



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I492942 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：099120966

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 25 日

(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/26 印度

1500/CHE/2009

2009/10/21 印度

2181/DEL/2009

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：博客 馬克 G BOCK, MARK G. (US)；高爾 克利斯多夫 GAUL, CHRISTOPH (DE)；格瑪迪 溫凱特碩 勞 GUMMADI, VENKATESHWAR RAO (IN)；森葛普塔 韶米特拉 SENGUPTA, SAUMITRA (IN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 5270329

US 2008/0070867

WO 02/07567A1

審查人員：黃智詮

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 304 頁

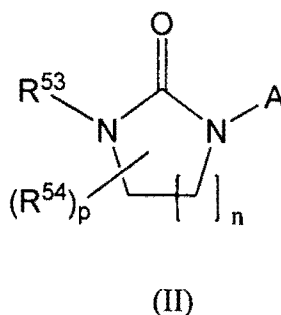
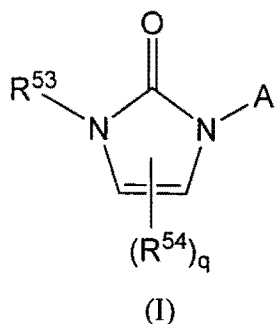
(54)名稱

CYP 17 抑制劑

INHIBITORS OF CYP 17

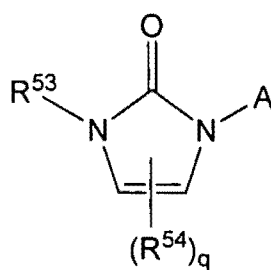
(57)摘要

本發明係提供式(I)與(II)化合物或其藥學上可接受之鹽，

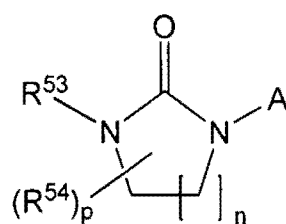


其中 R^{53} , R^{54} , p , q 及 n 均如本文定義。已發現本發明化合物可作為 17 α -羥化酶/C_{17,20}-裂解酶抑制劑使用。

The present invention provides compounds of Formula (I) and (II), or a pharmaceutically acceptable salts thereof,

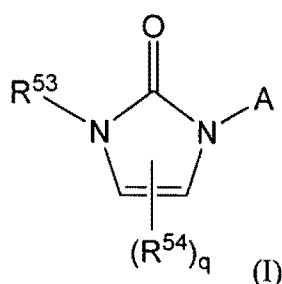


(I)

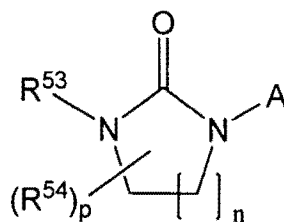


(II)

where R^{53} , R^{54} , p , q , and n are as defined herein. The compounds of the present invention have been found to be useful as 17α -hydroxylase/ $C_{17,20}$ -lyase inhibitors.



(I)



(II)

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99120966

※申請日：99.6.25

※IPC 分類：C07D;A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

CYP17 抑制劑

INHIBITORS OF CYP 17

二、中文發明摘要：

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

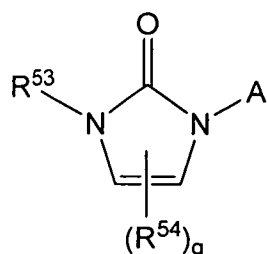
C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

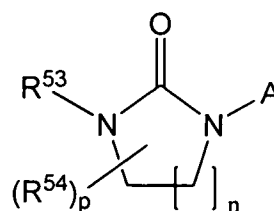
A61K 31/427 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

本發明係提供式(I)與(II)化合物或其藥學上可接受之鹽，



(I)

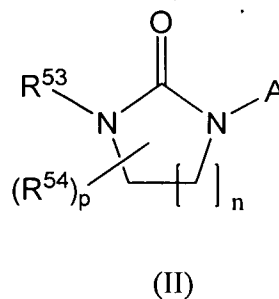
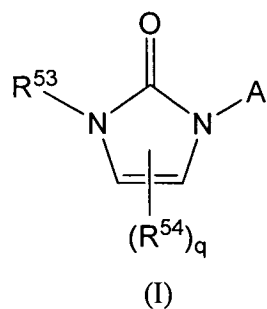


(II)

其中 R^{53} , R^{54} , p , q 及 n 均如本文定義。已發現本發明化合物可作為 17 α -羥化酶 / $C_{17,20}$ -裂解酶抑制劑使用。

三、英文發明摘要：

The present invention provides compounds of Formula (I) and (II), or a pharmaceutically acceptable salts thereof,



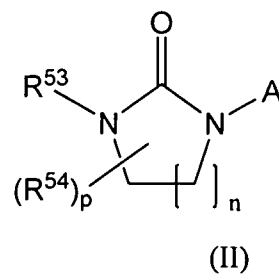
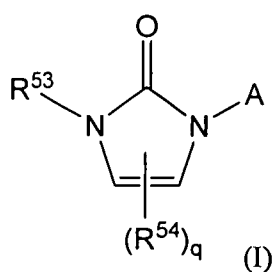
where R^{53} , R^{54} , p , q , and n are as defined herein. The compounds of the present invention have been found to be useful as 17α -hydroxylase/ $C_{17,20}$ -lyase inhibitors.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於環脲衍生物，及其治療藉由 17α -羥化酶/ $C_{17,20}$ -裂解酶調節所媒介之各種疾病狀態之用途。

【先前技術】

全世界被診斷患有癌症之人數已顯著地增加，且在令人擔憂之速率下持續上升。癌症之特徵為衍生自特定正常組織之異常細胞數目上之增加，鄰近組織被此等異常細胞之侵入，或惡性細胞之淋巴或帶有血液擴散至區域性淋巴節及至遠離位置(意即轉移)。

其中特別令人感興趣的是被診斷患有雄激素依賴性病症(譬如前列腺癌)與雌激素依賴性病症(譬如乳房、子宮及卵巢癌)之個體。

前列腺癌目前為最常見之非皮膚癌症，及在男性中，於肺癌後之癌症相關死亡之第二個主要原因。關於被診斷患有局限於器官之前列腺癌病患之主要治療過程係通常為前列腺切除術或放射療法。對於前列腺與乳癌之此等治療係為高度地侵入性，且其特徵為不希望與嚴重之副作用。再者，接受局部治療譬如手術或放射療法之大百分比之個體，可能遭遇到復發癌症與廣泛轉移之問題。與手術及放射療法一樣，關於化學療法有數項缺點，包括以下事實，幾乎所有化學治療劑均具毒性，且化學療法會造成顯著及經常危險之副作用，譬如嚴重噁心、骨髓抑制及免疫壓抑。此外，許多腫瘤細胞係經過多重抗藥性而對化學治療劑具

抗藥性或變得具抗藥性。

譬如激素療法之治療係為關於被診斷患有激素依賴性、激素回應性或激素敏感性癌症譬如前列腺或乳癌之個體之另一種選擇。但是，已被投予目前常用激素療法治療之一些個體可能未顯示對此種治療之顯著回應，且一些個體可能遭遇癌症復發之問題。

目前化學抵抗性與激素抵抗性癌症病患係被留有極少治療選擇，且對於治療癌症譬如但不限於前列腺癌與乳癌之更有效方法仍存有未達到之需求。

由 Huggins 與 Hodges C.V., (*Cancer Res.*, 1941, 1, 293) 及 Huggins 等人在 *Arch. Surg.*, 1941, 43, 209 中之証實會導致雄激素消除，係被認為是可能之治療途徑。已証實睪酮含量係藉由睪丸切除術或經由 GnRH 類似物(親性腺釋出激素)之投藥而被減少。GnRH 類似物可具有副作用，譬如心血管退化與骨質疏鬆症，其係為藉由 GnRH 之連續存在所引致之兩種最可能嚴重症狀。再者，此等治療選擇僅會排除自睪丸之睪酮生產，而非藉由腎上腺所產生者。

在腎上腺中，生物合成級聯反應亦會導致葡萄糖-與礦物類皮質激素之形成。

由於雄激素與雌激素為具有各種生理活性之激素，譬如細胞之分化與增生等，故咸認會抑制睪丸、腎上腺及其他組織中之雄激素合成之有效與特定化合物可更有效治療 PCa (Njar, V. C. O.; Brodie, A. M. H., "17 α -羥化酶-C_{17,20}-裂解酶(CYP17)之抑制劑：關於前列腺癌治療之潛在藥劑", *Current*

Pharm. Design, 1999, 5 : 163-180)。

為避免不想要之副作用，雄激素生物合成抑制劑必須為足夠專一以致不會影響皮質類固醇生物合成。關於治療前列腺癌之有希望新穎策略係為發展 CYP 17 之強與選擇性抑制劑，因其會造成雄激素生物合成之完全與惟一排除，如現代醫藥化學, 2005, 12, 1623-1629 中所指出者。

已知類固醇型化合物與非類固醇型化合物為類固醇 C_{17,20}-裂解酶抑制劑。類固醇型化合物係揭示於例如 WO 92/15404, WO 93/20097, EP-A 288053, EP-A 413270 等中。作為非類固醇型化合物，例如在 WO94/27989, WO96/14090 及 WO97/00257 中，氮唑衍生物係描述於 WO95/09157 中，1H-苯并咪唑衍生物係描述於 US 5,491,161 中，二氫萘衍生物係描述於 WO99/18075 中，及萘衍生物係示於 WO99/54309 中。

CYP17 之多種有效類固醇與非類固醇抑制劑已被報告，且一些已在齧齒動物模式中被証實為甾酮生產之有效抑制劑 (Njar 與 Brodie, 上文)。Jarman 與同事已描述其最有效 CYP17 抑制劑阿必拉特酮 (abiraterone) 在患有前列腺癌病患中之激素衝擊 (O'Donnell 等人, "17 α -羥化酶 / C17,20-裂解酶抑制劑阿必拉特酮 (abiraterone) 醋酸鹽 (CB7630) 在患有前列腺癌病患中之激素衝擊", *Br. J. Cancer*, 2004, 90 : 2317-2325)。阿必拉特酮 (abiraterone) 已被討論於一些專利中，譬如 WO 200900132, WO 2008024485, WO 2006021776, WO 09509178, WO 09320097。

非類固醇小分子抑制劑已被描述於例如 *BMC* 2004, 12, (4313) 中，YM116, 2-(1H-咪唑-4-基甲基)-9H-呋唑及其在藉由抑

制 NCI-H295 人類腎上腺皮質癌細胞中之 C17-20 裂解酶活性，而降低腎上腺雄激素合成上之作用已被 Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Fujikura T, Akaza H, Shikama H 描述於 "*Jpn.J.Pharmacol.*, 1999, 79 : 第 2 期 (213-20)" 中。細胞色素 P450 (17 α -羥化酶 / C17-20 裂解酶) 之新穎非類固醇抑制劑, YM116 及其在藉由降低大白鼠中睪酮與腎上腺雄激素之血清濃度，而減少前列腺重量上之角色已被 Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Yoden T, Okada M, Fujikura T, Shikama H *Proc.Am.Assoc.Cancer Res.*, 1998, 39 : 89 Meet. (384) 報告。

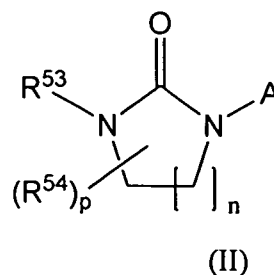
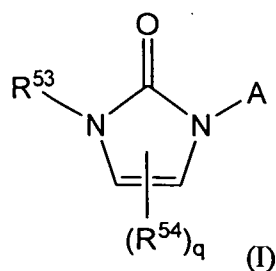
類固醇 17,20 裂解酶之新穎非類固醇抑制劑之合成與生物學評估已被 - Yoden T, Okada M, Kawaminami E, Kinoyama I, Ideyama Y, Isomura Y 描述於 *Abstr.Pap.Am.Chem.Soc.*, 1997, 213 Meet. : Pt.2 (MEDI206) 中。

本發明背景之其他說明例為專利申請案，譬如 US20080280864A1 或 WO28154382A1。

【發明內容】

本文所述之化合物已被証實為 17 α -羥化酶 / C_{17,20}-裂解酶之抑制劑。

本發明之一項具體實施例係提供式 (I) 或 (II) 化合物



其中

n 為 1、2 或 3；

R^{53} 為

(i) 苯基，視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基選自鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、鹵基取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})_2$ 或 5-至 6-員雜環，

(ii) 聯苯基，視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基選自 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或鹵基，

(iii) 苯基，經稠合至另一個苯基、5-至 6-員雜芳基、5-至 6-員部份或完全飽和環烷基或 5-至 6-員部份或完全飽和雜環，其中該經稠合之苯基係視情況被 1 至 4 個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、鹵基取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、鹵基取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、環丙基、酮基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或 $=\text{N-OH}$ ，

(iv) 5-至 6-員雜芳基，視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基選自鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、鹵基取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})_2$ 或 5-至 6-員雜環，

(v) 5-至 6-員雜芳基，經稠合至另一個 5-至 6-員雜芳基、苯基、5-至 6-員部份或完全飽和環烷基或 5-至 6-員部份或完全

飽和雜環，其中該經稠合之雜芳基係視情況被1至4個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、 $-\text{CN}$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、羥基取代之 (C_1-C_4) 烷基、鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基、環丙基、酮基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基或 $=\text{N}-\text{OH}$ ；

R^{54} 為 (C_1-C_4) 烷基、鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ，或兩個 R^{54} 和彼等所連接之碳原子一起採用，形成3-至6-員完全或部份飽和碳環，或經連接至相鄰碳之兩個 R^{54} 和彼等所連接之碳一起採用，形成經稠合之苯基；

p 為0、1、2或3；

q 為0、1或2；

A 為含有一或多個氮原子之5-至10-員雜芳基，其中該雜芳基係視情況被1至3個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基、羥基取代之 (C_1-C_4) 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CH}(\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{環烷基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基})_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基，其中該 (C_1-C_4) 烷基、該 $-(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基及該 $-(\text{CH}_2)_s\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基係視情況被4-至6-員部份或完全飽和雜環或雜芳基取代，該雜環或雜芳基含有1至3個各獨立選自O、S或N之雜原子，其中該雜環與該雜芳基係視情況被1至3個 (C_1-C_4) 烷基取代；

r 為0、1或2；且

s 為 1 或 2；或其藥學上可接受之鹽；

其附帶條件是 (i) 當 A 為未經取代之吡啶，且 R^{53} 為苯基時， R^{53} 不為未經取代或被鹵素、 CH_3 、 NH_2 、 $-NHC(O)CH_3$ 或 CF_3 單取代；(ii) A 與 R^{53} 不皆為未經取代之吡啶-2-基；及 (iii) 該化合物不為 1-(3,4-二氯-苯基)-3-[6-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-吡啶-3-基]四氫咪唑-2-酮、1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3-苯基四氫咪唑-2(1H)-酮、1,3-雙(6-氯基吡啶-2-基)四氫咪唑-2(1H)-酮、1,3-雙(4-甲基吡啶-2-基)四氫咪唑-2-酮、1-(5-氯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-苯基四氫咪唑-2-酮或 2-(2-酮基-3-苯基四氫咪唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈。

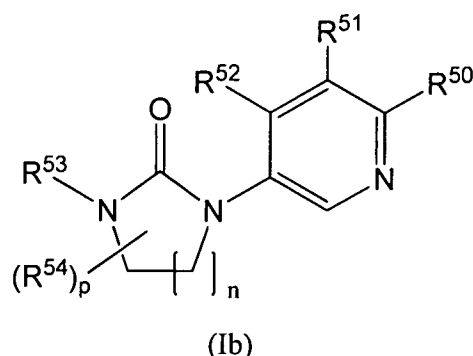
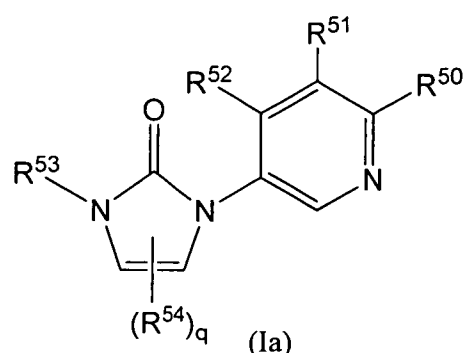
在一項特定具體實施例中，A 為含有 1 至 2 個氮原子之 5-員雜芳基，其中該雜芳基係視情況被 (C_1-C_4) 烷基或鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基取代；或其藥學上可接受之鹽。

在另一項特定具體實施例中，A 為含有 1 至 2 個氮原子之 6-員雜芳基，其中該雜芳基係視情況被 (C_1-C_4) 烷基或鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基取代；或其藥學上可接受之鹽。

在另一項特定具體實施例中，A 為吡啶，其中該吡啶係視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、 $-CN$ 、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基、羥基取代之 (C_1-C_4) 烷基、 $-(CH_2)_rO(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(CH_2)_rCH(O(C_1-C_4)烷基)_2$ 、 $-(CH_2)_rNH(C_1-C_4)烷基$ 、 $-(CH_2)_rN((C_1-C_4)烷基)_2$ 、 $-(CH_2)_rNH(C_3-C_6)$ 環烷基)、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)烷基$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4)烷基$ 、 $-C(O)-N((C_1-C_4)烷基)_2$ 或 $-C(O)-O(C_1-C_4)烷基$ ，其中該 (C_1-C_4) 烷基、該 $-(CH_2)_rO(C_1-C_4)烷基$ 及該 $-(CH_2)_rNH(C_1-C_4)烷基$

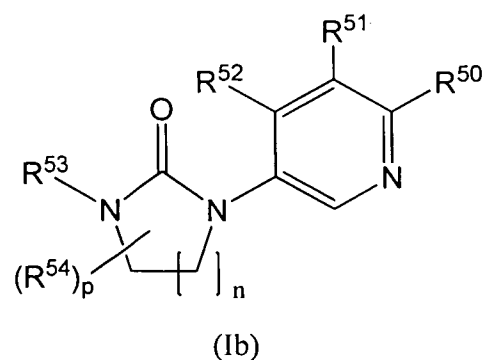
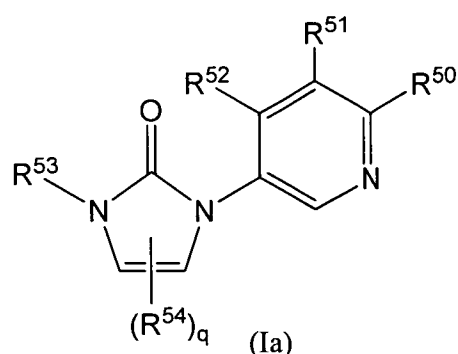
係視情況被 5- 至 6-員部份或完全飽和雜環或雜芳基取代，該雜環或雜芳基含有 1 至 2 個各獨立選自 O、S 或 N 之雜原子，其中該雜環與該雜芳基係視情況被 1 至 3 個 (C₁-C₄) 烷基取代；且 r 為 1 或 2；或其藥學上可接受之鹽。較佳情況是，A 為視情況經取代之吡啶-3-基。特定言之，為被三氟甲基取代之吡啶-3-基或被 5- 至 6-員部份或完全飽和雜環取代之 (C₁-C₄) 烷基 (較佳情況是，該雜環係經由氮環原子連接至烷基，例如四氫吡咯-1-基甲基)。

於又再另一項特定具體實施例中，式 (I) 或 (II) 化合物為式 (Ia) 或 (Ib) 化合物



其中 n, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴ 及 q 均如上文定義；或其藥學上可接受之鹽。在式 (Ib) 化合物之一項特定具體實施例中，R⁵² 為 CF₃ 或被 5- 至 6-員部份或完全飽和雜環取代之 (C₁-C₄) 烷基 (較佳情況是，該雜環係經由氮環原子連接至烷基，例如四氫吡咯-1-基甲基)。在式 (Ib) 化合物之另一項特定具體實施例中，n 為 1，且 p 為 0。

本發明之另一項具體實施例係提供式 (Ia) 或 (Ib) 化合物。



其中：

n 為 1、2 或 3；

R^{53} 為

(i) 苯基，視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基選自鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、鹵基取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})_2$ 或 5-至 6-員雜環，

(ii) 聯苯基，視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基選自 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或鹵基，

(iii) 苯基，經稠合至另一個苯基、5-至 6-員雜芳基、5-至 6-員部份或完全飽和環烷基或 5-至 6-員部份或完全飽和雜環，其中該經稠合之苯基係視情況被 1 至 4 個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、鹵基取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、鹵基取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、環丙基、酮基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或 $=\text{N-OH}$ ，

(iv) 5-至 6-員雜芳基，視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基選自鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、鹵基取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$

烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N((C_1-C_4)烷基)_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)烷基$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4)烷基$ 、 $-C(O)-N((C_1-C_4)烷基)_2$ 或5-至6-員雜環，

(v) 5-至6-員雜芳基，經稠合至另一個5-至6-員雜芳基、苯基、5-至6-員部份或完全飽和環烷基或5-至6-員部份或完全飽和雜環，其中該經稠合之雜芳基係視情況被1至4個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、羥基取代之 (C_1-C_4) 烷基、鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基、環丙基、酮基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)烷基$ 、 $-N((C_1-C_4)烷基)_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)烷基$ 或 $=N-OH$ ；

R^{54} 為 (C_1-C_4) 烷基(例如 $-CH_3$)、鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基(例如 $-CF_3$)或 $-CH_2OH$ ，或兩個 R^{54} 和彼等所連接之碳原子一起採用，形成3-至6-員完全或部份飽和碳環(例如，關於式(Ia)化合物，當 q 為2時，在相鄰碳上之兩個 R^{54} 可形成經稠合之環烯基環；而關於式(Ib)化合物，當 p 為2或3時，在相鄰碳上之兩個 R^{54} 可形成經稠合之完全或部份飽和環烷基環，或在相同碳原子上之兩個 R^{54} 可形成螺環)；

p 為0、1、2或3；

q 為0、1或2；

R^{50} 、 R^{51} 及 R^{52} 係各獨立為H、鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基、羥基取代之 (C_1-C_4) 烷基、 $-(CH_2)_r-O(C_1-C_4)烷基$ 、 $-(CH_2)_r-CH(O(C_1-C_4)烷基)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)烷基$ 、 $-N((C_1-C_4)烷基)_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)烷基$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4)烷基$ 、 $-C(O)-N((C_1-C_4)烷基)_2$ 或 $-C(O)-$

$O(C_1-C_4)$ 烷基；

r 為 0、1 或 2；

其附帶條件是，當 R^{50} 、 R^{51} 及 R^{52} 為 H，且 R^{53} 為苯基時， R^{53} 不為未經取代或被鹵素或 CF_3 取代；或其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，式 (Ia) 化合物係被提供具有上文定義。

於另一項具體實施例中，式 (Ib) 化合物係被提供具有上文定義。

於又再另一項具體實施例中，係提供式 (Ib) 化合物，其中 n 為 1。

較佳情況是， R^{50} 為 H 或甲基 (更佳情況是， R^{50} 為 H)； R^{51} 為 H、鹵基、甲基、三氟甲基、甲氧基或 $-C(O)OCH_3$ ；且 R^{52} 為鹵基、 $-CN$ 、甲基、乙基、甲氧基、羥甲基、1-羥乙基、2-羥丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、二甲氧基甲基、 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)CH_3$ 。

較佳情況是 (關於式 (I)、(II)、(Ia) 及 (Ib) 化合物)， R^{53} 為

(i) 苯基，視情況被 1 至 2 個取代基取代，取代基各獨立選自氟基、氯基、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基或 $-C(O)NHCH_3$ ；

(ii) 聯苯基，視情況被氟基取代；

(iii) 經稠合之苯基，選自萘-2-基、萘-1-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、苯并噻唑-5-基、苯并噻唑-6-基、1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、苯并[b]噻吩-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、

氫茛-5-基、1,2-二氫喹啉-6-基、1H-吲唑-5-基、1H-吲唑-6-基、
 苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧陸園烯-6-基、2,3-二氫-
 苯并呋喃-5-基、苯并[1,3]二氧伍園烯-5-基、1,2,3,4-四氫-喹啉
 -7-基、喹啉-6-基、苯并呋喃-5-基、苯并[d]異呋喃-5-基、
 苯并[d]異呋喃-6-基、1H-苯并咪唑-5-基、2,3-二氫-1H-吲唑-5-
 基、2,3-二氫-1H-吲唑-6-基、二氫吲哚-5-基或1H-苯并三唑-5-
 基，其中該經稠合之苯基係視情況被1至3個取代基取代，
 取代基各獨立選自氟基、氯基、甲基、乙基、三氟甲基、
 甲氧基、酮基、 -NH_2 、 =N-OH 或環丙基；

(iv) 5-至6-員雜芳基，選自噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡啶-3-
 基、吡啶-4-基、嘧啶-5-基、1H-吡唑-4-基、噻唑-2-基或異噻
 唑-4-基，其中該5-至6-員雜芳基係視情況被1至3個取代基
 取代，取代基各獨立選自氟基、氯基、甲基、乙基、異丙
 基、羥基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、 -NH_2 、 -NHC(O)CH_3 、
 -C(O)NHCH_3 或四氫吡咯-1-基；或

(v) 經稠合之雜芳基，選自苯并[b]噻吩-2-基、苯并[b]噻
 吩-3-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、苯并呋喃-2-基、苯并噻唑-2-
 基、4,5,6,7-四氫-噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-
 基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、3H-咪唑
 并[4,5-b]吡啶-6-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[3,2-c]吡啶
 -3-基或1H-吲哚-3-基，其中該經稠合之雜芳基係視情況被1
 至4個取代基取代，取代基各獨立選自氟基、氯基、氟基、
 甲基或甲氧基；或其藥學上可接受之鹽。

更佳情況是， R^{53} 為

(i) 苯基，視情況被1至2個取代基取代，取代基各獨立選自氟基、氯基、甲基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基或氬基；

(ii) 聯苯基；

(iii) 經稠合之苯基，選自萘-2-基、喹啉-6-基、3,4-二氫-2-酮基-喹啉-6-基、苯并[b]噻吩-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、苯并噻唑-6-基、1,2-二氫-3-酮基-吡啶-6-基、氬茛-5-基、1H-苯并三唑-5-基、苯并呋喃-5-基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸圓烯-6-基、2,3-二氫-苯并呋喃-5-基或苯并[1,3]二氧伍圓烯-5-基，其中該經稠合之苯基係視情況被1至2個取代基取代，取代基各獨立選自氟基、氯基、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、氬基或胺基；

(iv) 5-至6-員雜芳基，選自異噻唑-4-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基或吡啶-4-基，其中該異噻唑-4-基、該噻吩-2-基、該噻吩-3-基及該吡啶-4-基係視情況被氟基、氯基、甲基、三氟甲基、二氟甲基或甲氧基取代；或

(v) 經稠合之雜芳基，選自噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基或苯并[b]噻吩-2-基，其中該經稠合之雜芳基係視情況被1至2個取代基取代，取代基各獨立選自氟基、氯基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基或胺基；或其藥學上可接受之鹽。

在一項較佳具體實施例中， R^{53} 為苯基、4-氯基-3-氟苯基、間-甲苯基、3-甲氧基-苯基、3-氯基-4-氟苯基、4-氯基-3-甲基

-苯基、3-三氟甲基-苯基、3-氟苯基、4-氟基-3-三氟甲基-苯基、3-二氟甲基-4-氟苯基、3-氟基-4-氟苯基、3-氟基苯基、3-氟基-4-氟基苯基、3,4-二氟-苯基、4-三氟甲基-苯基；或其藥學上可接受之鹽。

在另一項較佳具體實施例中， R^{53} 為萘-2-基、苯并[b]噻吩-5-基、3-甲基-苯并[d]異噁唑-5-基、1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、3-胺基-1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、3-胺基-1H-吡啶-6-基、3-甲基-1H-吡啶-6-基、3-三氟甲基-1H-吡啶-6-基、苯并噻唑-6-基、1,2-二氫-3-酮基-吡啶-6-基、氫茛-5-基、1H-苯并三唑-5-基、3-甲基-苯并呋喃-5-基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸園烯-6-基、2,3-二氫-苯并呋喃-5-基或2,2-二氟-苯并[1,3]二氧伍園烯-5-基；或其藥學上可接受之鹽。更佳情況是， R^{53} 為苯并噻唑-6-基、3-甲基-苯并呋喃-5-基、1H-吡啶-6-基、3-甲基-1H-吡啶-6-基或3-三氟甲基-1H-吡啶-6-基；或其藥學上可接受之鹽。

於又再另一項較佳具體實施例中， R^{53} 為5-甲基-噻吩-2-基、5-氟-噻吩-2-基、5-三氟甲基-噻吩-2-基、5-二氟甲基-噻吩-3-基、5-甲基-噻吩-3-基、2-甲基-吡啶-4-基、2-三氟甲基-吡啶-4-基、2-氟-吡啶-4-基或2-甲氧基-吡啶-4-基；或其藥學上可接受之鹽。

於又再另一項較佳具體實施例中， R^{53} 為4-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、4-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、3-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、苯并[b]噻吩-2-基或4-甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基；或其藥學上可接受之鹽。

於式(I)、(II)、(Ia)或(Ib)化合物之另一項具體實施例中，
 R^{54} 為 $-CH_3$ 或 CF_3 。

特定化合物包括：1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；1-(4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；1-(1H-呔唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；1-(3-二氟甲基-4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫咪唑-2-酮；1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(5-甲基-噻吩-3-基)-1,3-二氫咪唑-2-酮；1-(3-甲基-1H-呔唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；1-苯并噻唑-6-基-4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；1-苯并[b]噻吩-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫咪唑-2-酮；及1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫咪唑-2-酮；或其藥學上可接受之鹽。

其他化合物包括下文實例段落中所述者，特別是具有 IC_{50} 低於 $1\ \mu M$ (或 $1,000\ nM$) 之化合物，較佳為低於 $500\ nM$ ，更佳為低於 $100\ nM$ 。

於本發明之另一方面，係提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(II)、(Ia)或(Ib)化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑或賦形劑。此醫藥組合物視情況包含至少一種其他藥劑(適當藥劑係描述於下文)。

於本發明之又再另一方面，係提供一種治療藉由 Cyp17 抑制所媒介之疾病、病症或徵候簇之方法，其中此方法包括對有需要之病患投予根據式(I)、(II)、(Ia)或(Ib)之化合物，或一種醫藥組合物，其包含式(I)、(II)、(Ia)或(Ib)化合物，

及藥學上可接受之賦形劑。

本發明之另一方面包括根據式(I)、(II)、(Ia)或(Ib)之化合物供使用於治療上(例如使用式(Ia)或(Ib)化合物以治療藉由Cyp17抑制所媒介之疾病、病症或徵候簇)。

本發明之又再另一方面係包括一種治療藉由Cyp17抑制所媒介之疾病、病症或徵候簇之方法，其包括投予以下之步驟

- (i) 第一種組合物，其包含如技術方案1至21之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑或賦形劑；與
- (ii) 第二種組合物，其包含至少一種其他藥劑，與藥學上可接受之載劑或賦形劑；

其中該至少一種其他藥劑為抗癌劑、化學治療劑或抗增生化合物。該第一種與第二種組合物可同時或以任何順序相繼地投予。

在關於各上述方法與用途之一項特定具體實施例中，該疾病、病症或徵候簇係選自下列組成之組群：癌症(特別是前列腺癌)與發炎。

定義

於本文中使用的"烷基"一詞，係指通式 C_nH_{2n+1} 之烴基。烷基團可為直鏈或分枝狀。例如，"(C₁-C₆)烷基"一詞係指單價、直鏈或分枝狀脂族基團，含有1至6個碳原子(例如甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、3,3-二甲基丙基、己基、2-甲基戊基等)。

同樣地，烷氧基、醯基(例如烷醯基)、烷胺基、二烷胺基及烷硫基之烷基部份(意即烷基部份基團)具有如上述之相同定義。

"鹵基取代之烷基"係指如上文定義之烷基，被至少一個鹵原子取代。例如，當鹵原子為氟基時，一般鹵烷基係包括氟基甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2,1,1-五氟乙基等。亦包括混合之鹵素取代(例如氯基氟基甲基)。

"烯基"一詞係指衍生自具有至少一個碳-碳雙鍵之烴之單價基團。"C₂-C₆-烯基"一詞係指衍生自具有二至六個碳原子，且包含至少一個碳-碳雙鍵之烴之單價基團。烯基可為未分枝或分枝狀。烯基之代表性實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基等等。

"炔基"一詞係指衍生自具有至少一個碳-碳參鍵之烴之單價基團。"C₂-C₆-炔基"一詞係指衍生自具有二至六個碳原子，且包含至少一個碳-碳參鍵之烴之單價基團。炔基可為未分枝或分枝狀。代表性實例包括乙炔基、丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基等等。

"羥基取代之烷基"一詞係指如上文定義之烷基，被一或多個羥基(-OH)基團取代(例如-CH₂OH、-CH(OH)₂、-CH(OH)-CH₂OH、-CH(OH)-CH₃等等)。較佳情況是，烷基係被1至2個羥基取代，更佳為一個羥基。

"鹵素"或"鹵基"可為氟、氯、溴或碘(作為取代基之較佳

鹵素為氟與氯)。

"酮基"或-C(O)-術語係指羰基。例如，酮，醛，或酸、酯、醯胺、內酯或內醯胺基團之一部份。

"部份或完全飽和碳環"(亦被稱為"部份或完全飽和環烷基")一詞，係指非芳族環，其係部份或完全被氫化，且可以單環、雙環狀環或螺環存在。除非另有指定，否則碳環一般為3-至8-員環。例如，部份或完全飽和碳環族環(或環烷基)包括譬如環丙基、環丙烯基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、正萘基(雙環并[2.2.1]庚基)、正萘烯基、雙環并[2.2.2]辛基等之基團。

"部份飽和或完全飽和雜環狀環"(亦被稱為"部份飽和或完全飽和雜環")一詞，係指非芳族環，其係部份或完全被氫化，且可以單環、雙環狀環或螺環存在。除非另有指定，否則雜環一般為3-至6-員環，含有1至3個雜原子(較佳為1或2個雜原子)，各獨立選自硫、氧及/或氮。部份飽和或完全飽和雜環狀環包括譬如環氧基、氮丙啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、二氫吡啶基、四氫吡咯基、N-甲基四氫吡咯基、四氫咪唑基、二氫咪唑基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、四氫吡嗪基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、2H-吡喃基、噁吡基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、四氫噻吩基、四氫噻吩基1,1-二氧化物等之基團。除非另有指定，否則雜環可經由任何環員連接。

"經稠合之苯基"一詞係指苯基，其係經稠合至另一個環，

譬如另一個苯基(意即萘(例如萘-2-基、萘-1-基)、部份或完全飽和環烷基(例如氫茛-5-基、2,3-二氫-1H-茛基或四氫萘基等)、雜芳基(例如1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、苯并噻唑-5-基、苯并噻唑-6-基、苯并[b]噻吩-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、異喹啉-5-基、異喹啉-6-基、異喹啉-7-基、異喹啉-8-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、吡啶-7-基、苯并呋喃-4-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、苯并呋喃-7-基、苯并咪唑-4-基或喹啉-6-基、苯并噁唑-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、苯并[d]異噁唑-6-基、1H-苯并咪唑-4-基、1H-苯并咪唑-5-基、1H-苯并咪唑-6-基、1H-苯并咪唑-7-基、1H-苯并三唑-5-基等)或部份飽和或完全飽和雜環(例如二氫吡啶-4-基、二氫吡啶-5-基、二氫吡啶-6-基、二氫吡啶-7-基、1,2-二氫喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基、2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2,3-二氫苯并[d]噁唑基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧陸圓烯-6-基、2,3-二氫-苯并呋喃-5-基、苯并[1,3]二氧伍圓烯-5-基、2,3-二氫-1H-吡啶-5-基、2,3-二氫-1H-吡啶-6-基等)，其中該基團係經由苯基碳原子之一連接。當經取代時，經稠合之苯基可在稠合系統內之任何原子上經取代。例如，苯并呋喃基可在苯并呋喃基之苯基或呋喃基部份上經取代。

"雜芳基"或"雜芳族環"術語係指芳族部份基團，含有至少一個雜原子(例如氧、硫、氮或其組合)在5-至6-員芳族環系統內(例如吡咯基、吡啶基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、咪唑基、四唑基、三吡基、噻啶基、吡嗪基、噻

唑基、異噻唑基等)。典型單一雜芳基環一般為5-至6-員環，含有一至三個雜原子，各獨立選自氧、硫及氮。

"經稠合之雜芳基"一詞係指雜芳基，其係經稠合至另一個環，譬如另一個雜芳基(例如嘌呤基、噻吩并[3,2-c]吡啶基(例如噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基與噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)、咪唑并[1,2-a]吡啶基(例如咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基及3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)或苯并[b]硫苯基等)、苯基(例如苯并[b]噻吩-2-基、苯并[b]噻吩-3-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、苯并呋喃-2-基、苯并噻吩-2-基、1H-吡啶-2-基、1H-吡啶-3-基、異喹啉-1-基、異喹啉-3-基、異喹啉-4-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-3-基、吡啶-3-基、苯并咪唑-2-基等)、部份或完全飽和環烷基(例如4,5,6,7-四氫苯并[d]呋喃基、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、4,5,6,7-四氫苯并[b]硫苯基、4,5,6,7-四氫苯并呋喃基、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶基、4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]咪唑基或4,5,6,7-四氫苯并[d]呋喃基等)或部份飽和或完全飽和雜環(例如8,9-二氫-7H-嘌呤基、2,3-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氫-噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶基或5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基等)，其中雜芳基係經由雜芳基環原子之一連接。當經取代時，經稠合之雜芳基可在稠合系統內之任何原子上經取代。例如，咪唑并[1,2-a]吡啶基可在稠合系統之咪唑或吡啶部份上經取代。

"治療上有效量"措辭係意謂本發明化合物之量，其係(i)

治療或預防特定疾病、症狀或病症，(ii)減弱、改善或消除特定疾病、症狀或病症之一或多種病徵，或(iii)預防或延遲本文中所述特定疾病、症狀或病症之一或多種病徵之展開。

"動物"一詞係指人類(男性或女性)、伴侶動物(例如狗、貓及馬)、動物園動物、海產動物、鳥類及其他類似動物種類。

"藥學上可接受"措辭表示該物質或組合物必須於化學上及/或毒物學上可與其他成份相容，包括配方及/或以其治療之哺乳動物。

"進行治療"、"治療"或"治療作業"術語係包括防止，意即預防，與舒緩治療兩者。

"本發明之化合物"(除非在其他情況下特別地確認)一詞，係指式(I)、(II)、(Ia)及(Ib)化合物，其前體藥物，該化合物及/或前體藥物之藥學上可接受鹽，及該化合物、鹽及/或前體藥物之水合物或溶劑合物，以及所有立體異構物(包括非對映異構物與對掌異構物)、互變異構物及以同位素方式標識之化合物。

詳細說明

本發明係提供化合物及其醫藥配方，其可用於治療藉由17 α -羥化酶/C_{17,20}-裂解酶抑制所調制之疾病、症狀及/或病症。

本發明化合物可經由合成途徑合成，其包括類似化學技藝上所習知之方法，特別是在明白被包含於本文中之說明後。起始物質一般係可得自商業來源，譬如Aldrich化學品(Milwaukee, Wis.)或容易地使用熟諳此藝者所習知之方法製

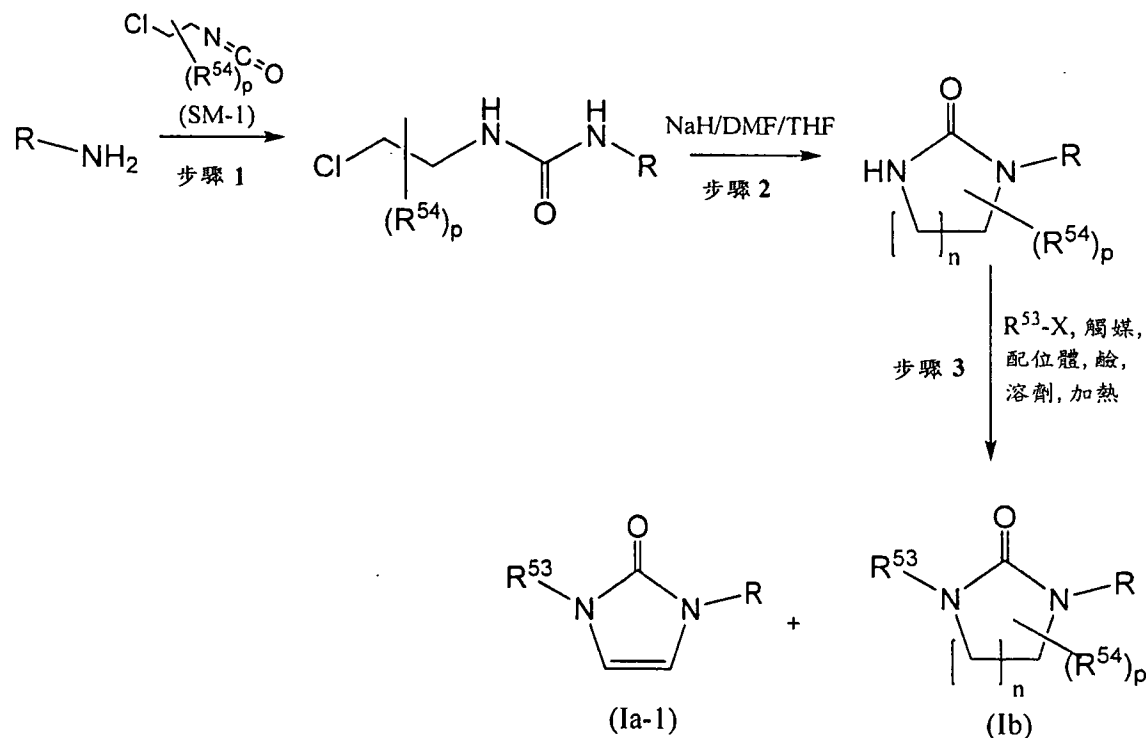
備(例如藉由一般性地描述於 Louis F. Fieser 與 Mary Fieser, 有機合成之試劑, 第 1-19 卷, Wiley, New York (1967-1999 版), 或 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, 包括補充本中之方法而製成(亦可經由 Beilstein 線上資料庫取得))。

為達說明目的, 下文描繪之反應圖式係提供關於合成本發明化合物以及關鍵中間物之可能途徑。關於個別反應步驟之更詳細描述, 係參閱下文實例段落。熟諳此藝者將明瞭的是, 其他合成途徑可用以合成本發明化合物。雖然特定起始物質與試劑係經描述於圖式中且於下文討論, 但其他起始物質與試劑可容易地經取代, 以提供多種衍生物及/或反應條件。此外, 藉由下文所述方法所製成之許多化合物可在明白此揭示內容之後, 使用熟諳此藝者所習知之習用化學進一步被改質。

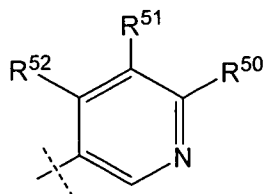
下文詳述之圖式係顯示關於合成本發明化合物(例如式 (I)、(II)、(Ia) 及 (Ib) 化合物)之一般圖式。

一般圖式

圖式 1



在上文圖式 I 中，R 係以 -A 或下列基團表示



步驟 -1 與 2：

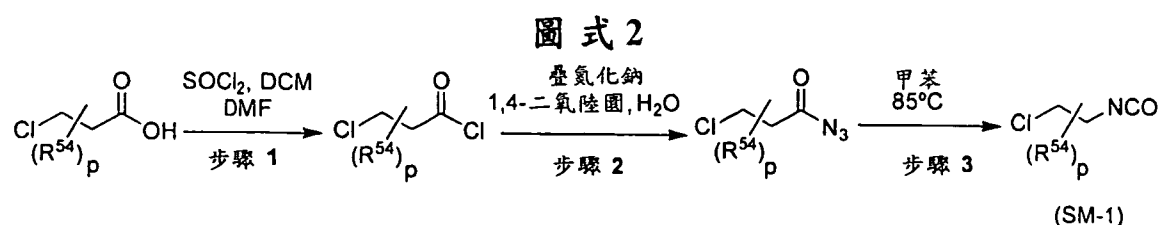
步驟 1 與 2 之中間產物可使用類似由 Kak-Shan Shia 等人，在 *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1644-1655 中所述之方法合成，使用所要之起始物質，其係可市購而得或使用此項技藝中所述之已知程序合成。例如，多種異氰酸 2-氯基烷酯可使用由 C K Johnson 在 *J Org Chem* (1967), 32(5), 1508-10 中所述之方法製成。在某些情況中，反應時間係被延長，以增加 % 產率，當與上文所提及之 J Med Chem 參考資料中所報告之產率比較時。

步驟 -3：

按上述所獲得之步驟-2之產物可被轉化成所要之產物，其方式是與適當烷基或芳基鹵化物，較佳與氯基/溴基烷基或芳基衍生物反應，使用熟諳此藝者所習知之條件，例如Buchwald-Hartwig C-N偶合條件或NaH/DMF等。較佳條件係為被稱作"Buchwald-Hartwig"反應者，例如於(a)觸媒，譬如碘化銅，(b)鹼，譬如磷酸鉀或碳酸鈉；及(c)配位體，譬如反式-1,2-二胺基環己烷存在下，於適當溶劑(例如1,4-二氧陸園)存在下，在溫度範圍為約室溫至溶劑之回流溫度下。當p為零時，亦可形成式(Ia-1)化合物。當使用保護基時，則係使用適合用以產生本發明化合物之特定保護基之條件移除該保護基。關於更詳細描述，係參閱下文實例段落中之實例1與14。

或者，取代基 R^{53} 與R可相反地被引進。例如，代替以 $R-NH_2$ 開始， $R^{53}-NH_2$ 係作為起始物質使用。然後，於步驟3中利用R-X代替 $R^{53}-X$ 而引進R基團。參閱，例如下文實例段落中之實例79，以供更詳細說明。

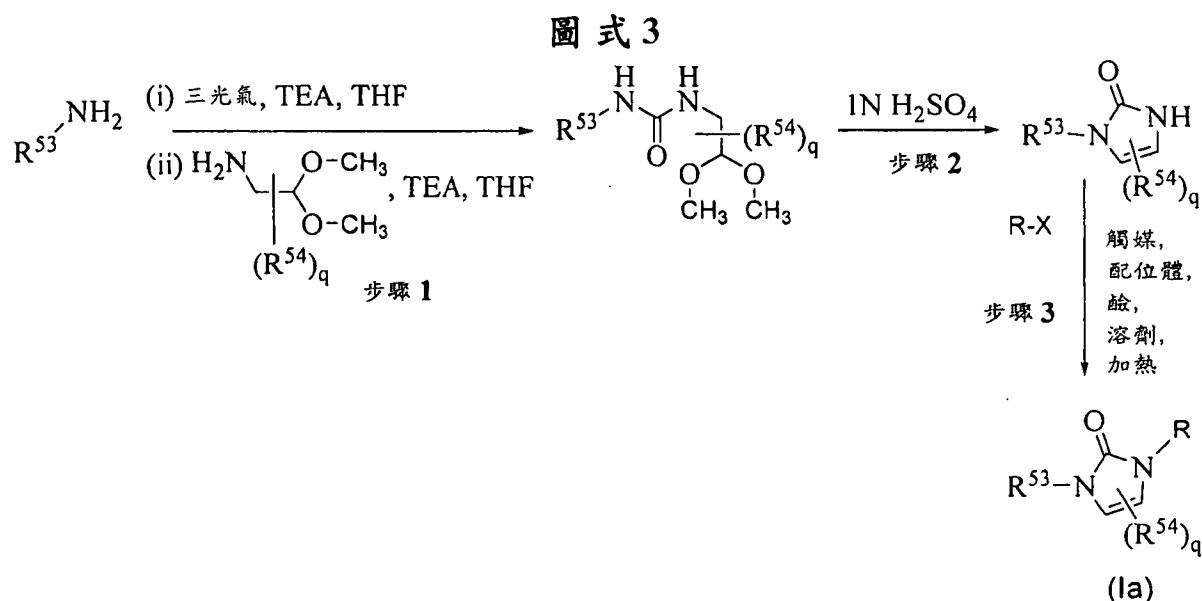
圖式2係描述吾人可如何製造上文起始物質(SM-1)，其中 R^{54} 不為氫。



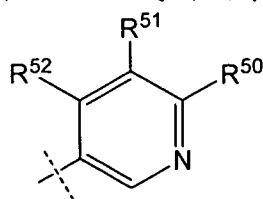
所要之氯基羧酸係首先使用熟諳此藝者所習知之程序，而被轉化成其相應之氯化醯衍生物。例如，可將羧酸衍生物，以二氯化亞硫醯，於二甲基甲醯胺(DMF)與溶劑(例如二氯甲烷(DCM))存在下處理。可使用其他氯化劑，例如三

氯化磷或五氯化磷。然後，氯化鹽可經由以疊氮化鈉處理，而被轉化成其相應之疊氮化物。接著，疊氮化物係藉由 Curtius 重排，例如，將疊氮化物在高溫下加熱，而被轉化成所要之異氰酸酯 (SM-1)。

圖式 3 係描述關於具有 1H-咪唑-2(3H)-酮核心之本發明化合物 (式 (I) 或 (Ia) 化合物) 之合成。



在上文圖式 3 中，R 係以 -A 或下列部份基團表示



步驟 1：

於步驟-1 中，某些芳族或雜芳族胺類 (特別是 6-苯并噻唑基胺、5-苯并 [b] 硫苯基胺、2-二氟甲基-1-氟-苯-4-基胺、2-甲基-噻吩-4-基胺等) 可經由異氰酸酯中間物，使用試劑，譬如三光氣、三乙胺 (TEA) 及適當溶劑 (例如 THF)，進行與 2,2-二甲氧基-乙胺之偶合，以提供其相應之 1-取代之 3-(2,2-二甲

氧基-乙基)-脲中間化合物。

步驟2：

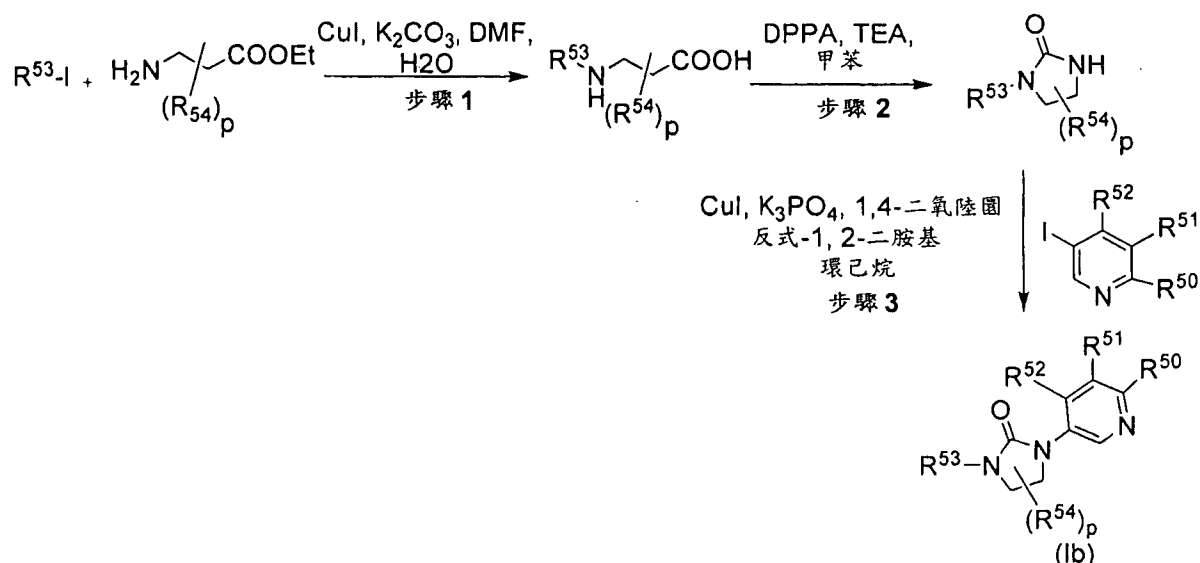
於步驟2中，1-取代-1H-咪唑-2(3H)-酮中間物可藉由類似此項技藝中已知之方法，譬如由T. Hafner等人，在 *Synthesis* (2007) 9, 1403-1411 中所述之程序而製成。

