

發明專利說明書

200526606

(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：92128603

※申請日期：92.9.21

※IPC 分類：

C07D 249/68, 401/14, 403/14  
A61K 31/4196, 31/4427, 31/497**一、發明名稱：**(中文/英文)

作為催產素拮抗劑之經取代三唑衍生物

A61P 15/00

SUBSTITUTED TRIAZOLE DERIVATIVES AS OXYTOCIN  
ANTAGONISTS**二、申請人：**(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞大藥廠

PFIZER INC.

代表人：(中文/英文)

葛洛渥 F 弗勒 二世

FULLER, GROVER F. JR.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州紐約市東 42 街 235 號

235 EAST 42ND STREET, NEW YORK, NEW YORK 10017, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 艾倫 丹尼爾 伯朗  
BROWN, ALAN DANIEL
2. 大衛 艾利斯  
ELLIS, DAVID
3. 克里斯多福 羅納德 史密斯  
SMITH, CHRISTOPHER RONALD

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.
2. 英國 U.K.
3. 英國 U.K.

#### 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. 英國；2003 年 09 月 22 日；0322159.5

2. 英國；2004 年 02 月 12 日；0403150.6

3. 英國；2004 年 07 月 05 日；0415110.6

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】

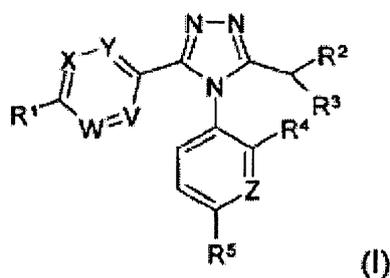
本發明係關於一類具有作為催產素拮抗劑活性之經取代1,2,4-三唑、其用途、其製備之方法及含該等抑制劑之組合物。此等抑制劑在多種治療領域(包括性功能障礙，尤其於早洩(P.E.))具有效用。

## 【先前技術】

Eur. J. Med. Chem. 1985, 20(3), 第257-266頁，提及具有止痛及抗炎性質之1,2,4-三唑衍生物。WO 03/053437提及具有作為催產素拮抗劑活性之1,2,4-三唑。EP 1,293,503提及具有甘胺酸輸送劑抑制性質之1,2,4-三唑衍生物。

## 【發明內容】

本發明之第一態樣提供式(I)之化合物、其互變異構體、或該化合物或互變異構體之醫藥上可接受之鹽、溶合物或多形體(polymorph)；



其中

V、W、X及Y，其可係相同或不同，代表C-R<sup>6</sup>或N；

Z係C-H或N；

R<sup>1</sup>係選自：

(i) 經二個或二個以上取代基取代之苯基環，該等取代

基可相同或不同，每一取代基獨立選自鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氰基、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup>及N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>；及

- (ii) 含1-3個雜原子之五至七員芳香雜環，該等雜原子係選自N、O及S及其N-氧化物；該環視情況經二個或二個以上取代基取代，該等取代基可係相同或不同，選自鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氰基、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup>及N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>；

R<sup>2</sup>係選自：

- (i) H、OH、OR<sup>9</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup>及N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>；

- (ii) 含1-3個雜原子之5-7員N-連接雜環，該等雜原子選自N、O及S；該環視情況經一或多個基團取代，該等基團選自(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基及C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>；及

- (iii) 視情況經N-連接5-7員雜環取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，該雜環含1-3個選自N、O及S之雜原子；

R<sup>3</sup>係選自H及(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

R<sup>4</sup>係選自H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及OR<sup>9</sup>；

R<sup>5</sup>係選自鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup>及N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>；

R<sup>6</sup>係選自H、鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氰基、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup>、N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>及C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>；

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>，其可係相同或不同，係選自H及(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

R<sup>9</sup>係(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其視情況可經一或多個基團取代，每一

基團係獨立地選自(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及含1-3個選自N、O及S之雜原子之N-連接之5-7員雜環；且

R<sup>10</sup>係選自(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；

其附加條件為式(I)之化合物非為：

3-乙基-5-(4-咪唑-1-基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-[1,2,4]三唑，

3-(3',5'-二氯聯苯-4-基)-4-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑，

3-(3',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)-4-(2-氟苯基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑，或

3-(3',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)-5-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)-4H-[1,2,4]三唑。

除非另外指示，烷基及烷氧基可係直鏈或支鏈且含1至6個碳原子且較佳含1至4個碳原子。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、戊基及己基。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基及正丁氧基。

鹵素意為氟、氯、溴或碘且較佳係氟。

雜環可係飽和、部分飽和或芳香性。雜環基之實例係硫戊環基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、噻吩烷基(sulfolanyl)、二氧戊環基、二氫吡喃基、四氫吡喃基、哌啉基、吡啉基、吡啉烷基、二氧雜環己烷基、嗎啉基、二硫雜環己烷基、硫代嗎啉基、哌嗪基、氮雜卓基、氧代氮雜卓基(oxazepinyl)、硫代氮雜卓基(thiazepinyl)、噻

唑啉基(thiazoliny)及二氮雜環庚烷基(diazapanyl)。芳香雜環基之實例係呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻重氮基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基。

除非另外指示，術語經取代意為藉由一或多個界定之基團取代。於基團係可選自諸多替代基團之狀況下，經選擇之基團可係相同或不同。

下文界定了本發明之較佳態樣。

在一較佳態樣中，本發明包含式(I)之化合物、其互變異構體、或該化合物或互變異構體之醫藥上可接受之鹽、化合物或多形體，

其中

當其餘代表C-R<sup>6</sup>時，基團V、W、X及Y中之1或2個代表N；  
Z係C-H或N；

R<sup>1</sup>係選自：

- (i) 二個或二個以上取代基取代之苯基環，該等取代基可係相同或不同，每一取代基係獨立選自鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氰基、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup>及N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>；及
- (ii) 含1-3個雜原子之五至七員芳香雜環，該等雜原子選自N、O及S及其N-氧化物，該環視情況經二個或二個以上取代基取代，該等取代基可係相同或不同，選自鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氰基、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、

$\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 及 $\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}]_2$ ；

$\text{R}^2$ 較佳係選自：

(i) H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、

$\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 及 $\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}]_2$ ；及

(ii) 含1-3個雜原子之5-7員N-連接雜環，該等雜原子選自

N、O及S；該環視情況經選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷

氧基及 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 之一或多個基團取代；

$\text{R}^3$ 係選自H及 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；

$\text{R}^4$ 係選自H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基及 $\text{OR}^9$ ；

$\text{R}^5$ 係 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷氧基或 $\text{NR}^7\text{R}^8$ ；

$\text{R}^6$ 係H、鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、氰基或  
 $\text{NR}^7\text{R}^8$ ；

$\text{R}^7$ 及 $\text{R}^8$ ，其可相同或不同，係選自H及 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；

$\text{R}^9$ 係 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基，其可視情況經 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基取代；且

$\text{R}^{10}$ 係選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基及 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基。

在另一較佳態樣中，本發明包含式(I)之化合物、其互變異構體、或該化合物或互變異構體之醫藥上可接受之鹽、溶合物或多形體，其中

當其餘代表C- $\text{R}^6$ 且X係CH時，基團V、W、及Y中之1或2個代表N；

Z係C-H或N；

$\text{R}^1$ 係選自：

(i) 經二個取代基取代之苯基環，該等取代基可係相同或

不同，每一取代基獨立選自鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$

烷氧基、及氰基；及

- (ii) 吡啶基環或其N-氧化物，各自經兩個取代基取代，該等取代基可係相同或不同，每個獨立選自鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基、及氰基；

R<sup>2</sup>係選自：

- (i) H、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基及N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基)<sub>2</sub>；及
- (ii) 含1-3個氮原子之5員N-連接雜環，該環視情況經C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>取代；

R<sup>3</sup>係選自H及(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

R<sup>4</sup>係選自H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及OR<sup>9</sup>；

R<sup>5</sup>係(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基或NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>；

R<sup>6</sup>係H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基或NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>；

R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>，其可係相同或不同，係選自H及(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；且

R<sup>9</sup>係(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，其視情況經甲氧基取代。

在另一較佳態樣中，本發明包含式(I)之化合物、其互變異構體、或該化合物或互變異構體之醫藥上可接受之鹽、溶合物或多形體，其中

W及Y各自獨立地係CH或N，且X及V各自係CH；

Z係N；

R<sup>1</sup>係經二個以上取代基取代之苯基環，該等取代基可係相同或不同，每一取代基獨立選自氟、氯、甲基、甲氧基、及氰基；

R<sup>2</sup>係選自H、甲氧基、乙氧基、2-甲氧基乙氧基、二甲基

胺基、1,2,3-三唑-2-基及吡咯啉基，後者視情況經 $\text{CONH}_2$ 取代；

$\text{R}^3$ 係選自H及 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；

$\text{R}^4$ 係H；且

$\text{R}^5$ 係甲氧基。

根據以上態樣之式(I)之化合物之較佳實施例係彼等併入有二個或二個以上下列優先選擇之實施例。

較佳地，當其餘代表 $\text{C-R}^6$ 時，基團V、W、X及Y中之1或2個代表N。

在一較佳實施例中，X係CH。

在一較佳實施例中，當其餘代表 $\text{C-R}^6$ 且X係CH時，基團V、W及Y中之1或2個代表N；

Y較佳係N或 $\text{CR}^6$ 。

更佳地，V、W及Y各自獨立地為CH、 $\text{C-OCH}_3$ 或N。

最佳地，W及Y各自獨立地為CH或N。

在最佳實施例中，W及Y各自獨立地為CH或N，且每一X及V係CH。

在一較佳實施例中，Z係N。

在另一較佳實施例中，Z係CH。

$\text{R}^1$ 較佳係選自：

(i) 經二個或二個以上取代基取代之苯基環，該等取代基可係相同或不同，每一取代基獨立選自鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、氰基、 $\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^7\text{C(O)R}^{10}$ 及 $\text{N}[\text{C(O)R}^{10}]_2$ ；及

(ii) 含 1-3 個雜原子之五至七員芳香雜環，該等雜原子選自 N、O 及 S 及其 N-氧化物；該環視情況經二個或二個以上取代基取代，該等取代基可係相同或不同，選自鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、氰基、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup> 及 N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>；

R<sup>1</sup> 更佳係選自：

(i) 經二個取代基取代之苯基環，該等取代基可係相同或不同，每一取代基獨立選自鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、氰基、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup> 及 N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>；及

(ii) 吡啶基環或其 N-氧化物，各自經兩個取代基取代，該等取代基可係相同或不同，各自獨立選自鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、氰基、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup> 及 N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>。

R<sup>1</sup> 更佳係選自：

(i) 經二個取代基取代之苯基環，該等取代基可係相同或不同，每一取代基獨立選自鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基及氰基；及

(ii) 吡啶基環或其 N-氧化物，各自經兩個取代基取代，該等取代基可係相同或不同，各自獨立選自鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基及氰基。

在一較佳實施例中，R<sup>1</sup> 係經二個取代基取代之苯基環，該等取代基可係相同或不同，每一取代基獨立選自氟、氯、甲基、甲氧基及氰基。

在另一較佳實施例中， $R^1$ 係經兩個甲基取代之吡啶-N-氧化物。

$R^2$ 較佳係選自：

(i) H、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基- $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^{10}$ 及 $N[C(O)R^{10}]_2$ ；及

(ii) 含1-3個雜原子之5-7員N-連接雜環，該等雜原子選自N、O及S；該環視情況經一或多個選自 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基及 $C(O)NR^7R^8$ 之取代基取代。

$R^2$ 更佳係選自：

(i) H、 $(C_1-C_3)$ 烷氧基、 $(C_1-C_3)$ 烷氧基- $(C_1-C_3)$ 烷氧基及 $N((C_1-C_3)烷基)_2$ ；及

(ii) 含1-3個氮原子之5員N-連接雜環，該環視情況經 $C(O)NR^7R^8$ 取代。

$R^2$ 更佳係選自H、甲氧基、乙氧基、2-甲氧基乙氧基、二甲基胺基、1,2,3-三唑-2-基及吡咯啶基，後者視情況經 $CONH_2$ 取代。

$R^2$ 最佳係選自H及甲氧基。

$R^3$ 較佳係H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。

$R^3$ 最佳係H。

$R^4$ 較佳係H、 $(C_1-C_3)$ 烷基或 $OR^9$ 。

$R^4$ 更佳係H、 $(C_1-C_3)$ 烷基或 $(C_1-C_3)$ 烷氧基。

$R^4$ 最佳係H、甲基或甲氧基。

在一較佳實施例中， $R^4$ 係H。

$R^5$ 較佳係 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(C_1-C_3)$ 烷氧基或 $NR^7R^8$ 。

$R^5$ 更佳係(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基或NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>。

$R^5$ 最佳係甲氧基或NHCH<sub>3</sub>。

在一較佳實施例中， $R^5$ 係甲氧基。

$R^6$ 較佳係H、鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氰基或NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>。

$R^6$ 更佳係H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、或NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>。

$R^6$ 更佳係H、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基。

$R^6$ 最佳係H、甲基或甲氧基。

在一較佳實施例， $R^6$ 係H或甲基。

在一最佳實施例中， $R^6$ 係H。

$R^7$ 較佳係H或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基。

$R^7$ 最佳係H或甲基。

$R^8$ 較佳係H或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基。

$R^8$ 最佳係H或甲基。

$R^9$ 較佳係視情況經(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

$R^9$ 更佳係視情況經甲氧基取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

$R^9$ 最佳係甲基。

較佳的式(I)之化合物係：

2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；

2-(2,3-二甲基苯基)-5-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；

5-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；

5-(2,3-二甲基苯基)-2-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；

1-[5-[5-(2,3-二甲基苯基)-吡啶-2-基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基]-吡咯啉-(2S)-2-羧酸鹽胺；

5-(2,3-二甲基苯基)-2-(5-吡咯啉-1-基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；

2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2,3-二甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2,3-二甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(4-氟基-2-甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(4-氟基-2-甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

5-(4-氟基-2-甲基苯基)-2-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶；

2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶；

2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2-氟-5-甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2,5-二氟苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(3,5-二甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2,5-二甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2,5-二氟苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(3,5-二氟-苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2,3-二甲基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；

2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；

2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；

2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；

2-(5-氟-2-甲基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；

2-甲氧基-5-{3-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-5-[6-(2-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-3-基]-4H-1,2,4-三唑-4-基}吡啶；

2-(2-氟-3-甲氧基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；

2-(3,5-二氟苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；

2-(2,5-二甲氧基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；

2-(3-氟-4-氟苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；及

2-(3-氟-2-甲氧基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-5-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-4-H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

及其互變異構體及該化合物或互變異構體之醫藥上可接受之鹽、溶合物及多形體。

最佳之式(I)之化合物係：

2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；

2-(2,3-二甲基苯基)-5-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；

5-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-

- 基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；
- 5-(2,3-二甲基苯基)-2-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；
- 1-[5-[5-(2,3-二甲基苯基)-吡啶-2-基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基]-吡咯啉-(2S)-2-羧酸鹽胺；
- 5-(2,3-二甲基苯基)-2-(5-吡咯啉-1-基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；
- 2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；
- 2-(2,3-二甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；
- 2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；
- 2-(2,3-二甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；
- 2-(4-氟基-2-甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；
- 2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；
- 2-(4-氟基-2-甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；
- 5-(4-氟基-2-甲基苯基)-2-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶；
- 2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶

-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶；及

2-(3-氟-2-甲氧基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-5-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-4-H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

及其互變異構體及該化合物或互變異構體之醫藥上可接受之鹽、溶合物及多形體。

式(I)之化合物之醫藥上可接受之鹽包含其酸加成鹽。

適當之酸加成鹽係自形成非毒性鹽之酸形成。實例包括乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、右旋樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反式丁烯二酸、葡庚糖酸鹽(glucaptate)、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、hibenzate、氫氯化物/氯化物、氫溴化物/溴化物、氫碘化物/碘化物、羥乙基磺酸鹽(isethionate)、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘酸鹽(naphthylate)、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽(nicotinate)、硝酸鹽、乳清酸鹽(orotate)、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、糖酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

亦可形成酸之半鹽，例如，半硫酸鹽。對適當鹽之綜述，見Stahl及Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, 德國, 2002)之Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection,

and Use。

可藉由三種方法中之一或多種來製備式(I)之化合物之醫藥上可接受之鹽：

(i)藉由將式(I)之化合物與所需之酸反應；

(ii)藉由使用所需之酸自式(I)之化合物之適當前驅體移除酸不安定保護基；或

(iii)藉由與合適酸反應或藉由適當離子交換柱將式(I)之化合物之一種鹽轉化為另一種鹽。

所有三種反應通常皆於溶液中進行。所得鹽可沈澱出且藉由過濾收集或可藉由蒸發溶劑來回收。所得鹽之離子化程度可自完全離子化至幾乎非離子化之間變化。

本發明之化合物可以未溶劑化及溶劑化形態兩者存在。本文使用術語"溶合物"來描述包含本發明之化合物及化學計量或非化學計量之量之一或多種醫藥上可接受之溶劑分子(例如，乙醇)的分子複合物。當該溶劑係水時採用術語"水合物"。

例如籠形物之複合物、內含藥物-主體複合物(其中藥物及主體以化學計量或非化學計量之量存在)包括於本發明之範圍內。亦包括含兩種或兩種以上有機及/或無機組份之藥物的複合物，該等組份可為化學計量或非化學計量之量。所得複合物可係離子化、部分離子化、或非離子化。對該等複合物之綜述，見Haleblian之J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288(1975年8月)。

下文中式(I)之化合物之所有參考包括對其鹽、溶合物及

複合物及對其鹽之溶合物及複合物之參考。

本發明之化合物包括如上文所界定之式(I)之化合物(包括其全部多形體及晶體慣態)、如下文界定之其前藥及異構體(包括光學、幾何及互變異構體)及經同位素標記之式(I)之化合物。

如所指示，所謂的式(I)之化合物之"前藥"亦包含於本發明之範圍內。因此，當投藥至體內或體上時，本身具有很少或無醫藥活性之式(I)之化合物之特定衍生物可(例如)藉由水解分裂而轉化為具有所需之活性的式(I)之化合物。該等衍生物被稱為"前藥"。關於前藥之使用的進一步之資訊可見於Pro-drugs as Novel Delivery Systems，第14卷，ACS Symposium Series (T. Higuchi及W. Stella)及Bioreversible Carriers in Drug Design，Pergamon出版社，1987(E. B. Roche編著，美國醫藥協會)。

可(例如)藉由以描述於例如H. Bundgaard (Elsevier, 1985)之Design of Prodrugs中之熟習此項技術者所知之稱作"前部分"之特定部分置換呈現於式(I)之化合物中之合適官能度，從而製造根據本發明之前藥。

根據本發明之前藥之一些實例包括

- (i) 當式(I)之化合物含醇官能度(-OH)時，其醚，例如，其中式(I)之化合物之醇官能度之氫經(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷醯基氧甲基置換之化合物；及
- (ii) 當式(I)之化合物含第一或第二胺基官能度(-NH<sub>2</sub>或-NHR，其中R≠H)時，其醯胺，例如，其中(情形可

為)式(I)之化合物之胺基官能度之一或全部兩個氫經(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷醯基置換之化合物。

根據前述實例之置換基團之進一步實例及其它前藥類型之實例可見於上述文獻。

此外，式(I)之特定化合物自身可作為其他式(I)之化合物之前藥。

式(I)之化合物之代謝物亦包括於本發明之範圍內，意即，在藥物投藥於活體內時所形成之化合物。根據本發明之代謝物之一些實例包括

(i) 當式(I)之化合物含甲基時，其羥甲基衍生物(-CH<sub>3</sub>->-CH<sub>2</sub>OH)；

(ii) 當式(I)之化合物含烷氧基時，其羥基衍生物(-OR->-OH)；

(iii) 當式(I)之化合物含第三胺基時，其第二胺基衍生物(-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>->-NHR<sup>1</sup>或-NHR<sup>2</sup>)；

(iv) 當式(I)之化合物含第二胺基時，其第一胺基衍生物(-NHR<sup>1</sup>->-NH<sub>2</sub>)；

(v) 當式(I)之化合物含苯基部分時，其苯酚衍生物(-Ph->-PhOH)；且

(vi) 當式(I)之化合物含醯胺基時，其羧酸衍生物(-CONH<sub>2</sub>->COOH)。

含一或多個不對稱碳原子之式(I)之化合物可作為兩個或兩個以上立體異構體存在。當式(I)之化合物含烯基或炔基時，可能為幾何順/反(或Z/E)異構體。當結構異構體可藉由

低能障相互轉化時，可發生互變異構體異構現象(互變異構現象)。於含例如亞胺基、酮基、或肟基之式(I)之化合物中可以質子互變異構現象為形態，或於含芳香族部分之化合物中可以所謂的化合價互變異構現象為形態。由此可見單一化合物可展示多種類型之異構現象。

包括於本發明之範圍內係式(I)之化合物之所有立體異構體、幾何異構體及互變異構體形態，包括展示多種類型之異構現象的化合物，及其一或多種之混合物。亦包括酸加成鹽，其中平衡離子係光學活性，例如，d-乳酸鹽、或外消旋(例如)dl-酒石酸鹽。

可藉由熟習此項技術者所熟知之習知技術來分離順/反異構體，例如，層析法及分步結晶。

製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適當之光學純前驅體之手性合成或使用(例如)手性高壓液相層析法(HPLC)分解外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)。

或者，外消旋物(或外消旋前驅體)可與適當光學活性化合物(例如，醇，或於式(I)之化合物含酸性或鹼性部分之狀況下，與鹼或酸，例如1-苯基乙胺或酒石酸)反應。可藉由層析法及/或分步結晶分離所得非對映異構體混合物，且藉由熟練操作者所熟知之方法將一或全部兩種非對映異構體轉化為相應純對映異構體。

可使用層析法(通常為HPLC)於不對稱樹脂上以由含0至50體積%之異丙醇(通常為自2%至20%)及0至5體積%烷基胺(通常為0.1%二乙胺)之烴(通常為庚烷或己烷)組成之流

動相獲得對映異構體富集形態的本發明之手性化合物(及其手性前驅體)。溶離液之濃縮提供經富集之混合物。

可藉由熟習此項技術者已知的習知技術分離立體異構體之聚集體—參看，例如，E. L. Eliel及S. H. Wilen之Stereochemistry of Organic Compounds (Wiley, New York, 1994)。

本發明包括所有醫藥上可接受之經同位素標記之式(I)之化合物，其中一或多個原子經具有相同原子序數但具有與天然中占主導地位之原子質量或質量數不同之原子質量或質量數之原子置換。

適於包涵於本發明之化合物中之同位素之實例包括下列元素之同位素：氫(例如 $^2\text{H}$ 及 $^3\text{H}$ )、碳(例如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 及 $^{14}\text{C}$ )、氯(例如 $^{36}\text{Cl}$ )、氟(例如 $^{18}\text{F}$ )、碘(例如 $^{123}\text{I}$ 及 $^{125}\text{I}$ )、氮(例如 $^{13}\text{N}$ 及 $^{15}\text{N}$ )、氧(例如 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 及 $^{18}\text{O}$ )、磷(例如 $^{32}\text{P}$ )及硫(例如 $^{35}\text{S}$ )。

特定經同位素標記之式(I)之化合物，例如，彼等併入有放射性同位素之化合物，可有效用於藥物及/或基質組織分佈研究。由於其易於併入及檢測方法容易，放射性同位素氫(意即 $^3\text{H}$ )、及碳-14(意即 $^{14}\text{C}$ )特別有效於此目的。

例如氫(意即 $^2\text{H}$ )之較重同位素之取代可提供特定治療優勢，其來自更高之新陳代謝安定性，例如增加之活體內半衰期或降低之計量要求，且因此於一些環境中為較佳。

正電子發射同位素(例如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及 $^{13}\text{N}$ )之取代，可有效用於檢查基質受體佔有率之正電子發射斷層掃描(PET)研究。

一般可藉由熟習此項技術者已知之習知方法或藉由類似於彼等描述於附加之實例及製備中之方法使用適當同位素標記試劑置換先前採用之非標記試劑來製備同位素標記之式(I)之化合物。

根據本發明之醫藥上可接受之溶合物包括其中結晶化之溶劑可經同位素取代(例如, D<sub>2</sub>O、d<sub>6</sub>-丙酮、d<sub>6</sub>-DMSO)之溶合物。

亦包含於本發明之範圍內係如下文中所定義之中間體化合物、其所有的鹽、溶合物及複合物及如上文中對式(I)之化合物所定義之其鹽之所有溶合物及複合物。本發明包括所有前述種類之多形體及其晶體慣態。

當製備根據本發明之式(I)之化合物時,對於熟習此項技術者可公開例行地選擇中間體形態,該等中間體提供用於此目的之特徵的最佳組合。此等特徵包括熔點、溶解度、加工性及中間體形態之產量且產物基於分離之純化的所得簡易性。

## 【實施方式】

### 藥物產物

意欲用於醫藥用途之本發明之化合物可以結晶態或非晶系產物投藥。其可藉由例如沈澱、結晶化、冷凍乾燥、噴霧乾燥、或蒸發乾燥之方法而(例如)作為固體栓劑、散劑、或薄膜來獲得。微波或射頻乾燥可用於此目的。

其可單獨投藥或與一或多種其他本發明之化合物組合投藥或與一或多種其他藥物(或作為其任何組合物)組合投

藥。一般，其可作為與一或多種醫藥上可接受之賦形劑聯合之調配物投藥。本文所用之術語"賦形劑"用以描述除本發明之化合物之任何成份。賦形劑之選擇很大程度上將依賴於例如投藥之特定模式、該賦形劑對溶解度及安定性之影響、及劑型之性質。

熟習此項技術者將易於瞭解適於本發明之化合物之傳遞的醫藥組合物及其製備之方法。該等組合物及其製備之方法可見於，例如，Remington Pharmaceutical Science，第19版(Mack出版公司，1995)。

### 口服投藥

可口服投藥本發明之化合物。口服投藥可涉及吞嚥以使該化合物進入胃腸道，或可採用口腔或舌下投藥藉此使該化合物直接自嘴進入血流。

適於口服投藥之調配物包括固體調配物(例如錠劑、含微粒之膠囊、液體、或散劑、口含劑(包括液體填充)、咀嚼劑、多-及奈米-微粒、凝膠、固體溶液、脂質體、薄膜、胚珠、噴霧)及液體調配物。

液體調配物包括懸浮液、溶液、糖漿及酒劑。可作為軟或硬膠囊中之填充劑來採用該等調配物且一般包含載劑(例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素、或適當之油)及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。亦可藉由固體之復水(例如，自小袋(sachet))來製備液體調配物。

本發明之化合物亦可用於快速溶解、快速崩解之劑型，例如描述於Liang及Chen之Expert Opinion in Therapeutic

Patents, 11 (6), 981-986, 2001中之劑型。

對錠劑劑型，視劑量而定，該藥物可構成該劑型之1重量%至80重量%，更通常為該劑型之5重量%至60重量%。除該藥物之外，錠劑通常含一種崩解劑。崩解劑之實例包括羧基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯酮、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、經低碳數烷基取代之羧丙基纖維素、澱粉、預膠凝澱粉及海藻酸鈉。通常，崩解劑將包含該劑型之1重量%至25重量%，較佳為5重量%至20重量%。

黏合劑通常用於賦予錠劑調配物黏著品質。適當之黏合劑包括微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然及合成樹膠、聚乙烯吡咯啉酮、預膠凝澱粉、羧丙基纖維素及羧丙基甲基纖維素。錠劑亦可含稀釋劑，例如乳糖(單水合物、經噴霧乾燥之單水合物、無水物及其類似物)、甘露醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、微晶纖維素、澱粉及二水合磷酸氫二鈣。

錠劑視情況亦可包含表面活性劑(例如十二烷基磺酸鈉及聚山梨醇酯80)及助流劑(例如二氧化矽及滑石)。

當存在時，表面活性劑可包含錠劑之0.2重量%至5重量%，且助流劑可包含錠劑之0.2重量%至1重量%。

錠劑通常亦含潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂醯基反式丁烯二酸鈉、及硬脂酸鎂與十二烷基磺酸鈉之混合物。潤滑劑通常包含錠劑之0.25重量%至10重量%，較佳為0.5重量%至3重量%。

