



# 發明專利說明書

2006.01

(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：93129636

※ 申請日期：93.9.30.

※IPC 分類：C07D 487/04,

A61K 31/519,

A61P 25/00

## 一、發明名稱：(中文/英文)

吡唑并及咪唑并嘧啶衍生物

PYRAZOLO AND IMIDAZO-PYRIMIDINE DERIVATIVES

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔伯

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 吉爾珍 偉曲曼

WICHMANN, JUERGEN

2. 湯瑪士 強安納士 伍特林

WOLTERING, THOMAS JOHANNES

國 籍：(中文/英文)

1.2. 均德國 GERMANY

**四、聲明事項：**

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2003年10月03日；03078075.3

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

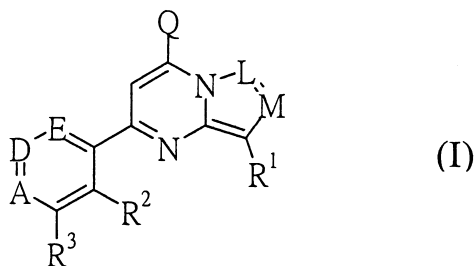
## 九、發明說明：

## 【發明所屬之技術領域】

本發明有關新穎之吡啶并-及咪啶并-嘧啶衍生物、其製備方法、含該衍生物之醫藥組合物及其用以預防及治療疾病之用途。

## 【發明內容】

更尤其是本發明有關式I之化合物：



其中

A 為  $=C(R^4)-$ ，

D 為  $=C(R^5)-$ ，

E 為  $=C(R^6)-$ ，

或 A、D 及 E 之一 為  $=N-$ ，

L 為  $=N-$  或  $=C(H)-$ ，

當 L 為  $=N-$ ，M 為  $=C(R^7)-$ ，或當 L 為  $=C(H)-$  時，M 為  $=N-$ ，

Q 為  $CF_3$  或  $CHF_2$ ，

$R^1$  為  $-CN$ 、未取代之吡啶基、經  $(C_1-C_4)$ -烷基或經  $(C_1-C_4)$  烷

醇基取代之吡啶基或為對應之吡啶-N-氧化物，

$R^2$  為 氫、鹵素、 $(C_1-C_4)$ -烷基或  $(C_3-C_6)$ -環烷基，

$R^3$  為 氫、鹵素、 $(C_1-C_4)$ -烷基或  $(C_3-C_6)$ -環烷基，

$R^4$  為 氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -

烷基、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

R<sup>5</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

R<sup>6</sup>為氫或鹵素，及

R<sup>7</sup>為氫、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經CN取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經CN取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

但條件為當A為=C(R<sup>4</sup>)-、D為=C(H)-、E為=C(H)-、L為=N-、R<sup>1</sup>為-CN、R<sup>2</sup>為氫、R<sup>3</sup>為氫，且(a)M為=C(H)-時，R<sup>4</sup>不為氫、氟或甲氧基；或(b)M為=C(CH<sub>3</sub>)-時，R<sup>4</sup>不為氫，及其醫藥可接受性加成鹽。

烷基實例包含含1至4個碳原子之直鏈及分支飽和碳鏈，如甲基、乙基、及丙基與丁基之異構基，如異丙基及第三丁基。經取代烷基實例包含CF<sub>3</sub>及CH<sub>2</sub>CN。烷氧基實例為乙氧基，經取代乙氧基實例為OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。環烷基實例包含環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

吡啶基實例為吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基。經取代吡啶基實例為甲基吡啶基、二甲基吡啶基、羥基甲基吡啶基及甲基氧基吡啶基如2-甲基吡啶基、2,6-二甲基吡啶基、2-羥基甲基吡啶基及2-甲基-1-氧基吡啶基，如2-甲基吡啶-4-基、2,6-二甲基吡啶-4-基、2-羥基甲基吡啶-4-基及2-甲

