200845965

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97109933

※ 申請日期：97、3、20　　※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

作為β-分泌酶抑制劑之胺基-5-[經取代-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑酮化合物

AMINO-5-[SUBSTITUTED-4-(DIFLUOROMETHOXY)PHENYL]-5-PHENYLIMIDAZOLONE COMPOUNDS AS β-SECRETASE INHIBITORS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商惠氏

WYETH

代表人：（中文/英文）

威廉　H　柯南

CALNAN, WILLIAM H.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國紐澤西州麥迪森市吉拉達田園路5號

FIVE GIRALDA FARMS, MADISON, NJ 07940, U. S. A.

國　籍：（中文/英文）

美國　　U.S.A.

三、發明人：（共 8 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 麥可　梭堤里歐司　馬拉瑪斯
   MALAMAS, MICHAEL SOTIRIOS
2. 亞伯特　詹　羅比裘德
   ROBICHAUD, ALBERT JEAN
3. 亞歷山德　麥克　波特
   PORTE, ALEXANDER MICHAEL
4. 威廉　勞諾　薩威比爾
   SOLVIBILE, WILLIAM RONALD
5. 科伊　米歇爾　莫里斯
   MORRIS, KOI MICHELE
6. 舒勒　艾登　安塔尼
   ANTANE, SCHUYLER ADAM
7. 志音　金
   KIM, JI-IN
8. 羅伯特 伊麥 馬狄維特
   MCDEVITT, ROBERT EMMETT

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 美國　U.S.A.
3. 美國　U.S.A.
4. 美國　U.S.A.
5. 美國　U.S.A.
6. 美國　U.S.A.
7. 美國　U.S.A.
8. 美國　U.S.A.

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年03月20日；60/919,087

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於作為β-分泌酶抑制劑之胺基-5-[經取代-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑酮化合物、含有該等衍生物之組合物及套組，及其製備方法及使用其預防及治療與β-類澱粉沈積及神經原纖維纏結相關之疾病或病症之方法，該等疾病或病症包括阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、第21對染色體三體症(Trisomy 21)(唐氏症候群(Down's Syndrome))、荷蘭型遺傳性腦出血併發澱粉樣變性病(HCHWA-D)及其他神經退化性病症。

【先前技術】

β-類澱粉沈積及神經原纖維纏結為與阿茲海默氏病(AD)相關之兩種主要病理特徵。AD在臨床上表現為記憶力、認知力、推理力、判斷力及方位感之喪失。隨著疾病進展，運動、感覺及語言能力亦受影響，直至出現多種認知功能之全面受損。該等認知損失逐漸發生，但通常導致嚴重受損且最終在4-12年內死亡。

類澱粉生成斑塊及血管類澱粉血管病變亦為患有第21對染色體三體症(唐氏症候群)、荷蘭型遺傳性腦出血併發澱粉樣變性病(HCHWA-D)及其他神經退化性病症之患者之腦部特徵。神經原纖維纏結亦出現於其他神經退化性病症(包括癡呆誘發病症)中(Varghese, J.等人，Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630)。

β-類澱粉沈積物主要為Aβ肽之聚集體，其又為類澱粉前

驅蛋白質(APP)之蛋白質水解產物。更特定言之，Aβ肽由APP在C末端由一或多種γ-分泌酶且在N末端由β-分泌酶(BACE)(亦稱作天冬胺醯基蛋白酶)裂解產生，作為β-類澱粉生成途徑之部分。

BACE活性與Aβ肽自APP之產生直接相關(Sinha等人，Nature, 1999, 402, 537-540)，且研究日益指示BACE之抑制作用抑制Aβ肽之產生(Roberds, S. L.等人，Human Molecular Genetics, 2001, 10, 1317-1324)。

因此，本發明之一目的在於提供作為β-分泌酶抑制劑且適用作治療、預防或改善患者之特徵為β-類澱粉沈積或β-類澱粉含量升高之疾病或病症的治療劑之化合物。

除有效抑制性BACE活性之外，成功藥物候選物應通過眾多與毒性及安全性相關之測試。一種此測試為所謂"hERG測試"。hERG(人類eag相關基因(human Ether-a-go-go Related Gene))通道為負責心臟動作電位之重要鉀(K)通道。藥物與hERG通道之相互作用可降低造成後天性QT節段延長症侯群(long QT syndrome)之通道功能及由心臟機能障礙造成之潛在死亡。因此，hERG阻斷性質將終止潛在藥物之前景。令人失望的是，如今無法先驗地預測特定種類之化合物是否將阻斷hERG通道。

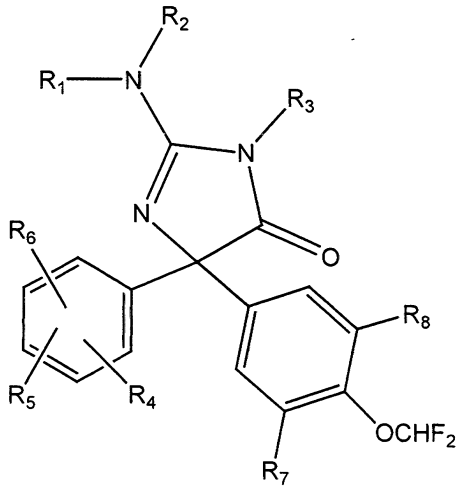
因此，本發明之另一目的在於提供大體上不阻斷hERG通道之化合物。本發明之另一目的在於提供可用於治療、預防或改善患者之特徵為β-類澱粉沈積或β-類澱粉含量升高之疾病或病症的治療方法及醫藥組合物。

本發明之一特徵為所提供之化合物亦可用於進一步研究及說明β-分泌酶。

根據下文中列出之詳細描述，本發明之該等及其他目的及特徵將變得更顯而易見。

【發明內容】

本發明提供一種式I化合物，



(I)

其中：

R_1及R_2各自獨立地為H或各自視情況經取代之烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，或R_1及R_2可連同其所連接之原子一起形成視情況雜有另一選自O、N或S之雜原子之視情況經取代的5至7員環；

R_3為H或各自視情況經取代之烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

R_4、R_5及R_6各自獨立地為H、鹵素、NO_2、CN、COR_9、$NR_{10}CO_2R_{11}$、$NR_{12}R_{13}$、OR_{14}、$NR_{15}COR_{16}$、SO_nR_{17}或各自視情況經取代之烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、

炔基、環烷基、烷氧基、烯氧基、炔氧基或環雜烷基，或當與相鄰碳原子連接時，R_4及R_5可連同其所連接之原子一起形成視情況含有一或兩個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代的5至7員環；

n為0、1或2；

R_7及R_8各自獨立地為H、鹵素、$NR_{20}R_{21}$或各基團視情況經取代之烷基、環烷基或烷氧基，其限制條件為R_7或R_8之一者應不為H；

R_9及R_{17}各自獨立地為H、$NR_{18}R_{19}$或各自視情況經取代之烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基；

R_{10}及R_{15}各自獨立地為H或視情況經取代之烷基；

R_{11}、R_{14}及R_{16}各自獨立地為H或各自視情況經取代之烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基；

R_{12}及R_{13}各自獨立地為H或各自視情況經取代之烷基或環烷基，或R_{12}及R_{13}可連同其所連接之原子一起形成視情況含有另一選自O、N或S之雜原子之視情況經取代的5至7員環；

R_{18}及R_{19}各自獨立地為H或各自視情況經取代之烷基、烯基、炔基或環烷基，或R_{18}及R_{19}可連同其所連接之原子一起形成視情況含有另一選自O、N或S之雜原子之視情況經取代的5至7員環；

R_{20}及R_{21}各自獨立地為H、COR_{22}或視情況經取代之烷基；

且

R_{22}為視情況經取代之烷基；或

其互變異構體、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

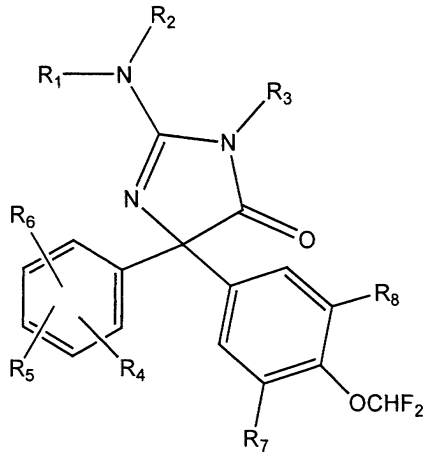
本發明亦係關於此等化合物用於治療β-類澱粉沈積及神經原纖維纏結之用途。式I化合物尤其適用於治療阿茲海默氏病、認知障礙、唐氏症候群、HCHWA-D、認知下降、老年癡呆症、腦類澱粉血管病變、退化性癡呆或其他神經退化性病症。

【實施方式】

阿茲海默氏病(AD)為主要腦部退化性疾病，其臨床上表現為記憶力、認知力、推理力、判斷力及情緒穩定性之進行性損失且逐漸導致完全智力衰退及死亡。AD之確切病因尚未知，但日益增加之證據指示類澱粉β肽(Aβ)在該疾病之發病機理中起重要作用(D. B. Schenk；R. E. Rydel等人，Journal of Medicinal Chemistry, **1995**, 21,4141及D. J. Selkoe, Physiology Review, **2001**, 81, 741)。患有AD之患者顯示特徵性神經病理標記，諸如在屍體剖檢時於腦中偵測到之神經炎性斑(及在β-類澱粉血管病變中，腦血管中之沈積物)以及神經原纖維纏結。Aβ為AD腦中神經炎性斑之主要組份。另外，β-類澱粉沈積及血管β-類澱粉血管病變亦為患有唐氏症候群、荷蘭型遺傳性腦出血併發澱粉樣變性病及其他神經退化性病症及癡呆誘發病症之個體之特徵。類澱粉前驅蛋白質(APP)之過度表現、APP裂解為Aβ

之改變或Aβ自患者腦部之清除減少可增加腦中可溶性或纖維形式之Aβ之含量。1999年鑑別出β位點APP裂解酶BACE1(亦稱作memapsin-2或Asp-2)(R. Vassar, B. D. Bennett等人，Nature, **1999**, 402, 537)。BACE1為具有β-分泌酶之所有已知功能性質及特徵之膜結合天冬胺酸蛋白酶。迫切尋求作為β-分泌酶研究中之助劑與作為潛在治療劑之低分子量、非肽、非底物相關性BACE1或β-分泌酶抑制劑。

同在申請中之專利申請案第11/526511號揭示胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑酮化合物，其顯示BACE活性且其含有在苯環上不具有進一步取代之5-[4-(二氟甲氧基)苯基]。目前已驚人地發現本發明之胺基-5-[經取代-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑酮化合物顯示優於其中4-(二氟甲氧基)苯環未經取代之彼等化合物之增加的β-分泌酶抑制作用。另外，驚人地展示5-[經取代-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑酮化合物(尤其在R_7上經烷基取代之本發明之彼等化合物)具有有利hERG性質，藉此與阻斷hERG通道相關之潛在併發症及/或造成後天性QT節段延長症侯群之通道功能之降低得以減少或消除。本發明之該等5-[經取代-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑酮化合物可有利地用作治療、預防或改善患者之特徵為β-類澱粉沈積或β-類澱粉含量升高之疾病或病症的安全且有效治療劑。因此，本發明提供一種式I之胺基-5-[經取代-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑酮化合物，



(I)

其中：

R_1及R_2各自獨立地為H或各自視情況經取代之烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，或R_1及R_2可連同其所連接之原子一起形成視情況雜有另一選自O、N或S之雜原子之視情況經取代的5至7員環；

R_3為H或各自視情況經取代之烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

R_4、R_5及R_6各自獨立地為H、鹵素、NO_2、CN、COR_9、$NR_{10}CO_2R_{11}$、$NR_{12}R_{13}$、OR_{14}、$NR_{15}COR_{16}$、SO_nR_{17}或各自視情況經取代之烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、環烷基、烷氧基、烯氧基、炔氧基或環雜烷基，或當與相鄰碳原子連接時，R_4及R_5可連同其所連接之原子一起形成視情況含有一或兩個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代的5至7員環；

n為0、1或2；

R_7及R_8各自獨立地為H、鹵素、$NR_{20}R_{21}$或各基團視情況經取代之烷基、環烷基或烷氧基，其限制條件為R_7或R_8中之一者應不為H；

R_9及R_{17}各自獨立地為H、$NR_{18}R_{19}$或各自視情況經取代之烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基；

R_{10}及R_{15}各自獨立地為H或視情況經取代之烷基；

R_{11}、R_{14}及R_{16}各自獨立地為H或各自視情況經取代之烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基；

R_{12}及R_{13}各自獨立地為H或各自視情況經取代之烷基或環烷基，或R_{12}及R_{13}可連同其所連接之原子一起形成視情況含有另一選自O、N或S之雜原子之視情況經取代的5至7員環；

R_{18}及R_{19}各自獨立地為H或各自視情況經取代之烷基、烯基、炔基或環烷基，或R_{18}及R_{19}可連同其所連接之原子一起形成視情況含有另一選自O、N或S之雜原子之視情況經取代的5至7員環；

R_{20}及R_{21}各自獨立地為H、COR_{22}或視情況經取代之烷基；且

R_{22}為視情況經取代之烷基；或

其互變異構體、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，若R_4、R_5及R_6中之兩者為H，則另一

基團不為對位-$OCHF_2$基團。在另一實施例中，R_4、R_5或R_6均不為對位-$OCHF_2$基團。

應瞭解申請專利範圍涵蓋所有可能之立體異構體及前藥。此外，除非另外說明，否則涵蓋各自呈視情況經取代形式之烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基。