其他可能之成份包括抗氧化劑、著色劑、芳香劑、防腐劑及掩味劑。

例示性錠劑含多達約80%之藥物、自約10重量%至約至約90重量%之黏合劑、自約0重量%至約85重量%之稀釋劑、自約2重量%至約10重量%之崩解劑、及自約0.25重量%至約10重量%之潤滑劑。

可將錠劑摻合物直接或藉由滾筒壓縮從而形成錠劑。或者，錠劑摻合物或摻合物之部分在錠劑化前可經濕-、乾-、或熔化-粒化、熔化-凍結、或擠壓。最終調配物可包含一或多層且可經塗覆或未經塗覆；其甚至可被裝入膠囊。

錠劑之調配於 H. Lieberman 及 L. Lachman 之 Pharmaceutical Dosage Forms: 第一卷 (Marcel Dekker, New York, 1980) 中討論。

用於人類或獸用途之可消耗口服膜通常係柔性水溶性或可水膨脹之薄膜劑型，其可快速溶解或黏膜黏著 (mucoadhesive) 且通常包含式 (I) 之化合物、成膜聚合物、黏合劑、溶劑、濕潤劑、增塑劑、安定劑或乳化劑、黏度改良劑及溶劑。調配物之一些組份可執行多種功能。

式 (I) 之化合物可係水溶性或不可溶。水溶性化合物通常包含自1重量%至80重量%、更通常為自20重量%至50重量%之溶質。較不可溶之化合物可包含組合物之更大部分，通常多達88重量%之溶質。或者，式 (I) 之化合物可係多顆粒小球之形態。

成模聚合物可選自天然多糖、蛋白質、或合成水膠體且

通常呈現於0.01至99重量%之範圍內，更通常為30至80重量%之範圍內。

其他可能之成份包括抗氧化劑、著色劑、調味料或增香劑、防腐劑、唾液刺激劑、冷卻劑、助溶劑(包括油)、軟化劑、膨化劑、防泡劑、介面活性劑及掩味劑。

通常藉由塗覆於可剝離之背部支架(backing support)或紙上的含水薄膜之蒸發乾燥來製備根據本發明之膜。此可於乾燥爐或隧道中完成，通常於組合塗布機乾燥機中，或藉由冷凍乾燥或真空處理來完成。

可調配口服投藥之固體調配物以使其立即釋放及/或改性釋放。改性釋放調配物包括延緩-、持續-、脈衝-、控制-、目標化及程式化釋放。

用於本發明之目的之適當改性釋放調配物描述於美國專利第6,106,864號中。其他適當釋放技術(例如高能力分散及滲透性及經塗覆之顆粒)之細節見於Verma等人之 Pharmaceutical Technology On-line，25(2)，1-14 (2001)。

口香糖之使用以達成控制釋放描述於WO 00/35298中。

### **腸胃外投藥**

亦可將本發明之化合物直接投藥入血流、肌肉、或內部器官中。腸胃外投藥之適當方法包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、膜內、顱內、肌肉內及皮下投藥。腸胃外投藥之適合的元件包括針(包括微針)注射器、無針注射器及灌輸技術。

腸胃外調配物通常係水溶液，其可含賦形劑，例如鹽、

碳水化合物及緩衝劑(較佳為自3至9之pH)，但是對於一些應用，其可更適於調配為無菌非水溶液，或調配為乾燥形態以用於與適合之媒劑(例如無菌、無熱原水)聯合。

於無菌條件下腸胃外調配物之製備(例如藉由凍乾法)可易於使用熟習此項技術者所熟知之標準醫藥技術來完成。

可藉由合適之調配物技術(例如溶解度增強劑之併入)之使用來增加用於腸胃外溶液之製備中之式(I)之化合物之溶解度。

可調配用於腸胃外投藥之調配物以使其立即及/或改性釋放。改性釋放調配物包括延緩-、持續-、脈衝-、控制-、目標化及程式化釋放。因此將本發明之化合物調配為固體、半固體、或觸變液體以作為植入庫(implanted depot)投藥以提供該活性化合物之改性釋放。此等調配物之實例包括經藥物塗覆之血管支架(stent)及聚(d/-乳酸-共羥基乙酸)(PGLA)微球。

### 局部投藥

亦可將本發明之化合物局部投藥至皮膚或黏膜，意即，表皮上或經表皮。用於此目的之典型調配物包括凝膠、水凝膠、洗液、溶液、霜劑、藥膏、粉劑、敷料、泡沫、膜、皮膚貼片、圓片、植入物、海綿體、纖維、繃帶及微乳劑。亦可使用脂質體。典型之載劑包括醇、水、礦物油、液體礦脂、白礦脂、丙三醇、聚乙二醇及丙二醇。可併入滲透增強劑—參看，例如，Finnin及Morgan之J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 (1999年10月)。

局部投藥之其他方法包括藉由電穿孔、離子電滲療法、聲波透入療法、超音波透入療法(sonophoresis)及微針或無針(例如，Powderject™、Bioject™等)注射傳遞。

可調配腸胃外投藥之調配物以使其立即及/或改性釋放。改性釋放調配物包括延緩-、持續-、脈衝-、控制-、目標化及程式化釋放。

### 吸入/鼻內投藥

亦可將本發明之化合物鼻內或藉由吸入投藥，通常以自乾燥散劑吸入器之乾燥散劑形態(單獨或作為混合物兩者中之任一者，例如，於與乳糖之乾燥摻合物中，或作為經混合之組份顆粒，例如，與磷脂混合，例如磷脂醯膽鹼)或作為自加壓容器、泵、噴射器(spray)、噴霧器(atomiser)(較佳為使用流體力學之噴霧器以製造精細薄霧)、或霧化器(nebuliser)中之氣噴霧溶膠，使用或不使用適當之推進劑，例如1,1,2,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-六氟丙烷。對鼻內使用，該散劑可包含生物附著劑，例如，殼聚糖或環糊精。

加壓容器、泵、噴射器、噴霧器、或霧化器中含本發明之化合物之溶液或懸浮液，其包含，例如，乙醇、含水乙醇、或用於活性成份之分散、溶解、或擴展釋放之適當替代試劑、作為溶劑之推進劑及視情況之介面活性劑，例如三油酸山梨聚糖酯、油酸、或寡聚乳酸。

在用於乾燥散劑或懸浮液調配物之前，將藥物產物微粉化至適於藉由吸入來傳遞之尺寸(通常低於5微米)。此可藉由任何合適之粉碎方法來達成，例如螺旋噴射研磨、流體

床噴射研磨、用於形成奈米顆粒之超臨界流體處理、高壓均化、或噴霧乾燥。

可將用於吸入器或吹入器中之膠囊(例如由明膠或羥丙基甲基纖維素製得)、發泡藥及藥筒調配成含與本發明之化合物之混合散劑、適當散劑基質(例如乳糖或澱粉)及效能改性劑(例如/-亮胺酸、甘露醇、或硬脂酸鎂)。乳糖可為無水或為單水合物形態，較佳為後者。其他適當賦形劑包括右旋糖苷、葡萄糖、麥芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

用於使用電水動力學以製造精細薄霧之噴霧器之適當溶液調配物每致動可含自1  $\mu\text{g}$ 至20 mg本發明之化合物且致動體積可自1  $\mu\text{l}$ 至100  $\mu\text{l}$ 變化。典型之調配物可包含式(I)之化合物、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可用於替代丙二醇之替代性溶劑包括丙三醇及聚乙二醇。

可將適當芳香劑(例如薄荷醇及左旋薄荷醇(levomenthol))、或甜味劑(例如糖精或糖精鈉)加入彼等意欲用於吸入/鼻內投藥的本發明之調配物。

可使用(例如)PGLA來調配用於吸入/鼻內投藥之調配物以使其立即及/或改性釋放。改性釋放調配物包括延緩-、持續-、脈衝-、控制-、目標化及程式化釋放。

在乾燥散劑吸入器及氣溶膠之狀況下，劑量單位藉由傳遞經量測之量之閥決定。通常配置根據本發明之單位以投藥經量測之劑量或含自2至30 mg式(I)之化合物之"噴煙"。總日劑量通常將介於50至100 mg之範圍內，其可以單劑量

或更通常以貫穿全天之分劑量來投藥。

### **直腸內/陰道內投藥**

可將本發明之化合物直腸內或陰道內投藥，例如，以栓劑、陰道栓劑、或灌腸劑之形態。可可油係傳統栓劑基質，但亦可適當使用多種替代物。

可調配直腸/陰道投藥之調配物以使其立即及/或改性釋放。改性釋放調配物包括延緩-、持續-、脈衝-、控制-、目標化及程式化釋放。

### **眼/耳投藥**

亦可將本發明之化合物直接投藥至眼或耳，通常為等滲、經pH調節、無菌生理食鹽水中之經微粉化之懸浮液或溶液液滴之形態。適於眼及耳投藥之其他調配物包括藥膏、可生物降解(例如，可吸收之凝膠海綿體、膠原質)及不可生物降解(例如聚矽氧)灌輸液、圓片、晶狀體及微粒或囊狀體系，例如囊泡(niosome)或脂質體。可將聚合物(例如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明質酸)、纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、或甲基纖維素)、或雜多糖聚合物(例如結蘭膠(gellan gum))與防腐劑(例如，殺藻銨)一起併入。亦可藉由離子電滲療法傳遞此等調配物。

可調配眼/耳投藥之調配物以使其立即及/或改性釋放。改性釋放調配物包括延緩-、持續-、脈衝-、控制-、目標化及程式化釋放。

### **其他技術**

本發明之化合物可與可溶大分子實體(例如環糊精及其

適當衍生物或含聚乙二醇之聚合物)組合以改良其溶解度、溶解速率、掩味、生物利用率及/或用於任何前述投藥模式之安定性。

藥物-環糊精複合物，例如，被發現通常可有效用於絕大多數劑型及投藥途徑。可使用包含及非包含複合物中之兩者。作為與藥物直接複合之替代，可使用環糊精作為輔助添加劑，意即，作為載劑、稀釋劑、或增溶劑。最常用於此等目的係 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -環糊精，其實例可見於國際專利申請案 WO 91/11172、WO 94/02518及 WO 98/55148 中。

#### **各部分之套組 (Kit-of-Parts)**

由於(例如)出於治療特定疾病或病症之目的可能需要投藥活性化合物之組合，因此兩種或兩種以上醫藥組合物(其中至少一種含根據本發明之化合物)可以適於組合物共投藥之套組之形態而便利地組合，此包含於本發明之範圍內。

因此本發明之套組包含兩種或兩種以上獨立的醫藥組合物，其中至少一種含根據本發明之式(I)之化合物及獨立地保持該等組合物之構件(例如容器、分開之瓶或分開之箔包)。此一套組之實例係與用於錠劑、膠囊及其類似物之封裝類似之發泡包裝。

本發明之套組特別有效於投藥不同劑型，例如，口服及腸胃外，用於以不同劑量間隔投藥獨立的組合物，或用於對彼此滴定獨立的組合物。為輔助順應性，該套組通常包含投藥說明且可具有所謂的記憶輔助物。

#### **劑量**

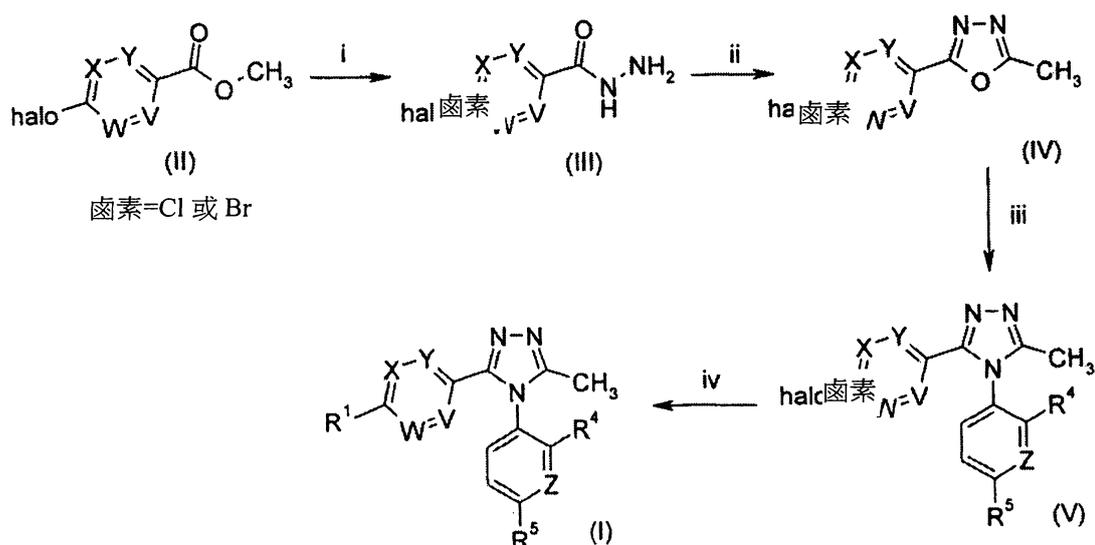
為投藥至人類患者，本發明之化合物總每日劑量通常介於 50 mg 至 100 mg 之範圍內，當然視投藥模式及功效而定。例如，口服投藥可需要自 50 mg 至 100 mg 之總每日劑量。可以單獨或分開之劑量投藥該總每日劑量，且於醫師之判斷下該總每日劑量可超出本文所給出的通常範圍。

此等劑量係基於具有約 60 kg 至 70 kg 之重量的平均人類受檢者。醫師可易於確定體重超出此範圍之受檢者(例如幼兒及老年人)之劑量。

為避免疑惑，本文對"治療"之參考包括對治癒、減輕及預防治療之參考。

### 方法

可根據反應流程 1 製備其中  $R^2$  係 H、 $R^3$  係 H 且  $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、X、V、W、Y 及 Z 如本文所述之通式 (I) 之化合物。



### 流程 1

式 (II) 之化合物可獲自市售或可藉由類似於 *J. Org. Chem.*, 66(2), 605-608; 2001 及英國專利申請案第 2219793 號，1989

年12月20日中所述之方法製備。

或者，當V、W、X或Y=CR<sup>6</sup>時，可自市售化合物使用R<sup>6</sup>之標準化學反應及轉化製備式(II)之化合物。

當R<sup>6</sup>係烷氧基且較佳為甲氧基時，藉由官能基(較佳為氯)之取代併入R<sup>6</sup>，如製備84-86中所例示。

可自式(II)之化合物藉由方法步驟(i)製備式(III)之化合物，該步驟包含於適當溶劑(例如甲醇或乙醇)中於-10°C及回流之間與胼單水合物之反應。典型條件包含於甲醇中回流加熱1當量之芳基酯(II)及1.2-3當量之胼單水合物18-48小時。

可自式(III)之化合物藉由方法步驟(ii)製備式(IV)之化合物，該步驟包含於適當溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉或甲苯)中與N,N-二甲基乙醯胺二甲基乙縮醛(自Aldrich購得)反應，繼而加入適當酸觸媒(例如三氟乙酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、或氫氯酸)。典型條件包含於N,N-二甲基甲醯胺中於60°C加熱1當量之芳基醯胼(III)及1.3當量之N,N-二甲基乙醯胺二甲基乙縮醛2小時，繼而於真空中濃縮，加入甲苯及0.025當量之對甲苯磺酸，隨後將其加熱至回流2小時。

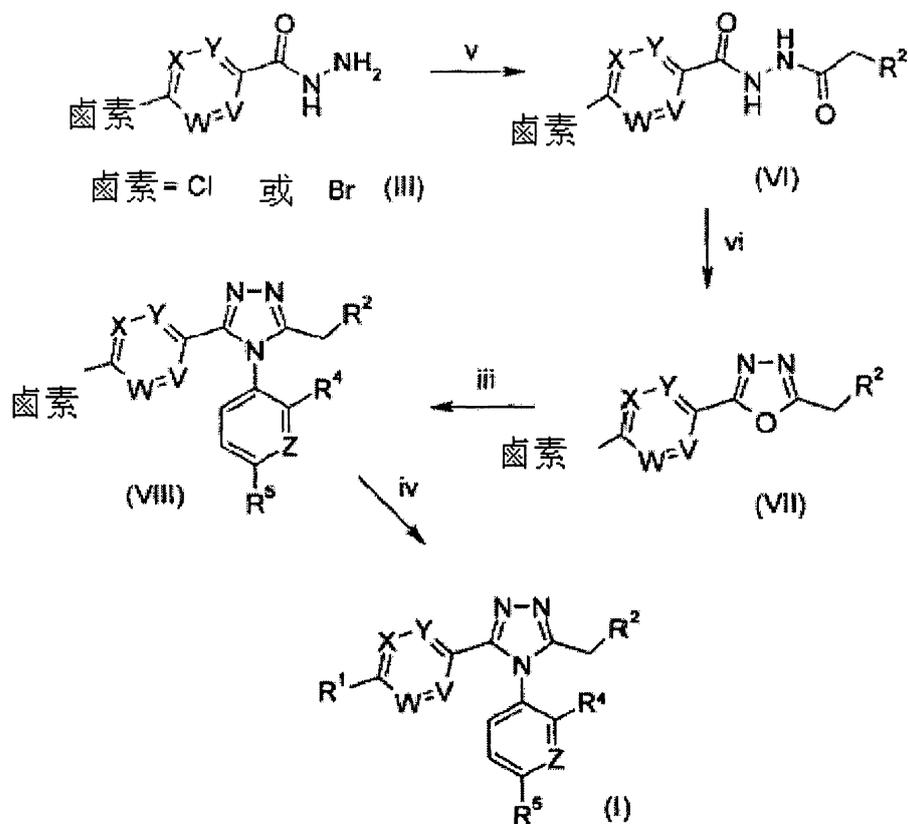
可自式(IV)之化合物藉由方法步驟(iii)製備式(V)之化合物，該步驟包含於在150°C下加熱之適當溶劑(例如二甲苯)中在適當酸(例如三氟乙酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、或氫氯酸)之存在下與適當苯胺或3-胺基吡啉反應。典型條件包含於二甲苯中於150°C加熱1當量之1,2,4-噁二唑(IV)、2-3

當量之苯胺或胺基吡啶及0.04-0.1當量之對甲苯磺酸18-23小時。

可自式(V)之化合物藉由方法步驟(iv)製備式(I)之化合物，該步驟包含於適當溶劑中於鹼及鈀觸媒(例如[2-[(二甲基胺基- $\kappa$ N)甲基]苯基- $\kappa$ C](三環己基膦)(三氟醋酸根- $\kappa$ O-(SP-4-3)-鈀，如 *Organometallics* 中所述製備，2003, 22(5), 987-999)之存在下與適當硼酸(例如2,3-二甲基苯基硼酸(市售))之Suzuki偶合反應。

可如文獻Suzuki, A. *Pure & Appl. Chem.* 1985, 57, 1749及其中所包含之參考文獻；*Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4176-4211及其中所包含之參考文獻中所述來執行Suzuki偶合反應。典型條件包含於1,4-二噁烷中於120°C加熱1當量之芳基溴(V)、2.5當量之硼酸、3當量之碳酸鈣、0.06當量之來自製備3之鈀觸媒4小時。

可根據反應流程2製備其中 $R^3$ 係H且其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、X、V、W、Y及Z如本文所述、除 $R^2 \neq H$ 外之通式(I)之化合物。



## 流程 2

可自式(III)之芳基醯肼藉由方法步驟(v)製備式(VI)之化合物，該步驟包含於鹼(例如三乙胺、N-甲基嗎啉、碳酸鈉或氫氧化鉀)之存在下與醯基氯(例如甲氧基乙醯基氯(對於R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>))反應。典型條件包含於二氯甲烷中於0-25°C加熱1.0當量之芳基醯肼(III)、1.0-1.3當量之醯基氯、1.2-2.0當量之N-甲基嗎啉3-18小時。

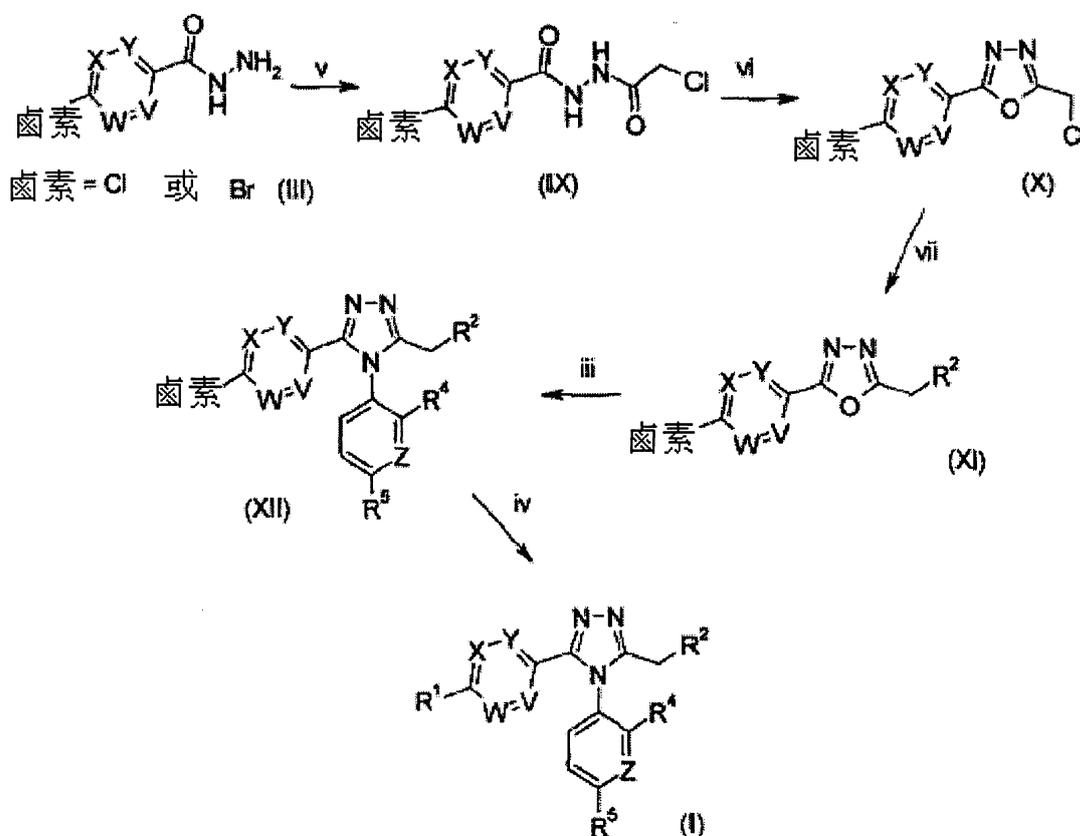
可自化合物(VI)藉由方法步驟(vi)製備式(VII)之化合物，該步驟包含於25°C及110°C之間與適當脫水劑(例如氧氯化磷、三氟甲磺酸酐、或五氯化磷)反應。典型條件包含於氧氯化磷中於110°C加熱1.0當量之(VI)4小時。

可自式(VII)之化合物藉由方法步驟(iii)製備式(VIII)之化合物，該步驟包含於150°C下加熱之適當溶劑(例如二甲

苯)中在適當酸(例如三氟乙酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、或氫氯酸)之存在下與適當苯胺或3-胺基吡啶反應。典型條件包含於二甲苯中於150°C加熱1當量之1,2,4-噁二唑(VII)、3當量之苯胺/胺基吡啶及0.04-0.1當量之對甲苯磺酸18-22小時。

可自式(VIII)之化合物藉由方法步驟(iv)製備式(I)之化合物，該步驟包含如流程1中所述之Suzuki偶合反應。

可根據反應流程3製備其中R<sup>2</sup>係NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或如本文所述之5-7員N-連接雜環、R<sup>3</sup>係H且其中R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、X、V、W、Y及Z如本文所述之通式(I)之化合物。



### 流程3

可自式(III)之芳基醯肼藉由方法步驟(v)製備式(IX)之化

合物，該步驟包含於鹼(例如三乙胺、N-甲基嗎啉、碳酸鈉或氫氧化鉀)之存在下與適當醯基氯(例如氯乙醯基氯)反應。典型條件包含於二氯甲烷中於25°C下與1.0當量之芳基醯肼(III)、1.0-1.3當量之氯乙醯基氯、1.2-2.0當量之N-甲基嗎啉反應。

可自式(IX)之化合物藉由方法步驟(vi)製備式(X)之化合物，該步驟包含於25°C與110°C之溫度之間與適當脫水劑(例如氧氯化磷、三氟甲磺酸酐、或五氯化磷)反應。典型條件包含於氧氯化磷中於110°C下加熱1.0當量之化合物(IX)4小時。

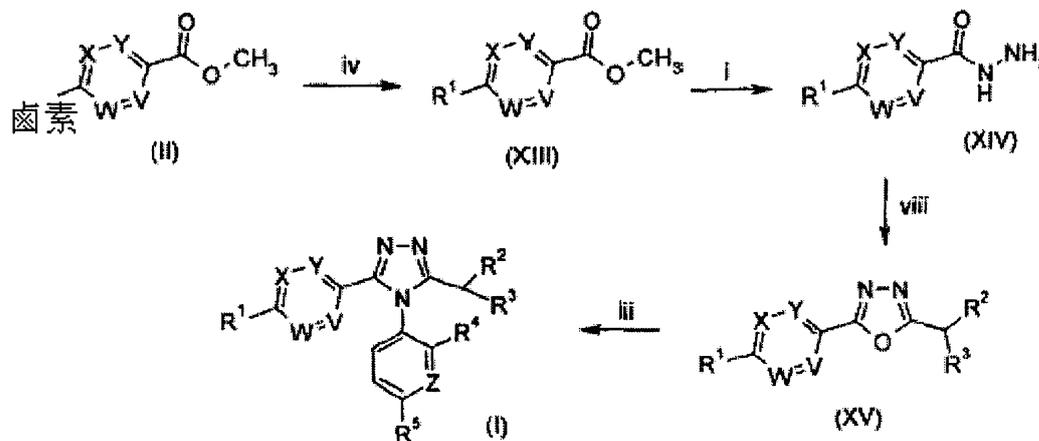
可自式(X)之烷基氯藉由方法步驟(vii)製備式(XI)之化合物，該步驟包含於適當溶劑(例如乙腈或N,N-二甲基甲醯胺)中視情況於鹼(例如碳酸鉀、碳酸鈉或碳酸銻)之存在下藉由於25-50°C下加熱2-18小時與適當第一或第二胺( $\text{HNR}^7\text{R}^8$ )或5-7員N-連接雜環反應。典型條件包含於乙腈中於25°C下使1當量之烷基氯(X)、1.5當量之胺( $\text{HNR}^7\text{R}^8$ )或5-7員N-連接雜環及2當量之碳酸鉀反應18小時。

可自式(XI)之化合物藉由步驟(iii)製備式(XII)之化合物，該步驟包含於在150°C下加熱之適當溶劑(例如二甲苯)中於適當酸(例如三氟乙酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、或氫氯酸)之存在下與適當苯胺或3-胺基吡啶反應。典型條件包含於二甲苯中於150°C加熱1當量之1,2,4-噁二唑(XI)、3當量之苯胺/胺基吡啶及0.04-0.1當量之對甲苯磺酸18-24小時。

可自式(XII)之化合物藉由方法步驟(iv)製備式(I)之化合

物，該步驟包含於適當溶劑中於如流程1所述之適當鹼及鈀觸媒之存在下與適當硼酸(例如2,3-二甲基苯基硼酸(市售))反應。

或者可根據反應流程4製備其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ 、 $V$ 、 $W$ 、 $Y$ 及 $Z$ 如本文所述之通式(I)之化合物。



