酯梯度)，合併含產物之劃分後，乾燥，製得 393 毫克所要的化合物。

LCMS-Rt: 1.40 分鐘 [M+H⁺]: 233.9 : 235.9

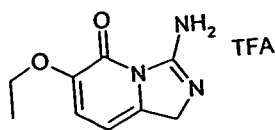
17c) C-(5-乙氧基-6-氟吡啶-2-基)甲基胺，為三氟乙酸鹽



將 6-溴甲基-3-乙氧基-2-氟吡啶(390 毫克)溶解於氯仿(50 毫升)後，攪拌下，加入六亞甲基四胺(234 毫克)，於 50 °C 下攪拌 1 小時後，除去溶劑，殘留物被置入於絕對乙醇(35 毫升)，添加濃鹽酸(1 毫升)後，在 50 °C 下攪拌混合物 3 小時，再於室溫下靜置過夜，汽提除去溶劑後，殘留物被置入於水中並予以冷凍乾燥，一部分的粗製品藉由製備性層析法純化，合併含產物之劃分，除去乙腈並進行冷凍乾燥，製得 134 毫克的所要化合物。

LCMS-Rt: 0.48 分鐘 [M+H⁺]: 171.1

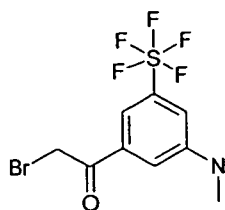
17d) 3-氨基-6-乙氧基-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-酮，為三氟乙酸鹽



以少量的水溶解 C-(5-乙氧基-6-氟吡啶-2-基)甲基胺三氟乙酸鹽(134 毫克)後，加入 1.5 毫升之飽和的氯化鈉溶液，以碳酸鈉(47 毫克)調成鹼性後，水溶液層以 DCM 萃取三遍，合併有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，攪拌下將殘留物溶解於絕對甲苯(8 毫升)，滴入溴化氰(0.18 毫升，乙腈內之 5M 溶液)，1.5 小時後，除去溶劑，殘留物藉由製備性層析法純化，合併含產物之劃分，除去乙腈並進行冷凍乾燥，在 TFA(0.05%)存在下，與水重覆進行三遍的冷凍乾燥，之後，可製得 55 毫克的所要化合物。

LCMS-Rt:0.31 分鐘 [M+H⁺]: 194.1

17e) 2-溴-1-(3-甲基氨基-5-五氟硫烷基苯基)乙酮



將[3-(2-溴-1,1-二甲氧基乙基)-5-五氟硫烷基苯基]甲基胺 (400 毫克，使用實例 11f)中描述的方法製備)懸浮於水(4

毫升)，攪拌及冷卻下，滴入濃硫酸(4 毫升)，在室溫下攪拌 4 小時後，將此批次倒至冰水內並小心地以飽和的碳酸氫鈉溶液將其調至 pH 8，再以乙酸乙酯萃取三遍，合併萃取層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，製得 312 毫克的粗製品，其中 100 毫克藉由製備性層析法純化，合併含產物之劃分，除去乙腈，以飽和的碳酸氫鈉溶液調成鹼性後，以乙酸乙酯萃取三遍，合併萃取層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，製得 59 毫克所要的化合物。

LCMS-Rt: 1.67 分鐘 [M+H⁺]: 353.9: 355.9

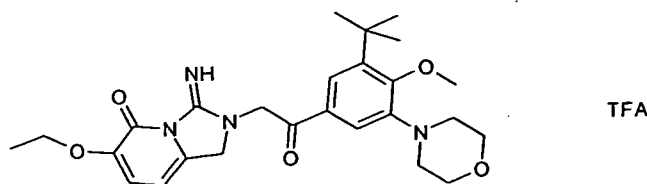
17f) 6-乙氧基-3-亞胺基-2-[2-(3-甲基胺基-5-五氟硫烷基苯基)-2-氧代乙基]-2,3-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-酮

將 3-胺基-6-乙氧基-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-酮三氟乙酸鹽(25 毫克)溶解於少量的水後，以飽和的碳酸氫鈉溶液調成鹼性後，水溶液層以乙酸乙酯萃取三遍，合併萃取層，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，製得 14 毫克的游離鹼，將其溶解於 DMF(2.5 毫升)，攪拌下，以 5 分鐘期間，滴入 2-溴-1-(3-甲基胺基-5-五氟硫烷基苯基)乙酮溶液(26 毫克，溶解於 0.5 毫升的 DMF)，在室溫下攪拌 3 小時，靜置過夜，除去溶劑，粗製品藉由製備性層析法純化，合併含產物之劃分，除去乙腈並進行冷凍乾燥，製得 17 毫克所要的化合物。

LCMS-Rt: 1.18 分鐘 [M+H⁺]: 467.0

實例 18

2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙基]-6-乙氧基-3-亞胺基-2,3-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-酮，為三氟乙酸鹽

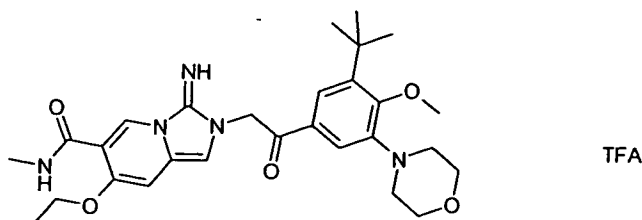


以類似於實例 17)的方法，令 3-胺基-6-乙氧基-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-酮三氟乙酸鹽(25 毫克，實例 17)與 2-溴-1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)乙酮(30 毫克，實例 10)反應，製得 19 毫克的標題化合物。

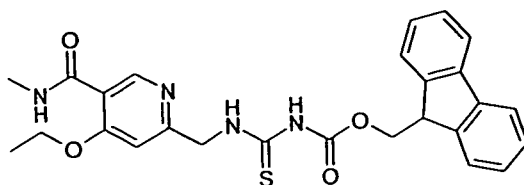
LCMS-Rt: 1.27 分鐘 $[M+H^+]$: 483.2

實例 19

2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙基]-7-乙氧基-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，為三氟乙酸鹽