基-1-氧基吡啶-4-基。

鹵素實例為氯及氟。

除非另有說明，否則本文定義之"烷醇"代表上述定義之含1至10個碳原子，較好1至6個碳原子且又更好1至4個碳原子之烷基經一、兩或三個，較好經一個羥基取代者。烷醇實例包含甲醇、乙醇、正丙-2-醇、正-丙-3-醇、異丙醇、異丁醇及在本申請案實例中所特定舉例者。

名詞"醫藥可接受性加成鹽"代表衍生自無機或有機酸或鹼之任何鹽類。實例包含鹽酸鹽、硫酸鹽、富馬酸鹽、甲烷磺酸鹽、磷酸鹽、丙二酸鹽及酒石酸鹽。此鹽可依據熟知本技藝者已知之共通及一般方法製備。

式I包含該式之化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，

D 為  $=C(R^5)-$ ，

E 為  $=C(R^6)-$ ，

或 A、D 及 E 之一 為  $=N-$ ，

L 為  $=N-$  或  $=C(H)-$ ，

當 L 為  $=N-$ ，M 為  $=C(R^7)-$ ，或當 L 為  $=C(H)-$  時，M 為  $=N-$ ，

Q 為  $CF_3$ ，

$R^1$  為  $-CN$ 、未取代之吡啶基、經  $(C_1-C_4)$ -烷基取代之吡啶基

或為對應之吡啶-N-氧化物，

$R^2$  為氫、鹵素、 $(C_1-C_4)$ -烷基或  $(C_3-C_6)$ -環烷基，

$R^3$  為氫、鹵素、 $(C_1-C_4)$ -烷基或  $(C_3-C_6)$ -環烷基，

$R^4$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -

烷基、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

R<sup>5</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

R<sup>6</sup>為氫或鹵素，及

R<sup>7</sup>為氫、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經CN取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經CN取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

但條件為當A為=C(R<sup>4</sup>)-、D為=C(H)-、E為=C(H)-、L為=N-、R<sup>1</sup>為-CN、R<sup>2</sup>為氫、R<sup>3</sup>為氫，且(a)M為=C(H)-時，R<sup>4</sup>不為氫、氯或甲氧基；或(b)M為=C(CH<sub>3</sub>)-時，R<sup>4</sup>不為氫，及其醫藥可接受性加成鹽。

一具體例中，本發明提供式I化合物，其中A為=C(R<sup>4</sup>)-，其中R<sup>4</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基。另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中A為=C(R<sup>4</sup>)-，其中R<sup>4</sup>為氫、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中A為=C(R<sup>4</sup>)-，其中R<sup>4</sup>為CF<sub>3</sub>。

一具體例中，本發明提供式I化合物，其中D為=C(R<sup>5</sup>)-，其中R<sup>5</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基。另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中D為=C(R<sup>5</sup>)-，其中R<sup>5</sup>為氫、Cl、F、CH<sub>3</sub>或CF<sub>3</sub>。另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中D為=C(R<sup>5</sup>)-，其中R<sup>5</sup>為氫、F或CH<sub>3</sub>。

一具體例中，本發明提供式I化合物，其中E為=C(R<sup>6</sup>)-，其中R<sup>6</sup>為氫或鹵素。另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中E為=C(R<sup>6</sup>)-，其中R<sup>6</sup>為氫。

一具體例中，本發明提供式I化合物，其中L為=N-。另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中L為=C(H)-。

一具體例中，本發明提供式I化合物，其中M為=C(R<sup>7</sup>)-，其中R<sup>7</sup>為氫、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經CN取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經CN取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基。另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中M為=C(R<sup>7</sup>)-，其中R<sup>7</sup>為氫。另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中M為=C(R<sup>7</sup>)-，其中R<sup>7</sup>為未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經CN取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。又另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中M為=C(R<sup>7</sup>)-，其中R<sup>7</sup>為CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CN。另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中M為=N-。

一具體例中，本發明提供式I化合物，其中R<sup>1</sup>為-CN。另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中R<sup>1</sup>為未取代之吡啶基、經(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基取代之吡啶基或為對應之吡啶-N-氧化物。又另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中R<sup>1</sup>為吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、甲基吡啶-4-基、二甲