視情況經取代之部分可經一或多個取代基取代。視情況存在之取代基可為通常用於形成醫藥化合物或使此等化合物改質以影響其結構/活性、持久性、吸收、穩定性或其他有益性質的取代基中之一或多者。此等取代基之特定實例包括鹵素原子、硝基、氰基、硫氰基、氰氧基、羥基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、芳氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、甲醯基、羰基、烷氧基羰基、羧基、烷醯基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、胺甲醯基、烷基醯胺基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、環烷基或環雜烷基，較佳為鹵素原子、低碳烷基或低碳烷氧基，其中"低碳"為1至4個碳原子。

在一實施例中，取代基可選自鹵基、氰基、羥基、烷基、鹵烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基或鹵基取代之環烷基。除非另外說明，否則通常可存在0-4個取代基。當前述取代基中之任一者表示或含有烷基取代基時，該烷基取代基可為直鏈或支鏈的且可含有至多12個碳原子、較佳至多6個碳原子、更佳至多4個碳原子。具有一或多個可用氫原子之取代基又可視情況帶有其他獨立選定之取代

基，最多三級取代。舉例而言，術語"視情況經取代之芳基"意欲意謂可視情況具有至多四個經如上文所定義之取代基置換(亦即，第一級取代)之氫原子的芳基，其中與該芳基連接之該等取代基中之每一者可視情況具有至多四個經如上文所定義之取代基置換(亦即，第二級取代)之氫原子，且該第二級取代之取代基中之每一者可視情況具有至多四個經如上文所定義之取代基置換(亦即，第三級取代)之氫原子。

如本文中所用，術語"烷基"包括具有1-12個碳原子、較佳1-6個碳原子(C_1-C_6烷基)之直鏈與支鏈(除非另外定義)單價飽和烴部分，更佳為具有1-4個碳原子之"低碳"烷基。飽和烴烷基部分之實例包括(但不限於)化學基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基；高碳同系物，諸如正戊基、正己基及其類似基團。烷基可視情況經取代。適合烷基取代包括(但不限於)CN、OH、鹵素、烯基、炔基、環烷基、苯基、胺甲醯基、羰基、烷氧基或芳氧基。

如本文中所用，術語"鹵烷基"表示具有1至2n+1個可相同或不同之鹵素原子之C_nH_{2n+1}基團。鹵烷基之實例包括CF_3、CH_2Cl、C_2H_3BrCl、$C_3H_5F_2$或其類似基團。類似地，術語鹵烷氧基表示具有1至2n+1個可相同或不同之鹵素原子之OC_nH_{2n+1}基團。鹵烷基較佳為C_1-C_6鹵烷基。

如本文中所用，術語"烷氧基烷基"係指經至少一個C_1-C_4烷氧基或C_1-C_6烷氧基取代之如上文所定義之烷基。

如本文中所用，術語"烯基"係指含有至少一個雙鍵且具有2-12個碳原子、較佳2-6個碳原子(C_2-C_6烯基)、更佳2-4個碳原子之直鏈或支鏈烴部分。此等烴烯基部分可單不飽和或多不飽和，且可以E或Z構型存在。本發明之化合物意欲包括所有可能之E及Z構型。單不飽和或多不飽和烴烯基部分之實例包括(但不限於)諸如乙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、巴豆基、2-異戊烯基、丁二烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)之化學基團，及高碳同系物、異構體或其類似基團。較佳烯基為C_2-C_6烯基。

如本文中所用，術語"鹵烯基"表示經一或多個可相同或不同之鹵素原子取代之如上文所定義之烯基。

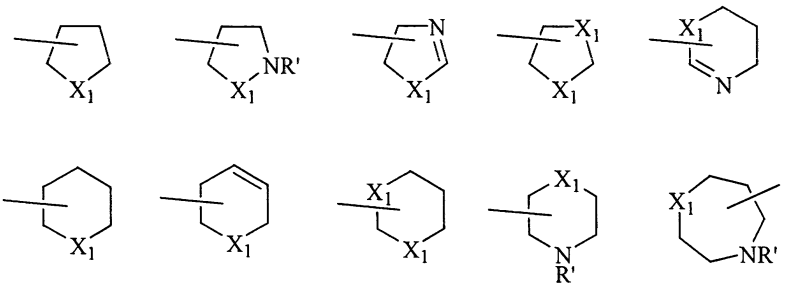
如本文中所用，術語"炔基"係指具有一或多個碳碳參鍵之烷基。炔基較佳含有2至6個碳原子(C_2-C_6炔基)。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及其類似基團。在一些實施例中，炔基可經至多四個如上文所述之取代基取代。較佳炔基為C_2-C_6炔基。

如本文中所用，術語"烷氧基"、"烯氧基"及"炔氧基"分別係指-O-烷基、-O-烯基及-O-炔基，其中該等烷基、烯基及炔基係如本文中所定義。

如本文中所用，術語"環烷基"係指具有3-10個碳原子之單環、雙環、三環、稠合、橋接或螺飽和碳環部分(C_3-C_{10}環烷基)。環烷基部分之任何適合環位置可與指定化學結構共價鍵聯。環烷基部分之實例包括(但不限於)諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、降蒈基、金剛烷

基、螺[4.5]癸基之化學基團，及同系物、異構體或其類似基團。

如本文中所用之術語"環雜烷基"表示含有1、2或3個選自N、O或S之可相同或不同之雜原子且視情況含有一個雙鍵的5至7員環烷基環系統。如本文中所示之術語中包括之例示性環雜烷基環系統為以下環，其中X_1為NR'、O或S，且R'為H或如上文所定義之可選取代基。



如本文中所用，術語"芳基"表示具有至多20個碳原子(例如6-20個碳原子)之芳族碳環部分，其可為單一環(單環)或稠合在一起或共價鍵聯之多個環(雙環，至多三個環)。芳基部分之實例包括(但不限於)諸如苯基、1-萘基、2-萘基、二氫萘基、四氫萘基、聯苯基、蒽基、菲基、茀基、二氫茚基、聯苯基烯基、二氫苊基、苊基之化學基團，及其類似基團。在一些實施例中，"芳基"可經1-5個取代基取代。較佳芳基為C_6-C_{10}芳基。

如本文中所用之術語"雜芳基"表示(例如)具有5-20個環原子之芳族雜環環系統，其可為單一環(單環)或稠合在一起或共價鍵聯之多個環(雙環，至多三個環)。雜芳基較佳為5至6員環。該等環可含有1至4個選自氮、氧或硫之雜原

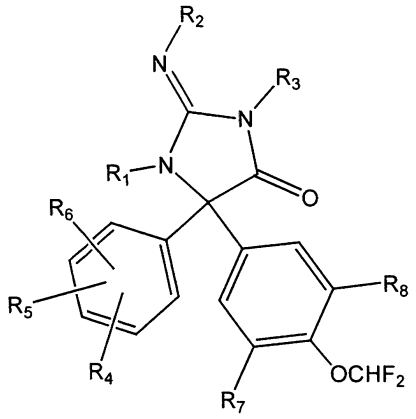
子，其中該(等)氮或硫原子視情況經氧化，或該(等)氮原子視情況經季銨化。雜芳基部分之實例包括(但不限於)諸如呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、1H-四唑基、1,3,4-噁二唑基、1H-1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、噻嗯基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蝶啶基、9H-咔唑基、α-咔啉基之雜環基或其類似基團。

如本文中所用，術語"鹵素"表示氟、氯、溴或碘。

本發明之化合物可使用技術公認程序轉化為鹽，尤其醫藥學上可接受之鹽。與鹼形成之適合鹽為(例如)金屬鹽，諸如鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽，例如鈉鹽、鉀鹽或鎂鹽；或與氨或諸如以下各物之有機胺形成之鹽：嗎啉、硫代嗎啉、哌啶、吡咯啶、單低碳烷基胺、二低碳烷基胺或三低碳烷基胺(例如乙基-第三丁基胺、二乙胺、二異丙胺、三乙胺、三丁胺或二甲基丙基胺)，或單羥基低碳烷基胺、二羥基低碳烷基胺或三羥基低碳烷基胺(例如單乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺)。此外可形成內鹽。亦包括不適於醫藥用途、但可用於(例如)分離或純化游離化合物或其醫藥學上可接受之鹽之鹽。如本文中所用，當本發明化合物含有鹼性部分時，術語"醫藥學上可接受之鹽"係指衍生自諸如以下各酸之有機酸及無機酸之鹽：乙酸、丙酸、乳

酸、檸檬酸、酒石酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、丙二酸、扁桃酸、蘋果酸、鄰苯二甲酸、鹽酸、氫溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟腦磺酸及類似已知可接受之酸。當本發明化合物含有羧酸部分或酚部分或能夠形成鹼加成鹽之類似部分時，亦可由有機鹼及無機鹼形成鹽，較佳鹼金屬鹽(例如鈉鹽、鋰鹽或鉀鹽)。

本發明化合物可以一或多種互變異構體形式存在。熟習此項技術者將認識到式I化合物亦可以如下文所示之互變異構體It形式存在。



(It)

互變異構體通常彼此平衡存在。因為該等互變異構體在環境及生理條件下相互轉化，所以其提供相同之有用生物作用。本發明包括此等互變異構體之混合物以及個別互變異構體。

本發明化合物可含有不對稱碳原子且一些本發明化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可產生光學異構體及非對映異構體。儘管未關於式I之立體化學進行展示，但本

發明包括此等光學異構體及非對映異構體；以及外消旋及經拆分對映異構純R及S立體異構體；以及R及S立體異構體之其他混合物及其醫藥學上可接受之鹽。若立體異構體較佳，則在一些實施例中其可以大體上不含相應對映異構體之形式提供。因此，大體上不含相應對映異構體之對映異構體係指經由分離技術分離之化合物或經製備為不含相應對映異構體之化合物。如本文中所用，"大體上不含"意謂化合物由顯著較大部分(較佳小於約50%、更佳小於約75%且甚至更佳小於約90%)之一種立體異構體組成。

較佳式I化合物為R_1及R_2為H之彼等化合物。另一組較佳化合物為R_3為C_1-C_4烷基之彼等式I化合物。更佳地，R_3為甲基。亦較佳為R_4、R_5及R_6各自獨立地為H、鹵素或各自視情況經取代之烯基、炔基、烷氧基、烯氧基或炔氧基之彼等式I化合物。

更佳本發明化合物為R_7為鹵素、C_1-C_4烷基或C_3-C_6環烷基之彼等式I化合物。更佳地，R_7為鹵素、甲基、乙基、丙基或環丙基。亦更佳為R_4為各自視情況經取代之烯基、炔基、烷氧基、烯氧基或炔氧基之彼等化合物。R_5及R_6較佳各自獨立地為H或鹵素。R_8較佳為H或C_1-C_4烷基。亦更佳為彼等化合物，其中R_7為鹵素、C_1-C_4烷基或C_3-C_6環烷基；R_1及R_2為H且R_3為甲基。另一組更佳本發明化合物為彼等式I化合物，其中R_7為鹵素、甲基、乙基、丙基或環丙基；R_4為各自視情況經取代之烯基、炔基、烷氧基、烯氧基或炔氧基；且R_5及R_6各自獨立地為H或鹵素。在一實

施例中，R_4為視情況經環烷基取代之炔基。在另一實施例中，R_4在苯環之3位上。

另一組更佳本發明化合物為彼等式I化合物，其中R_1及R_2為H；R_3為甲基；R_4為各自視情況經取代之烯基、炔基、烷氧基、烯氧基或炔氧基；R_5及R_6各自獨立地為H或鹵素；R_7為鹵素、甲基、乙基、丙基或環丙基；且R_4在苯環之3位上。

較佳本發明化合物包括：

(5R)-2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(5S)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(5R)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

2-胺基-5-(3-丁氧基苯基)-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟-甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-((E)-3-甲氧基丙烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-((E)-4-氟丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-((E)-丙-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-((E)-4-甲氧基-丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-[((E)-3-丙-1-烯基)苯基]-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4(-二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-((E)-3-甲氧基丙-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-((E)-4-氟丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-((E)-4-甲氧基丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[((E)-3-丙-1-烯基)苯基]-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-((E)-3-甲氧基

丙-1-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-5-[3-((E)-4-甲氧基丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-5-[3-((E)-4-氟-丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

2-胺基-5,5-雙-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3,5-二甲基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-乙基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)-3-乙基苯基]-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-丙基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-異丙基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-環丙基-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-乙烯基苯基)-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-(氟甲基)苯基]-3-甲基-5-苯基-

3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-(氟甲基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-(4-氟-3-甲基苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

5-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}-2-甲氧基苯甲腈；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(氟甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)-3-乙基苯基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(5R)-2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)-3-乙基苯基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(5R)-2-胺基-5-[3-環丙基-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-

苯基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[3-環丙基-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2-氟乙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-乙氧基苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙氧基苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-(3-乙氧基苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-(3-丙氧

基苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-(3-丙氧基苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-乙烯基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-乙烯基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-(3-甲氧