#### 流程4

如流程1中所述製備式(II)之化合物。

可自通式(II)之化合物藉由如流程1中所述之方法步驟(iv)製備通式(XIII)之化合物。

可自通式(XIII)之化合物藉由如流程1中所述之方法步驟(i)製備通式(XIV)之化合物。

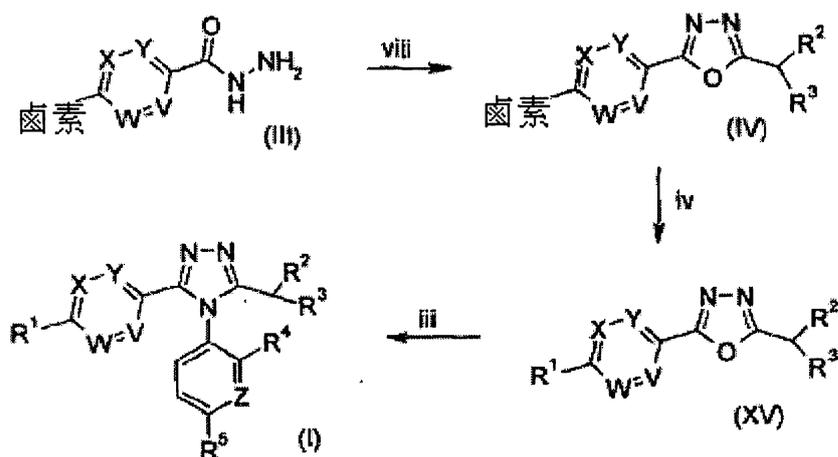
當 $R^2=H$ 時，可自通式(XIV)之化合物藉由方法步驟(viii)，使用類似於如流程1中所述之方法步驟(ii)之方法製備通式(XV)之化合物。

當 $R^2 \neq H$ 時，可自通式(XIV)之化合物藉由方法步驟(viii)，使用類似於如流程2中所述之步驟(v)及(vi)、或如流程3中所述之步驟(v)、(vi)及(vii)之方法製備通式(XV)之化

合物。

可自通式(XV)之化合物藉由如流程1中所述之方法步驟(iii)製備通式(I)之化合物。

或者可根據反應流程5製備其中X係C-R<sup>6</sup>、R<sup>3</sup>係H且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、V、W、Y及Z如本文所述之通式(I)之化合物。



### 流程5

如流程1中所述製備式(III)之化合物。

當R<sup>2</sup>=H時，可自通式(III)之化合物藉由方法步驟(viii)，使用類似於如流程1中所述之方法步驟(ii)之方法製備通式(IV)之化合物。

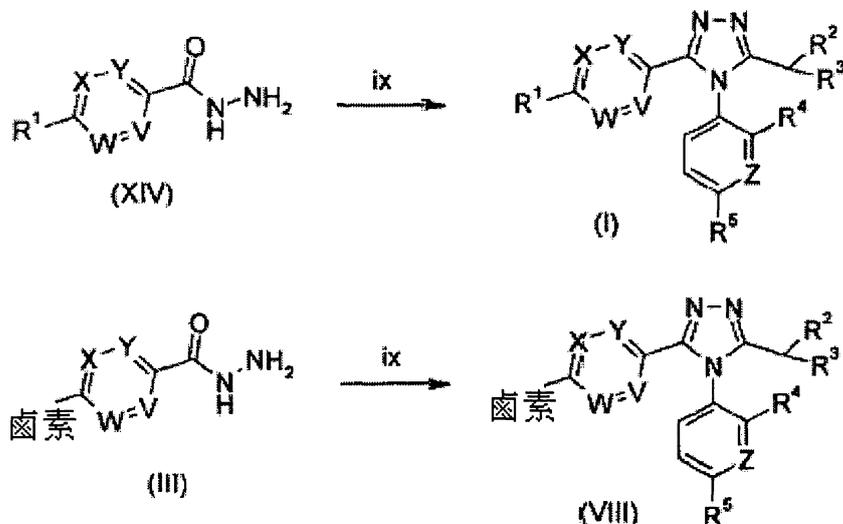
當R<sup>2</sup>≠H時，可自通式(III)之化合物藉由方法步驟(viii)，使用類似於如流程2中所述之步驟(v)及(vi)、及如流程3中所述之步驟(v)、(vi)及(vii)之方法製備通式(IV)之化合物。

可自通式(IV)之化合物藉由如流程1中所述之方法步驟(iv)製備通式(XV)之化合物。

可自通式(XV)之化合物藉由如流程1中所述之方法步驟

(iii) 製備通式(I)之化合物。

可根據反應流程6製備其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $V$ 、 $W$ 、 $X$ 及 $Y$ 如本文所述且 $R^3=H$ 之通式(I)及(VIII)之化合物。



### 流程 6

可分別自式(XIV)及(III)之化合物藉由方法步驟(ix)製備式(I)及(VIII)之化合物，該步驟包含於在55-60°C下加熱之適當溶劑(例如四氫呋喃或乙酸)中與二甲基乙醯胺二甲基乙縮醛之連續反應，繼而於在90-100°C下加熱之適當酸(例如乙酸)之存在下與適當苯胺或胺基吡啶反應。典型條件包含於THF中於55°C下加熱1.0當量之醯基醯肼、1.5當量之二甲基乙醯胺二甲基乙縮醛(Aldrich)2小時，繼而加入1.5當量之2-甲氧基-5-胺基吡啶(Aldrich)且於乙酸中於90°C下加熱5小時。

所有以上反應及揭示於前述方法中之新穎起始材料之製備係習知的，且熟習此項技術者藉由參照先前文獻及附加於此之實例及製備，可熟知用於其效能或製備以及分離所

需產物之過程的適當試劑及反應條件。

### 效用

本發明之化合物由於其在哺乳動物(包括人類)中具有醫藥活性而有效。更特定言之，其可有效用於其中產素含量之調節可提供有益效應的病症之治療或預防。可提及之疾病狀態包括性功能障礙，尤其於早洩、早期分娩(preterm labour)、分娩併發症、食慾及攝食病症、前列腺良性增生、早產、痛經、充血性心力衰竭、動脈性高血壓、肝硬化、腎高血壓(nephrotic hypertension)、眼部高血壓(ocular hypertension)、強迫症(obsessive compulsive disorder)及神經性精神病症(neuropsychiatric disorder)。

性功能障礙(SD)係可影響男性及女性兩者之重要臨床問題。SD之起因可係器質性以及心理性兩者。SD之器質性態樣通常由潛在之血管疾病(例如彼等與高血壓或糖尿病相聯繫之疾病)引起、由處方藥療法(prescription medication)及/或由精神疾病(例如抑鬱)引起。精神因素包括恐懼、操作焦慮及人際衝突。SD削弱性能力、降低自尊心且破壞人際關係因此誘導個人苦惱。臨床中，SD病症已被分為女性性功能障礙(FSD)病症及男性性功能障礙(MSD)病症(Melman等人，*J. Urology*, 1999, 161, 5-11)。

FSD可被定義為女性難以或無法於性表達中得到滿足。FSD係對若干不同女性性功能病症之集體術語(Leiblum, S.R. (1998), Definition and classification of female sexual disorders, *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106; Berman,

J.R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999), Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options, *Urology*, 54, 385-391)。女性可能具有慾望缺失、喚起或高潮困難、性交疼痛或此等問題之組合。若干種類型之疾病、藥物、傷害或心理問題可導致FSD。發展中之治療係以治療FSD之具體亞型、主要以慾望及喚起病症為目標。

FSD之種類藉由將其與正常女性性反應階段(慾望、喚起及高潮)對照而得以最佳定義 (Leiblum, S.R. (1998), Definition and classification of female sexual disorders, *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106)。慾望或性慾係性表達之驅動力。其表現通常包括當陪伴感興趣之伴侶或暴露於其他性慾刺激時之性想法。喚起係對性刺激之血管反應，其一重要組份係生殖器充血且包括增加之陰道潤滑度、陰道延長及增加之生殖器感覺/敏感度。高潮係於喚起過程中已達到定點之性緊張之釋放。

因此，當女性於任何此等階段(通常為慾望、喚起或高潮)中具有不充分或不滿意反應時，發生FSD。FSD種類包括機能衰減之性慾病症、性喚起病症、高潮病症及性交疼痛病症。儘管本發明之化合物將改良對性刺激之生殖器反應(如於女性性喚起病症中)，於進行此過程中，其亦改良相關聯之疼痛、與性交相關聯之痛苦及不適，且因此治療其他女性性功能病症。

因此，根據本發明進一步之態樣，提供本發明之化合物

在用於機能衰減性慾病症、性喚起病症、高潮病症及性交疼痛病症之治療或預防、更佳用於性喚起病症、高潮病症、性交疼痛病症之治療及預防、且最佳用於性喚起病症之治療或預防的藥物之製備中之用途。

若女性不具有或很少具有對性之慾望，且不具有或很少具有性想法或幻想時，則呈現機能衰減性慾病症。此類型之FSD可藉由低睪固酮含量導致，其由於自然絕經或手術絕經中之任一者導致。其他起因包括疾病、藥物、疲勞、抑鬱及焦慮。

女性性喚起病症(FSAD)以對性刺激之不充分生殖器反應為特徵。生殖器並未經歷為正常性喚起之特徵之充血。陰道壁潤滑較差，以至於性交疼痛。可能阻礙高潮。喚起病症可由絕經期時或分娩後及哺乳期之降低之雌激素以及由疾病(具有血管組份，例如糖尿病及動脈硬化症)引起。其他起因來自以利尿劑、抗組胺劑、抗抑鬱劑(例如SSRI)或抗高血壓試劑治療。

性交疼痛病症(包括性交困難及陰道痙攣)以來自插入之疼痛為特徵且可由降低潤滑度之藥物、子宮內膜異位、骨盆炎症性疾病、炎症性腸病或尿道問題導致。

由於術語FSD涵蓋數種類型之問題，其中一些難以量測，且由於對治療FSD之關注相對較晚，因此FSD之流行難以規格化。許多女性之性問題係直接與女性老齡化過程或與慢性疾病(例如糖尿病或高血壓)中之任一者相關聯。

由於FSD由數種於性反應循環之獨立階段中表達症狀之

亞型組成，因此不存在單一療法。當前對FSD之治療主要集中於心理或關係問題上。FSD之治療逐漸發展成更為臨床且基礎科學研究專注於此醫學問題之研究。女性性抱怨於病理生理學上並非完全心理問題，尤其對於彼等可能具有促成總體女性性抱怨之血管生成功能障礙(例如FSAD)之組份的個體。目前尚無藥物被許可為用於FSD之治療。經驗藥物療法包括雌激素投藥(局部或作為激素替代療法)、雄激素或情緒改變藥物(例如丁螺旋酮或曲拉唑酮)。此等治療功能由於低效力或不可接受之副作用而常常非為令人滿意。

美國精神病學協會之診斷及統計手冊(DSM) IV定義女性性喚起病症(FSAD)如下：

"直至性行為結束仍不能達到或保持性興奮之充分潤滑-腫脹反應的持續或復發性無能。該障礙須導致顯著之痛苦或人際關係困難。"

喚起反應由骨盆中血管充血、陰道潤滑及膨脹及外生殖器腫脹組成。該障礙導致顯著之痛苦或人際關係困難。

FSAD係高度流行之性功能病症，其影響絕經期(±HRT)前、中、及後之女性。其與伴隨之病症(例如抑鬱、心血管疾病、糖尿病及UG病症)相關聯。

FSAD之主要結果係缺乏充血/腫脹、缺乏潤滑及缺乏生殖器快感。FSAD之次要結果係降低之性慾望、性交中之疼痛及達到高潮之困難。

男性性功能障礙(MSD)通常與勃起功能障礙(亦稱為男性

勃起功能障礙(MED))及/或射精病症(例如早洩、性快感缺乏(無法達到高潮))或慾望病症(例如機能衰減性慾病症(缺乏對性之興趣))中之一者相關聯。

PE係男性中相對常見之性功能障礙。其已被以數種不同方式定義但最為廣泛接受之定義係 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV中之一定義，其規定：

"PE係於插入前、插入時或插入後較短時間且於患者希望之前在最小性刺激下之終身持續或復發性射精。臨床醫師必須考慮影響興奮階段之持續時間之因素，例如年齡、性伴侶或刺激之新穎性、及性行為之頻率。該障礙導致顯著人際關係困難之痛苦。"

International Classification of Diseases 10(疾病國際分類 10)定義規定：

"不能充分延遲射精以享受性愛，表現為下列中之任一者：(1)於性交開始之前或之後極短時間發生射精(若需要時間限制：則於性交開始之前或15秒內)；(2)缺乏足夠勃起以使性交可能之狀況下發生射精。該問題並非來自性行為之長期節制之結果。"

已使用之其他定義包括以下標準上之分類：

涉及伴侶之高潮

插入與射精之間之持續時間

抽插數及隨意控制能力

PE中可涉及心理因素，其中關係問題、焦慮、抑鬱、先前性失敗均起作用。

射精依賴於交感神經及副交感神經系統。藉由交感神經系統對輸精管及附睪之傳出衝動製造平滑肌收縮，將精液移動至後部尿道內。精囊、前列腺及尿道球腺之類似收縮增加精液之體積及流體含量。精液之排出藉由自腰骶脊髓內之原木脊髓丘腦細胞(lumber spinothalamic cell)增加而產生之傳出衝動調節(Coolen & Truitt, *Science*, 2002, 297, 1566)，其穿過副交感神經且導致球狀海綿狀(bulbocavernous)、坐骨海綿狀(ischicavernous)及骨盆底肌肉之節律性收縮。於人類中射精之皮質控制(cortical control)仍於爭論中。於大鼠中，下丘腦之視前區及室旁核似乎涉及於射精。

射精包含兩種獨立的組份—遺精及射精。遺精係來自遠端附睪、輸精管、精囊之精液流體及精子之沈積且衰竭於尿道前列腺部中。此沈積之後係自尿道中強制性排出精液成份。射精不同於高潮，高潮係純粹之大腦事件。通常此等兩過程同時發生。

在哺乳動物中，周邊血清中之催產素之脈衝伴隨射精。在男性中，射精時或射精前後催產素但並非後葉加壓素血漿濃度顯著上升。催產素自身並不誘導射精；此過程100%處於藉由自脊髓之腰部區域產生之 $\alpha 1$ -腎上腺素受體/交感神經之神經控制下。催產素之系統脈衝可於周邊射精反應中具有作用。其可用於調節遍及男性生殖道之導管及腺小葉之濃度，因此(例如)影響不同射精組份之流體體積。中央釋放至腦部中之催產素可影響性舉止、喚起(高潮)之主觀評

定及後續射精之潛伏時間。

因此，本發明之一態樣提供式(I)之化合物無限制條件地在用於性功能障礙、較佳男性性功能障礙、最佳早洩之預防或治療之藥物的製備中之用途。

於科學文獻中已證明子宮中催產素受體數目於懷孕期間上升，分娩開始前最為顯著(Gimpl & Fahrenholz, 2001, *Physiological Reviews*, 81 (2), 629-683.)。不受任何理論限制，吾人已知催產素之抑制可有助於預防早期分娩及解決分娩併發症。

因此，本發明之另一態樣提供式(I)之化合物無限制條件地在用於早期分娩及分娩併發症之預防或治療之藥物的製備中之用途。

催產素於攝食中具有作用，其降低食慾(Arletti等人，*Peptides*, 1989, 10, 89)。藉由抑制催產素，可能增加食慾。因此催產素抑制劑有效於治療食慾及攝食病症。

因此，本發明之另一態樣提供式(I)之化合物無限制條件地在用於食慾及攝食病症之預防或治療之藥物的製備中之用途。

催產素被暗示為前列腺良性增生(BPH)之一原因。前列腺組織之分析已顯示具有BPH之患者具有增加之催產素含量(Nicholson & Jenkin, *Adv. Exp. Med. & Biol.*, 1995, 395, 529)。催產素拮抗劑可幫助治療此疾病。

因此，本發明之另一態樣提供式(I)之化合物無限制條件地在用於前列腺良性增生之預防或治療的藥物之製備中之

用途。

由於其作為子宮血管收縮劑之活性，催產素在痛經之起因中具有作用 (Akerlund, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1994, 734, 47)。催產素拮抗劑於此疾病上可具有治療效果。

因此，本發明之另一態樣提供式(I)之化合物無限制條件地在用於痛經之預防或治療的藥物之製備中之用途。

應瞭解，本文中對治療之所有參考包括治癒性、減輕性及預防性治療。

可與選自下列各物中之一或多種試劑共投藥本發明之化合物：

1) 一或多種選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)，例如達泊西汀(dapoxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、3-[(二甲基胺基)甲基]-4-[4-(甲基硫基)苯氧基] 苯磺醯胺(實例 28，WO 0172687)、3-[(二甲基胺基)甲基]-4-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯氧基] 苯磺醯胺(實例 12，WO 0218333)、*N*-甲基-*N*-({3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯氧基]-4-吡啶基} 甲基) 胺(實例 38，PCT 申請案號 PCT/IB02/01032)。

2) 一或多種局部麻醉劑；

3) 一或多種 $\alpha$ -腎上腺素受體拮抗劑(亦稱為 $\alpha$ -腎上腺素受體阻斷劑、 $\alpha$ -受體阻斷劑、 $\alpha$ -阻斷劑)；適當 $\alpha_1$ -腎上腺素受體拮抗劑包括：酚妥拉明、派唑嗪、酚妥拉明甲磺酸鹽、曲拉唑酮、醛酶質、吲哚呱胺、萘派地爾(naftopidil)、坦洛新(tamsulosin)、苯氧苄胺、蘿芙木鹼(rauwolfa alkaloid)、洛佳德大(Recordati)15/2739、SNAP 1069、SNAP 5089、

RS17053、SL 89.0591、多沙唑(doxazosin)、WO9830560實例19、特拉唑嗪及阿巴諾喹(abanoquil)；適當 $\alpha_2$ -腎上腺素受體拮抗劑包括雙苄胺、托拉佐林、曲馬唑嗪、依法克生(efaroxan)、育亨賓、咪唑克生可樂定(idazoxan clonidine)及雙苄胺(dibenarnine)；適當非選擇性 $\alpha$ -腎上腺素受體拮抗劑包括諾徽素；進一步之 $\alpha$ -腎上腺素受體拮抗劑描述於出版於1998年6月14日之PCT申請案WO 99/30697及美國專利：4,188,390；4,026,894；3,511,836；4,315,007；3,527,761；3,997,666；2,503,059；4,703,063；3,381,009；4,252,721及2,599,000，其中之每一者均以引用之方式併入本文；

4)一或多種膽固醇降低劑，例如抑制素(例如阿伐他汀(atorvastatin)/Lipitor -商標)及纖維酸酯(fibrate)；

5)一或多種血清素受體促效劑、拮抗劑或調節劑，更具體言之為例如5HT1A、5HT2A、5HT2C、5HT3、5HT6及/或5HT7受體之促效劑、拮抗劑或調節劑，包括彼等描述於WO-09902159、WO-00002550及/或WO-00028993之物質；

6)一或多種NEP抑制劑，較佳為其中該NEP係EC 3.4.24.11且更佳係其中該NEP抑制劑係對EC 3.4.24.11之選擇性抑制劑，更佳為選擇性NEP抑制劑係對EC 3.4.24.11之選擇性抑制劑，其具有低於100 nM之 $IC_{50}$ (例如奧帕曲拉(ompatrilat)、山帕曲拉(sampatrilat))，適當之NEP抑制劑化合物描述於EP-A-1097719中；可使用描述於已公開之專利申請案EP1097719-A1段落[0368]至[0376]之方法來測定對NEP及ACE之 $IC_{50}$ 值；

7) 一或多種後葉加壓素受體拮抗劑或調節劑，例如瑞科維丹(relcovaptan)(SR 49059)、科尼維丹(conivaptan)、阿托西班(atosiban)、VPA-985、CL-385004、加壓催產素(Vasotocin)。

8) 阿樸嗎啡—阿樸嗎啡作為醫藥使用之教示可見於US-A-5945117中；

9) 多巴胺促效劑(詳言之選擇性D2、選擇性D3、選擇性D4及類選擇性D2試劑)例如普拉克索(Pramipexole)(Pharmacia Upjohn化合物號PNU95666)、羅匹尼洛(ropinirole)、阿樸嗎啡、蘇嗎尼洛(surmanirole)、喹洛雷(quinelorane)、PNU-142774、溴麥角環肽、卡麥角林(carbergoline)、麥角乙脲(Lisuride)；

10) 黑色皮質素(Melanocortin)受體促效劑(例如Melanotan II及PT141)及選擇性MC3及MC4促效劑(例如THIQ)；

11) 單胺傳輸抑制劑，尤其係去甲腎上腺素再攝取抑制劑(NRI)(例如瑞波西汀(Reboxetine))，其他血清素再攝取抑制劑(SRI)(例如帕羅西汀、達泊西汀)或多巴胺再攝取抑制劑(DRI)；

12) 5-HT<sub>1A</sub>拮抗劑(例如若巴佐丹(robalzotan))；及

13) PDE抑制劑，例如PDE2(例如赤-9-(2-羥基-3-壬基)-腺嘌呤及藉由引用併入本文之EP 0771799之實例100)及尤其為PDE5抑制劑例如揭示於EP-A-0463756中之吡唑並[4,3-d]嘧啶-7-酮；揭示於EP-A-0526004中之吡唑並[4,3-d]嘧啶-7-

酮；揭示於公開之國際專利申請案 WO 93/06104 中之吡唑並 [4,3-d] 嘧啶 -7- 酮；揭示於公開之國際專利申請案 WO 93/07149 中之異構體吡唑並 [3,4-d] 嘧啶 -4- 酮；揭示於公開之國際專利申請案 WO 93/12095 中之喹唑啉 -4- 酮；揭示於公開之國際專利申請案 WO 94/05661 中之吡啶並 [3,2-d] 嘧啶 -4- 酮；揭示於公開之國際專利申請案 WO 94/00453 中之嘌呤 -6- 酮；揭示於公開之國際專利申請案 WO 98/49166 中之吡唑並 [4,3-d] 嘧啶 -7- 酮；揭示於公開之國際專利申請案 WO 99/54333 中之吡唑並 [4,3-d] 嘧啶 -7- 酮；揭示於 EP-A-0995751 中之吡唑並 [4,3-d] 嘧啶 -7- 酮；揭示於公開之國際專利申請案 WO 00/24745 中之吡唑並 [4,3-d] 嘧啶 -7- 酮；揭示於 EP-A-0995750 中之吡唑並 [4,3-d] 嘧啶 -7- 酮；揭示於公開之國際專利申請案 WO 95/19978 中之化合物；揭示於公開之國際專利申請案 WO 99/24433 中之化合物及揭示於公開之國際專利申請案 WO 93/07124 中之化合物；揭示於公開之國際專利申請案 WO 01/27112 中之吡唑並 [4,3-d] 嘧啶 -7- 酮；揭示於公開之國際專利申請案 WO 01/27113 中之吡唑並 [4,3-d] 嘧啶 -7- 酮；揭示於 EP-A-1092718 中之化合物及揭示於 EP-A-1092719 之化合物。

用於本發明之較佳 PDE 抑制劑係：

5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-咪嗪基磺醯)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡唑並 [4,3-d] 嘧啶 -7- 酮 (威而剛 (sildenafil))，亦稱為 1-[[3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧-3-丙基-1H-吡唑並 [4,3-d] 嘧啶 -5-基)-4-乙氧基苯基]磺醯]-4-甲基

呱嗪(參看 EP-A-0463756)；

5-(2-乙氧基-5-嗎啉並乙醯基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 EP-A-0526004)；

3-乙基-5-[5-(4-乙基呱嗪-1-基磺醯)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO 98/49166)；

3-乙基-5-[5-(4-乙基呱嗪-1-基磺醯)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO 99/54333)；

(+)-3-乙基-5-[5-(4-乙基呱嗪-1-基磺醯)-2-(2-甲氧基-1(R)-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮，亦稱為3-乙基-5-{5-[4-乙基呱嗪-1-基磺醯]-2-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙基]氧基)吡啶-3-基}-2-甲基-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO 99/54333)；

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基呱嗪-1-基磺醯)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮，亦稱為1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氫-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧-2H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺醯}-4-乙基呱嗪(參看 WO 01/27113，實例8)；

5-[2-異-丁氧基-5-(4-乙基呱嗪-1-基磺醯)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-甲基吡啶-4-基)-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO 01/27113，實例15)；

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基呱嗪-1-基磺醯)吡啶-3-基]-3-乙基

-2-苯基-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO 01/27113, 實例66);

5-(5-乙醯基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-異丙基-3-吡啶基)-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO 01/27112, 實例124);

5-(5-乙醯基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-吡啶基)-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO 01/27112, 實例132);

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氫-2-甲基-6-(3,4-亞甲二氧基苯基)-吡嗪並[2',1':6,1]吡啶並[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(IC-351), 意即, 公開之國際專利申請案 WO95/19978之實例78及95之化合物, 以及實例1、3、7及8之化合物;

2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺醯)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非(vardenafil)), 亦稱為1-[[3-(3,4-二氫-5-甲基-4-氧-7-丙基咪唑并[5,1-f]-as-三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺醯]-4-乙基哌嗪, 意即公開之國際專利申請案 WO 99/24433之實例20、19、337及336之化合物; 及

公開之國際專利申請案 WO 93/07124(EISAI)之實例11之化合物; 及

來自 Rotella D P, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1257之化合物3及14。

用於本發明之又進一步之PDE5抑制劑包括:

4-溴-5-(吡啶基甲基胺基)-6-[3-(4-氯苯基)-丙氧基]-3(2H)

噻嗪酮；1-[4-[(1,3-苯并二氧雜戊環-5-基甲基)胺基]-6-氯-2-喹啉基]-4-哌啶-羧酸，單鈉鹽；(+)-順-5,6a,7,9,9,9a-六氫-2-[4-(三氟甲基)-苯基甲基-5-甲基-環戊基-4,5]咪唑并[2,1-b]噻吩-4(3H)酮；呋喃吡西林(furazlocillin)；順-2-己基-5-甲基-3,4,5,6a,7,8,9,9a-八氫環戊基[4,5]-咪唑并[2,1-b]噻吩-4-酮；3-乙醯基-1-(2-氯苄基)-2-丙基吡啶-6-羧酸酯；3-乙醯基-1-(2-氯苄基)-2-丙基吡啶-6-羧酸酯；4-溴-5-(3-吡啶基甲基胺基)-6-(3-(4-氯苄基)丙氧基)-3-(2H)噻嗪酮；1-甲基-5(5-嗎啉並乙醯基-2-正丙氧基苄基)-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡啶並(4,3-d)嘧啶-7-酮；1-[4-[(1,3-苯并二氧雜戊環-5-基甲基)胺基]-6-氯-2-喹啉基]-4-哌啶羧酸，單鈉鹽；Pharmaprojects 第 4516 號 (Glaxo Wellcome)；Pharmaprojects 第 5051 號 (Bayer)；Pharmaprojects 第 5064 號 (Kyowa Hakko；見 WO 96/26940)；Pharmaprojects 第 5069 號 (Schering Plough)；GF-196960 (Glaxo Wellcome)；E-8010 及 E-4010 (Eisai)；Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer) 及 Sch-51866。

公開之專利申請案及期刊論文之內容且尤其申請專利範圍中之治療活性化合物及例示化合物之通式以全文引用方式併入本文。

用於本發明之更佳 PDE5 抑制劑選自由以下各物組成之群：

5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基磺醯)苄基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮(威而剛)；

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氫-2-甲基-6-(3,4-亞甲二氧基苯基)-吡嗪並[2',1':6,1]吡啶並[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(IC-351)；

2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺醯)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非(vardenafil))；及

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮或5-(5-乙醯基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-吡啶基)-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮及其醫藥上可接受之鹽。

尤佳之PDE5抑制劑係5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基磺醯)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮(威而剛)(亦稱為1-[[3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧-3-丙基-1H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]磺醯]-4-甲基哌嗪)及其醫藥上可接受之鹽。威而剛檸檬酸鹽係一較佳鹽。