步驟3：

按上述所獲得之步驟2之產物可被轉化成所要之產物，其方式是與所要之芳基鹵化物，較佳與碘基或溴基芳基衍生物反應，使用一些條件，譬如按上文圖式1中所述之 Buchwald-Hartwig C-N 偶合條件。或者，該產物可經由1-取代-1H-咪唑-2(3H)-酮中間物之銅催化之N-芳基化作用，伴隨著習用加熱（例如 $R^{53}-X$ ， $(CuOTf)_2-C_6H_6$ ，Cu：配位體：二苯亞甲基丙酮(dba) = 1:5:1，在二氧陸園中，於約150°C下）而製成。參閱 Hafner 等人，*Synthesis* (2007) 9, 1403-1411。關於更詳細描述，係參閱下文實例段落中之實例142。

圖式4係提供一種關於製備式(II)或(Ib)化合物之替代合成法。

圖式 4

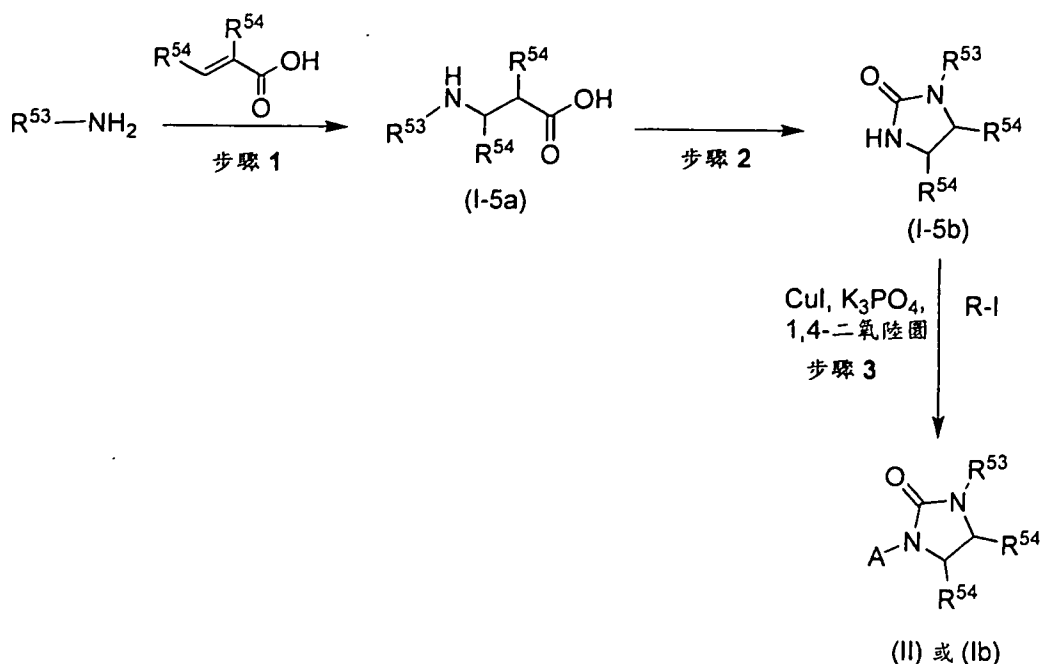


所要之 R^{53} 基團可經由 Buchwald-Hartwig C-N 偶合條件或 NaH/DMF 等，連接至所要之胺基羧酸酯化合物。然後，環脲係使用類似由 Kak-Shan Shia 等人，在 *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1644-1655 中所述之方法形成。接著，吡啶衍生物可經由前述 Buchwald-Hartwig C-N 偶合反應，偶合至二氫咪唑。

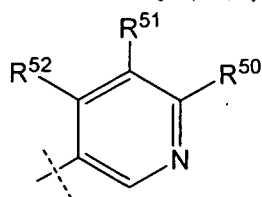
或者，經不對稱二取代-1H-二氫咪唑-2(3H)-酮可藉由 T. Hafner 等人，在 *Synthesis* (2007) 9, 1403-1411 (例如 Brazier, S.A 等人，*J Chem Soc* (1912), 101, 2352 與 Schonherr, H.J. 等人，*Chem Ber* (1970), 103,1037) 中所討論之其他方法製成。

圖式 5 係提供另一種關於製備式 (II) 或 (Ib) 化合物之替代合成法。

圖式 5



在上文圖式 5 中，R 係以 -A 或下列基團表示



中間物 (I-5a) 可使用熟諳此藝者所習知之程序，經由所要胺 ($R^{53}-NH_2$) 之 Michael 加成至所要之丙烯酸而形成。例如，將適當溶劑 (例如甲苯) 中之胺與丙烯酸在高溫 (例如約 $70^\circ C$ 至約 $100^\circ C$) 下，於惰性大氣下加熱。然後，可使胺基酸中間物 (I-5a) 環化，以形成環脲中間物 (I-5b)。例如，環脲中間物 (I-5b) 可藉由將胺基酸中間物 (I-5a)，以活化劑 (例如疊氮化二苯基磷鹽 (DPPA))，於胺 (例如三乙胺) 與適當溶劑 (例如甲苯) 存在下，在高溫下處理而形成。所要之 A 基團可使用上述標準偶合條件，偶合至環脲中間物 (I-5b)，以形成式 (II) 或 (Ib) 化合物。

下文實例段落係提供合成圖式之更詳細描述，以及關於

製造本發明化合物之其他替代方法，其可容易地由熟諳此藝者修改(例如，取代不同起始物質)。

本文中所述之化合物與中間物可被單離，且以該化合物本身或其鹽使用。以式(I)、(II)、(Ia)及(Ib)表示之許多化合物係能夠形成酸加成鹽，特別是藥學上可接受之酸加成鹽。式(I)、(II)、(Ia)及(Ib)化合物之藥學上可接受酸加成鹽類係包括具有無機酸類者，例如氫鹵酸類，譬如鹽酸、氫溴酸或氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸；與有機酸類，例如脂族單羧酸類，譬如甲酸、醋酸、丙酸及丁酸，脂族羧基酸類，譬如乳酸、檸檬酸、酒石酸或蘋果酸，二羧酸類，譬如順丁烯二酸或琥珀酸，芳族羧酸類，譬如苯甲酸、對-氯苯甲酸、二苯乙酸或三苯乙酸，芳族羧基酸類，譬如鄰-羧基苯甲酸、對-羧基苯甲酸、1-羧基萘-2-羧酸或3-羧基萘-2-羧酸，及磺酸類，譬如甲烷磺酸或苯磺酸。此等鹽可藉由已知可形成鹽之程序，製自式(I)、(II)、(Ia)或(Ib)化合物。

本發明之化合物，其含有酸性基團，例如羧基，亦能夠與鹼形成鹽，特別是藥學上可接受之鹼，譬如此項技藝中所習知者；適當此種鹽包括金屬鹽，特別是鹼金屬或鹼土金屬鹽，譬如鈉、鉀、鎂或鈣鹽，或與氨或藥學上可接受之有機胺類或雜環族鹼之鹽，譬如乙醇胺、苄基胺類或吡啶。此等鹽可藉由已知可形成鹽之程序，製自式(I)、(II)、(Ia)及(Ib)化合物。

在其中有不對稱碳原子之化合物中，此化合物係以個別光學活性異構形式，或以其混合物，例如以外消旋或非對

映異構混合物存在。本發明係包含個別光學活性R與S異構物兩者，以及混合物，例如其外消旋或非對映異構混合物。

本發明包括所有藥學上可接受之以同位素方式標識之本發明化合物，其中一或多個原子係被具有相同原子序，但原子質量或質量數不同於通常在天然中所發現之原子質量或質量數之原子置換。

適合加入本發明化合物中之同位素之實例，係包括以下之同位素，氫，譬如 ^2H 與 ^3H ，碳，譬如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ，氯，譬如 ^{36}Cl ，氟，譬如 ^{18}F ，碘，譬如 ^{123}I 與 ^{125}I ，氮，譬如 ^{13}N 與 ^{15}N ，氧，譬如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ，磷，譬如 ^{32}P ，及硫，譬如 ^{35}S 。

以較重質同位素取代，譬如氘，意即 ^2H ，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益，例如增加之活體內半生期或降低之劑量需要量，且因此在一些情況中可能較佳。

以同位素方式標識之本發明化合物一般可藉由熟諳此藝者已知之習用技術，或藉由類似在隨文所附實例與製備段落中所述之方法，使用適當以同位素方式標識之試劑替代先前所採用之未經標識試劑而製成。

本發明化合物可以未溶劑化合以及溶劑化合形式存在，伴隨著藥學上可接受之溶劑，譬如水、乙醇等，且本發明係意欲包含溶劑化合與未溶劑化合形式兩者。對本發明之目的而言，溶劑合物(包括水合物)係被認為是醫藥組合物，例如式(I)、(II)、(Ia)或(Ib)化合物(或其藥學上可接受之鹽)，

且併用賦形劑，其中賦形劑為溶劑。

本發明化合物可用於治療藉由 17α -羥化酶/ $C_{17,20}$ -裂解酶調節所媒介之疾病、症狀及病症(例如癌症(特別是前列腺癌)或發炎);因此，本發明化合物(包括其中所使用之組合物與方法)可用於製造藥劑，以供本文中所述之治療應用。因此，本發明之另一項具體實施例係為一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之本發明化合物，及藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

典型配方係經由將本發明化合物與載劑、稀釋劑或賦形劑混合而製成。適當載劑、稀釋劑及賦形劑係為熟諳此藝者所習知，且包括一些物質，譬如碳水化合物、蠟類、水溶性及/或可溶脹聚合體、親水性或疏水性物質、明膠、油類、溶劑、水等。所使用之特定載劑、稀釋劑或賦形劑係依本發明化合物正被施用之方式與目的而定。溶劑一般係以被熟諳此藝者認為安全(GRAS)以被投予哺乳動物之溶劑為基礎作選擇。一般而言，安全溶劑為無毒性水性溶劑，譬如水，及其他可溶解或可溶混於水中之無毒性溶劑。適當水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG400、PEG300)等，及其混合物。此等配方亦可包含一或多種緩衝劑、安定劑、界面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、不透明化劑、助流劑、加工助劑、著色劑、增甜劑、芳香劑、矯味劑及其他已知添加劑，以提供藥物(意即本發明化合物或其醫藥組合物)之優美呈現形式，或幫助醫藥產物(意即藥劑)之製造。

此等配方可使用習用溶解與混合程序製備。例如，使整體藥物(意即本發明化合物或該化合物之經安定化形式(例如與環糊精衍生物或其他已知複合劑之複合物))於一或多種賦形劑存在下，溶於適當溶劑中。本發明化合物典型上係被調配成醫藥劑型，以提供容易地可控制之藥物劑量，以賦予病患優美及容易地可處理之產物。

供施用之醫藥組合物(或配方)可以多種方式包裝，依用於投予藥物之方法而定。一般而言，供分佈之物件包括容器，其中已存放呈適當形式之醫藥配方。適當容器係為熟諳此藝者所習知，且包括一些材料，譬如瓶子(塑膠與玻璃)、小袋、安瓿瓶、塑膠袋、金屬圓筒等。容器亦可包括防干擾組裝，以防止不慎進入包裝之內容物中。此外，容器已於其上沉積一份標籤，說明容器之內容物。此標籤亦可包含適當告誡事項。

本發明之Cyp17抑制劑可有用地與至少一種其他具藥理學活性之化合物合併，特別是在癌症之治療上。例如，如上文所定義之本發明化合物可同時、相繼或個別地與一或多種藥劑合併投藥，該藥劑選自化學治療劑，例如有絲分裂抑制劑，譬如紅豆杉烷(例如培克里他索(paclitaxel)或多謝他索(docetaxel))、長春花植物鹼(例如長春新鹼、長春花鹼、威諾賓(vinorelbine)或溫弗路寧(vinflunine))或其他抗癌劑，例如順氯氨鉑、5-氟尿嘧啶或5-氟基-2-4(1H,3H)-嘧啶二酮(5FU)、弗如醯胺(flutamide)或真西塔賓(gemcitabine)。此種組合可提供顯著優點，包括在治療上之增效活性。

本發明化合物亦可與其他抗增生化合物合併使用。此種抗增生化合物包括但不限於芳香酶抑制劑；抗雌激素劑；拓撲異構酶I抑制劑；拓撲異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷基化之化合物；引致細胞分化過程之化合物；環氧化酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅瘤抗代謝物；鉑化合物；瞄靶/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物，及其他抗血管生成化合物；瞄靶、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物；促性腺激素釋放因子催動劑；抗雄性激素劑；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物回應改變劑；抗增生抗體；乙醯肝素酶抑制劑；Ras致癌基因異構重組物之抑制劑；調聚酶抑制劑；蛋白質降解體抑制劑；用於治療血液學惡性病症之化合物；瞄靶、降低或抑制Flt-3活性之化合物；Hsp90抑制劑，譬如17-AAG(17-烯丙基胺基-吉丹那霉素(geldanamycin)，NSC330507)、17-DMAG(17-二甲胺基乙胺基-17-脫甲氧基-吉丹那霉素(geldanamycin)，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010，得自 Conforma Therapeutics；天莫洛醯胺(temozolomide)(TEMODAL)；激動素紡錘體蛋白質抑制劑，譬如SB715992或SB743921，得自 GlaxoSmithKline，或戊脒/氯丙吡，得自 CombinatoRx；PI3K抑制劑；RAF抑制劑；EDG黏合劑、抗白血病化合物、核糖核苷酸還原酶抑制劑、S-腺苷甲硫胺酸脫羧酶抑制劑、抗增生抗體或其他化學治療化合物。再者，替代或另外，其可併用其他腫瘤治療途徑，包括手術、電離輻射、光動態療法，植入，例如以皮質類固醇、激素，或其可作為放射敏

化劑使用。而且，在消炎及/或抗增生治療上，係包括與消炎藥物之組合。組合亦能夠與抗組織胺藥物物質、枝氣管擴張藥物、NSAID或化學細胞活素受體之拮抗劑。

於本文中使用的"芳香酶抑制劑"一詞，係關於抑制雌激素製造之化合物，意即受質雄烯二酮與孕酮之個別轉化成雌酮與雌二醇。此術語包括但不限於類固醇，尤其是阿塔美斯坦 (atame-stane)、約克美斯烷 (exemestane) 及弗美斯烷 (formestane)，且特別是非類固醇，尤其是胺基導眠能 (aminoglutethimide)、洛果乙醯胺 (roglethimide)、吡啶并苯乙哌啶酮、三洛斯坦 (trilostane)、孕丸內脂、酮基康唑 (ketokonazole)、波羅唑 (vorozole)、發德羅唑 (fadrozole)、安那史唑 (anastrozole) 及列特羅唑 (letrozole)。約克美斯烷 (exemestane) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 AROMASIN。弗美斯烷 (formestane) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 LENTARON。發德羅唑 (fadrozole) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 AFEMA。安那史唑 (anastrozole) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ARIMIDEX。列特羅唑 (letrozole) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 FEMARA 或 FEMAR。胺基導眠能 (amino glutethimide) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ORIMETEN。包含芳香酶抑制劑之化學治療劑之本發明組合，特別可用於治療激素受體陽性腫瘤，例如乳房腫瘤。

於本文中使用的"抗雌激素劑"一詞，係關於在雌激素受體層次下拮抗雌激素作用之化合物。此術語包括但不限於

他摩西吩 (tamoxifen)、弗爾威斯傳 (fulvestrant)、瑞洛西吩 (raloxifene) 及瑞洛西吩 (raloxifene) 鹽酸鹽。他摩西吩 (tamoxifen) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 NOLVADEX。瑞洛西吩 (raloxifene) 鹽酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 EVISTA。弗爾威斯傳 (fulvestrant) 可按 US 4,659,516 中所揭示者進行調配，或其可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 FASLODEX。包含抗雌激素劑之化學治療劑之本發明組合，特別可用於治療雌激素受體陽性腫瘤，例如乳房腫瘤。

於本文中使用的"抗雄激素劑"一詞，係關於能夠抑制雄激素之生物學作用之任何物質，且包括但不限於二卡如醯胺 (bicalutamide)(CASODEX)，其可例如按 US 4,636,505 中所揭示者進行調配。

於本文中使用的"促性腺激素釋放因子催動劑"一詞，包括但不限於阿巴瑞利斯 (abarelix)、郭捨瑞林 (goserelin) 及郭捨瑞林醋酸鹽。郭捨瑞林係揭示於 US 4,100,274 中，且可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ZOLADEX。阿巴瑞利斯 (abarelix) 可例如按 US 5,843,901 中所揭示者調配。

於本文中使用的"拓撲異構酶 I 抑制劑"一詞，包括但不限於拓波提肯 (topotecan)、吉馬提肯 (gimatecan)、伊利諾提肯 (irinotecan)、喜樹鹼及其類似物、9-硝基喜樹鹼及巨分子喜樹鹼共軛物 PNU-166148 (WO99/17804 中之化合物 A1)。伊利諾提肯 (irinotecan) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 CAMPTOSAR。拓波提肯 (topotecan) 可例如以其被銷售時之形

式投藥，例如以商標 HYCAMTIN。

於本文中使用的"拓撲異構酶II抑制劑"一詞，包括但不限於蒽環素，譬如多克索紅菌素(包括微脂粒配方，例如 CAELYX)、道諾紅菌素、表紅菌素、依達紅菌素及內莫紅菌素(nemorubicin)，蒽醌絲裂黃酮(mitoxantrone)與洛索山酮(losoxantrone)，及鬼臼素衣托糖苷(etoposide)與天尼苷(teniposide)。

衣托糖苷(etoposide)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ETOPOPHOS。天尼苷(teniposide)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 VM 26-BRISTOL。多克索紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ADRIBLASTIN 或 ADRIAMYCIN。表紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 FARMORUBICIN。依達紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ZAVEDOS。絲裂黃酮(mitoxantrone)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 NOVANTRON。

"微管活性化化合物"一詞係關於微管安定化、微管去安定化之化合物及微管素聚合抑制劑，包括但不限於紅豆杉烷類，例如培克里他索(paclitaxel)與多謝他索(docetaxel)，長春花植物鹼，例如長春花鹼，尤其是長春花鹼硫酸鹽，長春新鹼，尤其是長春新鹼硫酸鹽，及威諾賓(vinorelbine)、迪斯科得內酯(discodermolide)、胭脂素及艾波希酮(epothilone)及其衍生物，例如艾波希酮B或D或其衍生物。培克里他索(paclitaxel)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如紅豆杉醇(TAXOL)。多謝他索(docetaxel)可例如以其被銷售時之形式投

藥，例如以商標 TAXOTERE。長春花鹼硫酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 VINBLASTIN R.P。長春新鹼硫酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 FARMISTIN。迪斯可得內酯 (discodermolide) 可例如按 US 5,010,099 中所揭示者獲得。亦包括者為艾波希酮衍生物，其係揭示於 WO 98/10121、US 6,194,181、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461 及 WO 00/31247 中。尤佳者為艾波希酮 A 及 / 或 B。

於本文中使用之"烷基化之化合物"一詞，包括但不限於環磷醯胺、依發斯醯胺 (ifosfamide)、苯丙胺酸氮芥或亞硝基脲 (BCNU 或 Gliadel)。環磷醯胺可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 CYCLOSTIN。依發斯醯胺 (ifosfamide) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 HOLOXAN。

"抗贅瘤抗代謝物"一詞，包括但不限於 5-氟尿嘧啶或 5-FU、卡配西塔賓 (capecitabine)、真西塔賓 (gemcitabine)，DNA 去甲基化之化合物，譬如 5-氮胞苷與得西塔賓 (decitabine)，胺甲喋呤與伊達催克沙特 (edatrexate)，及葉酸拮抗劑，譬如佩美催西得 (pemetrexed)。卡配西塔賓 (capecitabine) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 XELODA。真西塔賓 (gemcitabine) 可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 GEMZAR。於本文中使用之"鉑化合物"一詞，包括但不限於碳氮胺鉑、順式-氮胺鉑、順氮胺鉑及草酸鉑。碳氮胺鉑可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 CARBOPLAT。草酸鉑可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標

ELOXATIN。

於本文中使用的"瞄靶/降低蛋白質或脂質激酶活性"；或"蛋白質或脂質磷酸酶活性"之化合物；或"其他抗血管生成化合物"一詞，包括但不限於蛋白質酪氨酸激酶及/或絲氨酸及/或蘇氨酸激酶抑制劑，或脂質激酶抑制劑，例如 a) 瞄靶、降低或抑制血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制PDGFR活性之化合物，尤其是抑制PDGF受體之化合物，例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如愛馬汀尼伯(imatinib)、SU101、SU6668及GFB-111；b) 瞄靶、降低或抑制成纖維細胞生長因子受體(FGFR)活性之化合物；c) 瞄靶、降低或抑制似胰島素生長因子受體I(IGF-IR)活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制IGF-IR活性之化合物，尤其是抑制IGF-I受體激酶活性之化合物，譬如WO 02/092599中所揭示之化合物，或以IGF-I受體或其生長因子之胞外功能部位為標的之抗體；d) 瞄靶、降低或抑制Trk受體酪氨酸激酶族群活性之化合物，或也弗林(ephron) B4抑制劑；e) 瞄靶、降低或抑制Axl受體酪氨酸激酶族群活性之化合物；f) 瞄靶、降低或抑制Ret受體酪氨酸激酶活性之化合物；g) 瞄靶、降低或抑制Kit/SCFR受體酪氨酸激酶活性之化合物，意即C-kit受體酪氨酸激酶-(PDGFR族群之一部份)，譬如瞄靶、降低或抑制c-Kit受體酪氨酸激酶族群活性之化合物，尤其是抑制c-Kit受體之化合物，例如愛馬汀尼伯(imatinib)；h) 瞄靶、降低或抑制c-Abl族群成員、其基因稠合產物(例如BCR-Abl激酶)及突變體活性之化合物，譬如瞄靶、降低或

抑制 c-AbI 族群成員及其基因融合產物活性之化合物，例如 N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如愛馬汀尼伯 (imatinib) 或尼洛提尼伯 (nilotinib)(AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955，得自 ParkeDavis；或達沙汀尼伯 (dasatinib)(BMS-354825)；i) 瞄靶、降低或抑制蛋白質激酶 C (PKC) 成員與絲胺酸/蘇胺酸激酶之 Raf 族群，MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt 及 Ras/MAPK 族群成員及/或環素依賴性激酶族群 (CDK) 成員活性之化合物，且尤其是 US 5,093,330 中所揭示之星形孢素衍生物，例如米多星孢素；其他化合物之實例，包括例如 UCN-01、沙吩果 (safingol)、BAY 43-9006、布里歐制菌素 1、培利弗辛 (Perifosine); 依莫弗辛 (Ilmofosine); RO 318220 與 RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 異喹啉化合物，譬如 WO 00/09495 中所揭示者；FTI; BEZ235 (P13K 抑制劑) 或 AT7519 (CDK 抑制劑); j) 瞄靶、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑活性之化合物係包括愛馬汀尼伯 (imatinib) 甲烷磺酸鹽 (GLEEVEC) 或色磷素。色磷素較佳為低分子量 (mw<1500) 化合物或其藥學上可接受之鹽，尤其是選自苯亞甲基丙二腈種類或 S-芳基苯丙二腈或雙受質喹啉種類化合物之化合物，更尤其是任何選自下列所組成組群之化合物，色磷素 A23/RG-50810; AG 99; 色磷素 AG 213; 色磷素 AG 1748; 色磷素 AG 490; 色磷素 B44; 色磷素 B44 (+) 對掌異構物; 色磷素 AG 555; AG 494; 色磷素 AG 556、AG957 及金鋼磷素 (adaphostin) (4-[(2,5-二羥苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金鋼烷酯; NSC 680410、

金鋼磷素(adaphostin)；k) 瞄靶、降低或抑制受體酪胺酸激酶之表皮生長因子族群(EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4為同種-或異種二聚體)及其突變體活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制表皮生長因子受體族群活性之化合物，係尤其是會抑制EGF受體酪胺酸激酶族群成員例如EGF受體、ErbB2、ErbB3及ErbB4，或結合至EGF或EGF相關配位體之化合物、蛋白質或抗體，且特別是在以下中所一般性且明確揭示之化合物、蛋白質或單株抗體，WO 97/02266，例如實例39之化合物，或EP 0 564 409、WO 99/03854、EP 0520722、EP 0 566 226、EP 0 787 722、EP 0 837 063、US 5,747,498、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983及尤其是WO 96/30347(例如稱為CP 358774之化合物)、WO 96/33980(例如化合物ZD 1839)及WO 95/03283(例如化合物ZM105180)；例如搓史圖諸馬伯(trastuzumab)(Herceptin)、些圖西馬伯(cetuximab)(鄂比圖斯(Erbitux))、愛瑞沙(Iressa)、塔西發(Tarceva)、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3，及7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物，其係揭示於WO 03/013541中；及l) 瞄靶、降低或抑制c-Met受體活性之化合物，譬如標靶、降低或抑制c-Met活性之化合物，尤其是抑制c-Met受體激酶活性之化合物，或以c-Met之胞外功能部位為標的或結合至HGF之抗體。

其他抗血管生成化合物，包括對其活性具有另一種機制之化合物，例如與蛋白質或脂質激酶抑制不相關，例如酞胺哌啶酮(THALOMID)與TNP-470。

瞄靶、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物，係為例如磷酸酶 1、磷酸酶 2A 或 CDC25 抑制劑，例如奧克達(okadaic)酸或其衍生物。

引致細胞分化過程之化合物，係為例如視黃酸或母育酚或母育三烯酚。

於本文中使用之環氧化酶抑制劑一詞，包括但不限於例如 Cox-2 抑制劑、5-烷基取代之 2-芳胺基苯基醋酸及衍生物，譬如塞拉庫西比(celecoxib)(CELEBREX)、羅費庫西比(rofecoxib)(VIOXX)、依托庫西比(etoricoxib)、維德庫西比(valdecoxib)或 5-烷基-2-芳胺基苯基醋酸，例如 5-甲基-2-(2'-氯基-6'-氟基苯胺基)苯基醋酸、魯米庫西比(lumiracoxib)。

於本文中使用之"雙膦酸鹽"一詞，包括但不限於衣利宗(etridonic)、可洛宗(clodronic)、太魯宗(tiludronic)、帕米宗(pamidronic)、阿連宗(alendronic)、愛邦宗(ibandronic)、利些宗(risedronic)及卓列宗(zoledronic)酸。"衣利宗(etridonic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 DIDRONEL。"可洛宗(clodronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 BONEFOS。"太魯宗(tiludronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 SKELID。"帕米宗(pamidronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 AREDIA。"阿連宗(alendronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 FOSAMAX。"愛邦宗(ibandronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 BONDRANAT。"利些宗(risedronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ACTONEL。

。"卓列宗 (zoledronic) 酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ZOMETA。

"mTOR 抑制劑"一詞，係關於會抑制雷帕霉素之哺乳動物標的 (mTOR) 且具有抗增生活性之化合物，譬如喜洛利莫斯 (sirolimus)(Rapamune)、約洛利莫斯 (everolimus)(Certican[®])、CCI-779 及 ABT578。

於本文中使用的"乙醯肝素酶抑制劑"一詞，係指瞄靶、降低或抑制肝素硫酸鹽降解之化合物。此術語包括但不限於 PI-88。

於本文中使用的"生物回應改變劑"一詞，係指淋巴細胞活素或干擾素，例如干擾素。

於本文中使用的"Ras 致癌基因異構重組物之抑制劑"一詞，例如 H-Ras、K-Ras 或 N-Ras，係指瞄靶、降低或抑制 Ras 致癌基因活性之化合物，例如"法呢基轉移酶抑制劑"，例如 L-744832、DK8G557 或 R115777 (Zarnestra)。

於本文中使用的"調聚酶抑制劑"一詞，係指瞄靶、降低或抑制調聚酶活性之化合物。瞄靶、降低或抑制調聚酶活性之化合物，尤其是抑制調聚酶受體之化合物，例如調聚制菌素。

於本文中使用的"甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑"一詞，係指瞄靶、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物。瞄靶、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物，係為例如印度大麻醯胺或其衍生物。

於本文中使用的"蛋白質降解體抑制劑"一詞，係指瞄

靶、降低或抑制蛋白質降解體活性之化合物。瞄靶、降低或抑制蛋白質降解體活性之化合物，包括例如博替左米 (Bortezomid)(維爾卡得 (Velcade)) 與 MLN 341。

於本文中使用的"間質金屬蛋白酶抑制劑"或("MMP"抑制劑)術語，包括但不限於膠原擬肽與非擬肽抑制劑、四環素衍生物，例如異羧酐酸酯擬肽抑制劑貝替制菌素 (batimastat) 及其口服生物可利用類似物，馬利制菌素 (marimastat) (BB-2516)、普利諾制菌素 (prinomastat)(AG3340)、美塔制菌素 (metastat)(NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B 或 AAJ996。

於本文中使用的"用於治療血液學惡性病之藥劑"一詞，包括但不限於似 FMS 酪胺酸激酶抑制劑，例如瞄靶、降低或抑制似 FMS 酪胺酸激酶受體 (Flt-3R) 活性之化合物；干擾素、1-b-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶 (ara-c) 及雙硫凡 (bisulfan)；與 ALK 抑制劑，例如瞄靶、降低或抑制淋巴退變瘤激酶之化合物。

瞄靶、降低或抑制似 FMS 酪胺酸激酶受體 (Flt-3R) 活性之化合物，係尤其是抑制 Flt-3R 受體激酶族群成員之化合物、蛋白質或抗體，例如 PKC412、TKI258、米多星孢素、星形孢素衍生物、SU11248 及 MLN518。

於本文中使用的"HSP90 抑制劑"一詞，包括但不限於瞄靶、降低或抑制 HSP90 之內在 ATPase 活性之化合物；經由泛素蛋白質降解體途徑降解、瞄靶、降低或抑制 HSP90 委託蛋白質之化合物。瞄靶、降低或抑制 HSP90 之內在 ATPase 活性

之化合物，係為尤其是抑制 HSP90 之 ATPase 活性之化合物、蛋白質或抗體，例如 17-烯丙基胺基、17-脫甲氧基吉丹那霉素 (17AAG)、吉丹那霉素 (geldanamycin) 衍生物；其他吉丹那霉素相關化合物；根生霉素及 HDAC 抑制劑。實例 HSP90 抑制劑為 AU922。

於本文中使用的 "抗增生抗體" 一詞，包括但不限於槎史圖諸馬伯 (trastuzumab)(Herceptin)、槎史圖諸馬伯 (Trastuzumab)-DM1、鄂比圖斯 (erbitux)、貝發西馬伯 (bevacizumab)(Avastin)、利圖西馬伯 (rituximab)(Rituxan)、PRO64553 (抗-CD40) 及 2C4 抗體。所謂抗體係意指例如製自至少 2 種完整抗體之完整單株抗體、多株抗體、多專一性抗體，及抗體片段，只要其顯示所要之生物學活性即可。

對於急性髓樣白血病 (AML) 之治療，式 (I) 化合物可併用標準白血病療法，尤其是與用於治療 AML 之療法併用。特定言之，式 (I) 化合物可與例如法呢基轉移酶抑制劑及 / 或可用於治療 AML 之其他藥物合併投藥，譬如道諾紅菌素、亞德里亞霉素、Ara-C、VP-16、天尼昔 (Teniposide)、絲裂黃酮 (Mitoxantrone)、依達紅菌素、碳氯胺鉑及 PKC412。

"抗白血病化合物" 一詞，包括例如 Ara-C，嘧啶類似物，其係為脫氧胞苷之 2- α -羥基核糖 (阿拉伯糖苷) 衍生物。亦包含者為次黃嘌呤、6-巰基嘌呤 (6-MP) 及弗達拉賓 (fludarabine) 磷酸鹽之嘌呤類似物。

於本文中使用的生長激素釋放抑制因子受體拮抗劑係指標靶、治療或抑制生長激素釋放抑制因子受體之化合物，

譬如八瑞歐肽(octreotide)與SOM230(巴西瑞太(pasireotide))。

腫瘤細胞傷害途徑係指譬如電離輻射之途徑。上文與後文所指之"電離輻射"一詞，係意謂以電磁射線(譬如X-射線與 γ 射線)或粒子(譬如 α 與 β 粒子)存在之電離輻射。電離輻射係被提供但不限於放射療法，且係為此項技藝中已知。參閱Hellman, 放射療法之原理癌症，在腫瘤學之原理與實務, Devita等人編著，第4版，第1卷，第248-275頁(1993)中。

於本文中使用的"EDG黏合劑"一詞，係指一種會調制淋巴細胞再循環之免疫壓抑劑，譬如FTY720。

"核糖核苷酸還原酶抑制劑"一詞，係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，包括但不限於弗達拉賓(fludarabine)及/或阿拉伯糖胞苷(ara-C)、6-巰基鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉利賓(cladribine)、6-巰基嘌呤(尤其是併用ara-C以抵抗ALL)及/或戊托制菌素(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑係尤其是羥基脲或2-羥基-1H-異吡啶-1,3-二酮衍生物，譬如在Nandy等人, *Acta Oncologica*, 第33卷，第8期，第953-961頁(1994)中所指出之PL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7或PL-8。

於本文中使用的"S-腺苷甲硫胺酸脫羧酶抑制劑"一詞，包括但不限於US 5,461,076中所揭示之化合物。

亦被包含者係特別是揭示於WO 98/35958中之VEGF之化合物、蛋白質或單株抗體，例如1-(4-氯基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)吡啶，或其藥學上可接受之鹽，例如琥珀酸鹽，或在WO 00/09495、WO 00/27820、WO 00/59509、WO 98/11223、WO 00/27819及EP 0 769 947中；如由Prewett等人, *Cancer Res*, 第59卷，

第 5209-5218 頁 (1999)；Yuan 等人, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 第 93 卷, 第 14765-14770 頁 (1996)；Zhu 等人, *Cancer Res*, 第 58 卷, 第 3209-3214 頁 (1998)；及 Mordenti 等人, *Toxicol Pathol*, 第 27 卷, 第 1 期, 第 14-21 頁 (1999) 所述者；在 WO 00/37502 與 WO 94/10202 中；由 O'Reilly 等人, *Cell*, 第 79 卷, 第 315-328 頁 (1994) 所述之制血管生成素；由 O'Reilly 等人, *Cell*, 第 88 卷, 第 277-285 頁 (1997) 所述之內抑制素；鄰胺基苯甲酸鹽胺類；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝發西馬伯 (bevacizumab)；或抗 -VEGF 抗體或抗 -VEGF 受體抗體，例如 rhuMAB 與 RHUFab、VEGF 阿普塔體 (aptamer)，例如馬古功 (Macugon)；FLT-4 抑制劑、FLT-3 抑制劑、VEGFR-2 IgG1 抗體、血管酵素 (RPI 4610) 及貝發西馬伯 (Bevacizumab) (阿威斯汀 (Avastin))。

於本文中使用的之光動態療法，係指利用稱為光敏化合物之某些化學品以治療或預防癌症之療法。光動態療法之實例包括以譬如維速達爾 (VISUDYNE) 與波非莫 (porfimer) 鈉之化合物治療。

於本文中使用的之制血管類固醇係指阻斷或抑制血管生成之化合物，譬如恩尼可塔維 (anecortave)、氟羥脫氫皮質甾醇、氫基可體松、11--表氫皮質固醇、脫氧皮醇、17-羥孕甾酮、皮質酮、去氧皮質酮、孕酮、雌酮及地塞米松。

含有皮質類固醇之植入物係指譬如膚輕松、地塞米松之化合物。

"其他化學治療化合物" 包括但不限於植物鹼、激素化合物及拮抗劑；生物回應改變劑，較佳為淋巴細胞活素或干

擾素；反有意義寡核苷酸或寡核苷酸衍生物；shRNA 或 siRNA；或種種化合物或具有其他或未知作用機制之化合物。

藉由代碼編號、一般性或商標名所確認之活性化合物之結構，可取自標準綱要"Merck 索引"之實際版本或資料庫，例如國際專利(例如 IMS 世界公報)。

【實施方式】

實例

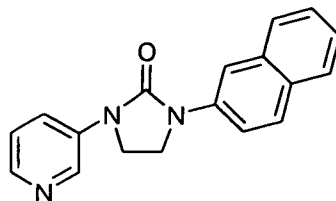
使用於下文實例中之下列縮寫具有其相應之意義：

DIPA：	二異丙基胺
DPPA：	疊氮化二苯基磷醯
DCM：	二氯甲烷
DCE：	二氯乙烷
DMF：	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO：	二甲亞砜
TEA：	三乙胺
THF：	四氫呋喃
NaBH(OAc) ₃ ：	三乙醯氧基硼氫化鈉
PTSA：	對甲苯磺酸
TES：	三乙基矽烷
LiHMDS：	鋰雙(三甲基矽烷基)胺
TEA：	三乙胺
Pd ₂ (dba) ₃ ：	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
TLC：	薄層層析法

NMR: 核磁共振
 LCMS: 液相層析法質量光譜法
 HPLC: 高性能液相層析法

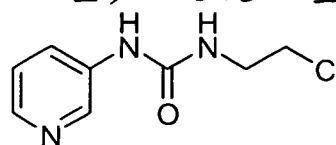
實例1

1-萘-2-基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮(1A)之製備:



(1A)

步驟1: 中間物1-(2-氯-乙基)-3-吡啶-3-基-脲(I-1a)之製備:



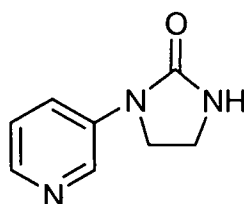
(I-1a)

於0°C下, 將1-氯基-2-異氰酸基-乙烷(560毫克, 5.31毫莫耳)逐滴添加至吡啶-3-基胺(500毫克, 5.31毫莫耳)在甲苯(10毫升)中之經攪拌溶液內, 歷經30分鐘期間。使反應溫度在室溫下保持5小時。反應係藉TLC(100%醋酸乙酯)監測。將反應混合物過濾, 以甲苯洗滌, 並在減壓下乾燥, 而得1.0克(98%產率)1-(2-氯-乙基)-3-吡啶-3-基-脲。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.9 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 6.5 (t, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.45 (q, 2H)

LCMS 純度: 99.75%, m/z = 200.2 (M+1)

步驟2: 中間物1-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮(I-1b)之製備:



(I-1b)

於 0°C 下，將無水 DMF (10 毫升) 中之 1-(2-氯-乙基)-3-吡啶-3-基-脲 (**I-1a**: 1000 毫克, 5.0 毫莫耳) 添加至氫化鈉 (216 毫克, 9.0 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之經攪拌溶液內。使反應溫度在室溫下保持 30 分鐘。反應係藉 TLC (100% 醋酸乙酯) 監測。於 0°C 下，以 MeOH (5 毫升) 使反應混合物淬滅。使反應混合物在減壓下濃縮，並於冰水與氯仿之間作分液處理。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得 800 毫克 (97% 產率) 1-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.75 (d, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (br s, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.45 (m, 2H)

LCMS 純度: m/z = 164.2 (M+1)

最後步驟: 1-萘-2-基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (1A) 之製備:

將碘化銅 (10.0 毫克, 0.113 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (10.0 毫克, 0.091 毫莫耳) 及碳酸鉀 (169 毫克, 1.22 毫莫耳) 添加至以氫預先滌氣 (10 分鐘) 之 1,4-二氧陸圓溶液 (5 毫升) 中。將反應混合物以氫滌氣 10 分鐘，接著添加 1-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-1b**: 100 毫克, 0.61 毫莫耳) 與 2-溴萘 (126 毫克, 0.61 毫莫耳)。將反應混合物於 110°C 下加熱至回流，歷經 15 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在氯仿中) 監測。使反應混合物經過矽藻土床過濾，並將此床以氯仿洗滌。使有機

層濃縮，且藉管柱層析純化(使用 60-120 網目大小之矽膠，己烷中之 20% 醋酸乙酯作為溶離劑)，獲得 48 毫克 (28% 產率) 1-萘-2-基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮。

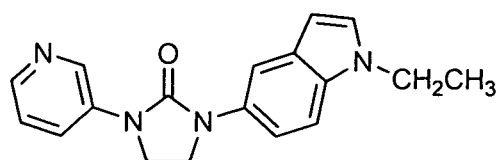
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.95-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 3H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS 純度 : 98.57% ; $m/z = 290.0$ (M+1)

HPLC : 96.05%

實例 2

1-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (2A) 之製備：



(2A)

使用如實例 1 中之相同反應條件，使 1-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (I-1b : 200 毫克，1.226 毫莫耳) 與 5-溴基-1-乙基-1H-吡啶 (274 毫克，1.226 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (23.3 毫克，0.1226 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (20.99 毫克，1.839 毫莫耳) 及碳酸鉀 (338 毫克，2.452 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (30% 醋酸乙酯在己烷中)，獲得 185 毫克產物 (49.33% 產率)。

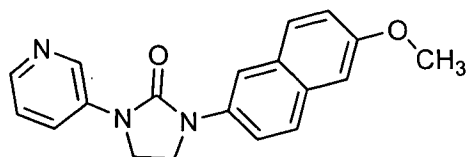
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.85-8.8 (br s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.1-8.05 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.5 (s, 2H), 7.4-7.35 (m, 2H), 6.4 (d, 1H), 4.5 (q, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H), 1.4 (t, 3H)

LCMS 純度 : 96.97%, $m/z = 307.0$ (M+1)

HPLC : 98.74%

實例 3

1-(6-甲氧基-萆-2-基)-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮(3A)之製備：



(3A)

使用如實例 1 中之相同反應條件，使 1-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮(I-1b: 68.7 毫克，0.4217 毫莫耳)與 2-溴基-6-甲氧基-萆(100 毫克，0.4217 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(8.0 毫克，0.04217 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(7 毫克，0.0632 毫莫耳)及碳酸鉀(116 毫克，0.8432 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(50%醋酸乙酯在己烷中)，獲得 72 毫克產物(55.22% 產率)。

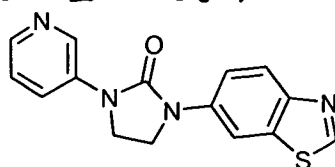
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.8 (m, 3H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.85 (s, 3H)

LCMS 純度 : 96.72%, $m/z = 320.0$ (M+1)

HPLC : 97.84%

實例 4

1-萆并噻唑-6-基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮(4A)之製備：



(4A)

使用如實例 1 中之相同反應條件，使 1-吡啶-3-基-四氫咪唑

-2-酮 (I-1b: 62 毫克, 0.3831 毫莫耳) 與 6-碘-苯并噻唑 (100 毫克, 0.3831 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (7 毫克, 0.03831 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (6 毫克, 0.5747 毫莫耳) 及碳酸鉀 (105 毫克, 0.7662 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在氯仿中), 獲得 52 毫克產物 (46.01% 產率)。

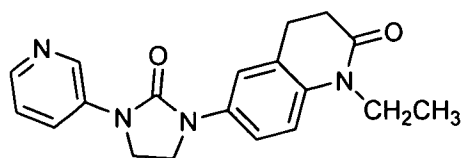
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS 純度: 93.45%, $m/z = 297.3$ (M+1)

HPLC: 95.65%

實例 5

1-乙基-6-(2-酮基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-1-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (5A) 之製備:



(5A)

使用如實例 1 中之相同反應條件, 使 1-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (I-1b: 95 毫克, 0.5882 毫莫耳) 與 6-溴基-1-乙基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (150 毫克, 0.5882 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (5 毫升)、碘化銅 (11 毫克, 0.05882 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (10 毫克, 0.08823 毫莫耳) 及碳酸鉀 (162 毫克, 1.1764 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在氯仿中), 獲得 94 毫克產物 (47.71% 產率)。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.85 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1-8.0

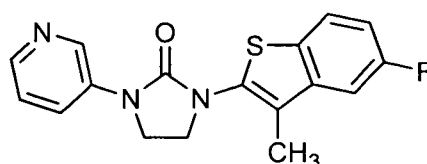
(m, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.0 (s, 4H), 3.9 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.55-2.5 (m, 2H), 1.1 (t, 3H)

LCMS 純度 : 99.16%, $m/z = 337.3$ (M+1)

HPLC : 95.77%

實例 6

1-(5-氟基-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (6A) 之製備 :



(6A)

使用如實例 1 中之相同反應條件，使 1-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (I-1b: 73 毫克, 0.45 毫莫耳) 與 2-溴基-5-氟基-3-甲基-苯并[b]噻吩 (110 毫克, 0.45 毫莫耳)、1,4-二氧陸圈 (5 毫升)、碘化銅 (8 毫克, 0.045 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (7 毫克, 0.0675 毫莫耳) 及碳酸鉀 (124 毫克, 0.9 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在氯仿中)，獲得 90 毫克產物 (61.64% 產率)。

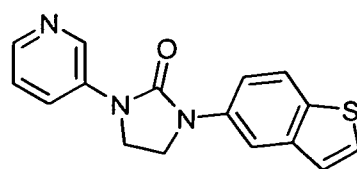
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.95-7.7 (m, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.15-4.0 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度 : 98.04%, $m/z = 327.9$ (M+1)

HPLC : 95.05%

實例 7

1-苯并[b]噻吩-5-基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (7A) 之製備 :



(7A)

使用如實例 1 中之相同反應條件，使 1-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (I-1b：93.6 毫克，0.5747 毫莫耳) 與 5-碘-苯并[b]噻吩 (150 毫克，0.5747 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (5 毫升)、碘化銅 (10 毫克，0.05747 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (9 毫克，0.0862 毫莫耳) 及碳酸鉀 (158.9 毫克，1.149 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在氯仿中)，獲得 70 毫克產物 (41.42% 產率)。

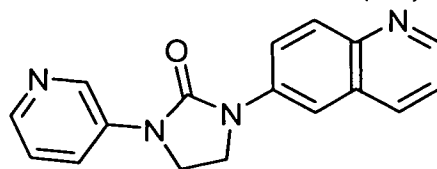
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1-8.0 (m, 3H), 7.8-7.75 (m, 2H), 7.45-7.4 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H)

LCMS 純度：97.11%, $m/z = 296.3$ (M+1)

HPLC：97.46%

實例 8

1-吡啶-3-基-3-喹啉-6-基-四氫咪唑-2-酮 (8A) 之製備：



(8A)

使用如實例 1 中之相同反應條件，使 1-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (I-1b：117 毫克，0.7215 毫莫耳) 與 6-溴-喹啉 (150 毫克，0.7215 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (5 毫升)、碘化銅 (13 毫克，0.07215 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (24.78 毫克，0.21645 毫莫耳) 及碳酸鉀 (199.49 毫克，1.1443 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於

矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在氯仿中)，獲得 125 毫克產物(60.09% 產率)。

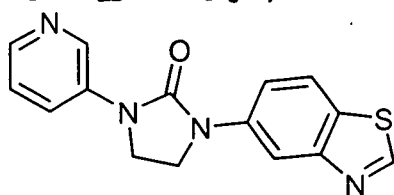
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.8 (dd, 1H), 8.4-8.25 (m, 3H), 8.15-8.0 (m, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS 純度：98.99%, $m/z = 291.1$ (M+1)

HPLC：98.55%

實例 9

1-苯并噻唑-5-基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮(9A)之製備：



(9A)

使用如實例 1 中之相同反應條件，使 1-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮(I-1b：93.67 毫克，0.5747 毫莫耳)與 5-碘-苯并噻唑(150 毫克，0.5747 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(10.9 毫克，0.05747 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(19.65 毫克，0.1724 毫莫耳)及碳酸鉀(159 毫克，1.1494 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在氯仿中)，獲得 105 毫克產物(61.76% 產率)。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.4 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.2-8.05 (m, 2H), 8.0-7.9 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS 純度：98.09%, $m/z = 296.9$ (M+1)

HPLC：95.27%



10.154 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之溶液內。使反應溫度在室溫下保持 30 分鐘。反應係藉 TLC (100% 醋酸乙酯) 監測。於 0 °C 下，以 MeOH (5 毫升) 使反應混合物淬滅，在減壓下濃縮，並於冰冷水與氯仿之間作分液處理。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得 1.7 克 (97.14% 產率) 1-吡啶-3-基-四氫-嘧啶-2-酮。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.59 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.9 (m, 2H)

最後步驟：1-萘-2-基-3-吡啶-3-基-四氫-嘧啶-2-酮(10A)之製備：

使用如實例 1 中之相同反應條件，使 1-吡啶-3-基-四氫-嘧啶-2-酮(I-10b: 118 毫克, 0.724 毫莫耳) 與 2-溴-萘 (150 毫克, 0.724 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (5 毫升)、碘化銅 (13.79 毫克, 0.0724 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (24.865 毫克, 0.2172 毫莫耳) 及碳酸鉀 (200 毫克, 1.448 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在氯仿中)，獲得 75 毫克產物 (35.71% 產率)。

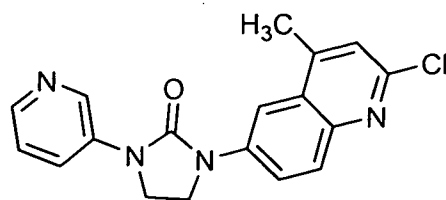
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.65 (d, 1H), 8.35-8.3 (m, 1H), 7.95-7.75 (m, 5H), 7.6-7.4 (m, 4H), 3.95-3.8 (m, 4H), 2.3-2.2 (m, 2H)

LCMS 純度: 98.98%, m/z = 304.0 (M+1)

HPLC: 99.14%

實例 11

1-(2-氯基-4-甲基-喹啉-6-基)-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮(11A)之製備：



(11A)

使用如實例 1 中之相同反應條件，使 1-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-1b**: 95.8 毫克, 0.5882 毫莫耳) 與 6-溴基-2-氯基-4-甲基-喹啉 (150 毫克, 0.5882 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (5 毫升)、碘化銅 (11.2 毫克, 0.05882 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (20.20 毫克, 0.1764 毫莫耳) 及碳酸鉀 (162.6 毫克, 1.1764 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在氯仿中)，獲得 70 毫克產物 (35.17% 產率)。

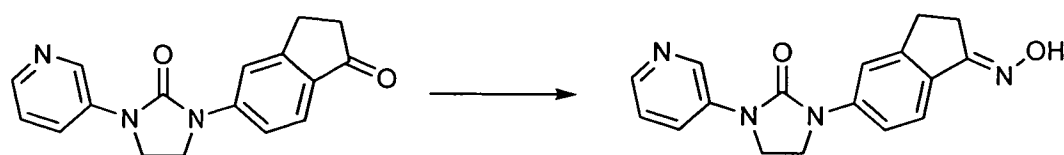
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.85 (d, 1H), 8.4-8.3 (m, 2H), 8.15-7.95 (m, 3H), 7.5-7.4 (m, 2H), 4.3-4.0 (m, 4H), 2.6 (s, 3H)

LCMS 純度: 89.47%, $m/z = 339.0$ (M+1)

HPLC: 97.08%

實例 12

1-(1-羥亞胺基-茚-5-基)-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (12A) 之製備:



(12A)

使用如實例 1 中之相同反應條件，使 1-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-1b**: 270 毫克, 1.6587 毫莫耳) 與 5-溴-茚-1-酮 (350 毫克, 1.6587 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (31.59 毫

克，0.165879 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(56.976 毫克，0.4976 毫莫耳)及碳酸鉀(458.63 毫克，3.3174 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在氯仿中)，獲得 300 毫克 1-(1-酮基-氫茛-5-基)-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮(61.72% 產率)。

將 5 毫升水中之羥胺鹽酸鹽(141 毫克，2.044 毫莫耳)與醋酸鈉(167.6 毫克，2.044 毫莫耳)添加至 1-(3-酮基-氫茛-5-基)-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮(200 毫克，0.6814 毫莫耳)在乙醇(7 毫升)中之溶液內。將反應混合物加熱至 90°C，並保持 6 小時。然後，使反應混合物冷卻至室溫，且使溶劑自反應混合物蒸餾。將所形成之沉澱物收集，以氯仿洗滌，並於減壓下乾燥，而得 200 毫克產物(90% 產率)。

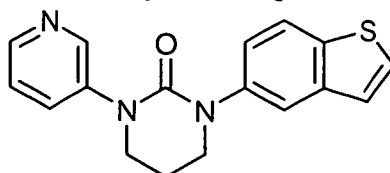
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 10.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.35-8.25 (br s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7-7.4 (m, 4H), 4.0 (s, 4H), 3.05-3.0 (m, 2H), 2.85-2.7 (m, 2H)