基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

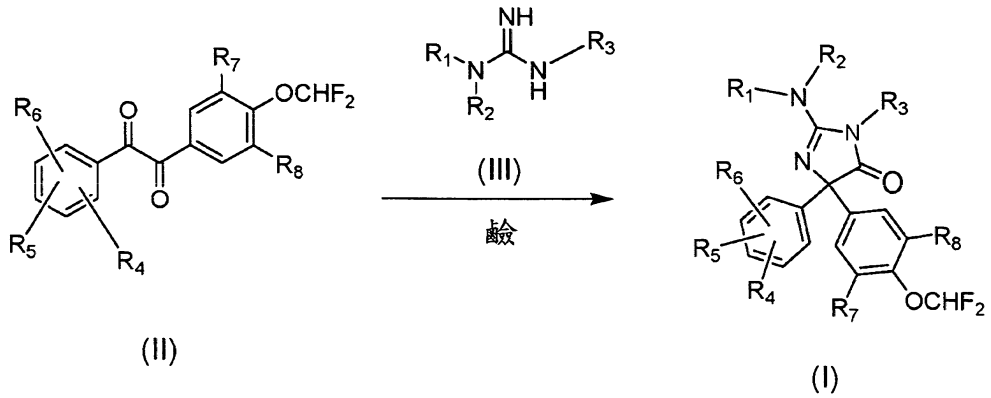
2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

或其互變異構體、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

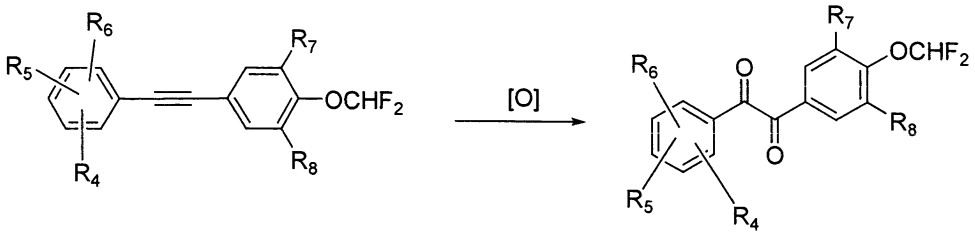
可使用習知合成方法及(必要時)標準分離技術來製備式I化合物。舉例而言，可藉由在諸如金屬碳酸鹽之鹼存在下使式II之二酮與式III之胺基胍衍生物反應得到所需式I化合物來製備式I化合物。反應展示於下文流程圖I中。

流程圖I



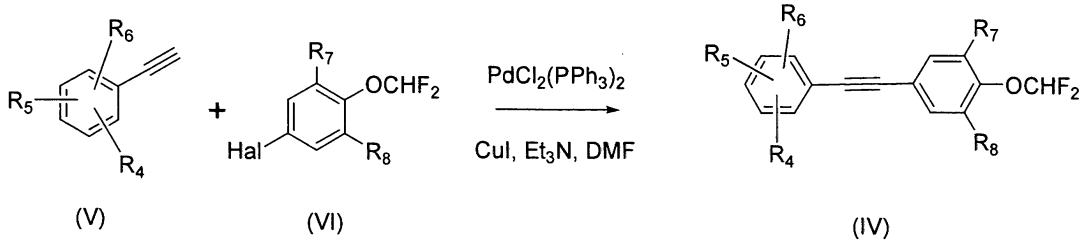
可藉由使式IV之炔與氧化劑(諸如$Pd(II)Cl_2$/DMSO、N-溴代丁二醯亞胺/DMSO、臭氧、高碘酸鈉與水合氧化釕(IV)、三氧化硫、$KMnO_4$、I_2/DMSO或其組合，較佳為$KMnO_4$及I_2/DMSO)反應來製備式II之二酮化合物。反應展示於流程圖II中。

流程圖II



可藉由在Pd催化劑(諸如二氯雙(三苯膦)鈀(II))及CuI存在下使式V之乙炔基苯化合物與式VI之經取代-4-(二氟甲氧基)-1-鹵苯化合物反應得到所需式IV之苯基乙炔基苯化合物來製備式IV之炔化合物。反應展示於流程圖III中，其中Hal表示Br或I。

流程圖III



式I化合物有利地充當BACE抑制劑以治療與諸如阿茲海默氏病、第21對染色體三體症(唐氏症候群)、荷蘭型遺傳性腦出血併發澱粉樣變性病(HCHWA-D)及其他神經退化性

病症之疾病相關之β-類澱粉沈積及神經原纖維纏結。因此，本發明提供調控BACE且治療、預防或改善與諸如阿茲海默氏病、第21對染色體三體症(唐氏症候群)、荷蘭型遺傳性腦出血併發澱粉樣變性病(HCHWA-D)或其他神經退化性病症之疾病及病症相關之β-類澱粉沈積及神經原纖維纏結的方法。該等方法包括向罹患或易於患上與過度BACE活性相關之疾病或損傷之患者提供有效量之式I化合物。根據本發明，亦提供一種治療人類或其他哺乳動物之阿茲海默氏病及相關老年癡呆症之方法，其包含向人類或其他哺乳動物投與有效量之本發明化合物。

本發明亦提供一種為有需要之患者治療與過度BACE活性有關或相關之病症的方法，其包含向該患者提供治療有效量之至少一種式I化合物。代表性病症包括阿茲海默氏病、認知障礙、唐氏症候群、HCHWA-D、認知下降、老年癡呆症、腦類澱粉血管病變、退化性癡呆或其他神經退化性病症。該等疾病中某些之特徵在於產生β-類澱粉沈積或神經原纖維纏結。

本發明亦提供一種抑制BACE活性之方法，其包含向患者投與有效量之至少一種式I化合物或使其受體與有效量之至少一種式I化合物接觸。某些方法此外包含在該接觸步驟之前或之後測定BACE活性。

本發明亦提供一種改善哺乳動物中β-類澱粉沈積或神經原纖維纏結之方法，其包含向該哺乳動物提供有效量之至少一種式I化合物。

亦提供改善哺乳動物之阿茲海默氏病、認知障礙、唐氏症候群、HCHWA-D、認知下降、老年癡呆症、腦類澱粉血管病變、退化性癡呆或其他神經退化性病症之症狀的方法，其包含向該哺乳動物提供有效量之至少一種式I化合物。

其他方法對已知罹患阿茲海默氏病、認知障礙、唐氏症候群、HCHWA-D、認知下降、老年癡呆症、腦類澱粉血管病變、退化性癡呆或其他神經退化性病症或懷疑處於罹患此等疾病之風險中之哺乳動物產生預防作用。該等方法包含向該哺乳動物提供有效量之至少一種式I化合物。

如根據本發明所用，關於提供本發明所涵蓋之化合物或物質之術語"提供"意謂直接投與此化合物或物質，或投與將在體內形成有效量之化合物或物質之前藥、衍生物或類似物。本發明亦涵蓋提供本發明化合物，以治療可用該等化合物治療之本文中所揭示之疾病狀態。

如本文中所用，術語"患者"係指哺乳動物，較佳人類。

如本文中所用，術語"投與"或"投藥"係指向患者直接投與化合物或組合物，或向該患者投與化合物之前藥衍生物或類似物，其將在患者體內形成等量之活性化合物或物質。

如本文中所用，術語"有效量"、"治療有效量"及"有效劑量"係指在投與患者後可有效地至少部分改善(且在較佳實施例中為治癒)該患者疑似罹患之病狀之化合物用量。

應瞭解本發明之活性化合物之有效劑量可視所用特定化

合物、投藥模式、待治療病症及其嚴重性以及與待治療之個體相關之各種身體因素而改變。對於治療阿茲海默氏病及其他相關老年癡呆症而言，當本發明化合物係以較佳每日兩次至六次分次給藥或以持續釋放形式每公斤體重投與約0.1 mg至約1 mg之每日劑量投與有需要之個體時，通常可獲得令人滿意之結果。對於大多數大型哺乳動物而言，總每日劑量為約3.5 mg至約140 mg，較佳約3.5 mg至約5 mg。在70 kg成人之情況下，總每日劑量通常將為約7 mg至約70 mg且可經調節以提供最佳治療結果。可調整此療程，以提供最佳治療效應。

在一態樣中，本發明係關於包含一或多種式I化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑之組合物。

本發明亦包含包括上述式I化合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

如本文中所用，術語"載劑"應涵蓋載劑、賦形劑及稀釋劑。載劑之實例為熟習此項技術者所熟知且其係根據可接受之醫藥程序(諸如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版，Alfonoso R. Gennaro編，Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)中所述之程序，該文獻係以引用的方式全部併入本文中)來製備。醫藥學上可接受之載劑為可與調配物中之其他成份相容且生物學上可接受之載劑。

本發明之化合物可以純形式或組合習知醫藥載劑經口或非經腸投與。可用固體載劑可包括一或多種物質，其亦可

充當調味劑、潤滑劑、增溶劑、懸浮劑、填充劑、助流劑、壓縮助劑、黏合劑或錠劑崩解劑或囊封物質。其係以習知方式(例如以與已知抗高血壓藥劑、利尿劑及β阻斷劑所用方式類似之方式)調配。含有本發明之活性化合物之口服調配物可包含任何常用口服形式，其包括錠劑、膠囊、經頰形式、口含錠、含片及口服液、懸浮液或溶液。在散劑中，載劑為細粉狀固體，其係與細粉狀活性成份混合。在錠劑中，活性成份係與適合比例之具有必要壓縮性質之載劑混合且壓製成所需形狀及尺寸。散劑及錠劑較佳含有至多99%之活性成份。

膠囊可含有一或多種活性化合物與惰性填充劑及/或稀釋劑(諸如醫藥學上可接受之澱粉(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉)、糖、人造甜味劑、粉末狀纖維素(諸如結晶纖維素及微晶纖維素)、麵粉、明膠、膠等)之混合物。

有用錠劑調配物可藉由習知壓縮、濕式造粒或乾式造粒方法來製造且使用醫藥學上可接受之稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、崩解劑、表面改質劑(包括界面活性劑)、懸浮或穩定劑，該懸浮或穩定劑包括(但不限於)硬脂酸鎂、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、糖、乳糖、糊精、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、微晶纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、聚乙烯吡咯啶、褐藻酸、阿拉伯膠、三仙膠、檸檬酸鈉、複合矽酸鹽、碳酸鈣、甘胺酸、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、高嶺土、甘

露糖醇、氯化鈉、低熔點蠟及離子交換樹脂。較佳表面改質劑包括非離子型及陰離子型表面改質劑。表面改質劑之代表性實例包括(但不限於)泊洛沙姆188(poloxamer 188)、氯化苯甲烴銨、硬脂酸鈣、鯨蠟硬脂醇、聚西托醇(cetomacrogol)乳化蠟、脫水山梨糖醇酯、膠狀二氧化矽、磷酸鹽、十二烷基硫酸鈉、矽酸鎂鋁及三乙醇胺。本文中之口服調配物可利用標準延遲或時間釋放調配物以改變活性化合物之吸收。口服調配物亦可由投與於需要時含有適當增溶劑或乳化劑之水或果汁中之活性成份組成。

液體載劑可用於製備溶液、懸浮液、乳液、糖漿及酏劑。本發明之活性成份可溶解或懸浮於醫藥學上可接受之液體載劑(諸如水、有機溶劑、兩者之混合物或醫藥學上可接受之油或脂肪)中。液體載劑可含有其他適合醫藥添加劑，諸如增溶劑、乳化劑、緩衝劑、防腐劑、甜味劑、調味劑、懸浮劑、增稠劑、著色劑、黏度調節劑、穩定劑或滲透壓調節劑。用於經口及非經腸投藥之液體載劑之適合實例包括水(尤其含有上述添加劑，例如纖維素衍生物，較佳為羧甲基纖維素鈉溶液)、醇(包括一元醇及多元醇，例如乙二醇)及其衍生物，及油(例如分餾椰子油及花生油)。對於非經腸投藥而言，載劑亦可為油性酯，諸如油酸乙酯及十四烷酸異丙酯。無菌液體載劑係用於供非經腸投藥之無菌液體形式組合物中。用於加壓組合物之液體載劑可為鹵化烴或其他醫藥學上可接受之推進劑。

液體醫藥組合物(其為無菌溶液或懸浮液)可藉由(例如)

肌肉內、腹膜內或皮下注射來使用。無菌溶液亦可經靜脈內投與。用於經口投藥之組合物可為液體或固體形式。

醫藥組合物較佳為單位劑型，例如呈錠劑、膠囊、散劑、溶液、懸浮液、乳液、顆粒或栓劑形式。在此形式中，組合物經細分為含有適當量活性成份之單位劑量；該等單位劑型可為包裝組合物，例如包裝散劑、小瓶、安瓿、預填充糖漿或含有液體之藥囊。單位劑型可為(例如)膠囊或錠劑自身，或其可為適當數目之呈包裝形式之任何此等組合物。此單位劑型可含有約1 mg/kg至約250 mg/kg，且可以單一劑量或兩個或兩個以上分次劑量提供。該等劑量可以適於將本文中之活性化合物導引至接受者血流中之任何方式投與，該方式包括經口、經由植入物、非經腸(包括靜脈內、腹膜內及皮下注射)、經直腸、經陰道及經皮。該等投藥可使用本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽以洗劑、乳膏、發泡體、貼片、懸浮液、溶液及栓劑(經直腸及經陰道)形式進行。

當投藥以治療或抑制特定疾病狀態或病症時，應瞭解有效劑量可視所用特定化合物、投藥模式、待治療病狀之狀況及其嚴重性以及與待治療之個體相關之各種身體因素而改變。在治療性應用中，本發明化合物係以足以治癒或至少部分改善疾病及其併發症之症狀之量提供至已罹患該疾病之患者中。足以實現此目的之量經定義為"治療有效量"。用於治療特定病例之劑量應由主治醫師主觀決定。所涉及之變數包括特定病狀及患者之體型、年齡及反應類型。