與本發明之化合物共投藥之較佳試劑係如前述之PDE5抑制劑、選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)、後葉加壓素V<sub>1A</sub>拮抗劑、 $\alpha$ -腎上腺素受體拮抗劑、NEP抑制劑、多巴胺促效劑及黑色皮質素受體促效劑。共投藥之尤佳試劑係如本文所述之PDE抑制劑、SSRI、及V<sub>1A</sub>拮抗劑。

## 檢定

下文詳述了用於測定化合物之催產素拮抗活性之適當檢

定。

**催產素受體 $\beta$ -內醯胺酶檢定**

材料：

**細胞培養/試劑**

**A：細胞培養**

營養素混合物

F12 Ham's

胎牛血清(FBS)

遺傳黴素(Geneticin)

Zeocin

胰蛋白酶/EDTA

PBS(磷酸緩衝生理食鹽水)

HEPES

**B：試劑**

催產素

OT受體-特定拮抗劑

分子級二甲亞砜(DMSO)

錐蟲藍溶液0.4%

CCF4-AM(溶液A)

聚丙二醇與環氧乙烷加聚物F127s(溶液B)

24% PEG，18% TR40(溶液C)

丙磺舒(以200 mM溶解於200 mM NaOH中，溶液D)

**方法**

**細胞培養**

所用細胞係CHO-OTR/NFAT- $\beta$ -內醯胺酶。轉染NFAT- $\beta$ -內醯胺酶表現構造至CHO-OTR細胞系且藉由螢光活化細胞分類術(FACS)分離純系種群。選擇合適純系以展開檢定。

## 生長媒介

90% F12營養素混合物，15 mM HEPES

10% FBS

400  $\mu$ g/ml遺傳黴素

200  $\mu$ g/ml Zeocin

2 mM L-穀胺醯胺

## 檢定媒劑

99.5% F12營養素混合物，15 mM HEPES

0.5% FBS

細胞之回收—迅速於37°C水浴中解凍一瓶經冷凍之細胞且轉移該細胞懸浮液至一具有50 ml新鮮生長媒介之T225燒瓶中且於培養器中於37°C、5% CO<sub>2</sub>培養直至細胞附著於燒瓶。第二天以50 ml新鮮媒劑置換原媒劑。

培養細胞—於生長媒介中生長CHO-OTR-NFAT- $\beta$ 內醯胺酶細胞。當其達到80-90%融合時採集細胞，移除媒介且以經預溫之PBS洗滌。隨後移除PBS且加入胰蛋白酶/EDTA(對T225 cm<sup>2</sup>燒瓶為3 ml)，繼而於37°C/5% CO<sub>2</sub>培養器中培養5分鐘。當細胞被分離時，加入經預溫之生長媒介(對T225 cm<sup>2</sup>燒瓶為7 ml)且重懸浮細胞且藉由移液操作輕輕混合以達成單細胞懸浮液。以35 ml生長媒介中之1:10(對3天生長)及1:30(對5天生長)之比率將細胞分入T225燒瓶。

## β-內醯胺酶檢定方法

### 第1天

#### 細胞板製備

採集以80-90%融合生長之細胞且計數。製備生長媒介中以 $2 \times 10^5$ 細胞/ml濃度之細胞懸浮液且將30  $\mu$ l細胞懸浮液添加至384-孔、黑色透明底板中。使用含來自每一試劑之稀釋液之空白板以使背景減少。

於37°C、5% CO<sub>2</sub>中培養板隔夜。

### 第2天

#### 細胞刺激

- 加入10  $\mu$ l拮抗劑/化合物(稀釋於含1.25% DMSO之檢定媒介中=拮抗劑稀釋液)至合適孔中且於37°C、5% CO<sub>2</sub>培養15分鐘。
- 加入於檢定媒介中組成之10  $\mu$ l催產素至所有孔中且於37°C、5% CO<sub>2</sub>培養4小時。
- 使用獨立的384-孔細胞板以產生催產素劑量反應曲線。(將10  $\mu$ l拮抗劑稀釋液添加至每一孔。隨後加入10  $\mu$ l催產素。隨後根據拮抗劑/化合物細胞板來處理細胞)。
- 藉由增強載入協議(Enhanced Loading Protocol)製備1 ml之6x載入緩衝液(此需要根據待篩選之板之數量按比例放大)
- 將12  $\mu$ l溶液A(乾燥DMSO中之1 mM CCF4-AM)添加至60  $\mu$ l溶液B(DMSO中之100 mg/ml聚丙二醇與環氧乙

烷之加聚物-F127+0.1%乙酸)中且渦旋。

- 將所得溶液添加至 925  $\mu\text{l}$  溶液 C(24% 重量 / 重量 PEG400、水中 18% TR40 體積 / 體積)中。
- 加入 75  $\mu\text{l}$  溶液 D(200 mM NaOH 中之 200 mM 丙磺舒)。
- 將 10  $\mu\text{l}$  6x 載入緩衝液添加至所有孔中且於黑暗中於室溫培養 1.5 小時-2 小時。
- 讀取該等板，使用 LJL 分析儀、激發 405 nm、發射 450 及 530 nm、增益最佳、滯後時間 0.40  $\mu\text{s}$  整合、4 次閃光，底部讀數。

使用上述檢定，所有本發明之化合物均展示催產素拮抗活性，表現為低於 500 nM 之  $K_i$  值。較佳實例具有低於 200 nM 之  $K_i$  值且尤佳之實例具有低於 50 nM 之  $K_i$  值。

實例 8 之化合物具有 3 nM 之  $K_i$  值。

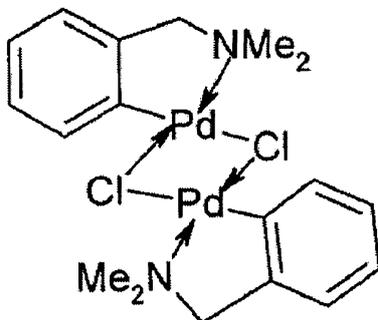
本發明藉由下列非限制實例闡明，在該等實例中使用下列縮寫及定義：

Arbocel <sup>®</sup>	過濾劑，來自 J. Rettenmaier & Sohne，德國
APCI+	大氣壓力化學離子化(正掃描)
CDCl <sub>3</sub>	氯仿-d1
d	雙重
dd	雙重之雙重
DMSO	二甲亞砜
ES+	電噴霧離子化正掃描。
eq	當量
<sup>1</sup> H NMR	質子核磁共振譜

MS	(低解析率)質譜
m	多重
m/z	質譜峰
q	四重
s	單重
t	三重
$\delta$	化學位移

製備 1

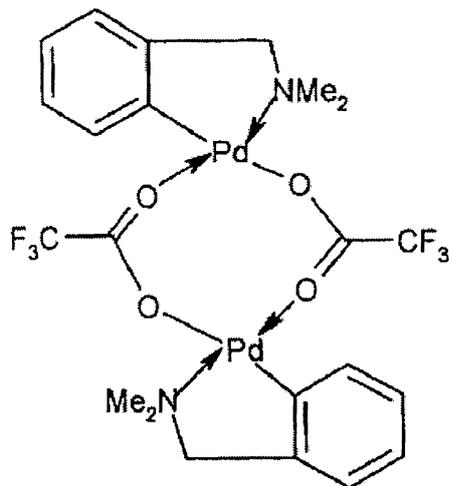
雙 [2-[(二甲基胺基- $\kappa$ N) 甲基] 苯基- $\kappa$ C] 雙 [ $\mu$ -(三氟醋酸根- $\kappa$ O:  $\kappa$ O')]-鈀



於甲醇 (200 mL) 中之氯化鈀 (3.43 g, 19.4 mmol) 之懸浮液中，於氮氣氛中於室溫下藉由注射器加入 N,N-二甲基苄胺 (5.82 mL, 38.7 mmol)。於室溫下攪拌所得紅色/棕色懸浮液 24 小時。於真空中濃縮如今之綠色/棕色懸浮液以移除甲醇，再溶解於二氯甲烷 (150 mL) 中且使其穿過一矽膠墊藉由二氯甲烷洗滌。於真空中濃縮所得嫩黃色濾液且自二氯甲烷:乙醚中重結晶以得所需之產物，4.66 g。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 2.86 (s, 6 H), 2.89 (s, 6 H), 3.95 (s, 4 H), 6.84-7.24 (m, 8 H)。

製備 2

雙 [2-[(二甲基胺基- $\kappa$ N) 甲基] 苯基- $\kappa$ C] 雙 [ $\mu$ -(三氟醋酸根- $\kappa$ O:  $\kappa$ O')]-鈀

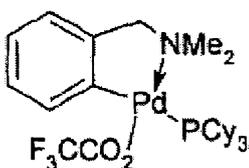


於丙酮(30 mL)中之三氟乙酸銀(4.48 g, 20.3 mmol)之溶液中，於氮氣氛中於室溫下加入二氯甲烷(100 mL)中之製備1之複合物(5.60 g, 10.15 mmol)之溶液。於添加過程中出現黏稠白色沈澱物。攪拌懸浮液15分鐘，且隨後藉由一矽膠墊過濾，以二氯甲烷洗滌。於真空中濃縮得嫩黃色粉末，將其自二氯甲烷：乙醚中重結晶以得所需之產物，7.06 g。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 2.05 (s, 6 H), 2.88 (s, 6 H), 3.18 (d, 2 H), 3.63 (d, 2 H), 6.89-6.97 (m, 6 H), 7.00-7.10 (m, 2 H)。

### 製備3

[2-[(二甲基胺基- $\kappa$ N) 甲基] 苯基- $\kappa$ C](三環己基膦)(三氟醋酸根- $\kappa$ O-(SP-4-3))-鈀



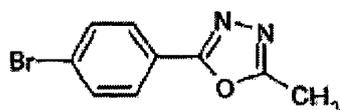
於二氯甲烷(50 mL)中之製備2之產物(6.43 g, 9.10 mmol)之溶液中，於氮氣氛中於室溫下加入二氯甲烷(20 mL)中之

三環己基磷(6.89 g, 24.5 mmol)之溶液。攪拌1小時後，將溶液通過一矽膠栓塞(7 cm×2 cm)以二氯甲烷(400 mL)洗滌，且於真空中濃縮淺黃色濾液。自二氯甲烷:乙醚中重結晶以得所需之複合物，10.53 g。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1.05-2.30 (m, 33 H), 2.57(s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 3.93 (s, 2 H), 6.86-6.98 (m, 3 H), 7.10-7.12 (m, 1 H)。

#### 製備 4

#### 2-(4-溴-苯基)-5-甲基-[1,3,4]噁二唑



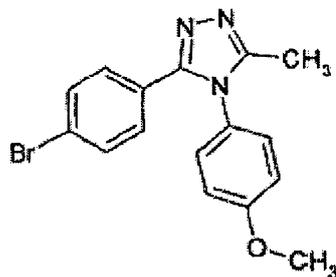
將4-溴-苯甲酸醯肼(12.90 g, 60 mmol)及N,N-二甲基乙醯胺二甲基乙縮醛(12 mL, 82.0 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中且將該溶液於60°C加熱2小時。於真空中濃縮該溶液且將殘餘物溶解於甲苯(80 mL)中且以對甲苯磺酸單水合物(200 mg, 1.50 mmol)處理。加熱混合物至回流2小時，冷卻，產物自溶液中結晶且藉由過濾收集。以醚洗滌粗產物且於真空中乾燥以得白色固體。於真空中濃縮濾液且將殘餘物與白色固體組合，將其溶解於甲苯(50 mL)中且以對甲苯磺酸單水合物(100 mg, 0.75 mmol)處理。加熱混合物至回流3小時，冷卻且於真空中濃縮。藉由管柱層析法於矽膠上以80:20至40:60之戊烷:乙酸乙酯洗提來純化殘餘物以得標題產物，12.00 g。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.61 (s, 3 H), 7.62 (d, 2 H),

7.88 (d, 2 H)。MS ES+ m/z 239 [MH]<sup>+</sup>

### 製備 5

3-(4-溴-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑



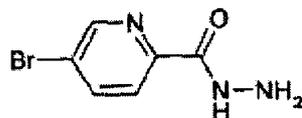
於製備 4 之產物 (5.00 g, 20.9 mmol) 中，加入二甲苯 (150 mL) 中之對甲苯磺酸單水合物 (100 mg, 0.75 mmol) 及 4-甲氧基苯基胺 (7.70 g, 62.5 mmol) 之溶液，且於 150°C 加熱反應混合物 22 小時。於真空中濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於二氯甲烷中且藉由管柱層析法於矽膠上以 100:0:0 至 97:3:0.3 之二氯甲烷:甲醇:0.88 氨水洗提來純化以得標題產物，7.05 g。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 2.20 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 7.07 (m, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 7.34 (m, 2 H), 7.56 (m, 2 H)。

MS APCI+ m/z 344 [MH]<sup>+</sup>

### 製備 6

5-溴-吡啶-2-羧酸醯肼



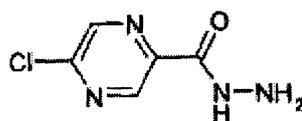
將 5-溴-吡啶-2-羧酸甲基酯 (*J. Org. Chem.*, 2001, **66**(2), 605-608, 化合物 4) (18.10 g, 83 mmol) 及 肼單水合物 (12.5 mL, 250 mmol) 溶解於甲醇 (400 mL) 中，且將反應混合物加

熱至回流48小時。隨後過濾反應混合物且於真空中乾燥收集之沈澱物以得標題產物，15.40 g。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 4.57 (d, 2 H), 7.91 (m, 1 H), 8.22 (m, 1 H), 8.72 (m, 1 H), 9.98 (m, 1 H)。MS ES+  $m/z$  217  $[\text{MH}]^+$

### 製備 7

#### 5-氯-吡嗪-2-羧酸醯肼

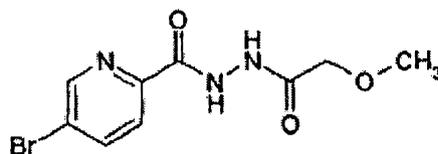


藉由製備 6 之方法使用 5-氯-吡嗪-2-羧酸甲基酯製備標題化合物。製得 5.01 g、50% 產率之所需產物。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 4.09 (d, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.66 (bs, 1 H), 9.14 (s, 1 H)。微量分析:  $\text{C}_5\text{H}_5\text{ClN}_4\text{O}$ ，要求: C 34.80; H 2.92; N 32.47; 實驗值 C 34.89; H 2.91, N 32.32。MS APCI+  $m/z$  173  $[\text{MH}]^+$

### 製備 8

#### 5-溴-吡啶-2-羧酸 N'-(2-甲氧基-乙醯基)醯肼



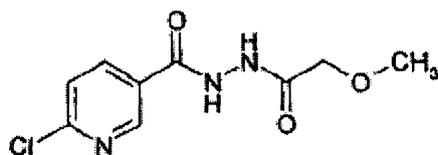
將製備 6 之產物 (2.0 g, 9.3 mmol) 及 N-甲基嗎啉 (1.3 mL, 12.0 mmol) 溶解於二氯甲烷 (60 mL) 中且以甲氧基乙醯氯 (868  $\mu\text{L}$ , 9.50 mmol) 處理該溶液。將反應混合物於室溫攪拌 5 小時且隨後以水洗滌且於真空中濃縮以得 2.41 g, 90 產

率之標題產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.46 (s, 3 H), 4.07 (s, 2 H), 7.98 (dd, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 8.89 (d, 1 H), 9.95 (d, 1 H)。MS ES+ m/z 289  $[\text{MH}]^+$

### 製備 9

#### 6-氯-煙酸 N'-(2-甲氧基-乙醯基)-醯肼

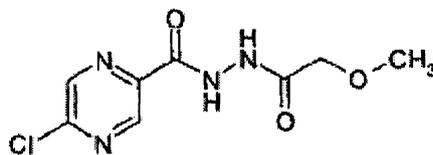


藉由製備 8 之方法使用 6-氯煙酸醯肼製備標題產物。製得 19.0 g、90% 產率之所需產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.36 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 7.68 (d, 1 H), 8.26 (dd, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 10.61 (s, 1 H)。MS ES+ m/z 246  $[\text{MH}]^+$

### 製備 10

#### 5-氯-吡嗪-2-羧酸 N'-(2-甲氧基-乙醯基)-醯肼

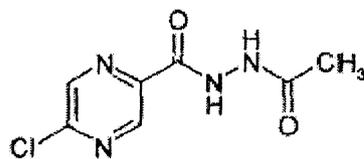


藉由製備 8 之方法使用製備 7 之醯肼來製備標題產物。製得 3.90 g，70% 產率之所需產物。

MS APCI+ m/z 245  $[\text{MH}]^+$

### 製備 11

#### 5-氯-吡嗪-2-羧酸 N'-乙醯基-醯肼

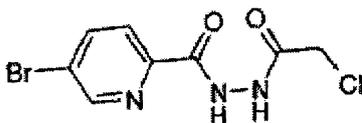


藉由製備 8 之方法使用製備 7 之醯肼及乙醯氯來製備標題產物。製得 4.0 g、64% 產率之所需產物。

MS APCI+ m/z 215 [MH]<sup>+</sup>

### 製備 12

#### 5-溴-吡啶-2-羧酸 N'-(2-氯-乙醯基)-醯肼



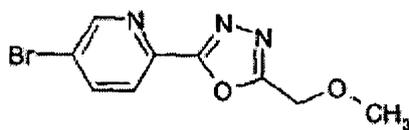
藉由製備 8 之方法使用製備 6 之醯肼及氯乙醯氯來製備標題產物。製得 4.30 g、59% 產率之所需產物。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 4.20 (s, 2 H), 8.00 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 10.70 (s, 1 H)。

MS APCI+ m/z 293 [MH]<sup>+</sup>

### 製備 13

#### 5-溴-2-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶



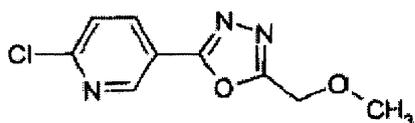
將製備 8 之產物 (2.41 g, 8.4 mmol) 與氧氯化磷 (7 mL) 組合且於 110°C 加熱 4 小時。於真空中濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯及水中。藉由添加 10% 碳酸鈉溶液中中和混合物且將各相分離。以乙酸乙酯萃取水相且於硫酸鎂上乾燥經組合之有機物且於真空中濃縮。藉由管柱層析法於

矽膠柱上以乙酸乙酯洗提來純化殘餘物以得標題產物，  
1.01 g，45%產率。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.48 (s, 3 H), 4.73 (s, 2 H),  
8.01 (dd, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 8.81 (dd, 1 H)。MS APCI+  $m/z$   
272  $[\text{MH}]^+$

### 製備 14

2-氯-5-(5-甲氧基甲基 [1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶

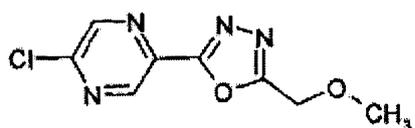


藉由製備 13 之方法使用製備 9 之產物來製備標題產物，得  
到 7.93 g、40%產率之作為鏽棕色固體之標題化合物。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.52 (s, 3 H), 4.74 (s, 2 H),  
7.50 (d, 1 H), 8.32 (dd, 1 H), 9.06 (d, 1 H)。微量分析：  
 $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$  需要：C 47.91; H 3.57; N 18.62; 實驗值 C 47.75;  
H 3.50, N 18.46。MS APCI+  $m/z$  226  $[\text{MH}]^+$

### 製備 15

2-氯-5-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡嗪

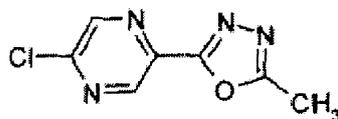


藉由製備 13 之方法使用製備 10 之產物來製備標題產物。  
製得 1.38 g、38%產率的作為淺棕色固體之所需產物。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.52(s, 3 H), 4.78 (s, 2 H),  
8.75 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  227  $[\text{MH}]^+$

製備 16

## 2-氯-5-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡嗪

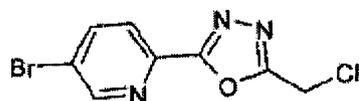


藉由製備 13 之方法使用製備 11 之產物來製備標題產物。  
製得 30 g、35% 產率之作為棕色固體之所需產物。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.68 (s, 3 H), 8.71 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  197  $[\text{MH}]^+$

製備 17

## 5-溴-2-(5-氯甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶

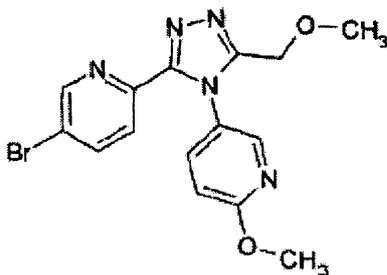


藉由製備 13 之方法使用製備 12 之產物來製備標題產物。  
得到 2.3 g、57% 產率之作為白色固體之所需產物。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 4.80 (s, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.85 (s, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  276  $[\text{MH}]^+$

製備 18

## 5-溴-2-[5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶

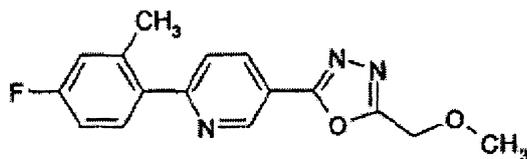


將製備 13 之產物 (1.01 g, 3.74 mmol)、5-氨基-2-甲氧基吡啶 (1.40 g, 11.3 mmol) 及對甲苯磺酸單水合物 (50 mg, 0.37 mmol) 溶解於二甲苯 (25 mL) 中，且於 150°C 加熱反應混合物 23 小時。於真空中濃縮反應混合物且藉由管柱層析法於矽膠上以 100:0 至 90:10 之二氯甲烷: 甲醇洗提來純化殘餘物以得作為紫色膠狀物之標題產物，1.0 g, 72% 產率，。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.32 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 6.82 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.90 (dd, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H)。MS ES+  $m/z$  398  $[\text{MH}]^+$

### 製備 19

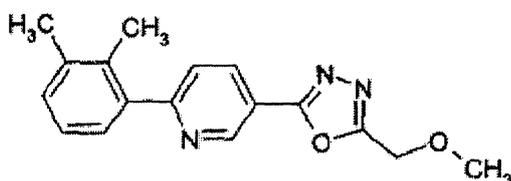
2-(4-氟-2-甲基-苯基)-5-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶



將製備 14 之氯化物 (500 mg, 2.22 mmol)、4-氟-2-甲基苯基硼酸 (361 mg, 2.65 mmol)、製備 3 之鈰複合物 (10 mg, 觸媒) 及碳酸鈰 (2.16 g, 6.66 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (10 mL) 且將反應混合物加熱至回流 2 小時。加入額外之鈰複合物 (10 mg) 且使反應混合物回流進一步之 1 小時。於真空中濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯及水中。分離各相且以鹽水洗滌乙酸乙酯相、於硫酸鎂上乾燥且於真空中濃縮以得標題產物，690 mg, 以定量產率。

MS APCI+ m/z 300 [MH]<sup>+</sup>**製備 20**

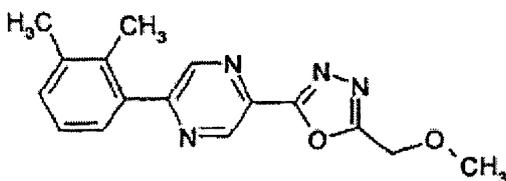
2-(2,3-二甲基-苯基)-5-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶



藉由製備 19 之方法使用 2,3-二甲基苯基硼酸 (399 mg, 1.2 eq) 及製備 14 之產物 (500 mg, 2.22 mmol) 來製備標題產物。製得 712 mg、定量產率之所需產物。

MS APCI+ m/z 296 [MH]<sup>+</sup>**製備 21**

2-(2,3-二甲基-苯基)-5-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡嗪



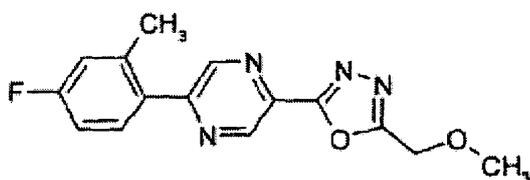
藉由製備 19 之方法使用 2,3-二甲基苯基硼酸及製備 15 之氯化物來製備標題產物。製得 466 mg、定量產率之所需產物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 2.29 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 4.78 (s, 2 H), 7.23-7.37 (m, 3 H), 8.84 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H)。

MS APCI+ m/z 297 [MH]<sup>+</sup>

製備 22

2-(4-氟-2-甲基-苯基)-5-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡嗪

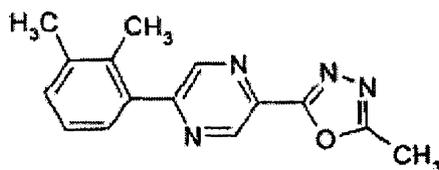


藉由製備 19 之方法使用 4-氟-2-甲基-苯基硼酸及製備 15 之氯化物來製備標題產物。製得 450 mg、97% 之所需產物。

MS APCI+ m/z 301 [MH]<sup>+</sup>

製備 23

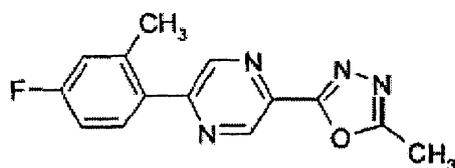
2-(2,3-二甲基-苯基)-5-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡嗪



藉由製備 19 之方法使用 2,3-二甲基苯基硼酸及製備 16 之氯化物來製備標題產物。製得 404 mg、定量產率之所需產物。MS APCI+ m/z 267 [MH]<sup>+</sup>

製備 24

2-(4-氟-2-甲基-苯基)-5-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡嗪



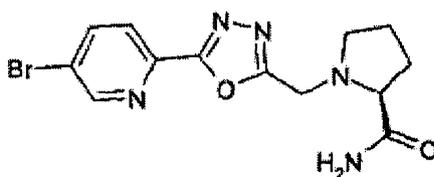
藉由製備 19 之方法使用 4-氟-2-甲基-苯基硼酸及製備 16

之氯化物來製備標題產物。製得 377 mg、定量產率之所需產物。

MS APCI+ m/z 271 [MH]<sup>+</sup>

### 製備 25

1-[5-(5-溴-吡啶-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基]-吡咯啉  
-(2S)-2-羧酸醯胺

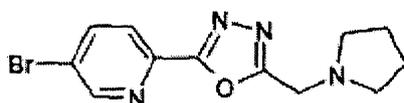


將製備 17 之氯化物 (500 mg, 1.82 mmol) 及 (S)-脯胺酸醯胺 (312 mg, 2.73 mmol) 溶解於乙腈 (10 mL) 且以碳酸鉀 (503 mg, 3.64 mmol) 處理混合物。於室溫攪拌反應混合物 18 小時且隨後於 50°C 攪拌 2 小時。於真空中濃縮反應混合物且將殘餘物分隔於乙酸乙酯與水之間。濾出形成之沈澱物且以水、1 M 氫氧化鈉溶液及鹽水洗滌濾出液之有機層。隨後於真空中濃縮有機層以得標題產物, 540 mg, 84% 產率。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 1.70 (m, 3 H), 2.00 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 4.00 (d, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 7.00-7.20 (d, 2 H), 8.10 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.90 (s, 1 H)。

### 製備 26

5-溴-2-(5-吡咯啉-1-基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶

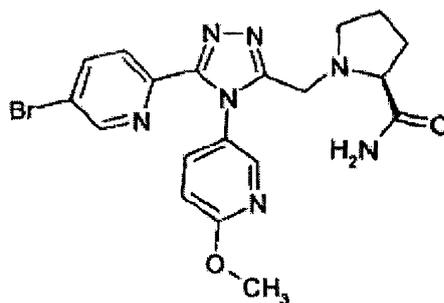


於室溫下將吡咯啉(324 mg, 0.38 mL, 4.56 mmol)添加至乙腈(15 mL)中之製備17之氯化物(500 mg, 1.82 mmol)之經攪拌之溶液中。攪拌18小時後，於真空中濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中且以2 M氫氧化鈉水溶液洗滌，繼而以水繼而以鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相、過濾且於真空中濃縮以得407 mg、72%產率之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1.90 (m, 4 H), 2.70 (m, 4 H), 4.00 (s, 2 H), 8.00 (d, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 8.80 (s, 1 H)。