LCMS 純度：98.13%, $m/z = 309.2$ (M+1)

HPLC：83.39%

實例 13

1-苯并[b]噻吩-5-基-3-吡啶-3-基-四氫-嘓啶-2-酮(13A)之製備：



(13A)

使用如實例 1 中之相同反應條件，使 1-吡啶-3-基-四氫-嘓啶-2-酮(I-10b: 67.8 毫克，0.3831 毫莫耳)與 5-碘-苯并[b]噻吩(100

毫克，0.3831 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(7.29 毫克，0.03831 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(13.15 毫克，0.1149 毫莫耳)及碳酸鉀(106.1 毫克，0.7662 毫莫耳)反應，而得 15 毫克產物(17.5% 產率)。

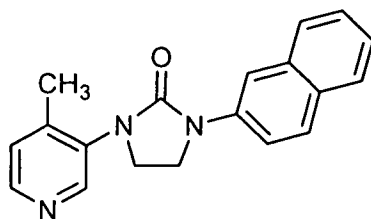
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.7-8.5 (br s, 1H), 8.4-8.3 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 3H), 3.9 (q, 4H), 2.35-2.25 (m, 2H)

LCMS 純度 : 99.84%, $m/z = 309.9$ (M+1)

HPLC : 94.28%

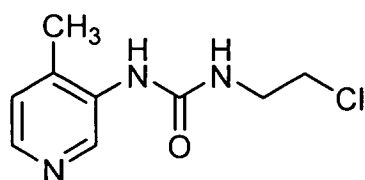
實例 14

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮(14A)之製備：



(14A)

步驟 1：中間物 1-(2-氯-乙基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-脲(I-14a)之製備：



(I-14a)

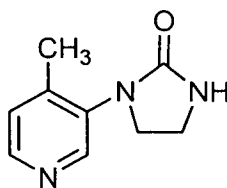
於 0°C 下，將 1-氯基-2-異氰酸基-乙烷(5.91 毫升，69.35 毫莫耳)逐滴添加至 4-甲基-吡啶-3-基胺(5 克，46.23 毫莫耳)在甲苯(180 毫升)中之經攪拌溶液內。使反應溫度在室溫下保持 5 小時。反應係藉 TLC (5% MeOH 在氯仿中)監測。將反應混

合物過濾，以甲苯洗滌，並於減壓下乾燥，而得 8.5 克 (86% 產率) 1-(2-氯-乙基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-脲。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 2.2 (s, 3H)

LCMS: $m/z = 214.1$ (M+1)

步驟 2: 中間物 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b) 之製備



(I-14b)

於 0°C 下，將無水 DMF (150 毫升) 中之 1-(2-氯-乙基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-脲 (I-14a: 8.5 克, 39.96 毫莫耳) 添加至氫化鈉 (2.87 克, 59.94 毫莫耳) 在 THF (150 毫升) 中之經攪拌混合物內。使反應溫度在室溫下保持 30 分鐘。藉 TLC 監測反應。於 0°C 下，以 MeOH 使反應混合物淬滅，在減壓下濃縮，並於冰水與氯仿之間作分液處理。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得 6.5 克 (91% 產率) 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.85 (br s, 1H), 3.8 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.25 (s, 3H)

LCMS 純度: 100%, $m/z = 178.3$ (M+1)

最後步驟: 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮 (14A) 之製備:

將碘化銅(21.5 毫克, 0.113 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.041 毫升, 0.339 毫莫耳)及碳酸鉀(313 毫克, 2.26 毫莫耳)添加至以氫預先噴射(10 分鐘)之 1,4-二氧陸園(15 毫升)中。將反應混合物再以氫噴射 10 分鐘, 接著添加 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 200 毫克, 1.13 毫莫耳)與 2-溴萘(234 毫克, 1.13 毫莫耳)。將所形成之混合物於 110°C 下加熱至回流, 歷經 15 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在氯仿中)監測。使反應混合物經過矽藻土床過濾, 並將此床以氯仿洗滌。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及濃縮。藉管柱層析純化(使用 60-120 網目大小之矽膠, 氯仿中之 1% MeOH 作為溶離劑), 獲得 250 毫克(73% 產率) 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮。

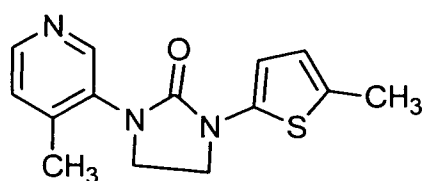
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.0-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 3H), 4.4-4.25 (m, 2H), 3.95-4.1 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.31%, m/z = 304.1 (M+1)

HPLC: 97.55%

實例 15

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(5-甲基-噻吩-2-基)-四氫咪唑-2-酮(15A)之製備:



(15A)

將碘化銅(16 毫克, 0.084 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(28.8 毫克, 0.25 毫莫耳)及磷酸鉀(445 毫克, 2.1 毫莫耳)添加至以氫預先脫氣(10 分鐘)之 1,4-二氧陸園(10 毫升)中。將反應混合物再以氫滌氣 10 分鐘, 接著添加 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 150 毫克, 0.84 毫莫耳)與 2-溴基-5-甲基噻吩(150 毫克, 0.84 毫莫耳)。將所形成之混合物於 110°C 下加熱至回流, 歷經 4 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在氯仿中)監測。使反應混合物經過矽藻土過濾, 並將此矽藻土床以氯仿洗滌。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及濃縮。使濃縮物以冰淬滅, 收集所形成之沉澱物, 並乾燥, 而得 170 毫克(74% 產率) 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(5-甲基-噻吩-2-基)-四氫咪唑-2-酮。

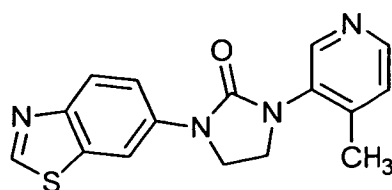
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.0 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.84%, m/z = 274.0 (M+1)

HPLC: 97.43%

實例 16

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(16A)之製備:



(16A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-

四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 150 毫克, 0.847 毫莫耳) 與 6-碘-苯并噻唑 (200.93 毫克, 0.847 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (16.135 毫克, 0.0847 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.03 毫升, 0.254 毫莫耳) 及碳酸鉀 (233.97 毫克, 1.694 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在氯仿中), 獲得 130 毫克產物 (49.6% 產率)。

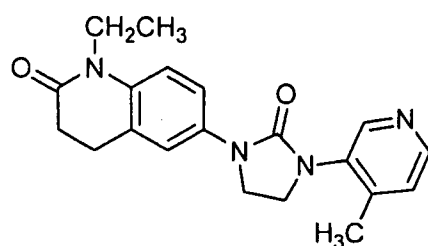
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.26 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1-8.06 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.92 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.79%, $m/z = 310.9$ (M+1)

HPLC: 96.64%

實例 17

1-乙基-6-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (**17A**) 之製備:



(17A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 150 毫克, 0.847 毫莫耳) 與 6-溴基-1-乙基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (215.15 毫克, 0.847 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (0.03 毫升, 0.254 毫莫耳)、碘化銅 (16.13 毫克, 0.0847 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.03 毫升, 0.254 毫莫耳) 及碳酸鉀 (233.97 毫克, 1.694 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上

藉管柱層析純化 (1% MeOH 在氯仿中)，獲得 95 毫克產物 (31.99% 產率)。

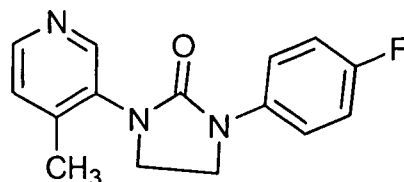
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.56-8.5 (br s, 1H), 8.42-8.38 (br s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.1-3.85 (m, 6H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.1 (t, 3H)

LCMS 純度：96.43%, m/z = 351.0 (M+1)

HPLC：96.26%

實例 18

1-(4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (18A) 之製備：



(18A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：150 毫克，0.8465 毫莫耳) 與 1-溴基-4-氟-苯 (148.1 毫克，0.8465 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (25 毫升)、碘化銅 (16 毫克，0.08465 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29 毫克，0.2539 毫莫耳) 及碳酸鉀 (468 毫克，3.3860 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在氯仿中)，獲得 100 毫克產物 (43% 產率)。

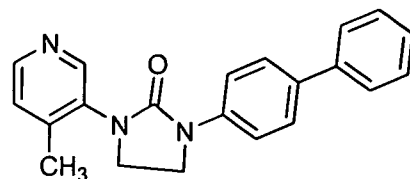
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.4-7.3 (br s, 1H), 7.2 (t, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：99.85%, m/z = 272.0 (M+1)

HPLC：96.49%

實例 19

1-聯苯-4-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(19A)之製備：



(19A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：150 毫克，0.8465 毫莫耳)與 4-溴-聯苯(197.3 毫克，0.8465 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(25 毫升)、碘化銅(16 毫克，0.08465 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29 毫克，0.2539 毫莫耳)及碳酸鉀(468 毫克，3.3860 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在氯仿中)，獲得 147 毫克產物(52% 產率)。

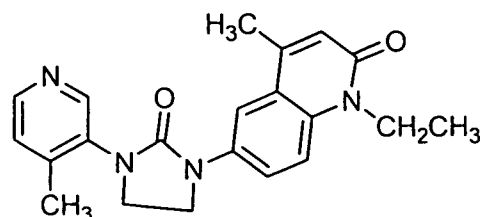
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8-7.6 (m, 6H), 7.45 (t, 2H), 7.35 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：85.37%, m/z = 330.1 (M+1)

HPLC：96.0%

實例 20

1-乙基-4-甲基-6-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1H-喹啉-2-酮(20A)之製備：



(20A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-

四氫咪唑-2-酮(I-14b: 99 毫克, 0.5597 毫莫耳)與 6-溴基-1-乙基-4-甲基-1H-喹啉-2-酮(150 毫克, 0.5597 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(10.66 毫克, 0.05597 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(19.22 毫克, 0.1679 毫莫耳)及碳酸鉀(77.37 毫克, 1.1194 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在氯仿中), 獲得 56 毫克產物(28.1% 產率)。

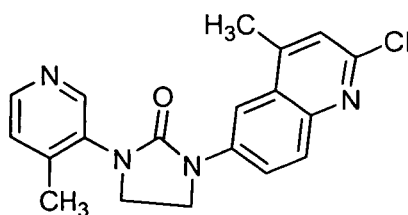
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0-7.85 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.15 (t, 3H)

LCMS 純度: 99.36%, $m/z = 362.9$ (M+1)

HPLC: 97.77%

實例 21

1-(2-氯基-4-甲基-喹啉-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(21A)之製備:



(21A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 275.4 毫克, 1.5564 毫莫耳)與 6-溴基-2-氯基-4-甲基-喹啉(400 毫克, 1.5564 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碘化銅(29.649 毫克, 0.15564 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(53.448 毫克, 0.4668 毫莫耳)及碳酸鉀(430 毫克, 3.112 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化

(1% MeOH 在氯仿中)，獲得 256 毫克產物 (46.54% 產率)。

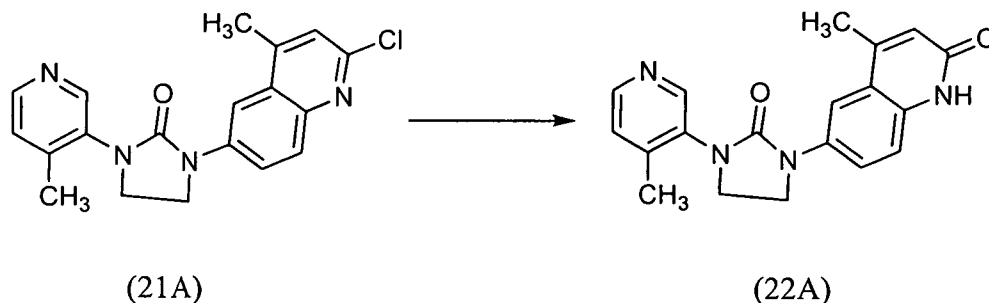
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.45-8.3 (m, 2H), 8.0-7.9 (m, 2H), 7.5-7.45 (br s, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 96.22%, $m/z = 352.9$ (M+1)

HPLC: 98.78%

實例 22

4-甲基-6-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1H-喹啉-2-酮 (22A) 之製備:



將 1N HCl (5 毫升) 添加至 1-(2-氯基-4-甲基-喹啉-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (21A: 50 毫克, 0.1418 毫莫耳) 中。將反應混合物於 120°C 下攪拌過夜。使反應物質冷卻至 0°C，添加 NaHCO_3 水溶液，直到獲得大約 8 之 pH 值為止。將反應混合物以氯仿萃取。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得 38 毫克產物 (80.85% 產率)。

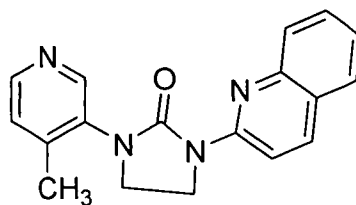
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 11.5 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.85-7.8 (m, 2H), 7.4-7.3 (m, 2H), 6.5-6.4 (br s, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.45%, $m/z = 334.9$ (M+1)

HPLC: 93.73%

實例 23

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-喹啉-2-基-四氫咪唑-2-酮(23A)之製備：



(23A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：150 毫克，0.84650 毫莫耳)與 2-氯-喹啉(138.4 毫克，0.84650 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(30 毫升)、碘化銅(16 毫克，0.08465 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29 毫克，0.2539 毫莫耳)及碳酸鉀(468 毫克，3.3860 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 DCM 中)，獲得 105 毫克產物(40.8% 產率)。

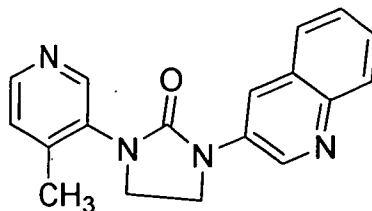
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.9-7.8 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.5-7.45 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 4.3 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：97.22%, $m/z = 305.1$ (M+1)

HPLC：96.07%

實例 24

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-喹啉-3-基-四氫咪唑-2-酮(24A)之製備：



(24A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克, 0.847 毫莫耳) 與 3-溴-喹啉 (176.13 毫克, 0.847 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (15 毫升)、碘化銅 (16.13 毫克, 0.0847 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.03 毫升, 0.254 毫莫耳) 及碳酸鉀 (233.97 毫克, 1.694 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在氯仿中)，獲得 190 毫克產物 (73.76% 產率)。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.5 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.7-7.58 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.05-3.9 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

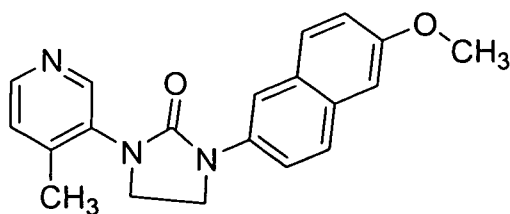
LCMS 純度: 98.34%, m/z = 305.2 (M+1)

HPLC: 95.64%

實例 25

1-(6-甲氧基-萆-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (25A)

之製備:



(25A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克, 0.847 毫莫耳) 與 2-溴基-6-甲氧基-萆 (200.74 毫克, 0.847 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (15 毫升)、碘化銅 (16.13 毫克, 0.0847 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.03 毫升, 0.254 毫莫耳) 及碳酸鉀 (233.97 毫克, 1.694 毫莫耳) 反

應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在氯仿中)，獲得 85 毫克產物(30.08% 產率)。

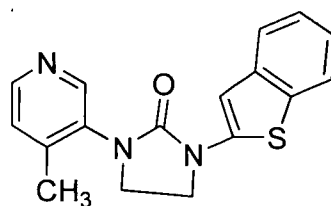
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.62-8.58 (br s, 1H), 8.44-8.4 (br s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.86-7.76 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.18-4.1 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

LCMS 純度：95.49%, m/z = 334.1 (M+1)

HPLC：93.56%

實例 26

1-苯并[b]噻吩-2-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(26A)之製備：



(26A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：109.25 毫克，0.6171 毫莫耳)與 2-溴-苯并[b]噻吩(150 毫克，0.6171 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(11.75 毫克，0.06171 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(21.19 毫克，0.1851 毫莫耳)及碳酸鉀(170.62 毫克，1.2342 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在氯仿中)，獲得 75 毫克產物(62.5% 產率)。

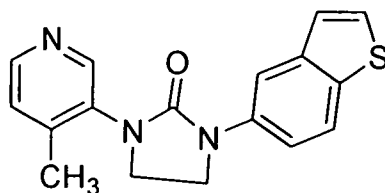
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：97.09%, $m/z = 310.1$ (M+1)

HPLC：92.27%

實例 27

1-苯并[b]噻吩-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(27A)之製備：



(27A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：150 毫克，0.847 毫莫耳)與 5-溴-苯并[b]噻吩(180.5 毫克，0.847 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(15 毫升)、碘化銅(16.13 毫克，0.0847 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.03 毫升，0.254 毫莫耳)及碳酸鉀(233.97 毫克，1.694 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在氯仿中)，獲得 28 毫克產物(10.69% 產率)。

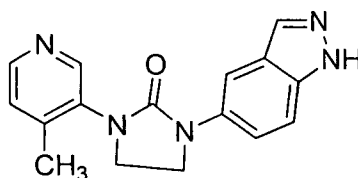
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

LCMS 純度：91.88%, $m/z = 309.9$ (M+1)

HPLC：97.97%

實例 28

1-(1H-呔唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(28A)之製備：



(28A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**：0.095 克，0.00058 莫耳) 與 5-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑 (0.170 克，0.00058 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (0.011 克，0.000051 莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.018 克，0.00016 莫耳) 及碳酸鉀 (0.134 克，0.00106 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在氯仿中)，獲得 0.24 克 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-5-基]-四氫咪唑-2-酮 (97.5% 產率)。

於 0°C 下，將 TFA (0.096 克，0.00084 莫耳) 添加至 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-5-基]-四氫咪唑-2-酮 (0.24 克，0.00056 莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物濃縮，並使此濃縮物藉製備型 HPLC 純化，而得 42 毫克產物 (19.47% 產率)。

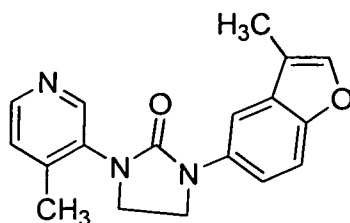
¹H NMR (CD₃ OD, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.06-8.0 (br s, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

LCMS 純度：m/z = 294.1 (M+1)

HPLC：98.89%

實例 29

1-(3-甲基-苯并呋喃-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮
(29A) 之製備：



(29A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：105 毫克，0.8465 毫莫耳) 與 5-溴基-3-甲基-苯并呋喃 (197 毫克，0.9311 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (20 毫克)、反式-1,2-二胺基環己烷 (40 毫克) 及碳酸鉀 (359 毫克，1.6930 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在氯仿中)，獲得 80 毫克產物 (30.76% 產率)。

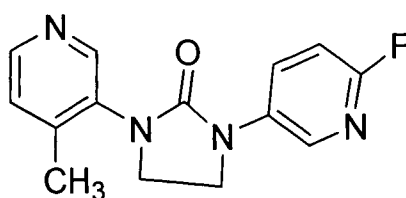
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 4.19-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

LCMS 純度 : 96.84%, $m/z = 307.9$ (M+1)

HPLC : 96.37%

實例 30

1-(6-氟-吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (30A) 之製備：



(30A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克, 0.8474 毫莫耳) 與 5-溴基-2-氟-吡啶 (87.7 毫升, 0.8474 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (16.13 毫克, 0.084 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (30.5 毫升, 0.254 毫莫耳) 及碳酸鉀 (34 毫克, 1.695 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (2% MeOH 在氯仿中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 165 毫克產物 (71.5% 產率)。

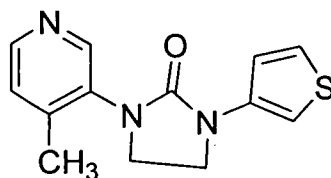
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 3H), 8.2 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.96%, $m/z = 273.1$ (M+1)

HPLC: 95.26%

實例 31

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-噻吩-3-基-四氫咪唑-2-酮 (31A) 之製備:



(31A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克, 0.8474 毫莫耳) 與 3-溴-噻吩 (79.4 毫升, 0.8474 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (16.13 毫克, 0.084 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (30.5 毫升, 0.254

毫莫耳)及碳酸鉀(234毫克, 1.695毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析(2% MeOH在氯仿中), 接著藉製備型 HPLC 純化, 獲得 22 毫克產物(10%產率)。

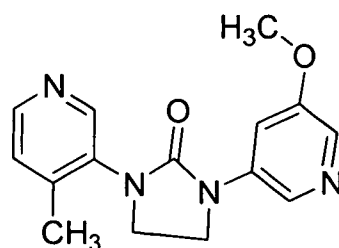
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.96%, $m/z = 260.0$ (M+1)

HPLC: 97.4%

實例 32

1-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (32A) 之製備:



(32A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克, 0.847 毫莫耳) 與 3-溴基-5-甲氧基-吡啶 (159.24 毫克, 0.847 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (15 毫升)、碘化銅 (16.13 毫克, 0.0847 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.03 毫升, 0.254 毫莫耳) 及碳酸鉀 (233.97 毫克, 1.694 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (1% MeOH 在氯仿中), 接著藉製備型 HPLC 純化, 獲得 23 毫克產物 (9.55% 產率)。

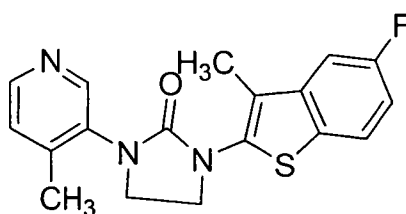
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.8 (s, 1H), 8.55 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

LCMS 純度：96.22%, $m/z = 285.0$ (M+1)

HPLC：99.27%

實例 33

1-(5-氟基-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(33A)之製備：



(33A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：79.79 毫克，0.4508 毫莫耳)與 2-溴基-5-氟基-3-甲基-苯并[b]噻吩(110 毫克，0.4508 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(8.58 毫克，0.04508 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(15.48 毫克，0.1352 毫莫耳)及碳酸鉀(124.6 毫克，0.9016 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在氯仿中)，獲得 84 毫克產物(60.45% 產率)。

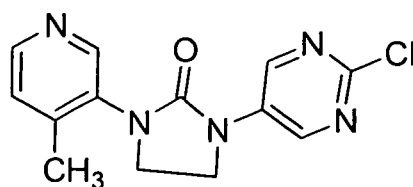
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.62-7.55 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.25 (d, 6H)

LCMS 純度：97.84%, $m/z = 342.0$ (M+1)

HPLC：97.83%

實例 34

1-(2-氯-嘓啶-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(34A)之製備：



(34A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 150 毫克, 0.8465 毫莫耳) 與 5-溴基-2-氯-嘓啶 (163.7 毫克, 0.8465 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (30 毫升)、碘化銅 (16 毫克, 0.08465 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29 毫克, 0.2539 毫莫耳) 及碳酸鉀 (468 毫克, 3.3860 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (2% MeOH 在氯仿中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 65 毫克產物 (26.5% 產率)。

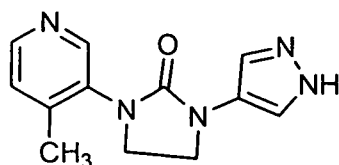
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.0 (s, 2H), 8.6 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.13%, $m/z = 290.0$ (M+1)

HPLC: 96.83%

實例 35

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)-四氫咪唑-2-酮 (35A) 之製備:



(35A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 150 毫克, 0.8465 毫莫耳) 與 4-溴基-1-三

苯甲基-1H-吡唑(369.3 毫克, 0.8465 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(50 毫升)、碘化銅(16 毫克, 0.08465 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29 毫克, 0.2539 毫莫耳)及碳酸鉀(468 毫克, 3.3860 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在氯仿中), 獲得 250 毫克 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(1-三苯甲基-1H-吡唑-4-基)-四氫咪唑-2-酮(60% 產率)。

於氮大氣及 0°C 下, 將二氧陸園鹽酸鹽(10 毫升)添加至 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(1-三苯甲基-1H-吡唑-4-基)-四氫咪唑-2-酮(250 毫克, 0.51484 毫莫耳)在二氧陸園中之經攪拌溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時, 伴隨著 TLC 監測(10% MeOH 在 DCM 中)。使溶劑自反應混合物蒸餾, 並以醚洗滌。將沉澱物收集, 且於減壓下乾燥, 而得 80 毫克產物(55% 產率)。

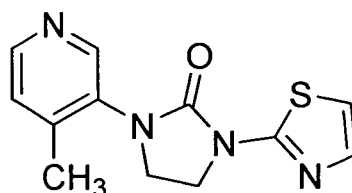
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (s, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 2.5 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.04%, m/z = 244.1 (M+1)

HPLC: 94.48%

實例 36

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-噻唑-2-基-四氫咪唑-2-酮(36A)之製備:



(36A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-

四氫咪唑-2-酮(I-14b：150毫克，0.8465毫莫耳)與2-溴-噻唑(138.8毫克，0.846毫莫耳)、1,4-二氧陸園(50毫升)、碘化銅(16毫克，0.08465毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29毫克，0.2539毫莫耳)及碳酸鉀(468毫克，3.3860毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH在氯仿中)，獲得125毫克產物(56.8%產率)。

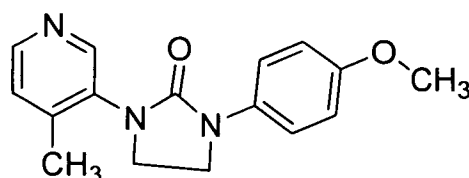
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 4.4 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：96.14%, $m/z = 261.0$ (M+1)

HPLC：97.87%

實例37

1-(4-甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(37A)之製備：



(37A)

使用如實例14中之相同反應條件，使1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：150毫克，0.8474毫莫耳)與1-溴基-4-甲氧基-苯(158毫克，0.8474毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5毫升)、碘化銅(16.142毫克，0.08474毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29.108毫克，0.2542毫莫耳)及碳酸鉀(234.3毫克，1.6948毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH在氯仿中)，獲得172毫克產物(72.26%產率)。

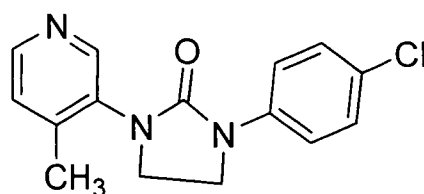
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.39-7.3 (d, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

LCMS 純度 : 95.51%, $m/z = 284.1$ (M+1)

HPLC : 96.79%

實例 38

1-(4-氯苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(38A)之製備:



(38A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 150 毫克, 0.8474 毫莫耳)與 1-溴基-4-氯-苯(162 毫克, 0.8474 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(16.142 毫克, 0.08474 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29.108 毫克, 0.2542 毫莫耳)及碳酸鉀(234.3 毫克, 1.6948 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在氯仿中)，獲得 155 毫克產物(63.78% 產率)。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.05-3.9 (m, 2H), 3.9-3.8 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)

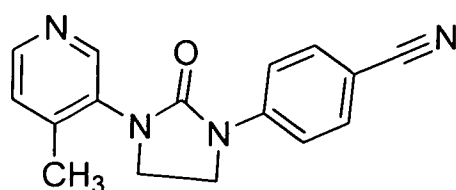
LCMS 純度 : 98.81%, $m/z = 287.9$ (M+1)

HPLC : 96.55%

實例 39

4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲腈(39A)之

製備：



(39A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**：150 毫克，0.8465 毫莫耳) 與 4-溴-苯甲腈 (154 毫克，0.84650 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (50 毫升)、碘化銅 (16 毫克，0.084650 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29 毫克，0.2539 毫莫耳) 及碳酸鉀 (468 毫克，3.3860 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (5% MeOH 在 DCM 中)，獲得 151 毫克產物 (64.2% 產率)。

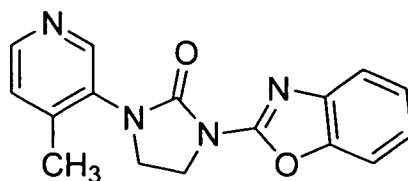
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8 (s, 4H), 7.3 (d, 1H), 4.2-4.15 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：100.00%, m/z = 278.9 (M+1)

HPLC：98.45%

實例 40

1-苯并呋唑-2-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (40A) 之製備：



(40A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**：150 毫克，0.84650 毫莫耳) 與 2-氯-苯并

嘧啶(96 毫升, 0.84650 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(50 毫升)、碘化銅(16 毫克, 0.084650 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29 毫克, 0.2539 毫莫耳)及碳酸鉀(468 毫克, 3.3860 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 DCM 中), 獲得 40 毫克產物(16% 產率)。

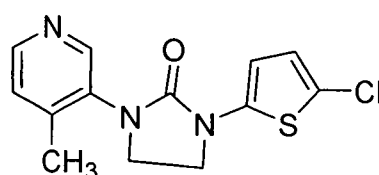
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.7-8.6 (br s, 1H), 8.5-8.45 (br s, 1H), 7.75-7.6 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.4-7.25 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 96.56%, $m/z = 295.1$ (M+1)

HPLC: 95.79%

實例 41

1-(5-氯-噻吩-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(41A)之製備:



(41A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 300 毫克, 1.6949 毫莫耳)與 2-溴基-5-氯-噻吩(0.185 毫升, 1.6949 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碘化銅(32 毫克, 0.169 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(58 毫克, 0.5084 毫莫耳)及碳酸鉀(467 毫克, 3.3898 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在 DCM 中), 獲得 240 毫克產物(48.4% 產率)。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.4 (d,

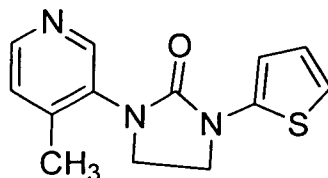
1H), 6.97 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度 : 93.37%, $m/z = 293.8$ (M+1)

HPLC : 99.32%

實例 42

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-噻吩-2-基-四氫咪唑-2-酮(42A)之製備：



(42A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 150 毫克，0.847 毫莫耳)與 2-溴-噻吩(0.08 毫升，0.847 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碘化銅(16.13 毫克，0.0847 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.03 毫升)及碳酸鉀(233 毫克，1.694 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在 DCM 中)，獲得 240 毫克產物(48.4% 產率)。

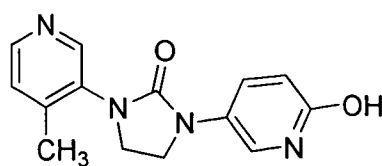
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.5 (dd, 1H), 4.1-3.96 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

LCMS 純度 : 96.18%, $m/z = 260.0$ (M+1)

HPLC : 98.53%

實例 43

1-(6-羥基-吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(43A)之製備：



(43A)

將 5% HCl (10 毫升) 中之 1-(6-氟-吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (30A: 0.1 克, 0.00036 毫莫耳) 添加至反應燒瓶內, 並將燒瓶於 100°C 下加熱至回流過夜。反應係藉 TLC (10% MeOH 在氯仿中) 監測。以 NaHCO₃ 溶液使反應混合物鹼化, 且以氯仿萃取。將有機層以水、鹽水溶液洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 而得 72 毫克產物 (98.96% 產率)。

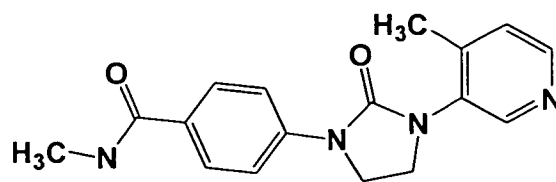
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.3 (d, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.25 (s, 3H)

LCMS 純度: 96.74%, m/z = 270.9 (M+1)

HPLC: 98.42%

實例 44

N-甲基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醯胺 (44A) 之製備:



(44A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克, 0.84650 毫莫耳) 與 4-溴-苯甲酸甲酯 (182 毫克, 0.84650 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (50 毫升)、碘化銅 (16 毫克, 0.084650 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29

毫克，0.2539 毫莫耳)及碳酸鉀(468 毫克，3.3860 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(5% MeOH 在 DCM 中)，獲得 230 毫克 4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲酸甲酯(91.6% 產率)。

將 LiOH (46.4 毫克，3.782 毫莫耳)添加至 4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲酸甲酯(230 毫克，0.7387 毫莫耳)在(3:2:1) THF (10 毫升)、水(6 毫升)及 MeOH (3 毫升)中之經攪拌溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 DCM 中)監測。使反應混合物在減壓下濃縮，接著添加冰水，並以 1N HCl 中和，直到獲得大約 2 之 pH 值為止。將沉澱物收集，且在減壓下乾燥，而得 210 毫克 4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲酸(95% 產率)。

於 0°C 及氮大氣下，將 EDCI (176.4 毫克，0.9205 毫莫耳)、HOBt (5.8 毫克，0.2525 毫莫耳)、DIPEA (0.3 毫升，2.3006 毫莫耳)及甲胺鹽酸鹽(62 毫克，0.9205 毫莫耳)添加至 4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲酸(228 毫克，0.7668 毫莫耳)在無水 DMF (10 毫升)中之經攪拌溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌 12 小時。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以水、鹽水溶液洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及在減壓下濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化(5% MeOH 在 DCM 中)，獲得 155 毫克產物(65.4% 產率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.65-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.4 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H),

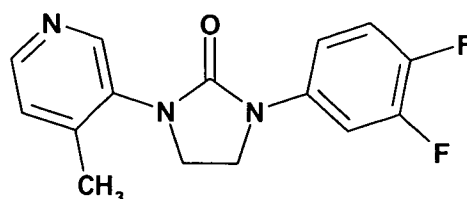
4.0-3.85 (m, 2H), 2.8 (d, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：87.61%, $m/z = 311.1$ (M+1)

HPLC：98.28%

實例 45

1-(3,4-二氟-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(45A)之製備：



(45A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：150 毫克，0.8474 毫莫耳)與 4-溴基-1,2-二氟-苯(163.5 毫克，0.8474 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(16.14 毫克，0.08474 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29.10 毫克，0.253942 毫莫耳)及碳酸鉀(234.3 毫克，1.6948 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在 CHCl_3 中)，獲得 205 毫克產物(84.01% 產率)。

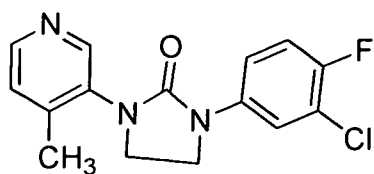
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-D_6$, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.5-7.35 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

LCMS 純度：98.17%, $m/z = 290.0$ (M+1)

HPLC：98.83%

實例 46

1-(3-氯基-4-氯苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(46A)之製備：



(46A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**：150 毫克，0.8465 毫莫耳) 與 4-溴基-2-氯基-1-氟-苯 (102 毫升，0.8465 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (16 毫克，0.08465 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29 毫克，0.2539 毫莫耳) 及碳酸鉀 (468 毫克，3.3860 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (5% MeOH 在 DCM 中)，獲得 220 毫克產物 (84.2% 產率)。

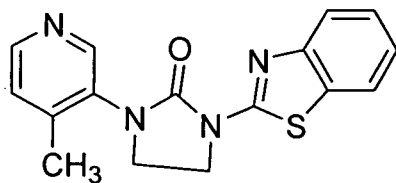
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6-7.55 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 4.15-4.0 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：96.91%, m/z = 306.0 (M+1)

HPLC：98.62%

實例 47

1-苯并噻唑-2-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (47A) 之製備：



(47A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**：150 毫克，0.84 毫莫耳) 與 2-溴-苯并噻唑

(179 毫克，0.847 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碘化銅(16 毫克，0.084 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(28.8 毫克，0.25 毫莫耳)及碳酸鉀(231 毫克，1.68 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1.5% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 95 毫克產物(36.5% 產率)。

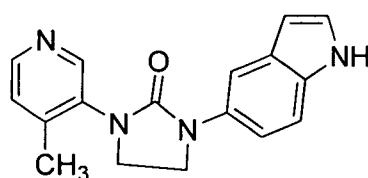
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.3-7.25 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：98.81%, m/z = 310.9 (M+1)

HPLC：97.25%

實例 48

1-(1H-吡啶-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(48A)之製備：



(48A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：250 毫克，1.412 毫莫耳)與 5-溴-吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.499 克，1.691 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(15 毫升)、碘化銅(0.0080 克)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.0241 克，0.2110 毫莫耳)及碳酸鉀(0.389 克，2.818 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(10% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 125 毫克 5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-吡啶

-1-羧酸第三-丁酯(24%產率)。

於 0°C 下，將 2N HCl (6 毫升) 添加至 5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (120 毫克，0.0306 毫莫耳) 在 MeOH (3 毫升) 中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌 19 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。以 NaHCO₃ 使所形成之混合物中和，過濾，並乾燥，而得粗產物。藉製備型 HPLC 純化，獲得 17 毫克產物 (19.1% 產率)。

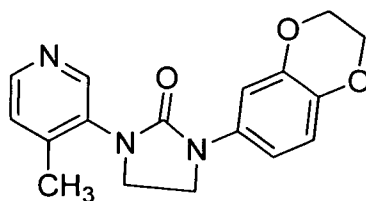
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 10.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45-8.4 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.6-3.5 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.00%, m/z = 293.0 (M+1)

HPLC: 92.87%

實例 49

1-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸園烯-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (49A) 之製備:



(49A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克，0.84 毫莫耳) 與 6-溴基-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸園烯 (180 毫克，0.84 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (16 毫克，0.084 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (28.8 毫克，0.25 毫莫耳) 及碳酸鉀 (231 毫克，1.68 毫

莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH在CHCl₃中)，獲得110毫克產物(42.1%產率)。

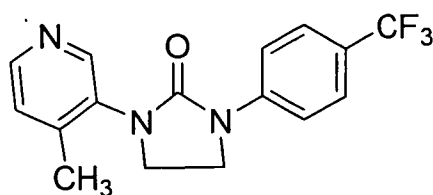
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.3-4.2 (m, 4H), 4.0-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度 : 99.67%, m/z = 311.9 (M+1)

HPLC : 98.00%

實例 50

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-四氫咪唑-2-酮(50A)
之製備：



(50A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 150 毫克，0.8474 毫莫耳)與 1-溴基-4-三氟甲基-苯(92 毫升，1.0168 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(20 毫升)、碘化銅(16 毫克，0.08484 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(20 毫升，0.254 毫莫耳)及磷酸鉀(355 毫克，212.27 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 180 毫克產物(66%產率)。

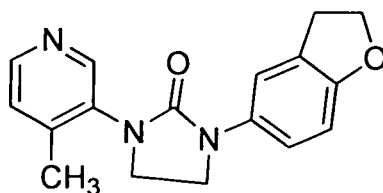
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.9-7.5 (m, 4H), 7.4 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度 : 99.63%, m/z = 321.8 (M+1)

HPLC : 99.1%

實例 51

1-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (51A) 之製備：



(51A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b : 150 毫克，0.84 毫莫耳) 與 5-溴基-2,3-二氫-苯并呋喃 (167 毫克，0.84 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (16 毫克，0.084 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (28.8 毫克，0.25 毫莫耳) 及磷酸鉀 (445 毫克，2.1 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 200 毫克產物 (80.9% 產率)。

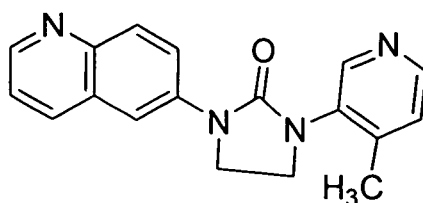
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.5 (t, 2H), 4.0-3.85 (m, 4H), 3.2 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度 : 90.40%, m/z = 296.1 (M+1)

HPLC : 98.45%

實例 52

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-喹啉-6-基-四氫咪唑-2-酮 (52A) 之製備：



(52A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 200 毫克, 1.13 毫莫耳) 與 6-溴-喹啉 (233.9 毫克, 1.13 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (15 毫升)、碘化銅 (16.53 毫克, 0.113 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.04 毫升, 0.339 毫莫耳) 及碳酸鉀 (312 毫克, 2.26 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (0.5% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 150 毫克產物 (43.668% 產率)。

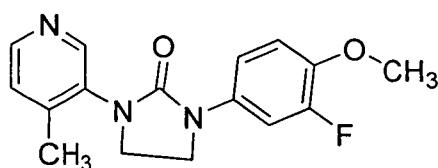
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.8 (dd, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45-8.35 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

LCMS 純度 : 99.55%, m/z = 305.2 (M+1)

HPLC : 95.53%

實例 53

1-(3-氟基-4-甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**53A**) 之製備：



(53A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 150 毫克, 0.8474 毫莫耳) 與 4-溴基-2-氟基-1-甲氧基-苯 (191 毫克, 0.932 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (16 毫克, 0.08474 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29.4 毫克, 0.2542 毫莫耳) 及磷酸鉀 (449 毫克, 2.11 毫莫耳) 反應，而得 220 毫克產物 (86% 產率)。

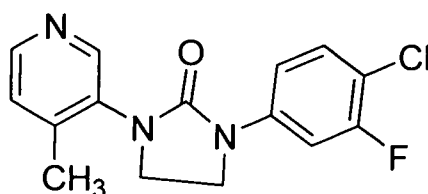
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.0-3.8 (m, 7H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度 : 99.59%, m/z = 301.9 (M+1)

HPLC : 98.6%

實例 54

1-(4-氯基-3-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(54A)之製備：



(54A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 150 毫克, 0.8474 毫莫耳)與 4-溴基-1-氯基-2-氟-苯(213 毫克, 1.0168 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(20 毫升)、碘化銅(16 毫克, 0.08474 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29.4 毫克, 0.2542 毫莫耳)及磷酸鉀(449.7 毫克, 2.1185 毫莫耳)反應，而得 190 毫克產物(73%產率)。

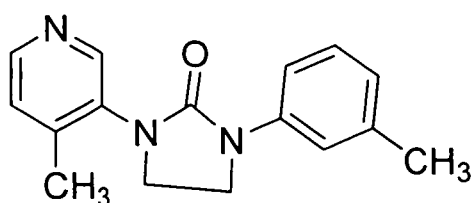
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度 : 96.94%, m/z = 306.1 (M+1)

HPLC : 96.4%

實例 55

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-間-甲苯基-四氫咪唑-2-酮(55A)之製備：



(55A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 150 毫克, 0.847 毫莫耳)與 1-溴基-3-甲基-苯(172.8 毫克, 1.017 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(20 毫升)、碘化銅(16.13 毫克, 0.0847 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.03 毫升, 0.254 毫莫耳)及磷酸鉀(539.3 毫克, 2.541 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1.2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 153 毫克產物(67.69% 產率)。

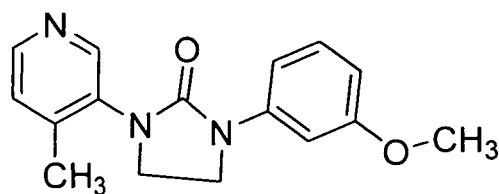
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

LCMS 純度 : 93.74%, m/z = 268.1 (M+1)

HPLC : 96.86%

實例 56

1-(3-甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(56A)之製備：



(56A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 150 毫克, 0.84650 毫莫耳)與 1-溴基-3-

甲氧基-苯(107 毫克, 0.84650 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(50 毫升)、碘化銅(16 毫克, 0.08465 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.03 毫升, 0.2539 毫莫耳)及磷酸鉀(538 毫克, 2.539 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 CHCl_3 中), 獲得180 毫克產物(75% 產率)。

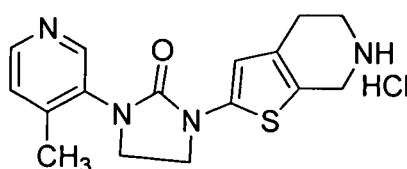
^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.15-4.0 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 95.82%, $m/z = 283.9$ (M+1)

HPLC: 97.25%

實例 57

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(4,5,6,7-四氫-噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-四氫咪唑-2-酮鹽酸鹽(57A)之製備:



(57A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 50 毫克, 0.28216 毫莫耳)與 2-溴基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-羧酸第三-丁酯(90 毫克, 0.28216 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(20 毫升)、碘化銅(5.3 毫克, 0.0282 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(9.69 毫克, 0.08464 毫莫耳)及磷酸鉀(179.6 毫克, 0.84650 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 DCM 中), 獲得 70 毫克

2-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-羧酸第三-丁酯(60%產率)。

於0°C下，將6N HCl(5毫升)逐滴添加至2-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-羧酸第三-丁酯(70毫克，0.16887毫莫耳)在甲醇(2毫升)中之經攪拌溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌12小時。反應係藉TLC(5% MeOH在DCM中)監測。使溶劑於減壓下自反應混合物蒸餾，接著添加乙醚。將沉澱物以醚洗滌，並在減壓下乾燥，而得36毫克產物(61%產率)。

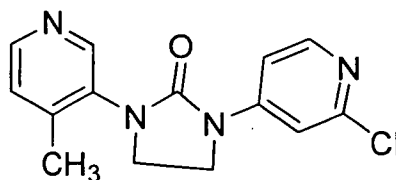
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.55 (s, 2H), 8.8 (s, 1H), 8.7-8.5 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.2 (s, 2H), 4.0 (s, 4H), 3.4 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.4 (s, 3H)

LCMS 純度：90.09%, $m/z = 315.1$ (M+1)

HPLC：84.27%

實例 58

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(58A)之製備：



(58A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：600 毫克，3.3898 毫莫耳)與 2-氯基-4-碘-吡啶(974 毫克，4.067 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(60 毫升)、碘化

銅(65 毫克, 0.3398 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.12 毫升, 1.0169 毫莫耳)及磷酸鉀(2.15 克, 10.1694 毫莫耳)反應, 而得 810 毫克產物(83% 產率)。

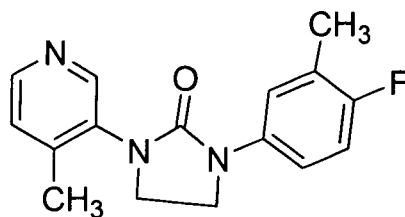
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.5-8.4 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度: 90.8%, $m/z = 289.1$ (M+1)

HPLC: 97.14%

實例 59

1-(4-氟基-3-甲基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (59A) 之製備:



(59A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 160 毫克, 0.9039 毫莫耳) 與 4-溴基-1-氟基-2-甲基-苯(0.135 毫升, 0.7142 毫莫耳)、1,4-二氧陸圓(15 毫升)、碘化銅(0.005 克, 0.0263 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.015 克, 0.1315 毫莫耳)及磷酸鉀(0.575 克, 2.7094 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在氯仿中), 獲得 26 毫克產物(30% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.0 (t, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

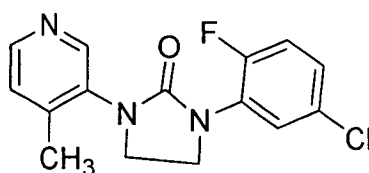
LCMS 純度: 95.40%, $m/z = 286.0$ (M+1)

HPLC : 94.03%

實例 60

1-(5-氯基-2-氯苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (60A)

之製備：



(60A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b : 150 毫克，0.84650 毫莫耳) 與 2-溴基-4-氯基-1-氟-苯 (177 毫克，0.84650 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (16 毫克，0.084650 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29 毫克，0.2539 毫莫耳) 及磷酸鉀 (538 毫克，2.539 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 DCM 中)，獲得 180 毫克產物 (69.7% 產率)。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4-7.3 (m, 3H), 4.1-3.85 (m, 4H), 2.15 (s, 3H)

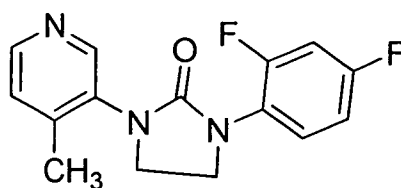
LCMS 純度 : 98.67%, m/z = 305.8 (M+1)

HPLC : 92.0%

實例 61

1-(2,4-二氯-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (61A) 之

製備：



(61A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：150 毫克，0.8474 毫莫耳) 與 1-溴基-2,4-二氟-苯 (0.114 毫升，1.0169 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (16 毫克，0.08474 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29.4 毫克，0.254 毫莫耳) 及磷酸鉀 (449.7 毫克，2.118 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl_3 上)，獲得 150 毫克產物 (61% 產率)。

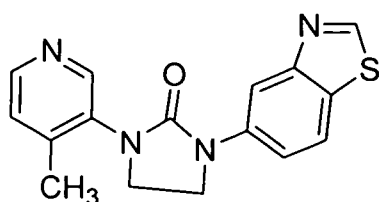
^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.2-7.1 (m, 1H), 3.9 (s, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：99.49%, $m/z = 290.2$ (M+1)

HPLC：95.04%

實例 62

1-苯并噻唑-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (62A) 之製備：



(62A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：150 毫克，0.84650 毫莫耳) 與 5-碘-苯并噻唑 (221 毫克，0.84650 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (25 毫升)、碘化銅 (16 毫克，0.084650 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29 毫克，0.2539 毫莫耳) 及磷酸鉀 (538 毫克，2.539 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 DCM

中)，獲得 185 毫克產物 (70.6% 產率)。

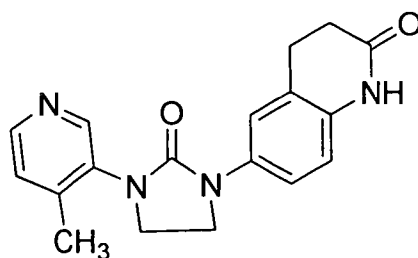
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 300 MHz): δ 9.4 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.15-8.1 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：93.36%, $m/z = 311$ ($M+1$)

HPLC：95.21%

實例 63

6-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (63A) 之製備：



(63A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**：150 毫克，0.8474 毫莫耳) 與 6-溴基-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-羧酸第三-丁酯 (276 毫克，0.8474 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (5 毫升)、碘化銅 (16.14 毫克，0.08474 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29.1 毫克，0.2542 毫莫耳) 及碳酸鉀 (234.3 毫克，1.6948 毫莫耳) 反應，而得粗產物。藉製備型 HPLC 純化，獲得 86 毫克產物 (31.5% 產率)。

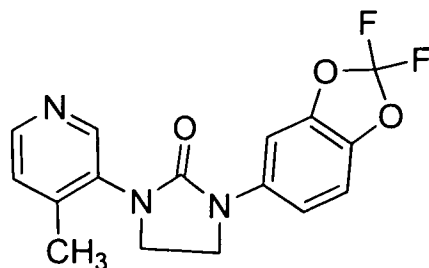
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 300 MHz): δ 10.0 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 6.9-6.75 (d, 1H), 4.0-3.85 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.45-2.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：96.55%, $m/z = 322.9$ (M+1)

HPLC：97.13%

實例 64

1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧伍園烯-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(64A)之製備：



(64A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：150 毫克，0.84650 毫莫耳)與 5-溴基-2,2-二氟-苯并[1,3]二氧伍園烯(200.6 毫克，0.84650 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(50 毫升)、碘化銅(16 毫克，0.084650 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29 毫克，0.2539 毫莫耳)及磷酸鉀(538 毫克，2.539 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 DCM 中)，獲得 260 毫克產物(92% 產率)。

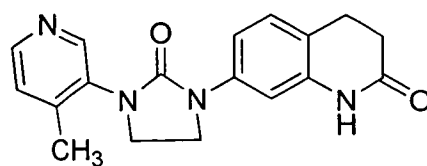
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz)： δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.7-7.69 (m, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 7.06-6.9 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度：95.12%, $m/z = 333.6$ (M+1)

HPLC：92.82%

實例 65

7-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(65A)之製備：



(65A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 0.15 克, 0.00084 莫耳) 與 7-溴基-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-羧酸第三-丁酯 (0.276 克, 0.00084 莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (0.0158 克, 0.000084 莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.28 克, 0.00025 莫耳) 及磷酸鉀 (0.356 克, 0.00168 莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (5% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 0.145 克 7-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-羧酸第三-丁酯 (67.48% 產率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.1-8.02 (br s, 1H), 7.15-7.0 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 5H), 1.25 (s, 11H)