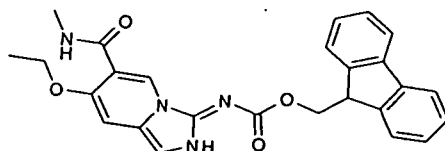
19a) N-(4-乙氧基-5-甲基氨基甲醯基吡啶-2-基甲基)-N'-(第-9-基甲基-氧羰基)硫脲



將 500 毫克(2.39 毫莫耳)的 6-氨基甲基-4-乙氧基-N-甲基菸鹼醯胺(實例 12f)溶解於 25 毫升的二噁烷，在室溫下，加入 672.4 毫克(2.39 毫莫耳)的第-9-基甲基氧羰基異硫氰酸酯，1 小時後，除去溶劑，殘留物置入於 DCM 內，以 LiCl 水溶液洗滌三遍，再以水洗滌一遍，以 MgSO₄ 乾燥後，將混合物濃縮，所得粗製品(875 毫克)未加精製下被進一步反應。

LCMS-Rt: 1.31 分鐘 [M+H⁺]: 491.2

19b) 9H-第-9-基甲基 (7-乙氧基-6-甲基氨基甲醯基-2H-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基節)氨基甲酸酯



將 875 毫克的 N-(4-乙氧基-5-甲基胺基甲醯基吡啶-2-基甲基)-N'-(第-9-基甲基-氧羰基)硫脲(實例 19a, 粗製品)溶解於 25 毫升的二噁烷，在室溫下，加入 837 毫克(1.96 毫莫耳)的汞(II)三氟乙酸鹽，十分鐘後，將混合物濃縮，殘留物置入於 DCM，有機層以 4%強度的 LiCl 溶液洗滌三遍，以水洗滌一遍，經 MgSO₄ 乾燥，在旋轉濃縮器內濃縮，所得的粗製品(590 毫克)未再精製下被進一步反應。

LCMS-Rt: 1.25 分鐘 [M+H⁺]: 457.2

19c) 2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙基]-7-乙氧基-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，為三氟乙酸鹽

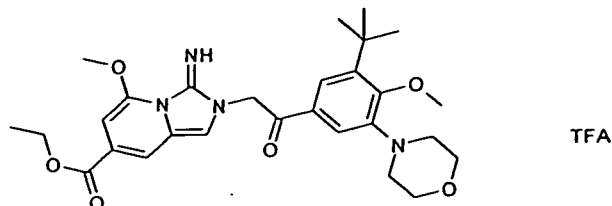
將 590 毫克的 9H-第-9-基甲基(7-乙氧基-6-甲基胺基甲醯基-2H-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-亞基)脲基甲酸酯(19b, 粗製品)溶解於 25 毫升的二甲基乙醯胺後，加入 573 毫克(1.55 毫莫耳)的 2-溴-1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)乙酮(根據 WO 2004/078721 所製備)，在 70°C 下攪拌 3 小時，靜置過夜，再於 95°C 下攪拌 2 小時，除去溶劑，粗製品藉由製備性 HPLC 純化二遍，之後，可分離得 63.5 毫克的標題化合物。

LCMS-Rt(方法 B): 1.52 分鐘 [M+H⁺]: 524.2

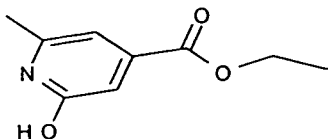
實例 20

2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙

基]-3-亞胺基-5-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-7-羧酸
乙酯，為三氟乙酸鹽



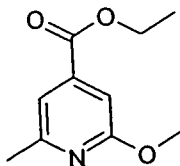
20a) 2-羥基-6-甲基異菸鹼酸乙酯



將 20.0 克(130.6 毫莫耳)的 2-羥基-6-甲基異菸鹼酸溶解
於 200 毫升的乙醇後，加入 20 毫升的濃硫酸，加熱迴流 2
小時後，除去溶劑，殘留物置入於飽和的碳酸氫鈉溶液內，
以 DCM 萃取三遍，合併有機層，以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，
製得 20.1 克的標題化合物。

LCMS-Rt: 0.82 分鐘 $[\text{M}+\text{H}^+]$: 182.2

20b) 2-甲氧基-6-甲基異菸鹼酸乙酯

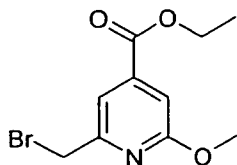


將 20.0 克(111.4 毫莫耳)的 2-羥基-6-甲基異菸鹼酸乙酯
(20a)懸浮於 330 毫升的甲苯後，添加 36.54 克(132.5 毫莫耳)

的 Ag_2CO_3 及 23.5 克(165.6 毫莫耳)的甲基碘，混合物 KPG 攪拌下被加熱至 100°C 。異菸鹼酸，4 小時後，反應混合物被冷卻至室溫，經由 Celite 過濾，濾液經水洗滌二遍，以 Na_2SO_4 乾燥，分離得 16.9 克的標題化合物，為帶黃色油質物。

LCMS-Rt: 1.49 分鐘 $[\text{M}+\text{H}^+]$: 196.2.