### 製備 27

1-[5-(5-溴-吡啶-2-基)-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基]-吡咯啉-(2S)-2-羧酸醯胺



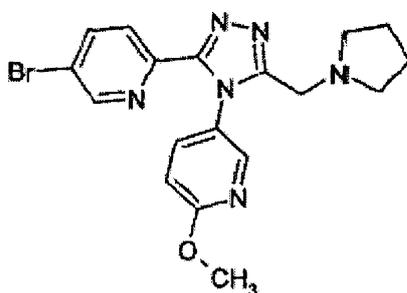
將製備25之產物(500 mg, 1.20 mmol)及5-胺基-2-甲氧基吡啶(224 mg, 1.81 mmol)溶解於二甲苯(15 mL)中且以觸媒性對甲苯磺酸單水合物處理該溶液且將其加熱至回流18小時。於真空中濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且以水、2 M檸檬酸溶液、2 M氫氧化鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥且於真空中濃縮。藉由管柱層析法於矽膠上以100:0至95:5之二氯甲烷：甲醇洗提來純化殘餘物以得標題

產物，252 mg，46%產率。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 5: 1.80 (m, 2 H), 2.20(m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 3.10(m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 3.90 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 5.00 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 8.40 (s, 1 H)。MS ES+ m/z 458  $[\text{MH}]^+$

### 製備 28

5- 溴 -2-(((5- 吡咯啶 -1- 基 甲 基 )-4-(6- 甲 氧 基 吡 啶 -3- 基))-4H-[1,2,4]三 唑 -3-基)-吡 啶

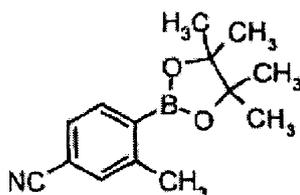


藉由製備 27 之方法使用製備 26 之產物製備 412 mg、77% 產率之標題化合物。

MS ES+ m/z 417  $[\text{MH}]^+$

### 製備 29

3- 甲 基 -4-(4,4,5,5-四 甲 基 -[1,3,2]二 氧 硼 -2-基)-苳 腈



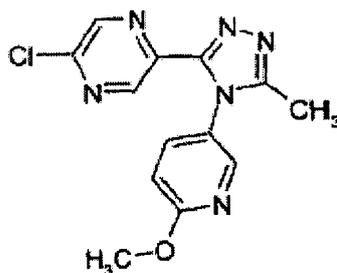
將 乙 酸 鈹 (II) (224 mg, 5 mol%)、乙 酸 鉀 (3.68 g, 61.2 mmol) 及 雙 (戊 醯) 二 硼 添 加 至 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺 (40 mL) 中 之 1- 溴

-4-氯基-2-甲基苯(4.0 g, 20.4 mmol)之溶液中，且於80°C加熱18小時。此時間後冷卻該混合物且藉由一Celite®墊過濾，以乙酸乙酯及水洗滌。分離有機相，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮以得棕色固體。藉由於戊烷中研磨來純化該固體，過濾及乾燥以得作為米色固體之標題化合物(2.68 g, 54%產率)。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1.35 (s, 12 H), 2.55 (s, 3 H), 7.41-7.45 (m, 2 H), 7.82 (d, 1 H)。MS APCI+ m/z 261 [MNH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

### 製備 30

2-氯-5-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪



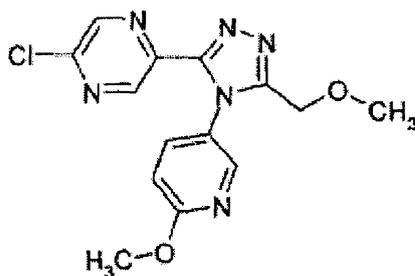
藉由製備 18 之方法使用製備 16 之噁二唑化合物及 5-胺基-2-甲氧基吡啶製備標題產物。製得 4.3 g、44%產率之作為米色固體之所需產物。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 2.36 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 6.86 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 9.23 (d, 1 H)。

### 製備 31

2-氯-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]

## 三唑-3-基]-吡嗪

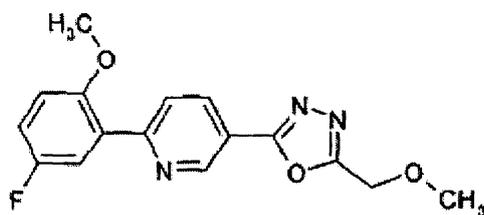


藉由製備 18 之方法使用製備 15 之噁二唑化合物及 5-胺基-2-甲氧基吡啶製備標題產物。製得 10.5 g、59% 產率之作為米色固體之所需產物。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.33 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.47 (s, 2 H), 6.83 (d, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 9.25 (d, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  333  $[\text{MH}]^+$

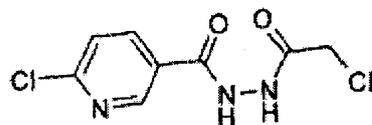
製備 32

2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-5-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶



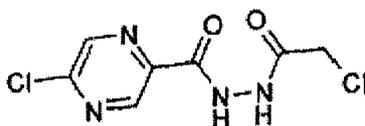
藉由製備 19 之方法使用 5-氟-2-甲氧基-苯基硼酸 (565 mg, 3.33 mol) 及來自製備 14 之氯化物 (500 mg, 2.22 mmol) 製備標題產物。製得 669 mg、96% 產率之所需產物。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.51 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.75 (s, 2 H), 6.97 (d, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.37 (dd, 1 H), 9.34 (d, 1 H)。

MS APCI+ m/z 316[MH]<sup>+</sup>**製備 33****6-氯-煙酸 N'-(2-氯-乙醯基)-醯肼**

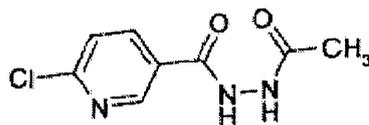
將氯乙醯氯 (2.8 mL, 34.9 mmol) 逐滴添加至二氯甲烷 (100 mL) 中之 6-氯煙酸醯肼 (5 g, 29.1 mmol) 及 4-甲基嗎啉 (4.8 mL, 43.7 mmol) 之冰冷溶液中，且於室溫下攪拌反應 3 小時。隨後濾出所得沈澱物，與二氯甲烷形成漿液，重過濾，以二氯甲烷 (x3) 洗滌並乾燥以得 57% 產率、4.1 g 之作為米色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 4.20 (s, 2 H), 7.68 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.84 (m, 1 H), 10.50 (s, 1 H), 10.83 (s, 1 H).

MS APCI+ m/z 248/250 [MH]<sup>+</sup>**製備 34****5-氯-吡嗪-2-羧酸 N'-(2-氯-乙醯基)-醯肼**

使用製備 33 之方法，自製備 7 之產物及氯乙醯氯製備作為固體之標題產物，37% 產率。

MS APCI+ m/z 249/251 [MH]<sup>+</sup>**製備 35****6-氯-煙酸 N'-乙醯基-醯肼**



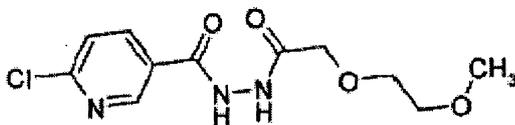
使用製備 33 之方法，自 6-氯煙酸醯肼及乙醯氯製備作為白色固體之標題產物，64% 產率。

$^1\text{HNMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1.91 (s, 3 H), 7.68 (d, 1 H), 8.24 (dd, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H)。

MS APCI+ m/z 214  $[\text{MH}]^+$

### 製備 36

#### 6-氯-煙酸 $\text{N}'$ -[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙醯基]-醯肼

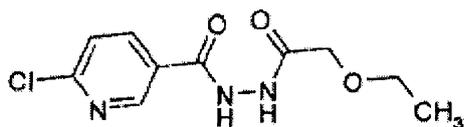


將 (2-甲氧基-乙氧基)-乙醯氯 (2.13 g, 13.99 mmol) 添加至二氯甲烷 (60 mL) 中之 6-氯煙酸醯肼 (2 g, 11.66 mmol) 及  $\text{N}$ -甲基嗎啉 (1.92 mL, 17.49 mmol) 之冰冷溶液中，且於室溫下攪拌該混合物 18 小時。隨後以碳酸氫鈉溶液處理該混合物且於真空中濃縮。以二氯甲烷 (x2) 萃取含水殘餘物且以鹽水洗滌經組合之有機溶液且經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮以得淺黃殘餘物。隨後於乙醚中攪拌殘餘物 2 小時，過濾並乾燥以得 51% 產率、1.7 g 作為淺黃固體之標題化合物。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.46 (s, 3 H), 3.62 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 4.21 (s, 2 H), 7.42 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 8.82 (d, 1 H) 9.28 (brs, 1 H), 9.83 (brs, 1 H)。MS APCI+ m/z 288  $[\text{MH}]^+$

### 製備 37

## 6-氯-煙酸 N'-(2-乙氧基-乙醯基)-醯肼

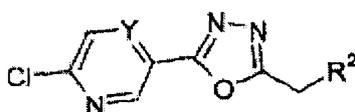


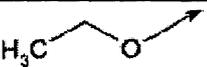
將(2-乙氧基)-乙醯氯[(1.72 g, 13.99 mmol), *Tett. Lett.*, 35, (39), 7269; 1994]添加至二氯甲烷(60 mL)中之6-氯煙酸醯肼(2 g, 11.66 mmol)及N-甲基嗎啉(1.92 mL, 17.49 mmol)之冰冷溶液中且於室溫下攪拌該混合物18小時。隨後以檸檬酸、碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌該混合物且於減壓下蒸發溶劑以得880 mg作為白色固體之一些標題產物。以乙酸乙酯(x2)萃取經組合之含水洗滌液且經硫酸鈉乾燥經組合之有機溶液且於真空中濃縮以得1.6 g作為淺黃固體之進一步批量之標題化合物(總產率為83%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1.21 (t, 3 H), 3.55 (q, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 7.38 (d, 1 H), 8.00 (dd, 1 H), 8.77 (d, 1 H) 8.99 (brs, 1 H), 9.15 (brs, 1 H)。MS APCI+ m/z 258/260  $[\text{MH}]^+$

**製備 38 至 42**

藉由製備 13 之方法使用適當醯肼(製備 33-37)及氧氯化磷製備下文所示之通式之以下化合物。

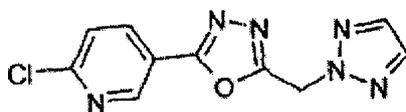


序號	R <sup>2</sup>	Y	資料	產率
38	Cl	CH	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 4.80(s, 2H), 7.52(d, 1H), 8.35(dd, 1H), 9.08(d, 1H). MS APCI+ m/z 230/232 [MH] <sup>+</sup>	55%
39	Cl	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 4.83(s, 2H), 8.76(s, 1H), 9.36(s, 1H). MS APCI+ m/z 231/233 [MH] <sup>+</sup>	38%
40	H	CH	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.66(s, 3H), 7.51(d, 1H), 8.31(d, 1H), 9.02(s, 1H). 微量分析: C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> O 0.25 H <sub>2</sub> O 需要: C 48.02; H 3.27; N 21.00; 見: C 47.89; H 3.23, N 20.95.	77%
41		CH	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 3.39(s, 3H), 3.59-3.61(m, 2H), 3.78-3.80(m, 2H), 4.86(s, 2H), 7.52(d, 1H), 8.33(dd, 1H), 9.07(d, 1H). MS APCI+ m/z 270/272 [MH] <sup>+</sup>	68%
42		CH	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 1.28(t, 3H), 3.69(q, 2H), 4.77(s, 2H), 7.49(d, 1H), 8.34(dd, 1H), 9.07(d, 1H). MS ES+ m/z 262 [MNa] <sup>+</sup>	75%

藉由管柱層析法於矽膠上以100:0至90:10之戊烷:乙酸乙酯洗提來純化製備42。

### 製備43

2-氯-5-(5-[1,2,3]三唑-2-基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶

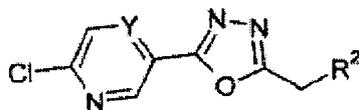


將 1H-1,2,3-三唑 (264 mg, 3.85 mmol) 添加至 N,N-二甲基甲醯胺 (15 mL) 中之製備 38 之氯化化合物 (800 mg, 3.5 mmol)、及碳酸鉀 (1.4g, 7mmol) 之懸浮液中且於室溫下攪拌混合物 18 小時。隨後將反應混合物分隔於乙酸乙酯與水之間且分離有機層、以鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮以得 71% 產率、650 mg 之作為黃色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 6.08 (s, 2 H), 7.66 (d, 1 H), 7.80 (s, 2 H), 8.38 (dd, 1 H), 8.99 (d, 1 H)。MS APCI+ m/z 263  $[\text{MH}]^+$

#### 製備 44 至 45

使用製備 43 之方法自製備 38 及 39 之產物製備下文所示之通式之以下化合物。

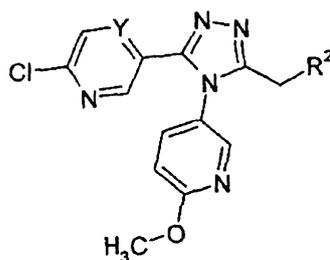


序號	R <sup>2</sup>	Y	資料	產率
44		N	MS APCI+ m/z 264 $[\text{MH}]^+$	40%
45		CH	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) $\delta$ : 2.34(s, 6H), 3.78(s, 2H), 7.43(d, 1H), 8.28(dd, 1H), 9.01 (d, 1H)。MS APCI+ m/z 239/241 $[\text{MH}]^+$	82%

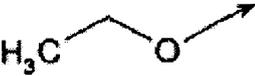
#### 製備 46 至 52

藉由製備 18 之方法使用適當噁二唑 (製備 14 及 40-45) 及 5-

胺基-甲氧基吡啶製備下文所示之通式之以下化合物。



序號	R <sup>2</sup>	Y	資料	產率
46		CH	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 3.97(s, 3H), 5.75(s, 2H), 6.78(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.34(d, 1H), 7.56(s, 2H), 7.90(dd, 1H), 7.94(m, 1H), 8.30(d, 1H) MS APCI+ m/z 369 [MH] <sup>+</sup>	25%
47		N	MS APCI+ m/z 370 [MH] <sup>+</sup>	29%
48		CH	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.25(s, 6H), 3.46(s, 2H), 3.99(s, 3H), 6.85(d, 1H), 7.34(d, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.88(dd, 1H), 8.10(d, 1H), 8.34(d, 1H) MS APCI+ m/z 345/347[MH] <sup>+</sup>	36%
49	OCH <sub>3</sub>	CH	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 3.35(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.48(s, 2H), 6.88(d, 1H), 7.34(d, 1H), 7.50(m, 1H), 7.88(m, 1H), 8.10(d, 1H), 8.35(m, 1H) MS APCI+ m/z 332 [MH] <sup>+</sup>	50%
50	H	CH	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.38(s, 3H), 4.00(s, 3H), 6.90(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.88(dd, 1H), 8.06(d, 1H), 8.31(d, 1H) MS APCI+ m/z 302/304 [MH] <sup>+</sup>	33%

51		CH	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$ : 3.33(s, 3H), 3.48(m, 2H), 3.64(m, 2H), 3.99(s, 3H), 4.60(s, 2H), 6.86(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.88(dd, 1H), 8.09(d, 1H), 8.35(d, 1H). MS APCI+ m/z 376/378 $[\text{MH}]^+$	62%
52		CH	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$ : 1.14(t, 3H), 3.50(q, 2H), 4.00(s, 3H), 4.52(s, 2H), 6.86(d, 1H), 7.34(d, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.90(dd, 1H), 8.11(d, 1H), 8.36(d, 1H). MS APCI+ m/z 346 $[\text{MH}]^+$	

藉由管柱層析法於矽膠上以 25:75 至 50:50 至 75:25 之乙酸乙酯:戊烷洗提來純化製備 46。

藉由管柱層析法於矽膠上以 99:1:0.1 至 97:3:0.1 之二氯甲烷:甲醇:0.88 氨水洗提來純化製備 48，繼而以乙醚研磨。

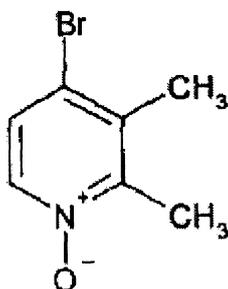
藉由管柱層析法於矽膠上以 10:90 至 100:0 之乙酸乙酯:戊烷洗提來純化製備 49，繼而以乙醚研磨。

藉由自乙酸乙酯重結晶來純化製備 50。

藉由管柱層析法於矽膠上以 100:0:0 至 99:1:0.1 之二氯甲烷:甲醇:0.88 氨水洗提來純化製備 51。

### 製備 53

#### 4-溴-2,3-二甲基-吡啶1-氧化物

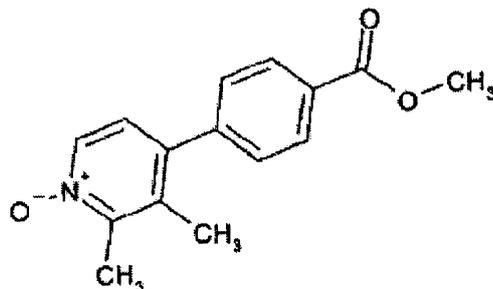


於100°C加熱2,3-二甲基-4-硝基吡啶N-氧化物(5 g, 29.7 mmol)及溴化氫(乙酸中30重量%, 100 mL)之混合物48小時。隨後過濾混合物, 藉由2 M氫氧化鈉洗滌且以二氯甲烷(x3)萃取濾出液。以鹽水洗滌經組合之有機溶液, 經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮。藉由管柱層析法於矽膠上以50:50之乙酸乙酯:戊烷洗提來純化殘餘物以得作為淺黃色固體之標題產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.44 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 7.30 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H) MS APCI+  $m/z$  202/204  $[\text{MH}]^+$

#### 製備 54

#### 4-(2,3-二甲基-1-氧-吡啶-4-基)苯甲酸甲酯

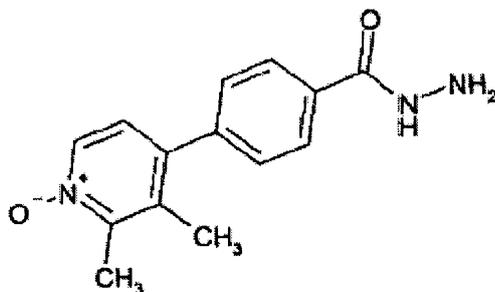


於110°C加熱1,4-二噁烷(20 mL)中之製備53之產物(765 mg, 3.78 mmol)、4-甲氧基羰基苯基硼酸(750 mg, 4.16 mmol)、碳酸鈉(3.7 g, 11.34 mmol)及製備3之產物(50 mg, 觸媒)3小時。隨後將該混合物分隔於乙酸乙酯與水之間且分離含水層且藉由二氯甲烷(x3)萃取。以鹽水洗滌經組合之有機溶液, 經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮以得暗黃色固體。以乙醚研磨該固體以得87%產率之作為淺棕色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.24 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 7.02 (d, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 8.12 (m, 2 H), 8.22 (d, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  258  $[\text{MH}]^+$

### 製備 55

#### 4-(2,3-二甲基-1-氧-吡啶-4-基)-苯甲酸醯肼

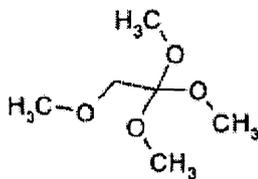


於回流下加熱甲醇(15 mL)中之製備 54 之產物(850 mg, 3.3 mmol)及肼單水合物(482  $\mu\text{L}$ , 9.9 mmol)3 小時。隨後將進一步之量的肼單水合物(482  $\mu\text{L}$ , 9.9 mmol)添加至反應混合物中且加熱持續 18 小時。隨後藉由 Celite<sup>®</sup> 過濾混合物，藉由甲醇洗滌且於真空中濃縮濾出液以得白色固體。於乙酸乙酯中使固體形成漿液、濾出、以乙醚(x2)洗滌且真空乾燥以得 94% 產率、800 mg 之作為白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.18 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 4.58 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 7.42 (d, 2 H), 7.96 (d, 2 H), 8.18(d, 1 H), 9.85 (s, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  258  $[\text{MH}]^+$

### 製備 56

#### 1,1,1,2-四甲氧基-乙烷

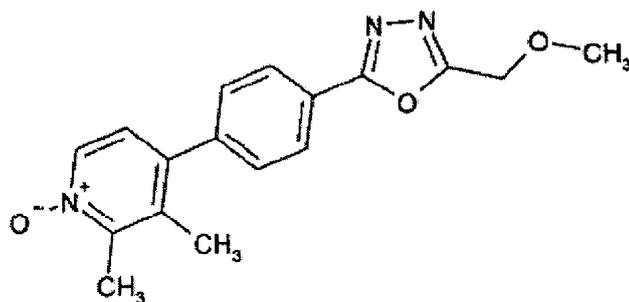


將甲氧基乙腈(50.0 g, 704 mmol)溶解於甲醇(34 mL)與乙醚(210 mL)之混合物中且冷卻該混合物至0°C。使氯化氫氣體起泡穿過該溶液20分鐘且於室溫下攪拌反應混合物2小時。隨後使氯化氫氣體第二次起泡穿過該混合物且使其於室溫下靜置18小時。過濾該混合物且以乙醚洗滌所得白色固體，將其溶解於甲醇(340 mL)中且攪拌90分鐘。隨後以醚(370 mL)稀釋該溶液，於回流加熱6小時且將其於室溫下靜置18小時。加入額外之醚(200 mL)且濾出混合物。以10%碳酸鈉溶液洗滌濾出液、於硫酸鎂上乾燥且於真空中濃縮以得標題產物，34.5 g。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.29 (s, 9 H), 3.39 (s, 3 H), 3.50 (s, 2 H)

### 製備 57

4-[4-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯基]-2,3-二甲基-吡啶1-氧化物



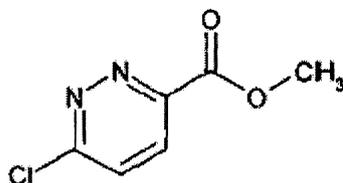
將對甲苯磺酸(20 mg, 觸媒)添加至甲醇(8 mL)中之製備 55之產物(400 mg, 1.56 mmol)及 56之產物(470 mg, 3.12

mmol)之混合物中且於回流下加熱該混合物10小時。隨後以碳酸氫鈉溶液處理該混合物且以乙酸乙酯(x3)萃取該含水混合物。以鹽水洗滌經組合之有機溶液、經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮以得25%產率、122 mg之作為黃色油狀物之標題產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.25 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 4.70 (s, 2 H), 7.04 (d, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 8.16 (d, 2 H), 8.25 (d, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  312  $[\text{MH}]^+$

### 製備 58

#### 6-氯-噻嗪-3-羧酸甲酯



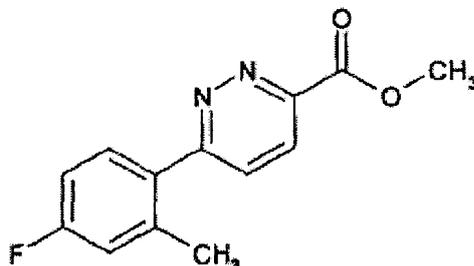
將乙二醯氯(1.14 mL, 13.09 mmol)逐滴添加至二氯甲烷(50 mL)與N,N-二甲基甲醯胺(1滴)之混合物中之6-氯-噻嗪-3-羧酸[(1.9 g, 11.9 mmol), *J. Het. Chem.* 29(6), 1583-92; 1992]之冰冷懸浮液中, 且於室溫下攪拌該混合物1小時。隨後於減壓下蒸發該反應混合物且以二氯甲烷(30 mL)稀釋殘餘物且冷卻至0°C。加入甲醇(485  $\mu\text{L}$ , 11.9 mmol)且於0°C攪拌該混合物1小時。隨後將碳酸氫鈉溶液添加至反應混合物中且分離水層且以二氯甲烷(x2)萃取。以鹽水洗滌經組合之有機溶液、經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮以得65%產率、1.33 g之作為白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 4.09 (s, 3 H), 7.67 (d, 1 H),

8.16 (d, 1 H)。MS APCI+ m/z 173 [MH]<sup>+</sup>

### 製備 59

#### 6-(4-氟-2-甲基-苯基)噻嗪-3-羧酸甲酯



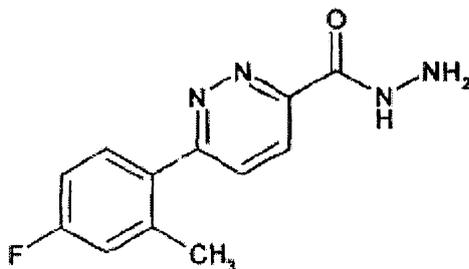
使用製備 54 之方法自製備 58 之產物及 4-氟-2-甲基苯基硼酸製備標題化合物。藉由管柱層析法於矽膠上以 75:25:1 至 50:50:1 之戊烷:乙酸乙酯:甲醇洗提來純化粗產物以得 16% 產率之作為米色固體之所需產物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 2.44 (s, 3 H), 4.11 (s, 3 H), 7.06 (m, 2 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H)。

MS APCI+ m/z 247 [MH]<sup>+</sup>

### 製備 60

#### 6-(4-氟-2-甲基-苯基)-噻嗪-3-羧酸醯肼

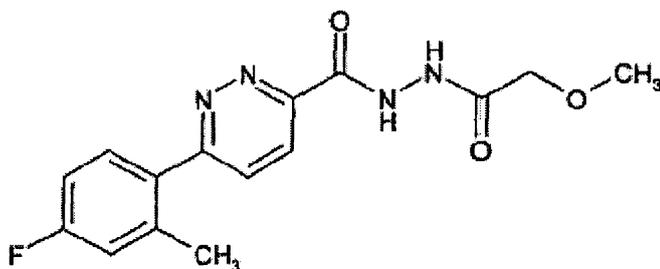


將肼單水合物 (69 μL, 1.42 mmol) 添加至甲醇 (5 mL) 中之製備 59 之產物 (290 mg, 1.18 mmol) 之懸浮液中且於室溫攪拌該混合物 18 小時。濾出所得沈澱物且乾燥以得 83% 產率、240 mg 之作為桃色固體之標題化合物。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.42 (s, 3 H), 4.18 (brs, 2 H), 7.06 (m, 2 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 9.18 (brs, 1 H)  $\circ$  MS APCI+  $m/z$  247  $[\text{MH}]^+$

### 製備 61

6-(4-氟-2-甲基-苯基)-噁嗪-3-羧酸  $N'$ -(2-甲氧基-乙醯基)-醯肼

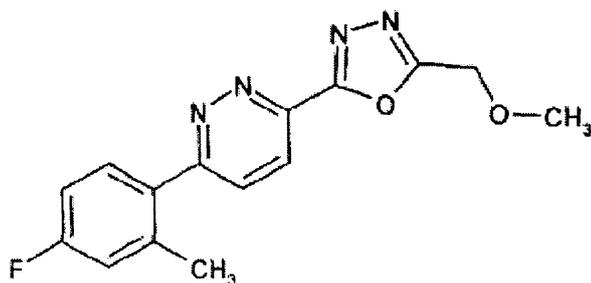


使用製備 8 之方法自製備 60 之產物及甲氧基乙醯氯製備作為米色泡沫狀物之標題化合物，95%產率。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.43 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 4.14 (s, 2 H), 7.06 (m, 2 H), 7.46 (m, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 8.80 (brs, 1 H), 10.06 (brs, 1 H)  $\circ$  MS APCI+  $m/z$  319  $[\text{MH}]^+$

### 製備 62

3-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]-噁二唑-2-基)-噁嗪



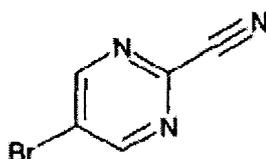
使用製備 13 之方法自製備 61 之產物及氧氯化磷製備標題

化合物。藉由管柱層析法於矽膠上以99:1至98:2之二氯甲烷:甲醇洗提來純化粗產物，以得作為米色固體之所需化合物，15%產率。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.43(s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 4.80 (s, 2 H), 7.06 (m, 2 H), 7.46 (m, 1 H), 7.74 (d, 1 H) 8.43 (d, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  301  $[\text{MH}]^+$