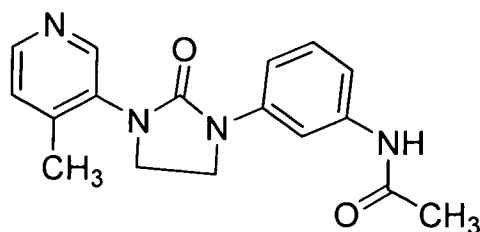
於 0°C 下，將二氧陸園鹽酸鹽 (3 毫升) 添加至 7-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-羧酸第三-丁酯 (0.145 克, 0.00034 莫耳) 中。將所形成之反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應係藉 TLC (40% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。藉製備型 HPLC，接著於矽膠上藉管柱層析純化 (5% MeOH 在 CHCl₃ 上)，獲得 48 毫克產物 (35.47% 產率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 10.09 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.22 (m, 1H), 7.19-7.0 (m, 2H), 4.0-3.84 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)

LCMS 純度 : 99.47%, $m/z = 322.8$ (M+1)

實例 66

N-{3-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯基}-乙醯胺 (66A) 之製備 :



(66A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 150 毫克, 0.8474 毫莫耳) 與 *N*-(3-溴苯基)-乙醯胺 (217.6 毫克, 1.0169 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (16 毫克, 0.08474 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (449.7 毫克, 0.2542 毫莫耳) 及磷酸鉀 (29.4 毫克, 2.1185 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (5% MeOH 在 CHCl_3 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 60 毫克產物 (23% 產率)。

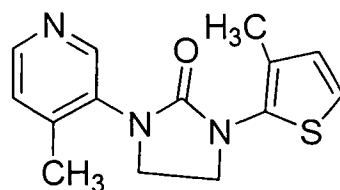
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 4H), 4.02-3.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)

LCMS 純度 : 99.02%, $m/z = 310.9$ (M+1)

HPLC : 99.6%

實例 67

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(3-甲基-噻吩-2-基)-四氫咪唑-2-酮 (67A) 之製備 :



(67A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克, 0.84 毫莫耳) 與 2-溴基-3-甲基-噻吩 (150 毫克, 0.84 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (16 毫克, 0.084 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (28.8 毫克, 0.25 毫莫耳) 及磷酸鉀 (445 毫克, 2.1 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 DCM 中)，獲得 130 毫克產物 (56.7% 產率)。

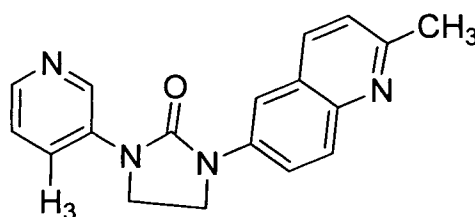
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.39-7.25 (dd, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.0-3.82 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.05%, m/z = 274.0 (M+1)

HPLC: 98.08%

實例 68

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(2-甲基-喹啉-6-基)-四氫咪唑-2-酮 (68A) 之製備:



(68A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 0.150 克, 0.847 毫莫耳) 與 6-溴基-2-甲基-

喹啉(0.225 克, 1.016 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(20 毫升)、碘化銅(0.016 克, 0.084 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.029 克, 0.254 毫莫耳)及磷酸鉀(0.449 克, 2.1 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(5% MeOH 在 CHCl₃ 中), 獲得 115 毫克產物(43% 產率)。

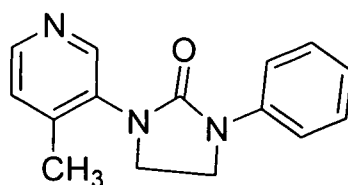
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.05-8.0 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.63%, m/z = 318.9 (M+1)

HPLC: 98.15%

實例 69

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-苯基-四氫咪唑-2-酮(69A)之製備:



(69A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 100 毫克, 0.5643 毫莫耳)與溴-苯(89 毫克, 0.5643 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(20 毫升)、碘化銅(10 毫克)、反式-1,2-二胺基環己烷(20 毫克)及磷酸鉀(359 毫克, 1.693 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1.2-1.4% MeOH 在 CHCl₃ 中), 獲得 132 毫克產物(92.30% 產率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6-8.3 (m, 2H), 7.65-7.6 (m, 2H), 7.42-7.3 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 4.1-3.85 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

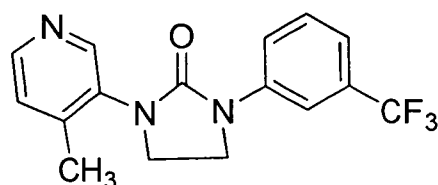
LCMS 純度：95.32%, $m/z = 254.1$ (M+1)

HPLC：95.86%

實例 70

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-四氫咪唑-2-酮(70A)

之製備：



(70A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：150 毫克，0.847 毫莫耳)與 1-溴基-3-三氟甲基-苯(0.14 毫升，1.016 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碘化銅(16.13 毫克，0.0847 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.03 毫升，0.254 毫莫耳)及磷酸鉀(539 毫克，2.54 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1.2% MeOH 在 CHCl_3 中)，獲得 190 毫克產物(70.11% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.18-8.12 (br s, 1H), 7.8-7.77 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)

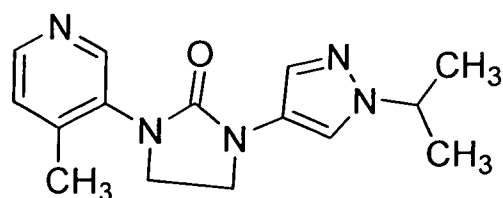
LCMS 純度：95.74%, $m/z = 322.1$ (M+1)

HPLC：97.15%

實例 71

1-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮

(71A) 之製備：



(71A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克, 0.84650 毫莫耳) 與 4-碘基-1-異丙基-1H-吡唑 (199.8 毫克, 0.84650 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (50 毫升)、碘化銅 (16 毫克, 0.084650 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29 毫克, 0.2539 毫莫耳) 及磷酸鉀 (538 毫克, 2.539 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 DCM 中)，獲得 175 毫克產物 (72.6% 產率)。

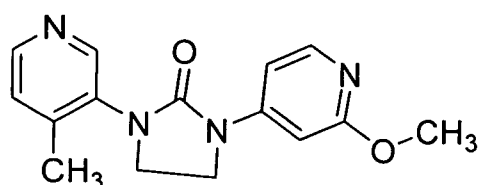
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55-8.25 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.3 (m, 1H), 4.45 (五重峰, 1H), 4.0-3.8 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.4 (d, 6H)

LCMS 純度: 99.86%, $m/z = 286.1$ (M+1)

HPLC: 96.85%

實例 72

1-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (72A) 之製備:



(72A)

將甲醇鈉 (225 毫克, 4.165 毫莫耳) 逐滴添加至 1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (58A: 100 毫克, 0.374

毫莫耳)在1,4-二氧陸園(20毫升)中之經攪拌溶液內，歷經10分鐘期間。將所形成之混合物加熱至110°C，並在相同溫度下保持4天。反應係藉TLC(10% MeOH在CHCl₃中)監測。使溶劑自反應混合物蒸餾，且使濃縮物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，而得粗產物。藉管柱製備型HPLC純化，獲得30毫克產物(30.61%產率)。

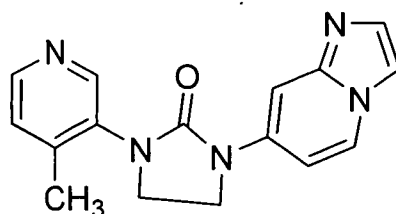
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.25-7.2 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.09-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度 : 96.29%, m/z = 285.1 (M+1)

HPLC : 98.13%

實例 73

1-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (73A) 之製備：



(73A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 150 毫克，0.8474 毫莫耳)與 7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶(166.94 毫克，0.8474 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(16.1 毫克，0.08474 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29.1 毫克，0.2542 毫莫耳)及磷酸鉀(539.63 毫克，2.542 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(3% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 69 毫克產物(29.15% 產率)。

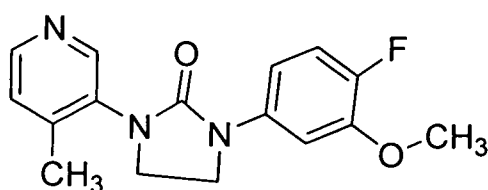
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.8-8.7 (br s, 1H), 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.45-8.35 (br s, 1H), 8.1-7.9 (br s, 1H), 7.85-7.7 (m, 1H), 7.65-7.5 (br s, 2H), 7.4-7.3 (d, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度 : 98.45%, $m/z = 294.1$ (M+1)

HPLC : 98.56%

實例 74

1-(4-氟基-3-甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮
(74A) 之製備 :



(74A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b : 150 毫克，0.8474 毫莫耳) 與 4-溴基-1-氟基-2-甲氧基-苯 (191 毫克，0.9315 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (16 毫克，0.08474 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29.4 毫克，0.254 毫莫耳) 及磷酸鉀 (449.7 毫克，2.118 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (5% MeOH 在 CHCl_3 中)，獲得 170 毫克產物 (66.7% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.1-7.0 (m, 1H), 6.7-6.6 (m, 1H), 4.1-3.85 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

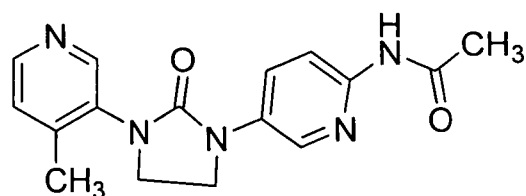
LCMS 純度 : 98.3%, $m/z = 301.8$ (M+1)

HPLC : 96.74%

實例 75

N-{5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-乙

醯胺(75A)之製備：



(75A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**：150 毫克，0.8465 毫莫耳) 與 N-(5-溴-吡啶-2-基)-乙醯胺 (217.4 毫克，1.016 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (16 毫克，0.08474 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29.4 毫克，0.254 毫莫耳) 及磷酸鉀 (449.7 毫克，2.118 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl_3 中)，獲得 105 毫克產物 (40% 產率)。

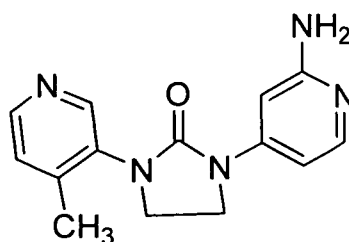
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 8.6-8.4 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.1-8.0 (br s, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)

LCMS 純度 : 97.86%, $m/z = 311.9$ (M+1)

HPLC : 90.08%

實例 76

1-(2-胺基-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (76A) 之製備：



(76A)

將 6N HCl (4 毫升) 添加至 N-{3-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯基}-乙醯胺 (75A: 100 毫克, 0.3212 毫莫耳) 在乙醇 (4 毫升) 中之溶液內。將所形成之反應混合物加熱至 65°C, 並於 65°C 下保持 3 小時。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物濃縮, 接著添加冰、NaHCO₃, 且以 DCM 萃取。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及濃縮。使濃縮物溶於 DCM 中, 接著添加己烷, 而得沉澱物, 將其收集, 並在減壓下乾燥, 而得 55 毫克產物 (63.5% 產率)。

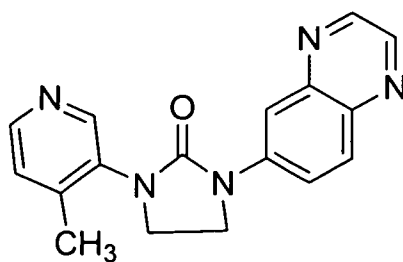
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.88-6.8 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.8 (s, 2H), 4.0-3.8 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.73%, m/z = 270.0 (M+1)

HPLC: 95.60%

實例 77

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-喹啉-6-基-四氫咪唑-2-酮 (77A) 之製備:



(77A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克, 0.84650 毫莫耳) 與 6-溴-喹啉 (176.9 毫克, 0.84650 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化

銅(16 毫克, 0.084650 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29 毫克, 0.2539 毫莫耳)及磷酸鉀(538 毫克, 2.539 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 DCM 中), 獲得 175 毫克產物(67.8% 產率)。

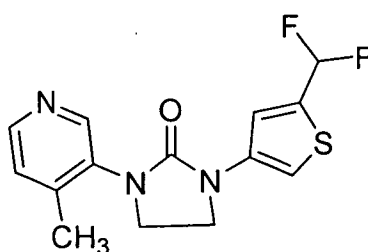
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.55 (dd, 2H), 8.48-8.39 (brs, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 91.95%, m/z = 306.1 (M+1)

HPLC: 96.82%

實例 78

1-(5-二氟甲基-噻吩-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (78A) 之製備:



(78A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克, 0.8474 毫莫耳) 與 4-溴基-2-二氟甲基-噻吩 (179.6 毫克, 0.8474 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(16.14 毫克, 0.08474 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29.1 毫克, 0.2542 毫莫耳)及磷酸鉀(539.59 毫克, 2.542 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 CHCl_3 中), 獲得 22 毫克產物(8.5% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.9-7.6 (m,

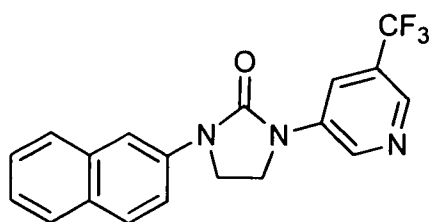
2H), 7.06 (s, 1H), 6.5-7.0 (m, 1H), 4.1 (s, 4H), 2.68- (s, 3H)

LCMS 純度 : 95.24%, $m/z = 309.8$ (M+1)

HPLC : 96.51%

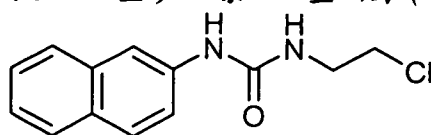
實例 79

1-萘-2-基-3-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(79A)之製備 :



(79A)

步驟1 : 中間物1-(2-氯-乙基)-3-萘-2-基-脲(I-79a)之製備 :



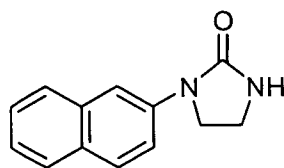
(I-79a)

於 0°C 下，將 1-氯基-2-異氰酸基-乙烷(0.81 毫升，9.42 毫莫耳)逐滴添加至萘-2-基胺(900 毫克，6.28 毫莫耳)在甲苯(50 毫升)中之經攪拌溶液內，歷經 30 分鐘期間。使反應溫度在室溫下保持 5 小時。反應係藉 TLC (5% MeOH 在氯仿中)監測。將反應混合物過濾，以甲苯洗滌，並於減壓下乾燥，而得 1.3 克(83% 產率)1-(2-氯-乙基)-3-萘-2-基-脲。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 6.5 (t, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.5 (q, 2H)

LCMS 純度 : 91.47%, $m/z = 249.1$ (M+1)

步驟2 : 中間物1-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮(I-79b)之製備 :



(I-79b)

於 0°C 下，將無水 DMF (10 毫升) 中之 1-(2-氯-乙基)-3-萘-2-基-脲 (I-79a: 750 毫克, 3.01 毫莫耳) 添加至氫化鈉 (150 毫克, 3.1 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之經攪拌溶液內。使反應溫度在室溫下保持 30 分鐘。反應係藉 TLC (5% MeOH 在氯仿中, 兩次操作) 監測。於 0°C 下, 以 MeOH 使反應混合物淬滅, 在減壓下濃縮, 並於冰水與氯仿之間作分液處理。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及在減壓下濃縮, 而得 600 毫克 (94% 產率) 1-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.15 (dd, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.45 (t, 2H)

LCMS 純度: 100%, m/z = 213.1 (M+1)

步驟3: 1-萘-2-基-3-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (79A) 之製備

將碘化銅 (12.6 毫克, 0.066 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (22.79 毫克, 0.199 毫莫耳) 及碳酸鉀 (183.5 毫克, 1.32 毫莫耳) 添加至以氫預先脫氣 (10 分鐘) 之 1,4-二氧陸園 (5 毫升) 與 3-溴基-5-三氟甲基-吡啶 (150 毫克, 0.66 毫莫耳) 中。將反應物再以氫滌氣 10 分鐘, 接著添加 1-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮 (I-79b: 140 毫克, 0.66 毫莫耳), 並將所形成之混合物於 110°C 下加熱至回流, 歷經 15 小時。反應係藉 TLC (50% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。使反應混合物經過矽藻土過濾, 且將此床以氯

仿洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。藉管柱層析純化(使用 60-120 網目大小之矽膠，己烷中之 30% EtOAc 作為溶離劑)，獲得 120 毫克 (52% 產率) 1-萘-2-基-3-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮。

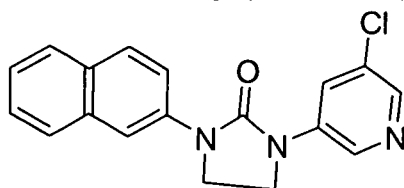
^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 300 MHz): δ 9.2 (d, 1H), 8.6 (d, 2H), 8.1 (dd, 1H), 8-7.86 (m, 4H), 7.56-7.4 (m, 2H), 4.1 (s, 4H)

LCMS 純度: 94.5%, $m/z = 357.9$ (M+1)

HPLC: 97.34%

實例 80

1-(5-氯-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮(80A)之製備:



(80A)

使用如實例 79 中之相同反應條件，使 1-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮(I-79b: 110 毫克，0.5196 毫莫耳)與 3-溴基-5-氯-吡啶(100 毫克，0.5196 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(9.89 毫克，0.05196 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(17.84 毫克，0.1558 毫莫耳)及碳酸鉀(143.5 毫克，1.039 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(30% EtOAc 在己烷中)，獲得 35 毫克產物(21.45% 產率)。

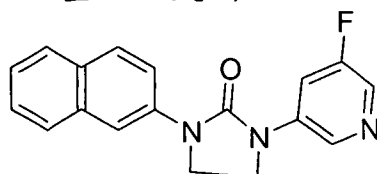
^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 300 MHz): δ 8.83 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.05-4.0 (m, 2H)

LCMS 純度：97.21%, $m/z = 323.9$ (M+1)

HPLC：96.37%

實例 81

1-(5-氟-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮(81A)之製備：



(81A)

使用如實例 79 中之相同反應條件，使 1-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮(I-79b：120 毫克，0.5681 毫莫耳)與 3-溴基-5-氟-吡啶(100 毫克，0.5681 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(10.82 毫克，0.05681 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(19.51 毫克，0.1704 毫莫耳)及碳酸鉀(157.07 毫克，1.1362 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(30% EtOAc 在己烷中)，獲得 100 毫克產物(57.15% 產率)。

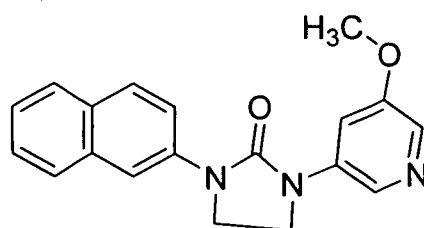
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.76 (t, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2-8.15 (m, 2H), 8.0-7.8 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.05-4.0 (m, 2H)

LCMS 純度：97.34%, $m/z = 308.2$ (M+1)

HPLC：97.51%

實例 82

1-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮(82A)之製備：



(82A)

使用如實例 79 中之相同反應條件，使 1-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-79b**：112.7 毫克，0.5319 毫莫耳) 與 3-溴基-5-甲氧基-吡啶 (100 毫克，0.5319 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (5 毫升)、碘化銅 (10.13 毫克，0.05319 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (18.27 毫克，0.1595 毫莫耳) 及碳酸鉀 (147.07 毫克，1.0638 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (30% EtOAc 在己烷中)，獲得 48 毫克產物 (30.3% 產率)。

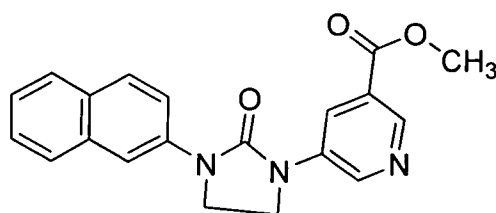
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.5-8.45 (br s, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 8.1-8.0 (d, 1H), 8.0-7.8 (m, 5H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.9 (s, 3H)

LCMS 純度：95.38%, $m/z = 320.2$ ($M+1$)

HPLC：97.64%

實例 83

5-(3-萘-2-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-菸鹼酸甲酯 (83A) 之製備：



(83A)

使用如實例 79 中之相同反應條件，使 1-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-79b**：100 毫克，0.4711 毫莫耳) 與 5-溴-菸鹼酸甲酯 (112 毫克，0.5182 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (11 毫克)、反式-1,2-二胺基環己烷 (22 毫克) 及磷酸鉀 (200 毫克，0.9422 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (80% EtOAc 在己烷中)，獲得 44 毫克產物 (26.99% 產率)。

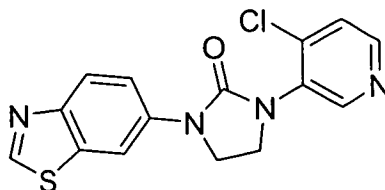
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 9.1 (d, 1H), 8.99-8.92 (m, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.9-7.7 (m, 4H), 7.5-7.4 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.98 (s, 3H)

LCMS 純度 : 93.43%, $m/z = 348.0$ (M+1)

HPLC : 92.04%

實例 84

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-氯-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(84A)之製備 :



(84A)

步驟 1: 中間物 1-苯并噻唑-6-基-3-(2-氯-乙基)-脲(I-84a)之製備 :

於 0°C 下，將 1-氯基-2-異氰酸基-乙烷 (2.1 克，19.99 毫莫耳) 逐滴添加至苯并噻唑-6-基胺 (2 克，13.33 毫莫耳) 在甲苯 (80 毫升) 中之經攪拌溶液內，歷經 15 分鐘期間。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。反應係藉 TLC (50% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。將反應混合物過濾，以甲苯洗滌，並於減壓下乾燥，而得 2.73 克 (80.2% 產率) 1-苯并噻唑-6-基-3-(2-氯-乙基)-脲。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) : δ 9.19 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 6.55 (t, 1H), 3.72-3.64 (t, 2H), 3.5-3.42 (m, 2H)

LCMS 純度 : 85.64%, $m/z = 256.0$ (M+1)

步驟 2 : 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮(I-84b)之製備 :

於 0°C 及氮大氣下，將無水 DMF (80 毫升) 中之 1-苯并噻唑-6-基-3-(2-氯-乙基)-脲 (**I-84a**: 2.7 克, 10.58 毫莫耳) 逐滴添加至氫化鈉 (0.76 克, 31.74 毫莫耳) 在 THF (100 毫升) 中之經攪拌混合物內，歷經 20 分鐘期間。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應係藉 TLC (100% 醋酸乙酯) 監測。以 MeOH (6 毫升) 使反應混合物淬滅，於減壓下濃縮，接著添加冰。將沉澱物收集，並在減壓下乾燥，而得 2.3 克 (85.18% 產率) 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮，為所需要之產物。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.24-9.2 (m, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 8.04-7.84 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.45 (t, 2H)

CMS 純度: 92.37%, $m/z = 220.0$ (M+1)

最後步驟: 1-苯并噻唑-6-基-3-(4-氯-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (84A) 之製備:

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-84b**: 0.150 克, 0.684 毫莫耳) 與 3-溴基-4-氯-吡啶 (0.157 克, 0.820 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (0.012 克, 0.0684 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.022 克, 0.20 毫莫耳) 及磷酸鉀 (0.362 克, 1.71 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl_3 中)，獲得 85 毫克產物 (37.7% 產率)。

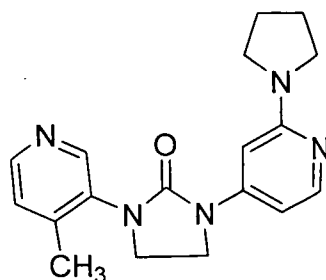
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.23 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H)

LCMS 純度: 95.81%, $m/z = 331.0$ (M+1)

HPLC : 95.36%

實例 85

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(2-四氫吡咯-1-基-吡啶-4-基)-四氫咪唑
-2-酮(85A)之製備：



(85A)

將 1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (58A: 100 毫克, 0.3463 毫莫耳) 與四氫吡咯 (0.145 毫升, 1.7317 毫莫耳) 添加至已預先脫氣 10 分鐘之甲苯中。將所形成之混合物攪拌 5 分鐘, 接著添加 Pd(OAc)₂ (4 毫克, 0.01732 毫莫耳)、二苯基-膦基-丙烷 (14.3 毫克, 0.03463 毫莫耳) 及第三丁醇鉀 (66 毫克, 0.6926 毫莫耳), 並再持續攪拌 10 分鐘。將反應混合物加熱至回流, 歷經 16 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物冷卻至室溫, 過濾, 且使濾液濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (8% MeOH 在氯仿中), 獲得 45 毫克產物 (40% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 6.98-6.94 (br s, 1H), 6.6 (dd, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 3.5 (t, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 4H)

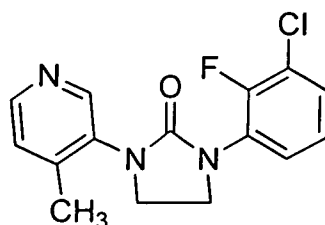
LCMS 純度 : 99.8%, m/z = 324.2 (M+1)

HPLC : 84.5%

實例 86

1-(3-氯基-2-氯苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(86A)

之製備：



(86A)

使用如實例 14 中所述之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：0.15 克，0.847 毫莫耳)與 1-溴基-3-氯基-2-氟-苯(0.211 克，1.016 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(20 毫升)、碘化銅(0.015 克，0.084 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.028 克，0.254 毫莫耳)及磷酸鉀(0.445 克，2.1 毫莫耳)反應，而得 8 毫克產物(0.03% 產率)。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz) : δ 8.68 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.6-7.45 (m, 3H), 7.3-7.22 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)

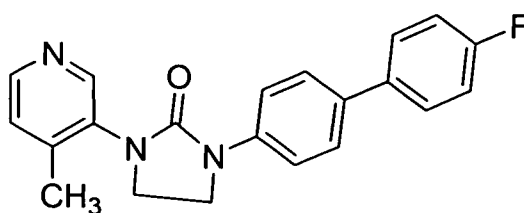
LCMS 純度 : 96.83%, $m/z = 306.0$ (M+1)

HPLC : 98.93%

實例 87

1-(4'-氟-聯苯-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(87A) 之

製備：



(87A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 100 毫克, 0.5649 毫莫耳) 與 4'-氟基-4-碘-聯苯 (198 毫克, 0.675 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (15 毫升)、碘化銅 (0.0096 克, 0.0504 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.0032 克, 0.0280 毫莫耳) 及磷酸鉀 (0.359 克, 1.691 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (1% MeOH 在 CHCl₃ 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 12 毫克產物 (12.35% 產率)。

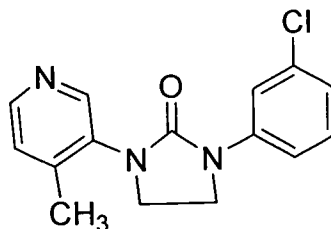
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.7-7.64 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 3H), 7.24-7.2 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.86%, m/z = 348.1 (M+1)

HPLC: 96.84%

實例 88

1-(3-氯苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (88A) 之製備:



(88A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 200 毫克, 1.129 毫莫耳) 與 1-溴基-3-氯-苯 (0.281 克, 1.471 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (0.021 克, 0.110 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.038 克, 0.333 毫莫耳) 及磷酸鉀 (0.718 克, 3.386 毫莫耳) 反應，而得 192 毫克產物 (59.25% 產率)。

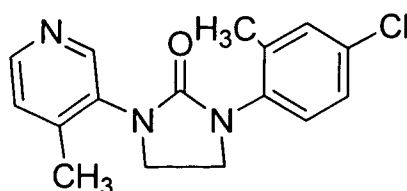
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.7-7.6 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 2H), 7.1-7.0 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.41%, $m/z = 288.1$ (M+1)

HPLC: 91.65%

實例 89

1-(4-氯基-2-甲基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (89A) 之製備:



(89A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克, 0.8474 毫莫耳) 與 1-溴基-4-氯基-2-甲基-苯 (174 毫克, 0.8474 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (5 毫升)、碘化銅 (16.19 毫克, 0.08474 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29.1 毫克, 0.2542 毫莫耳) 及磷酸鉀 (539.63 克, 2.542 毫莫耳) 反應，而得 200 毫克產物 (78.43% 產率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.42-7.3 (m, 4H), 3.99-3.85 (m, 4H), 2.29 (d, 6H)

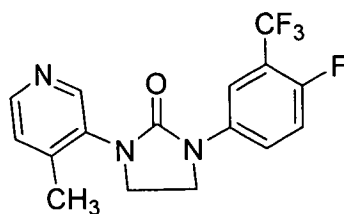
LCMS 純度: 99.27%, $m/z = 301.8$ (M+1)

HPLC: 96.77%

實例 90

1-(4-氯基-3-三氯甲基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-

酮(90A)之製備：



(90A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：150 毫克，0.847 毫莫耳)與 4-溴基-1-氟基-2-三氟甲基-苯(247 毫克，1.016 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(15 毫升)、碘化銅(16 毫克，0.0842 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.0289 克，0.2456 毫莫耳)及磷酸鉀(0.538 克，2.537 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 173 毫克產物(60.27% 產率)。

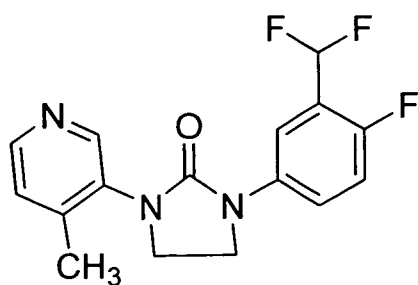
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.9-7.75 (m, 2H), 7.3-7.19 (m, 2H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)

LCMS 純度：92.1%, m/z = 340.1 (M+1)

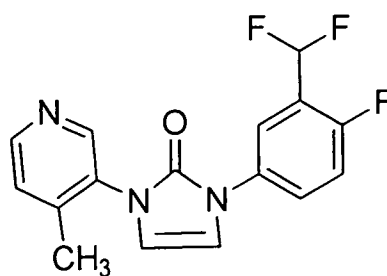
HPLC：94.55%

實例 91

1-(3-二氟甲基-4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(91A)與 1-(3-二氟甲基-4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫咪唑-2-酮(91B)之製備：



(91A)



(91B)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 150 毫克, 0.847 毫莫耳) 與 4-溴基-2-二氟甲基-1-氟-苯 (228 毫克, 1.016 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (16.13 毫克, 0.0847 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.030 毫升, 0.254 毫莫耳) 及磷酸鉀 (539 毫克, 2.54 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (1% MeOH 在 CHCl₃ 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 23 毫克化合物 **91A** (8.45% 產率) 與 8 毫克化合物 **91B** (2.94% 產率)。

化合物 (91A):

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.8-7.69 (m, 1H), 7.49-7.32 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.14-3.89 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

LCMS 純度: 95.56%, m/z = 322.1 (M+1)

HPLC: 99.42%

化合物 (91B):

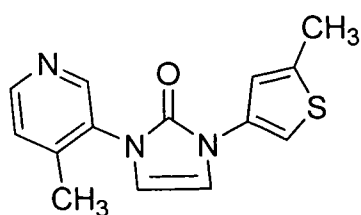
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.59-8.45 (br s, 2H), 8.15-7.9 (m, 2H), 7.59-7.36 (m, 3H), 7.3-7.22 (br s, 1H), 7.15-7.02 (br s, 1H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.54%, m/z = 320.1 (M+1)

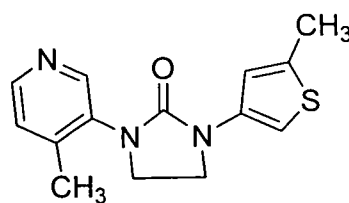
HPLC: 98.02%

實例 92

1-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(5-甲基噻吩-3-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (**92A**) 與 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(5-甲基-噻吩-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**92B**) 之製備:



(92A)



(92B)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 0.150 克, 0.847 毫莫耳) 與 4-溴基-2-甲基-噻吩 (0.179 克, 1.016 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (0.015 克, 0.084 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.028 克, 0.254 毫莫耳) 及磷酸鉀 (0.445 克, 2.1 毫莫耳) 反應，獲得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (1% MeOH 在 CHCl₃ 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，而得 10 毫克化合物 **92A** (4.3% 產率)，並獲得 17 毫克化合物 **92B** (7.3% 產率)。

化合物 (92A):

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.5 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.71%, m/z = 271.9 (M+1)

HPLC: 99.56%

化合物 (92B):

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 4.05-3.89 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

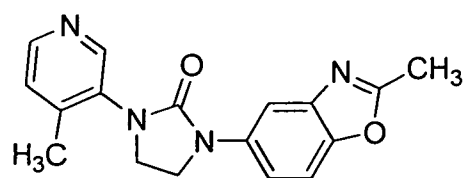
LCMS 純度: 99.44%, m/z = 273.8 (M+1)

HPLC: 98.76%

實例 93

1-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮

(93A) 之製備：



(93A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：0.1 克，0.00057 莫耳) 與 5-溴基-2-甲基-苯并呋唑 (0.119 克，0.000597 莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (0.01 克，0.000057 莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.019 克，0.00017 莫耳) 及磷酸鉀 (0.242 克，0.00114 莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 29 毫克產物 (16% 產率)。

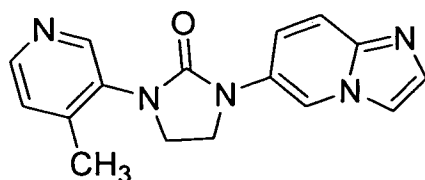
¹H NMR (CD₃ OD, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

LCMS 純度：93.74%, m/z = 309.1 (M+1)

HPLC：99.08%

實例 94

1-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (94A) 之製備：



(94A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-

四氫咪唑-2-酮 (**I-14b** : 150 毫克 , 0.847 毫莫耳) 與 6-溴 -咪唑 并 [1,2-a]吡啶 (249.5 毫克 , 1.27 毫莫耳) 、 1,4-二氧陸園 (10 毫升) 、 碘化銅 (16.13 毫克 , 0.0847 毫莫耳) 、 反式 -1,2-二胺基環己烷 (0.03 毫升 , 0.254 毫莫耳) 及磷酸鉀 (539 毫克 , 2.54 毫莫耳) 反應 , 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (5% MeOH 在 CHCl₃ 中) , 獲得 110 毫克產物 (44.35% 產率) 。

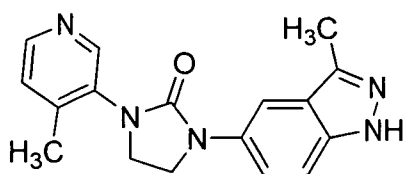
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.75-8.7 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度 : 94.08%, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC : 92.22%

實例 95

1-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (95A) 之製備 :



(95A)

使用如實例 14 中之相同反應條件 , 使 1-(4-甲基 -吡啶 -3-基) -四氫咪唑 -2-酮 (**I-14b** : 500 毫克 , 2.8248 毫莫耳) 與 1-(5-溴基 -2-氟苯基) -乙酮 (610 毫克 , 2.8248 毫莫耳) 、 1,4-二氧陸園 (15 毫升) 、 碘化銅 (53.81 毫克 , 0.28248 毫莫耳) 、 反式 -1,2-二胺基環己烷 (97.03 毫克 , 0.8474 毫莫耳) 及磷酸鉀 (1.798 克 , 8.474 毫莫耳) 反應 , 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH

在 CHCl_3 中)，獲得 170 毫克 1-(3-乙醯基-4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (19.31% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.5 (d, 1H), 8.4-8.3 (m, 1H), 7.7-7.6 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.7 (d, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.03%, $m/z = 314.0$ ($M+1$)

將胼水合物 (5 毫升) 中之 1-(3-乙醯基-4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (160 毫克, 0.513 毫莫耳) 採用於反應燒瓶中，並將燒瓶加熱至回流，且保持 21 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及使濾液濃縮。於矽膠上藉管柱層析 (3% MeOH 在 CHCl_3 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 22 毫克產物 (14% 產率)。

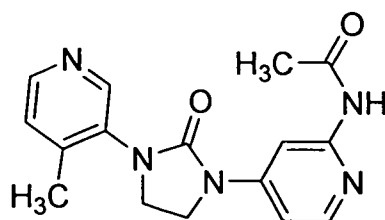
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.44-8.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.44-7.4 (d, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.25-4.2 (m, 2H), 4.02-3.9 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.92%, $m/z = 308.0$ ($M+1$)

HPLC: 93.18%

實例 96

N-{4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-乙醯胺 (96A) 之製備:



(96A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 150 毫克, 0.8465 毫莫耳) 與 N-(4-溴-吡啶-2-基)-乙醯胺 (240 毫克, 1.12 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (25 毫升)、碘化銅 (16 毫克, 0.084 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29.4 毫克, 0.254 毫莫耳) 及磷酸鉀 (449.7 毫克, 2.118 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (5% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 120 毫克產物 (45.5% 產率)。

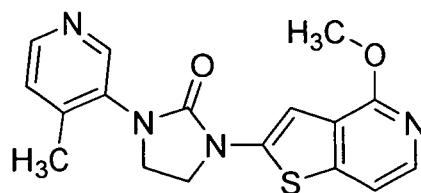
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.19-8.05 (m, 2H), 8.02-7.9 (m, 2H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

LCMS 純度 : 98.96%, m/z = 312.2 (M+1)

HPLC : 86.35%

實例 97

1-(4-甲氧基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (97A) 之製備：



(97A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 62 毫克, 0.3498 毫莫耳) 與 2-溴基-4-甲氧基-噻吩并[3,2-c]吡啶 (85.4 毫克, 0.3498 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (50 毫升)、碘化銅 (6.6 毫克, 0.03498 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (12 毫克, 0.1049 毫莫耳) 及磷酸鉀 (185.6 毫克, 0.8747

毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH在CHCl₃中)，獲得50毫克產物(40%產率)。

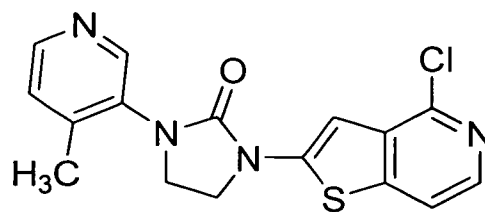
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.1-4.04 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.46%, m/z = 341.1 (M+1)

HPLC: 93.75%

實例98

1-(4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(98A)之製備:



(98A)

使用如實例14中之相同反應條件，使1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 100毫克, 0.5643毫莫耳)與2-溴基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶(141.3毫克, 0.5643毫莫耳)、1,4-二氧陸園(20毫升)、碘化銅(10.75毫克, 0.05643毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(19.38毫克, 0.1693毫莫耳)及磷酸鉀(299毫克, 1.4108毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH在CHCl₃中)，獲得43毫克產物(22.16%產率)。

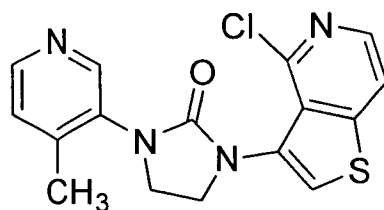
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)

LCMS 純度: 91.81%, m/z = 345.0 (M+1)

HPLC : 91.32%

實例 99

1-(4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(99A)之製備：



(99A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：100 毫克，0.5643 毫莫耳)與 3-溴基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶(141.3 毫克，0.5643 毫莫耳)、1,4-二氧陸圈(20 毫升)、碘化銅(10.75 毫克，0.05643 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(19.38 毫克，0.1693 毫莫耳)及磷酸鉀(299 毫克，1.4108 毫莫耳)反應，而得粗產物。藉製備型 HPLC 純化，獲得 10 毫克產物(10%產率)。

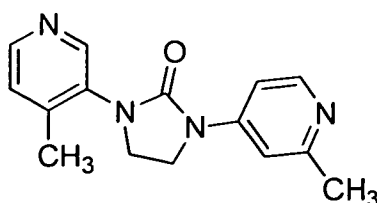
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz) : δ 8.68 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)

LCMS 純度 : 98.12%, $m/z = 345.0$ (M+1)

HPLC : 99.28%

實例 100

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-四氫咪唑-2-酮(100A)之製備：



(100A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：100 毫克，0.5649 毫莫耳) 與 4-溴基-2-甲基-吡啶 (97 毫克，0.5649 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (5 毫升)、碘化銅 (10.76 毫克，0.05649 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (19.4 毫克，0.1694 毫莫耳) 及磷酸鉀 (359.58 毫克，1.694 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 132 毫克產物 (88.0% 產率)。

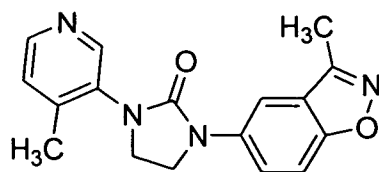
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5-8.3 (m, 3H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)

LCMS 純度：92.28%, m/z = 269.0 (M+1)

HPLC：97.29%

實例 101

1-(3-甲基-苯并[d]異呔唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (101A) 之製備：



(101A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：0.500 克，2.82 毫莫耳) 與 1-(5-溴基-2-氟苯基)-乙酮 (0.612 克，2.82 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (30 毫升)、

碘化銅 (53.81 毫克, 0.282 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (97.03 毫克, 0.846 毫莫耳) 及磷酸鉀 (1.79 克, 8.46 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl_3 中), 獲得 220 毫克 1-(3-乙醯基-4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (24.9% 產率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.0-7.84 (m, 2H), 7.4-7.32 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 3.95-3.9 (m, 2H), 2.6 (d, 3H), 2.29 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.03%, $m/z = 314.0$ (M+1)

於氮大氣下, 將吡啶 (5 毫升) 中之羥胺鹽酸鹽 (145 毫克, 2.106 毫莫耳) 添加至 1-(3-乙醯基-4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (220 毫克, 0.702 毫莫耳) 中。將所形成之混合物於室溫下攪拌 18 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮, 而得 220 毫克 1-[4-氟基-3-(1-羥亞胺基-乙基)-苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (90% 產率)。

LCMS 純度: 98.93%, $m/z = 329.0$ (M+1)

於氮大氣及 0°C 下, 將 DMF (5 毫升) 中之 1-[4-氟基-3-(1-羥亞胺基-乙基)-苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (220 毫克, 0.670 毫莫耳) 添加至 NaH (19 毫克, 0.804 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之經攪拌混合物內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 21 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。使反應混合物於醋酸乙酯與冰水之間作分液處理。將有機層以

鹽水溶液洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在 CHCl_3 中)，獲得 28 毫克產物 (14.5% 產率)。

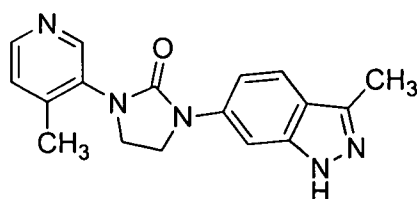
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.5-8.4 (br s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

LCMS 純度：95.75%, $m/z = 309.0$ ($M+1$)

HPLC：88.61%

實例 102

1-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (102A) 之製備：



(102A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**：500 毫克，2.8216 毫莫耳) 與 1-(4-溴基-2-氟苯基)-乙酮 (679.9 毫克，3.1038 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (50 毫升)、碘化銅 (53.6 毫克，0.28216 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (97.09 毫克，0.84650 毫莫耳) 及磷酸鉀 (1.49 克，7.0541 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl_3 中)，獲得 780 毫克 1-(4-乙醯基-3-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (88.2% 產率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.85 (t,

1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

於氮大氣下，將胼水合物(10 毫升)添加至 1-(4-乙醯基-3-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(380 毫克，1.2128 毫莫耳)中。將所形成之混合物在 120°C 下攪拌 12 小時，冷卻至室溫，並持續攪拌歷經接著 12 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物於醋酸乙酯與冰水之間作分液處理。將有機層以鹽水溶液洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化(4% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 240 毫克產物(64.5% 產率)。

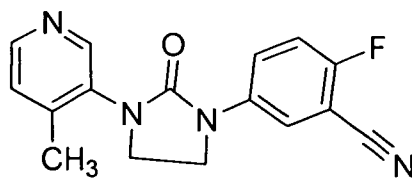
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.84 (s, 1H), 8.65-8.55 (m, 1H), 7.8-7.64 (m, 3H), 7.55-7.45 (d, 1H), 4.25-3.95 (m, 4H), 2.49 (d, 6H)

LCMS 純度: 94.698%, m/z = 308.2 (M+1)

HPLC: 96.12%

實例 103

2-氟基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲腈 (103A) 之製備:



(103A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 100 毫克，0.5643 毫莫耳)與 5-溴基-2-氟-苯甲腈(124 毫克，0.6199 毫莫耳)、1,4-二氧陸圓(20 毫升)、碘化銅(10.7 毫克，0.056 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(19.4

毫克，0.169 毫莫耳)及磷酸鉀(300 毫克，1.413 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 110 毫克產物(65.7% 產率)。

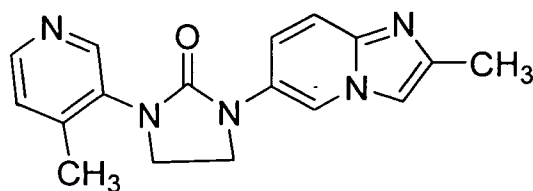
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.6-7.5 (t, 1H), 7.4-7.3 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.73%, m/z = 297.2 (M+1)

HPLC: 97.3%

實例 104

1-(2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(104A)之製備:



(104A)

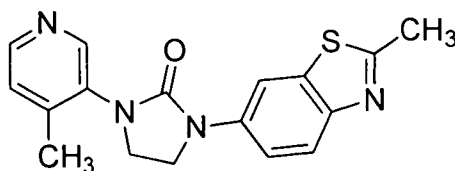
使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 118 毫克，0.6633 毫莫耳)與 6-溴基-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶(140 毫克，0.6633 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碘化銅(14 毫克)、反式-1,2-二胺基環己烷(28 毫克)及磷酸鉀(422 毫克，1.9899 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析(10% MeOH 在 DCM 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 13 毫克產物(6.4% 產率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6 (d, 2H), 8.4 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.4-2.2 (d, 6H), LCMS 純度: 99.71%, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC : 98.04%

實例 105

1-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮
(105A) 之製備：



(105A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b : 100 毫克，0.5643 毫莫耳) 與 6-碘基-2-甲基-苯并噻唑 (154 毫克，0.5598 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (10.7 毫克，0.056 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (19.4 毫克，0.169 毫莫耳) 及磷酸鉀 (300 毫克，1.413 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (5% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 115 毫克產物 (62.8% 產率)。

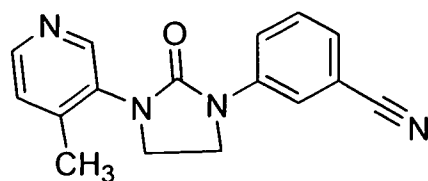
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26-7.2 (m, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度 : 96.39%, m/z = 324.8 (M+1)

HPLC : 96.16%

實例 106

3-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲腈 (106A) 之製備：



(106A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 100 毫克, 0.5643 毫莫耳) 與 3-溴-苯甲腈 (115 毫克, 0.6317 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (10.7 毫克, 0.0564 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (19.4 毫克, 0.169 毫莫耳) 及磷酸鉀 (300 毫克, 1.413 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 80 毫克產物 (49% 產率)。

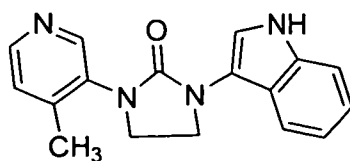
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.1-7.9 (m, 2H), 7.7-7.5 (m, 3H), 4.2-4.05 (m, 4H), 2.58 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.71%, m/z = 279.0 (M+1)

HPLC: 95.64%

實例 107

1-(1H-吡咯-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (107A) 之製備:



(107A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 150 毫克, 0.00084 莫耳) 與 3-溴基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯 (292 毫克, 0.00084 莫耳)、1,4-二氧陸園 (20

毫升)、碘化銅(0.015克, 0.000084莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.028克, 0.00025莫耳)及磷酸鉀(356毫克, 0.00168莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析(2% MeOH在CHCl₃中), 接著藉製備型HPLC純化, 獲得110毫克1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-四氫咪唑-2-酮(33.66%產率)。

LCMS純度: 92.68%, m/z = 446.9 (M+1)

將10% NaOH溶液(10毫升)添加至1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-四氫咪唑-2-酮(110毫克, 0.0002莫耳)在乙醇(10毫升)中之溶液內, 並將所形成之混合物於90°C下攪拌1小時。反應係藉TLC(10% MeOH在CHCl₃中)監測。使反應混合物於醋酸乙酯與冰水之間作分液處理。將有機層以鹽水溶液洗滌, 以Na₂SO₄脫水乾燥, 及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH在CHCl₃中), 獲得50毫克產物(86.2%產率)。

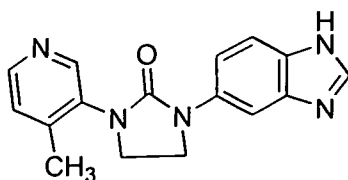
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.1 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4-8.3 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 7.2-6.95 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS純度: 96.36%, m/z = 292.8 (M+1)

HPLC: 88.07%

實例108

1-(1H-苯并咪唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(108A)之製備:



(108A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**：150 毫克，0.8474 毫莫耳) 與 5-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑 (332 毫克，1.0152 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (15 毫升)、碘化銅 (16 毫克，0.0842 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (28 毫克，0.2456 毫莫耳) 及磷酸鉀 (538 毫克，2.5377 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 270 毫克 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-四氫咪唑-2-酮 (75.41% 產率)。

LCMS 純度：98.46%, $m/z = 424.1$ (M+1)

將 1,4-二氧陸園鹽酸鹽 (15 毫升) 中之 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-四氫咪唑-2-酮 (260 毫克，0.6138 毫莫耳) 採用於反應燒瓶中，並將燒瓶於室溫下攪拌 12 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物在減壓下濃縮，且將濃縮物以乙醚與己烷洗滌，而得 26 毫克產物 (46.8% 產率)。

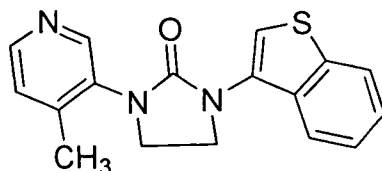
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.35 (m, 1H), 8.25-8.15 (br s, 1H), 7.85-7.8 (br s, 1H), 7.65-7.5 (m, 2H), 7.4-7.35 (m, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：99.71%, $m/z = 294.0$ (M+1)

HPLC : 93.74%

實例 109

1-苯并[b]噻吩-3-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(109A)
之製備：



(109A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：150 毫克，0.8465 毫莫耳)與 3-溴-苯并[b]噻吩(216.3 毫克，1.0158 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(50 毫升)、碘化銅(10.7 毫克，0.0865 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29 毫克，0.2539 毫莫耳)及磷酸鉀(449.1 毫克，2.1162 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 95 毫克產物(36.3% 產率)。

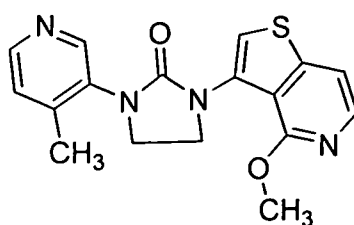
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : δ 8.65-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.3 (br s, 1H), 8.05-7.8 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度 : 93.71%, m/z = 310.0 (M+1)

HPLC : 96.65%

實例 110

1-(4-甲氧基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(110A) 之製備：



(110A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 65 毫克, 0.3668 毫莫耳) 與 3-溴基-4-甲氧基-噻吩并 [3,2-c] 吡啶 (98.4 毫克, 0.4034 毫莫耳)、1,4-二氧陸圈 (20 毫升)、碘化銅 (6.9 毫克, 0.03668 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (12.6 毫克, 0.1100 毫莫耳) 及磷酸鉀 (194.6 毫克, 0.91704 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 50 毫克產物 (40.3% 產率)。

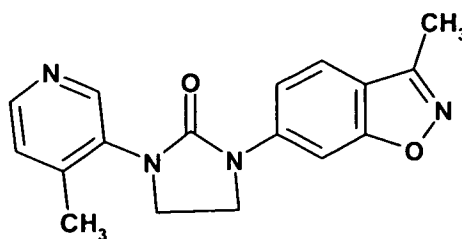
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.65-8.3 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45-7.4 (br s, 1H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.36 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.04%, m/z = 340.9 (M+1)

HPLC: 95.61

實例 111

1-(3-甲基-苯并[d]異噁唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (111A) 之製備:



(111A)

步驟 1: 中間物 1-(4-乙酰基-3-氯苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-111a) 之製備:

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**：500 毫克，2.8216 毫莫耳) 與 1-(4-溴基-2-氟苯基)-乙酮 (679.9 毫克，3.1038 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (50 毫升)、碘化銅 (53.6 毫克，0.28216 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (97.09 毫克，0.84650 毫莫耳) 及磷酸鉀 (1.49 克，7.0541 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 780 毫克 1-(4-乙醯基-3-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-111a**：88.2% 產率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