在一些情況下，可需要以氣霧劑形式直接向氣管投與化合物。對於藉由鼻內或支氣管內吸入投藥而言，本發明化合物可經調配入水性或部分水性溶液中。

本發明化合物可非經腸或經腹膜內投與。可於與諸如羥基-丙基纖維素之界面活性劑適當混合之水中製備該等呈游離鹼或醫藥學上可接受之鹽形式之活性化合物的溶液或懸浮液。亦可於油中製備於甘油、液體聚乙二醇及其混合物中之分散液。在普通儲存及使用條件下，該等製劑含有防腐劑以抑制微生物之生長。

適於注射劑使用之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液及用於即時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。在所有情況下，該形式應無菌且應在存在可易於注射性之程度上具流動性。其在製造及儲存條件下應穩定且應具有抵抗微生物(諸如細菌及真菌)之污染作用之防腐性。載劑可為含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)、其適合混合物及植物油之溶劑或分散介質。

本發明化合物可經由使用經皮貼片而經皮投與。就本發明之目的而言，經皮投藥應理解為包括穿透身體表面及身體通道之內襯(包括上皮及黏膜組織)之所有投藥。該等投藥可使用本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽以洗劑、乳膏、發泡體、貼片、懸浮液、溶液及栓劑(經直腸及經陰道)形式進行。

可經由使用含有活性化合物及載劑之經皮貼片來實現經皮投藥，該載劑對該活性化合物呈惰性，對皮膚無毒，且

允許藥劑傳遞以經由皮膚全身性吸收入血流中。載劑可採用許多形式，諸如乳膏及軟膏、糊狀物、凝膠及閉合裝置。乳膏及軟膏可為黏性液體或水包油或油包水型半固體乳液。包含分散於含有活性成份之石油或親水性石油中之吸收性粉末的糊狀物亦可為適合的。多種閉合裝置可用於將活性成份釋放入血流中，諸如覆蓋含有活性成份(有或無載劑)之儲集器之半滲透性膜，或含有活性成份之容器。文獻中已知其他閉合裝置。

本發明化合物可以習知栓劑形式經直腸或經陰道投與。栓劑調配物可由傳統材料(包括可可脂；添加或不添加蠟以改變栓劑之熔點；及甘油)製成。亦可使用諸如各種分子量之聚乙二醇之水溶性栓劑主劑。

在某些實施例中，本發明係關於前藥。此項技術中已知各種形式之前藥，例如如以下文獻中所述：Bundgaard(編)，Design of Prodrugs, Elsevier (1985)；Widder等人(編)，Methods in Enzymology，第4卷，Academic Press (1985)；Krogsgaard-Larsen等人(編)，"Design and Application of Prodrugs", Textbook of Drug Design and Development，第5章，113-191 (1991)；Bundgaard等人，Journal of Drug Deliver reviews, 8:1-38 (1992)；Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285及下文(1988)；及Higuchi及Stella(編)，Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975)。

應瞭解該等化合物之劑量、方案及投藥模式將根據待治

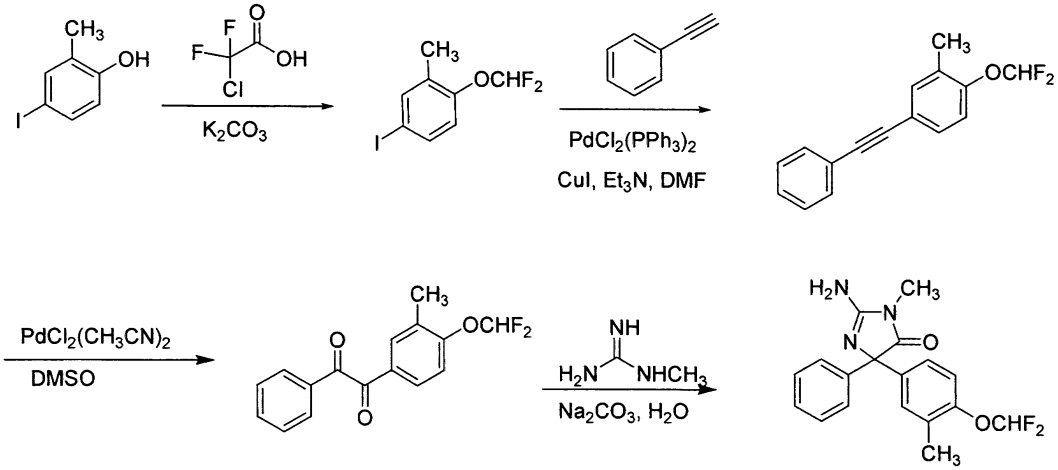
療之疾病及個體而改變且將經受所涉及醫學專業人員之判斷。一或多種本文中化合物之投藥較佳以低劑量開始且增加至達成所需作用。

為更清楚理解，且為更清楚說明本發明，在下文中列出其特定實例。以下實例僅為說明性且不應理解為以任何方式限制本發明之範疇及潛在原則。

除非另外說明，否則所有份數為重量份。術語DMSO及DMF分別表示二甲亞碸及N,N-二甲基甲醯胺。術語EtOAc及THF分別表示乙酸乙酯及四氫呋喃。術語NMR表示質子核磁共振且術語MS表示質譜，其中(+)係指正模式，其通常提供M+1(或M+H)吸收，其中M =分子質量。所有化合物均至少由MS及NMR進行分析。

實例1

製備2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



步驟1：1-(二氟甲氧基)-4-碘-2-甲基苯

將4-碘-2-甲基酚(10 g，42.7 mmol)於DMF及水中之混合

物用2-氯-2,2-二氟乙酸(3.61 ml，42.7 mmol)及碳酸鉀(23.62 g，171 mmol)處理，加熱至120℃歷時12小時，冷卻至室溫且用EtOAc及水稀釋。將有機相分離，依次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(0-10% EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，得到呈透明油狀之1-(二氟甲氧基)-4-碘-2-甲基苯(3 g，10.56 mmol，24.72%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.47及2.09 Hz, 1H), 7.15 (t, J_{H-F} = 74 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.47 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H)。

步驟2：1-(二氟甲氧基)-2-甲基-4-(苯基乙炔基)苯

將1-(二氟甲氧基)-4-碘-2-甲基苯(3 g，10.56 mmol)、乙炔基苯(1.160 ml，10.56 mmol)及三乙胺(7.36 ml，52.8 mmol)於DMF(21.12 ml)中之混合物用雙(三苯膦)二氯鈀(0.371 g，0.528 mmol)及碘化銅(I)(0.201 g，1.056 mmol)處理，在25℃下攪拌2小時且在乙醚與1 M HCl之間分溶。將有機相分離，依次用1 M HCl及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(100%己烷)純化所得殘餘物，得到呈深棕色油狀之1-(二氟甲氧基)-2-甲基-4-(苯基乙炔基)苯(2.13 g，8.25 mmol，78%產率)。將此油如原樣用於下個步驟中。

步驟3：1-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-2-苯基乙-1,2-二酮

將1-(二氟甲氧基)-2-甲基-4-(苯基乙炔基)苯(2.13 g，8.25 mmol)於DMSO中之溶液用二氯雙乙腈鈀(0.214 g，0.825 mmol)處理，在145℃下加熱1小時，使其冷卻至室溫

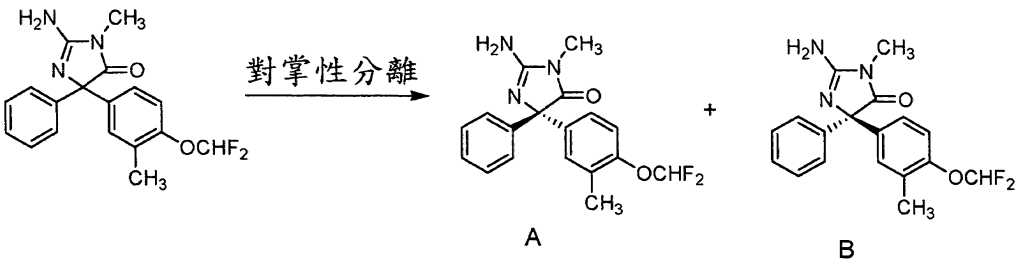
且在水與乙醚之間分溶。將有機相分離，依次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(0-20% EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，得到呈橙色油狀之1-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-2-苯基乙-1,2-二酮(2.04 g，7.03 mmol，85%產率)，其在靜置後固化。MS *m/e* $(M-H)^-$ 289.05。

步驟4：2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5(4H)-酮

將1-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-2-苯基乙-1,2-二酮(2. g，6.89 mmol)於乙醇中之溶液用碳酸鈉(1.095 g，10.34 mmol)及1-甲基胍鹽酸鹽(1.132 g，10.34 mmol)處理，加熱至80℃，冷卻至室溫且過濾。用EtOH洗滌濾餅。將濾液合併且在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於CH_2Cl_2(10 mL)中且藉由急驟層析(於CH_2Cl_2中之0-10% MeOH)純化，得到呈灰白色固體狀之標題產物(2.04 g，5.91 mmol，86%產率)，藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。MS *m/e* $(M+H)^+$ 346.00。

實例2

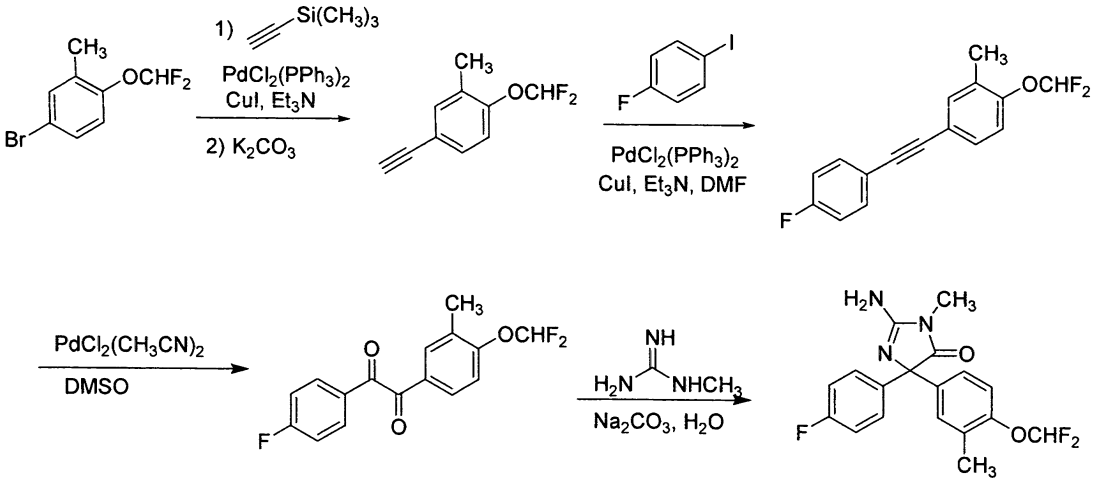
製備(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮[A]及(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮[B]



將2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮(1.8 g，5.21 mmol)之外消旋混合物藉由對掌性層析(Chiral Cel OJ 5×50 cm，移動相為於己烷中之15% 2-丁醇(0.1% DEA))分離，得到呈白色固體狀之標題產物A(S-對映異構體)峰1，RT=8.5 min，(0.9 g，2.61 mmol，50.0%產率)，MS *m/e* $(M+H)^+$346.10，$[\alpha]_D^{25}$=+11.2(c=1%，於MeOH中)；及呈白色固體狀之標題產物B(R-對映異構體)峰2，RT=11.8 min，(0.84 g，2.432 mmol，46.7%產率)，MS *m/e* $(M+H)^+$346.10，$[\alpha]_D^{25}$=-9.2(c=1%，於MeOH中)。

實例3

製備2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮



步驟1：{[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]乙炔基}三甲基矽烷

將4-溴-1-(二氟甲氧基)-2-甲基苯(5.3 g，22.36 mmol)、乙炔基三甲基矽烷(4.74 ml，33.5 mmol)及三乙胺(15.58

ml，112 mmol)於DMF中之溶液藉由用N_2鼓泡而脫氣30分鐘，在持續N_2鼓泡下用雙(三苯膦)二氯鈀(0.785 g，1.118 mmol)處理，用碘化銅(I)(0.426 g，2.236 mmol)處理，溫至65℃歷時12小時，冷卻至室溫，在乙醚與2 M HCl之間分溶且經由Celite過濾。分離濾液且將有機相依次用2 M HCl及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(100%己烷)純化所得殘餘物，得到((4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)乙炔基)三甲基矽烷(5.49 g，21.58 mmol，97%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.47及1.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J_{H-F}=74 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.47 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 0.18 (s, 9H)。

步驟2：1-(二氟甲氧基)-4-乙炔基-2-甲基苯

將((4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)乙炔基)三甲基矽烷(5.49 g，21.58 mmol)於CH_3OH中之溶液用碳酸鉀(29.8 g，216 mmol)處理，攪拌3小時且在己烷與水之間分溶。將有機相分離，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之1-(二氟-甲氧基)-4-乙炔基-2-甲基苯(2.55 g，14.00 mmol，64.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.46及1.1 Hz, 1H), 7.18 (t, J_{H-F}=74 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.35 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H)。