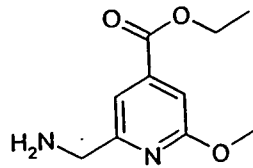
20c) 2-溴甲基-6-甲氧基異菸鹼酸乙酯



將 16.9 克(86.6 毫莫耳)的 2-甲氧基-6-甲基異菸鹼酸乙酯(19b)溶解於四氯化碳，於添加 16.18 克(90.9 毫莫耳)的 N-溴琥珀醯亞胺及 0.28 克(1.73 毫莫耳)的 AIBN 後，加熱迴流，3 小時後，在室溫下靜置過夜，再加入 7.7 克(43.3 毫莫耳)的 N-溴琥珀醯亞胺，加熱迴流 3 小時，冷卻至室溫後，加入 DCM 稀釋，以飽和的 NaHCO_3 溶液洗滌二遍及以水洗滌一遍，以 MgSO_4 乾燥，在旋轉濃縮器內濃縮，殘留物藉由製備性 HPLC 純化，減壓下將含產物的劃分中之乙腈除去，水溶液層以 DCM 萃取，有機層以 MgSO_4 乾燥，在旋轉濃縮器內濃縮，製得 10.95 克的標題化合物。

LCMS-Rt: 1.65 分鐘 $[\text{M}+\text{H}^+]$: 274.1

20d) 2-胺基甲基-6-甲氧基異菸鹼酸乙酯

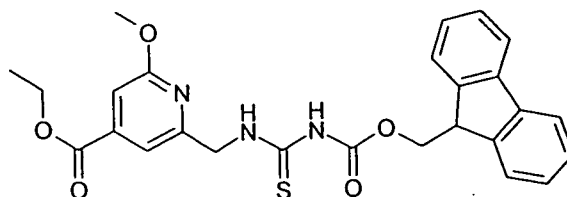


5 先將 6.72 克(47.9 毫莫耳)的六亞甲基四胺(脲胺酸)置入
 於 250 毫升的氯仿後，在 0°C 下滴入溶解在氯仿之 10.95 克
 (39.95 毫莫耳)的 2-溴甲基-6-甲氧基異菸鹼酸乙酯(20c)，在
 室溫下將混合物攪 4.5 小時，之後，再加入 3.36 克(24.0 毫
 10 莫耳)的六亞甲基四胺(urotropin)，在室溫下放置 60 小時
 後，減壓下蒸餾除去溶劑，殘留物被溶解於 500 毫升的乙
 醇，加入 50 毫升的濃 HCl，在室溫下攪拌 2 小時，再添加
 30 毫升的濃 HCl，於室溫下攪拌過夜，減壓下除去溶劑，
 殘留物被置入於 DCM 內，小心地加入 K₂CO₃ 直到不再冒
 15 泡，接著，以飽和的 K₂CO₃ 溶液洗滌二遍，有機層以 MgSO₄
 乾燥，濃縮，所得粗製品(7.60 克)無需再被精製下可被繼續
 反應。

LCMS-Rt: 0.74 分鐘

[M+H⁺]: 211.2

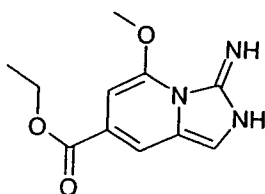
20 20e) N-(4-乙氧基羰基-6-甲氧基吡啶-2-基甲基)-N'-(萸-9-基
 甲基-氧羰基)硫脲



將 6.67 克(31.7 毫莫耳)的 2-胺基甲基-6-甲氧基異菸鹼酸乙酯(20d)溶解於 175 毫升的甲苯後，在室溫下，加入 8.93 克(281.3 毫莫耳)的第-9-基甲基氧羰基異菸鹼酸酯，15 分鐘後，濾下產生之沈澱，在 50°C 下乾燥，分離得 4.6 克的標題化合物，將濾液濃縮，殘留物置入於 DCM，以水洗滌三遍，有機層以 MgSO₄ 乾燥，濃縮，所得粗製品於矽膠上層析純化 (庚烷/乙酸乙酯 90:10 → 75:25)，可再分離得 8.1 克的標題化合物。

LCMS-Rt: 2.21 分鐘 [M+H⁺]: 492.0

20f) 3-亞胺基-5-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-7-羧酸乙酯



對 1.17 克(2.38 毫莫耳)的 N-(4-乙氧基羰基-6-甲氧基吡啶-2-基甲基)-N'-(第-9-基甲基氧羰基)硫脲(20e)，加入溶解於 25 毫升的甲苯中之 491 毫克(2.38 毫莫耳)的 DCC 溶液，加熱迴流 6 小時，在室溫下靜置過夜後，除去溶劑，殘留物置於矽膠上層析(庚烷/乙酸乙酯 75:25 → 乙酸乙酯/甲醇 90:10)，可分離得 88 毫克的標題化合物。

LCMS-Rt: 0.81 分鐘 [M+H⁺]: 236.2

20g) 2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代
乙基]-3-亞胺基-5-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶
-7-羧酸乙酯，為三氟乙酸鹽

將 88 毫克(0.37 毫莫耳)的 3-亞胺基-5-甲氧基-2,3-二氫
咪唑并[1,5-a]吡啶-7-羧酸乙酯(20f)溶解於 4 毫升的二甲基
乙醯胺後，加入溶解於 2 毫升的二甲基乙醯胺之 138.5 毫克
(0.37 毫莫耳)的 2-溴-1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基
苯基)乙酮(根據 WO 2004/078721 所製備)之溶液，在室溫下
24 小時後，減壓下除去溶劑，殘留物在製備性 HPLC 上純
化，可分離得 61 毫克的標題化合物。

LCMS-Rt (方法 B): 1.66 分鐘 [M+H⁺]: 525.3

藥學的實例

PAR1 之測定方法: PAR1-媒介的血小板凝集之抑制作用

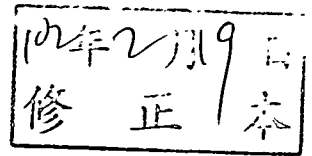
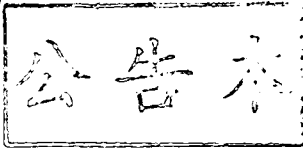
此物質之藥學試驗，係在 96-孔格式中進行受 TRAP(凝
血酶-受體活化胜肽)誘導的血小板凝集試驗，為此目的，從
志願者抽取血液，置入事先已包含 2 毫升 3.13%強度檸檬酸
鈉溶液之 20 毫升注射筒內，在 150 x g 下離心 20 分鐘後，
分出富含血小板之血漿(PRP)，加入 1 微升的 PGE1 溶液(500
微克/毫升，在乙醇內)/毫升的 PRP，在室溫下培育 5 分鐘
後，在 120 x g 下離心 15 分鐘以除去白血球，將不含白血
球之 PRP 以 5 毫升為一份移置至 15 毫升 PP 管並在 360 x g
下離心 15 分鐘以使血小板結成丸粒，接著，傾去血漿，自
5 毫升的 PRP 沉降下之血小板被再懸浮於 1 毫升的 Tyrode