步驟 2：中間物 1-[3-氟基-4-(1-羥亞胺基-乙基)-苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-111b) 之製備：

將水 (5 毫升) 中之 NaOH (72.7 毫克，1.8193 毫莫耳) 逐滴添加至 1-(4-乙醯基-3-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-111a**：380 毫克，1.2128 毫莫耳) 與羥胺鹽酸鹽在乙醇 (10 毫升) 中之經攪拌溶液內，歷經 5 分鐘期間。將所形成之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。將冰添加至反應混合物中，而產生沉澱物，將其收集，並於減壓下乾燥，而得 350 毫克 1-[3-氟基-4-(1-羥亞胺基-乙基)-苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-111b**：87.9% 產率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.3 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.54-7.3 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s,

3H)

最後步驟：1-(3-甲基-苯并[d]異噁唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(111A)之製備：

將 NaH (32.8 毫克，1.3705 毫莫耳) 與 DMF (4 毫升) 添加至 1-[3-氟基-4-(1-羥亞胺基-乙基)-苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-111b：150 毫克，0.4568 毫莫耳) 中。將所形成之混合物在 50°C 下微波 1 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 DCM 中) 監測。使反應混合物於冰水與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以水、鹽水溶液洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及在減壓下濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (5% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 15 毫克產物 (10.7% 產率)。

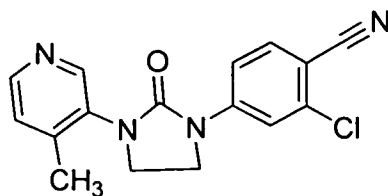
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.6-8.32 (m, 2H), 7.9-7.6 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.1-3.98 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

LCMS 純度：97.90%, m/z = 309.0 (M+1)

HPLC：83.77%

實例 112

2-氯基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲腈 (112A) 之製備：



(112A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：150 毫克，0.8465 毫莫耳) 與 2-氯基-4-碘-

苯甲腈(245.3 毫克, 0.9311 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(20 毫升)、碘化銅(16.1 毫克, 0.08465 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(12.6 毫克, 0.1100 毫莫耳)及磷酸鉀(30.6 毫升, 0.254 毫莫耳)反應, 而得粗產物, 使其在矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 CHCl_3 中)。將殘留物以己烷洗滌, 並乾燥, 而得 85 毫克產物(32% 產率)。

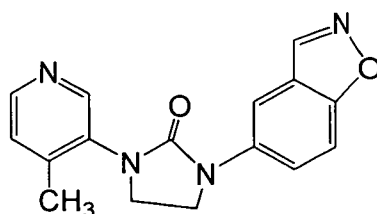
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.52-8.4 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.54%, $m/z = 312.8$ (M+1)

HPLC: 93.79%

實例 113

1-苯并[d]異噁唑-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(113A)之製備:



(113A)

步驟 1: 中間物 2-氟基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛(I-113a)之製備:

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 200 毫克, 1.12 毫莫耳)與 5-溴基-2-氟-苯甲醛(272 毫克, 1.34 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(20 毫升)、碘化銅(18 毫克, 0.098 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.05 毫升, 0.294 毫莫耳)及磷酸鉀(520 毫克, 2.54 毫莫耳)反應, 而

得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析純化(2-3% MeOH 在 CHCl_3 中)。將殘留物在乾冰中以 DCM 與己烷洗滌，並乾燥，而得 235 毫克 2-氟基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛(70.35% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.38 (s, 1H), 8.6-8.3 (m, 3H), 7.6 (q, 1H), 7.3-7.25 (m, 2H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.49%, m/z = 299.9 (M+1)

步驟2: 中間物 2-氟基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛肟(I-113b) 之製備:

將 2-氟基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛(I-113a: 230 毫克, 0.769 毫莫耳)、脛胺鹽酸鹽(160 毫克, 2.307 毫莫耳)及吡啶(5 毫升)採用於反應燒瓶中，並將燒瓶於室溫及氮大氣下攪拌 18 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。使反應混合物於冰水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。將濃縮物以乙醚洗滌，且傾析，而得 170 毫克 2-氟基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛肟(70.8% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.88-8.32 (m, 4H), 7.9-7.72 (m, 2H), 7.32-7.02 (m, 2H), 4.1-3.89 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.53%, m/z = 314.9 (M+1)

最後步驟: 1-苯并[d]異喹啉-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(113A) 之製備:

於 0°C 下，將無水 DMF (2 毫升) 中之 2-氟基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛肟(I-113b: 160 毫克, 0.509

毫莫耳)逐滴添加至 NaH (72 毫克, 1.52 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之經攪拌混合物內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 70 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物於冰水與醋酸乙酯之間作分液處理。使水層蒸餾, 而得固體殘留物, 使其溶於 1:1 DCM: MeOH 中。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化 (4-5% MeOH 在 CHCl₃ 中)。將殘留物以己烷洗滌, 並乾燥, 而得 105 毫克產物 (70.4% 產率)。

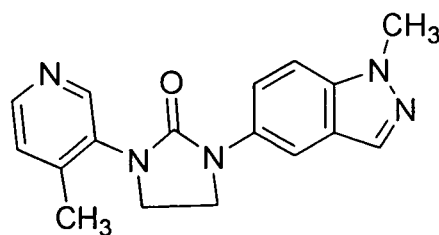
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.0-6.92 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.41 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.14%, m/z = 295.1 (M+1)

HPLC: 95.66%

實例 114

1-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (114A) 之製備:



(114A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 100 毫克, 0.5649 毫莫耳) 與 5-溴基-1-甲基-1H-吡啶 (142 毫克, 0.6794 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (15 毫升)、碘化銅 (10 毫克, 0.0526 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (19 毫克, 0.1666 毫莫耳) 及磷酸鉀 (36 毫克, 1.698 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl₃

中)，獲得 57 毫克產物 (32.94% 產率)。

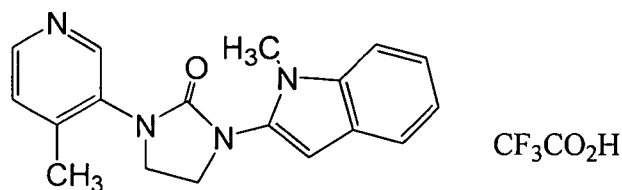
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.26-7.2 (d, 1H), 4.2-3.8 (m, 7H), 2.4 (s, 3H)

LCMS 純度: 96.62%, $m/z = 308.1$ (M+1)

HPLC: 97.44%

實例 115

1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮三氟醋酸 (115A) 之製備:



(115A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克, 0.00084 莫耳) 與 3-溴基-1-甲基-1H-吡啶 (174 毫克, 0.00084 莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (15 毫克, 0.000084 莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (28 毫克, 0.00025 莫耳) 及磷酸鉀 (356 毫克, 0.00168 莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (2-3% MeOH 在 CHCl_3 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 23 毫克產物 (9% 產率)。

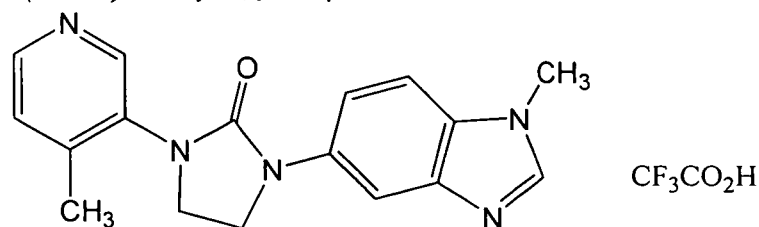
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.9-8.8 (br s, 1H), 8.6-8.5 (br s, 1H), 7.9-7.82 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44-7.3 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 4.2-4.05 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.54%, $m/z = 307.0$ (M+1)

HPLC: 97.65%

實例 116

1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮三氟醋酸(116A)之製備：



(116A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：150 毫克，0.847 毫莫耳)與 5-溴基-1-甲基-1H-苯并咪唑(214 毫克，1.016 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(25 毫升)、碘化銅(14 毫克，0.071 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(24 毫克，0.213 毫莫耳)及磷酸鉀(375 毫克，1.77 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析(2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 25 毫克產物(9.6% 產率)。

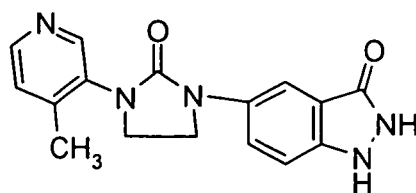
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.9-8.8 (m, 2H), 8.52-8.35 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 4.15 (s, 5H), 2.5 (s, 3H)

LCMS 純度：89.78%, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC：86.56%

實例 117

5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1,2-二氫-吲唑-3-酮(117A)之製備：



(117A)

步驟1：中間物2-氟基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲酸甲酯(I-117a)之製備：

使用如實例14中之相同反應條件，使1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：315毫克，1.78毫莫耳)與5-溴基-2-氟-苯甲酸甲酯(500毫克，2.14毫莫耳)、1,4-二氧陸園(30毫升)、碘化銅(34毫克，0.178毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.08毫升，0.534毫莫耳)及磷酸鉀(935毫克，4.45毫莫耳)反應，而得520毫克2-氟基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲酸甲酯(88.8%產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.55-8.4 (m, 2H), 8.1-7.82 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

最後步驟：5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1,2-二氫-吡啶-3-酮(117A)之製備：

將2-氟基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲酸甲酯(I-117a：510毫克，1.55毫莫耳)與胼水合物採用於反應燒瓶中，並將燒瓶加熱至120°C，歷經18小時，且攪拌。反應係藉TLC (10% MeOH在 CHCl_3 中)監測。使反應混合物於冰水與醋酸乙酯之間作分液處理。使水層濃縮，而得固體殘留物，使其溶於1:1 DCM: MeOH中，及過濾。使濾液濃縮，並於矽膠上藉管柱層析純化(10-15% MeOH在 CHCl_3 中)。將殘留物以DCM洗滌，且乾燥，而得180毫克產物(37.6%產率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 300 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 4.1-3.89 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

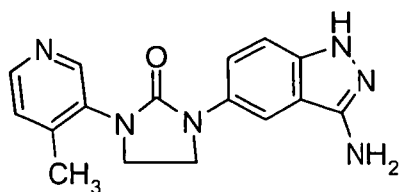
LCMS 純度：86.23%, $m/z = 310.1$ (M+1)

HPLC：93.9%

實例 118

1-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮

(118A) 之製備：



(118A)

將脬水合物 (5 毫升) 添加至 2-氟基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲腈 (103A: 265 毫克) 在 2-甲氧基甲醇 (5 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物加熱至 170°C，並保持 20 小時。反應係藉 TLC (20% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物於冰水與 DCM 之間作分液處理。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (10% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 125 毫克產物 (45.3% 產率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4-8.32 (d, 1H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 2H), 5.5-5.2 (br s, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

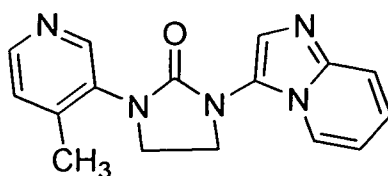
LCMS 純度：97.92%, $m/z = 308.8$ (M+1)

HPLC：94.4%

實例 119

1-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮

(119A) 之製備：



(119A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 250 毫克, 1.4108 毫莫耳) 與 3-碘-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (344 毫克, 1.4108 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (34 毫克)、反式-1,2-二胺基環己烷 (68 毫克) 及磷酸鉀 (898 毫克, 4.2325 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (10% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 82 毫克產物 (19.81% 產率)。

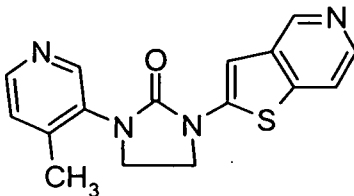
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.42-8.3 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.4-7.26 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.38 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.51%, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 90.42%

實例 120

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2-基-四氫咪唑-2-酮 (**120A**) 之製備:



(120A)

於氮大氣下，將 10% Pd-C (10 毫克) 添加至 1-(4-氯-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**98A**: 80 毫克, 0.232 毫莫耳) 在甲醇 (10 毫升) 中之溶液內。使所形成

之混合物在室溫下於 30 PSI (2.04 大氣壓) 下氫化 12 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。使反應混合物經過矽藻土床過濾，以甲醇洗滌，並使濾液在減壓下濃縮，而得粗產物。藉製備型 TLC 純化，獲得 10 毫克產物 (14% 產率)。

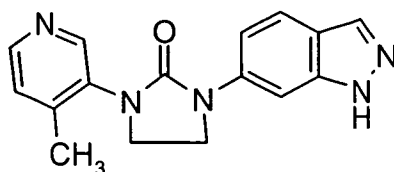
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.85-8.75 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.15%, $m/z = 311.0$ ($M+1$)

HPLC: 93.24%

實例 121

1-(1H-吡啶-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (121A) 之製備:



(121A)

步驟 1: 中間物 2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛 (I-121a) 之製備:

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 300 毫克, 1.694 毫莫耳) 與 4-溴基-2-氟-苯甲醛 (403 毫克, 2.118 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (25 毫升)、碘化銅 (32.186 毫克, 0.1694 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (72.16 毫克, 0.5082 毫莫耳) 及磷酸鉀 (1.077 克, 5.082 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1.5% MeOH

在 CHCl_3 中)，獲得 300 毫克 2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛 (59.05% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.25 (s, 1H), 8.7-8.4 (m, 2H), 7.9 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4-7.2 (m, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

步驟2：中間物 2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛 O-甲基-肼 (121b) 之製備：

將 O-甲基-脛胺 (84 毫克，1.003 毫莫耳) 與 K_2CO_3 (207 毫克，1.5 毫莫耳) 添加至 2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛 (I-121a：300 毫克，1.003 毫莫耳) 在二甲氧基乙烷 (10 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物加熱至 40°C ，歷經 2 小時。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。將反應混合物過濾，以 CHCl_3 洗滌，並使濾液在減壓下濃縮，而得 30 毫克粗製 2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛 O-甲基-肼，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

最後步驟：1-(1H-呔唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (121A) 之製備：

將肼水合物 (5 毫升) 添加至 2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛 O-甲基-肼 (I-121b：350 毫克，0.917 毫莫耳) 在 2-甲氧基甲醇 (10 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物加熱至 200°C ，並保持 2 天。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。使反應混合物冷卻至室溫，及濃

縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(4% MeOH 在 CHCl_3 中)，以醚洗滌，且乾燥，而得105毫克產物(39.17%產率)。

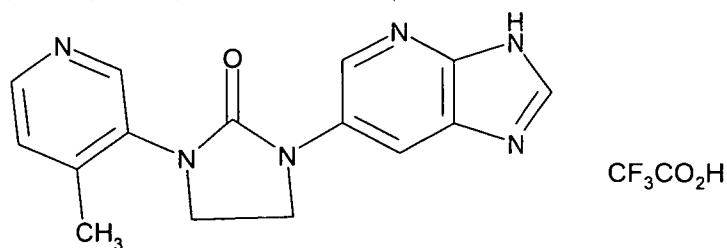
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.45-7.3 (m, 2H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

LCMS 純度：99.18%, $m/z = 294.0$ (M+1)

HPLC：94.38%

實例122

1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮三氟醋酸(122A)之製備：



(122A)

步驟1：中間物-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-四氫咪唑-2-酮(I-122a)之製備：

使用如實例18中之相同反應條件，使1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：0.108克，0.0006莫耳)與5-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.2克，0.0006莫耳)、1,4-二氧陸園(20毫升)、碘化銅(6.011克，0.00006莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.020克，0.00018莫耳)及磷酸鉀(0.254克，0.0012莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(15% MeOH 在 CHCl_3 中)，獲得172毫克1-(4-甲基-吡啶-3-

基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-四氫咪唑-2-酮(67.71%產率)。

最後步驟：1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮三氟醋酸(122A)之製備：

於0°C下，將二氧陸園HCl(5毫升)添加至1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-四氫咪唑-2-酮(I-122a：172毫克)中。將所形成之混合物於室溫下攪拌2小時。反應係藉TLC(10% MeOH在CHCl₃中)監測。藉製備型HPLC純化，獲得38毫克產物(32%產率)。

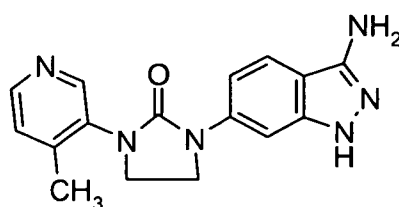
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz)：δ 8.6 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.3-8.2 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

LCMS 純度：99.19%, m/z = 295.0 (M+1)

HPLC：95.78%

實例123

1-(3-胺基-1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(123A)之製備：



(123A)

步驟1：中間物2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲腈(I-123a)之製備：

使用如實例14中之相同反應條件，使1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：300毫克，1.693毫莫耳)與4-溴基-2-氟-

苯甲腈(372 毫克, 1.86 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(50 毫升)、碘化銅(32.2 毫克, 0.016 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(61 毫升, 0.5079 毫莫耳)及磷酸鉀(900 毫克, 4.23 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 CHCl₃ 中), 獲得 163 毫克 2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲腈(32.5% 產率)。

LCMS 純度: 97.23%, m/z = 297.0 (M+1)

最後步驟: 1-(3-胺基-1H-吡啶-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(123A)之製備:

將胼水合物(5 毫升)添加至 2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲腈(I-123a: 163 毫克)在 2-甲氧基甲醇(10 毫升)中之溶液內。將所形成之混合物加熱至 170 °C, 並保持 22 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl₃ 中)監測。使反應混合物於冰水與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以鹽水溶液洗滌, 以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及濃縮。藉製備型 HPLC 純化, 獲得 30 毫克產物(17.6% 產率)。

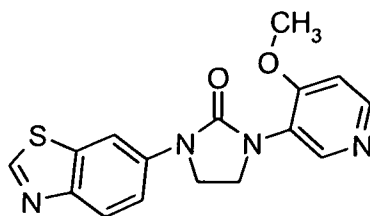
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.15-3.85 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.44%, m/z = 308.9 (M+1)

HPLC: 95.39%

實例 124

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲氧基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(124A)之製備:



(124A)

將 1-苯并噻唑-6-基-3-(4-氯-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (84A : 50 毫克, 0.1515 毫莫耳) 逐滴添加至甲醇鈉 (0.122 克, 2.259 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (15 毫升) 中之溶液內, 歷經 5 分鐘期間。使所形成之混合物回流 10 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。使反應混合物於冰水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮。藉製備型 HPLC 純化, 獲得 16 毫克產物 (31.66% 產率)。

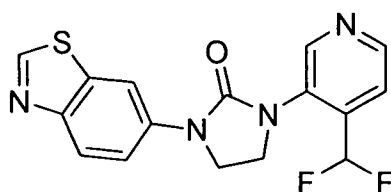
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.9 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 5H)

LCMS 純度: 99.16%, $m/z = 326.9$ (M+1)

HPLC: 91.89%

實例 125

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-二氟甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (125A) 之製備:



(125A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-苯并噻唑-6-基-四

氫咪唑-2-酮 (**I-84b**: 75 毫克, 0.3173 毫莫耳) 與 3-溴基-4-二氟甲基-吡啶 (60 毫克, 0.2884 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (5 毫升)、碘化銅 (7.5 毫克)、反式-1,2-二胺基環己烷 (15 毫克) 及磷酸鉀 (122 毫克, 0.5769 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中), 接著藉製備型 HPLC 純化, 獲得 2 毫克產物 (2% 產率)。

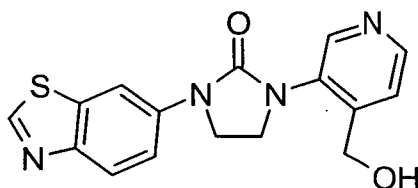
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.36-8.32 (d, 1H), 8.16-8.12 (d, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.24-6.8 (t, 1H), 4.24-4.04 (m, 4H)

LCMS 純度: 95.49%, m/z = 347 (M+1)

HPLC: 93.66%

實例 126

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-羥甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (126A) 之製備:



(126A)

步驟 1: 中間物 3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-吡啶-4-羧甲醛 (**I-126a**) 之製備:

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-84b**: 588.7 毫克, 2.688 毫莫耳) 與 3-溴-吡啶-4-羧甲醛 (500 毫克, 2.688 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (51.2 毫克, 0.2688 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (92.33 毫克, 0.8064 毫莫耳) 及磷酸鉀 (1.711 克, 8.064 毫莫耳) 反應,

而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl_3 中)，獲得 250 毫克 3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-吡啶-4-羧甲醛 (28.9% 產率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 300 MHz): δ 9.94 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.12-8.08 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.32-4.16 (m, 4H)

最後步驟：1-苯并噻唑-6-基-3-(4-羥甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(126A)之製備：

於 0°C 下，將 NaBH_4 (82 毫克，2.1604 毫莫耳) 添加至 3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-吡啶-4-羧甲醛 (**I-126a**: 140 毫克，0.4320 毫莫耳) 在 MeOH (15 毫升) 與 DCM (5 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物攪拌 10 分鐘。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。使反應混合物於水與 DCM 之間作分液處理。將有機層以水洗滌，並於減壓下乾燥，而得 110 毫克產物 (78.01% 產率)。

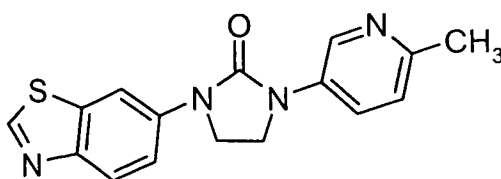
^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 5.48 (t, 1H), 4.6 (d, 2H), 4.2-3.98 (m, 4H)

LCMS 純度：88.87%, $m/z = 327.1$ ($\text{M}+1$)

HPLC：94.07%

實例 127

1-苯并噻唑-6-基-3-(6-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(127A)之製備：



(127A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-84b**：150 毫克，0.685 毫莫耳) 與 5-溴基-2-甲基-吡啶 (140.5 毫克，0.822 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (12.92 毫克，0.068 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (23 毫克，0.205 毫莫耳) 及磷酸鉀 (435 毫克，2.055 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 110 毫克產物 (51.80% 產率)。

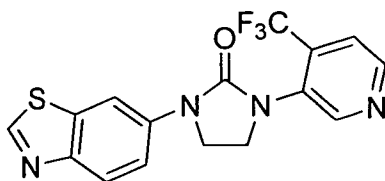
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1-7.9 (m, 3H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.1-4.0 (m, 4H), 2.5 (s, 3H)

LCMS 純度：91.9%, m/z = 311.1 (M+1)

HPLC：92.14%

實例 128

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**128A**) 之製備：



(128A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-84b**：150 毫克，0.684 毫莫耳) 與 3-溴基-4-三氟甲

基-吡啶(185.75 毫克, 0.822 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碘化銅(12.99 毫克, 0.0684 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(23.37 毫克, 0.205 毫莫耳)及磷酸鉀(435 毫克, 2.052 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析(1% MeOH 在 CHCl_3 中), 接著藉製備型 HPLC 純化, 獲得 7 毫克產物(12.04% 產率)。

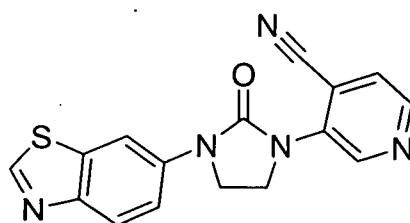
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.82-8.79 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.7-7.62 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.96 (t, 2H)

LCMS 純度: 85.069%, $m/z = 365.1$ (M+1)

HPLC: 92.93%

實例 129

3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-異菸鹼脲(129A)之製備:



(129A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮(I-84b: 120 毫克, 0.5472 毫莫耳)與 3-溴-異菸鹼脲(100 毫克, 0.5472 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碘化銅(12 毫克)、反式-1,2-二胺基環己烷(24 毫克)及磷酸鉀(349 毫克, 1.6418 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 CHCl_3 中), 獲得 47 毫克產物(26.70% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (d,

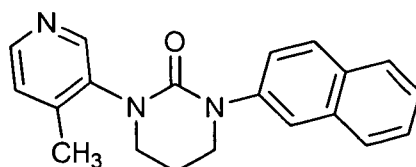
1H), 8.35 (s, 1H), 8.12-7.9 (m, 3H), 4.4-4.1 (m, 4H)

LCMS 純度 : 95.40%, $m/z = 322$ (M+1)

HPLC : 98.74%

實例 130

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氫-嘓啶-2-酮(130A)之製備：



(130A)

步驟1：中間物1-(3-氯-丙基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-脲(I-130a)之製備：

於0°C下，將1-氯基-3-異氰酸基-丙烷(1.6克，13.87毫莫耳)逐滴添加至4-甲基-吡啶-3-基胺(1克，9.25毫莫耳)在甲苯(15毫升)中之經攪拌溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。反應係藉TLC(100%醋酸乙酯)監測。將反應混合物過濾，以甲苯洗滌，並於減壓下乾燥，而得2.12克(99.5%產率)1-(3-氯-丙基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-脲。

LCMS : 94.28%, $m/z = 228.1$ (M+1)

步驟2：中間物1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫-嘓啶-2-酮(I-130b)之製備：

於0°C下，將無水DMF(15毫升)中之1-(3-氯-丙基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-脲(I-130a：2克，9.25毫莫耳)添加至氫化鈉(330毫克，13.87毫莫耳)在THF(30毫升)中之經攪拌混合物內。將反應物在室溫下攪拌1小時。反應係藉TLC(100%醋酸乙酯)監測。於0°C下，以MeOH使反應混合物淬滅，在減壓下濃

縮，並於冰水與氯仿之間作分液處理。將有機層以鹽水溶液洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得 1.7 克 (96.5% 產率) 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫-嘧啶-2-酮。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.44-8.36 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.1-5.0 (br s, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.52-3.4 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.2-2.1 (m, 2H)

最後步驟：1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氫-嘧啶-2-酮 (130A) 之製備：

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫-嘧啶-2-酮 (I-130b：150 毫克，0.785 毫莫耳) 與 2-溴-萘 (195 毫克，0.942 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (15 毫克，0.078 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.03 毫升，0.235 毫莫耳) 及磷酸鉀 (415 毫克，1.96 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在 CHCl_3 中)，接著使用 DCM 與己烷之再結晶作用，獲得 65 毫克產物 (26.2% 產率)。

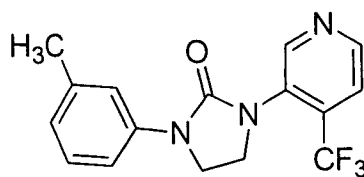
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.7 (m, 4H), 7.6-7.4 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 4.1-3.8 (m, 3H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 5H)

LCMS 純度：99.72%, $m/z = 318.1$ (M+1)

HPLC：98.65%

實例 131

1-間-甲苯基-3-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (131A) 之製備：



(131A)

步驟1：中間物1-(2-氯-乙基)-3-間-甲苯基-脲(I-131a)之製備：

於0°C下，將1-氯基-2-異氰酸基-乙烷(2.36克，0.02239毫莫耳)逐滴添加至間-甲苯基胺(2克，0.01866毫莫耳)在甲苯(50毫升)中之經攪拌溶液內，歷經30分鐘期間。將反應混合物在室溫下攪拌12小時。反應係藉TLC(5% MeOH在DCM中)監測。將反應混合物過濾，以甲苯洗滌，並於減壓下乾燥，而得3.8克(97%產率)1-(2-氯-乙基)-3-間-甲苯基-脲。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.56 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.2-7.05 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)

步驟2：中間物1-間-甲苯基-四氫咪唑-2-酮(I-131b)之製備：

於0°C下，將無水DMF(70毫升)中之1-(2-氯-乙基)-3-間-甲苯基-脲(I-131a: 4克，18.86毫莫耳)添加至氫化鈉(1.358克，28.30毫莫耳)在THF(70毫升)中之經攪拌混合物內。將反應物在室溫下攪拌1小時。反應係藉TLC(100%醋酸乙酯)監測。於0°C下，以MeOH使反應混合物淬滅，在減壓下濃縮，並於冰水與氯仿之間作分液處理。將有機層以鹽水溶液洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得2.7克(81.34%產率)1-間-甲苯基-四氫咪唑-2-酮。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 7.4-7.3 (m, 2H), 7.18 (t, 1H),

6.95-6.89 (br s, 1H), 6.8 (d, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)

LCMS 純度：96.44%, $m/z = 177.2$ (M+1)

最後步驟：1-間-甲苯基-3-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(131A)之製備：

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-間-甲苯基-四氫咪唑-2-酮(I-131b：150 毫克，0.8522 毫莫耳)與 3-溴基-4-三氟甲基-吡啶(160 毫克，0.8522 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(16.23 毫克，0.08522 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29.27 毫克，0.2552 毫莫耳)及磷酸鉀(542.56 毫克，2.556 毫莫耳)反應，而得粗產物。藉製備型 HPLC 純化，獲得 94 毫克產物(34.43% 產率)。

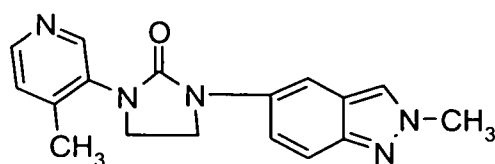
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.82-8.75 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 4.15-3.85 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)

LCMS 純度：97.94%, $m/z = 321.7$ (M+1)

HPLC：97.47%

實例 132

1-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(132A)之製備：



(132A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：100 毫克，0.564 毫莫耳)與 5-溴基-2-甲基

-2H-吡啶 (120 毫克, 0.5741 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (15 毫升)、碘化銅 (10 毫克, 0.056 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (19 毫克, 0.166 毫莫耳) 及磷酸鉀 (360 毫克, 1.698 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。藉製備型 HPLC 純化, 獲得 3.6 毫克產物 (6.228% 產率)。

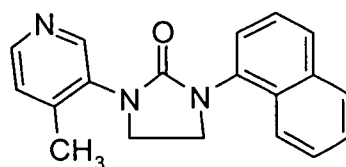
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.5-8.46 (br s, 1H), 8.43-8.32 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82-7.54 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 4.3-4.1 (m, 5H), 4.05-3.92 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

LCMS 純度: 96.38%, $m/z = 308.1$ (M+1)

HPLC: 96.18%

實例 133

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-萘-1-基-四氫咪唑-2-酮 (133A) 之製備:



(133A)

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 150 毫克, 0.8465 毫莫耳) 與 1-溴-萘 (118 毫升, 0.8465 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (18 毫克)、反式-1,2-二胺基環己烷 (36 毫克) 及磷酸鉀 (539 毫克, 2.5395 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 DCM 中), 獲得 162 毫克產物 (63.28% 產率)。

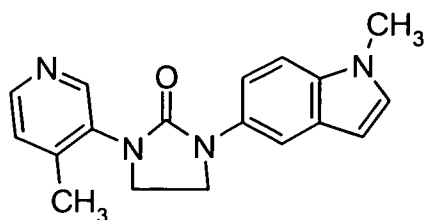
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.76-8.28 (m, 2H), 8.2-7.8 (m, 3H), 7.76-7.24 (m, 5H), 4.2-3.92 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度：98.99%, $m/z = 303.9$ (M+1)

HPLC：98.34%

實例 134

1-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (134A) 之製備：



(134A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：150 毫克，0.847 毫莫耳) 與 5-溴基-1-甲基-1H-吡啶 (215 毫升，1.016 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (15 毫克，0.084 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (0.03 毫升，0.254 毫莫耳) 及碳酸鉀 (230 毫克，1.69 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl_3 中)，接著使用 DCM 與己烷之再結晶作用，獲得 55 毫克產物 (27% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)： δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.7-7.55 (m, 2H), 7.4-7.15 (m, 2H), 7.1-7.01 (m, 1H), 6.5-6.45 (br s, 1H), 4.2-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

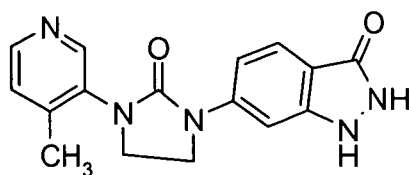
LCMS 純度：93.43%, $m/z = 307.1$ (M+1)

HPLC：87.91%

實例 135

6-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1,2-二氫-吡啶-3-

酮(135A)之製備：



(135A)

步驟1：中間物2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲酸甲酯(I-135a)之製備：

使用如實例15中之相同反應條件，使1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：295毫克，1.65毫莫耳)與4-溴基-2-氟-苯甲酸甲酯(350毫克，1.5毫莫耳)、1,4-二氧陸園(25毫升)、碘化銅(32毫克，0.165毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(70毫克，0.495毫莫耳)及磷酸鉀(875毫克，4.12毫莫耳)反應。使所形成之混合物回流18小時。反應處理係獲得350毫克2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲酸甲酯(68.7%產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.78-8.26 (m, 2H), 8.1-7.82 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48-7.12 (m, 2H), 4.3-3.8 (m, 7H), 2.32 (s, 3H)

LCMS 純度：97.47%, m/z = 330.1 (M+1)

最後步驟：6-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1,2-二氫-吡啶-3-酮(135A)之製備：

將胼水合物(10毫升)添加至2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲酸甲酯(I-135a：350毫克，1.06毫莫耳)中，並將所形成之混合物加熱至120°C，歷經18小時。反應係藉TLC (10% MeOH在 CHCl_3 中)監測。使反應混合物於

冰水與醋酸乙酯之間作分液處理。使水層濃縮，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析(10% MeOH 在 CHCl₃ 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 135 毫克產物(41.2% 產率)。

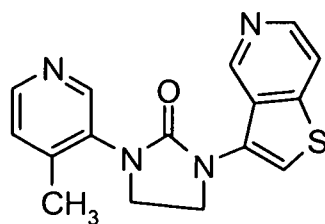
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.2-10.8 (br s, 1H), 10.7-10.4 (br s, 1H), 8.58-8.3 (m, 2H), 7.62-7.42 (m, 2H), 7.41-7.22 (m, 2H), 4.2-3.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

LCMS 純度：99.15%, m/z = 310.0 (M+1)

HPLC：97.14%

實例 136

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (136A) 之製備：



(136A)

步驟 1：中間物 1-(4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-136a) 之製備：

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：321.4 毫克，1.8142 毫莫耳) 與 3-溴基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶 (500 毫克，1.9956 毫莫耳)、1,4-二氧陸圓 (50 毫升)、碘化銅 (34.4 毫克，0.1845 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (62.3 毫克，0.5434 毫莫耳) 及磷酸鉀 (961.3 毫克，4.528 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 220 毫克 1-(4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-

基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(35.2%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.46-8.2 (dd, 2H), 7.8-7.6 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

最後步驟：1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮(136A)之製備：

將經活化之鋅(417毫克，6.380毫莫耳)添加至1-(4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-136a：220毫克，0.6380毫莫耳)在醋酸(10毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌2天。反應係藉TLC(10% MeOH在DCM中)監測。過濾反應混合物，並使濾液在減壓下濃縮。將 NH_3 水溶液添加至濃縮物中，且以DCM萃取。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(5% MeOH在DCM中)，獲得80毫克產物(40.6%產率)。

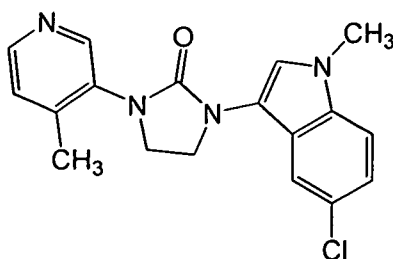
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.8-7.91 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.48-7.02 (m, 1H), 4.24-3.92 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度：98.96%, $m/z = 310.9$ (M+1)

HPLC：95.37%

實例：137

1-(5-氯基-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(137A)之製備：



(137A)

步驟1：中間物3-溴基-5-氯基-1-甲基-1H-吡啶(I-137a)之製備：

將 K_2CO_3 (1.39 克，10.08 毫莫耳) 添加至 3-溴基-5-氯基-1H-吡啶 (775 毫克，3.36 毫莫耳) 在 DMF (7.5 毫升) 中之經攪拌溶液內，並將所形成之混合物攪拌 30 分鐘。接著於 0-5°C 下，添加碘化甲烷 (572.5 毫克，4.03 毫莫耳)，且於室溫下再持續攪拌 2 小時。反應係藉 TLC (10% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。使反應混合物於冰水與 DCM 之間作分液處理。濃縮有機層，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (5% 醋酸乙酯在己烷中)，獲得 530 毫克 3-溴基-5-氯基-1-甲基-1H-吡啶 (65% 產率)。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 7.94-7.2 (m, 4H), 3.8 (s, 3H)

最後步驟：1-(5-氯基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(137A)之製備：

使用如實例 15 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：150 毫克，0.8465 毫莫耳) 與 3-溴基-5-氯基-1-甲基-1H-吡啶 (I-137a：226.2 毫克，0.9311 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (16.1 毫克，0.8465 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (30.6 毫升，0.255 毫莫耳) 及磷酸鉀 (441 毫克，2.077 毫莫耳) 反應。將所形成之混合物加熱至回流，歷經 16 小時。反應處理係獲得 170 毫克 1-(5-氯基-1-甲基-1H-吡啶-3-

基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(58.9%產率)。

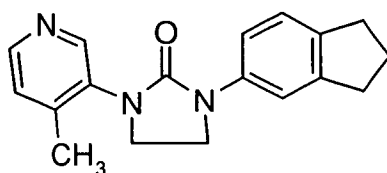
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.68-8.18 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.6-7.08 (m, 4H), 4.1-3.9 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 100%, m/z = 340.8 (M+1)

HPLC: 96.1%

實例 138

1-氫茛-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(138A)之製備:



(138A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 150 毫克, 0.847 毫莫耳)與 5-溴-氫茛(248 毫克, 1.0163 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碘化銅(0.0161 克, 0.0842 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.028 克, 0.245 毫莫耳)及磷酸鉀(538 毫克, 2.537 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在 CHCl_3 中)，獲得 45 毫克產物(20%產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.7-7.0 (m, 4H), 4.15-3.8 (m, 4H), 3.15-2.65 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.2-1.8 (m, 2H)

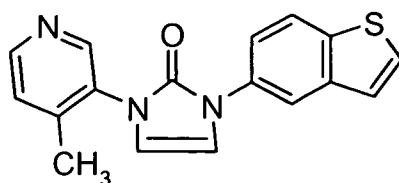
LCMS 純度: 85.44%, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 91.46%

實例 139

1-苯并[b]噻吩-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-咪唑-2-酮

(139A) 之製備：



(139A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：500 毫克，2.825 毫莫耳) 與 5-溴-苯并 [b] 噻吩 (661.86 毫克，3.12 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (20 毫升)、碘化銅 (53.81 克，0.2825 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (97.03 克，0.8475 毫莫耳) 及磷酸鉀 (1.796 克，8.475 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (1.2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 40 毫克產物 (4.61% 產率)。

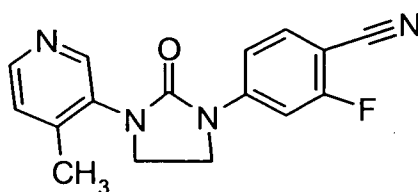
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.4-7.1 (m, 2H), 7.02-6.65 (m, 2H), 6.54-6.1 (m, 4H), 6.0-5.5 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)

LCMS 純度：95.27%, m/z = 308.0 (M+1)

HPLC：97.39%

實例 140

2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲腈 (140A) 之製備：



(140A)

標題化合物係以類似關於實例 (I-123a) 所述程序之方式製成。

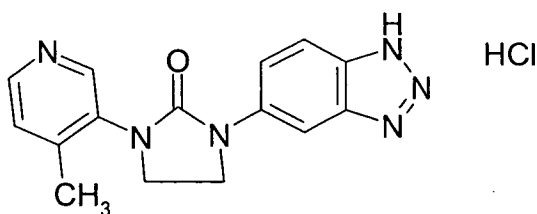
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.0-7.74 (m, 2H), 7.7-7.52 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.18-3.9 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)

LCMS 純度 : 96.96%, m/z = 297.1 (M+1)

HPLC : 97.49%

實例 141

1-(1H-苯并三唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮鹽酸鹽 (141A) 之製備 :



(141A)

步驟 1: 中間物 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并三唑-5-基]-四氫咪唑-2-酮 (I-141a) 之製備 :

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 175 毫克, 0.9875 毫莫耳) 與 5-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并三唑 (353 毫克, 1.08634 毫莫耳)、1,4-二氧陸圓 (50 毫升)、碘化銅 (80.76 毫克, 0.09875 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (33.9 毫克, 0.2962 毫莫耳) 及磷酸鉀 (524 毫克, 2.4689 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl_3 中)，獲得 350 毫克 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并三唑-5-基]-四氫咪唑-2-酮 (79% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.66-8.25 (m, 2H), 8.2-7.6 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 6.15-5.8 (d, 2H), 4.35-3.9 (m, 4H), 3.7-3.4 (m, 2H), 2.4 (s,

3H), 1.05-0.7 (m, 2H), 0.2--0.2 (m, 9H)

最後步驟：1-(1H-苯并三唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮鹽酸鹽 (I41A) 之製備：

將二氧陸園 HCl (10 毫升) 添加至 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并三唑-5-基]-四氫咪唑-2-酮 (I-141a：350 毫克，0.78125 毫莫耳) 中，並將所形成之混合物在室溫下攪拌 12 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 DCM 中) 監測。使反應混合物濃縮，且以醚洗滌。收集所形成之固體，及於減壓下乾燥，而得 230 毫克產物 (89.4% 產率)。

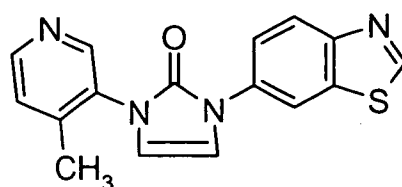
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.02 (s, 1H), 8.84-8.6 (m, 1H), 8.2-7.8 (m, 4H), 4.3-4.0 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度：84.98%, m/z = 295.1 (M+1)

HPLC：95.17%

實例 142

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-咪唑-2-酮 (I42A) 之製備：



(I42A)

步驟 1：中間物 1-苯并噻唑-6-基-3-(2,2-二甲氧基-乙基)-脲 (I-142a) 之製備：

於 0°C 下，將 TEA (185 毫升，1.3315 毫莫耳) 與三光氣 (138 毫克，0.4660 毫莫耳) 添加至苯并噻唑-6-基胺 (200 毫克，1.3315

毫莫耳)在THF (20 毫升)中之溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌3小時。接著，添加THF與TEA中之2,2-二甲氧基-乙胺(173 毫升，1.5978毫莫耳)，(185 毫升，1.3315毫莫耳)，並於室溫下再持續攪拌18小時。反應係藉TLC (50%醋酸乙酯在己烷中)監測。使反應混合物濃縮，且使濃縮物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以水、鹽水溶液洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化(100%醋酸乙酯)，獲得300毫克1-苯并噻唑-6-基-3-(2,2-二甲氧基-乙基)-脲(80.21%產率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.6-4.2 (m, 1H), 3.4-3.1 (m, 8H)

LCMS 純度：98.37%, m/z = 282.0 (M+1)

步驟2: 中間物1-苯并噻唑-6-基-1,3-二氫-咪唑-2-酮(I-142b)之製備：

將1N H₂SO₄(2 毫升)添加至1-苯并噻唑-6-基-3-(2,2-二甲氧基-乙基)-脲(I-142a: 300 毫克)中，並將所形成之混合物在0°C下攪拌30分鐘。將反應混合物加熱至50°C，歷經2小時。反應係藉TLC (10% MeOH在CHCl₃中)監測。使反應混合物冷卻至0°C，且以10% KOH溶液鹼化。收集沉澱物，以水洗滌，及在減壓下乾燥，而得170毫克1-苯并噻唑-6-基-1,3-二氫-咪唑-2-酮(73.59%產率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 10.6-10.1 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.2-7.7 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.6 (s, 1H)

LCMS 純度：93.78%, m/z = 217.9 (M+1)

HPLC : 94.03%

最後步驟：1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-咪唑-2-酮(142A)之製備：

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-苯并噻唑-6-基-1,3-二氫-咪唑-2-酮(I-142b：170 毫克，0.7834 毫莫耳)與 3-碘基-4-甲基-吡啶(172 毫克，0.7834 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碘化銅(17 毫克)、反式-1,2-二胺基環己烷(34 毫克)及磷酸鉀(499 毫克，2.3502 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析(2-3% MeOH 在 CHCl₃ 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 16 毫克產物(6.63% 產率)。

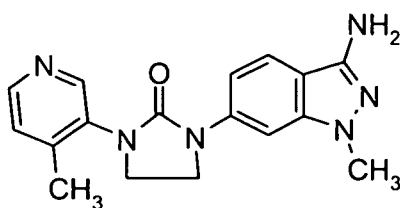
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 8.67-8.45 (d, 2H), 8.25-8.14 (d, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.55-7.32 (m, 2H), 7.18-7.05 (d, 1H), 2.34 (s, 3H)

LCMS 純度：97.90%, m/z = 308.9 (M+1)

HPLC : 97.01%

實例 143

1-(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(143A)之製備：



(143A)

將 4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲腈(I-123a：240 毫克，0.80998 毫莫耳)

耳)在2-甲氧基乙醇(20毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之混合物在170°C下攪拌12小時。反應係藉TLC(10% MeOH在CHCl₃中)監測。使反應混合物冷卻至室溫，並濃縮。將冰添加至濃縮物中，且收集所形成之沉澱物，及在減壓下乾燥，而得180毫克產物(69.2%產率)。

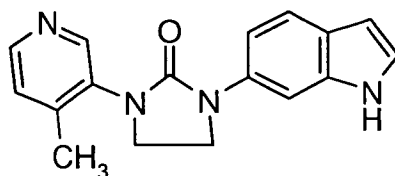
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.8-8.1 (d, 2H), 7.8-7.15 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.4-3.8 (m, 4H), 3.6 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.42%, m/z = 323.1 (M+1)

HPLC: 95.08%

實例144

1-(1H-吡啶-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(144A)之製備:



(144A)

步驟1: 中間物-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡啶-6-基]-四氫咪唑-2-酮(I-144a)之製備:

使用如實例14中之相同反應條件，使1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 130毫克，0.00073莫耳)與6-溴基-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡啶(200毫克，0.00073莫耳)、1,4-二氧陸園(20毫升)、碘化銅(13毫克，0.000073莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(26毫克，0.00021莫耳)及磷酸鉀(309毫克，0.00146莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH在

CHCl₃ 中)，獲得 94 毫克 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡啶-6-基]-四氫咪唑-2-酮 (30.12% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.95-7.7 (m, 2H), 7.68-7.4 (m, 2H), 7.36-7.12 (m, 4H), 6.7-6.5 (s, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 81.93%, m/z = 447.1 (M+1)

最後步驟: 1-(1H-吡啶-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I44A) 之製備:

將 10% NaOH 溶液 (10 毫升) 添加至 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡啶-6-基]-四氫咪唑-2-酮 (I-144a: 94 毫克) 在乙醇 (10 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物於 90°C 下加熱至回流，歷經 1 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物濃縮，並於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以水、鹽水溶液洗滌，脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 DCM 中)，獲得 29 毫克產物 (47.54% 產率)。

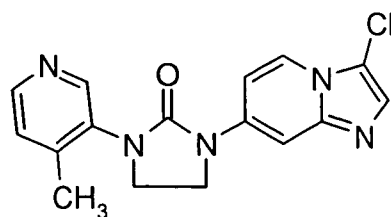
¹H NMR (CD₃ OD, 300 MHz): δ 8.7-8.2 (m, 2H), 7.9-7.0 (m, 5H), 6.4 (s, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

LCMS 純度: 75.15%, m/z = 293.0 (M+1)

HPLC: 85.90%

實例 145

1-(3-氯-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-7-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I45A) 之製備:



(145A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-14b**: 165 毫克, 0.932 毫莫耳) 與 7-溴基-3-氯-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (278 毫克, 1.21 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (6 毫升)、碘化銅 (17.71 毫克, 0.093 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (32.01 毫克, 0.279 毫莫耳) 及磷酸鉀 (493.96 毫克, 2.33 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 20 毫克產物 (6.57% 產率)。

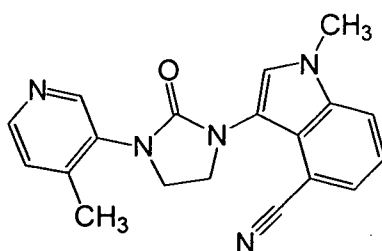
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.1-8.9 (m, 2H), 8.6-8.3 (m, 2H), 8.0-7.6 (m, 3H), 4.4-4.1 (m, 4H), 2.6 (s, 3H)

LCMS 純度: 83.31%, m/z = 328.0 (M+1)

HPLC: 89.12%

實例 146

1-甲基-3-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1H-吡啶-4-甲腈 (**146A**) 之製備:



(146A)

步驟 1: 中間物 3-溴基-1H-吡啶-4-甲腈 (**I-146a**) 之製備:

於室溫下，將 DMF 中之溴 (0.796 克，4.975 毫莫耳) 添加至 1H-吡啶-4-甲腈 (700 毫克，4.9295 毫莫耳) 在 DMF (15 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應係藉 TLC (10% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。將反應混合物倒入含有 0.5% 氦與 0.5% 偏亞硫酸氫鈉之冰水中。收集沉澱物，以冷水洗滌，並乾燥，而得 850 毫克 3-溴基-1H-吡啶-4-甲腈 (78.41% 產率)。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 12.1 (s, 1H), 8.02-7.49 (m, 3H), 7.42-7.2 (m, 1H)

步驟 2：中間物 3-溴基-1-甲基-1H-吡啶-4-甲腈 (I-146b) 之製備：

於 0°C 下，將 3-溴基-1H-吡啶-4-甲腈 (I-146a：500 毫克，2.272 毫莫耳) 逐滴添加至 NaH (0.218 克，9.0833 毫莫耳) 在無水 DMF (15 毫升) 中之經攪拌混合物內，歷經 10 分鐘期間。接著添加碘化甲烷，並將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。反應係藉 TLC (10% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。以冰水使反應混合物淬滅；收集所形成之沉澱物，且乾燥，而得 0.400 克粗產物。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.8-7.0 (m, 4H), 3.82 (s, 3H)

最後步驟：中間物 1-甲基-3-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1H-吡啶-4-甲腈 (146A) 之製備：

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：110 毫克，0.621 毫莫耳) 與 3-溴基-1-甲基-1H-吡啶-4-甲腈 (I-146b：175 毫克，0.744 毫莫耳)、1,4-二氧陸圓 (15 毫升)、碘化銅 (11 毫克，0.0573 毫莫耳)、反式-1,2-二胺

基環己烷(21 毫克, 0.1843 毫莫耳)及碳酸鉀(171 毫克, 1.239 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(3% MeOH 在 CHCl₃ 中), 獲得 49 毫克 1-甲基-3-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1H-吡啶-4-甲腈(23.90% 產率)。

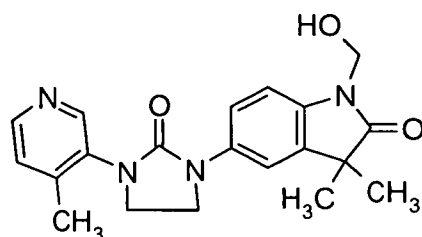
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.5-8.3 (m, 1H), 7.7-7.1 (m, 4H), 4.18-3.95 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.70%, m/z = 331.9 (M+1)

HPLC: 95.81%

實例 147

1-羥甲基-3,3-二甲基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮(147A)之製備:



(147A)

步驟 1: 中間物 3,3-二甲基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,3-二氫-吡啶-2-酮(I-147a)之製備:

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 0.123 克, 0.0007 莫耳)與 5-碘基-3,3-二甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,3-二氫-吡啶-2-酮(0.29 克, 0.0007 莫耳)、1,4-二氧陸園(20 毫升)、碘化銅(0.013 克, 0.00007 莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(0.028 克, 0.00025 莫耳)及磷酸鉀(356 毫克, 0.00168 莫耳)反應, 而得粗產物。於矽

膠上藉管柱層析純化(80%醋酸乙酯在己烷中)，獲得170毫克3,3-二甲基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,3-二氫-吡啶-2-酮(52.14%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.5-7.0 (m, 4H), 5.2 (s, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 3.6-3.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.4 (s, 6H), 1.1-0.7 (m, 2H), 0.2—0.2 (s, 9H)

LCMS 純度: 88.56%, $m/z = 467.2$ ($M+1$)