基吡啶-4-基、羥基甲基吡啶-4-基或甲基氧基吡啶-4-基。又另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中 $R^1$ 為吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2,6-二甲基吡啶-4-基、2-羥基甲基吡啶-4-基或2-甲基-1-氧基吡啶-4-基。又另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中 $R^1$ 為吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基或2,6-二甲基吡啶-4-基。

一具體例中，本發明提供式I化合物，其中 $R^2$ 為氫。

一具體例中，本發明提供式I化合物，其中 $R^3$ 為氫。

一具體例中，本發明提供式I化合物，其中：

A 為 $=C(R^4)-$ ，其中 $R^4$ 為氫、鹵素、未取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之 $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、未取代之 $(C_3-C_6)$ -環烷基或經氟取代之 $(C_3-C_6)$ -環烷基；

D 為 $=C(R^5)-$ ，其中 $R^5$ 為氫、鹵素、未取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之 $(C_3-C_6)$ -環烷基或經氟取代之 $(C_3-C_6)$ -環烷基；

E 為 $=C(R^6)-$ ，其中 $R^6$ 為氫或鹵素；

L 為 $=N-$ 或 $=C(H)-$ ；

當L為 $=N-$ ，M為 $=C(R^7)-$ ，其中 $R^7$ 為氫、未取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基或經CN取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之 $(C_3-C_6)$ -環烷基或經CN取代之 $(C_3-C_6)$ -環烷基；或當L為 $=C(H)-$ ，M為 $=N-$ ；

$R^1$ 為 $-CN$ 、未取代之吡啶基、經 $(C_1-C_4)$ -烷基取代之吡啶基或為對應之吡啶-N-氧化物；

$R^2$ 為氫、鹵素、 $(C_1-C_4)$ -烷基或 $(C_3-C_6)$ -環烷基；

$R^3$  為氫、鹵素、 $(C_1-C_4)$ -烷基或 $(C_3-C_6)$ -環烷基；

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為氫、 $R^3$  為氫，且 (a)M 為  $=C(H)-$  時， $R^4$  不為氫、氣或甲氧基；或 (b)M 為  $=C(CH_3)-$  時， $R^4$  不為氫。

另一具體例中，本發明提供式 I 化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為氫、鹵素、未取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之 $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、未取代之 $(C_3-C_6)$ -環烷基或經氟取代之 $(C_3-C_6)$ -環烷基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為氫、鹵素、未取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之 $(C_3-C_6)$ -環烷基或經氟取代之 $(C_3-C_6)$ -環烷基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為氫或鹵素；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為氫、未取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基或經 CN 取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之 $(C_3-C_6)$ -環烷基或經 CN 取代之 $(C_3-C_6)$ -環烷基；

$R^1$  為  $-CN$ 、未取代之吡啶基、經 $(C_1-C_4)$ -烷基取代之吡啶基或為對應之吡啶-N-氧化物；

$R^2$  為氫、鹵素或 $(C_1-C_4)$ -烷基；

$R^3$  為氫、鹵素或 $(C_1-C_4)$ -烷基；

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為氫、 $R^3$  為氫，且 (a)M 為  $=C(H)-$  時， $R^4$  不為氫、氣或甲氧基；或 (b)M 為  $=C(CH_3)-$  時， $R^4$  不為氫。

又另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基、未取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基或經氟取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基或經氟取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為氫或鹵素；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為氫、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經 CN 取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基或經氟取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基；

$R^1$  為  $-CN$ ；

$R^2$  為氫、鹵素或  $(C_1-C_4)$ -烷基；

$R^3$  為氫、鹵素或  $(C_1-C_4)$ -烷基；

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為氫、 $R^3$  為氫，且 (a) M 為  $=C(H)-$  時， $R^4$  不為氫、氟或甲氧基；或 (b) M 為  $=C(CH_3)-$  時， $R^4$  不為氫。

又另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或

經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

E 為=C(R<sup>6</sup>)-，其中R<sup>6</sup>為氫或鹵素；

L 為=N-；

M 為=C(R<sup>7</sup>)-，其中R<sup>7</sup>為氫、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經CN取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