### 製備 63

#### 5-溴-嘓啶-2-腈

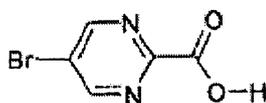


將二甲亞砷(26 mL)中之5-溴-2-氯嘓啶(10g, 51.8 mmol)之溶液添加至二甲亞砷(14 mL)及水中之氰化鈉(2.59 g, 51.8 mmol)及三仲乙基二胺(1.2 g, 10.4 mmol)之混合物中。於室溫下攪拌所得混合物18小時。隨後以水(130 mL)稀釋該混合物且以乙醚(3×150 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥經組合之有機溶液且於真空中濃縮以得淺黃色固體。自熱二氯甲烷重結晶固體得99%產率、9.4 g之標題產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.84 (s, 2 H)。

### 製備 64

#### 5-溴-嘓啶-2-羧酸



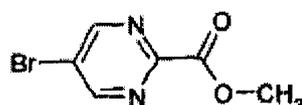
於60°C加熱水(122 mL)中之氫氧化鈉(4.88 g, 120 mmol)

及製備 63 之產物 (7.5 g, 40.8 mmol) 之混合物 1 小時。隨後以 1 M 氫氯酸酸化該混合物、以乙酸乙酯及二氯甲烷萃取且於真空中濃縮以得一些作為白色固體之標題化合物, 300 mg。亦於減壓下蒸發水溶液且將殘餘物萃取 90:10 之二氯甲烷: 甲醇中。濾出殘餘物且於真空中濃縮濾出液以得作為白色固體之進一步之標題化合物, 5.5 g。

$^1\text{HNMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9.10 (s, 2 H), 13.8 (brs, 1 H)。MS APCI+ m/z 203 [MH] $^+$

### 製備 65

#### 5-溴-嘓啶-2-羧酸甲酯

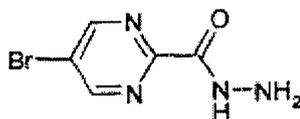


使發煙氫氯酸穿過甲醇 (50 mL) 中之製備 64 之產物 (5.5 g, 27 mmol) 的冰冷溶液中直至飽和。將反應混合物溫至室溫且攪拌 18 小時。隨後於減壓下蒸發溶劑且將殘餘物溶解於二氯甲烷中、以水及碳酸氫鈉溶液洗滌、經硫酸鎂乾燥且於真空中濃縮以得 57% 產率、3.5 g 的作為黃色固體之標題化合物。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 4.05 (s, 3 H), 9.00 (s, 2 H)。  
MS APCI+ m/z 218 [MH] $^+$

### 製備 66

#### 5-溴-嘓啶-2-羧酸醯肼



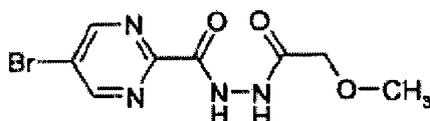
使用製備 6 之方法自製備 65 之產物及胼單水合物以定量產率製備作為黃色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 4.20 (s, 2 H), 8.90 (m, 3 H)。

MS APCI+ m/z 217  $[\text{MH}]^+$

### 製備 67

#### 5-溴-嘓啶-2-羧酸 N'-(2-甲氧基-乙醯基)-醯胼

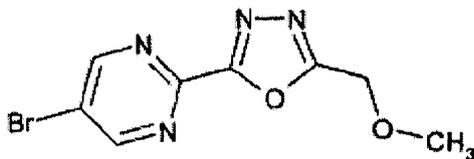


使用製備 8 之方法自製備 66 之產物及甲氧基乙醯氯以 45% 產率製備作為白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.32 (s, 3 H), 3.98 (s, 2 H), 9.20 (s, 2 H), 10.02 (s, 1 H), 10.66 (s, 1 H)。  
MS APCI+ m/z 290  $[\text{MH}]^+$

### 製備 68

#### 5-溴-2-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-嘓啶

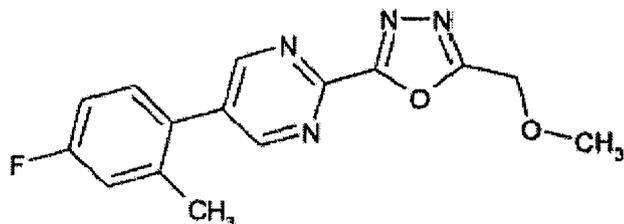


使用製備 13 之方法自製備 67 產物製備標題化合物。藉由管柱層析法於矽膠上以 99.5:0.5 至 99:1 之二氯甲烷:甲醇洗提來純化粗產品以得 45% 產率之作為白色固體之所需化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.52 (s, 3 H), 4.78 (s, 2 H), 9.02 (s, 2 H)。MS APCI+  $m/z$  271  $[\text{MH}]^+$

### 製備 69

5-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶

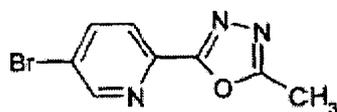


將水 (3 mL) 中之碳酸鈉 (295 mg, 2.78 mmol) 溶液添加至 1,2-二甲氧基乙烷 (3 mL) 中之製備 68 之產物 (376 mg, 1.39 mmol)、4-氟-2-甲基苯基硼酸 (320 mg, 2.08 mmol) 及三苯基膦鈹 (48 mg, 觸媒) 之溶液中且於回流下加熱該混合物 2 小時。隨後於減壓下蒸發該反應混合物且將該殘餘物分隔於水及乙酸乙酯之間。濾出所得沈澱物，以水、乙酸乙酯及乙醚洗滌，且乾燥以得 59% 產率、332 mg 之作為米色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.33 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 4.81 (s, 2 H), 7.09 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H), 8.90 (s, 2 H)。MS APCI+  $m/z$  301  $[\text{MH}]^+$

### 製備 70

5-溴-2-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶

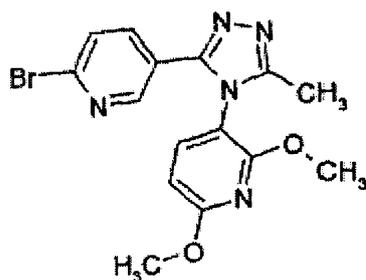


使用製備4之方法自製備6之產物及N,N-二甲基乙醯胺二甲基乙縮醛以47%產率製備作為白色固體之標題化合物。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.65 (s, 3 H), 8.01 (m, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 8.80 (m, 1 H)。MS APCI+ m/z 240/242  $[\text{MH}]^+$

### 製備 71

3-[3-(5-溴-吡啶-2-基)-5-甲基-[1,2,4]三唑-4-基]-2,6-二甲氧基-吡啶

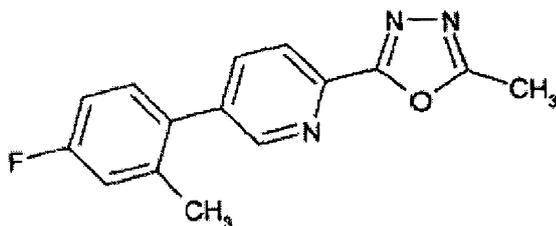


使3-胺基-2,6-二甲氧基吡啶單氫氯化物(2 g, 13 mmol)於碳酸鈉溶液及乙酸乙酯之間分配。分離有機層，以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮以得游離鹼。隨後將該鹼溶解於二甲苯(30 mL)中且加入製備70之產物(1.8 g, 7.5 mmol)及對甲苯磺酸(50 mg, 觸媒)。於回流下加熱所得混合物18小時。於真空中濃縮反應混合物且藉由管柱層析法於矽膠上以100:0至98:2之二氯甲烷:甲醇洗提來純化該殘餘物，以得23%產率、628 mg之作為紫色固體之標題產物。

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.49 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 6.41 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H)。MS APCI+ m/z 377  $[\text{MH}]^+$

製備 72

5-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶



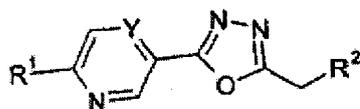
於回流下加熱 1,4-二噁烷 (25 mL) 中之製備 40 之產物 (545 mg, 2.79 mmol)、4-氟-2-甲基苯基醯酸 (643 mg, 4.18 mmol)、碳酸銨 (2.7 g, 8.29 mmol) 及製備 3 之產物 (10 mg, 觸媒) 之混合物 4 小時。隨後冷卻反應混合物至室溫，藉由 Celite<sup>®</sup> 過濾且於真空中濃縮以得定量產率之作為淺黃色固體之標題化合物。

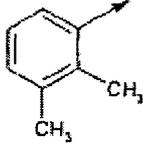
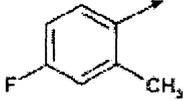
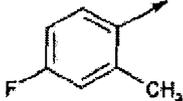
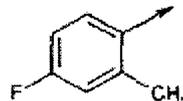
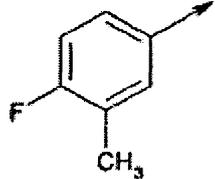
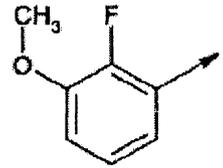
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 2.40 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 7.00 (m, 2 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H) 9.29 (d, 1 H)。MS APCI+ m/z 270 [MH]<sup>+</sup>

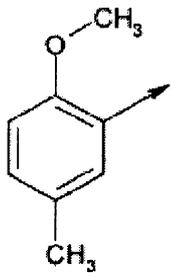
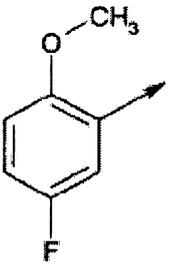
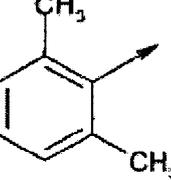
製備 73 至 81

藉由製備 72 之方法使用適當噁二唑 (製備 14-16) 及硼酸以定量產率製備下文所示之通式之以下化合物。

藉由 tlc 分析監測該反應之進行且於回流下加熱該等混合物直至已消耗所有起始材料。

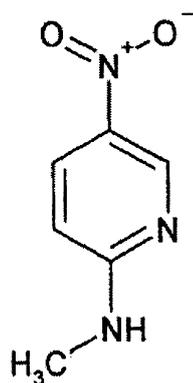


序號	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	資料
73		H	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.29(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.70(s, 3H), 7.21-7.34(m, 3H), 8.81(d, 1H), 9.51(d, 1H). MS ES+ m/z 289 [MNa] <sup>+</sup>
74		H	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ. 2.46(s, 3H), 2.70(s, 3H), 7.06(m, 2H), 7.50(m, 1H), 8.82(d, 1H), 9.49(d, 1H). MS ES+ m/z 293 [MNa] <sup>+</sup>
75		OCH <sub>3</sub>	CH	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.41(s, 3H), 3.52(s, 3H), 4.75(s, 2H), 6.94-7.04(m, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.55(dd, 1H), 8.42(d, 1H), 9.35(dd, 1H). MS APCI+ m/z 300 [MH] <sup>+</sup>
76		OCH <sub>3</sub>	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.46(s, 3H), 3.53(s, 3H), 4.79(s, 2H), 7.06(m, 2H), 7.51(m, 1H), 8.84(d, 1H), 9.51(d, 1H). MS APCI+ m/z 301 [MH] <sup>+</sup>
77		OCH <sub>3</sub>	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.40(d, 3H), 3.52(s, 3H), 4.51 (s, 2H), 7.23-7.30(m, 3H), 9.06(s, 1H), 9.40(s, 1H). MS ES+ m/z 433 [MCs] <sup>+</sup>
78		OCH <sub>3</sub>	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 3.78(s, 3H), 4.09(s, 3H), 4.80(s, 2H), 7.01-7.18(m, 2H), 7.54-7.72(m, 1H), 9.26(s, 1H), 9.57(s, 1H). MS ES+ m/z 449 [MCs] <sup>+</sup>

79		OCH <sub>3</sub>	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.37(s, 3H), 3.52(s, 3H), 3.89(s, 3H), 4.78(s, 2H), 6.95(d, 1H), 7.25(m, 1H), 7.77(m, 1H), 9.35(d, 1H), 9.49(d, 1H). MS ES+ m/z 445 [MCs] <sup>+</sup>
80		OCH <sub>3</sub>	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 3.52(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.78(s, 2H), 6.99(m, 1H), 7.17(m, 1H), 7.77(m, 1H), 9.41(d, 1H), 9.50(d, 1H). MS ES+ m/z 461 [MCs] <sup>+</sup>
81		OCH <sub>3</sub>	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.39(s, 3H), 2.40(s, 3H), 3.53(s, 3H), 4.79(s, 2H), 7.03-7.41(m, 2H), 8.86(s, 1H), 9.52(d, 1H). MS ES+ m/z 429 [MCs] <sup>+</sup>

製備 82

## 甲基-(5-硝基-吡啶-2-基)-胺



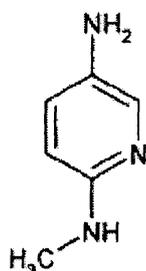
於室溫下使甲胺氣體起泡穿過二氯甲烷(60 mL)中之2-氯-5-硝基吡啶(4 g, 25.2 mmol)之經攪拌之溶液直至已發生飽和。隨後濾出所得黃色沈澱物，以二氯甲烷洗滌且於真空下乾燥以得80%產率、3.07 g之作為黃色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 3.05 (d, 3 H), 5.41 (bs, 1 H),

6.37 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 9.03 (d, 1 H)。MS APCI+ m/z 154 [MH]<sup>+</sup>

### 製備 83

#### N\*2\*-甲基-吡啶-2,5-二胺

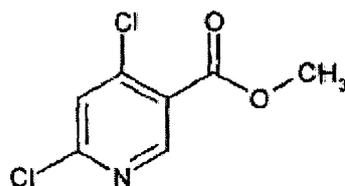


於 60 psi 之氫氣體下於乙醇 (150 mL) 中攪拌製備 82 之產物 (3.0 g, 19.5 mmol) 及 10% Pd/C (300 mg, 觸媒) 18 小時。隨後藉由 Celite<sup>®</sup> 過濾該反應混合物且於真空中濃縮濾出液以得 17% 產率、400 mg 之標題產物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 2.85 (s, 3 H), 3.19 (s, 2 H), 4.11 (s, 1 H), 6.31 (d, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H). MS APCI+ m/z 269 [MNa]<sup>+</sup>

### 製備 84

#### 4,6-二氯-煙酸甲酯



將 3-吡啶羧酸 [(27 g, 160 mmol), *J. Het. Chem*, 20, 1363; 1983] 逐份添加至氧氯化磷 (180 mL) 中且於回流下加熱該混合物 7 小時且於室溫攪拌 18 小時。隨後於真空中濃縮該混合

物至低體積且以水驟冷殘餘物。以碳酸氫鈉溶液中中和含水混合物且以氯仿(3×150 mL)萃取。以鹽水洗滌經組合之有機溶液，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮以得83%產率、27.2g之作為紅色油狀物之標題化合物。

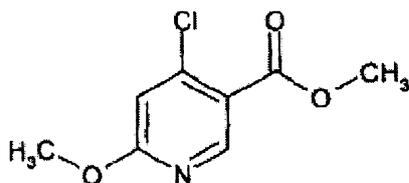
$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.96 (s, 3 H), 7.47 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  206  $[\text{MH}]^+$

### 製備 85 及 86

將甲醇鈉(甲醇中 0.5 M, 48.6 mL, 24.3 mmol)逐滴添加至甲醇(20 mL)中之製備 84 之產物(5.0 g, 24.3 mmol)的冰冷溶液中。將混合物溫至室溫且攪拌 2 小時。隨後於減壓下蒸發溶劑且將殘餘物分隔於水(50 mL)及氯仿(50 mL)之間。分離各層且以氯仿(2×75 mL)萃取水層。隨後經硫酸鈉乾燥經組合之有機溶液且於真空中濃縮以得橙色油狀物。藉由管柱層析法於矽膠上以二氯甲烷(100%)洗提來純化該油狀物以得 7.6% 產率、370 mg 的作為白色固體之製備 85 之產物。以二氯甲烷進一步之洗提隨後分離出 27% 產率、1.32 g 之作為白色固體的製備 86 之產物。

### 製備 85

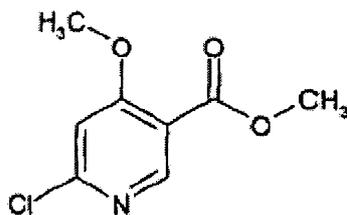
#### 4-氯-6-甲氧基-煙酸甲酯



$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.90 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 6.81 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  202  $[\text{MH}]^+$

製備 86

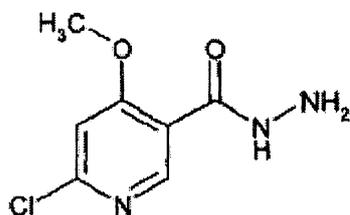
## 6-氯-4-甲氧基-煙酸甲酯



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.87 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 6.90 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H). MS APCI+  $m/z$  202  $[\text{MH}]^+$

製備 87

## 6-氯-4-甲氧基-煙酸肼

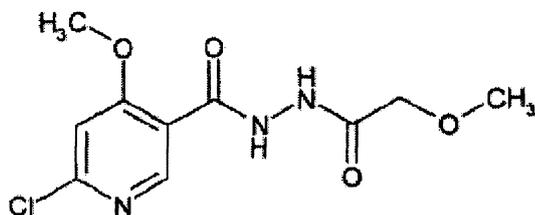


將肼單水合物 (690  $\mu\text{L}$ , 14.2 mmol) 添加至甲醇 (35 mL) 中之製備 86 之產物 (2.7 g, 13.4 mmol) 之懸浮液中，冷卻至  $-5^\circ\text{C}$ ，且攪拌該混合物 3 小時。隨後將該混合物溫至室溫且攪拌 18 小時。濾出所得沈澱物且乾燥以得 990 mg 作為白色固體之一些標題化合物。濾出液之 tlc 分析顯示並非所有起始材料已消耗且因此加入進一步之肼單水合物 (267  $\mu\text{L}$ , 5.51 mmol) 且攪拌該反應混合物 24 小時，藉由過濾收集所得沈澱物且乾燥以得 832 mg 作為黃色固體之進一步批量之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.92 (s, 3 H), 4.55 (bd, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 9.38 (m, 1 H)。MS APCI+  $m/z$

247 [MH]<sup>+</sup>製備 88

## 6-氯-4-甲氧基-煙酸 N'-(2-甲氧基-乙醯基)-醯肼

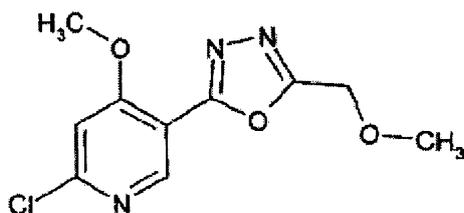


將甲氧基乙醯氯(733  $\mu\text{L}$ , 8.02 mmol)添加至二氯甲烷(20 mL)及三乙胺(1.2 mL, 8.61 mmol)中之製備 87 之產物(1.16 g, 5.73 mmol)的冰冷懸浮液中且於室溫下攪拌該混合物 18 小時。隨後以水及鹽水洗滌反應混合物，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮以得淺黃色膠狀物。藉由管柱層析法於矽膠上以 100:0 至 95:5 之二氯甲烷：甲醇洗提來純化該膠狀物以得 31% 產率、480 mg 之作為透明玻璃狀物之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.48 (s, 3 H), 4.08 (s, 3 H), 4.10 (s, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 9.25 (d, 1 H), 9.99 (d, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  274/276 [MH]<sup>+</sup>

製備 89

## 2-氯-4-甲氧基-5-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶

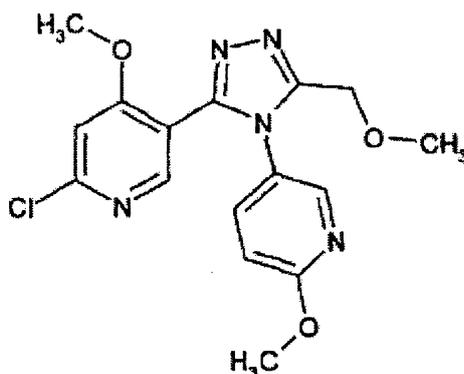


使用製備 13 之方法自製備 88 之產物及氧氯化磷以定量產率製備作為黃色油狀物之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.49 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 4.73 (s, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H)。 $\text{MS APCI}^+$   $m/z$  256  $[\text{MH}]^+$

### 製備 90

2-氯-4-甲氧基-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶

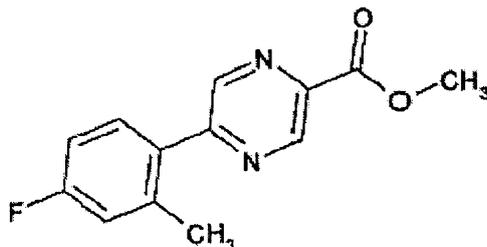


使用製備 18 之方法自製備 89 之產物及 5-氨基-2-甲氧基吡啶以 29% 產率製備作為淺黃色泡沫狀物之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.37 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.49 (s, 2 H), 6.76 (m, 2 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 8.42 (s, 1 H)。 $\text{MS APCI}^+$   $m/z$  362  $[\text{MH}]^+$

### 製備 91

5-(4-氟-2-甲基-苯基)-吡嗪-2-羧酸甲酯



將 4-氟-2-甲基苯基硼酸 (17.36 g, 112.7 mmol)、碳酸鈉 (70.8 g, 216.8 mmol) 及製備 3 之產物 (1.5 mg, 8.67 mmol)

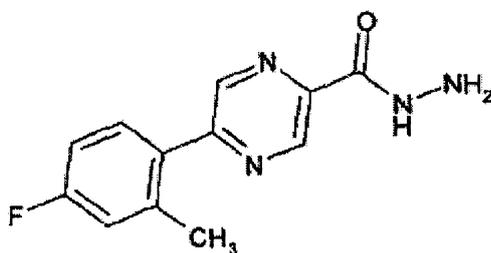
添加至1,4-二噁烷(2 L)中之5-氯吡嗪-2-甲基羧酸酯(15 g, 86.7 mmol)的溶液中且於回流下加熱混合物2小時。隨後過濾反應混合物且於真空中濃縮以得99%產率、21.33 g之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.40 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 7.05 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 8.80 (1, 1 H), 9.35 (s, 1 H)。

MS APCI+  $m/z$  247  $[\text{MH}]^+$

### 製備 92

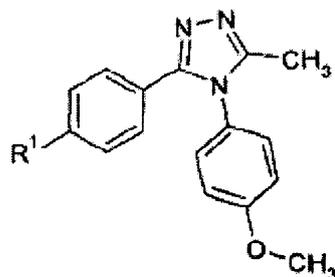
#### 5-(4-氟-2-甲基-苯基)吡嗪-2-羧酸醯肼



於回流下加熱甲醇(600 mL)中之製備 91 之產物(42.5 g, 172.8 mmol)與肼單水合物(9.46 mL, 207.3 mmol)之混合物30小時。隨後冷卻反應混合物至室溫且濾出沈澱物且於真空中乾燥以得75%產率、7.10 g之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.35 (s, 3 H), 4.60 (s, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 7.60 (m, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 10.2 (s, 1 H)。

### 實例 1-4

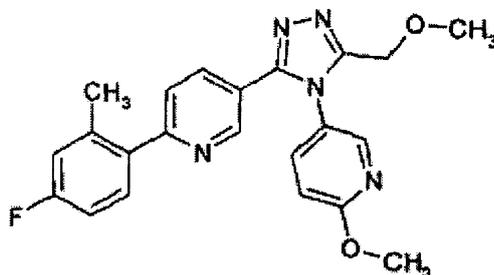


將製備 5 之溴化合物 (100 mg, 0.29 mmol)、製備 3 之鈀複合物 (10 mg, 觸媒)、碳酸鈉 (440 mg, 1.35 mmol) 及適當硼酸 (0.73 mmol) 懸浮於 1,4-二噁烷 (5 mL) 中且於 120°C 加熱反應混合物 90 分鐘。加入額外之 1,4-二噁烷 (4 mL) 且於 100°C 加熱反應混合物進一步之 4 小時。於真空下過濾反應混合物，藉由二氯甲烷洗滌。於真空中濃縮濾出液且藉由管柱層析法於矽膠上以 95:5:0.5 之二氯甲烷:甲醇:0.88 氨水洗提來純化殘餘物以得所需產物。

序號	R <sup>1</sup>	資料	產率
1		MS ES+ m/z 390 [MH] <sup>+</sup>	9%
2		<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.01(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.26(s, 3H), 3.75(s, 3H), 6.87(d, 1H), 7.02(m, 4H), 7.20(m, 2H), 7.24(m, 2H), 7.39(m, 2H) MS APCI+ m/z 370 [MH] <sup>+</sup>	10%
3		MS APCI+ m/z 370 [MH] <sup>+</sup>	36%
4		<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.31 (s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.83(s, 3H), 7.02(m, 3H), 7.27(m, 2H), 7.34(d, 2H), 7.41(d, 2H), 7.57(d, 2H). MS APCI+ m/z 390 [MH] <sup>+</sup>	52%

實例 5

2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶

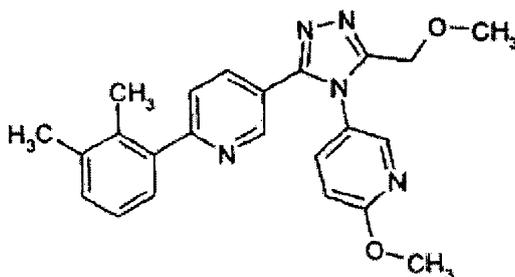


藉由製備 18 之方法使用製備 19 之產物及 5-胺基-2-甲氧基吡啶製備標題產物。製得 140 mg、15% 產率之所需產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.36 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 4.51 (s, 2 H), 6.88 (d, 1 H), 6.93-7.00 (m, 2 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 8.00 (dd, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H)。微量分析： $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$  需要：  
C 65.18, H 4.97, N 17.27；實驗值 C 65.01, H 4.96, N 17.27。  
MS APCI+  $m/z$  406  $[\text{MH}]^+$

實例 6

2-(2,3-二甲基苯基)-5-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶



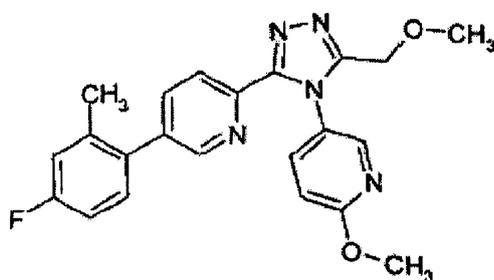
藉由製備 18 之方法使用製備 20 之產物及 5-胺基-2-甲氧基

吡啶製備標題產物。製得 325 mg、36% 產率之所需產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.21 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.52 (s, 2 H), 6.88 (d, 1 H), 7.13-7.22 (m, 3 H), 7.40 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.99 (dd, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H)。微量分析： $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$  要求；C 68.50, H 5.80, N 17.37；實驗值 C 68.24, H 5.90, N 17.05。MS APCI+  $m/z$  402  $[\text{MH}]^+$

### 實例 7

5-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(((5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基))-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶



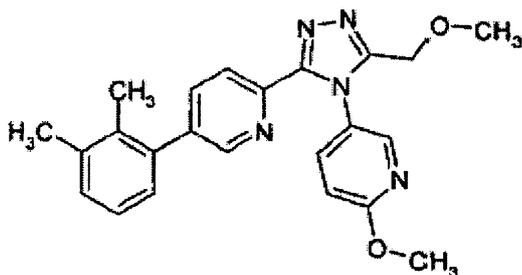
將製備 18 之溴化合物 (250 mg, 0.66 mmol)、2-甲基-4-氟-苯基硼酸 (235 mg, 1.53 mmol)、製備 3 之鈀複合物 (10 mg, 觸媒) 及碳酸鈉 (1.00 g, 3.07 mmol) 添加至 1,4-二噁烷 (5 mL) 且於  $110^\circ\text{C}$  加熱反應混合物 4 小時。藉由 Arbocel<sup>®</sup> 過濾反應混合物，藉由二氯甲烷洗滌且於真空中濃縮濾出液。藉由管柱層析法於矽膠上以 100:0 至 95:5 之二氯甲烷: 甲醇洗提來純化殘餘物以得作為淺桃紅色固體之標題產物，128 mg，48% 產率。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-\text{D}_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.21 (s, 3 H), 3.18 (s,