最後步驟: 1-羥甲基-3,3-二甲基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮(147A)之製備:

將二氧陸園 HCl (4 毫升) 添加至 3,3-二甲基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1,3-二氫-吡啶-2-酮 (**I-147a**: 50 毫克) 中，並將所形成之混合物在室溫下攪拌1小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。以重碳酸鹽溶液使反應混合物鹼化，且以 DCM 萃取。濃縮有機層；使濃縮物以 DCM 與己烷再結晶，及乾燥，而得 37 毫克產物 (94.87% 產率)。

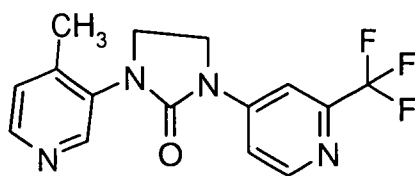
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 7.7-7.1 (m, 4H), 5.2 (s, 2H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

LCMS 純度: 79.51%, $m/z = 367.1$ ($M+1$)

HPLC: 82.25%

實例148

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-四氫咪唑-2-酮(163A)之製備:



(148A)

使用如實例 15 中之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 150 毫克, 0.847 毫莫耳) 與 4-溴基-2-三氟甲基-吡啶 (229 毫克, 1.017 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (16.13 毫克, 0.0847 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (29.09 毫克, 0.254 毫莫耳) 及磷酸鉀 (44.89 毫克, 2.117 毫莫耳) 反應。將所形成之混合物加熱至 120°C, 歷經 6 小時。反應處理係獲得 200 毫克產物 (73.52% 產率)。

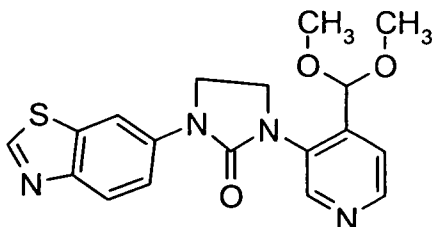
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.8-8.5 (m, 2H), 8.5-8.35 (m, 1H), 8.35-8.1 (br s, 1H), 7.8-7.6 (m, 1H), 7.5-7.25 (m, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS 純度: 98.05%, $m/z = 323.0$ (M+1)

HPLC: 98.13%

實例 149

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-二甲氧基甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (149A) 之製備:



(149A)

步驟 1: 中間物 3-溴基-4-二甲氧基甲基-吡啶 (I-149a) 之製備:

將 PTSA (834 毫克, 4.384 毫莫耳) 添加至 3-溴-吡啶-4-羧甲醛 (600 毫克, 3.2256 毫莫耳) 在甲醇 (20 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物加熱至回流, 歷經 4 小時。反應係藉 TLC (20% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。使反應混合物濃縮, 並以 NaHCO_3 溶液鹼化。使反應混合物於水與 DCM 之間作分液處理。將有機層以鹽水溶液洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及使濾液濃縮, 而得 700 毫克 3-溴基-4-二甲氧基甲基-吡啶 (93.5% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.8-8.4 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 3.4 (s, 6H)

最後步驟: 1-苯并噻唑-6-基-3-(4-二甲氧基甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I49A) 之製備:

使用如實例 14 中之相同反應條件, 使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (I-84b: 590 毫克, 2.7 毫莫耳) 與 3-溴基-4-二甲氧基甲基-吡啶 (I-149a: 690 毫克, 2.97 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (50 毫升)、碘化銅 (51.46 毫克, 0.27 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (93 毫克, 0.81 毫莫耳) 及磷酸鉀 (1.72 克, 8.1 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在 CHCl_3 中), 獲得 510 毫克產物 (51.2% 產率)。

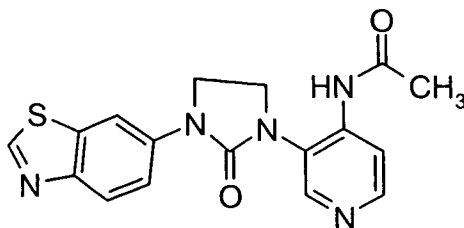
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9.28 (s, 1H), 8.8-8.5 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.18-7.82 (m, 2H), 7.68-7.42 (br s, 1H), 5.6 (s, 1H), 4.25-3.85 (m, 4H), 3.3 (s, 6H)

LCMS 純度: 98.35%, $m/z = 371.2$ (M+1)

HPLC: 96.82%

實例 150

N-[3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-乙醯胺 (150A) 之製備：



(150A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (I-84b：200 毫克，0.912 毫莫耳) 與 *N*-(3-碘-吡啶-4-基)-乙醯胺 (262 毫克，1.003 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (17.3 毫克，0.09 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (31.4 毫克，0.273 毫莫耳) 及磷酸鉀 (581 毫克，2.73 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 75 毫克產物 (23.36% 產率)。

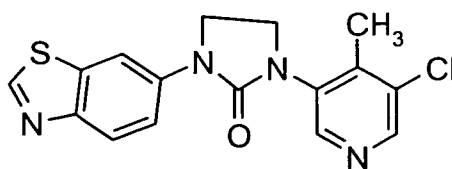
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz) : δ 9.75 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45-7.9 (m, 5H), 4.3-4.0 (m, 2H), 3.95-3.8 (m, 2H), 2.2 (s, 3H)

LCMS 純度：78.28%, *m/z* = 354.0 (M+1)

HPLC：90.16%

實例 151

1-苯并噻唑-6-基-3-(5-氯基-4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (151A) 之製備：



(151A)

使用如實例 14 中之相同反應條件，使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-84b**: 100 毫克, 0.456 毫莫耳) 與 3-溴基-5-氯基-4-甲基-吡啶 (94 毫克, 0.456 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (5 毫升)、碘化銅 (8.68 毫克, 0.0456 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (15.66 毫克, 0.1368 毫莫耳) 及磷酸鉀 (290.38 毫克, 1.368 毫莫耳) 反應，而得粗產物。藉製備型 HPLC 純化，獲得 52 毫克產物 (34.21% 產率)。

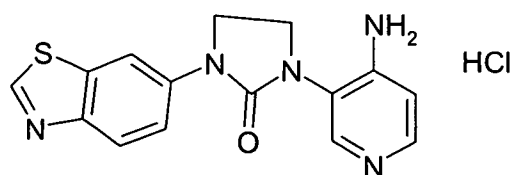
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15-7.8 (m, 2H), 4.31-4.2 (m, 2H), 4.1-3.98 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.33%, $m/z = 344.9$ ($M+1$)

HPLC: 97.28%

實例 152

1-(4-胺基-吡啶-3-基)-3-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮鹽酸鹽 (**152A**) 之製備:



(152A)

將 6N HCl (3 毫升) 添加至 N-[3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-乙醯胺 (**150A**: 70 毫克, 0.198 毫莫耳) 在乙醇 (3 毫升) 中之溶液內，並使所形成之混合物在 65°C 下回流過夜。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。使反應混合物濃縮，且將濃縮物以乙醚洗滌，及乾燥，而得 20 毫克產物 (29.02% 產率)。

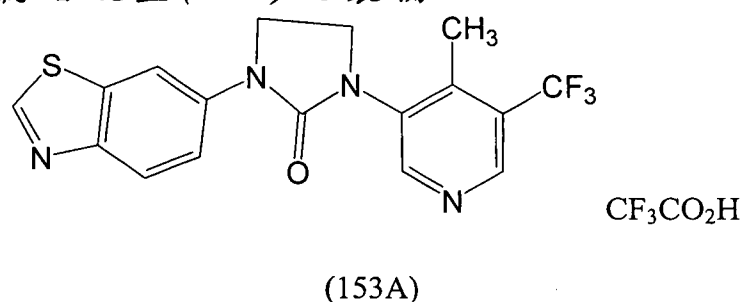
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 9.6 (s, 1H), 8.6-8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 3H), 7.1-6.9 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 2H), 4.05-3.85 (m, 2H)

LCMS 純度 : 98.71%, $m/z = 312.1$ (M+1)

HPLC : 95.01%

實例 153

1-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)四氫咪唑-2-酮, 三氟醋酸鹽 (153A) 之製備 :



起始物質 3-溴基-4-甲基-5-三氟甲基-吡啶 (SM-153a) 之製備 :

於 -78°C 下, 將丁基鋰 (1.9 毫升, 3.044 毫莫耳) 添加至 DIPA (335.7 毫克, 3.318 毫莫耳) 在 THF (6 毫升) 中之溶液內。將反應混合物在 -10°C 下攪拌 10 分鐘。接著, 於 -100°C 下添加 THF (3 毫升) 中之 3-溴基-5-三氟甲基-吡啶 (500 毫克, 2.212 毫莫耳)。將反應混合物於 -90°C 下再攪拌 15 分鐘, 然後, 於 -78°C 下, 添加 THF (2 毫升) 中之碘化甲烷 (557.0 毫克, 3.924 毫莫耳), 並攪拌 30 分鐘期間。反應係藉 TLC (5% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。以 NaHCO_3 水溶液使反應混合物淬滅, 且以醋酸乙酯 (100 毫升) 萃取。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% 醋酸乙酯在己烷中), 獲得 95 毫克產物 (17.92% 產率)。LCMS: $m/z = 239.8$ (M+1)

最後步驟: 1-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-

基)四氫咪唑-2-酮, 三氟醋酸鹽(153A)之製備:

使用如實例 14 中所述之相同反應條件, 使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮(I-84b: 80 毫克, 0.365 毫莫耳)與 3-溴基-4-甲基-5-三氟甲基-吡啶(SM-153a: 90 毫克, 0.365 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(6.95 毫克, 0.0365 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(12.5 毫克, 0.1095 毫莫耳)及磷酸鉀(232.4 毫克, 1.095 毫莫耳)反應, 而得粗產物。藉製備型 HPLC 純化, 獲得 5 毫克產物(3.6% 產率)。

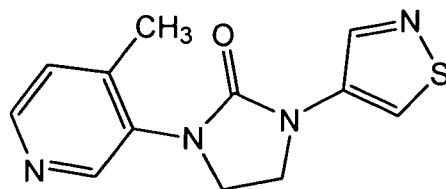
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.05-8.65 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.25-8.05 (m, 1H), 7.78-7.58 (m, 1H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.12-3.91 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)

LCMS 純度: 100%, $m/z = 378.9$ ($M+1$)

HPLC: 93.5%

實例 154

1-(異噻唑-4-基)-3-(4-甲基吡啶-3-基)四氫咪唑-2-酮(154A)之製備:



(154A)

使用如實例 14 中所述之相同反應條件, 使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 150 毫克, 0.847 毫莫耳)與 4-溴-異噻唑(166 毫克, 1.016 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(15 毫升)、碘化銅(16.09 毫克, 0.0847 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29

毫克，0.254 毫莫耳)及磷酸鉀(540 毫克，2.541 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 120 毫克產物(54.54% 產率)。

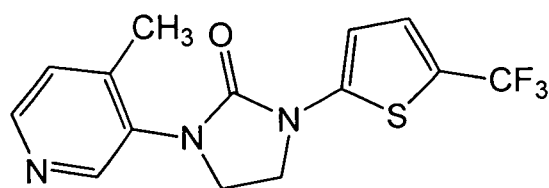
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.65-8.25 (m, 3H), 7.4-7.1 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.95%, m/z = 261.0 (M+1)

HPLC: 96.08%

實例 155

1-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)-四氫咪唑-2-酮 (155A) 之製備:



(155A)

使用如實例 14 中所述之相同反應條件，使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b: 100 毫克，0.5643 毫莫耳) 與 2-溴基-5-三氟甲基-噻吩 (136.9 毫克，0.5925 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (10.75 毫克，0.0564 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (20.4 毫升，0.1693 毫莫耳) 及磷酸鉀 (360 毫克，1.693 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 120 毫克產物 (65% 產率)。

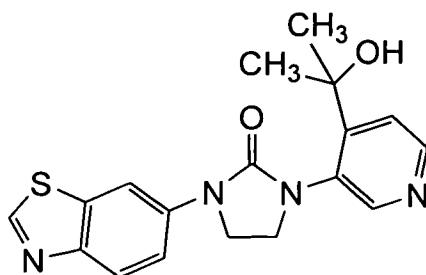
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.66-8.3 (m, 2H), 7.65-7.23 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.24-3.90 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

LCMS 純度: 96.35%, m/z = 327.9 (M+1)

HPLC : 95.04%

實例156

1-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(4-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基)四氫咪唑-2-酮
(156A) 之製備：



(156A)

起始物質 2-(3-溴-吡啶-4-基)-丙-2-醇 (SM-156a) 之製備：

於 -78°C 下，將丁基鋰 (10.28 毫升，16.455 毫莫耳) 添加至 DIPA (2.66 毫升，18.98 毫莫耳) 在 THF (25 毫升) 中之溶液內。將反應混合物在 -10°C 下攪拌 10 分鐘，接著，於 -100°C 下，添加 THF (10 毫升) 中之 3-溴-吡啶 (500 毫克，2.212 毫莫耳)。將反應混合物於 -90°C 下再攪拌 15 分鐘，然後，於 -78°C 下，添加 THF (10 毫升) 中之丙酮 (1.675 毫升，22.78 毫莫耳)，並攪拌 1 小時期間。反應係藉 TLC (5% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。以 NaHCO₃ 水溶液使反應混合物淬滅，且以醋酸乙酯萃取。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (15% 醋酸乙酯在己烷中)，獲得 200 毫克 2-(3-溴-吡啶-4-基)-丙-2-醇 (11% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 1.7 (s, 6H) LCMS 純度 : 89.57%, m/z = 215.9 (M+1)

最後步驟：1-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(4-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基)四

氫咪唑-2-酮(156A)之製備：

使用如實例 14 中所述之相同反應條件，使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮(I-84b：125 毫克，0.57 毫莫耳)與 2-(3-溴-吡啶-4-基)-丙-2-醇(SM-156a：122.7 毫克，0.57 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5 毫升)、碘化銅(10.85 毫克，0.057 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(19.57 毫克，0.171 毫莫耳)及磷酸鉀(362.9 毫克，1.71 毫莫耳)反應，而得粗產物。藉製備型 HPLC 純化，獲得 38 毫克產物(19% 產率)。

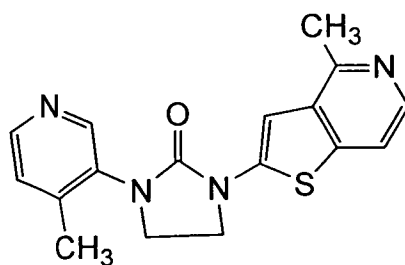
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.7-3.6 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 6H)

LCMS 純度：97.84%, $m/z = 354.9$ (M+1)

HPLC：95.61%

實例 157

1-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(4-甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)四氫咪唑-2-酮(157A)之製備：



(157A)

將肆(三苯膦)鉀(33 毫克，0.0288 毫莫耳)添加至以氫預先滌氣(30 分鐘)之碳酸鉀(120 毫克，0.8649 毫莫耳)中，將反應混合物以氫滌氣 15 分鐘，接著添加 1-(4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶

-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (98A: 100 毫克, 0.2883 毫莫耳) 與 甲基二羥基硼烷 (21 毫克, 0.3459 毫莫耳)。
將反應混合物加熱至回流, 歷經 6 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物濃縮, 以獲得粗產物。
於矽膠上藉管柱層析 (3-4% MeOH 在 CHCl₃ 中), 接著藉製備型 HPLC 純化, 獲得 10 毫克產物 (16.39% 產率)。

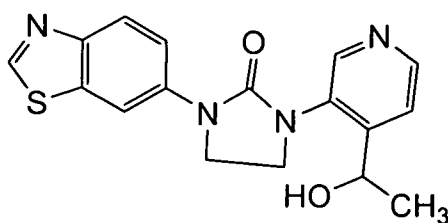
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.7-8.35 (m, 2H), 8.35-8.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.4-3.9 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

LCMS 純度: 96.01%, m/z = 324.9 (M+1)

HPLC: 96.32%

實例 158

1-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(4-(1-羥乙基)吡啶-3-基)四氫咪唑-2-酮 (158A) 之製備:



(158A)

使用如實例 14 中所述之相同反應條件, 使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (I-84b: 150 毫克, 0.6849 毫莫耳) 與 1-(3-溴-吡啶-4-基)-乙醇 (137.6 毫克, 0.6849 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (5 毫升)、碘化銅 (13.04 毫克, 0.06849 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (23.52 毫克, 0.205 毫莫耳) 及磷酸鉀 (435.1 毫克, 2.05 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中), 接著藉製備型 HPLC 純化, 獲得 9 毫克產物 (3.9%

產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.65-8.54 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.70-7.62 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 3H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (br s, 1H), 1.60-1.45 (d, 3H)

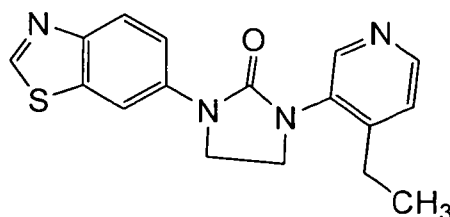
LCMS 純度 : 98.20%, $m/z = 340.9$ (M+1)

HPLC : 91.15%

實例159

1-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(4-乙基吡啶-3-基)四氫咪唑-2-酮(159A)

之製備：



(159A)

使用如實例14中所述之相同反應條件，使1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮(I-84b: 600毫克, 2.739毫莫耳)與3-溴基-4-乙基-吡啶(512毫克, 2.739毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10毫升)、碘化銅(52毫克, 0.2739毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(94.08毫克, 0.82毫莫耳)及磷酸鉀(1.74毫克, 8.2毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析(2% MeOH在 CHCl_3 中)，接著藉製備型HPLC純化，獲得30毫克產物(3.75%產率)。

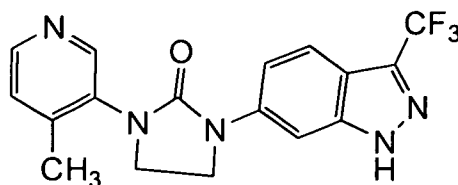
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.60-8.35 (m, 3H), 8.15-7.95 (m, 1H), 7.95-7.70 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.85-2.65 (q, 2H), 1.4-1.2 (t, 3H)

LCMS 純度 : 99.77%, $m/z = 325.1$ (M+1)

HPLC : 95.03%

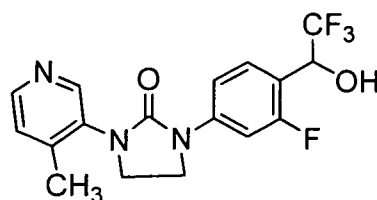
實例160

1-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-6-基)四氫咪唑-2-酮(160A)之製備：



(160A)

步驟1：中間物1-[3-氟基-4-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-160a)之製備：



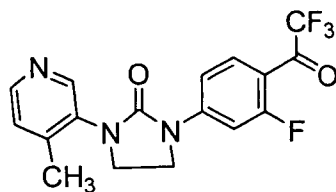
(I-160a)

於氮大氣下，將三甲基-三氟甲基-矽烷在THF中之0.5M溶液(6.68毫升，3.344毫莫耳)與 K_2CO_3 (250毫克，10.82毫莫耳)添加至無水DMF(5毫升)中之2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛(I-121a: 400毫克，1.337毫莫耳)內。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。反應係藉薄層層析法(5% MeOH在 $CHCl_3$ 中)監測。以鹽水溶液使反應混合物淬滅，並使THF層濃縮。以氯仿萃取水層。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮，以獲得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2.5% MeOH在 $CHCl_3$ 中)，接著為己烷洗滌，獲得325毫克產物(65.92%產率)。

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.56-8.00 (m, 2H), 7.75-7.45 (m, 2H),

7.36-7.08 (m, 2H), 5.38 (q, 1H), 4.55-4.24 (br s, 1H), 4.20-3.76 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

步驟2：中間物1-[3-氟基-4-(2,2,2-三氟-乙醯基)-苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-160b)之製備：



(I-160b)

於氮大氣下，將 MnO_2 (536 毫克，6.165 毫莫耳) 添加至 DCM (20 毫升) 中之 1-[3-氟基-4-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-160a: 325 毫克，0.880 毫莫耳) 內。將所形成之懸浮液在 50°C 下攪拌過夜。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 DCM 中) 監測。使反應混合物冷卻至室溫，並經過矽藻土墊過濾。將濾液以 CHCl_3 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。將濃縮物以己烷洗滌，並乾燥，而得 240 毫克產物 (74.53% 產率)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.86-7.50 (m, 2H), 7.46-7.25 (m, 1H), 4.40-3.75 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)。

最後步驟：1-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(3-(三氟甲基)-1H-呋唑-6-基)四氫咪唑-2-酮(160A)之製備：

將醋酸 (0.1 毫升，1.36 毫莫耳) 與 THF 中之 1M 胍 (4 毫升，2.72 毫莫耳) 添加至無水 THF (2 毫升) 中之 1-[3-氟基-4-(2,2,2-三氟-乙醯基)-苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-160b: 100 毫克，0.272 毫莫耳) 內。將所形成之混合物在 150°C 下攪拌

過夜。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。使反應混合物於水與氯仿之間作分液處理。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析 (4% MeOH 在 CHCl_3 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 23 毫克產物 (23.46% 產率)。

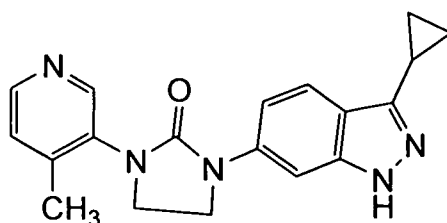
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.57-8.48 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.34-4.12 (m, 2H), 4.12-3.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。

LCMS 純度：96.14%, $m/z = 362.0$ ($M+1$)

HPLC：94.33%

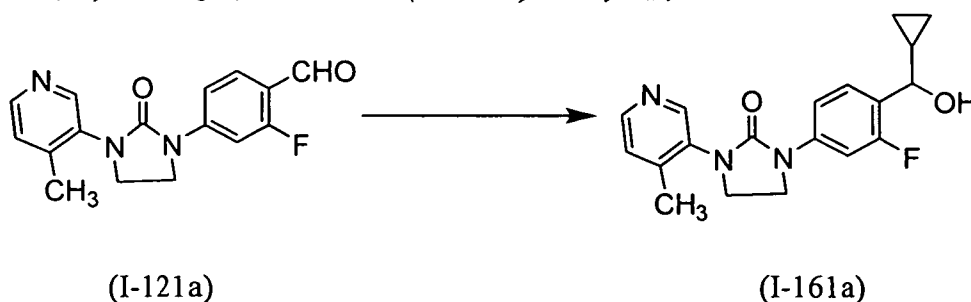
實例 161

1-(3-環丙基-1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基吡啶-3-基)四氫咪唑-2-酮 (161A) 之製備：



(161A)

步驟 1：中間物 1-[4-(環丙基-羥基-甲基)-3-氟苯基]-3-(4-甲基吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-161a) 之製備：



(I-121a)

(I-161a)

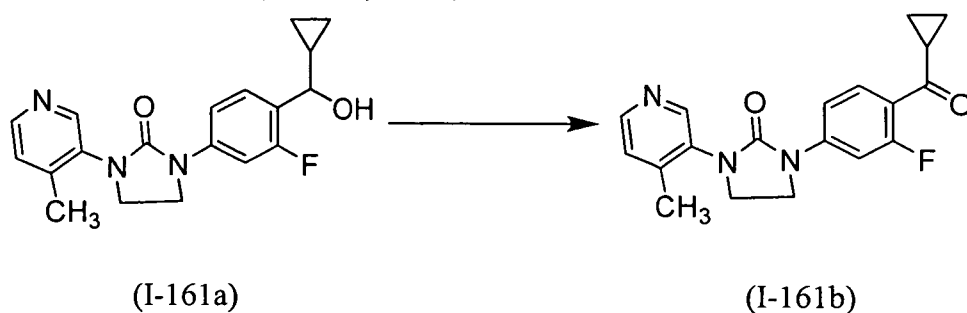
於 0°C 及氮大氣下，將環丙基溴化鎂在 THF 中之 0.5M 溶液 (2.4 毫升，1.170 毫莫耳) 逐滴添加至無水 THF (10 毫升) 中之 2-

氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛 (I-121a: 175 毫克, 0.585 毫莫耳) 內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。以 NH₄Cl 水溶液使反應混合物淬滅, 並使 THF 層濃縮。將水層以醋酸乙酯萃取。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及濃縮, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (3% MeOH 在 CHCl₃ 中), 接著為己烷洗滌, 獲得 200 毫克產物 (99.41% 產率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.72-8.28 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 4.48-4.20 (m, 1H), 4.18-3.82 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.2-1.0 (m, 1H), 0.7-0.1 (m, 4H)

LCMS 純度: 97.58%, m/z = 342.3 (M+1)

步驟 2: 中間物 1-(4-環丙烷羧基-3-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-161b) 之製備:



於氮大氣下, 將 MnO₂ (357 毫克, 41.055 毫莫耳) 添加至 DCM (20 毫升) 中之 1-[4-(環丙基-羥基-甲基)-3-氟苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-161a: 200 毫克, 8.586 毫莫耳) 內, 並以類似前文關於實例 160 (步驟 2) 已描述之方式處理, 而得 175 毫克產物 (60.13% 產率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.22-3.82 (m, 4H),

2.80-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18-0.93 (m, 4H)

LCMS 純度：98.34%, $m/z = 339.7$ (M+1)

最後步驟：1-(3-環丙基-1H-咪唑-6-基)-3-(4-甲基吡啶-3-基)四氫咪唑-2-酮(161A)之製備：

將胼水合物溶液(10毫升)中之1-(4-環丙烷羰基-3-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-161b: 175毫克, 0.516毫莫耳)採用於反應燒瓶中。使燒瓶於120°C下回流過夜。反應係藉TLC(5% MeOH在CHCl₃中)監測。使反應混合物冷卻至室溫, 並於冰水與氯仿之間作分液處理。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥, 及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化(4% MeOH在CHCl₃中), 接著為己烷與醚洗滌, 獲得55毫克產物(31.97%產率)。

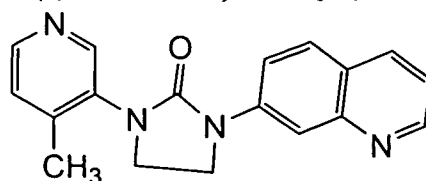
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 12.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.28 (m, 4H), 4.28-3.80 (m, 4H), 2.6-2.1 (m, 4H), 1.04-0.80 (m, 4H)

LCMS 純度：100.00%, $m/z = 333.8$ (M+1)

HPLC：94.27%

實例162

1-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(喹啉-7-基)四氫咪唑-2-酮(162A)之製備：



(162A)

使用如實例14中所述之相同反應條件, 使1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 116毫克, 0.6554毫莫耳)與7-溴-

喹啉(150 毫克, 0.72098 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(50 毫升)、碘化銅(12.4 毫克, 0.06554 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(22.5 毫克, 0.19638 毫莫耳)及磷酸鉀(347.3 克, 1.6365 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 CHCl_3 中), 獲得 130 毫克產物(65.3% 產率)。

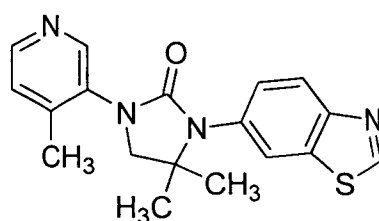
^1H NMR (DMSO-D_6 , 300 MHz): δ 8.95-8.76 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.48-8.22 (m, 3H), 8.06-7.82 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 2H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

LCMS 純度: 99.57%, $m/z = 305.0$ (M+1)

HPLC: 93.16%

實例 163

3-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(163A)之製備:



(163A)

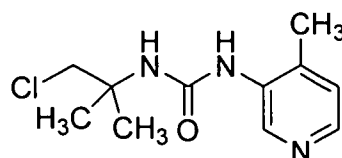
起始物質 1-氯基-2-異氰酸基-2-甲基-丙烷之製備:

於 0°C 下, 將 SOCl_2 (5.22 克, 44.23 毫莫耳) 逐滴添加至 3-氯基-2,2-二甲基-丙酸(5 克, 36.76 毫莫耳)在 DCM (50 毫升)中之經攪拌溶液內, 歷經 5 分鐘期間。接著添加 DMF (0.1 毫升), 並將所形成之混合物加熱至 60°C , 歷經 3 小時。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。使反應混合物濃縮, 且將粗產物(6 克)使用於下一步驟, 無需進一步純化。

將疊氮化鈉(4.64 克，71.38 毫莫耳)添加至氯化 3-氯基-2,2-二甲基-丙醯(6 克，35.71 毫莫耳)在 1,4-二氧陸園(15 毫升)與水(15 毫升)中之溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應係藉 TLC (5% 醋酸乙酯在己烷中)監測。以乙醚萃取反應混合物，並使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，而得 3.5 克產物(61.40% 產率)。

將甲苯(35 毫升)中之 1-氯基-2-異氰酸基-2-甲基-丙烷(3.5 克，20 毫莫耳)採用於反應燒瓶中，並將燒瓶加熱至 85°C ，歷經 1.30 小時。反應係藉 TLC (5% 醋酸乙酯在己烷中)監測。將粗產物(3 克)使用於下一步驟，無需進一步純化。

中間物 1-(2-氯基-1,1-二甲基-乙基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-脲(I-163a)之製備：



(I-163a)

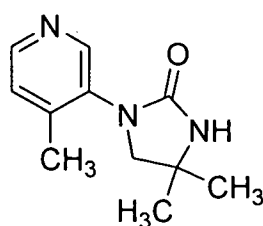
將 4-甲基-吡啶-3-基胺(1.98 克，18.33 毫莫耳)添加至 1-氯基-2-異氰酸基-2-甲基-丙烷(3 克，20.40 毫莫耳)在甲苯(30 毫升)中之溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 3 天。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl_3 中)監測。將反應混合物過濾，並使殘留物乾燥，獲得 4.3 克產物(87.75% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

LCMS 純度：76.36%, $m/z = 242.0$ (M+1)

中間物 4,4-二甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-163b)

之製備：



(I-163b)

於氬大氣及 0°C 下，將無水 THF (5 毫升) 中之 1-(2-氯基-1,1-二甲基-乙基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-脲 (I-163a: 1 克, 4.149 毫莫耳) 逐滴添加至 NaH (298 毫克, 6.208 毫莫耳) 在無水 THF (10 毫升) 中之經攪拌混合物內，歷經 10 分鐘期間。將所形成之反應混合物攪拌 2 小時。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮，而得 800 毫克產物 (94.33% 產率)。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.3 (s, 6H)

LCMS 純度: 100%, m/z = 205.7 (M+1)

最後步驟: 3-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (163A) 之製備:

使用如實例 14 中所述之相同反應條件，使 4,4-二甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-163b: 150 毫克, 0.731 毫莫耳) 與 6-碘-苯并噻唑 (248 毫克, 0.950 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (13 毫克, 0.0682 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (31 毫克, 0.218 毫莫耳) 及磷酸鉀 (387 毫克, 1.825 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在

CHCl₃ 中)，獲得 30 毫克產物 (12.14% 產率)。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.0-8.2 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.5 (s, 6H)

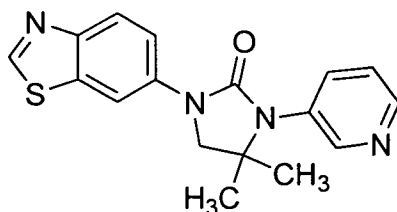
LCMS 純度：94.09%, m/z = 339.1 (M+1)

HPLC：89.11%

實例 164

1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (164A)

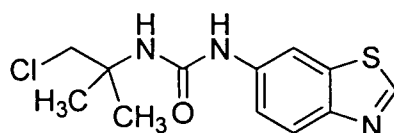
之製備：



(164A)

中間物 1-苯并噻唑-6-基-3-(2-氯基-1,1-二甲基-乙基)-脲 (I-164a)

之製備：



(I-164a)

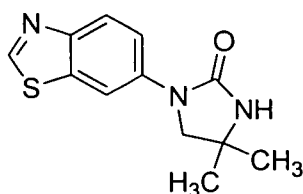
將苯并噻唑-6-基胺 (1.8 克，12.00 毫莫耳) 分次添加至 1-氯基-2-異氰酸基-2-甲基-丙烷 (2 克，13.60 毫莫耳) 在甲苯 (20 毫升) 中之溶液內，歷經 5 分鐘期間。將所形成之混合物於室溫下攪拌 2 ½ 天。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物濃縮，並以醋酸乙酯萃取。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在

CHCl₃ 中)，獲得 630 毫克產物 (16.57% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.20-7.15 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS 純度: 98.84%, m/z = 283.9 (M+1)

中間物 1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-四氫咪唑-2-酮 (I-64b) 之製備:



(I-64b)

於氬大氣及 0°C 下，將無水 THF (5 毫升) 中之 1-苯并噻唑-6-基-3-(2-氯基-1,1-二甲基-乙基)-脲 (I-164a: 620 毫克, 2.18 毫莫耳) 逐滴添加至 NaH (78 毫克, 3.25 毫莫耳) 在無水 THF (5 毫升) 中之經攪拌混合物內，歷經 10 分鐘期間。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌 45 分鐘。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物於經冷卻水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮，而得 410 毫克產物 (77.35% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.69-7.58 (dd, 1H), 5.0 (br s, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS 純度: 99.16%, m/z = 247.8 (M+1)

最後步驟: 1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (I-64A) 之製備:

使用如實例 14 中所述之相同反應條件，使 1-苯并噻唑-6-

基-4,4-二甲基-四氫咪唑-2-酮(I-164b: 100 毫克, 0.4048 毫莫耳) 與 3-溴-吡啶(83 毫克, 0.525 毫莫耳)、1,4-二氧陸圓(10 毫升)、碘化銅(7 毫克, 0.036 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(17 毫克, 0.119 毫莫耳)及磷酸鉀(214 毫克, 1.009 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在 CHCl₃ 中), 獲得 15 毫克產物(11.45% 產率)。

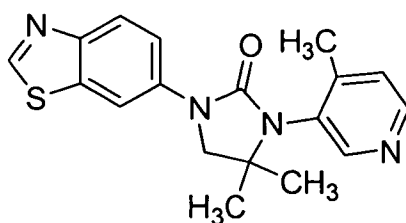
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.7-8.5 (br s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.77-7.60 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS 純度: 100%, m/z = 325.1 (M+1)

HPLC: 95.40%

實例 165

1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(165A)之製備:



(165A)

使用如實例 14 中所述之相同反應條件, 使 1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-四氫咪唑-2-酮(I-164b: 100 毫克, 0.4048 毫莫耳) 與 3-碘基-4-甲基-吡啶(115 毫克, 0.525 毫莫耳)、1,4-二氧陸圓(10 毫升)、碘化銅(7 毫克, 0.0368 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(18 毫克, 0.1197 毫莫耳)及磷酸鉀(214 毫克, 1.0094 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1%

MeOH 在 CHCl_3 中)，獲得 6 毫克產物 (4.8% 產率)。

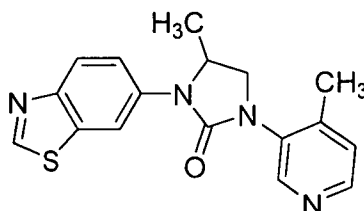
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 3.8 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)

LCMS 純度: 94.22%, $m/z = 339.1$ ($M+1$)

HPLC: 86.98%

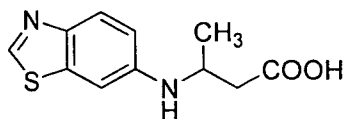
實例 166

3-苯并噻唑-6-基-4-甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮
(166A) 之製備:



(166A)

中間物 3-(苯并噻唑-6-基氨基)-丁酸 (I-166a) 之製備:



(I-166a)

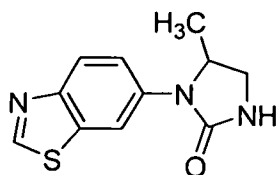
使 3-氨基-丁酸乙酯 (2 克, 15.27 毫莫耳)、6-碘-苯并噻唑 (3.98 克, 15.27 毫莫耳) 及碳酸鉀 (5.27 克, 38.18 毫莫耳) 溶於 DMF (50 毫升) 中，並將反應混合物以氬滌氣 10 分鐘。接著添加碘化銅 (290 毫克, 1.527 毫莫耳)，且將所形成之混合物加熱至 110 °C 過夜。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測，其顯示有起始物質存在。將反應混合物再加熱至 120 °C，歷經 24 小時。濃縮反應混合物，並使用醋酸調整 pH 至 5。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在

CHCl₃ 中)，獲得 800 毫克產物 (22.22% 產率)。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.20 (d, 3H)

LCMS 純度: 61.65%, m/z = 237.0 (M+1)

中間物 1-苯并噻唑-6-基-5-甲基-四氫咪唑-2-酮(I-166b) 之製備:



(I-166b)

將三乙胺 (1.129 克, 11.18 毫莫耳) 添加至 3-(苯并噻唑-6-基胺基)-丁酸 (I-166a: 800 毫克, 3.39 毫莫耳) 在甲苯 (30 毫升) 中之混合物內, 並將反應混合物以氫滌氣 10 分鐘。接著添加 DPPA (2.796 克, 10.17 毫莫耳), 且將所形成之混合物加熱至 100°C 過夜。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測, 其顯示有起始物質存在。將反應混合物加熱至 120°C, 歷經接著 24 小時。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中), 獲得 600 毫克產物 (75.95% 產率)。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.6-4.5 (m, 1H), 3.6 (t, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

LCMS 純度: 81.90%, m/z = 234.0 (M+1)

最後步驟: 3-苯并噻唑-6-基-4-甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(166A) 之製備:

使用如實例 14 中所述之相同反應條件, 使 1-苯并噻唑-6-

基-5-甲基-四氫咪唑-2-酮(I-166b: 150 毫克, 0.644 毫莫耳)與3-碘基-4-甲基-吡啶(140.99 毫克, 0.644 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碘化銅(12.27 毫克, 0.0644 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(27.43 毫克, 0.193 毫莫耳)及磷酸鉀(341 毫克, 1.61 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1.5% MeOH 在 DCM 中), 獲得 50 毫克產物(24.15% 產率)。

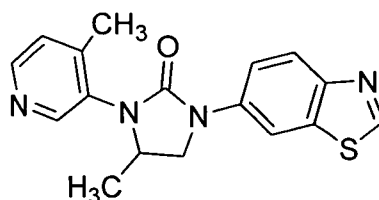
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (d, 3H)

LCMS 純度: 95.66%, $m/z = 325.0$ (M+1)

HPLC: 96.32%

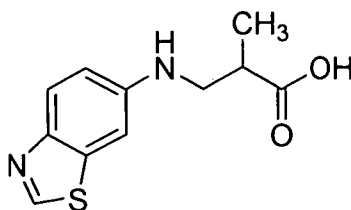
實例167

1-苯并噻唑-6-基-4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(167A)之製備:



(167A)

步驟1: 中間物3-(苯并噻唑-6-基胺基)-2-甲基-丙酸(I-167a)之合成:



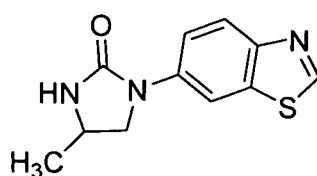
(I-167a)

於氮大氣下，將2-甲基-丙烯酸(0.63克，0.00732莫耳)與苯-1,4-二醇(0.029克，0.000266莫耳)添加至苯并噻唑-6-基胺(1克，0.00665莫耳)在甲苯(6毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之反應物質在70°C下加熱72小時，並於100°C下另外48小時。反應係藉TLC(5%甲醇在氯仿中)監測。使反應混合物冷卻至室溫，且於水與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以鹽水溶液洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(0.75%甲醇在氯仿中)，獲得0.43克產物(26.87%產率)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 12.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.20-6.05 (bs, 1H), 3.45-3.3 (m, 1H), 3.15-3.0 (m, 1H), 2.7 (q, 1H), 1.15 (d, 3H)

LCMS: 100%, m/z = 237.3 (M+1)

步驟2: 中間物1-苯并噻唑-6-基-4-甲基-四氫咪唑-2-酮(I-167b)之合成:



(I-167b)

使3-(苯并噻唑-6-基胺基)-2-甲基-丙酸(I-167a: 500毫克，2.118毫莫耳)與三乙胺(1毫升，6.989毫莫耳)、DPPA(1.75克，6.35毫莫耳)及甲苯(10毫升)在120°C下，於密封管中一起回流，而得粗產物。反應係藉TLC(5%甲醇在氯仿中)監測。於矽膠上藉管柱層析純化(2%甲醇在氯仿中)，獲得350毫克

產物 (71.42% 產率)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO) : δ 9.25 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.9-7.8 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

LCMS : 100%, m/z = 233.8 (M+H)

最後步驟：1-苯并噻唑-6-基-4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(167A)之合成：

使用如實例1步驟-3中所述之相同反應條件及處理，使1-苯并噻唑-6-基-4-甲基-四氫咪唑-2-酮(**I-167b**：150毫克，0.643毫莫耳)與3-碘基-4-甲基-吡啶(155毫克，0.708毫莫耳)、碘化銅(12.21毫克，0.0643毫莫耳)、N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺(27.39毫克，0.192毫莫耳)、磷酸鉀(341.5毫克，1.607毫莫耳)及1,4-二氧陸園(5毫升)於120°C下一起回流12小時，而得粗產物。反應係藉TLC(10% MeOH在氯仿中)監測。於矽膠上藉管柱層析(3% 甲醇在氯仿中)，接著藉製備型HPLC純化，獲得34毫克產物(16.66%產率)。

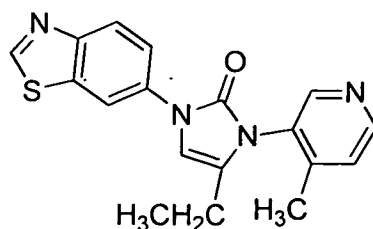
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.9 (s, 1H), 8.5-8.4 (bs, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H) 7.26 (s, 1H), 4.45-4.2 (m, 2H), 3.75 (t, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)。

LCMS : 98.01%, m/z = 325 (M+1)

HPLC : 96.28%

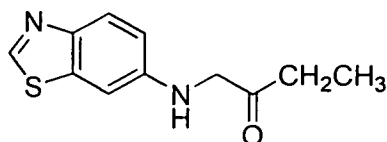
實例168

1-苯并噻唑-6-基-4-乙基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-咪唑-2-酮(168A)之製備：



(168A)

步驟1：中間物1-(苯并噻唑-6-基胺基)-丁-2-酮(I-168a)之合成：



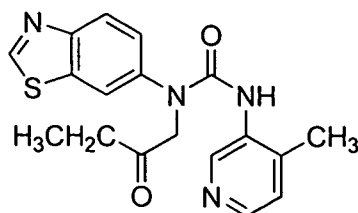
(I-168a)

於氮大氣下，將醋酸鈉(300毫克，3.66毫莫耳)與1-溴-丁-2-酮(0.373毫升，3.66毫莫耳)添加至苯并噻唑-6-基胺(500毫克，3.328毫莫耳)在甲醇(10毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之反應物質於室溫下攪拌24小時。反應係藉TLC(20%醋酸乙酯在己烷中)監測。將反應混合物過濾，並使所收集之固體在減壓下乾燥，而得250毫克產物(32%產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ : 8.9 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.3 (t, 1H), 4.1 (d, 2H), 2.5 (q, 2H), 1.0 (t, 3H)

LCMS : 50.40%, m/z = 221.0 (M+1)。

步驟-2：中間物1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1-(2-酮基-丁基)-脲(I-168b)之合成：



(I-168b)

使(4-甲基-吡啶-3-基)-胺甲酸苯酯(165毫克, 0.727毫莫耳)與甲苯(10毫升)中之1-(苯并噻唑-6-基胺基)-丁-2-酮(I-168a: 160毫克, 0.727毫莫耳)於120°C及氮大氣下回流48小時。反應係藉TLC(5% MeOH在氯仿中)監測。在減壓下濃縮反應混合物, 並於水與氯仿之間作分液處理。將有機層以鹽水溶液洗滌, 以Na₂SO₄脫水乾燥, 及濃縮, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% 甲醇在氯仿中), 獲得185毫克產物(71.98%產率)。

LCMS: 99.81%, m/z = 355.2 (M+1)

最後步驟: 1-苯并噻唑-6-基-4-乙基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-咪唑-2-酮(168A)之合成:

使甲苯(15毫升)中之1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1-(2-酮基-丁基)-脲(I-168b: 185毫克, 0.522毫莫耳)於120°C下回流20小時。反應係藉TLC(5% MeOH在氯仿中)監測。使反應混合物在減壓下濃縮, 並使粗製殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(2.5% 甲醇在氯仿中), 而得50毫克產物(28.57%產率)。

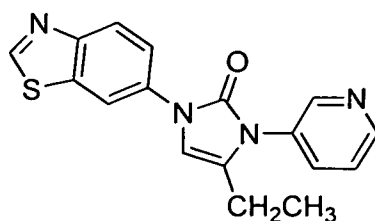
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.0 (s, 1H), 8.58-8.45 (m, 3H), 8.2 (d, 1H) 7.75 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 2.4-2.1 (m, 5H), 1.1 (t, 3H)。

LCMS: 100%, m/z = 337 (M+1)

HPLC: 98.76%

實例169

1-苯并噻唑-6-基-4-乙基-3-吡啶-3-基-1,3-二氫-咪唑-2-酮(169A)之製備:



(169A)

於氮氣下，將三乙胺(0.2毫升，1.219毫莫耳)與DPPA(0.3毫升，1.219毫莫耳)添加至菸鹼酸(150毫克，1.219毫莫耳)在甲苯(12毫升)中之溶液內，並於室溫下攪拌1.5小時。使反應混合物在70°C下回流1.5小時。反應係藉TLC(5% MeOH在DCM中)監測。接著，在室溫下，添加1-(苯并噻唑-6-基胺基)-丁-2-酮(I-168a：241毫克，1.097毫莫耳)。將所形成之反應物質在100°C下加熱過夜。使反應混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，且使粗製殘留物於水與DCM之間作分液處理。將有機層以水、鹽水溶液洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析(1.5% 甲醇在氯仿中)，接著藉製備型HPLC純化，獲得5毫克產物(1.5%產率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 9.0 (s, 1H), 8.7-8.6 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.85-7.68 (m, 2H), 7.5-7.44 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.46-2.35 (q, 2H), 1.15 (t, 3H)。

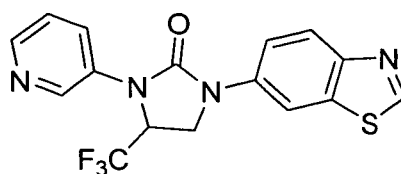
LCMS : 90.98%, m/z = 323.1 (M+1)

HPLC : 94.09%

實例170

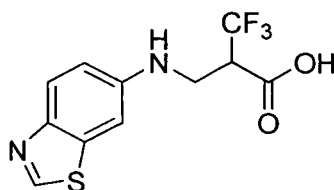
1-苯并噻唑-6-基-3-吡啶-3-基-4-三氟甲基-四氫咪唑-2-酮(170A)

之製備：



(170A)

步驟-1：中間物2-(苯并噻唑-6-基氨基甲基)-3,3,3-三氟-丙酸 (I-170a) 之合成：



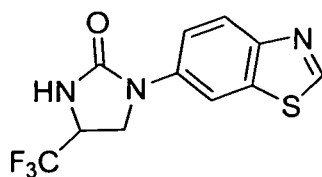
(I-170a)

使苯并噻唑-6-基胺(1克，6.66毫莫耳)與2-三氟甲基-丙烯酸(1.39克，9.99毫莫耳)、苯-1,4-二醇(51.3毫克，0.46毫莫耳)及甲苯(10毫升)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(30%醋酸乙酯在己烷中)，獲得380毫克產物(19.67%產率)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 13.8-13.0 (bs, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.95-6.85 (dd, 1H), 3.75-3.50 (m, 3H)

LCMS : 100%, m/z = 291.1 (M+1)

步驟-2：中間物1-苯并噻唑-6-基-4-三氟甲基-四氫咪唑-2-酮 (I-170b) 之合成：



(I-170b)

使2-(苯并噻唑-6-基氨基甲基)-3,3,3-三氟-丙酸 (I-170a: 380毫

克，1.3 毫莫耳)與三乙胺(433.29 毫克，4.29 毫莫耳)、DPPA(1.08 克，3.9 毫莫耳)及甲苯(8 毫升)於 110°C 下一起回流 72 小時，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1.5% 甲醇在氯仿中)，獲得 40 毫克產物(10.72% 產率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 5.68-5.58 (bs, 1H), 4.42-4.22 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H)

最後步驟：1-苯并噻唑-6-基-3-吡啶-3-基-4-三氟甲基-四氫咪唑-2-酮(170A)之合成

使用如實例 1 步驟-3 中所述之相同反應條件及處理，使 1-苯并噻唑-6-基-4-三氟甲基-四氫咪唑-2-酮(I-170b：50 毫克，0.174 毫莫耳)與 3-溴-吡啶(33 毫克，0.209 毫莫耳)、碘化銅(3.3 毫克，0.0174 毫莫耳)、環己烷-1,2-二胺(6 毫克，0.0522 毫莫耳)、磷酸鉀(110 毫克，0.522 毫莫耳)及 1,4-二氧陸園(2 毫升)於 120°C 下一起回流 12 小時，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% 甲醇在氯仿中)，接著為正-戊烷洗滌，獲得 15 毫克產物(23.8% 產率)。

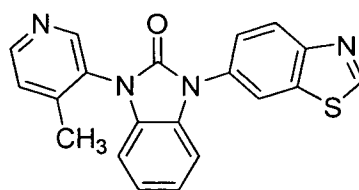
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.95 (s, 1H), 8.92-8.4 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5-7.35 (bs, 1H), 5.1-4.9 (m, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.25 (dd, 1H)。

LCMS：98.0%, m/z = 364.7 (M+1)

HPLC：90.04%

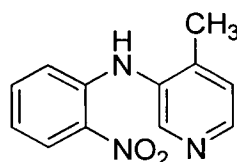
實例 171

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮(171A)之製備：



(171A)

步驟-1：中間物(4-甲基-吡啶-3-基)-(2-硝基-苯基)-胺(I-171a)之合成：

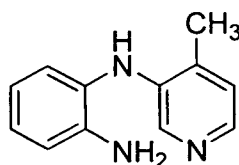


(I-171a)

於0°C及氮大氣下，將THF中之1M LiHMDS溶液(9.25毫升，9.25毫莫耳)逐滴添加至4-甲基-吡啶-3-基胺(1克，9.25毫莫耳)在THF(10毫升)中之經冷卻溶液內。於0°C下，將所形成之混合物逐滴添加至1-氟基-2-硝基-苯(0.98毫升，9.25毫莫耳)在THF中之溶液內。將所形成之反應物質於室溫下攪拌過夜。反應係藉TLC(50%醋酸乙酯在己烷中)監測。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，及在減壓下濃縮。使粗製殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(50%醋酸乙酯在己烷中)，而得600毫克產物(28.32%產率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.3 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

步驟-2：中間物N-(4-甲基-吡啶-3-基)-苯-1,2-二胺(I-171b)之合成：

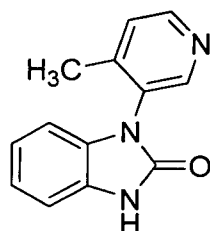


(I-171b)

於氮大氣下，將 10% Pd/C (100 毫克) 分次裝填至 (4-甲基-吡啶-3-基)-(2-硝基-苯基)-胺 (I-171a: 600 毫克, 2.62 毫莫耳) 在甲醇 (15 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物於室溫及氮大氣下攪拌 2 小時。反應係藉 TLC (80% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。過濾反應混合物，並使濾液在減壓下濃縮，而得 525 毫克產物 (98.91% 產率)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.82 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.9-6.7 (m, 3H), 6.65-6.50 (m, 2H), 5.0-4.7 (bs, 2H), 2.2 (s, 3H)

步驟-3: 中間物 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮 (I-171c) 之合成:



(I-171c)

於氮大氣下，將三乙胺 (0.76 毫升, 5.276 毫莫耳) 添加至 N-(4-甲基-吡啶-3-基)-苯-1,2-二胺 (525 毫克, 2.638 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之溶液內。接著，於 0°C 下，逐滴添加 THF (10 毫升) 中之三光氣 (313 毫克, 1.055 毫莫耳)。將所形成之懸浮液於室溫下攪拌 1.5 小時。反應係藉 TLC (50% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。以冰使反應混合物淬滅，並於水與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以水、鹽水溶液洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (50% 醋酸乙酯在己烷中)，獲得 270 毫克產物 (46.37% 產率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H),