(120 mM NaCl, 2.6 mM KCl, 12 mM NaHCO₃, 0.39 mM NaH₂PO₄ x H₂O, 10 mM HEPES, 0.35% BSA, 5.5 mM 葡萄糖, pH 7.4), 以 Tyrode 調整血小板計數為 3x10⁵/微升(μl): 取 13 毫升的此種細胞懸浮液, 吸取 866 微升的 10 mM CaCl₂ 溶液及 120 微升加於 96-孔板之每孔內, 在其中已先加有 15 微升的受試物質, 在室溫、暗處培養 30 分鐘後, 添加 15 微升的 TRAP 溶液(70-100 μM)作為興奮劑, 在 SpectraMax 340 中, 於 650 nm 下記錄 37°C 下振搖 20 分鐘之動力學 (kinetics), 計算負對照組(Tyrode/ DMSO)及正對照組(15 微升的興奮劑/DMSO)的曲線下的面積, 其差異被定義為 100%值: 吸取受試物質成二倍稀釋之一系列物質進行試驗, 同樣地測定各物質濃度之 AUC 以及計算 AUC 相對於對照組之抑制%, 由抑制作用的百分比, 可利用非線性回歸分析法, 根據 4 個參數方程式, 計算出 IC₅₀。

表 2 為所得的結果。

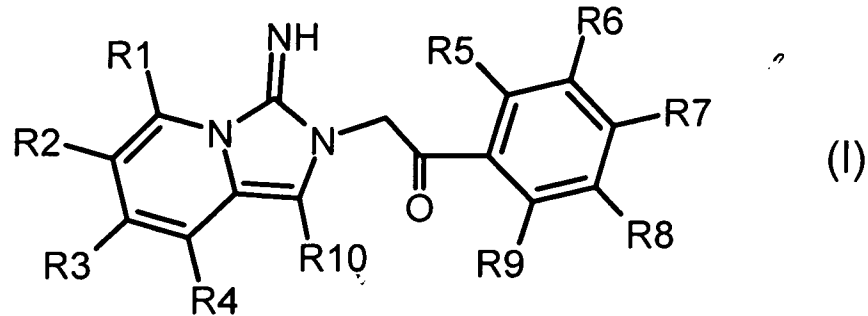
表 2:

| 化合物 (實例號碼) | 血小板凝聚之抑制作用 IC ₅₀ [mM] | 化合物 (實例號碼) | 血小板凝聚之抑制作用 IC ₅₀ [mM] |
|---------------|-------------------------------------|---------------|-------------------------------------|
| 2 | 13 | 12 | 0.02 |
| 3 | 0.85 | 18 | 9.5 |
| 6b | 0.73 | 19 | 0.9 |
| 8 | 0.51 | 20 | 0.07 |



十、申請專利範圍：

1. 一種具式 I 之化合物，



及/或式 I 化合物之所有的立體異構物或互變異構物及/或這些型式以任意比例混合成的混合物、及/或式 I 化合物之生理上可容許之鹽，其中

R1、R2、R3 及 R4 為相同或相異，且彼此獨立地為

- 1) $-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的 $-(C_6-C_{14})$ -芳基、 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、Het、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲氧基之取代基取代，
- 2) $-O-(C_1-C_8)$ -烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的 $-(C_6-C_{14})$ -芳基、 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、Het、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲氧基之取代基取代，其中 $-(C_6-C_{14})$ -芳基及 Het 為無取代的或經單-、二-或三個的 R15 取代，
- 3) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $C(O)-R_{11}$ ，其中 R11 為
 - 3)1) 氫原子，或
 - 3)2) $-(C_1-C_6)$ -烷基，
- 4) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $C(O)-O-R_{11}$ ，其中 R11 之定義

如前，

- 5) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-N(R12)-R13、其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為
- 5)1) 氫原子，
 - 5)2) $-(C_1-C_6)$ -烷基，或
 - 5)3) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 6) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-C(O)-N(R12)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，
- 7) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-N(R12)-C(O)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，
- 8) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 9) $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 10) $-SO_2-CH_3$ ，
- 11) $-SO_2-CF_3$ ，
- 12) $-NO_2$ ，
- 13) $-CN$ ，
- 14) $-OH$ ，
- 15) $=O$ ，
- 16) 氫原子或
- 17) 鹵素，
- R10 及 R15 為相同或相異且彼此獨立地為
- 1) 氫原子，

- 2) $-(C_1-C_4)$ -烷基，
- 3) $-O-(C_1-C_4)$ -烷基，
- 4) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 5) $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 5 6) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-N(R16) (R17)，其中 R16 及 R17 彼此獨立地為氫原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基，
- 7) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_6-C_{14}) -芳基，
- 8) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_3-C_6) -環烷基，
- 9) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-Het，
- 10) $-OH$ ，
- 11) $=O$ ，
- 12) $-NO_2$ ，
- 13) $-CN$ ，
- 14) 鹵素，
- 15 15) $-SO_2-(C_1-C_4)$ -烷基或
- 16) $-SO_2-(C_1-C_3)$ -氟烷基，

R5、R6、R7、R8 及 R9 為相同或相異且彼此獨立地為

- 1) 氫原子，
- 2) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_6-C_{14}) -芳基，其中芳基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_6-C_{14})$ -芳基、Het、 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲氧基之取代基取代，
- 3) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_3-C_6) -環烷基，
- 4) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-Het，其中 Het 彼此獨立地為無

取代的或經單-、二-或三個的-(C₁-C₄)-烷基、
-(C₆-C₁₄)-芳基、Het、-(C₃-C₆)-環烷基、
-C(O)-O-R16、其中 R16 及 R17 為被定義如前之
C(O)-N(R16)(R17)、鹵素、-NH₂、-OH 或甲氧
基之取代基取代，