3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 6.94 (m, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 8.15 (m, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 8.32 (m, 1 H)。MS APCI+ m/z 406 [MH]<sup>+</sup>

### 實例 8

5-(2,3-二甲基苯基)-2-[5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶

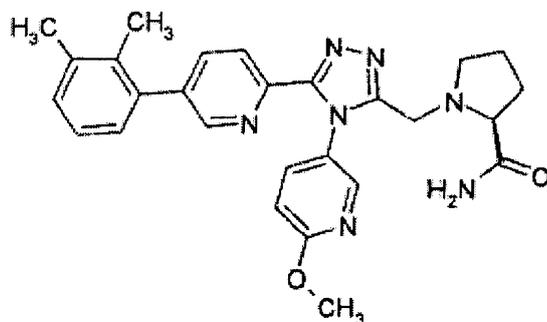


藉由實例 7 之方法使用 2,3-二甲基苯基硼酸製備標題產物。製得 132 mg、49% 產率之作為淺桃紅色固體之所需產物。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 2.07 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 6.94 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 8.15 (m, 1 H), 8.24 (m, 1 H), 8.28 (m, 1 H)。MS APCI+ m/z 402 [MH]<sup>+</sup>

### 實例 9

1-[5-[5-(2,3-二甲基苯基)-吡啶-2-基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基]-吡咯啉-(2S)-2-羧酸醯胺

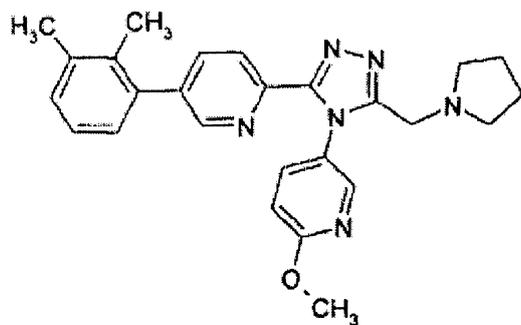


將製備 27 之溴化合物 (125 mg, 0.27 mmol)、2,3-二甲基苯基硼酸 (61 mg, 0.41 mmol) 及製備 3 之鈀複合物 (10 mg) 溶解於 1,2-二甲氧基乙烷 (4 mL) 中且以碳酸鈉 (58 mg, 0.55 mmol) 處理該溶液。將反應混合物加熱至回流 1 小時且隨後於真空中濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯 (25 mL) 中且以水 (25 mL)、2 M 氫氧化鈉溶液 (25 mL) 及鹽水 (25 mL) 洗滌。於硫酸鎂上乾燥該溶液且於真空中濃縮。藉由管柱層析法於矽膠上以 100:0:0 至 97:3:0.3 之二氯甲烷:甲醇:0.88 氨水洗提來純化殘餘物以得標題產物, 95 mg, 72% 產率。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ . 1.80 (m, 2 H), 2.00 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.20 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.60 (m, 1 H), 3.20 (m, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 5.00 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.20 (m, 2 H)。MS ES+  $m/z$  484  $[\text{MH}]^+$

### 實例 10

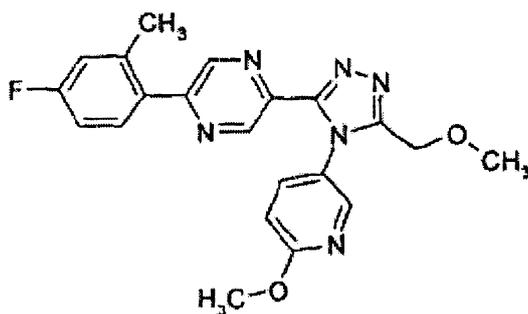
5-(2,3-二甲基苯基)-2-(5-吡咯啉-1-基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶



藉由實例9之方法使用製備28之溴化合物製備80 mg、38%產率之標題產物。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1.80 (s, 4 H), 2.10 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.50 (s, 4 H), 3.70 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 6.80 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.70 (t, 2 H), 8.10 (d, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 8.30 (s, 1 H)。MS ES+ m/z 441 [MH]<sup>+</sup>

### 實例11

2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪



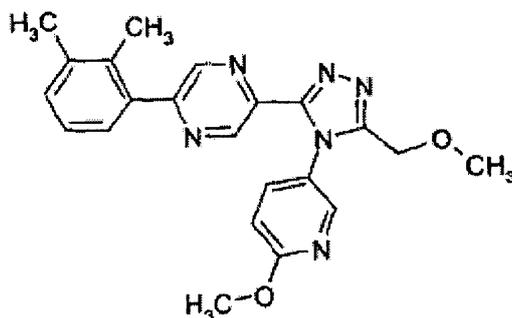
將製備22之產物(450 mg, 1.50 mmol)、對甲苯磺酸單水合物及5-胺基-2-甲氧基吡啶(205 mg, 1.65 mmol)添加至二甲苯(8 mL)中且於145°C加熱反應混合物18小時。於真空中濃縮反應混合物且藉由管柱層析法於矽膠上以100:0:0至99.5:0.5:0.05至99:1:0.1之二氯甲烷:甲醇:0.88氨水洗提來純化殘餘物以得作為綠色固體之標題產物, 300 mg, 49%

產率。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.38 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 6.95-7.03 (m, 2 H), 7.36-7.42 (m, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  407  $[\text{MH}]^+$

### 實例 12

2-(2,3-二甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪

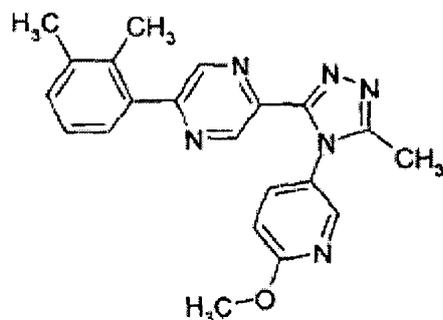


藉由實例 11 之方法使用製備 21 之產物製備 42 mg、7% 產率之標題產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.23 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.50 (m, 2 H), 6.86 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 9.49 (d, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  403  $[\text{MH}]^+$

### 實例 13

2-(2,3-二甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪



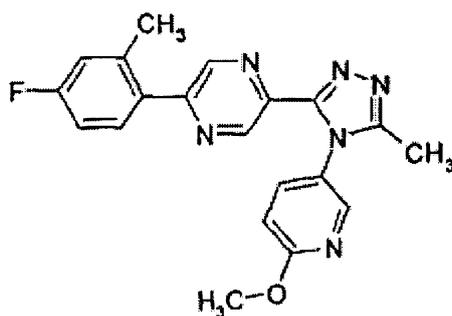
藉由實例 11 之方法使用製備 23 之產物製備標題產物，製得 23.14 mg、3% 產率之作為白色固體之所需產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.22 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 6.88 (d, 1 H), 7.18-7.25 (m, 3 H), 7.52 (dd, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H)。

MS APCI+  $m/z$  373  $[\text{MH}]^+$

#### 實例 14

2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]吡嗪



將製備 30 之氯化物 (800 mg, 2.60 mmol)、4-氟-2-甲基苯基硼酸 (470 mg, 3.12 mmol)、製備 3 之鈰複合物 (5 mg) 及碳酸鈰 (2.50 g, 7.90 mmol) 添加至 1,4-二噁烷 (80 mL) 中且將反應混合物加熱至回流 2 小時。藉由過濾管過濾該混合物且隨後藉由一矽石墊過濾以 96:4 之二氯甲烷: 甲醇洗提。於真空中濃縮濾出液且藉由管柱層析法於矽膠上以 100:0 至 99:5

之二氯甲烷:甲醇洗提純化以得66%產率、646 mg作為白色固體之標題產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.39 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 6.89 (d, 1 H), 6.95-7.03 (m, 2 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 9.49 (d, 1 H)。

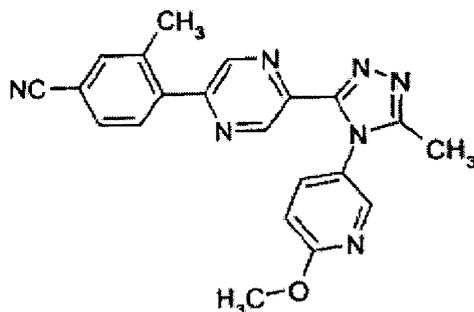
MS APCI+ m/z 377  $[\text{MH}]^+$

#### 替代方法

將二甲基乙醯胺二甲基乙縮醛(28 mL, 192.1 mmol)添加至冰醋酸(315 mL)中之製備92之產物(31.5 g, 127.9 mmol)的懸浮液中且於60°C加熱混合物5小時。加入5-胺基-2-甲氧基吡啶(23.9 g, 192 mmol)且於100°C加熱混合物進一步之6小時。隨後冷卻混合物至室溫且於減壓下蒸發。將殘餘物溶解於二氯甲烷(750 mL)中且以飽和碳酸氫鈉溶液(1 L)洗滌。於硫酸鎂上乾燥有機溶液且於真空中濃縮。隨後自熱丙酮中重結晶殘餘物得31%產率、14.81 g作為白色固體之標題化合物。

#### 實例15

2-(4-氟基-2-甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪

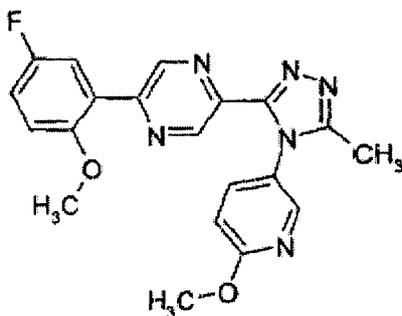


藉由實例14之方法使用製備30之氯化化合物(200 mg, 0.66 mmol)及製備29之產物(240 mg, 0.99 mmol)製備標題產物, 製得68 mg、27%產率之作為白色固體之標題產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.40 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 6.90 (d, 1 H), 7.50-7.55 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 9.55 (d, 1 H)。微量分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$  要求; C 65.79, H 4.47, N 25.57; 實驗值 C 65.23, H 4.48, N 25.09。MS APCI+  $m/z$  384  $[\text{MH}]^+$

### 實例16

2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪

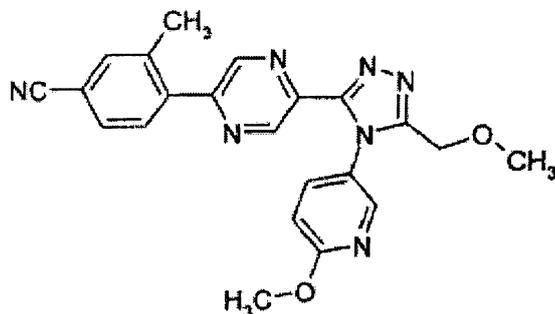


藉由實例14之方法使用製備30之氯化化合物(200 mg, 0.66 mmol)及5-氟-2-甲氧基苯基硼酸(168 mg, 0.99 mmol)製備標題產物, 製得150 mg、58%產率之作為膏狀固體之標題產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.37 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 6.88 (d, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 9.46 (d, 1 H)。

製備 17

2-(4-氰基-2-甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶



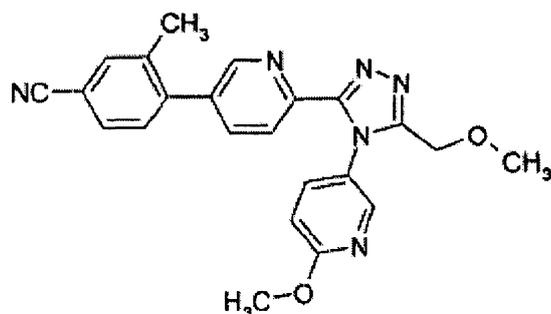
藉由實例 14 之方法使用製備 31 之氯化化合物 (1.0 g, 3.0 mmol) 及製備 29 之氯化化合物 (1.02 g, 4.2 mmol) 製備標題產物，製得 814 mg、66% 產率之作為淺黃色固體之所需產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.35 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 7.65-7.90 (m, 4 H)。

MS APCI+  $m/z$  414 [ $\text{MH}$ ] $^+$

實例 18

5-(4-氰基-2-甲基苯基)-2-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶



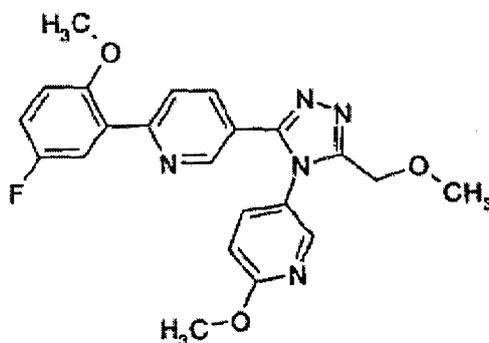
藉由實例 7 之方法使用製備 29 之產物 (100 mg, 0.41 mmol) 及製備 18 之溴化合物 (155 mg, 0.41 mmol) 製備標題產物，

製得作為白色固體之 67 mg、39% 產率之所需產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.28 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.52-7.58 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.74 (dd, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.28 (dd, 1 H), 8.33 (1 H, d)。微量分析： $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  需要：C 66.55, H 5.02, N 19.94；見 C 66.02, H 4.90, N 19.83。MS APCI+  $m/z$  413  $[\text{MH}]^+$

### 實例 19

2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶



藉由實例 11 之方法使用製備 32 之噁二唑化合物及 5-胺基-2-甲氧基吡啶製備作為淺綠色固體 (325 mg, 30%) 之標題化合物。

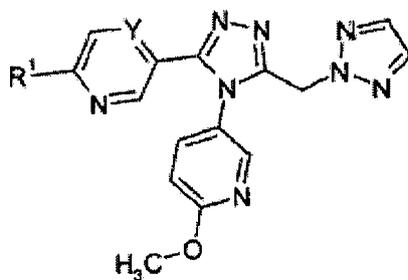
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.36 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 4.49 (s, 2 H), 6.87 (d, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.96-8.00 (m, 2 H), 8.14 (d, 1 H), 8.60 (d, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  422  $[\text{MH}]^+$

### 實例 20-22

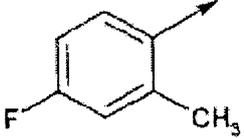
藉由製備 1-4 之方法使用製備 46 或 47 之產物及適當硼酸

製備下文所示之通式之以下化合物。

首先藉由管柱層析法於矽膠上以 100:0:0 至 99:1:0.1 至 95:5:0.5 之乙酸乙酯:甲醇:0.88 氨水洗提來純化粗產品，繼而藉由 HPLC 使用 Phenomenex Luna C18 系統以 95:5 至 5:95 之水/乙腈/三氟乙酸(5:95:0.1):乙腈洗提來純化。

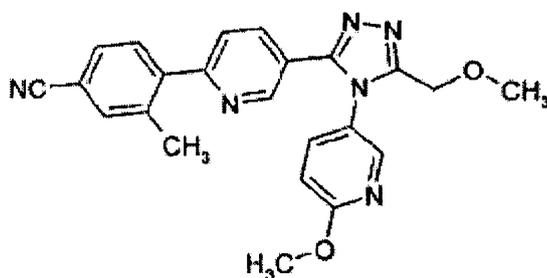


序號	R <sup>1</sup>	Y	資料	產率
20		CH	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.37(s, 3H), 3.97(s, 3H), 5.77(s, 2H), 6.80(d, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.45(m, 2H), 7.56(m, 4H), 7.99(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 8.66(dd, 1H). MS APCI+ m/z 450 [MH] <sup>+</sup>	21%
21		N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.40(s, 3H), 3.97(s, 3H), 5.77(s, 2H), 6.75(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.50(d, 1H), 7.54-7.67(m, 4H), 7.95(d, 1H), 8.41(s, 1H), 9.58(s, 1H). MS APCI+ m/z 450 [MH] <sup>+</sup>	15%

22		CH	$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta: 2.34(\text{s}, 3\text{H}), 3.97(\text{s}, 3\text{H}), 5.77(\text{s}, 2\text{H}), 6.78(\text{d}, 1\text{H}), 6.95(\text{m}, 2\text{H}), 7.30(\text{dd}, 1\text{H}), 7.35(\text{dd}, 1\text{H}), 7.42(\text{dd}, 1\text{H}), 7.57(\text{s}, 2\text{H}), 8.00(\text{m}, 2\text{H}), 8.60(\text{d}, 1\text{H})$ MS APCI+ $m/z$ 443 $[\text{MH}]^+$	43%
----	---	----	---	-----

**實例 23**

4-{5-[5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-基}-3-甲基苄腈



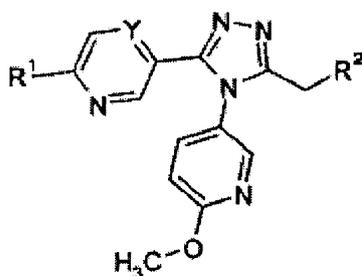
將製備 49 之氯化物 (170 mg, 0.87 mmol)、製備 3 之鈀複合物 (5 mg, 觸媒)、碳酸鈉 (847 mg, 2.61 mmol) 及製備 29 之產物 (317 mg, 1.31 mmol) 懸浮於 1,4-二噁烷 (5 mL) 中且於 110°C 加熱反應混合物 2 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，且藉由 Celite<sup>®</sup> 過濾。分離濾出液層且以乙酸乙酯 (x2) 重萃取水溶液。隨後以鹽水洗滌經組合之有機溶液，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮。藉由管柱層析法於矽膠上以 100:0:0 至 97.5:2.5:0.25 之二氯甲烷:甲醇:0.88 氨水洗提來純化以得 45% 產率、160 mg 作為白色泡沫狀物之標題化合物。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{ MHz}) \delta: 2.38(\text{s}, 3\text{ H}), 3.38(\text{s}, 3\text{ H}),$

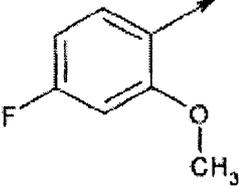
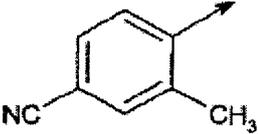
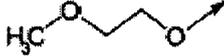
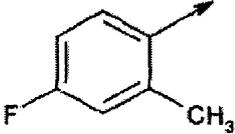
4.00 (s, 3 H), 4.51 (s, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.55-7.60 (m, 3 H), 8.03 (dd, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.70 (dd, 1 H). MS APCI+ m/z 413 [MH]<sup>+</sup>

### 實例 24 至 28

藉由實例 23 之方法使用適當三唑化合物(製備 31 及 50-51) 及硼酸製備下文所示之通式之以下化合物。

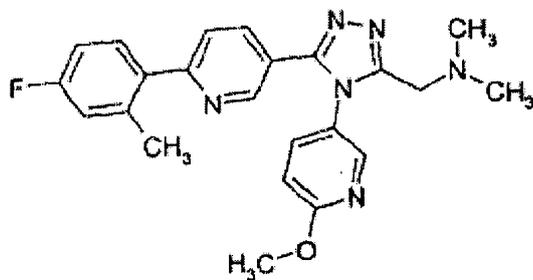


序號	R <sup>1</sup>	Y	R <sup>2</sup>	產率
24		CH	H	37%
資料		<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.38(s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.00(s, 3H), 6.92(d, 1H), 7.45(m, 3H), 7.55(s, 1H), 7.58(s, 1H), 8.02(dd, 1H), 8.12(d, 1H), 8.66(d, 1H). 微量分析: C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O 需要; C 69.10, H 4.74, N 21.98 實驗值 C 68.74, H 4.75, N 21.83. MS APCI+ m/z 383 [MH] <sup>+</sup>		
25		CH	H	83%
資料		<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.39(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.88-6.94(m, 2H), 7.05(m, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.58(s, 1H), 7.97(m, 2H), 8.11(d, 1H), 8.57(d, 1H). MS APCI+ m/z 392 [MH] <sup>+</sup>		

26		N	OCH3	35%
	資料	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 3.35(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.49(s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.80(m, 1H), 6.85(d, 1H), 7.59(dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.12(d, 1H), 8.88(d, 1H), 9.44(d, 1H). MS APCI+ m/z423[MH] <sup>+</sup>		
27		CH		31%
	資料	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.38(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.50(m, 2H), 3.66(m, 2H), 3.99(s, 3H), 4.62(s, 2H), 6.88(d, 1H), 7.44(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.56(d, 2H), 7.66(dd, 1H), 8.02(dd, 1H), 8.15(d, 1H), 8.70(d, 1H)。微量分析: C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> 0.5H <sub>2</sub> O需要; C 64.50, H 5.41, N 18.05; 實驗值C 64.71, H 5.33, N 17.94. MS APCI+ m/z 457 [MH] <sup>+</sup>		
28		CH		90%
	資料	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ. 2.35(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.50(m, 2H), 3.66(m, 2H), 3.98(s, 3H), 4.62(s, 2H), 6.87(d, 1H), 6.93-7.00(m, 2H), 7.36(dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.97(dd, 1H), 8.15(d, 1H), 8.64(d, 1H). MS APCI+ m/z 450 [MH] <sup>+</sup>		

**實例 29**

[5-[6-(4-氟-2-甲基-苯基)-吡啶-3-基]-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基]-二甲基-胺

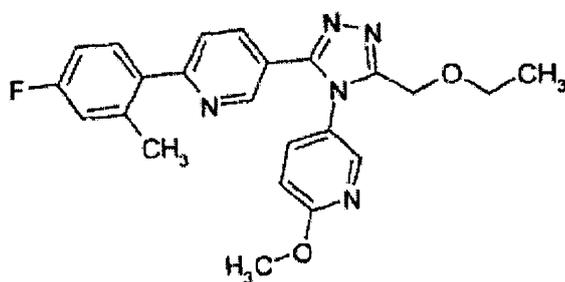


使用實例 1-4 之方法自製備 48 之產物及 4-氟-2-甲基苯基硼酸以 70% 產率製備作為白色泡沫狀物之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.25 (s, 6 H), 2.34 (s, 3 H), 3.47 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 6.86 (d, 1 H), 6.93-7.00 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.00 (dd, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H)。微量分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$  0.25  $\text{H}_2\text{O}$  需要; C 65.31, H 5.60, N 19.87 實驗值 C 65.19, H 5.63, N 19.58。MS APCI+  $m/z$  419  $[\text{MH}]^+$

### 實例 30

5-{3-(乙氧基甲基)-5-[6-(4-氟-2-甲基苯基)吡啶-3-基]-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲氧基吡啶



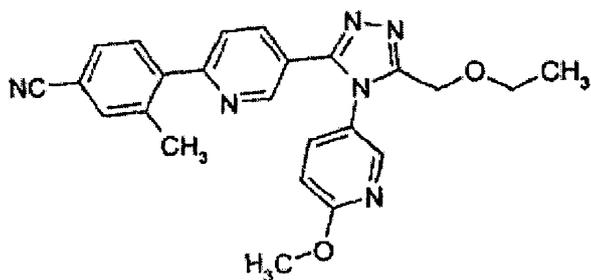
將製備 52 之氯化物 (230 mg, 0.67 mmol)、製備 3 之鈀複合物 (10 mg, 觸媒)、碳酸鈾 (648 mg, 2.01 mmol) 及 4-氟-2-甲基苯基硼酸 (143 mg, 0.94 mmol) 懸浮於 1,4-二噁烷 (4 mL) 中且於  $110^\circ\text{C}$  加熱反應混合物 2 小時。加入進一步之量之製備 3 之產物 (5 mg) 且繼續加熱 3.5 小時。隨後將混合物分隔於

乙酸乙酯及水之間，且分離有機層，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮。藉由HPLC使用Phenomenex Luna C18系統以95:5至5:95之水/乙腈/三氟乙酸(5:95:0.1):乙腈洗提來純化殘餘物以得16%產率、44 mg作為白色粉末之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1.16 (t, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 3.54 (q, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.55 (s, 2 H), 6.88 (d, 1 H), 6.93-7.00 (m, 2 H), 7.34-7.42 (m, 2 H), 7.56 (dd, 1 H), 8.00 (dd, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H)。微量分析： $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  需要；C 64.48, H 5.41, N 16.35 實驗值 C 64.46, H 5.27, N 16.40。MS APCI+ m/z 420  $[\text{MH}]^+$

### 實例 31

4-{5-[5-(乙氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-基}-3-甲基苄腈



使用實例 30 之方法自製備 52 之產物及製備 29 之產物以 15% 產率製備作為米色固體之標題化合物。

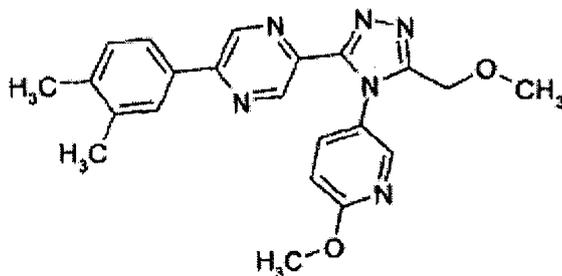
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1.16 (t, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.52 (q, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 4.55 (s, 2 H), 6.89 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.58 (m, 3 H), 8.02 (dd, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H)。微量分析： $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  需要；

C 66.19, H 5.32, N 19.30 實驗值 C 66.57, H 5.17, N 19.53。

MS ES+ m/z 427 [MH]<sup>+</sup>

### 實例 32

2-(3,4-二甲基-苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪

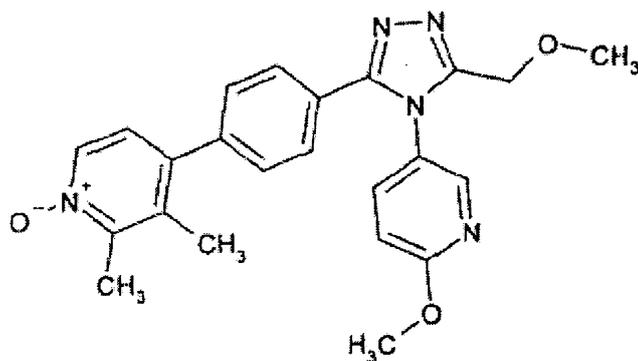


使用實例 30 之方法自製備 31 之產物及 3,4-二甲基苯硼酸製備標題化合物。藉由管柱層析法於矽膠上以 96:4:0.4 之二氯甲烷:甲醇:0.88 氨水繼而以 100% 之乙酸乙酯洗提來純化粗化合物以得 68% 產率之作為米色固體之所需化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 2.31 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 9.42 (d, 1 H)。MS APCI+ m/z 403 [MH]<sup>+</sup>

### 實例 33

4-{4-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯基}-2,3-二甲基-吡啶 1-氧化物

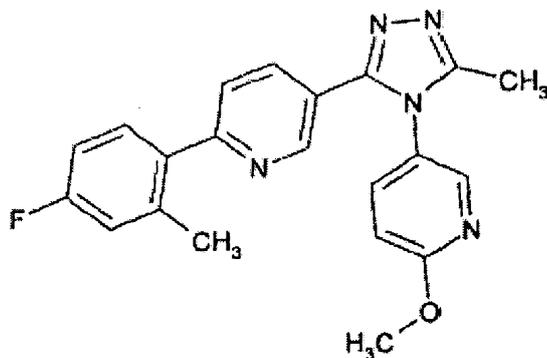


於回流下加熱二甲苯(4 mL)中之製備 57 之產物(230 mg, 0.74 mmol)、5-胺基-2-甲氧基吡啶(100 mg, 0.81 mmol)及對甲苯磺酸(30 mg, 觸媒)之混合物 18 小時。隨後以 1M 氫氯酸酸化該混合物且以乙酸乙酯洗滌且丟棄有機層。以 1M 氫氧化鈉溶液鹼化水溶液且以乙酸乙酯(x2)萃取。以鹽水洗滌經組合之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮以得棕色油狀物。藉由管柱層析法於矽膠上以 100:0:0 至 98:2:0.1 之二氯甲烷:甲醇:0.88 氨水洗提來純化該油狀物以得 24% 產率、74 mg 之米色泡沫狀物之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.16 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 6.81 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.49 (m, 3 H), 8.08 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H)。MS APCI+  $m/z$  418  $[\text{MH}]^+$