7.80-7.65 (m, 3H), 6.7 (dd, 1H), 5.8 (dd, 1H), 1.9 (s, 3H)

最後步驟：1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮(171A)之合成：

使用如實例1步驟-3中所述之相同反應條件及處理，使1-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮(I-171c: 120毫克，0.53毫莫耳)與6-碘-苯并噻唑(167毫克，0.639毫莫耳)、碘化銅(10.13毫克，0.0533毫莫耳)、N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺(22.7毫克，0.159毫莫耳)、磷酸鉀(339毫克，0.015毫莫耳)及1,4-二氧陸園(5毫升)於120°C下一起回流12小時，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1%甲醇在氯仿中)，接著為己烷洗滌，獲得20毫克產物(10.5%產率)。

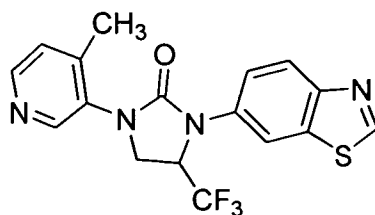
¹H NMR (300 MHz, DMSO) : δ 9.55 (s, 1H), 8.7-8.6 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.3-7.1 (m, 3H), 6.9-6.8 (m, 1H), 2.2 (s, 3H)。

LCMS : 97.32%, m/z = 359.1 (M+1)

HPLC : 95.78%

實例172

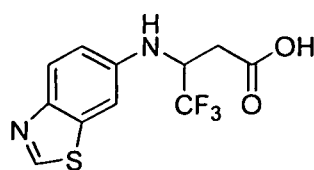
1-苯并噻唑-6-基-4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(172A)之製備：



(172A)

步驟-1：中間物3-(苯并噻唑-6-基胺基)-4,4,4-三氟-丁酸(I-172a)

之合成：

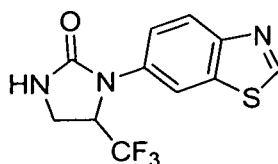


(I-172a)

使苯并噻唑-6-基胺(1克, 0.006莫耳)與4,4,4-三氟-丁-2-烯酸(1.39克, 0.009莫耳)、苯-1,4-二醇(0.05克, 0.00046莫耳)及甲苯(50毫升)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(15%醋酸乙酯在己烷中), 獲得1.02克產物(53.68%產率)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6): δ 12.6 (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 6.6 (d, 1H), 4.8-4.6 (m, 1H), 2.9 (dd, 1H), 2.7-2.55 (m, 1H)

步驟-2: 中間物1-苯并噻唑-6-基-5-三氟甲基-四氫咪唑-2-酮(I-172b)之合成:



(I-172b)

使3-(苯并噻唑-6-基胺基)-4,4,4-三氟-丁酸(I-172a: 1克, 0.003莫耳)與三乙胺(0.4克, 0.0041莫耳)、DPPA(1.1克, 0.004莫耳)及甲苯(510毫升)於120°C下一起回流, 而得粗產物。反應係藉TLC(80%醋酸乙酯在己烷中)監測。於矽膠上藉管柱層析純化(40%醋酸乙酯在己烷中), 獲得0.62克產物(63.2%產率)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6): δ 9.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (s, 1H), 5.65-5.5 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.5 (dd, 1H)

LCMS : 100.0%, (m/z) = 288.2 (M+1)

最後步驟：1-苯并噻唑-6-基-4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(172A)之合成

使用如實例1步驟-3中所述之相同反應條件及處理，使1-苯并噻唑-6-基-5-三氟甲基-四氫咪唑-2-酮(I-172b：0.15克，0.0005莫耳)與3-碘基-4-甲基-吡啶(0.168克，0.0007莫耳)、碘化銅(0.01克，0.00005莫耳)、N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺(0.01克，0.000015莫耳)、磷酸鉀(0.3克，0.001莫耳)及1,4-二氧陸圈(20毫升)於120°C下一起回流12小時，而得粗產物。反應係藉TLC(100%醋酸乙酯)監測。於矽膠上藉管柱層析純化(2%甲醇在DCM中)，獲得75毫克產物(39.47%產率)。

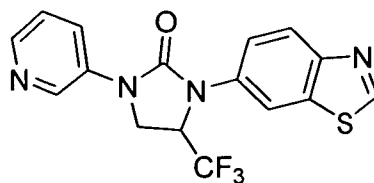
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 9.04 (s, 1H), 8.82-8.6 (bs, 1H), 8.5-8.3 (bs, 1H), 8.28-8.12 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.4-7.28 (bs, 1H), 5.05-4.9 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.96 (dd, 1H), 2.4 (s, 3H)。

LCMS : 98.43%, m/z = 378.7 (M+1)

HPLC : 96.49%

實例173

3-苯并噻唑-6-基-1-吡啶-3-基-4-三氟甲基-四氫咪唑-2-酮(173A)之製備：



(173A)

使用如實例1步驟-3中所述之相同反應條件及處理，使1-

苯并噻唑-6-基-5-三氟甲基-四氫咪唑-2-酮 (I-172b：0.1 克，0.0004 莫耳) 與 3-溴-吡啶 (0.085 克，0.0005 莫耳)、碘化銅 (0.0076 克，0.00004 莫耳)、N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺 (0.017 克，0.00012 莫耳)、磷酸鉀 (0.22 克，0.0012 莫耳) 及 1,4-二氧陸園 (20 毫升) 於 120°C 下一起回流 12 小時，而得粗產物。反應係藉 TLC (100% 醋酸乙酯) 監測。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% 甲醇在 DCM 中)，獲得 54 毫克產物 (45.2% 產率)。

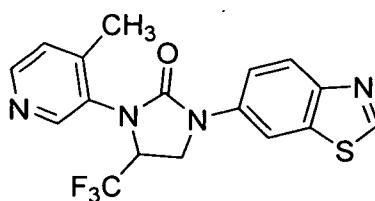
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.04 (s, 1H), 8.82-8.6 (bs, 1H), 8.5-8.36 (bs, 1H), 8.28-8.12 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.4-7.28 (bs, 1H), 5.05-4.9 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.1 (dd, 1H)。

LCMS: 99.42%, $m/z = 364.7$ (M+1)

HPLC: 96.05%

實例 174

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-4-三氟甲基-四氫咪唑-2-酮 (174A) 之製備：



(174A)

使 1-苯并噻唑-6-基-4-三氟甲基-四氫咪唑-2-酮 (I-170b：100 毫克，0.348 毫莫耳) 與 3-碘基-4-甲基-吡啶 (83.9 毫克，0.383 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15.9 毫克，0.0174 毫莫耳)、黃磷 (Xantphos) (30.2 毫克，0.0528 毫莫耳)、碳酸銨 (170 毫克，0.152 毫莫耳) 及 1,4-二氧陸園 (10 毫升) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層

析(2% 甲醇在氯仿中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 10 毫克產物(7.5% 產率)。

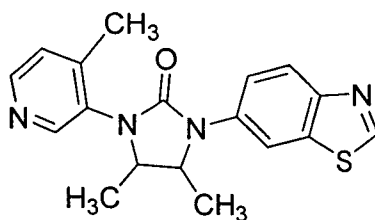
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.2-9.05 (bs, 1H), 8.74-8.58 (bs, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.1-8.03 (m, 1H), 7.96-7.7 (m, 2H), 4.65-4.1 (m, 3H), 2.86 (s, 3H)。

LCMS: 95.13%, m/z = 379 (M+1)

HPLC: 76.33%

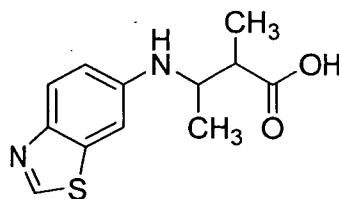
實例 175

1-苯并噻唑-6-基-4,5-二甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(175A)之製備：



(175A)

步驟-1：中間物 3-(苯并噻唑-6-基胺基)-2-甲基-丁酸(I-175a)之合成：

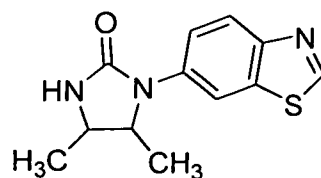


(I-175a)

使苯并噻唑-6-基胺(1克，6.667毫莫耳)與2-甲基-丁-2-烯酸(1克，9.99毫莫耳)、苯-1,4-二醇(51.38毫克，0.467毫莫耳)及甲苯(6毫升)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(50%醋酸乙酯在己烷中)，獲得 100 毫克產物(6.02% 產率)。

LCMS : 59.05%, $m/z = 251$ (M+1)

步驟-2 : 中間物 1-苯并噻唑-6-基-4,5-二甲基-四氫咪唑-2-酮 (I-175b) 之合成 :



(I-175b)

使 3-(苯并噻唑-6-基胺基)-2-甲基-丁酸 (I-175a : 100 毫克 , 0.4 毫莫耳) 與三乙胺 (0.067 毫升 , 0.48 毫莫耳) 、 DPPA (0.107 毫升 , 6.35 毫莫耳) 及甲苯 (3 毫升) 在密封管中 , 於 120°C 下一起回流 , 而得粗產物。反應係藉 TLC (80% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。於矽膠上藉管柱層析純化 (40% 醋酸乙酯在己烷中) , 獲得 50 毫克產物 (50.6% 產率) 。

LCMS : 79.64%, $m/z = 248$ (M+1)

最後步驟 : 1-苯并噻唑-6-基-4,5-二甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-175A) 之合成 :

使用如實例 1 步驟-3 中所述之相同反應條件及處理 , 使 1-苯并噻唑-6-基-4,5-二甲基-四氫咪唑-2-酮 (I-175b : 50 毫克 , 0.202 毫莫耳) 與 3-碘基-4-甲基-吡啶 (44.33 毫克 , 0.202 毫莫耳) 、 碘化銅 (3.85 毫克 , 0.0202 毫莫耳) 、 N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺 (0.0095 毫升 , 0.061 毫莫耳) 、 磷酸鉀 (107.2 毫克 , 0.506 毫莫耳) 及 1,4-二氧陸圈 (5 毫升) 於 120°C 下一起回流 16 小時 , 而得粗產物。反應係藉 TLC (100% 醋酸乙酯) 監測。於矽膠上藉管柱層析 (60% 醋酸乙酯在己烷中) , 接著藉製備型 HPLC

純化，獲得6毫克產物(8.76%產率)。

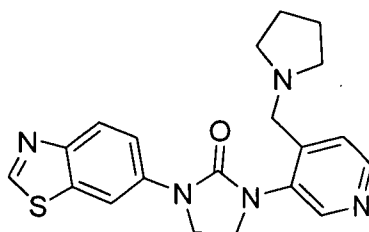
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.95 (s, 1H), 8.5-8.4 (m, 2H), 8.16-8.1 (m, 2H), 7.59-7.5 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.3 (d, 3H)。

LCMS : 100.00%, $m/z = 339$ (M+1)

HPLC : 95.46%

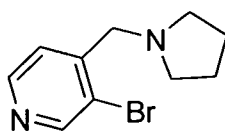
實例176

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(176A)之製備：



(176A)

步驟1：中間物3-溴基-4-四氫吡咯-1-基甲基-吡啶(I-176a)之合成：



(I-176a)

於氮大氣下，將醋酸(0.1毫升)添加至3-溴-吡啶-4-羧甲醛(220毫克，1.18毫莫耳)與四氫吡咯(0.11毫升，1.34毫莫耳)在DCE(15毫升)中之經攪拌溶液內，並於室溫下攪拌2小時。接著，在0°C下添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (342毫克，1.612毫莫耳)，歷經10分鐘期間。將所形成之反應物質在室溫下攪拌12小時。反應係藉TLC(30%醋酸乙酯在己烷中)監測。將反應混

合物以 NaHCO_3 溶液洗滌，且使用醋酸乙酯萃取。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得 275 毫克產物 (98.2% 產率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.6 (m, 4H), 1.84 (m, 4H)

最後步驟：1-苯并噻唑-6-基-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(176A)之合成：

使用如實例 1 步驟-3 中所述之相同反應條件及處理，使 3-溴基-4-四氫吡咯-1-基甲基-吡啶(I-176a：290 毫克，1.205 毫莫耳)與 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮(I-84b：220 毫克，1.004 毫莫耳)、碘化銅(19 毫克，0.1004 毫莫耳)、N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺(42.7 毫克，0.301 毫莫耳)、磷酸鉀(640 毫克，3.012 毫莫耳)及 1,4-二氧陸園(15 毫升)於 120°C 下一起回流 12 小時，而得粗產物。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 DCM 中) 監測。於矽膠上藉管柱層析(5% MeOH 在氯仿中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 72 毫克產物(18.9% 產率)。

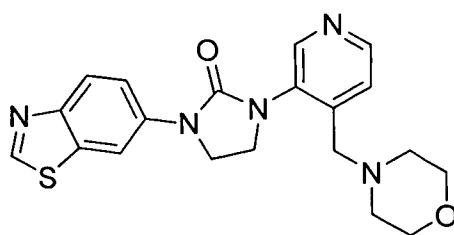
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.6-8.5 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H) 7.54 (d, 1H), 4.2-3.95 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 2.5 (bs, 4H), 1.8 (m, 4H)。

LCMS：98.39%, $m/z = 380.1$ (M+1)

HPLC：99.11%

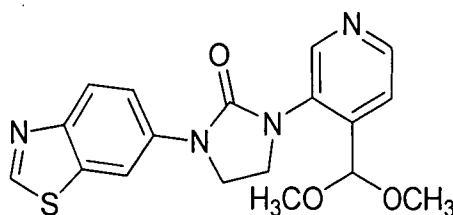
實例 177

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-嗎福啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(177A)之製備：



(177A)

步驟1：中間物1-苯并噻唑-6-基-3-(4-二甲氧基甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-177a)之合成：



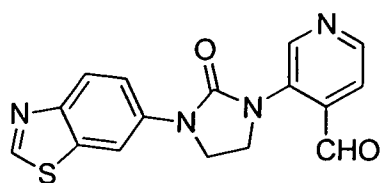
(I-177a)

使用如實例1步驟-3中所述之相同反應條件及處理，使1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮(I-84b：515毫克，2.35毫莫耳)與3-溴基-4-二甲氧基甲基-吡啶(600毫克，2.584毫莫耳)、碘化銅(44.7毫克，0.2312毫莫耳)、N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺(80.8毫克，0.7405毫莫耳)、磷酸鉀(1.4克，7.046毫莫耳)及1,4-二氧陸園(20毫升)於110°C下一起回流12小時，而得粗產物。反應係藉TLC(10% MeOH在氯仿中)監測。於矽膠上藉管柱層析純化(2% 甲醇在氯仿中)，獲得460毫克產物(52.9%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.9 (s, 1H), 8.6 (bs, 2H), 8.4 (d, 1H), 8.14-8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.64-7.6 (bs, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.2-4.12 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 3.35 (s, 6H)

步驟2：3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-吡啶-4-羧甲

醛(I-177b)之合成：



(I-177b)

將 PTSA (2.2 克，11.672 毫莫耳) 添加至 1-苯并噻唑-6-基-3-(4-二甲氧基甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-177a：460 毫克，1.2418 毫莫耳) 在丙酮 (20 毫升) 與水 (20 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之反應物質在室溫下攪拌 48 小時。反應係藉 TLC (5% 甲醇在氯仿中) 監測。使反應混合物濃縮，將殘留物以冰水稀釋，以飽和 NaHCO_3 溶液鹼化，並使用醋酸乙酯萃取。將水層過濾，且使所收集之固體在減壓下乾燥。使固體溶於甲醇與氯仿中，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得 400 毫克產物 (99.5% 產率)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.9 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.3-4.15 (m, 4H)

最後步驟：1-苯并噻唑-6-基-3-(4-嗎福啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I77A) 之合成：

將嗎福啉 (0.032 毫升，0.3699 毫莫耳) 添加至 3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-吡啶-4-羧甲醛 (I-177b：100 毫克，0.3082 毫莫耳) 在醋酸 (2 毫升) 中之經攪拌溶液內，並於室溫下攪拌 4 小時。接著添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (98 毫克，0.4624 毫莫耳)。將所形成之反應物質於室溫下攪拌 24 小時。反應係藉 TLC (10% 甲醇在氯仿中) 監測。使反應混合物在減壓下濃

縮，添加冰，使用飽和 NaHCO_3 溶液鹼化，並使用醋酸乙酯萃取。將有機層以水、鹽水溶液洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析(2% 甲醇在氯仿中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 25 毫克產物 (20.6% 產率)。

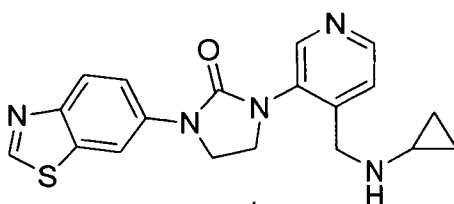
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.58-8.5 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.12 (d, 1H) 7.7 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.2-4.14 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.7 (t, 4H), 3.6 (s, 2H), 2.44 (t, 4H)。

LCMS: 99.10%, $m/z = 396.1$ (M+1)

HPLC: 95.64%

實例 178

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-環丙胺基甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (178A) 之製備：



(178A)

使 3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-吡啶-4-羧甲
醛 (I-177b: 100 毫克, 0.3083 毫莫耳) 與 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (98 毫克, 0.4624 毫莫耳)、環丙基胺 (0.032 毫升, 0.462 毫莫耳) 及醋酸 (5 毫升) 在室溫下反應 12 小時，而得粗產物。反應係藉 TLC (5% 甲醇在氯仿中) 監測。於矽膠上藉管柱層析 (2% 甲醇在氯仿中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 13 毫克產物 (11.6% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.6-8.5 (m, 2H), 8.35 (s,

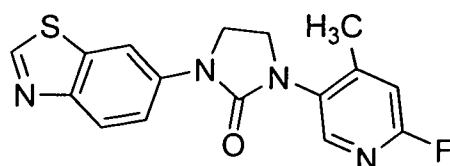
1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H) 7.5 (d, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.9 (s, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 0.5-0.3 (m, 4H)。

LCMS : 98.17%, m/z = 366.1 (M+1)

HPLC : 93.36%

實例179

1-苯并噻唑-6-基-3-(6-氟基-4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (179A) 之製備：



(179A)

使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (I-84b : 150 毫克, 0.6849 毫莫耳) 與 5-溴基-2-氟基-4-甲基-吡啶 (130 毫克, 0.6849 毫莫耳)、1,4-二氧陸圓 (5 毫升)、碘化銅 (13 毫克, 0.06849 毫莫耳)、反式-N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺 (32.3 毫升, 0.2054 毫莫耳) 及磷酸鉀 (362.9 毫克, 1.7122 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (60% 醋酸乙酯在己烷中), 獲得 65 毫克產物 (28.9% 產率)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.9 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16-8.1 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)。

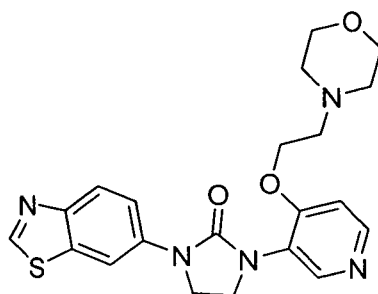
LCMS : 98.93%, m/z = 328.9 (M+1)

HPLC : 98.02%

實例180

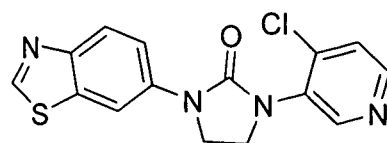
1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-吡啶-3-基]-四氫

咪唑-2-酮(180A)之製備：



(180A)

步驟1：中間物1-苯并噻唑-6-基-3-(4-氯-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-180a)之製備：



(I-180a)

使用如實例1步驟-3中所述之相同反應條件及處理，使1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮(I-84b：800毫克，3.653毫莫耳)與3-溴基-4-氯-吡啶(879毫克，4.566毫莫耳)、碘化銅(70毫克，0.365毫莫耳)、環己烷-1,2-二胺(125毫克，1.0958毫莫耳)、磷酸鉀(2.32克，10.958毫莫耳)及1,4-二氧陸圀(50毫升)於110℃下一起回流12小時，而得粗產物。反應係藉TLC(10% MeOH在氯仿中)監測。於矽膠上藉管柱層析純化(1.5% 甲醇在氯仿中)，獲得715毫克產物(60%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.9 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 4.06-4.0 (m, 2H)。

LCMS : 96.70%, m/z = 331 (M+1)

HPLC : 95.64%。

最後步驟：1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-吡啶-3-基]-四氫咪唑-2-酮(180A)之合成：

使 1-苯并噻唑-6-基-3-(4-氯-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-180a: 100 毫克, 0.3023 毫莫耳) 與 2-嗎福啉-4-基-乙醇(60 毫克, 0.4534 毫莫耳)、氫氧化鉀(68 毫克, 1.2092 毫莫耳)、碳酸鉀(42 毫克, 0.3023 毫莫耳)、18-冠狀-醚(8 毫克, 0.0302 毫莫耳)及甲苯(3 毫升)於 120°C 下一起回流, 而得粗產物。反應係藉 TLC (10% MeOH 在氯仿中) 監測。於矽膠上藉管柱層析純化(3.5% 甲醇在氯仿中), 接著為己烷洗滌與醚洗滌, 獲得 8.5 毫克產物(6.6% 產率)。

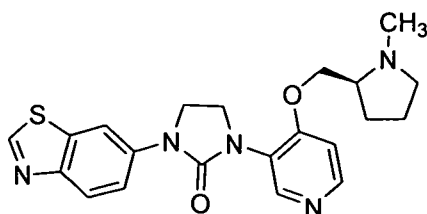
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H) 7.7 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.32-3.94 (m, 4H), 3.64 (t, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.58-2.48 (m, 4H)

LCMS: 94.37%, $m/z = 426$ (M+1)

HPLC: 91.83%

實例 181

1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(1-甲基-四氫吡咯-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-四氫咪唑-2-酮(181A)之製備：



(181A)

將 1-苯并噻唑-6-基-3-(4-氯-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-180a: 100 毫克, 0.3023 毫莫耳) 添加至 KOH (68 毫克, 1.2092 毫莫耳)

耳)、 K_2CO_3 (42 毫克, 0.3023 毫莫耳) 及 甲苯 (3 毫升) 之經攪拌混合物中, 並將反應混合物在室溫下攪拌 5 分鐘。接著添加 (1-甲基-四氫吡咯-2-基)-甲醇 (52 毫克, 0.4534 毫莫耳) 與 18 冠狀醚 (8 毫克, 0.0302 毫莫耳), 且使所形成之混合物回流 24 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 $CHCl_3$ 中) 監測。使反應混合物濃縮, 並使濃縮物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以水、鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮。藉製備型 HPLC 純化, 獲得 6 毫克產物 (5% 產率)。

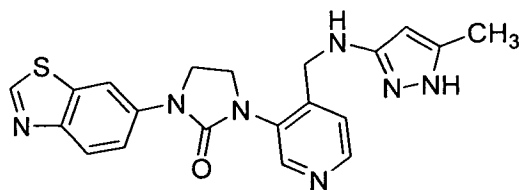
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.2-3.9 (m, 7H), 3.1 (t, 1H), 2.7 (bs, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.2 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85-1.7 (m, 2H)。

LCMS: 100%, m/z = 410 (M+1)

HPLC: 96.12%

實例 182

1-苯并噻唑-6-基-3-{4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-甲基]-吡啶-3-基}-四氫咪唑-2-酮 (182A) 之製備:



(182A)

使 3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-吡啶-4-羧甲
醛 (I-177b: 100 毫克, 0.308 毫莫耳) 與 $NaBH(OAc)_3$ (131 毫克, 0.616
毫莫耳)、5-甲基-1H-吡唑-3-基胺 (40 毫克, 0.370 毫莫耳) 及醋

酸(10 毫升)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析(5% MeOH 在 CHCl_3 中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 4 毫克產物(7.7% 產率)。

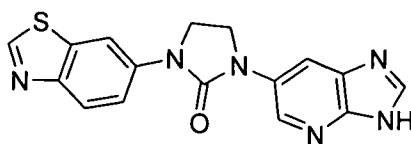
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.5 (s, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.3-4.05 (m, 4H), 2.15 (s, 3H)。

LCMS: 100%, $m/z = 405.9$ (M+1)

HPLC: 80.60%

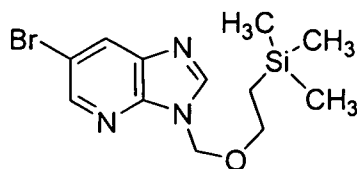
實例 183

1-苯并噻唑-6-基-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-四氫咪唑-2-酮 (183A) 之製備：



(183A)

步驟 1：中間物 6-溴基-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (I-183a) 之合成：



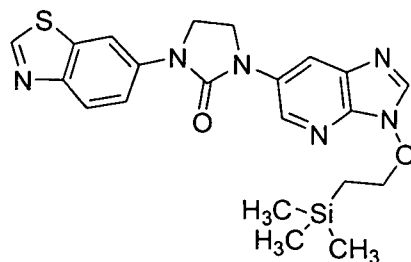
(I-183a)

於 0°C 下，將 (2-氯基甲氧基-乙基)-三甲基-矽烷 (508.6 毫克，3.0456 毫莫耳)、催化量之苄基三乙基-氯化銨及 NaOH (203.04 毫克，5.076 毫莫耳) 添加至 6-溴基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (500 毫克，2.538 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之溶液內。將所

形成之混合物在室溫下攪拌6小時。反應係藉TLC(80%醋酸乙酯在己烷中)監測。使反應混合物於DCM與水之間作分液處理。將有機層以水、鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化(20%醋酸乙酯在己烷中)，獲得120毫克產物(14.4%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.48 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.7-3.5 (t, 2H), 1.0-0.9 (t, 2H), -0.09-0.00 (m, 9H)。

步驟2：中間物1-苯并噻唑-6-基-3-[3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-四氫咪唑-2-酮(I-183b)之合成：



(I-183b)

使1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮(I-84b：80.3毫克，0.3669毫莫耳)與6-溴基-3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(I-183a：120毫克，0.3669毫莫耳)、1,4-二氧陸園(5毫升)、碘化銅(6.9毫克，0.03669毫莫耳)、反式N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺(17.3毫升，0.1100毫莫耳)及磷酸鉀(194.4毫克，0.9172毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 DCM 中)，獲得100毫克產物(58.4%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.0-8.8 (m, 2H), 8.5-8.1 (m, 4H), 7.7 (d, 1H), 5.7 (bs, 2H), 4.2 (bs, 4H), 3.6 (t, 2H), 0.95 (t, 2H), -0.09-0.00 (m, 9H)。

最後步驟：1-苯并噻唑-6-基-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-四氫

咪唑-2-酮(183A)之合成：

將 1,4-二氧陸園 HCl (5 毫升) 添加至 1-苯并噻唑-6-基-3-[3-(2-三甲基矽烷基-乙氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-四氫咪唑-2-酮 (I-183b: 100 毫克, 0.2145 毫莫耳) 中, 並將所形成之混合物在室溫下攪拌 6 小時。反應係藉 TLC (10% MeOH 在 DCM 中) 監測。使反應混合物濃縮, 且以乙醚洗滌。藉製備型 HPLC 純化, 獲得 20 毫克產物 (25.4% 產率)。

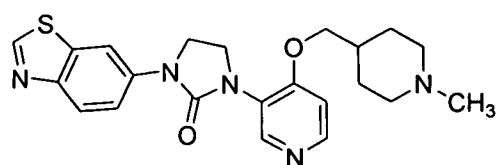
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 13.2 (s, 0.5H), 12.6 (s, 0.5H), 9.3 (s, 1H), 8.7 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.0 (dd, 1H), 4.2 (s, 4H)。

LCMS: 75.25%, m/z = 337 (M+1)

HPLC: 95.02%

實例 184

1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基甲氧基)-吡啶-3-基]-四氫咪唑-2-酮(184A)之合成：



(184)

使 1-苯并噻唑-6-基-3-(4-氯-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-180a: 150 毫克, 0.4534 毫莫耳) 與 (1-甲基-六氫吡啶-4-基)-甲醇 (88 毫克, 0.6801 毫莫耳)、KOH (101 毫克, 1.8138 毫莫耳)、 K_2CO_3 (63 毫克, 0.4534 毫莫耳) 及 甲苯 (6 毫升) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (10% MeOH 在 CHCl_3 中), 接著藉製備型 HPLC 純化, 獲得 10 毫克產物 (5% 產率)。

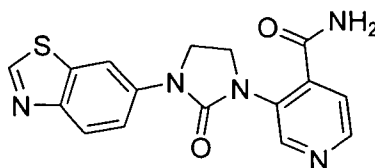
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 4H), 2.9 (d, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.0-1.75 (m, 5H), 1.5 (t, 2H)。

LCMS : 100%, m/z = 424.2 (M+1)

HPLC : 98.88%

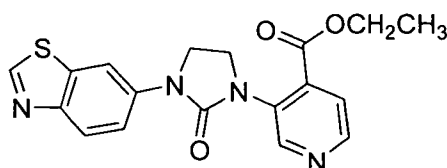
實例185

3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-異菸鹼醯胺(185A)
之製備：



(185A)

步驟1: 3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-異菸鹼酸乙酯(I-185a)之合成：



(I-185a)

使1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮(I-84b: 0.25克, 1.1毫莫耳)與3-溴-異菸鹼酸乙酯(0.28克, 1.2毫莫耳)、1,4-二氧陸園(30毫升)、碘化銅(0.065克, 0.3毫莫耳)、反式N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺(0.048克, 0.3毫莫耳)及磷酸鉀(0.81克, 2.8毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(100% CHCl_3), 獲得160毫克產物(38.2%產率)。

LC-MS (m/z), 61.53%, 369.0 (M+1)

最後步驟：3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-異菸鹼醯胺(185A)之合成：

將甲醇性氨(20毫升)中之3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-異菸鹼酸乙酯(I-185a：0.16克，0.4毫莫耳)採用於反應燒瓶中，並將燒瓶加熱至40℃過夜。反應係藉TLC(10% MeOH在CHCl₃中)監測。使反應混合物冷卻至室溫，並濃縮。使濃縮物於DCM與水之間作分液處理。將有機層以水、鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化(10% MeOH在CHCl₃中)，獲得40毫克產物(28.57%產率)。

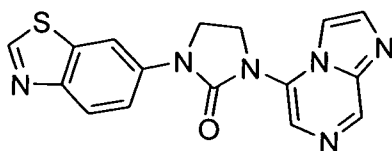
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1-7.9 (m, 3H) 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.1 (s, 4H)。

LCMS : 100%, m/z = 339.9 (M+1)

HPLC : 88.41%

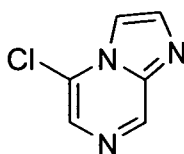
實例186

1-苯并噻唑-6-基-3-咪唑并[1,2-a]吡啉-5-基-四氫咪唑-2-酮(186A)之製備：



(186)

中間物5-氯-咪唑并[1,2-a]吡啉(I-186a)之合成：



(I-186a)

將 NaHCO_3 (4.215 克, 50.1736 毫莫耳) 與 IPA (40 毫升) 添加至 2-溴基-1,1-二甲氧基-乙烷 (6.37 毫升, 10.8066 毫莫耳)、40% HBr (475 毫升, 2.3157 毫莫耳) 及 2 滴水之預先回流 1 小時之混合物中。將反應混合物攪拌 5 分鐘, 並過濾。於濾液中, 添加 6-氯-吡啶-2-基胺 (1 克, 7.7190 毫莫耳), 且使所形成之混合物回流過夜。反應係藉 TLC (50% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。以 Na_2CO_3 使反應混合物中和, 並於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以水、鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (1-2% MeOH 在 CHCl_3 中), 獲得 300 毫克產物 (25.31% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H)。

LCMS: 97.85%, $m/z = 154.0$ ($M+1$)

最後步驟: 1-苯并噻唑-6-基-3-咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基-四氫咪唑-2-酮 (186A) 之合成:

使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-84b**: 240 毫克, 1.0945 毫莫耳) 與 5-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶 (**I-186a**: 202 毫克, 1.3135 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (3 毫升)、碘化銅 (24 毫克)、反式 N,N' -二甲基-環己烷-1,2-二胺 (48 毫克) 及磷酸鉀 (581 毫克, 2.7364 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (2% MeOH 在 CHCl_3 中), 接著藉製備型 HPLC 純化, 獲得 13 毫克產物 (3.53% 產率)。

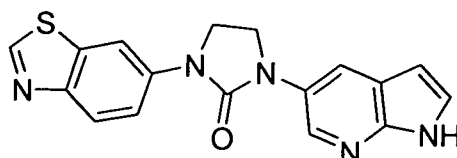
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75-7.7 (m, 3H), 4.5 (t, 2H), 4.1 (t, 2H)。

LCMS : 100%, $m/z = 337$ (M+1)

HPLC : 91.78%

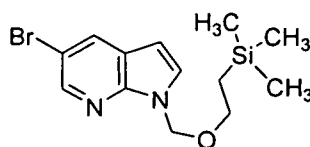
實例187

1-苯并噻唑-6-基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-四氫咪唑-2-酮
(187A) 之製備：



(187A)

步驟1：5-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(I-187a) 之合成：

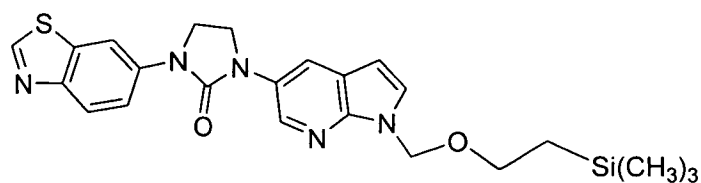


(I-187a)

使 5-溴基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.3 克，1.6 毫莫耳) 與 (2-氯基甲氧基-乙基)-三甲基-矽烷 (0.35 克，2.1 毫莫耳)、催化量之苄基三乙基-氯化銨及 NaOH (0.2 克，5.2 毫莫耳) 以及 DCM (20 毫升) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (20% 醋酸乙酯在己烷中)，獲得 0.32 克產物 (64.2% 產率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.6 (s, 2H), 3.5 (t, 2H), 0.9 (t, 2H), -0.95 (m, 9H)

步驟2：中間物 1-(苯并噻唑-6-基)-3-(1-((2-(三甲基矽烷基)-乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)四氫咪唑-2-酮(I-187b) 之合成：



(I-187b)

使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (I-84b: 0.2 克, 0.9 毫莫耳) 與 5-溴基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (I-187a: 0.32 克, 1.0 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (15 毫升)、碘化銅 (0.052 克, 0.2 毫莫耳)、反式 N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺 (0.038 克, 0.27 毫莫耳) 及磷酸鉀 (0.65 克, 2.2 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1.5% 甲醇在 DCM 中), 獲得 0.22 克產物 (52.3% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.9 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.7 (s, 2H), 4.1 (s, 4H), 3.55 (t, 2H), 0.9 (t, 2H), -0.95 (s, 9H)

最後步驟: 1-苯并噻唑-6-基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-四氫咪唑-2-酮 (187A) 之合成:

將 1,4-二氧陸園 HCl (10 毫升) 添加至 1-(苯并噻唑-6-基)-3-(1-((2-(三甲基矽烷基)-乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-187b: 0.07 克, 0.19 毫莫耳) 中, 並將所形成之混合物加熱至 110°C , 歷經 2 天。反應係藉 TLC (20% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。以 Na_2CO_3 溶液使反應混合物鹼化 (pH~8), 冷卻至室溫, 濃縮, 且將濃縮物以乙醚洗滌。藉製備型 HPLC 純化, 獲得 1.7 毫克產物 (25.6% 產率)。

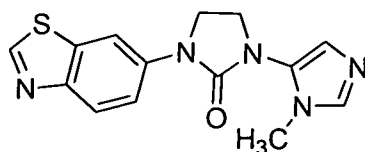
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.2 (s, 4H)。

LCMS : 97.14%, $m/z = 336$ (M+1)

HPLC : 87.78%

實例 188

3-苯并噻唑-6-基-3'-甲基-4,5-二氫-3H,3'H-[1,4']二咪唑基-2-酮 (179A) 之合成 :



(179A)

使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (I-84b : 150 毫克 , 0.6849 毫莫耳) 與 5-溴基-1-甲基-1H-咪唑 (121.3 毫克 , 0.753 毫莫耳) 、 1,4-二氧陸園 (5 毫升) 、 碘化銅 (12.99 毫克 , 0.0684 毫莫耳) 、 反式 N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺 (29.176 毫克 , 0.205 毫莫耳) 及 磷酸鉀 (435.01 毫克 , 2.05 毫莫耳) 反應 , 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中) , 獲得 85 毫克產物 (41.64% 產率) 。

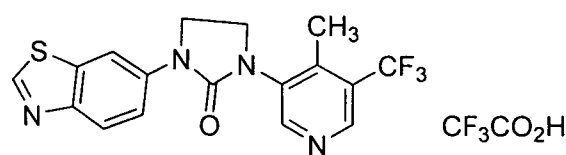
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.9 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5-7.4 (br s, 1H), 7.0 (br s, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.6 (s, 3H) 。

LCMS : 100%, $m/z = 299.8$ (M+1)

HPLC : 98.52%

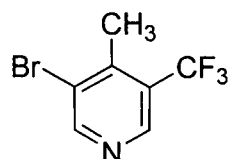
實例 189

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮三氟醋酸 (189A) 之製備 :



(189A)

步驟1：3-溴基-4-甲基-5-三氟甲基-吡啶(I-189a)之合成：



(I-189a)

於 -78°C 下，將正-丁基鋰 (1.9 毫升，3.044 毫莫耳) 添加至 DIPA (335.7 毫克，3.318 毫莫耳) 在 THF (6 毫升) 中之溶液內。將反應混合物在 -10°C 下攪拌 10 分鐘。接著，於 -100°C 下，添加 THF (3 毫升) 中之 3-溴基-5-三氟甲基-吡啶 (500 毫克，2.212 毫莫耳)。將反應混合物於 -90°C 下再攪拌 15 分鐘，然後，於 -78°C 下，添加 THF (2 毫升) 中之碘化甲烷 (557.0 毫克，3.924 毫莫耳)，並攪拌 30 分鐘期間。反應係藉 TLC (5% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。以 NaHCO_3 水溶液使反應混合物淬滅，且以醋酸乙酯 (100 毫升) 萃取。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% 醋酸乙酯在己烷中)，獲得 95 毫克產物 (17.92% 產率)。

LCMS: $m/z = 239.8$ (M+1)

最後步驟：1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮三氟醋酸(189A)之合成：

使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (I-84b: 80 毫克，0.365 毫莫耳) 與 3-溴基-4-甲基-5-三氟甲基-吡啶 (I-189a: 90 毫克，0.365 毫莫耳)、1,4-二氧陸圓 (5 毫升)、碘化銅 (6.95 毫克，0.0365 毫莫耳) 反應。

莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(12.5毫克, 0.1095毫莫耳)及磷酸鉀(232.4毫克, 1.095毫莫耳)反應, 而得粗產物。藉製備型 HPLC 純化, 獲得 5 毫克產物(3.6%產率)。

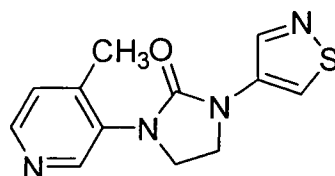
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.05-8.65 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.25-8.05 (m, 1H), 7.78-7.58 (m, 1H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.12-3.91 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)

LCMS 純度: 100%, $m/z = 378.9$ ($M+1$)

HPLC: 93.5%

實例 190

1-異噻唑-4-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(190A)之製備:



(190A)

使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b: 150 毫克, 0.847 毫莫耳)與 4-溴-異噻唑(166 毫克, 1.016 毫莫耳)、1,4-二氧陸圀(15 毫升)、碘化銅(16.09 毫克, 0.0847 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(29 毫克, 0.254 毫莫耳)及磷酸鉀(540 毫克, 2.541 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 CHCl_3 中), 獲得 120 毫克產物(54.54%產率)。

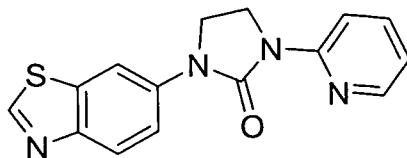
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.65-8.25 (m, 3H), 7.4-7.1 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)

LCMS 純度: 97.95%, $m/z = 261.0$ ($M+1$)

HPLC : 96.08%

實例 191

1-苯并噻唑-6-基-3-吡啶-2-基-四氫咪唑-2-酮(191A)之製備：



(191A)

使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮(I-84b：150 毫克，0.6904 毫莫耳)與 2-溴-吡啶(99 毫升，1.0356 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碘化銅(16 毫克)、反式-1,2-二胺基環己烷(32 毫克)及磷酸鉀(440 毫克，2.0713 毫莫耳)反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析(10%醋酸乙酯在己烷中)，接著藉製備型 HPLC 純化，獲得 37 毫克產物(18.13%產率)。

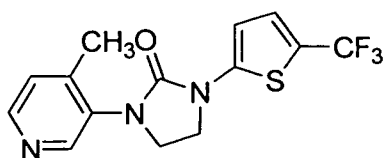
^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.5-8.3 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.18-8.02 (m, 1H), 8.02-7.9 (m, 1H), 7.88-7.70 (m, 1H), 7.18-7.00 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS 純度：97.44%, $m/z = 297.1$ (M+1)

HPLC : 95.28%

實例 192

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(5-三氟甲基-噻吩-2-基)-四氫咪唑-2-酮(192A)之製備：



(192A)

使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-14b：100 毫克，

0.5643 毫莫耳) 與 2-溴基-5-三氟甲基-噻吩(136.9 毫克, 0.5925 毫莫耳)、1,4-二氧陸圓(10 毫升)、碘化銅(10.75 毫克, 0.0564 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(20.4 毫升, 0.1693 毫莫耳)及磷酸鉀(360 毫克, 1.693 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH 在 CHCl₃ 中), 獲得 120 毫克產物(65% 產率)。

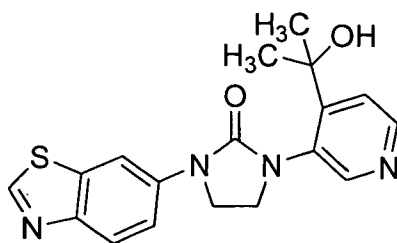
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.66-8.3 (m, 2H), 7.65-7.23 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.24-3.90 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

LCMS 純度: 96.35%, m/z = 327.9 (M+1)

HPLC: 95.04%

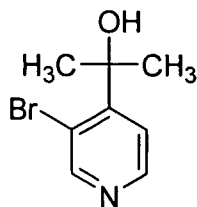
實例 193

1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-四氫咪唑-2-酮(193A)之製備:



(193A)

步驟 1: 中間物 2-(3-溴-吡啶-4-基)-丙-2-醇(I-193a)之合成:



(I-193a)

於 -78°C 下, 將正-丁基鋰(10.28 毫升, 16.455 毫莫耳)添加至 DIPA (2.66 毫升, 18.98 毫莫耳)在 THF (25 毫升)中之溶液內。

將反應混合物在 -10°C 下攪拌 10 分鐘，接著，於 -100°C 下添加 THF (10 毫升) 中之 3-溴-吡啶 (500 毫克，2.212 毫莫耳)。將反應混合物於 -90°C 下再攪拌 15 分鐘，然後，在 -78°C 下添加 THF (10 毫升) 中之丙酮 (1.675 毫升，22.78 毫莫耳)，並攪拌 1 小時期間。反應係藉 TLC (5% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。以 NaHCO_3 水溶液使反應混合物淬滅，且以醋酸乙酯萃取。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (15% 醋酸乙酯在己烷中)，獲得 200 毫克產物 (11% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 1.7 (s, 6H)

LCMS 純度：89.57%, $m/z = 215.9$ ($M+1$)

最後步驟：1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-四氫咪唑-2-酮(193A)之合成：

使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-84b**：125 毫克，0.57 毫莫耳) 與 2-(3-溴-吡啶-4-基)-丙-2-醇 (122.7 毫克，0.57 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (5 毫升)、碘化銅 (10.85 毫克，0.057 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (19.57 毫克，0.171 毫莫耳) 及磷酸鉀 (362.9 毫克，1.71 毫莫耳) 反應，而得粗產物。藉製備型 HPLC 純化，獲得 38 毫克產物 (19% 產率)。

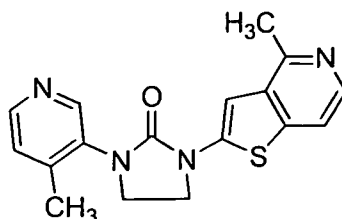
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.7-3.6 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 6H)

LCMS 純度：97.84%, $m/z = 354.9$ ($M+1$)

HPLC：95.61%

實例 194

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(4-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-四氫咪唑-2-酮(194A)之製備：



(194A)

將肆(三苯膦)鈦(33毫克, 0.0288毫莫耳)添加至以氫預先滌氣(30分鐘)之碳酸鉀(120毫克, 0.8649毫莫耳)中。將反應混合物以氫滌氣15分鐘, 接著添加1-(4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(98A: 100毫克, 0.2883毫莫耳)與甲基二羥基硼烷(21毫克, 0.3459毫莫耳)。將反應混合物加熱至回流, 歷經6小時。反應係藉TLC(10% MeOH在CHCl₃中)監測。使反應混合物濃縮, 以獲得粗產物。於矽膠上藉管柱層析(3-4% MeOH在CHCl₃中), 接著藉製備型HPLC純化, 獲得10毫克產物(16.39%產率)。

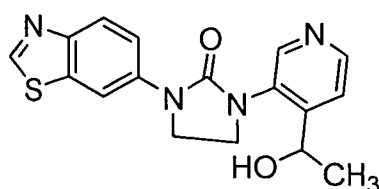
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.7-8.35 (m, 2H), 8.35-8.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.4-3.9 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

LCMS 純度: 96.01%, m/z = 324.9 (M+1)

HPLC: 96.32%

實例 195

1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(1-羥基-乙基)-吡啶-3-基]-四氫咪唑-2-酮(195A)之製備：



(195A)

使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-84b** : 150 毫克 , 0.6849 毫莫耳) 與 1-(3-溴-吡啶-4-基)-乙醇 (137.6 毫克 , 0.6849 毫莫耳) 、 1,4-二氧陸園 (5 毫升) 、 碘化銅 (13.04 毫克 , 0.06849 毫莫耳) 、 反式-1,2-二胺基環己烷 (23.52 毫克 , 0.205 毫莫耳) 及磷酸鉀 (435.1 毫克 , 2.05 毫莫耳) 反應 , 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中) , 接著藉製備型 HPLC 純化 , 獲得 9 毫克產物 (3.9% 產率) 。

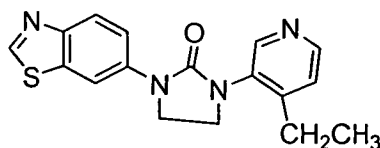
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.65-8.54 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.70-7.62 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 3H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (br s, 1H), 1.60-1.45 (d, 3H)

LCMS 純度 : 98.20%, m/z = 340.9 (M+1)

HPLC : 91.15%

實例 196

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-乙基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (196A) 之合成 :



(196A)

使 1-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮 (**I-84b** : 600 毫克 , 2.739 毫莫耳) 與 3-溴基-4-乙基-吡啶 (512 毫克 , 2.739 毫莫耳) 、 1,4-二

氧陸圓(10 毫升)、碘化銅(52 毫克, 0.2739 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(94.08 毫克, 0.82 毫莫耳)及磷酸鉀(1.74 毫克, 8.2 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析(2% MeOH 在 CHCl_3 中), 接著藉製備型 HPLC 純化, 獲得 30 毫克產物(3.75% 產率)。

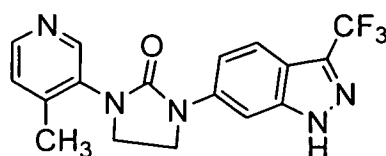
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.60-8.35 (m, 3H), 8.15-7.95 (m, 1H), 7.95-7.70 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.85-2.65 (q, 2H), 1.4-1.2 (t, 3H)

LCMS 純度: 99.77%, $m/z = 325.1$ (M+1)

HPLC: 95.03%

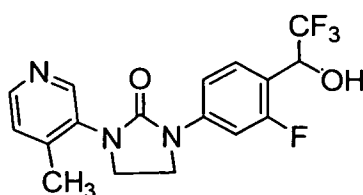
實例 197

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(3-三氟甲基-1H-吡唑-6-基)-四氫咪唑-2-酮(197A)之製備:



(197A)

步驟 1: 1-[3-氟基-4-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-197a)之合成:



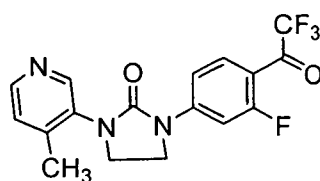
(I-197a)

於氮大氣下, 將三甲基-三氟甲基-矽烷在 THF 中之 0.5M 溶液(6.68 毫升, 3.344 毫莫耳)與 K_2CO_3 (250 毫克, 10.82 毫莫耳)

添加至無水 DMF (5 毫升) 中之 2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛 (I-121a: 400 毫克, 1.337 毫莫耳) 內。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。以鹽水溶液使反應混合物淬滅, 並使 THF 層濃縮。以氯仿萃取水層。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及濃縮, 以獲得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2.5% MeOH 在 CHCl₃ 中), 接著為己烷洗滌, 獲得 325 毫克產物 (65.92% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.56-8.00 (m, 2H), 7.75-7.45 (m, 2H), 7.36-7.08 (m, 2H), 5.38 (q, 1H), 4.55-4.24 (br s, 1H), 4.20-3.76 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

步驟 2: 1-[3-氟基-4-(2,2,2-三氟-乙酰基)-苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-197b) 之合成:



(I-197b)

於氮大氣下, 將 MnO₂ (536 毫克, 6.165 毫莫耳) 添加至 DCM (20 毫升) 中之 1-[3-氟基-4-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-197a: 325 毫克, 0.880 毫莫耳) 內。將所形成之懸浮液在 50°C 下攪拌過夜。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 DCM 中) 監測。使反應混合物冷卻至室溫, 並經過矽藻土墊過濾。將濾液以 CHCl₃ 洗滌, 以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及濃縮。將濃縮物以己烷洗滌, 且乾燥, 而得 240 毫克產物

(74.53% 產率)。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.86-7.50 (m, 2H), 7.46-7.25 (m, 1H), 4.40-3.75 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

最後步驟：1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(3-三氟甲基-1H-吡唑-6-基)-四氫咪唑-2-酮(197A)之合成：

將醋酸(0.1毫升, 1.36毫莫耳)與THF中之1M胼(4毫升, 2.72毫莫耳)添加至無水THF(2毫升)中之1-[3-氟基-4-(2,2,2-三氟-乙醯基)-苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-197b: 100毫克, 0.272毫莫耳)內。將所形成之混合物在150°C下攪拌過夜。反應係藉TLC(5% MeOH在 CHCl_3 中)監測。使反應混合物於水與氯仿之間作分液處理。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮。於矽膠上藉管柱層析(4% MeOH在 CHCl_3 中), 接著藉製備型HPLC純化, 獲得23毫克產物(23.46%產率)。

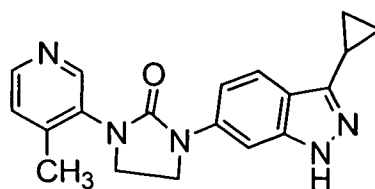
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.57-8.48 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.34-4.12 (m, 2H), 4.12-3.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)

LCMS 純度: 96.14%, $m/z = 362.0$ ($\text{M}+1$)

HPLC: 94.33%

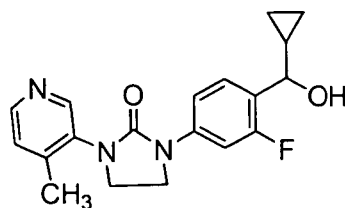
實例198

1-(3-環丙基-1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(198A)之製備：



(198A)

步驟1：1-[4-(環丙基-羥基-甲基)-3-氟苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-198a)之合成：