- 5) -SF₅，
- 6) -(C₁-C₆)-烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的
或經單-、二-或三個的鹵素、-NH₂、-OH 或甲氧
基之取代基取代，
- 7) -O-(C₁-C₈)-烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代
的或經單-、二-或三個的-(C₆-C₁₄)-芳基、
-(C₃-C₆)-環烷基、Het、鹵素、-NH₂、-OH 或甲
氧基之取代基取代，
- 8) -(C₀-C₄)-亞烷基-C(O)-R11，其中 R11 被定義如
前，
- 9) -(C₀-C₄)-亞烷基-C(O)-O-R11，其中 R11 被定義
如前，
- 10) -(C₀-C₄)-亞烷基-N(R12)-R13，其中 R12 及 R13
為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，
- 11) -(C₀-C₄)-亞烷基-C(O)-N(R12)-R13，其中 R12 及
R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定
義，
- 12) -(C₀-C₄)-亞烷基-N(R12)-C(O)-R13，其中 R12 及
R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定

義，

- 13) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 14) $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 15) $-SO_2-CH_3$ ，
- 16) $-SO_2-CF_3$ ，
- 17) $-NO_2$ ，
- 18) $-CN$ ，
- 19) $-OH$ 或
- 20) 鹵素，或

R5 及 R6、R6 及 R7、R7 及 R8 或 R8 及 R9，一起與彼等結合之環原子，形成一種 4-至 8-成員的雜環，其一起與被此雜環稠合的苯基環，形成一種雙環系統，其中的雜環部位彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_6-C_{14})$ -芳基、 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲氧基之取代基取代。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 之化合物，其中

R1、R2、R3 及 R4 為相同或相異且彼此獨立地為

- 1) $-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、甲氧基、 $-(C_6-C_{14})$ -芳基、或 Het 之取代基取代，其中芳基為挑選自包括苯基、萘基、蒽基(anthryl)及芴基(fluorenyl)之基，且其中芳基為無取代的或經單-、二-或三個的 R15 取代；其中 Het 為挑選自包括下述基：吡啶基

(acridinyl)、氮呋基(azepinyl)、氮雜環丁烷基
(azetidiny)、氮丙啶基(aziridinyl)、苯并咪唑基、
苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并硫苯基、苯
并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并異
噁唑基、苯并異噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、
呋波啉基(carbolinyl)、喹啉基、喹啉基、4H-
喹啉吡基、喹噁啉基、喹吡啶基、色滿基、色
烯基、噌啉基、十氫喹啉基、二苯并呋喃基、
二苯并硫苯基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃基、
二氫呋喃基、二噁茂基、二氧戊烷基、
2H,6H-1,5,2-二噻吡基、呋喃基、1,2,5-氧雜二唑
基(furazanyl)、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、
1H-吡啶基、吡啶啉基、吡啶吡基、吡啶基、3H-
吡啶基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吡啶基、
異吡啶啉基、異吡啶基、異喹啉基、異噻唑啶
基、2-異噻唑啉基、異噻唑基、異噁唑基、異
噁唑啶基、2-異噁唑啉基、嗎啉基、萘啶基
(naphthyridinyl)、八氫異喹啉基、1,2,3-噁二唑
基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁
二唑基、噁唑啶基、噁唑基、噁噻烷基
(oxothiotanyl)、嘧啶基、菲啶基
(phenanthridinyl)、菲蔥羅啉基(phenanthrolinyl)、
吩吡基(phenazinyl)、吩噻吡基(phenothiazinyl)、
菲噁噻基(phenoxathiinyl)、菲噁吡基

如前，

- 5) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-N(R12)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為
- 5)1) 氫原子，
- 5)2) $-(C_1-C_6)$ -烷基，或
- 5)3) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 6) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-C(O)-N(R12)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，
- 7) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-N(R12)-C(O)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，
- 8) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 9) $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 10) $-SO_2-CH_3$ ，
- 11) $-SO_2-CF_3$ ，
- 12) $-NO_2$ ，
- 13) $-CN$ ，
- 14) $-OH$ ，
- 15) $=O$ ，
- 16) 氫原子或
- 17) 鹵素，
- R10 及 R15 為相同或相異且彼此獨立地為
- 1) 氫原子，

- 2) $-(C_1-C_4)$ -烷基，
- 3) $-O-(C_1-C_4)$ -烷基，
- 4) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 5) $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 5 6) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-N(R16) (R17)，其中 R16 及 R17 彼此獨立地為氫原子或 $-(C_1-C_6)$ -烷基，
- 7) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_6-C_{14}) -芳基，其中芳基被定義如前，
- 8) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_3-C_6) -環烷基，
- 10 9) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-Het，其中 Het 被定義如前，
- 10) $-OH$ ，
- 11) $=O$ ，
- 12) $-NO_2$ ，
- 13) $-CN$ ，
- 15 14) 鹵素，
- 15) $-SO_2-(C_1-C_4)$ -烷基或
- 16) $-SO_2-(C_1-C_3)$ -氟烷基，

R5、R6、R7、R8 及 R9 為相同或相異且彼此獨立地為

- 1) 氫原子，
- 20 2) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_6-C_{14}) -芳基，其中芳基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_6-C_{14})$ -芳基、Het、 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲氧基之取代基取代，其中芳基及 Het 被定義如前，

- 3) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- (C_3-C_6) -環烷基，
- 4) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-Het，其中 Het 彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的- (C_1-C_4) -烷基、 $-(C_6-C_{14})$ -芳基、Het、 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、 $-C(O)-O-R_{16}$ 、其中 R_{16} 及 R_{17} 為如前面被定義之 $-C(O)-N(R_{16})(R_{17})$ 、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲氧基的取代基取代，其中芳基及 Het 被定義如前，
- 5) $-SF_5$ ，
- 6) $-(C_1-C_6)$ -烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲氧基之取代基取代，
- 7) $-O-(C_1-C_8)$ -烷基，其中烷基彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的- (C_6-C_{14}) -芳基、 $-(C_3-C_6)$ -環烷基、Het、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或甲氧基之取代基取代，其中芳基及 Het 被定義如前，
- 8) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $C(O)-R_{11}$ ，其中 R_{11} 被定義如前，
- 9) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $C(O)-O-R_{11}$ ，其中 R_{11} 被定義如前，
- 10) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $N(R_{12})-R_{13}$ ，其中 R_{12} 及 R_{13} 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，
- 11) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基- $C(O)-N(R_{12})-R_{13}$ ，其中 R_{12} 及