步驟3：1-(二氟甲氧基)-4-((4-氟苯基)乙炔基)-2-甲基苯

將4-氟-1-碘苯(0.6 g，2.7 mmol)及1-(二氟-甲氧基)-4-乙炔基-2-甲基苯(0.74 g，4.05 mmol)之混合物用1 mL DMF

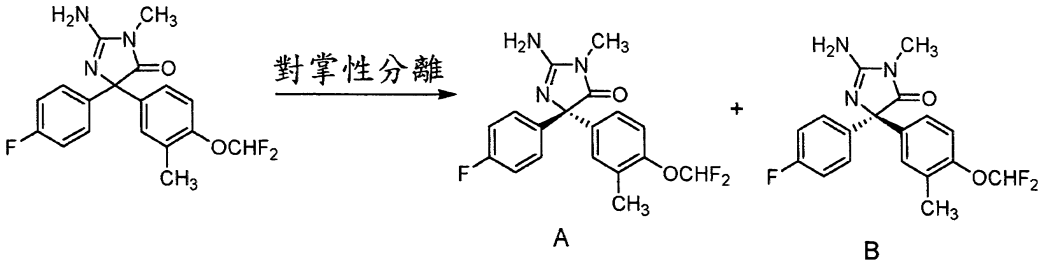
及三乙胺(2.6 ml，19 mmol)處理，接著用碘化銅(26 mg，0.14 mmol)、雙(三苯膦)二氯鈀(0.29 g，0.41 mmol)及2 mL DMF處理。將反應物在室溫下在氮下攪拌隔夜且在真空下濃縮。藉由急驟層析(EtOAC:己烷)純化所得濃縮物，得到呈油狀之1-(二氟甲氧基)-4-((4-氟苯基)乙炔基)-2-甲基苯(> 700 mg，93%產率)。

步驟4及5：2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮

使用與實例1步驟3及4中所述基本上相同之程序且使用1-(二氟甲氧基)-4-((4-氟苯基)乙炔基)-2-甲基苯及1-(二氟甲氧基)-4-碘-2-甲基苯，獲得呈白色固體狀之標題產物，藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。MS m/e (M+H)+ 364.3。

實例4

製備(5S)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮[A]及(5R)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮[B]

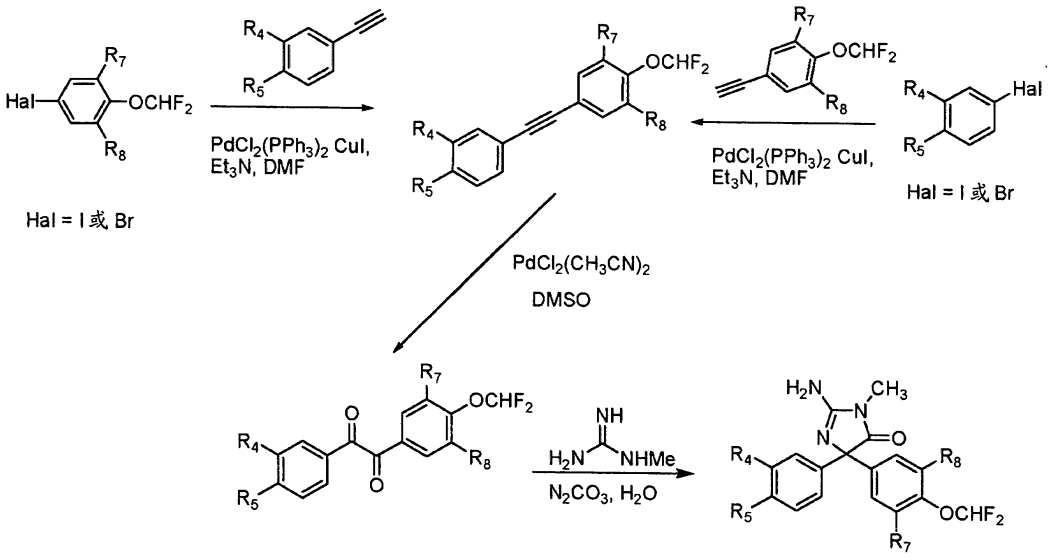


使用與實例2中所述基本上相同之程序且使用2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪

唑-5(4H)-酮之外消旋混合物，獲得標題產物且藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。標題產物A(S-對映異構體)，MS m/e (M+H)+ 364.3；$[\alpha]_{25}$=+12.9(c=1%，於MeOH中)；及標題產物B(R-對映異構體)，MS m/e (M+H)+ 364.3，$[\alpha]_{25}$=-12.0(c=1%，於MeOH中)。

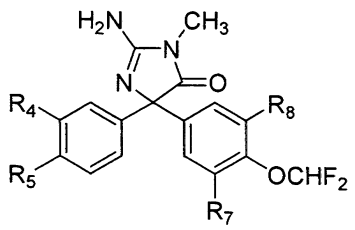
實例5-22

製備2-胺基-5-[經取代-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮化合物



使用與實例1及3中所述基本上相同之程序且使用適當鹵苯及苯基乙炔，獲得表I中所示之化合物且藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。

表I

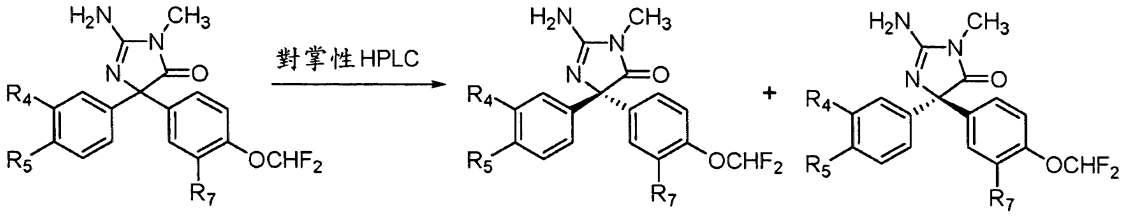


實例號	R_4	R_5	R_7	R_8	$[M+H]^+$
5	H	H	CH_3	CH_3	360.1
6	H	H	C_2H_5	H	360.1
7	H	F	C_2H_5	H	378.4
8	H	H	正丙基	H	374.2
9	H	H	異丙基	H	374
10	H	H	環丙基	H	370*
11	H	H	$CH=CH_2$	H	358
12	H	H	CF_3	H	400.1
13	H	H	CH_2F	H	364.1
14	H	H	CH_2F	H	382.1
15	H	H	OCH_3	H	360*
16	H	H	Cl	H	311
17	H	H	F	H	350.05
18	Br	H	CH_3	H	429.3
19	Br	F	CH_3	H	442.1
20	CH_3	F	CH_3	H	378.14
21	CN	OCH_3	CH_3	H	401.14
22	CH_2F	F	CH_3	H	396.13

*$[M-H]^-$

實例23-34

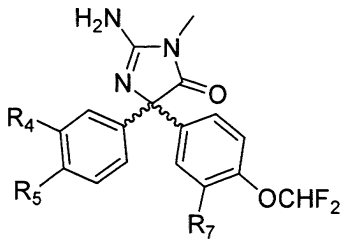
製備5(S)-2-胺基-5-[經取代-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮及5(R)-2-胺基-5-[經取代-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮化合物



使用與實例2中所述基本上相同之程序且使用適當外消旋2-胺基-5-[經取代-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮，獲得表II中所示之對映異構化合物且藉

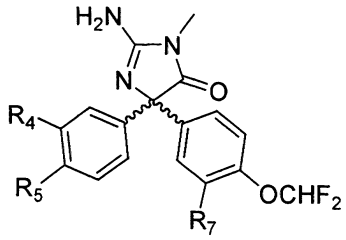
由NMR及質譜分析對其進行鑑別。

表II



實例號	對掌性	R_4	R_5	R_7	$[M+H]^+$	$[\alpha]_D^{25}$*
23	5-S	H	H	C_2H_5	360.20	+11.8
24	5-R	H	H	C_2H_5	360.20	-13.6
25	5-R	H	H	環丙基	370**	+18.0
26	5-S	H	H	環丙基	372.15	-13.0

表II(續)



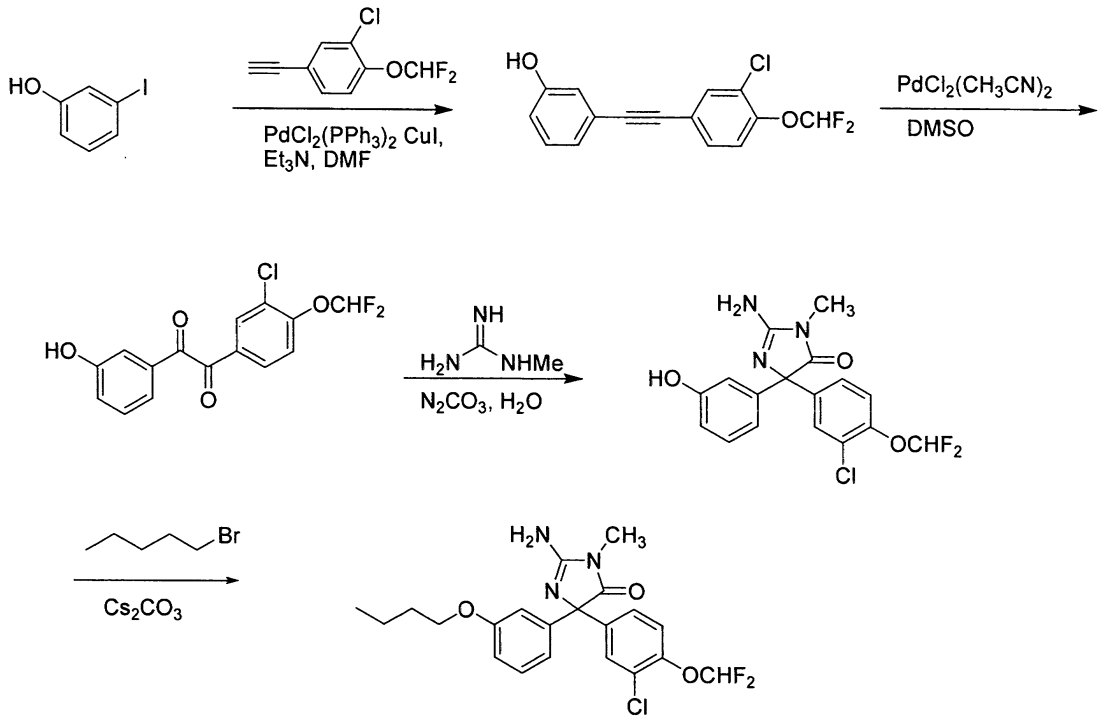
實例號	對掌性	R_4	R_5	R_7	$[M+H]^+$	$[\alpha]_D^{25}$*
27	5-S	H	H	Cl	366.10	+32.6
28	5-R	H	H	Cl	366.10	-29.8
29	5-S	H	H	Br	424	-11
30	5-R	H	H	Br	424.1	+18
31	5-S	Br	F	CH_3	--	+31
32	5-R	Br	F	CH_3	--	-23
33	5-R	H	H	$CH=CH_2$	356**	+17
34	5-S	H	H	$CH=CH_2$	358	-19

* 1%甲醇溶液

** $[M-H]^-$

實例35

製備2-胺基-5-(3-丁氧基苯基)-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



步驟1：3-((3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)酚

將雙(三苯膦)二氯鈀(II)(242 mg，0.345 mmol)、CuI(39 mg，0.207 mmol)、三乙胺(3.49 g，4.8 ml，34.5 mmol)及2-氯-1-(二氟甲氧基)-4-乙炔基苯(1.54 g，7.6 mmol)於DMF中之混合物用3-碘酚(1.52 g，6.9 mmol)處理，攪拌3小時，用水稀釋且用EtOAc萃取。將萃取物合併，用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮，得到殘餘物。藉由急驟層析(SiO_2，1:9至3:7 EtOAc:己烷)純化該殘餘物，得到呈紅色油狀之3-((3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)酚(1.55 g，73%產率)，MS (-ESI): m/z 293 ($[M-H]^-$)；

步驟2：1-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥基苯基)乙-1,2-二酮

將3-((3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)酚(1.55 g，5.25 mmol)於無水DMSO中之溶液用雙(乙腈)二氯鈀(II)(135 mg，0.525 mmol)處理，在145℃下加熱隔夜，冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc萃取。將經合併之萃取物用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中於5 g Celite上濃縮。藉由急驟層析(SiO_2，1:9至1:4 EtOAc:己烷)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之1-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥基苯基)乙-1,2-二酮(1.45 g，84%產率)，MS (+ESI): m/z 327 ($[M+H]^+$)。

步驟3：2-胺基-4-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羥基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮

將1-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥基苯基)乙-1,2-二酮(1.45 g，4.43 mmol)及1-甲基胍(727 mg，6.65 mmol)於EtOH中之混合物用Na_2CO_3(705 mg，6.65 mmol)處理，在回流溫度下加熱1小時，冷卻至室溫且過濾。用EtOH洗滌濾餅，且將經合併之濾液在Celite上濃縮。藉由急驟層析(SiO_2，DCM至1:9 MeOH:DCM)純化所得殘餘物，得到呈灰色泡沫狀之2-胺基-4-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羥基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮(965 mg，56%產率)。

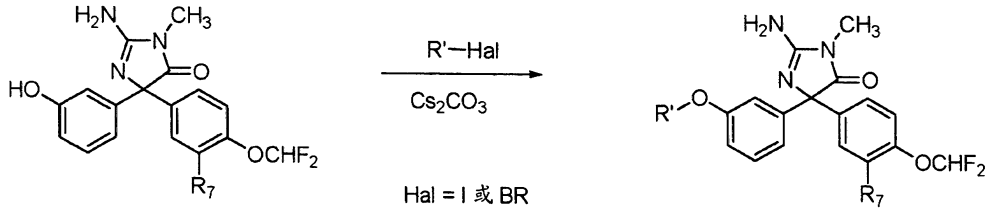
步驟4：2-胺基-4-(3-丁氧基苯基)-4-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮

將2-胺基-4-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羥基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮(50 mg，0.131 mmol)於DMF中之混合物依次用Cs_2CO_3(43 mg，0.131 mmol)及正丁基溴化物