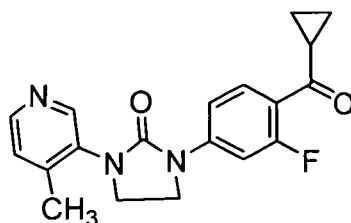
(I-198a)

於0°C及氮大氣下，將環丙基溴化鎂在THF中之0.5M溶液(2.4毫升，1.170毫莫耳)逐滴添加至無水THF(10毫升)中之2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醛(I-121a：175毫克，0.585毫莫耳)內。將所形成之混合物於室溫下攪拌3小時。反應係藉TLC(5% MeOH在CHCl₃中)監測。以NH₄Cl水溶液使反應混合物淬滅，並使THF層濃縮。將水層以醋酸乙酯萃取。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(3% MeOH在CHCl₃中)，接著為己烷洗滌，獲得200毫克產物(99.41%產率)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.72-8.28 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 4.48-4.20 (m, 1H), 4.18-3.82 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.2-1.0 (m, 1H), 0.7-0.1 (m, 4H)

LCMS 純度：97.58%, m/z = 342.3 (M+1)

步驟2：1-(4-環丙烷羧基-3-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(I-198b)之合成：



(I-198b)

於氮大氣下，將 MnO_2 (357 毫克，41.055 毫莫耳) 添加至 DCM (20 毫升) 中之 1-[4-(環丙基-羥基-甲基)-3-氟苯基]-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-198a**：200 毫克，8.586 毫莫耳) 內，並以類似關於實例 197 所述之方式處理，而得 175 毫克產物 (60.13% 產率)。

^1H NMR (DMSO-D_6 , 300 MHz): δ 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.22-3.82 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18-0.93 (m, 4H)

LCMS 純度：98.34%, $m/z = 339.7$ (M+1)

最後步驟：1-(3-環丙基-1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(198A)之合成：

將胼水合物溶液 (10 毫升) 中之 1-(4-環丙烷羧基-3-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (**I-198b**：175 毫克，0.516 毫莫耳) 採用於反應燒瓶中。使燒瓶在 120°C 下回流過夜。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。使反應混合物冷卻至室溫，並於冰水與氯仿之間作分液處理。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (4% MeOH 在 CHCl_3 中)，接著為己烷與醚洗滌，獲得 55 毫克產物 (31.97% 產率)。

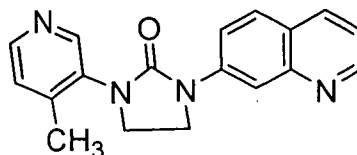
^1H NMR (DMSO-D_6 , 300 MHz): δ 12.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.28 (m, 4H), 4.28-3.80 (m, 4H), 2.6-2.1 (m, 4H), 1.04-0.80 (m, 4H)

LCMS 純度：100.00%, $m/z = 333.8$ (M+1)

HPLC：94.27%

實例 199

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-喹啉-7-基-四氫咪唑-2-酮(199A)之製備：



(199A)

使 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-14b：116 毫克，0.6554 毫莫耳) 與 7-溴-喹啉 (150 毫克，0.72098 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (50 毫升)、碘化銅 (12.4 毫克，0.06554 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (22.5 毫克，0.19638 毫莫耳) 及磷酸鉀 (347.3 克，1.6365 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (2% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 130 毫克產物 (65.3% 產率)。

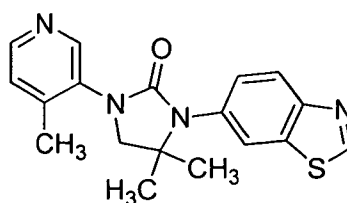
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.95-8.76 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.48-8.22 (m, 3H), 8.06-7.82 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 2H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

LCMS 純度：99.57%, m/z = 305.0 (M+1)

HPLC：93.16%

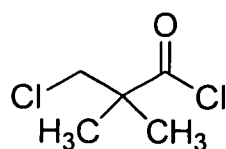
實例 200

3-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(200A)之合成：



(200A)

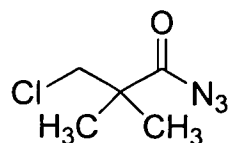
步驟1：中間物氯化3-氯基-2,2-二甲基-丙醯(I-200a)之合成：



(I-200a)

於 0°C 下，將 SOCl_2 (5.22 克，44.23 毫莫耳) 逐滴添加至 3-氯基-2,2-二甲基-丙酸 (5 克，36.76 毫莫耳) 在 DCM (50 毫升) 中之經攪拌溶液內，歷經 5 分鐘期間。接著添加 DMF (0.1 毫升)，並將所形成之混合物加熱至 60°C，歷經 3 小時。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl_3 中) 監測。使反應混合物濃縮，且將粗產物 (6 克) 使用於下一步驟，無需進一步純化。

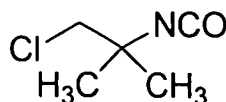
步驟2：中間物疊氮化3-氯基-2,2-二甲基-丙醯(I-200b)之合成：



(I-200b)

將疊氮化鈉 (4.64 克，71.38 毫莫耳) 添加至氯化 3-氯基-2,2-二甲基-丙醯 (I-200a: 6 克，35.71 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (15 毫升) 與水 (15 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應係藉 TLC (5% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。以乙醚萃取反應混合物，並使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，而得 3.5 克產物 (61.40% 產率)。

步驟3：1-氯基-2-異氰酸基-2-甲基-丙烷(I-200c)之合成：

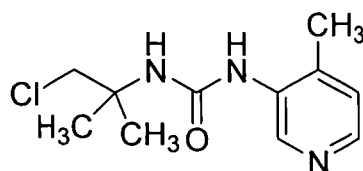


(I-200c)

將甲苯 (35 毫升) 中之 1-氯基-2-異氰酸基-2-甲基-丙烷 (I-200b

: 3.5 克, 20 毫莫耳) 採用於反應燒瓶中, 並將燒瓶加熱至 85 °C, 歷經 1.30 小時。反應係藉 TLC (5% 醋酸乙酯在己烷中) 監測。將粗產物 (3 克) 使用於下一步驟, 無需進一步純化。

步驟 4 : 1-(2-氯基-1,1-二甲基-乙基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-脲 (I-200d) 之合成 :



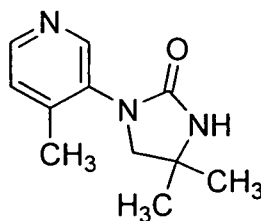
(I-200d)

將 4-甲基-吡啶-3-基胺 (1.98 克, 18.33 毫莫耳) 添加至 1-氯基-2-異氰酸基-2-甲基-丙烷 (I-200c: 3 克, 20.40 毫莫耳) 在甲苯 (30 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 3 天。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。過濾反應混合物, 並使殘留物乾燥, 而得 4.3 克產物 (87.75% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

LCMS 純度 : 76.36%, m/z = 242.0 (M+1)

步驟 5 : 中間物 4,4-二甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-200e) 之合成 :



(I-200e)

於氬大氣及 0°C 下, 將無水 THF (5 毫升) 中之 1-(2-氯基-1,1-二甲基-乙基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-脲 (I-200d: 1 克, 4.149 毫莫

耳) 逐滴添加至 NaH (298 毫克, 6.208 毫莫耳) 在無水 THF (10 毫升) 中之經攪拌混合物內, 歷經 10 分鐘期間。將所形成之反應混合物攪拌 2 小時。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及濃縮, 而得 800 毫克產物 (94.33% 產率)。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.3 (s, 6H)

LCMS 純度: 100%, m/z = 205.7 (M+1)

最後步驟: 3-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(200A)之合成:

使 4,4-二甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮 (I-163b: 150 毫克, 0.731 毫莫耳) 與 6-碘-苯并噻唑 (I-200e: 248 毫克, 0.950 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (10 毫升)、碘化銅 (13 毫克, 0.0682 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (31 毫克, 0.218 毫莫耳) 及磷酸鉀 (387 毫克, 1.825 毫莫耳) 反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在 CHCl₃ 中), 獲得 30 毫克產物 (12.14% 產率)。

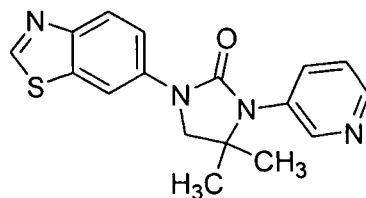
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.0-8.2 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.5 (s, 6H)

LCMS 純度: 94.09%, m/z = 339.1 (M+1)

HPLC: 89.11%

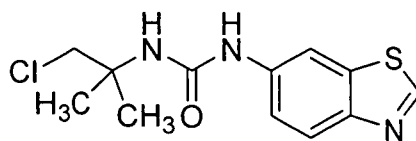
實例 201

1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (201A)
之製備：



(201A)

步驟1：中間物1-苯并噻唑-6-基-3-(2-氯基-1,1-二甲基-乙基)-脲 (I-201a) 之合成：



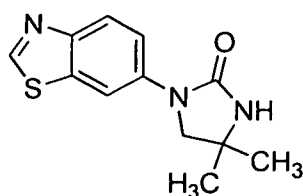
(I-201a)

將苯并噻唑-6-基胺 (1.8 克，12.00 毫莫耳) 分次添加至 1-氯基-2-異氰酸基-2-甲基-丙烷 (2 克，13.60 毫莫耳) 在甲苯 (20 毫升) 中之溶液內，歷經 5 分鐘期間。將所形成之混合物於室溫下攪拌 2 ½ 天。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物濃縮，並以醋酸乙酯萃取。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 630 毫克產物 (16.57% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.20-7.15 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS 純度：98.84%, m/z = 283.9 (M+1)

步驟2：中間物1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-四氫咪唑-2-酮 (I-201b) 之合成：



(I-201b)

於氬大氣及 0°C 下，將無水 THF (5 毫升) 中之 1-苯并噻唑-6-基-3-(2-氯基-1,1-二甲基-乙基)-脲 (I-201a: 620 毫克, 2.18 毫莫耳) 逐滴添加至 NaH (78 毫克, 3.25 毫莫耳) 在無水 THF (5 毫升) 中之經攪拌混合物內，歷經 10 分鐘期間。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌 45 分鐘。反應係藉 TLC (5% MeOH 在 CHCl₃ 中) 監測。使反應混合物於經冷卻水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮，而得 410 毫克產物 (77.35% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.69-7.58 (dd, 1H), 5.0 (br s, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS 純度: 99.16%, m/z = 247.8 (M+1)

最後步驟: 1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮 (201A) 之合成:

使 1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-四氫咪唑-2-酮 (I-201b: 100 毫克, 0.4048 毫莫耳) 與 3-溴-吡啶 (83 毫克, 0.525 毫莫耳)、1,4-二氧陸圓 (10 毫升)、碘化銅 (7 毫克, 0.036 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷 (17 毫克, 0.119 毫莫耳) 及磷酸鉀 (214 毫克, 1.009 毫莫耳) 反應，而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化 (1% MeOH 在 CHCl₃ 中)，獲得 15 毫克產物 (11.45% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.7-8.5 (br s, 2H), 8.35 (d,

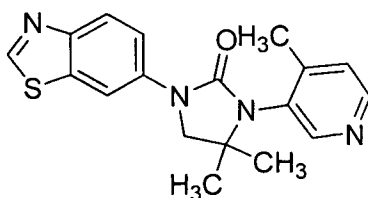
1H), 8.12 (d, 1H), 7.77-7.60 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS 純度 : 100%, $m/z = 325.1$ (M+1)

HPLC : 95.40%

實例 202

1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(202A)之製備：



(202A)

使 1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-四氫咪唑-2-酮(I-201b: 100 毫克, 0.4048 毫莫耳)與 3-碘基-4-甲基-吡啶(115 毫克, 0.525 毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碘化銅(7 毫克, 0.0368 毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(18 毫克, 0.1197 毫莫耳)及磷酸鉀(214 毫克, 1.0094 毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH 在 CHCl_3 中), 獲得 6 毫克產物(4.8% 產率)。

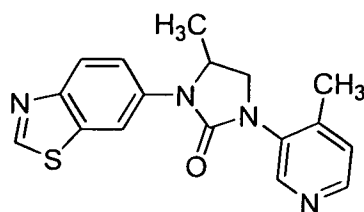
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 3.8 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)

LCMS 純度 : 94.22%, $m/z = 339.1$ (M+1)

HPLC : 86.98%

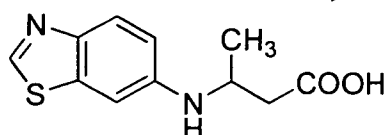
實例 203

3-苯并噻唑-6-基-4-甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(203A)之合成：



(203A)

步驟1：中間物3-(苯并噻唑-6-基氨基)-丁酸(I-203a)之合成：



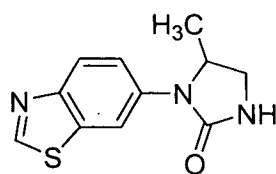
(I-203a)

使3-氨基-丁酸乙酯(2克, 15.27毫莫耳)、6-碘-苯并噻唑(3.98克, 15.27毫莫耳)及碳酸鉀(5.27克, 38.18毫莫耳)溶於DMF(50毫升)中, 並將反應混合物以氬滌氣10分鐘。接著添加碘化銅(290毫克, 1.527毫莫耳), 且將所形成之混合物加熱至110℃過夜。反應係藉TLC(10% MeOH在CHCl₃中)監測, 其顯示有起始物質存在。將反應混合物再加熱至120℃, 歷經24小時。使反應混合物濃縮, 並使用醋酸調整pH至5。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥, 及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化(1% MeOH在CHCl₃中), 獲得800毫克產物(22.22%產率)。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.20 (d, 3H)

LCMS 純度: 61.65%, m/z = 237.0 (M+1)

步驟2: 1-苯并噻唑-6-基-5-甲基-四氫咪唑-2-酮(I-203b)之合成:



(I-203b)

將三乙胺(1.129克, 11.18毫莫耳)添加至3-(苯并噻唑-6-基胺基)-丁酸(I-203a: 800毫克, 3.39毫莫耳)在甲苯(30毫升)中之混合物內, 並將反應混合物以氫滌氣10分鐘。接著添加 DPPA (2.796克, 10.17毫莫耳), 且將所形成之混合物加熱至100°C過夜。反應係藉TLC (10% MeOH在CHCl₃中)監測, 其顯示有起始物質存在。將反應混合物加熱至120°C, 歷經接著24小時。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥, 及濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化(2% MeOH在CHCl₃中), 獲得600毫克產物(75.95%產率)。

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.6-4.5 (m, 1H), 3.6 (t, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

LCMS 純度: 81.90%, m/z = 234.0 (M+1)

最後步驟: 3-苯并噻唑-6-基-4-甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮(203A)之合成:

使1-苯并噻唑-6-基-5-甲基-四氫咪唑-2-酮(I-203b: 150毫克, 0.644毫莫耳)與3-碘基-4-甲基-吡啶(140.99毫克, 0.644毫莫耳)、1,4-二氧陸園(10毫升)、碘化銅(12.27毫克, 0.0644毫莫耳)、反式-1,2-二胺基環己烷(27.43毫克, 0.193毫莫耳)及磷酸鉀(341毫克, 1.61毫莫耳)反應, 而得粗產物。於矽膠上藉管柱層析純化(1.5% MeOH在DCM中), 獲得50毫克產物(24.15%產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (d, 3H)

LCMS 純度 : 95.66%, $m/z = 325.0$ (M+1)

HPLC : 96.32%

藥理學測試

下文所列示及下文製備中所使用之縮寫具有其相應之意義。

CYP 細胞色素 P450

CPM 每分鐘之計數

Cyt b5 細胞色素 b5

DMSO 二甲亞砜

DHEA 脫氫表雄甾酮

NADPH 菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸鹽

人類與大白鼠-細胞色素 P450, 17-20 裂解酶

1) 細胞色素 P450, 17-20 裂解酶 (CYP17-裂解酶) 檢測發展，使用重組人類 CYP17 酵素與 17- α -羥基孕甾烯醇酮 [21-3H] 作為受質

細胞色素 P450, 17- α -羥化酶，17-20 裂解酶 (CYP17) 為一種多功能酶，其係在類固醇激素之生物合成上扮演一項關鍵角色。其會催化習用羥化作用以及碳-碳鍵結分裂反應兩者 (Peter Lee-Robichaud 等人, *Biochem.J.*, (1997) 321, 857-63)。在羥化作用反應中，其會使孕甾酮與孕甾烯醇酮轉化成其相應之羥基化產物 17- α -羥孕甾酮與 17- α -羥基孕甾烯醇酮。於裂解酶反應中，其係個別催化此等羥基化受質之轉化成雄烯二酮

與脫氫表雄甾酮 (DHEA)。在此處所述之 Cyp17 裂解酶檢測中，17- α -羥基孕甾烯醇酮之轉化成脫氫表雄甾酮與醋酸係正被監測中。

羥化作用與分裂活性係相繼地在 Cyp17 之共同活性位置上被催化，且經過得自 NADPH 之兩個電子經由其氧化還原作用配對物細胞色素 P450 還原酶 (CPR) 之轉移而進行。關於各活性之反應機制係被認為涉及獨特鐵-氧複合物之形成。細胞色素 b5 會選擇性地刺激裂解酶活性，而對於其羥化酶活性未具有顯著作用。裂解酶活性係在重組檢測中藉由細胞色素 b5 刺激至高達 10 倍，伴隨著羥化酶活性之不顯著刺激 (MK Akthar 等人, 內分泌學期刊 (2005) 187, 267-274, 與 Katagiri M 等人, 生物物理研究通信 (1982) 108, 379-384)。

檢測方法係採用自己發表之擬案，使用一些修正以適合吾人要求條件 (Dmitry N Grigoryev 等人, 分析生物化學, (1999) 267, 319-330)。17- α -羥基孕甾烯醇酮之轉化成脫氫表雄甾酮係伴隨著醋酸之釋出。於 Cyp17 裂解酶檢測中，在位置 21 處以氘 (3H) 標識之 17- α -羥基孕甾烯醇酮係作為受質使用。氣仿萃取會移除放射性類固醇，並使醋酸溶入水層中。如此萃取而在檢測中所釋出之經氘化醋酸係經定量，以測定酵素活性。

最初緩衝劑條件為，50 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.5 係作為關於 Cyp17 裂解酶活性之起始緩衝劑使用，以美國專利公報案號 US2004/0198773 A1 中所發表之數據為基礎。已發現此緩衝劑係適用於一般 Cyp17 裂解酶檢測。人類 Cyp17 基因係經無

性繁殖，且被表現在 A549 細胞系中之腺病毒表現系統內。經純化之細胞膜製劑係作為人類 CYP17 酵素之來源使用。總蛋白質濃度：8 毫克/毫升。

為確認檢測所需要酵素之適當濃度，濃度依賴性酵素活性係在 0.5 μM 之受質 (17- α -羥基孕甾烯醇酮 [21-3H]) 濃度下測定 (Vincent C.O. Nijar 等人, *J Med Chem*, (1998) 41, 902-912)。已發現蛋白質活性係在至高 20 微克之線性範圍內，其係為所測試之最高濃度。以酵素濃度曲線與儲備液濃度為基礎，15 微克係經選擇用於此檢測。在此蛋白質濃度下，S/N 比例為 30，具有良好信號窗口 ($\text{CPM}_{\text{正對照組}} - \text{CPM}_{\text{空白試驗}} = 1650$)。

K_m (Michaelis Menton 常數) 為受質對酵素之結合親和力之一種度量方式。17- α -羥基孕甾烯醇酮 [21-3H] 為對於 17, 20 裂解酶之受質。關於此受質之 K_m 係藉由監測作為受質濃度函數之經氘化醋酸釋出而測得。17- α -羥基-孕甾烯醇酮 [21-3H] 之濃度係從 0.03125 μM 改變至 1 μM 。關於 K_m 測定，係使數據吻合至雙曲線方程式 (Graphpad Prism[®] 軟體 IV)。 K_m 係經估計為 0.25 μM ，接近所報告之值 (Dmitry N. Grigoryev 等人, *Analytical Biochemistry* (1999) 267, 319-330)。

關於例行篩檢，檢測係被安裝 16 微克酵素，在 50 微升反應體積中。添加 17 α -羥基孕甾烯醇酮 [21-3H] 至最後濃度為 0.25 μM 。NADPH 係在 4.2 mM 之最後濃度下被使用。總反應體積係以 50 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.5 被補足至 50 微升。將反應混合物於室溫下培養 90 分鐘，伴隨著溫和振盪。藉由添加 100 微升緩衝劑使反應停止。將 500 微升 5% 剛製成之活性

炭添加至溶液中，並藉由渦旋充分混合。使試樣在 17568x 克下離心 5 分鐘 (14000 rpm)。將上層清液小心地轉移至新試管，並添加 1.3 毫升閃爍流體，藉由渦旋混合。

放射活性係於得自 Wallac-Perkin Elmer®, USA 之 1450 MicroBeta TriLux™ 閃爍計數器中度量。度量係在 2.0 毫升 eppendorf™ 管件中進行。各管件係經計數 1 分鐘。所釋出之經氘化醋酸之量係與裂解酶活性成正比。於抑制劑存在下之百分比裂解酶活性係使用下文所示之方程式計算。

$$\% \text{ 裂解酶活性} = \frac{\text{CPM}_{\text{試樣}} - \text{CPM}_{\text{空白試驗}}}{\text{CPM}_{\text{正對照組}} - \text{CPM}_{\text{空白試驗}}} \times 100$$

試樣：於抑制劑存在下之酵素反應。

正對照組：未使用抑制劑，但含有 1% 最後濃度下之 DMSO 之酵素反應。

空白試驗 - 含有所有試劑，惟酵素除外。

$\% \text{ 抑制} = 100\% - \% \text{ 裂解酶活性}$

關於 IC₅₀ 測定，將 % 抑制以抑制劑濃度之函數作圖。使用 Graphpad Prism® 軟體 IV，使數據吻合至 S 形方程式，以產生 IC₅₀ 值。

進行藉由標準化合物阿必拉特酮 (Abiraterone) 與酮康唑 (Ketoconazole) 之劑量 - 回應研究，作為檢測最佳化之一部份。

關於大白鼠 CYP17 裂解酶模式：

使用上述相同程序，但使用大白鼠睪丸微粒體作為來源，並使用 0.5 μM 之受質濃度。

關於使用上文檢測，所測試得自上文實例之化合物之結

果係列示於下表1中。

表 1

實例 編號	最後化合物	裂解酶 IC 50nM 人類/大白鼠	rCYP17 裂解酶 %抑制@ 100 nM
1A	1-萘-2-基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮	34 nM/35 nM	84%
2A	1-(1-乙基-1H-吡咯-5-基)-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮	--/--	23%
3A	1-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮	--/--	31%
4A	1-苯并噁唑-6-基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮	77 nM/--	59%
5A	1-乙基-6-(2-酮基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-1-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮	--/--	51%
6A	1-(5-氟基-3-甲基-苯并[b]噁吩-2-基)-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮	--/157 nM	51%
7A	1-苯并[b]噁吩-5-基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮	--/16 nM	87%
8A	1-吡啶-3-基-3-喹啉-6-基-四氫咪唑-2-酮	--/--	48%
9A	1-苯并噁唑-5-基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮	--/--	18%
10A	1-萘-2-基-3-吡啶-3-基-四氫-嘧啶-2-酮	--/--	11%
11A	1-(2-氟基-4-甲基-喹啉-6-基)-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮	--/97 nM	59%
12A	1-(1-羥亞胺基-氫茛-5-基)-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮	--/--	17%
13A	1-苯并[b]噁吩-5-基-3-吡啶-3-基-四氫-嘧啶-2-酮	--/--	9%
14A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮	17 nM/2 nM	102%
15A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(5-甲基-噁吩-2-基)-四氫咪唑-2-酮	10 nM/--	--
16A	1-苯并噁唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	6 nM/5 nM	94%

17A	1-乙基-6-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氢咪唑-1-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮	--/21 nM	83%
18A	1-(4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	76 nM/12 nM	88%
19A	1-联苯-4-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	--/11 nM	91%
20A	1-乙基-4-甲基-6-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氢咪唑-1-基]-1H-喹啉-2-酮	--/56 nM	69%
21A	1-(2-氟基-4-甲基-喹啉-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	--/5 nM	98%
22A	4-甲基-6-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氢咪唑-1-基]-1H-喹啉-2-酮	--/24 nM	85%
23A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-喹啉-2-基-四氢咪唑-2-酮	--/20 nM	85%
24A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-喹啉-3-基-四氢咪唑-2-酮	72 nM/--	98%
25A	1-(6-甲氧基-萘-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	--/--	89%
26A	1-苯并[b]噻吩-2-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	15 nM/--	100%
27A	1-苯并[b]噻吩-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	24 nM/--	101%
28A	1-(1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	4 nM/52 nM	61%
29A	1-(3-甲基-苯并呋喃-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	3 nM/--	98%
30A	1-(6-氟-吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	--/--	76%
31A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-噻吩-3-基-四氢咪唑-2-酮	108 nM/--	74%
32A	1-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	--/--	73%
33A	1-(5-氟基-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	--/--	--
34A	1-(2-氟-噻唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	--/--	--
35A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)-四氢咪唑-2-酮	--/--	--

36A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-噻唑-2-基-四氫咪唑-2-酮	--/--	--
37A	1-(4-甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	--/--	--
38A	1-(4-氯苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	70 nM/--	--
39A	4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲脒	--/--	--
40A	1-苯并噁唑-2-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	--/--	--
41A	1-(5-氯-噻吩-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	10 nM/3 nM	--
42A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-噻吩-2-基-四氫咪唑-2-酮	--/--	--
43A	1-(6-羥基-吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	--/--	--
44A	N-甲基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲醯胺	--/--	--
45A	1-(3,4-二氯-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	27 nM/--	--
46A	1-(3-氯基-4-氯苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	10 nM/--	--
47A	1-苯并噻唑-2-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	--/--	--
48A	1-(1H-吡咯-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	--/--	--
49A	1-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸圓烯-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	30 nM/--	--
50A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(4-三氯甲基-苯基)-四氫咪唑-2-酮	51 nM/--	--
51A	1-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	14 nM/--	--
52A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-喹啉-6-基-四氫咪唑-2-酮	96 nM/5 nM	97%
53A	1-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	136 nM/--	--
54A	1-(4-氯基-3-氯苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	15 nM/--	--

55A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-間-甲苯基-四氫咪唑-2-酮	9 nM/7 nM	--
56A	1-(3-甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	25 nM/--	--
57A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(4,5,6,7-四氫-噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-四氫咪唑-2-酮	--/--	--
58A	1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	27 nM/--	--
59A	1-(4-氟基-3-甲基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	17 nM/--	--
60A	1-(5-氯基-2-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	--/--	--
61A	1-(2,4-二氯-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	--/--	--
62A	1-苯并噻唑-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	426 nM/--	--
63A	6-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮	--/--	--
64A	1-(2,2-二氯-苯并[1,3]二氧伍園烯-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	35 nM/--	--
65A	7-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮	--/--	--
66A	N-{3-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯基}-乙醯胺	--/--	--
67A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(3-甲基-噻吩-2-基)-四氫咪唑-2-酮	--/--	--
68A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(2-甲基-噻啉-6-基)-四氫咪唑-2-酮	--/--	--
69A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-苯基-四氫咪唑-2-酮	34 nM/--	--
70A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-四氫咪唑-2-酮	6.5 nM/2 nM	--
71A	1-(1-異丙基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	--/--	--
72A	1-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	9.4 nM/10 nM	--
73A	1-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	109 nM/--	--

74A	1-(4-氟基-3-甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	76 nM/--	--
75A	N-{5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氢咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-乙酰胺	> 10 μ M	--
76A	1-(2-胺基-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	192 nM/--	--
77A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-喹啉-6-基-四氢咪唑-2-酮	195 nM/--	--
78A	1-(5-二氟甲基-噻吩-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮, 三氟醋酸	9.3 nM/--	--
79A	1-萘-2-基-3-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	--/--	3.6%
80A	1-(5-氟-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氢咪唑-2-酮	--/--	57%
81A	1-(5-氟-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氢咪唑-2-酮	--/--	82%
82A	1-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氢咪唑-2-酮	--/--	--
83A	5-(3-萘-2-基-2-酮基-四氢咪唑-1-基)-菸鹼酸甲酯	--/--	--
84A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-氟-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	85 nM/--	--
85A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(2-四氢吡咯-1-基-吡啶-4-基)-四氢咪唑-2-酮	1,263 nM/--	--
86A	1-(3-氟基-2-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	1,200 nM/--	--
87A	1-(4'-氟-聯苯-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	255 nM/--	--
88A	1-(3-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	12 nM/--	--
89A	1-(4-氟基-2-甲基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	326 nM/--	--
90A	1-(4-氟基-3-三氟甲基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	5 nM/--	--
91A	1-(3-二氟甲基-4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	4.3 nM/--	--
91B	1-(3-二氟甲基-4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氢-咪唑-2-酮	22 nM/--	--

92A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(5-甲基-噻吩-3-基)-1,3-二氢-咪唑-2-酮	21 nM/--	--
92B	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(5-甲基-噻吩-3-基)-四氢咪唑-2-酮	12 nM/--	--
93A	1-(2-甲基-苯并噁唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	> 10 μ M/--	--
94A	1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	110 nM/--	--
95A	1-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	119 nM/--	--
96A	N-{4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氢咪唑-1-基]-吡啶-2-基}-乙酰胺	> 10 μ M/--	--
97A	1-(4-甲氧基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	356 nM/--	--
98A	1-(4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	18 nM/--	--
99A	1-(4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	22 nM/--	--
100A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-四氢咪唑-2-酮	46 nM/--	--
101A	1-(3-甲基-苯并[d]异噁唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	46 nM/--	--
102A	1-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮, 三氟醋酸	7.5 nM/5 nM	--
103A	2-氟基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氢咪唑-1-基]-苯甲腈	19 nM/--	--
104A	1-(2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	1,991 nM/--	--
105A	1-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	1,469 nM/--	--
106A	3-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氢咪唑-1-基]-苯甲腈, 三氟醋酸	35 nM/--	--
107A	1-(1H-吡唑-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	334 nM/--	--
108A	1-(1H-苯并咪唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	363 nM/--	--
109A	1-苯并[b]噻吩-3-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	158 nM/--	--

110A	1-(4-甲氧基-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	$> 10 \mu\text{M}/--$	--
111A	1-(3-甲基-苯并[d]异噻唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	106 nM/--	--
112A	2-氯基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氢咪唑-1-基]-苯甲腈	28 nM/--	--
113A	1-苯并[d]异噻唑-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	230 nM/--	--
114A	1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	24 nM/--	--
115A	1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮, 三氟醋酸	173 nM/--	--
116A	1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮, 三氟醋酸	$> 10 \mu\text{M}/--$	--
117A	5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氢咪唑-1-基]-1,2-二氢-吡唑-3-酮	94 nM/--	--
118A	1-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	17 nM/--	--
119A	1-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	3,198 nM/--	--
120A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基-四氢咪唑-2-酮	$4 \mu\text{M}/--$	--
121A	1-(1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	2.5 nM/--	--
122A	1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮, 三氟醋酸	383 nM/--	--
123A	1-(3-氨基-1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	10 nM/--	--
124A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲氧基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	23 nM/12 nM	--
125A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-二氟甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	17 nM/--	--
126A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-羟甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	25 nM/--	--
127A	1-苯并噻唑-6-基-3-(6-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	$> 10 \mu\text{M}/--$	--
128A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	44 nM/--	--

129A	3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-異菸鹼脒	202 nM/--	--
130A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮	> 10 μ M/--	--
131A	1-間-甲基基-3-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	103 nM/--	--
132A	1-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	> 10 μ M	--
133A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-萘-1-基-四氫咪唑-2-酮	1,970 nM/--	--
134A	1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	950 nM/--	--
135A	6-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1,2-二氫-吡唑-3-酮	15.9 nM/--	--
136A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮	500 nM/--	--
137A	1-(5-氟基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	1,554 nM/--	--
138A	1-氫茚-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	13 nM/--	--
139A	1-苯并[b]噻吩-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-咪唑-2-酮	83 nM/--	--
140A	2-氟基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-苯甲脒	97 nM/--	--
141A	1-(1H-苯并三唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮, 鹽酸鹽	13 nM/--	--
142A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-咪唑-2-酮	21 nM/--	--
143A	1-(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	116 nM/--	--
144A	1-(1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	174 nM/--	--
145A	1-(3-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	31 nM/--	--
146A	1-甲基-3-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1H-吡唑-4-甲脒	> 10 μ M	--

147A	1-羥甲基-3,3-二甲基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氫咪唑-1-基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮	346 nM/--	--
148A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-四氫咪唑-2-酮	25 nM/--	--
149A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-二甲氧基甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	37 nM/--	--
150A	N-[3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-乙醯胺	496 nM/--	--
151A	1-苯并噻唑-6-基-3-(5-氟基-4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	13.3 nM/--	--
152A	1-(4-胺基-吡啶-3-基)-3-苯并噻唑-6-基-四氫咪唑-2-酮鹽酸鹽	7 nM/--	--
153A	1-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)四氫咪唑-2-酮, 三氟醋酸鹽	280 nM	--
154A	1-(異噻唑-4-基)-3-(4-甲基吡啶-3-基)四氫咪唑-2-酮	89 nM	--
155A	1-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)四氫咪唑-2-酮	2.7 nM	--
156A	1-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(4-(2-羥丙-2-基)吡啶-3-基)四氫咪唑-2-酮	> 10 μ M	--
157A	1-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(4-甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)四氫咪唑-2-酮	21 nM	--
158A	1-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(4-(1-羥乙基)吡啶-3-基)四氫咪唑-2-酮	38 nM	--
159A	1-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(4-乙基吡啶-3-基)四氫咪唑-2-酮	3.4 nM	--
160A	1-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-6-基)四氫咪唑-2-酮	34 nM	--
161A	1-(3-環丙基-1H-吡啶-6-基)-3-(4-甲基吡啶-3-基)四氫咪唑-2-酮	82 nM	--
162A	1-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(喹啉-7-基)四氫咪唑-2-酮	317 nM	--
163A	3-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	> 10 μ M	--
164A	1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮	70 nM/--	--

165A	1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	1,153 nM/--	--
166A	3-苯并噻唑-6-基-4-甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	32 nM/--	--
167A	1-苯并噻唑-6-基-4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	38 nM/--	--
168A	1-苯并噻唑-6-基-4-乙基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氢-咪唑-2-酮	384 nM/--	--
169A	1-苯并噻唑-6-基-4-乙基-3-吡啶-3-基-1,3-二氢-咪唑-2-酮	--/--	--
170A	1-苯并噻唑-6-基-3-吡啶-3-基-4-三氟甲基-四氢咪唑-2-酮	--/--	--
171A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮	--/--	--
172A	1-苯并噻唑-6-基-4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	326 nM/--	--
173A	3-苯并噻唑-6-基-1-吡啶-3-基-4-三氟甲基-四氢咪唑-2-酮	--/--	--
174A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-4-三氟甲基-四氢咪唑-2-酮	--/--	--
175A	1-苯并噻唑-6-基-4,5-二甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	85 nM/--	--
176A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-四氢吡咯-1-基甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	39 nM/--	--
177A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-吗福林-4-基甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	32 nM/--	--
178A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-环丙胺基甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	19 nM/--	--
179A	1-苯并噻唑-6-基-3-(6-氟基-4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	--/--	--
180A	1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(2-吗福林-4-基-乙氧基)-吡啶-3-基]-四氢咪唑-2-酮	--/--	--
181A	1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(1-甲基-四氢吡咯-2-基甲氧基)-吡啶-3-基]-四氢咪唑-2-酮	3064 nM/--	--
182A	1-苯并噻唑-6-基-3-{4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-甲基]-吡啶-3-基}-四氢咪唑-2-酮	27 nM/--	--
183A	1-苯并噻唑-6-基-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-四氢咪唑-2-酮	> 10 μ M/--	--

184A	1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(1-甲基-六氢吡啶-4-基甲氧基)-吡啶-3-基]-四氢咪唑-2-酮	> 10 μ M/--	--
185A	3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氢咪唑-1-基)-異菸鹼鹽胺	> 10 μ M/--	--
186A	1-苯并噻唑-6-基-3-咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基-四氢咪唑-2-酮	> 10 μ M/--	--
187A	1-苯并噻唑-6-基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-四氢咪唑-2-酮	> 10 μ M/--	--
188A	3-苯并噻唑-6-基-3'-甲基-4,5-二氫-3H,3'H-[1,4']二咪唑基-2-酮	195 nM/--	--
189A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮三氟醋酸	280 nM/--	--
190A	1-異噻唑-4-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	89 nM/--	--
191A	1-苯并噻唑-6-基-3-吡啶-2-基-四氢咪唑-2-酮	> 10 μ M/--	--
192A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(5-三氟甲基-噻吩-2-基)-四氢咪唑-2-酮	2.7 nM/--	--
193A	1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-四氢咪唑-2-酮	> 10 μ M/--	--
194A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(4-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-四氢咪唑-2-酮	21 nM/--	--
195A	1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(1-羥基-乙基)-吡啶-3-基]-四氢咪唑-2-酮	38 nM/--	8%
196A	1-苯并噻唑-6-基-3-(4-乙基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	3.4 nM/--	--
197A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(3-三氟甲基-1H-吡唑-6-基)-四氢咪唑-2-酮	34 nM/--	--
198A	1-(3-環丙基-1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	82 nM/--	--
199A	1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-喹啉-7-基-四氢咪唑-2-酮	317 nM/--	--
200A	3-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	> 10 μ M/--	--
201A	1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-3-吡啶-3-基-四氢咪唑-2-酮	70 nM/--	--
202A	1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮	1153 nM/--	--

203A	3-苯并噻唑-6-基-4-甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮	32 nM/--	--
------	--	----------	----

呈自由態形式或呈鹽形式之本發明化合物係顯示有價值之藥理學性質，例如 CYP17 裂解酶之抑制，例如在上文所提供之活體外試驗中所表示者，因此可用於藉由此種抑制所媒介之療法。例如，本發明化合物可用於在哺乳動物(較佳為人類)中治療發炎與癌症(特別是前列腺癌)。

因此，作為進一步具體實施例，本發明係提供本發明化合物在療法上之用途。於進一步具體實施例中，療法係選自藉由 17 α -羥化酶 /C_{17,20}-裂解酶之調節所媒介之疾病。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種治療藉由 17 α -羥化酶 /C_{17,20}-裂解酶之調節所治療疾病之方法，其包括投予治療上可接受量之本發明化合物。於進一步具體實施例中，該疾病為前列腺癌。

其他參考資料：

Tsuneo Imai 等人，"功能性人類 17 α -羥化酶 /17,20-裂解酶 (P450c17) 在大腸桿菌中之表現與純化" **生物化學期刊**, (1993) 268, 第 26 期, 19681-9。

Peter Lee-Robichaud 等人，"人類 Cyp17 (P-450_{17 α} , 17 α -羥化酶 -17,20-裂解酶) 與細胞色素 b₅ 之交互作用：細胞色素 b₅ 之疏水性功能部位方向性之重要性。" **Biochem.J**, (1997) 321, 857-63。

Zuber 等人，"牛 17-a-羥化酶細胞色素 P-450 c-DNA 在非類固醇生成 (COS1) 細胞中之表現" **Science** (1986a) 234, 1258-1261。

Sakaki T, "牛細胞色素 P-450c17 在釀酒酵母中之表現" **DNA** (1989) 8, 409-418。

Barnes 等人, "重組細胞色素 P-450 17 α 羥化酶在大腸桿菌中之表現與酵素活性" **Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A**, (1991) **88**, 5597-5601。

M.K Akhtar 等人, "在類固醇生成中 17 α -羥化酶與 17-20 裂解酶 (Cyp17) 活性之細胞色素 b5 調制" **內分泌學期刊** (2005) **187**, 267-274。

Vincent C.O. Nijar 等人, "人類細胞色素 17 α -羥化酶 -C₁₇₋₂₀-裂解酶 (P450_{17 α}) 之新穎 17-唑類固醇有效抑制劑：用於治療前列腺癌之潛在藥劑" **J Med Chem** (1998) **41**, 902-912。

Katagiri M 等人, "細胞色素 b5 在細胞色素 P-450 所媒介之 C21-類固醇 17,20-裂解酶活性上之角色" **生物物理研究通信** (1982) **108**, 379-384。

美國專利：US 2004/0198773 A1。

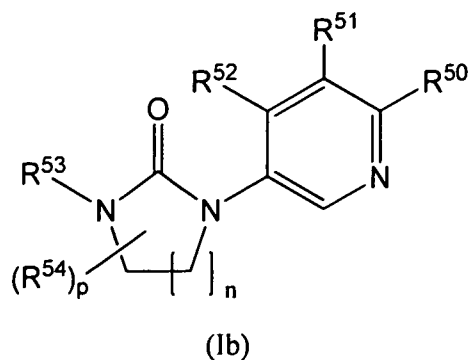
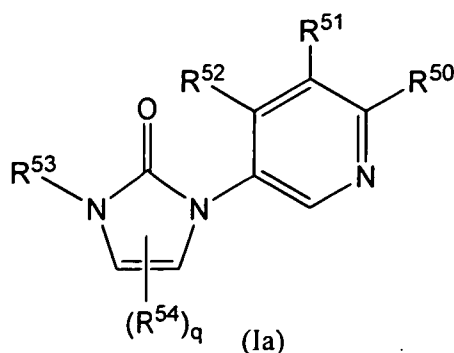
Dmitry N. Grigoryev 等人, "細胞色素 P450c17-表現之大腸桿菌作為關於 17 α -羥化酶 -C17,20-裂解酶抑制劑之第一步驟篩檢系統" **Analytical Biochemistry**, (1999) **267**, 319-330。

Venkatesh D. Handratta 等人, "新穎 C-17-雜芳基類固醇 Cyp17 抑制劑/抗雄激素劑：在 LAP C4 人類前列腺癌異種移植模式中之合成、活體外生物學活性、藥物動力學及抗腫瘤活性" **J. Med. Chem.** (2005) **48**, 2972-2984。

Ravi A Madan 等人, "阿必拉特酮 (abiraterone), Cougar 生物技術" **IDrugs**. (2006) **9**(1), 49-55。

七、申請專利範圍：

1. 一種式 (Ia) 或 (Ib) 化合物



其中：

n 為 1、2 或 3；

R^{53} 為

(i) 苯基，未經取代或經 1 至 2 個取代基取代，該取代基選自氟基、氯基、甲基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基或氰基，

(ii) 聯苯基，

(iii) 經稠合之苯基，選自萘-2-基、喹啉-6-基、3,4-二氫-2-酮基-喹啉-6-基、苯并[b]噻吩-5-基、苯并[d]異噁唑-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、苯并噻唑-6-基、1,2-二氫-3-酮基-吡啶-6-基、氫茛-5-基、1H-苯并三唑-5-基、苯并呋喃-5-基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸圓烯-6-基、2,3-二氫-苯并呋喃-5-基或苯并[1,3]二氧伍圓烯-5-基，其中該經稠合之苯基係未經取代或經 1 至 2 個取代基取代，取代基各獨立選自氟基、氯基、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、氰基或胺基；

(iv) 5-至 6-員雜芳基，選自異噻唑-4-基、噻吩-2-基、噻吩

-3-基或吡啶-4-基，其中該異噻唑-4-基、該噻吩-2-基、該噻吩-3-基及該吡啶-4-基係未經取代或經氟基、氯基、甲基、三氟甲基、二氟甲基或甲氧基取代；或

(v) 經稠合之雜芳基，選自噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基或苯并[b]噻吩-2-基，其中該經稠合之雜芳基係未經取代或經1至2個取代基取代，取代基各獨立選自氟基、氯基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基或胺基；

R^{54} 為 (C_1-C_4) 烷基、鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基或 $-CH_2OH$ ；

p 為 0、1、2 或 3；

q 為 0、1 或 2；

R^{50} 、 R^{51} 及 R^{52} 各自獨立為 H、鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基取代之 (C_1-C_4) 烷基、羥基取代之 (C_1-C_4) 烷基、 $-(CH_2)_r-O(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(CH_2)_r-CH(O(C_1-C_4)烷基)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)烷基$ 、 $-N((C_1-C_4)烷基)_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)烷基$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4)烷基$ 、 $-C(O)-N((C_1-C_4)烷基)_2$ 或 $-C(O)-O(C_1-C_4)烷基$ ；

r 為 0、1 或 2；

其附帶條件是，當 R^{50} 、 R^{51} 及 R^{52} 為 H，且 R^{53} 為苯基時， R^{53} 不為未經取代或被鹵素或 CF_3 取代；

或其藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中該化合物為式(Ia)化合物；或其藥學上可接受之鹽。
3. 如請求項2之化合物，其中 q 為 0；或其藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項1之化合物，其中該化合物為式(Ib)化合物；或其藥學上可接受之鹽。
5. 如請求項4之化合物，其中 R^{54} 為 $-CH_3$ 或 CF_3 ；或其藥學上可接受之鹽。
6. 如請求項4或5之化合物，其中n為1；或其藥學上可接受之鹽。
7. 如請求項1、2、3、4或5之化合物，其中 R^{50} 為H或甲基； R^{51} 為H、鹵基、甲基、三氟甲基、甲氧基或 $-C(O)OCH_3$ ；且 R^{52} 為鹵基、 $-CN$ 、甲基、乙基、甲氧基、羥甲基、1-羥乙基、2-羥丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、二甲氧基甲基、 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)CH_3$ ；或其藥學上可接受之鹽。
8. 如請求項1、2、3、4或5之化合物，其中 R^{53} 為苯基、4-氟基-3-氟苯基、間-甲苯基、3-甲氧基-苯基、3-氟基-4-氟苯基、4-氟基-3-甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、3-氟苯基、4-氟基-3-三氟甲基-苯基、3-二氟甲基-4-氟苯基、3-氟基-4-氟苯基、3-氟基苯基、3-氟基-4-氟基苯基、3,4-二氟-苯基、4-三氟甲基-苯基；
或其藥學上可接受之鹽。
9. 如請求項1、2、3、4或5之化合物，其中 R^{53} 為萘-2-基、苯并[b]噻吩-5-基、3-甲基-苯并[d]異噁唑-5-基、1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、3-胺基-1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、3-胺基-1H-吡啶-6-基、3-甲基-1H-吡啶-6-基、3-三氟甲基-1H-吡啶-6-基、苯并噻唑-6-基、1,2-二氫-3-酮基-吡啶-6-基、氫茛-5-基、1H-苯并三唑-5-基、3-甲基-苯并呋喃-5-基、2,3-二氫-苯

并[1,4]二氧陸圓烯-6-基、2,3-二氫-苯并呋喃-5-基或2,2-二氟-苯并[1,3]二氧伍圓烯-5-基；

或其藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項9之化合物，其中 R^{53} 為苯并噻唑-6-基、3-甲基-苯并呋喃-5-基、1H-吡唑-6-基、3-甲基-1H-吡唑-6-基或3-三氟甲基-1H-吡唑-6-基；

或其藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項1、2、3、4或5之化合物，其中 R^{53} 為5-甲基-噻吩-2-基、5-氟-噻吩-2-基、5-三氟甲基-噻吩-2-基、5-二氟甲基-噻吩-3-基、5-甲基-噻吩-3-基、2-甲基-吡啶-4-基、2-三氟甲基-吡啶-4-基、2-氟-吡啶-4-基或2-甲氧基-吡啶-4-基；

或其藥學上可接受之鹽。

12. 如請求項1、2、3、4或5之化合物，其中 R^{53} 為4-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、4-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基、噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基、3-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、苯并[b]噻吩-2-基或4-甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基；

或其藥學上可接受之鹽。

13. 如請求項1之化合物，其係選自下列所組成組群：

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(2-氟-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-氟-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(3-二氟甲基-4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-咪

唑-2-酮；

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(5-甲基-噻吩-3-基)-1,3-二氫-咪唑-2-酮；

1-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并[b]噻吩-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-咪唑-2-酮；及

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-咪唑-2-酮；
或其藥學上可接受之鹽。

14. 如請求項1之化合物，其係選自下列所組成組群：

1-萘-2-基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并[b]噻吩-5-基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-萘-2-基-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(5-甲基-噻吩-2-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并[b]噻吩-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(3-甲基-苯并呋喃-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(5-氯-噻吩-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(3,4-二氯-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(3-氯基-4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸圓烯-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-氯基-3-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-間-甲苯基-四氫咪唑-2-酮；

1-(3-甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-氟基-3-甲基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧伍圓烯-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-苯基-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(5-二氟甲基-噻吩-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(3-氯苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-氟基-3-三氟甲基-苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(3-二氟甲基-4-氟苯基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(5-甲基-噻吩-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-(4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-(3-甲基-苯并[d]异噁唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-(3-甲基-1H-噻唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

2-氟基-5-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氢咪唑-1-基]-苯甲腈；

3-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氢咪唑-1-基]-苯甲腈；

2-氯基-4-[3-(4-甲基-吡啶-3-基)-2-酮基-四氢咪唑-1-基]-苯甲腈；

1-(1-甲基-1H-噻唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-(3-氨基-1H-噻唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基-四氢咪唑-2-酮；

1-(1H-噻唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-(3-氨基-1H-噻唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲氧基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-二氟甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-羟甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-氫茛-5-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-(1H-苯并三唑-5-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-(3-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-二甲氧基甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-3-(5-氯基-4-甲基-吡啶-3-基)-四氢咪唑-2-酮；

1-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)四氢咪唑-2-酮；

1-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(4-甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)四氢咪唑-2-酮；

1-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(4-(1-羟乙基)吡啶-3-基)四氢咪唑-2-酮；

1-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(4-乙基吡啶-3-基)四氢咪唑-2-酮；

1-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-6-基)四氢咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-4-乙基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-4-乙基-3-吡啶-3-基-1,3-二氫-咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-3-吡啶-3-基-4-三氟甲基-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

3-苯并噻唑-6-基-1-吡啶-3-基-4-三氟甲基-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-4-三氟甲基-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-4,5-二甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-3-(6-氟基-4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

3-(3-苯并噻唑-6-基-2-酮基-四氫咪唑-1-基)-異菸鹼鹽胺；

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-甲基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-異噻唑-4-基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(5-三氟甲基-噻吩-2-基)-四氫咪唑-2-酮；1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(4-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-3-[4-(1-羥基-乙基)-吡啶-3-基]-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-3-(4-乙基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(4-甲基-吡啶-3-基)-3-(3-三氟甲基-1H-吡唑-6-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-(3-環丙基-1H-吡唑-6-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

3-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；及

3-苯并噻唑-6-基-4-甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-4-甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

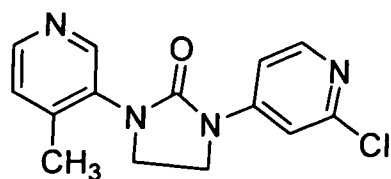
1-苯并噻唑-6-基-4,5-二甲基-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

1-苯并噻唑-6-基-4,4-二甲基-3-吡啶-3-基-四氫咪唑-2-酮；及

3-苯并噻唑-6-基-4-甲基-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮；

或其藥學上可接受之鹽。

15. 如請求項1之化合物，其係1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(4-甲基-吡啶-3-基)-四氫咪唑-2-酮，並具有下式；



或其藥學上可接受之鹽。

16. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑或賦形劑。
17. 如請求項16之醫藥組合物，其進一步包含至少一種其他藥劑，其中該至少一種其他藥劑為抗癌劑、化學治療劑或抗增生化合物。
18. 如請求項17之醫藥組合物，其係用於治療癌症，其中該其他藥劑，其係抗癌劑、化學治療劑或抗增生化合物，係與請求項1至15中任一項之化合物同時投予；或該其他藥劑，其係抗癌劑、化學治療劑或抗增生化合物，係與請求項1至15中任一項之化合物以任何順序相繼地投予。
19. 一種如請求項1至15之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療藉由Cyp17抑制所媒介之疾病、病症或徵候簇。
20. 如請求項19之用途，其中該藉由Cyp17抑制所媒介之疾病、病症或徵候簇係發炎或癌症。
21. 如請求項20之用途，其中該癌症係前列腺癌。
22. 如請求項1至5及13至15中任一項之化合物，其係用於藥物。

23. 如請求項1至5及13至15中任一項之化合物，其係用於治療藉由Cyp17抑制所媒介之疾病、病症或徵候簇。
24. 如請求項23之化合物，其中該藉由Cyp17抑制所媒介之疾病、病症或徵候簇係發炎或癌症。
25. 如請求項24之化合物，其中該癌症係前列腺癌。