R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，

12) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-N(R12)-C(O)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為如上述之定義，

13) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，

14) $-O-(C_1-C_3)$ -氟烷基，

15) $-SO_2-CH_3$ ，

16) $-SO_2-CF_3$ ，

17) $-NO_2$ ，

18) $-CN$ ，

19) $-OH$ 或

20) 鹵素，或

R5 及 R6、R6 及 R7、R7 及 R8 或 R8 及 R9，一起與彼等結合之環原子，形成一種 4-至 8-成員的雜環，其一起與彼此雜環稠合的苯基環，形成一種挑選自包括下述之雙環系統：苯并咪唑、苯并異噻唑、苯并異噁唑、苯并[1,3]二噁茂、苯并呋喃、苯并噻唑、苯并異噁唑、苯并硫呋喃、苯并噻吩、苯并[1,3]噁噻烷、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并三唑、喹啉、喹啉酮、喹啉、4H-喹啉吡、喹噁啉、色滿、色烯、噌啉、2,3-二氫苯并[1,4]二噁吡、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-二氫-異苯并呋喃、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡、2,3-二氫苯并噁唑、2,3-二氫苯并噻唑、2,3-二氫苯并[c]噻吩、2,3-

二氫-苯并[b]噻吩、吲唑、吲哚、吲哚啉、異苯并呋喃、異喹啉、異色滿、異吲唑、異吲哚、異吲哚啉、7-氧雜雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯、酞吡、2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮呋、6,7,8,9-四氫-5-氧雜-9-氮雜苯并環庚烯、3,4,5,6-四氫-2H-苯并[b][1,4]噁唑啉(oxazozine)、四氫喹啉、1,2,3,4-四氫喹噁啉或四氫異喹啉，其中雜環部分彼此獨立地為無取代的或經單-、二-或三個的-(C₁-C₄)-烷基、-(C₆-C₁₄)-芳基、-(C₃-C₆)-環烷基、鹵素、-NH₂、-OH 或甲氧基之取代基取代。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 之化合物，其中 R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 為相同或相異且彼此獨立地為

- 1) 氫原子，
- 2) -(C₁-C₄)-烷基，
- 3) -O-(C₁-C₄)-烷基，
- 4) -(C₀-C₄)-亞烷基-C(O)-N(R₁₂)-R₁₃，其中 R₁₂ 及 R₁₃ 為相同或相異且彼此獨立地為氫原子或 -(C₁-C₄)-烷基，
- 5) -(C₁-C₃)-氟烷基，
- 6) -(C₀-C₄)-亞烷基-C(O)-O-(C₁-C₄)-烷基或
- 7) =O，
- 8) 鹵素，

R₁₀ 為 1) 氫原子，

- 2) -(C₁-C₄)-烷基，
- 3) -(C₀-C₄)-亞烷基-(C₃-C₆)-環烷基或

4) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基苯基，

R5、R6、R7、R8 及 R9 為相同或相異且彼此獨立地為

- 1) 氫原子，
- 2) $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 3) 鹵素，
- 4) $-O-(C_1-C_4)$ -烷基，
- 5) $-OH$ ，
- 6) $-(C_1-C_4)$ -烷基，
- 7) $-SF_5$ ，
- 8) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-NH-C(O)- $-(C_1-C_3)$ -氟烷基，
- 9) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-N(R12)-R13，其中 R12 及 R13 為相同或相異且彼此獨立地為氫原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基，或
- 10) $-(C_0-C_4)$ -亞烷基-Het，其中 Het 為挑選自包括嗎啉基或吡咯啉基之基且彼此獨立地為無取代的或經單-或二個的 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $=O$ 或 $-NH_2$ 之取代基取代，或

R5 及 R6、R6 及 R7、R7 及 R8 或 R8 及 R9，一起與彼等結合之環原子，形成一種 4-至 8-成員的雜環，其一起與彼此雜環稠合的苯基環，形成一種挑選自包括下述之雙環系統：2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡、苯并[1,3]二噁茂烷、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡、2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡、四氫喹啉、四氫異喹啉、1,2,3,4-四氫喹噁啉或 6,7,8,9-四氫-5-氧雜-9-氮雜苯并環庚

烯，其中雜環的部分為無取代的或經單-或二個的
-(C₁-C₄)-烷基或鹵素之取代基取代。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 之化合物，其中
- 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并
[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，
- 2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(3-五氟硫烷基
苯基)乙酮，
- 2-(1-環丙基-3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(3,5-
二-第三-丁基-4-羥基苯基)乙酮，
- 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-1-苯基
咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，
- 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-8-甲基
咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，
- 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-8-甲基
咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，
- 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-7-三氟
甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，
- 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-(3-亞胺基-7-三氟
甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，為氫溴酸鹽，
- 2-[2-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯基)-2-氧代乙基]-3-亞
胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲酯，
- 2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代
乙基]-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲
酯，

1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，

1-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-(3-亞胺基-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，

1-(3-二甲基胺基-5-五氟硫烷基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酮，

2-[2-(8-第三-丁基-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡啶-6-基)-2-氧代乙基]-7-乙氧基-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，

2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙基]-7-氯-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，

2,2,2-三氟-N-{3-[2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙醯基]-5-五氟硫烷基苯基}乙醯胺，為三氟乙酸鹽，

1-(3-溴-4-甲氧基-5-三氟甲基苯基)-2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酮，為三氟乙酸鹽，