R<sup>1</sup>為-CN；及

R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>為氫，

但條件為當A為=C(R<sup>4</sup>)-、D為=C(H)-、E為=C(H)-、L為=N-、R<sup>1</sup>為-CN、R<sup>2</sup>為氫、R<sup>3</sup>為氫，且M為=C(H)-時，R<sup>4</sup>不為氫、氟或甲氧基。

又另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中：

A 為=C(R<sup>4</sup>)-，其中R<sup>4</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基；

D 為=C(R<sup>5</sup>)-，其中R<sup>5</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

E 為=C(R<sup>6</sup>)-，其中R<sup>6</sup>為氫或鹵素；

L 為=N-；

M 為=C(R<sup>7</sup>)-，其中R<sup>7</sup>為氫；

R<sup>1</sup>為-CN；及

R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>為氫，

但條件為當A為=C(R<sup>4</sup>)-、D為=C(H)-、E為=C(H)-、L為=N-、R<sup>1</sup>為-CN、R<sup>2</sup>為氫、R<sup>3</sup>為氫，且M為=C(H)-時，R<sup>4</sup>不為氫、氟或甲氧基。

又另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為氫或鹵素；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為氫；

$R^1$  為  $-CN$ ；及

$R^2$  及  $R^3$  為氫，

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為氫、 $R^3$  為氫，且 M 為  $=C(H)-$  時， $R^4$  不為氫、氟或甲氧基。

又另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為氫；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為氫；

$R^1$  為  $-CN$ ；及

$R^2$  及  $R^3$  為 氫，

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為 氫、 $R^3$  為 氫，且 M 為  $=C(H)-$  時， $R^4$  不為 氫、氯或甲氧基。

又另一具體例中，本發明提供式 I 化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為 氫、Cl、F、甲基或三氟甲基或 2-三氟乙氧基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為 氫、Cl、F、甲基或三氟甲基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為 氫；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為 氫；

$R^1$  為  $-CN$ ；及

$R^2$  及  $R^3$  為 氫，

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為 氫、 $R^3$  為 氫，且 M 為  $=C(H)-$  時， $R^4$  不為 氫、氯或甲氧基。

又另一具體例中，本發明提供式 I 化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為 氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為 氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為 氫或鹵素；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為未取代之  $(C_1-C_4)$  烷基或經 CN 取代之  $(C_1-C_4)$  烷基；

$R^1$  為  $-CN$ ；及

$R^2$  及  $R^3$  為 氫，

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為 氫、 $R^3$  為 氫，且 M 為  $=C(CH_3)-$  時， $R^4$  不為 氫。

又另一具體例中，本發明提供式 I 化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為 氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經 氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經 氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為 氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經 氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為 氫或 鹵素；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經 CN 取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

$R^1$  為未取代之吡啶基、經  $(C_1-C_4)$ -烷基取代之吡啶基或對應之吡啶-N-氧化物。

$R^2$  為 氫、鹵素或  $(C_1-C_4)$ -烷基；及

$R^3$  為 氫、鹵素或  $(C_1-C_4)$ -烷基。

又另一具體例中，本發明提供式 I 化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為 氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經 氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經

氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

D 為=C(R<sup>5</sup>)-，其中R<sup>5</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

E 為=C(R<sup>6</sup>)-，其中R<sup>6</sup>為氫或鹵素；

L 為=N-；

M 為=C(R<sup>7</sup>)-，其中R<sup>7</sup>為氫；

R<sup>1</sup>為未取代之吡啶基、經(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基取代之吡啶基或對應之吡啶-N-氧化物；

R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>為氫。

又另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中：

A 為=C(R<sup>4</sup>)-，其中R<sup>4</sup>為氫、鹵素、經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

D 為=C(R<sup>5</sup>)-，其中R<sup>5</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

E 為=C(R<sup>6</sup>)-，其中R<sup>6</sup>為氫或鹵素；

L 為=N-；

M 為=C(R<sup>7</sup>)-，其中R<sup>7</sup>為氫；

R<sup>1</sup>為未取代之吡啶-4-基或經(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基取代之吡啶-4-基；