#### 實例 34

2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶



使用實例33之方法自製備72之產物及5-胺基-2-甲氧基吡啶以70%產率製備作為棕色固體之標題化合物。

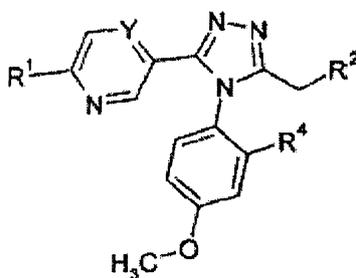
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.34 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 6.87-7.01 (m, 3 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.97 (dd, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H)。

MS APCI+  $m/z$  376  $[\text{MH}]^+$

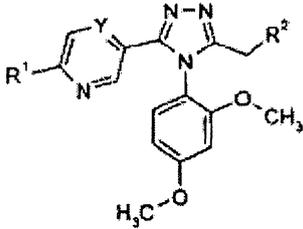
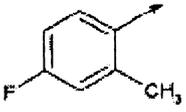
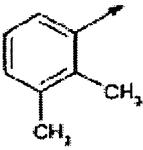
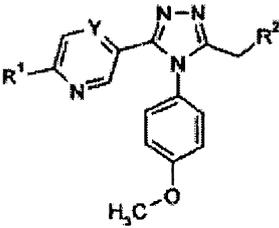
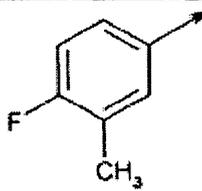
### 實例35至45

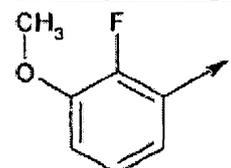
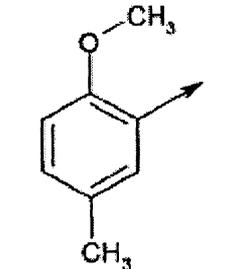
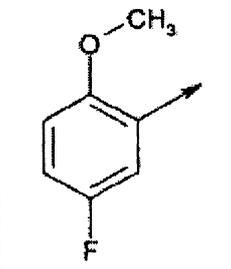
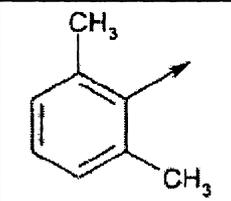
藉由實例34之方法使用適當噁二唑(製備73-81)及胺基吡啶製備下文所示之通式之以下化合物。

藉由tlc分析監測該反應之進行且於回流下加熱該等混合物直至已消耗所有起始材料。



序號	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	資料	產率
35		OCH <sub>3</sub>	CH	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.07(s, 3H), 2.34(s, 3H), 3.32(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.38(d, 1H), 4.49(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.95(m, 2H), 7.35(dd, 1H), 7.39(d, 1H), 7.50(d, 1H), 8.02(d, 1H), 8.65(d, 1H). MS APCI+ m/z 420 [MH] <sup>+</sup>	25%
36		OCH <sub>3</sub>	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.12(s, 3H), 2.38(s, 3H), 3.32(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.39(d, 1H), 4.49(d, 1H), 6.66(d, 1H), 6.99(m, 2H), 7.37(d, 1H), 7.39(d, 1H), 8.39(d, 1H), 9.52(d, 1H). MS APCI+ m/z 421 [MH] <sup>+</sup>	33%
37		H	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.17(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.44(s, 3H), 4.00(s, 3H), 6.64(d, 1H), 7.01(m, 2H), 7.37(m, 2H), 8.37(s, 1H), 9.43(s, 1H). MS APCI+ m/z 390 [MH] <sup>+</sup>	50%
38		H	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.15(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.33(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.68(d, 1H), 7.18(m, 2H), 7.24(m, 1H), 7.33(d, 1H), 8.35(d, 1H), 9.50(d, 1H). MS APCI+ m/z 387 [MH] <sup>+</sup>	36%

					
序號	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	資料	產率
39		H	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.33(s, 3H), 2.38(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.98(s, 3H), 6.41(d, 1H), 6.99(m, 2H), 7.38(dd, 1H), 7.43(d, 1H), 8.38(d, 1H), 9.45(d, 1H). MS APCI+ m/z 407 [MH] <sup>+</sup>	69%
40		H	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.21(s, 3H), 2.33(m, 6H), 3.82(s, 3H), 3.98(s, 3H), 6.41(s, 1H), 7.21(m, 3H), 7.44(d, 1H), 8.37(d, 1H), 9.44(d, 1H). MS APCI+ m/z 403 [MH] <sup>+</sup>	49%
					
序號	R <sup>1</sup>		Y	資料	產率
41		OCH <sub>3</sub>	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.34(d, 3H), 3.35(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.50(s, 2H), 6.85(d, 1H), 7.10(dd, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.79(m, 1H), 7.87(dd, 1H), 8.11(d, 1H), 8.69(d, 1H), 9.44(d, 1H). MS APCI+ m/z 407 [MH] <sup>+</sup>	33%

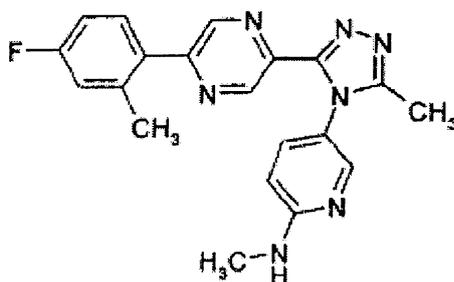
42		OCH <sub>3</sub>	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 3.36(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.51(s, 2H), 6.86(d, 1H), 7.06(dd, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.57(m, 2H), 8.11(d, 1H), 8.79(d, 1H), 9.51(d, 1H). MSAPCI+ m/z 423 [MH] <sup>+</sup>	40%
43		OCH <sub>3</sub>	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.34(s, 3H), 3.35(s, 3H), 3.83(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.50(s, 2H), 6.85(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.19-7.26(m, 1H), 7.59(dd, 1H), 7.68(s, 1H), 8.12(d, 1H), 8.91(s, 1H), 9.44(d, 1H). MS APCI+ m/z 419 [MH] <sup>+</sup>	31%
44		OCH <sub>3</sub>	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 3.35(s, 3H), 3.85(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.50(s, 2H), 6.85(d, 1H), 6.93(d, 1H), 7.10(m, 1H), 7.59(dd, 1H), 7.69(s, 1H), 8.12(d, 1H), 8.96(s, 1H), 9.47(d, 1H). MS APCI+ m/z 423 [MH] <sup>+</sup>	39%
45		OCH <sub>3</sub>	N	<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.33(s, 3H), 2.34(s, 3H), 3.35(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.50(s, 2H), 6.85(d, 1H), 7.17(dd, 2H), 7.24(m, 1H), 7.60(dd, 1H), 8.13(d, 1H), 8.43(d, 1H), 9.48(d, 1H). MS APCI+ m/z 403 [MH] <sup>+</sup>	41%

**實例 42：**藉由管柱層析法於矽膠上以 98:2 之乙酸乙酯:甲醇洗提重來純化粗產物。

**實例 35、37、38、41、43、44 及 45：**藉由以乙醚研磨來純化粗產物。

**實例 46**

5-{3-[5-(4-氟-2-甲基-苯基)-吡嗪-2-基]-5-甲基-[1,2,4]三唑-4-基}-吡啶-2-基)-甲基-胺

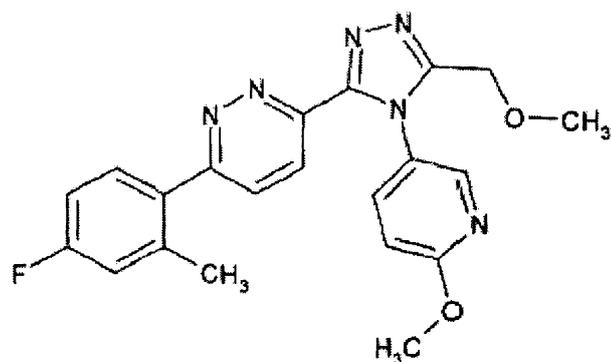


於回流下加熱二甲苯(10 mL)中之製備 74 之產物(437 mg, 1.62 mmol)及製備 83 之產物(434 mg, 3.52 mmol)及對甲苯磺酸之混合物 100 小時。隨後藉由 Celite<sup>®</sup> 過濾該混合物, 藉由二氯乙烷洗滌且於真空中濃縮濾液。藉由管柱層析法於矽膠上以 98:2:0.2 之二氯甲烷:甲醇:0.88 氨水、繼而以 98:2 之乙酸乙酯:甲醇洗提來純化, 得 9% 產率、57 mg 作為米色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 2.38(m, 6 H), 2.98 (d, 3 H), 4.89 (m, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 6.94-7.02 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.97 (d, 1 H) 8.43 (s, 1 H), 9.41 (d, 1 H)。MS APCI+ m/z 376 [MH]<sup>+</sup>

#### 實例 47

3-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-噁嗪

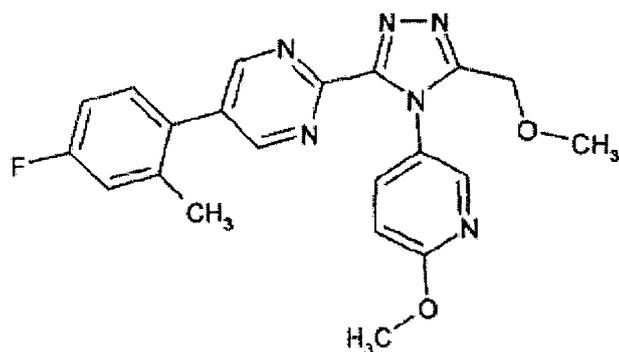


將製備 62 之產物 (40 mg, 0.13 mmol)、5-胺基-2-甲氧基吡啶 (16 mg, 0.13 mmol) 及對甲苯磺酸單水合物 (5 mg, 觸媒) 溶解於二甲苯 (2 mL) 中且於回流下加熱反應混合物 3 小時。隨後將反應混合物分隔於二氯甲烷與碳酸氫鈉溶液之間且以鹽水洗滌有機溶液，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮。藉由 HPLC 使用 Phenomenex Luna C18 系統以 95:5 至 5:95 之水/乙腈/三氟乙酸 (5:95:0.1): 乙腈洗提來純化殘餘物以得 8% 產率、4 mg 之作為黃色油狀物之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.33 (s, 3H), 3.36 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.52 (s, 2 H), 6.83 (d, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 7.39 (d, 1 H), 7.70 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H), 8.46 (d, 1 H)。

#### 實例 48

5-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-嘧啶

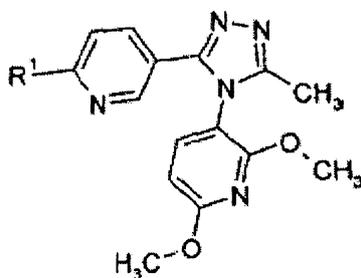


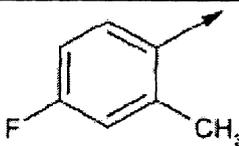
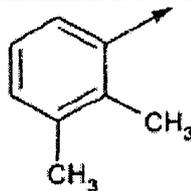
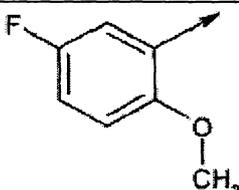
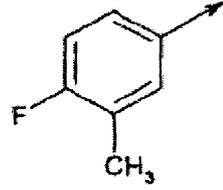
將製備 69 之產物 (80 mg, 0.27 mmol)、5-胺基-2-甲氧基吡啶 (50 mg, 0.39 mmol) 及對甲苯磺酸單水合物 (10 mg, 觸媒) 溶解於二甲苯 (3 mL) 中且於回流下加熱反應混合物 18 小時。加入額外之對甲苯磺酸單水合物 (10 mg, 觸媒) 且繼續加熱進一步之 18 小時。隨後於減壓下蒸發反應混合物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯，以 1 M 氫氯酸、碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且於真空中濃縮。藉由管柱層析法使用矽膠以 97:3 之二氯甲烷: 甲醇洗提來純化殘餘物，得 46% 產率、49.3 mg 之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.23 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.51 (s, 2 H), 6.82 (d, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 7.17 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.67 (s, 2 H). MS APCI+  $m/z$  407  $[\text{MH}]^+$

#### 實例 49 至 52

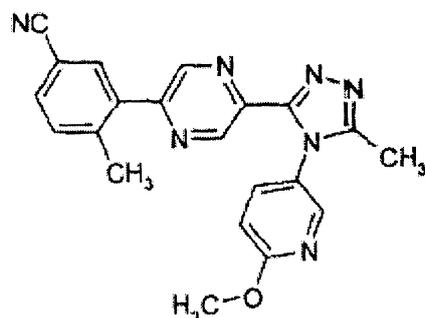
藉由實例 48 之方法使用製備 71 之產物及適當硼酸製備下文所示之通式之以下化合物。



序號	R <sup>1</sup>	資料	產率
49		<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.20(s, 3H), 2.30(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.38(d, 1H), 6.88-6.98(m, 2H), 7.10(dd, 1H), 7.42(d, 1H), 7.65(dd, 1H), 8.19(d, 1H), 8.21 (d, 1H). MS APCI+ m/z 406 [MH] <sup>+</sup>	50%
50		<sup>1</sup> HNMR(CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ: 2.09(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.39(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.39(d, 1H), 6.98(d, 1H), 7.09-7.02(m, 2H), 7.46(d, 1H), 7.68(d, 1H), 8.19(d, 1H), 8.24(d, 1H). MS APCI+ m/z 402 [MH] <sup>+</sup>	50%
51		MS APCI+ m/z 422 [MH] <sup>+</sup>	69%
52		MS APCI+ m/z 406 [MH] <sup>+</sup>	46%

**實例 53**

3-{5-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]  
吡嗪-2-基}-4-甲基-苄腈



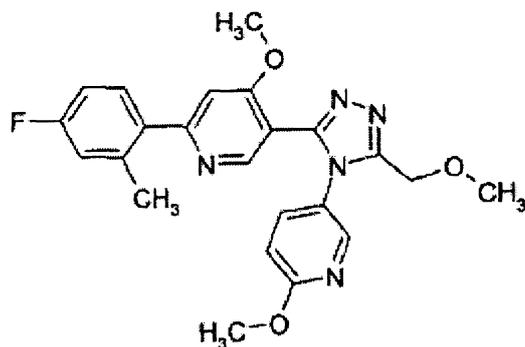
於回流下加熱 1,4-二噁烷 (50 mL) 中之 3-氯-4-甲基苄腈 (1 g, 6.6 mmol)、雙(戊醯)二硼 (1.8 g, 7.0 mmol)、碳酸銨 (6.4 g, 19.8 mmol) 及製備 3 之產物 (5 mg, 觸媒) 之混合物 4 小時。隨後冷卻該反應混合物至室溫，藉由 Celite® 過濾且於真空中濃縮。

隨後將一部分殘餘物 (145 mg, 0.6 mmol)、製備 30 之產物 (90 mg, 0.3 mmol)、碳酸銨 (293 mg, 0.9 mmol) 及製備 3 之產物 (2 mg, 觸媒) 溶解於 1,4-二噁烷中且於回流下加熱混合物 18 小時。隨後冷卻該混合物至室溫，藉由 Celite® 過濾且於真空中濃縮。藉由管柱層析法於矽膠上以 100:0 至 97:3 之二氯甲烷:甲醇洗提來純化殘餘物，得 3% 產率、3 mg 之作為白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.41 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 6.90 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 9.55 (d, 1 H)。S APCI+  $m/z$  383  $[\text{MH}]^+$

#### 實例 54

2-(4-氯-2-甲基-苯基)-4-甲氧基-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶

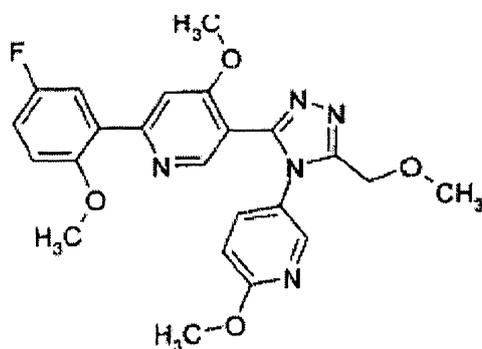


於回流下加熱二噁烷(4 mL)中之製備90之產物(60 mg, 0.17 mmol)及製備3之產物(10 mg, 觸媒)、4-氟-2-甲基苯硼酸(33 mg, 0.21 mmol)及碳酸銨(110 mg, 0.34 mmol)之混合物16小時。隨後將觸媒量之4-氟-2-甲基苯硼酸及製備3之產物添加至反應混合物中且持續加熱進一步之3小時。以二氯甲烷稀釋該混合物且直接藉由管柱層析法於矽膠上以100:0至96:4之二氯甲烷:甲醇洗提來純化以得54%產率、39 mg之作為白色泡沫狀物之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 2.34 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.51 (s, 2 H), 6.77 (m, 2 H), 6.96 (m, 2 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H)。S APCI+  $m/z$  436  $[\text{MH}]^+$

### 實例 55

2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-4-甲氧基-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶



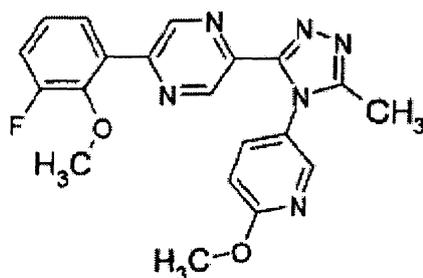
使用實例54之方法自製備90之產物及5-氟-2-甲氧基苯甲酸以53%產率製備作為黃色泡沫狀物之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 3.39 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.51 (s, 2 H), 6.76 (d, 1 H),

6.93(dd, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.49 (dd, 1 H),  
7.63 (dd, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 8.70 (s, 1 H)。S APCI+ m/z 452  
[MH]<sup>+</sup>

### 實例 56

2-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-5-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基  
-4-H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪

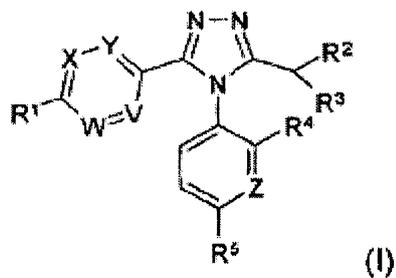


藉由實例 14 之方法使用製備 30 之氯化物 (108 mg, 0.32 mmol) 及 2-甲氧基-3-氟-苯硼酸 (72 mg, 0.48 mmol) 製備標題產物。製得 107 mg、79% 產率之作為白色固體之標題產物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 3.35 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.5 (s, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 9.50 (s, 1 H)。量分析：C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 0.2 H<sub>2</sub>O 需要；C 59.21, H 4.59, N 19.73；實驗值 C 59.27, H 4.69, N 19.33。S APCI+ m/z 423 [MH]<sup>+</sup>。

## 五、中文發明摘要：

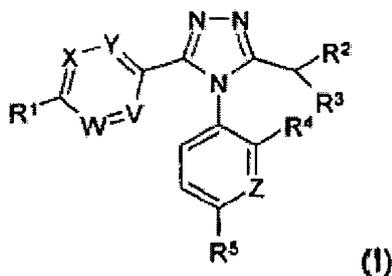
本發明係關於一類具有作為催產素拮抗劑活性之式(I)之經取代 1,2,4-三唑、其用途、其製備之方法及含該等抑制劑之組合物。此等抑制劑在多種治療領域(包括性功能障礙，尤其為早洩(P.E.))具有效用。



## 六、英文發明摘要：

## 十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物、其互變異構體或該化合物或互變異構體之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或多形體；



其中

V、W、X及Y，其可係相同或不同，代表C-R<sup>6</sup>或N；

Z係C-H或N；

R<sup>1</sup>係選自：

- (i) 經二個或二個以上取代基取代之苯基環，該等取代基可係相同或不同，每一取代基獨立選自鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氰基、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup>及N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>；及
- (ii) 含1-3個選自N、O及S之雜原子之五至七員芳族雜環及其N-氧化物；該環視情況經二個或二個以上取代基取代，該等取代基可係相同或不同，選自鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氰基、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup>及N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>；

R<sup>2</sup>係選自：

- (i) H、OH、OR<sup>9</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup>及N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>；
- (ii) 含1-3個雜原子之5-7員N-連接雜環，該等雜原子係選自N、O及S；該環視情況經一或多個基團取代，該等

基團選自  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基及  $C(O)NR^7R^8$ ；及  
(iii) 視情況經一 N-連接之 5-7 員雜環取代之  $(C_1-C_6)$  烷基，

該雜環含 1-3 個選自 N、O 及 S 之雜原子；

$R^3$  係選自 H 及  $(C_1-C_6)$  烷基；

$R^4$  係選自 H、 $(C_1-C_6)$  烷基及  $OR^9$ ；

$R^5$  係選自 鹵基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $NR^7R^8$ 、  
 $NR^7C(O)R^{10}$  及  $N[C(O)R^{10}]_2$ ；

$R^6$  係選自 H、鹵基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、氰基、  
 $NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^{10}$ 、 $N[C(O)R^{10}]_2$  及  $C(O)NR^7R^8$ ；

$R^7$  及  $R^8$ ，其可係相同或不同，係選自 H 及  $(C_1-C_6)$  烷基；

$R^9$  係  $(C_1-C_6)$  烷基，其可視情況經一或多個基團取代，每一基團係獨立選自  $(C_1-C_6)$  烷氧基及一含 1-3 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 N-連接之 5-7 員雜環；且

$R^{10}$  係選自  $(C_1-C_6)$  烷基及  $(C_1-C_6)$  烷氧基；

其限制條件為式 (I) 之化合物並非為：

3-乙基-5-(4-咪唑-1-基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-[1,2,4]三唑，

3-(3',5'-二氟聯苯-4-基)-4-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑，

3-(3',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)-4-(2-氟苯基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑，或

3-(3',5'-雙-三氟甲基聯苯-4-基)-5-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)-4H-[1,2,4]三唑。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 X 係 CH。

3. 如請求項1或請求項2之化合物，其中V、W及Y各自獨立地為CH、C-OCH<sub>3</sub>或N。
4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中W及Y各自獨立地為CH或N且X及V各自為CH。
5. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中Z係N。
6. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中Z係CH。
7. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中R<sup>1</sup>係選自：
  - (i) 經二個取代基取代之苯基環，該等取代基可係相同或不同，各自獨立地選自鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氰基、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup>及N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>；及
  - (ii) 吡啶基環或其N-氧化物，各自經兩個取代基取代，該等取代基可係相同或不同，各自獨立地選自鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、氰基、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup>及N[C(O)R<sup>10</sup>]<sub>2</sub>。
8. 如請求項7之化合物，其中R<sup>1</sup>係經二個取代基取代之苯基環，該等取代基可係相同或不同，各自獨立地選自氰基、氟基、甲基、甲氧基及氫基。
9. 如請求項7之化合物，其中R<sup>1</sup>係經二個甲基取代之吡啶-N-氧化物。
10. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中R<sup>2</sup>係選自：
  - (i) H、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基、及N((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基)<sub>2</sub>；及
  - (ii) 含1-3個氮原子之5員N-連接雜環，該環視情況經

C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>取代。

11. 如請求項10之化合物，其中R<sup>2</sup>係選自H、甲氧基、乙氧基、2-甲氧基乙氧基、二甲基胺基、1,2,3-三唑-2-基及吡咯啉基，後者視情況經CONH<sub>2</sub>取代。
12. 如請求項11之化合物，其中R<sup>2</sup>係選自H及甲氧基。
13. 如請求項1至12中任一項之化合物，其中R<sup>3</sup>係H。
14. 如請求項1至13中任一項之化合物，其中R<sup>4</sup>係H、甲基或甲氧基。
15. 如請求項14之化合物，其中R<sup>4</sup>係H。
16. 如請求項1至15中任一項之化合物，其中R<sup>5</sup>係甲氧基或NHCH<sub>3</sub>。
17. 如請求項16之化合物，其中R<sup>5</sup>係甲氧基。
18. 如請求項1之化合物，其係選自：
  - 2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；
  - 2-(2,3-二甲基苯基)-5-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；
  - 5-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；
  - 5-(2,3-二甲基苯基)-2-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；
  - 1-[5-[5-(2,3-二甲基苯基)-吡啶-2-基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基]-吡咯啉-(2S)-2-羧酸醯胺；
  - 5-(2,3-二甲基苯基)-2-(5-吡咯啉-1-基甲基-4-(6-甲氧基吡

啉-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；

2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2,3-二甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2,3-二甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(4-氟基-2-甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(4-氟基-2-甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

5-(4-氟基-2-甲基苯基)-2-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶；

2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶；

2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2-氟-5-甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2,5-二氟苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基

- 4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；
- 2-(3,5-二甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；
- 2-(2,5-二甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；
- 2-(2,5-二氯苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；
- 2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；
- 2-(3,5-二氟-苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；
- 2-(2,3-二甲基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；
- 2-(5-氯-2-甲氧基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；
- 2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；
- 2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；
- 2-(5-氟-2-甲基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；
- 2-甲氧基-5-{3-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-5-[6-(2-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-3-基]-4H-1,2,4-三唑-4-基}吡啶；
- 2-(2-氟-3-甲氧基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲

基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；

2-(3,5-二氟苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；

2-(2,5-二甲氧基苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；

2-(3-氯-4-氟苯基)-5-[5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶；及

2-(3-氯-2-甲氧基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(3-氯-2-甲氧基-苯基)-5-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-4-H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

及其互變異構體及該化合物或互變異構體之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物及多形體。

19. 如請求項18之化合物，其係選自：

2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；

2-(2,3-二甲基苯基)-5-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；

5-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；

5-(2,3-二甲基苯基)-2-(5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；

1-[5-[5-(2,3-二甲基苯基)-吡啶-2-基]-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基]-吡咯啉-(2S)-2-羧酸醯胺；

5-(2,3-二甲基苯基)-2-(5-吡咯啉-1-基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶；

2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2,3-二甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(2,3-二甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(4-氟基-2-甲基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(4-氟基-2-甲基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

5-(4-氟基-2-甲基苯基)-2-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶；

2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶；及

2-(3-氟-2-甲氧基苯基)-5-[5-甲氧基甲基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

2-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-5-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-4-H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡嗪；

及其互變異構體及該化合物或互變異構體之醫藥上可接

受之鹽、溶劑合物及多形體。

20. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至19中任一項之式(I)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或多形體，及一醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。
21. 如請求項1至19中任一項之式(I)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或多形體，其用作一藥物。
22. 一種治療哺乳動物中的其中已知或可顯示對催產素之抑制可產生有益效果之病症或疾病之方法，該方法包含無限制條件地向該哺乳動物投給一治療有效量之如請求項1至19中任一項之式(I)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或多形體。
23. 一種如請求項1至19中任一項之式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或多形體無限制條件地在用於治療其中已知或可顯示對催產素之抑制可產生有益效果之病症或疾病之藥物的製備中之用途。
24. 如請求項22之方法或如請求項23之用途，其中該病症或疾病係選自性功能障礙、男性性功能障礙、女性性功能障礙、性慾減低病症、性喚起病症、高潮病症、性交疼痛病症、早洩、早期分娩、分娩併發症、食慾及攝食失調、前列腺良性增生、早產、痛經、充血性心力衰竭、動脈性高血壓、肝硬化、腎高血壓、眼部高血壓、強迫症及神經性精神病症。
25. 如請求項24之方法或用途，其中該病症或疾病係選自性喚起病症、高潮病症、性交疼痛病症及早洩。

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：