2-(3-亞胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(4-甲氧基-3-嗎啉-4-基-5-三氟甲基苯基)乙酮，為三氟乙酸鹽，

6-乙氧基-3-亞胺基-2-[2-(3-甲基胺基-5-五氟硫烷基苯基)-2-氧代乙基]-2,3-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-酮，為三氟乙酸鹽，

2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙基]-6-乙氧基-3-亞胺基-2,3-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-酮，為三氟乙酸鹽，

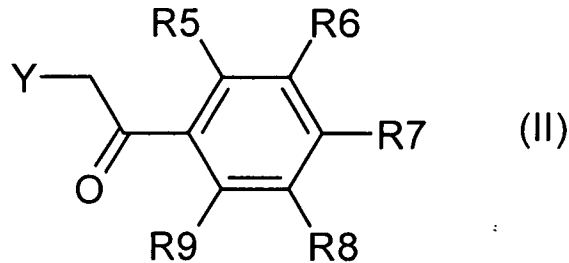
2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙基]-7-乙氧基-3-亞胺基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲基醯胺，為三氟乙酸鹽，或

2-[2-(3-第三-丁基-4-甲氧基-5-嗎啉-4-基苯基)-2-氧代乙基]-3-亞胺基-5-甲氧基-2,3-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-7-羧酸乙酯，為三氟乙酸鹽。

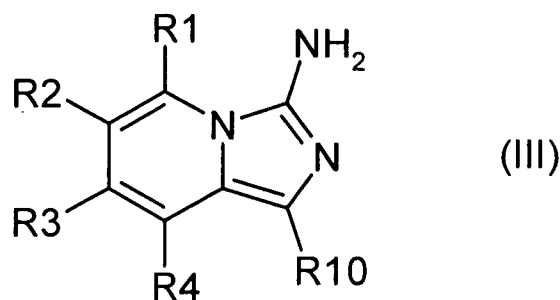
5. 一種醫藥品，其係包含有效量的至少一種根據申請專利範圍 1 至 4 項中之一或多項的式 I 化合物，與一種藥學上適當的及生理上可容許之載劑、添加物及/或其他活性組分及賦形劑。
6. 一種根據申請專利範圍 1 至 4 項中之一或多項的式 I 化合物的用途，係被使用於生產一種供事先防範、二次預防及治療伴生有血栓、插塞或高凝血狀態 (hypercoagulability) 之所有類型疾病及治療伴有纖維化的改變 (fibrotic changes) 之所有類型疾病的醫藥品。
7. 根據申請專利範圍第 6 項之用途，其係包含急性冠狀動脈症候群、中風、周圍血管疾病類、深層靜脈血栓、肺插塞、由心律不整造成之插塞或栓塞事件、心血管疾病，或減少在介入外科手術後之血栓風險，或介入導致血液與外界表面接觸的情況、發炎伴生的血管內事件、動脈硬化症、糖尿病及代謝症候群及其後遺症、腫瘤生長及腫瘤遷移、炎性及退化性關節疾病、止血系統的疾病類、肺的纖維性改變、成人呼吸窘迫症候群或眼部手術後之纖維蛋白澱積或治療疤痕形成。

8. 根據申請專利範圍第 7 項之用途，其係包含心肌梗塞、心絞痛、選自由下列群組之心血管疾病：在血管重建手術 (revascularization) 及氣球擴張術 (angioplasty)、支架植入及繞道手術後之再狹窄、減少在膝部及髖關節手術後之血栓風險、於透析患者及埋有導尿管之患者中介入而導致血液與外界表面接觸或泛發性血管內血液凝固症 (disseminated intravascular coagulation)、敗血性 (sepsis)、風濕性關節炎及關節病、纖維蛋白澱積或慢性阻塞性肺疾。
9. 一種用於製備根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物之方法，其係包含