(20 mg，15.4 μL，0.144 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用水稀釋且用EtOAc萃取。將經合併之萃取物經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮得到油狀物。將該油吸收於250 mg Celite上且藉由急驟層析(SiO_2，DCM至1:9 MeOH:DCM)純化，得到呈白色黏性油狀之標題產物(25 mg，43%產率)，藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。MS (+ESI): m/z 438 ($[M+H]^+$)。

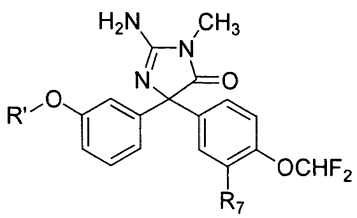
實例36-45

製備2-胺基-5-(3-烷氧基苯基)-5-[經取代-4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮化合物



使用與實例35中所述基本上相同之程序且使用適當2-胺基-5-(3-羥基苯基)-5-[經取代-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮化合物及所需烷基碘化物或烷基溴化物，獲得表III中所示之化合物且藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。

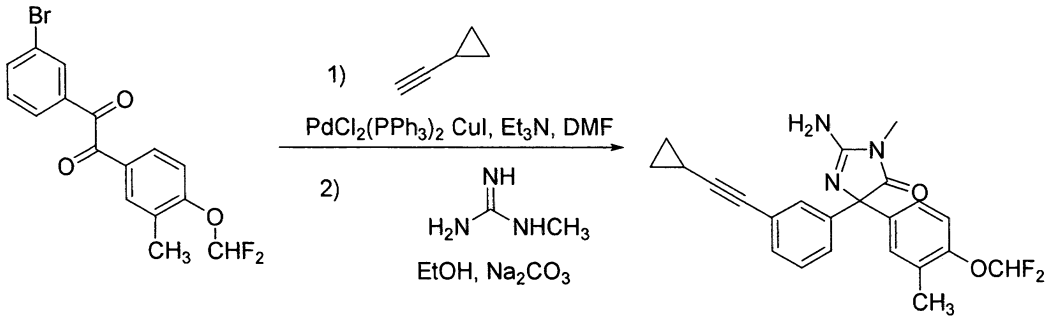
表III



實例號	R'	R_7	$[M+H]^+$
36	C_2H_5	Cl	410.1
37	CH_2CH_2F	Cl	428.1
38	CH_2CHF_2	Cl	446.1
39	正丙基	Cl	424.1
40	3-氟丙基	Cl	442.1
41	C_2H_5	CH_3	390.1
42	CH_2CH_2F	CH_3	408.1
43	CH_2CHF_2	CH_3	426.1
44	正丙基	CH_3	404
45	3-氟丙基	CH_3	422.1

實例46

製備2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



步驟1：1-(3-(環丙基乙炔基)苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基-苯基)乙-1,2-二酮

將1-(3-溴苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-乙-1,2-二酮(1 g，2.71 mmol)、乙炔基環丙烷(0.385 ml，3.25 mmol)及三乙胺(1.888 ml，13.54 mmol)於DMF中之混合物藉由用N_2鼓泡而脫氣30分鐘，用雙(三苯膦)二氯鈀(0.095 g，0.135 mmol)處理，持續N_2鼓泡，隨後用碘化銅(I)(0.052 g，0.271 mmol)處理，溫至65℃歷時2小時(根據LC/MS，反應完成)，冷卻至室溫且在乙醚與1 M HCl之間

分溶。將有機相用1 M HCl及鹽水依次洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(梯度為0-30% EtOAc:己烷)純化所得殘餘物，得到呈橙色固體狀之1-(3-(環丙基乙炔基)苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)乙-1,2-二酮(.92 g，2.60 mmol，96%產率)。

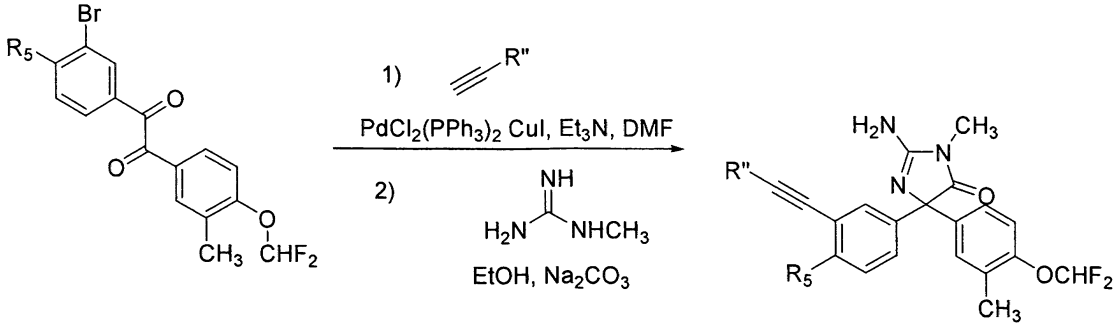
MS *m/e* $(M-H)^-$ 353.0。

步驟2：2-胺基-4-(3-(環丙基乙炔基)苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮

將1-(3-(環丙基乙炔基)苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)乙-1,2-二酮(.92 g，2.60 mmol)於乙醇中之溶液依次用1-甲基胍鹽酸鹽(0.284 g，2.60 mmol)及碳酸鈉(0.275 g，2.60 mmol)處理，加熱至80℃歷時2小時，冷卻至室溫且在真空中濃縮。藉由急驟層析(梯度為0-10% MeOH:CH_2Cl_2)純化所得油殘餘物，得到呈棕褐色固體狀之標題產物(0.78 g，1.905 mmol，73.4%產率)，藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。MS *m/e* $(M-H)^-$ 408.2。

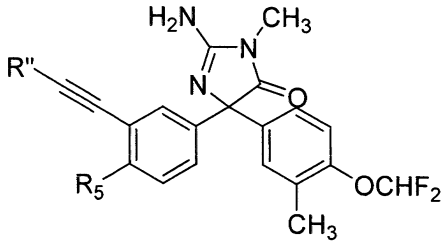
實例47及48

製備2-胺基-5-[3-(炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮化合物



使用與實例46中所述基本上相同之程序且在步驟1中使用適當二酮及所需炔，獲得表IV中所示之化合物且藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。

表IV

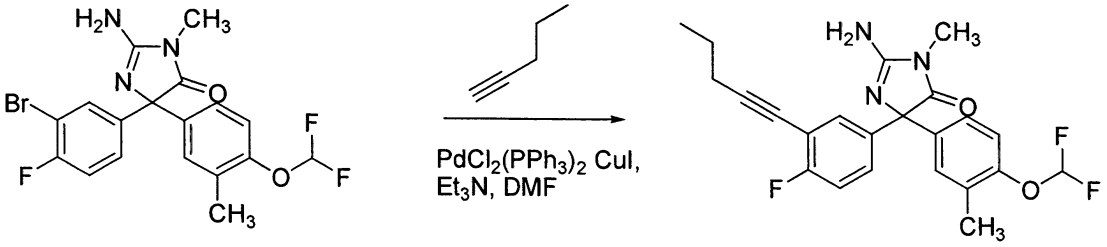


實例號	R"	R_5	$[M+H]^+$
47	環丙基	F	426.1*
48	異丙基	F	430.1

*$[M-H]^-$

實例49

製備2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

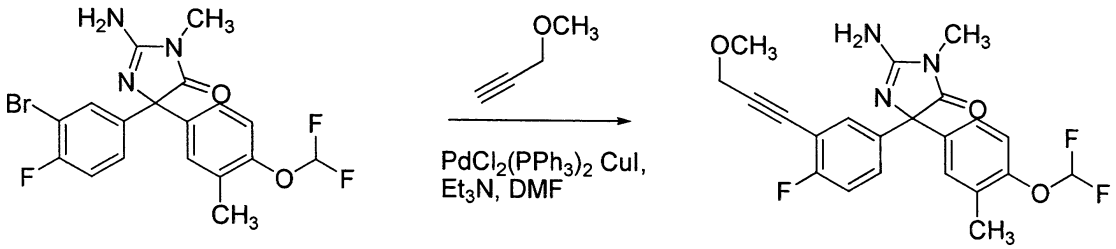


將2-胺基-4-(3-溴-4-氟苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮(0.75 g，1.696 mmol)、乙腈及吡咯啶之混合物藉由經N_2鼓泡而脫氣，在持續N_2鼓泡下用戊-1-炔(0.251 ml，2.54 mmol)處理，隨後用雙(三苯

膦)-二氯鈀(0.119 g，0.170 mmol)及碘化銅(I)(0.016 g，0.085 mmol)處理，加熱至60℃歷時30分鐘。將反應混合物用額外量之戊-1-炔(0.251 ml，2.54 mmol)處理，冷卻至室溫且在EtOAc與飽和$NaHCO_3$之間分溶。將有機相分離，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(梯度為0-10% MeOH，$CHCl_2$)純化所得殘餘物，得到呈淺色固體狀之標題產物(.635 g，1.479 mmol，87%產率)，藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。MS *m/e* $(M+H)^+$ 430.2。

實例50

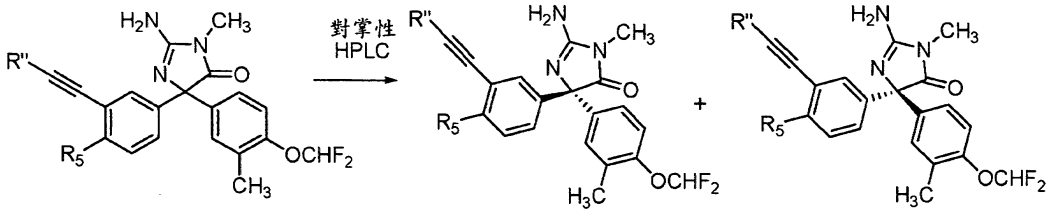
製備2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



使用與實例49中所述基本上相同之程序且使用2-胺基-4-(3-溴-4-氟苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮及甲基炔丙醚，獲得標題產物且藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。

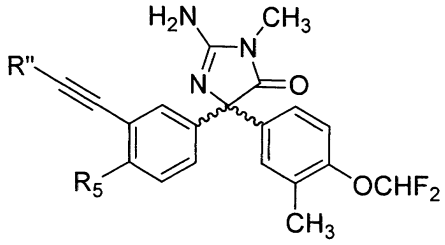
實例51-56

製備(5R)-2-胺基-5-[3-(炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮及(5S)-2-胺基-5-[3-(炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮化合物



使用與實例2中所述基本上相同之程序且使用適當外消旋2-胺基-5-[3-(炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮，獲得表V中所示之對映異構化合物且藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。

表V

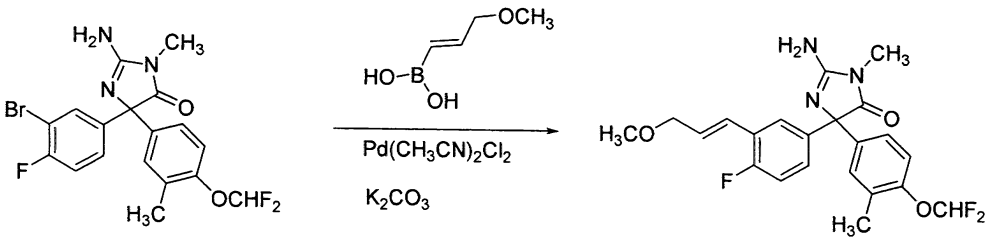


實例號	對掌性	R"	R_5	[M+H]	$[\alpha]_D^{25*}$
51	5-R	環丙基	H	410.2	-7.2
52	5-S	環丙基	H	410.2	+7.2
53	5-R	環丙基	F	428.1	-14
54	5-S	環丙基	F	428.1	+15
55	5-S	CH_3OCH_2	F	432.4	-24
56	5-R	CH_3OCH_2	F	432.4	+22

*1%甲醇

實例57

製備2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-3-甲基苯基)-5-[4-氟-3-((E)-3-甲氧基丙烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-咪唑-4-酮



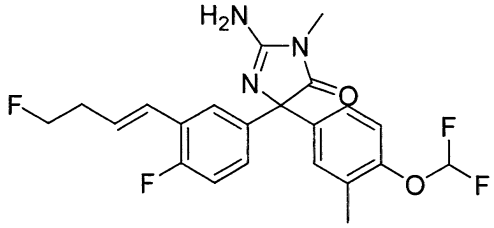
將2-胺基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-1H-咪唑-4-酮(1當量)及3-甲氧基丙烯-1-基硼酸(1.5當量)於2 M K_2CO_3與DME之1:1混合物中之脫氣溶液用$Pd(CH_3CN)_2Cl_2$(0.05當量)處理，在95℃下在氮氣氛下加熱16小時，冷卻至室溫，用水稀釋且用CH_2Cl_2萃取。將萃取物合併，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮，得到標題產物，藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.63 (dd, 1 H), 7.35-7.41 (m, 1 H), 7.25-7.35 (m, 2 H), 7.13 (dd, 1 H), 7.03-7.10 (m, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 6.65-6.81 (m, 3 H), 6.25 (dt, 1 H), 4.06 (dd, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H)。

實例58-68

製備2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-經取代-苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮化合物

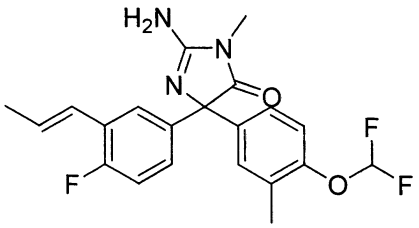
使用與實例57中所述基本上相同之程序且使用適當2-胺基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-1H-咪唑-4-酮及所需烯基硼酸，獲得下文所示之化合物且藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。

實例58：2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-((E)-4-氟丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4*H*-咪唑-4-酮