a) 令式 II 的化合物

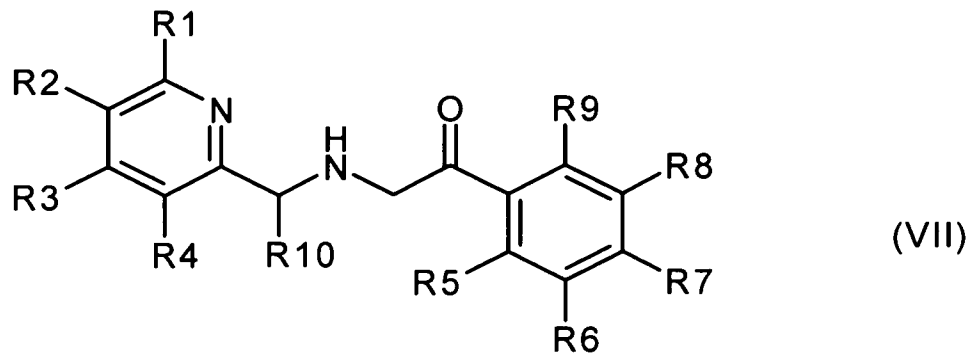


其中 R5、R6、R7、R8 與 R9 各基在式 I 中被定義且 Y 為氯、溴、甲磺酸根或甲苯磺酸根，與式 III 的化合物



在一種鹼及一種溶劑存在下反應，製得式 I 的化合物，或

b) 令式 VII 之化合物

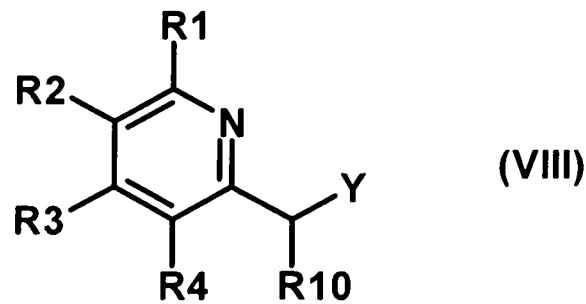


其中 R1 至 R10 基被定義於式 I，與 Z-CN 的化合物反應，其中 Z 為甲磺醯根或溴化物，係在鹼存在下進行，製得式 I 的化合物，或

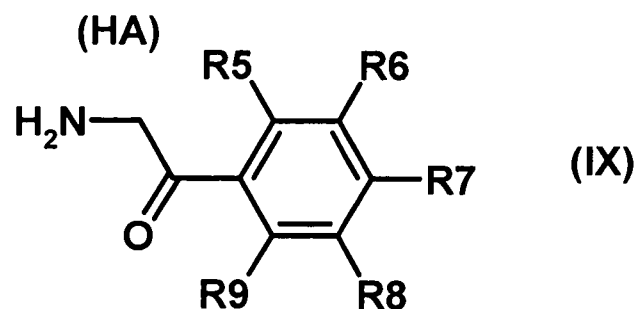
c) 或是將根據製法 a) 或 b) 製得的式 I 化合物分離成游離態型式或釋放自其生理不相容的鹽類，或在酸性或鹼基存在下，將其轉變為生理上可容許的鹽類，或

d) 分離根據製法 a) 或 b) 製得的式 I 化合物，或式 I 的一種前驅物，其由於化學結構呈鏡像物或非鏡像物，藉由與鏡像地純態酸類或鹼類之鹽形成、於對掌固定相層析或藉由對掌鏡像地純化合物衍化，分離所得的非鏡像物，並斷裂對掌輔助物基團成純態鏡像物或非鏡像物。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之方法，其中，令式 VIII 的化合物



其中 R1、R2、R3、R4 與 R10 各基在式 I 中被定義且 Y 為氯、溴、甲磺酸根或甲苯磺酸根，與式 IX 的化合物反應

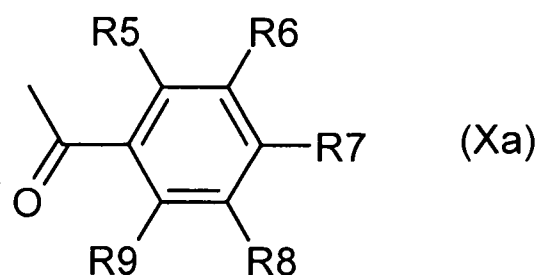


其中 R5 至 R10 基如式 I 所定義以產生式 VII 化合物，將申請專利範圍第 9 項(b)的式 VII 化合物與化合物 Z-CN 反應，其中 Z 為甲磺醯根或溴化物，

係在一種鹼存在下及一種溶劑內進行，製得式 I 的化合物。

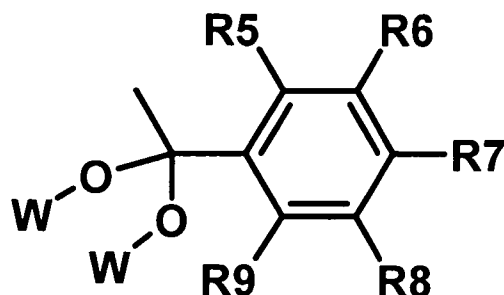
11. 根據申請專利範圍第 9 項之方法，其中，Y 為溴且 R5、R6、R7、R8 或 R9 基中一者為五氟硫烷基，其中

a) 令式 Xa 的化合物



其中 R5、R6、R7、R8 或 R9 中之一者為五氟硫烷基且其餘的 R5、R6、R7、R8 及 R9 在式 I 中被定義，以一種溴化劑被轉變成式 II 的化合物，或

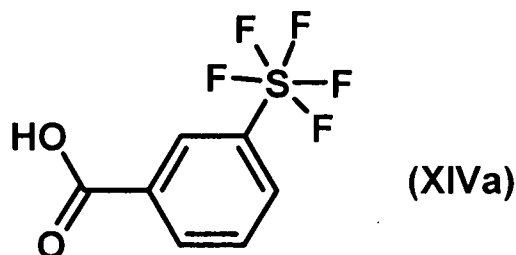
b) 令式 XIa 的化合物



其中 R5、R6、R7、R8 或 R9 中之一者為五氟硫烷基且其餘的 R5、R6、R7、R8 及 R9 在式 I 中被定義，W 為亞乙基、亞丙基或亞丁基，或一起與 -O-C-O-，形成一種大小為 5、6 或 7 的環之 1,3-二氧代環，被與一種溴化劑反應，並接著在一種酸存在下，被轉變成式 II 的化合物。

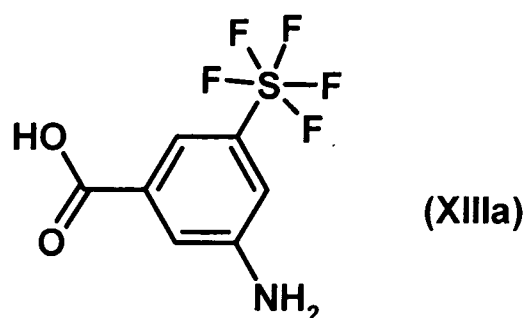
12. 根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中，R6 為五氟硫烷基且 R8 係二甲基胺且 R5、R7 及 R9 基被定義於式 I 中，其中

a) 式 XIVa 的化合物

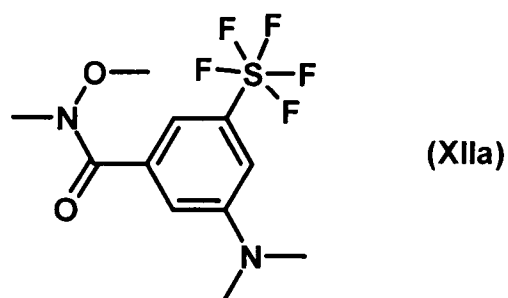


先被硝酸化並接著地以氫還原，製得式 XIIIa 的

胺，



- b) 所得的式 XIIIa 的化合物，於氮上被二甲基化且羧酸以硫醯氯被轉變成酸氯化物，接著與 O,N-二甲基羥基胺反應，製得式 XIIa 的化合物，



及

- c) 以甲基鎂溴化物，將所得的式 XIIa 之化合物轉變成式 Xa 之化合物。