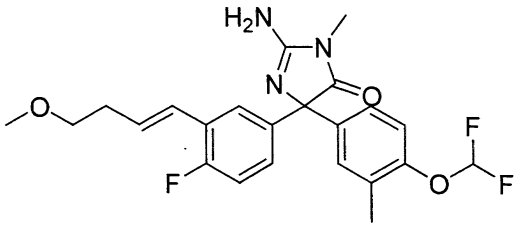
1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.62 (dd, 1 H), 7.21-7.46 (m, 3 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 6.68 (br. s., 2 H), 6.58 (d, 1 H), 6.22 (dt, 1 H), 4.56 (dt, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.53-2.70 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H)。

實例59：2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-((E)-丙-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



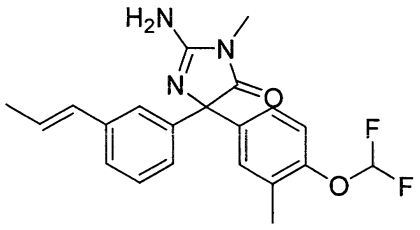
1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.58 (dd, 1 H), 7.22-7.38 (m, 3 H), 6.99-7.15 (m, 2 H), 7.10 (t, 1 H), 6.66 (br. s., 2 H), 6.46 (dd, 1 H), 6.22 (dq, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.87 (dd, 3 H)。

實例60：2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-((E)-4-甲氧基-丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



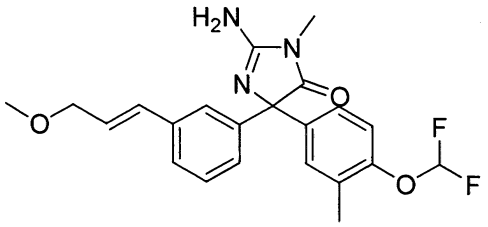
1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.60 (dd, 1 H), 6.82-7.41 (m, 6 H), 6.68 (br. s., 2 H), 6.51 (d, 1 H), 6.21 (dt, 1 H), 3.44 (t, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 2.39-2.48 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H)。

實例61：2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-[((E)-3-丙-1-烯基)苯基]-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



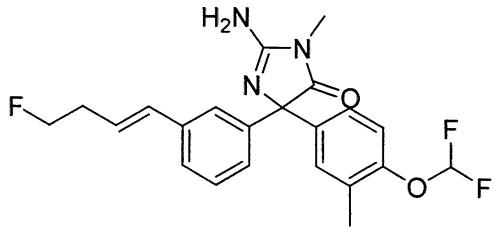
1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.17-7.47 (m, 6 H), 7.06 (d, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 6.63 (br. s., 2 H), 6.37 (dd, 1 H), 6.18 (dq, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.82 (dd, 3 H)。

實例62：2-胺基-5-[4(-二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-((E)-3-甲氧基丙-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



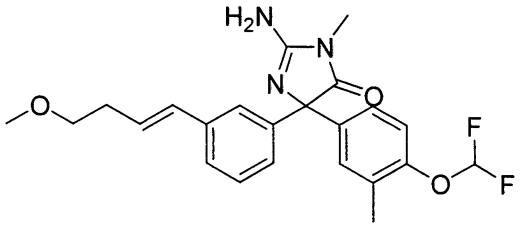
1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d ppm 7.44-7.56 (m, 1 H), 7.17-7.44 (m, 5 H), 7.07 (d, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 6.64 (br. s., 2 H), 6.56 (d, 1 H), 6.22 (dt, 1 H), 4.02 (dd, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H)。

實例63：2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-((E)-4-氟丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



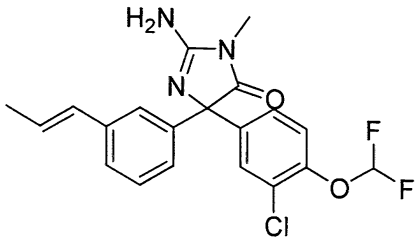
1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.42-7.51 (m, 1 H), 7.17-7.37 (m, 5 H), 7.07 (d, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 6.64 (br. s., 2 H), 6.47 (d, 1 H), 6.17 (dt, 1 H), 4.54 (dt, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.52-2.67 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H)。

實例64：2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-((E)-4-甲氧基丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



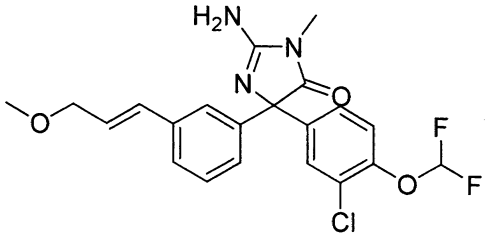
1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.39-7.46 (m, 1 H), 7.15-7.38 (m, 5 H), 7.06 (d, 1H), 7.10 (t, 1 H), 6.66 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H), 6.13 (dt, 1 H), 3.43 (t, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 2.39 (dt, 2 H), 2.17 (s, 3 H)。

實例65：2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[((E)-3-丙-1-烯基)苯基]-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



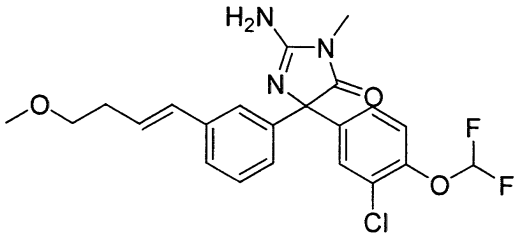
1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.59 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 6.91-7.46 (m, 6 H), 6.77 (br. s., 2 H), 6.38 (dq, 1 H), 6.20 (dq, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 1.83 (dd, 3 H)。

實例66：2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-((E)-3-甲氧基丙-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.60 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 6.94-7.47 (m, 6 H), 6.78 (br. s., 2 H), 6.57 (d, 1 H), 6.24 (dt, 1 H), 4.02 (dd, 2 H), 3.23-3.28 (m, 3 H), 3.00 (s, 3 H)。

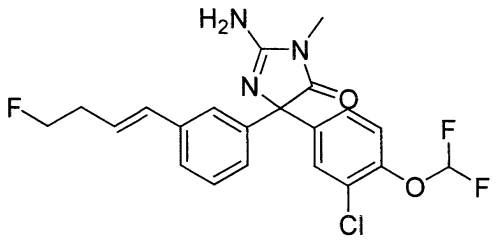
實例67：2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-5-[3-((E)-4-甲氧基丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.59 (d, 1 H), 7.48

(dd, 1 H), 6.92-7.47 (m, 6 H), 6.77 (br. s., 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.18 (dt, 1 H), 3.43 (t, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.40 (qd, 2 H)。

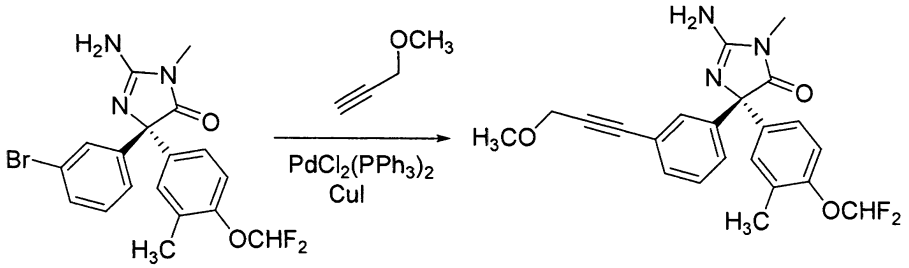
實例68：2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-5-[3-((E)-4-氟-丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.59 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.41-7.46 (m, 1 H), 7.23-7.38 (m, 4 H), 7.22 (d, 1 H), 6.77 (br. s., 2 H), 6.49 (d, 1 H), 6.19 (dt, 1 H), 4.54 (dt, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.53-268 (m, 2 H)。

實例69

製備(5S)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-4-(3-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮

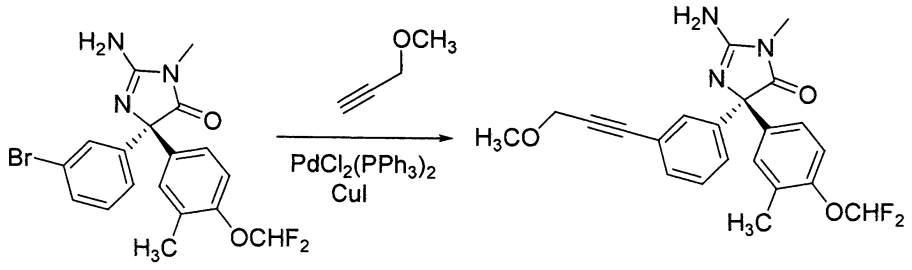


將(5R)-2-胺基-4-(3-溴苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮(0.25 g，0.59 mmol)及1 mL吡咯啶於2 ml乙腈中之溶液藉由將氮鼓泡通過該溶液

而脫氣15分鐘。在持續進行吹掃時，添加甲基炔丙醚(0.16 g，2.36 mmol，4當量)，接著以此次序添加$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.041 g，0.06 mmol，10 mol%)及CuI(0.006 g，0.03 mmol，5 mol%)。將混合物攪拌且加熱至60℃歷時18小時，冷卻至室溫且在EtOAc與$NaHCO_3$水溶液之間分溶。將有機相分離，依次用$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌，經Mg_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由Isco Companion之急驟層析(0-5% DCM:MeOH梯度)純化所得殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題產物(60%產率)，藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。(MS *m/e* $(M+H)^+$ 414.4)，$[\alpha]_D^{25}$=+1(c=1%，於MeOH中)。

實例70

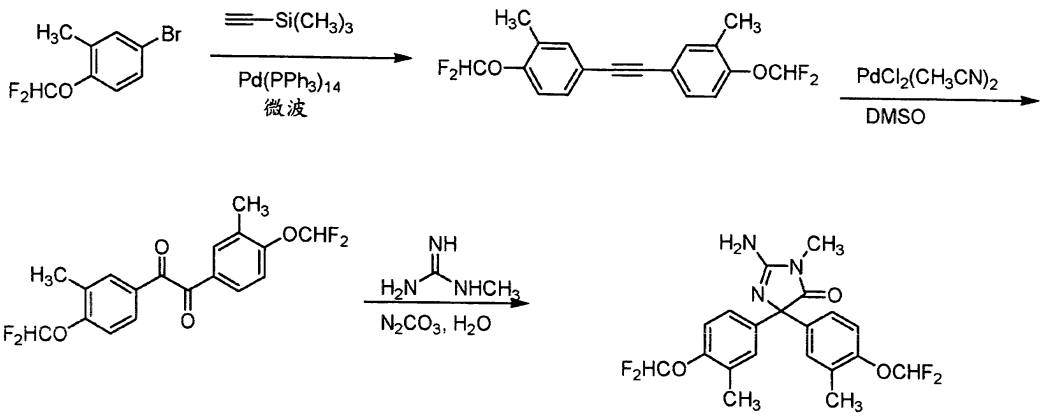
製備(5R)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-4-(3-(3-甲氧基丙-1-炔基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮



使用與實例69中所述基本上相同之程序且使用(5S)-2-胺基-4-(3-溴苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮，獲得呈灰白色固體狀之標題產物(65%產率)，藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。(MS *m/e* $(M+H)^+$ 414.4)，$[\alpha]_D^{25}$=-1(c=1%，於MeOH中)。

實例71

製備2-胺基-5,5-雙-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



步驟1：雙(4-二氟甲氧基-3-甲基-苯基)乙炔

將三甲基矽烷基乙炔(0.207 g，2.11 mmol)、4-溴-1-二氟甲氧基-2-甲基-苯(1.00 g，4.22 mmol)、肆(三苯膦)鈀(56 mg，0.0485 mmol)及吡咯啶(1 ml，12 mmol)合併於CEM頂部搭扣式微波瓶(CEM snap top microwave vial)中。將反應瓶置於CEM Explorer™微波中且在80℃下照射30分鐘。將粗反應混合物直接傾於矽膠上且藉由管柱層析(己烷)純化，得到0.519 g呈透明油狀之1,1'-(1,2-乙炔二基)雙[4-二氟甲氧基-3-甲基苯](73%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 6 H) 7.19 (d, 2 H) 7.26 (t, J=73.7 Hz, 2H) 7.44 (q, J=8.6, 2.1 Hz, 2 H) 7.51 (d, J=1.4 Hz, 2 H)；MS (EI) m/z 338 [M+]。

步驟2：1,2-雙-(4-二氟甲氧基-3-甲基-苯基)-乙-1,2-二酮

將雙(4-二氟甲氧基-3-甲基-苯基)乙炔(0.494 g，1.46

mmol)於DMSO中之溶液用雙(乙腈)二氯鈀(43 mg，0.166 mmol)處理，在145℃下加熱7小時，冷卻至室溫，用水稀釋且用二氯甲烷萃取。將萃取物合併，經硫酸鎂乾燥且濃縮於矽膠上。藉由管柱層析(於己烷中之10% EtOAc)純化此殘餘物，得到呈油狀之1,2-雙-(4-二氟甲氧基-3-甲基-苯基)-乙-1,2-二酮(0.447)，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.29 (s, 6 H) 7.35 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.42 (t, J=74.2 Hz, 2H) 7.82 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 2 H) 7.90 (d, 2 H)；MS (APPI) m/z 371 [M-H]。

步驟3：2-胺基-5,5-雙-(4-二氟甲氧基-3-甲基-苯基)-3-甲基-3,5-二氫-咪唑-4-酮

將1,2-雙-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]乙-1,2-二酮(0.367 g，0.991 mmol)於異丙醇中之溶液依次用甲基胍鹽酸鹽(0.163 g，1.48 mmol)及碳酸鈉(0.157 g，105.99 g/mol，1.48 mmol)處理，在86℃下加熱14小時且在真空中濃縮。將所得殘餘物在水與氯仿之間分溶。將有機相分離，經硫酸鈉乾燥且濃縮於矽膠上。藉由管柱層析[階段梯度；1:1(EtOAc/己烷)，隨後100% EtOAc]純化此殘餘物，得到透明油狀物(0.300公克)。將此油再溶解於乙醚中且濃縮，進行兩次，隨後置於真空下，得到呈白色泡沫狀之標題產物(71%)，藉由NMR及質譜分析對其進行鑑別。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.17 (s, 6 H) 2.96 (s, 3 H) 6.68 (s, 2 H) 7.06 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.11 (t, J=74.2 Hz, 2 H) 7.30 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 2 H) 7.34 (d, 2 H)；MS

(ES) m/z 424 [M-H]。

實例72

評估測試化合物之BACE1結合親和性

螢光動力學檢定

最終檢定條件：10 nM人類BACE1(或10 nM鼠科動物BACE1、1.5 nM人類BACE2)，25 μM底物(WABC-6，MW 1549.6，來自AnaSpec)，緩衝液：50 mM乙酸鈉(pH 4.5)，0.05% CHAPS，25% PBS，室溫。乙酸鈉係來自Aldrich，目錄號24, 124-5，CHAPS係來自Research Organics，目錄號1304C 1X，PBS係來自Mediatech(Cellgro)，目錄號21-031-CV，肽底物AbzSEVNLDAEFRDpa係來自AnaSpec，肽名稱：WABC-6。

測定儲備底物(AbzSEVNLDAEFRDpa)濃度：使用肽重量及MW於DMSO中製備約25 mM儲備溶液，且以1xPBS稀釋至約25 μM(1:1000)。使用18172 $M^{-1}cm^{-1}$之消光係數藉由354 nm下之吸光度測定濃度，校正該儲備底物之濃度，且將底物儲備液以小等分試樣儲存在-80℃下。

[底物儲備液]=$ABS^{354\ nm} \times 10^6/18172$(以mM計)

根據TACE肽底物調節消光係數$\varepsilon^{354\ nm}$，該TACE肽底物具有相同淬滅基團(quencher)-螢光團對。

測定儲備酶濃度：於6 M鹽酸胍(來自Research Organics，目錄號5134G-2)(pH值約為6)中使用64150 $M^{-1}cm^{-1}$(對於hBACE1及MuBACE1而言)、62870 $M^{-1}cm^{-1}$(對於hBACE2而

言)之ε藉由280 nm下之吸光度測定各酶之儲備液濃度。根據已知胺基酸組成及Trp殘基之已公開消光係數(5.69 M^{-1} cm^{-1})及Tyr殘基之已公開消光係數(1.28 M^{-1} cm^{-1})來計算各酶之消光係數$\varepsilon^{280\ nm}$(*Anal. Biochem.* 182, 319-326)。

稀釋及混合步驟：總反應物體積：100 μL

製備於緩衝液A(66.7 mM乙酸鈉(pH 4.5)，0.0667% CHAPS)中之2×抑制劑稀釋液，

製備於緩衝液A(66.7 mM乙酸鈉(pH 4.5)，0.0667% CHAPS)中之4×酶稀釋液，

製備於1×PBS中之100 μM底物稀釋液，且

將50 μL 2×抑制劑、25 μL 100 μM底物添加至96孔培養盤(來自DYNEX Technologies，VWR號：11311-046)之各孔中，接著立即添加25 μL 4×酶(添加至抑制劑及底物混合物中)，且啟始螢光讀數。

螢光讀數：在室溫下每40秒讀取在λ_{ex} 320 nm及λ_{em} 420 nm下之讀數歷時30分鐘且測定底物裂解速率(v_i)之線性斜率。

計算抑制%：

抑制%=100 × (1-v_i/v_0)

v_i：存在抑制劑之情況下之底物裂解速率

v_0：不存在抑制劑之情況下之底物裂解速率

IC_{50}測定：

抑制%=((B × IC_{50}^n) + (100 × I_0^n))/(IC_{50}^n + I_0^n)

(Excel中LSW工具欄之第39號模型，其中B為酶對照物之

抑制%，其應接近0。)將抑制%對抑制劑濃度(I_0)繪圖且將資料對上述方程式擬合，得到各化合物之IC_{50}值及Hill值(n)。較佳測試至少10種不同抑制劑濃度。

結果展示於表VI中。

關於表VI

A=≤0.01 μM-0.10 μM

B=0.11 μM-1.00 μM

C=> 1.00 μM

表VI

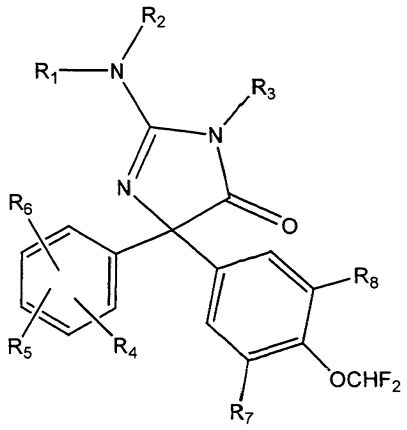
實例號	BACE1 IC_{50} μM
1	B
2A	B
2B	C
3	B
4A	C
4B	B
5	B
6	B
7	B
8	B
9	B
10	A
11	B
12	B
13	B
14	B
15	B
16	B
17	B
18	--
19	--
20	B
21	B

實例號	BACE1 IC_{50} μM
22	B
23	A
24	C
25	--
26	--
27	B
28	C
29	C
30	A
31	B
32	A
33	A
34	C
35	A
36	B
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	
51	C
52	A
53	A
54	C
55	A
56	B
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A

實例號	BACE1 IC_{50} μM
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	B
71	B

五、中文發明摘要：

本發明提供一種式I之2-胺基-5-[經取代-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑酮化合物。

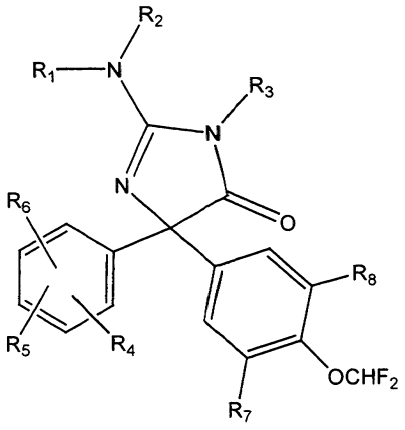


(I)

本發明亦提供一種使用該化合物抑制β-分泌酶(BACE)及治療β-類澱粉沈積及神經原纖維纏結之方法。

六、英文發明摘要：

The present invention provides a 2-amino-5-[substituted-4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-phenylimidazolone compound of formula I

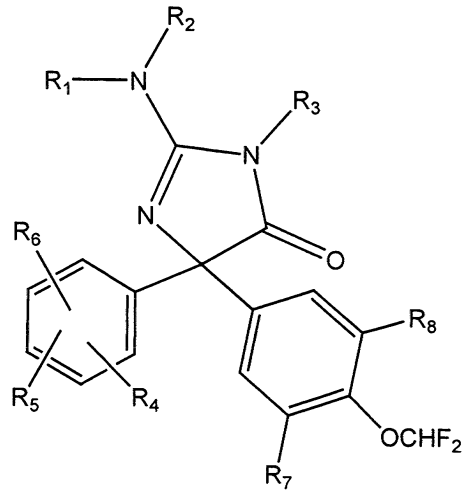


(I)

The present invention also provides methods for the use thereof to inhibit β-secretase (BACE) and treat β-amyloid deposits and neurofibrillary tangles.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物，



(I)

其中：

R_1及R_2各自獨立地為H或各自視情況經取代之烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，或R_1及R_2可連同其所連接之原子一起形成視情況含有另一選自O、N或S之雜原子之視情況經取代的5至7員環；

R_3為H或各自視情況經取代之烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

R_4、R_5及R_6各自獨立地為H、鹵素、NO_2、CN、COR_9、$NR_{10}CO_2R_{11}$、$NR_{12}R_{13}$、OR_{14}、$NR_{15}COR_{16}$、SO_nR_{17}或各自視情況經取代之烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、環烷基、烷氧基、烯氧基、炔氧基或環雜烷基，或當與相鄰碳原子連接時，R_4及R_5可連同其所連接之原子一起形成視情況含有一或兩個選自O、N或S之雜原子之視情況經取代的5至7員環；

n為0、1或2；

R_7及R_8各自獨立地為H、鹵素、$NR_{20}R_{21}$或各基團視情況經取代之烷基、環烷基或烷氧基，其限制條件為R_7或R_8中之一者應不為H；

R_9及R_{17}各自獨立地為H、$NR_{18}R_{19}$或各自視情況經取代之烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基；

R_{10}及R_{15}各自獨立地為H或視情況經取代之烷基；

R_{11}、R_{14}及R_{16}各自獨立地為H或各自視情況經取代之烷基、鹵烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基；

R_{12}及R_{13}各自獨立地為H或各自視情況經取代之烷基或環烷基，或R_{12}及R_{13}可連同其所連接之原子一起形成視情況含有另一選自O、N或S之雜原子之視情況經取代的5至7員環；

R_{18}及R_{19}各自獨立地為H或各自視情況經取代之烷基、烯基、炔基或環烷基，或R_{18}及R_{19}可連同其所連接之原子一起形成視情況含有另一選自O、N或S之雜原子之視情況經取代的5至7員環；

R_{20}及R_{21}各自獨立地為H、COR_{22}或視情況經取代之烷基；且

R_{22}為視情況經取代之烷基；或

其互變異構體、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中R_1及R_2為H。

3. 如請求項1或2之化合物，其中R_3為C_1-C_4烷基。

4. 如請求項3之化合物，其中R_3為甲基。

5. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R_4、R_5及R_6各自獨立地為H、鹵素或各自視情況經取代之烯基、炔基、烷氧基、烯氧基或炔氧基。

6. 如請求項5之化合物，其中R_4為視情況經環烷基取代之炔基；且R_4在苯環之3位上。

7. 如請求項5或6之化合物，其中R_5及R_6各自獨立地為H或鹵素。

8. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中R_7為鹵素、C_1-C_4烷基或C_3-C_6環烷基。

9. 如請求項8之化合物，其中R_7為鹵素、甲基、乙基、丙基或環丙基。

10. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中R_5及R_6各自獨立地為H或鹵素；且R_7為鹵素、甲基、乙基、丙基或環丙基。

11. 如請求項1之化合物，其選自基本上由以下各物組成之群：

(5R)-2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(5S)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(5R)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

2-胺基-5-(3-丁氧基苯基)-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-3-甲基苯基)-5-[4-氟-3-((E)-3-甲氧基丙烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-((E)-4-氟丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-((E)-丙-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-((E)-4-甲氧基-丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-[((E)-3-丙-1-烯基)苯基]-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4(-二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-((E)-3-甲氧基丙-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-((E)-4-氟丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-((E)-4-甲氧基丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[((E)-3-丙-1-烯基)苯基]-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-((E)-3-甲氧基丙-1-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-5-[3-((E)-4-甲氧基丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-5-[3-((E)-4-氟-丁-1-烯基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5,5-雙-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3,5-二甲基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-乙基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)-3-乙基苯基]-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-丙基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-異丙基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-環丙基-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-乙烯基苯基)-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-(氟甲基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-(氟甲基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-(4-氟-3-甲基苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

5-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}-2-甲氧基苯甲腈；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(氟甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)-3-乙基苯基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(5R)-2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)-3-乙基苯基]-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(5R)-2-胺基-5-[3-環丙基-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[3-環丙基-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2-氟乙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-乙氧基苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙氧基苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-(3-乙氧基苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-(3-丙氧基苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-5-(3-丙氧基苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧

基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-乙烯基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-乙烯基苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

其互變異構體；

其立體異構體；及

其醫藥學上可接受之鹽。

12. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及有效量之如請求項1至11中任一項之式I化合物。

13. 一種為有需要之患者治療與過度BACE活性相關之疾病或病症的方法，其包括向該患者提供治療有效量之如請求項1至11中任一項之式I化合物。

14. 如請求項13之方法，其中該疾病或病症係選自由阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)；認知障礙；唐氏症候群(Down's Syndrome)；HCHWA-D；認知下降；老年癡呆症；腦類澱粉血管病變；及神經退化性病症組成之群。

15. 如請求項13之方法，其中該疾病或病症之特徵在於產生β-類澱粉沈積或神經原纖維纏結。

16. 一種調控BACE活性之方法，其包含使其受體與有效量之如請求項1至11中任一項之化合物接觸。

17. 一種為有需要之患者治療阿茲海默氏病之方法，其包括向該患者提供治療有效量之如請求項1至11中任一項之化合物。

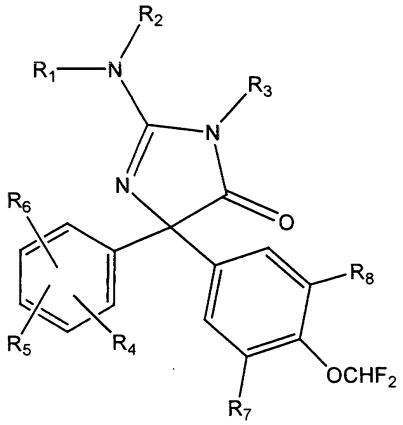
18. 一種如請求項1至12中任一項之化合物或組合物，其係用於治療與過度BACE活性相關之疾病或病症。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)