R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>為氫。

又另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中：

A 為=C(R<sup>4</sup>)-，其中R<sup>4</sup>為經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

D 為=C(R<sup>5</sup>)-，其中R<sup>5</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

E 為=C(R<sup>6</sup>)-，其中R<sup>6</sup>為氫；

L 為 =N-；

M 為 =C(R<sup>7</sup>)-，其中 R<sup>7</sup> 為 氫；

R<sup>1</sup> 為 未取代之吡啶-4-基或經 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基取代之吡啶-4-基；

R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 為 氫。

又另一具體例中，本發明提供式 I 化合物，其中：

A 為 =C(R<sup>4</sup>)-，其中 R<sup>4</sup> 為 氫、鹵素、未取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經 氟取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或經 氟取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基；

D 為 =C(R<sup>5</sup>)-，其中 R<sup>5</sup> 為 氫、鹵素、未取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經 氟取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

E 為 =C(R<sup>6</sup>)-，其中 R<sup>6</sup> 為 氫或鹵素；

L 為 =C(H)-；

M 為 =N-；

R<sup>1</sup> 為 -CN、未取代之吡啶基、經 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基取代之吡啶基或對應之吡啶-N-氧化物；

R<sup>2</sup> 為 氫、鹵素或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；及

R<sup>3</sup> 為 氫、鹵素或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。

又另一具體例中，本發明提供式 I 化合物，其中：

A 為 =C(R<sup>4</sup>)-，其中 R<sup>4</sup> 為 氫、鹵素、未取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經 氟取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或經 氟取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基；

D 為 =C(R<sup>5</sup>)-，其中 R<sup>5</sup> 為 氫、鹵素、未取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經 氟取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

E 為 =C(R<sup>6</sup>)-，其中 R<sup>6</sup> 為 氫或鹵素；

L 為 =C(H)- ;

M 為 =N- ;

R<sup>1</sup> 為 -CN ;

R<sup>2</sup> 為 氫、鹵素或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基 ; 及

R<sup>3</sup> 為 氫、鹵素或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。

又另一具體例中，本發明提供式I化合物，其中：

A 為 =C(R<sup>4</sup>)-，其中 R<sup>4</sup> 為 氫或鹵素；

D 為 =C(R<sup>5</sup>)-，其中 R<sup>5</sup> 為 氫；

E 為 =C(R<sup>6</sup>)-，其中 R<sup>6</sup> 為 氫或鹵素；

L 為 =C(H)-；

M 為 =N-；

R<sup>1</sup> 為 -CN；

R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 為 氫。

一具體例中，本發明提供式I化合物，係選自：

2-苯基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈，

2-(3-氯-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈，

2-(4-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈，

5-(4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈，

5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈，

5-(3-氯-4-氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈，

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲

脞，

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞，

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲

脞，

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲脞，

5-(4-氯-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，

5-(4-氯-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并

[1,5-a]嘧啶，

5-(3-氯-4-氟-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]

嘧啶，

5-(3-氯-4-氟-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]

嘧啶，

5-(3,4-二氯-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]

嘧啶，

5-(3,4-二氯-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]

嘧啶，

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

-8-甲脞，

5-(4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并

[1,5-a]嘧啶，

5-(3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并

[1,5-a]嘧啶，

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并

- [1,5-a]嘧啶，
- 5-(4-氯-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑  
并[1,5-a]嘧啶，
- 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲  
基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，
- 5-(3-氯-4-氟-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-  
吡唑并[1,5-a]嘧啶，
- 5-(3,4-二氯-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-  
吡唑并[1,5-a]嘧啶，
- 5-(4-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲  
基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，
- 5-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲  
基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，
- 5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三  
氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，
- 5-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-  
三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，
- 5-(4-氯-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并  
[1,5-a]嘧啶，
- 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡  
唑并[1,5-a]嘧啶，
- 5-(3-氯-4-氟-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑  
并[1,5-a]嘧啶，
- 5-(3,4-二氯-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑

- 并 [1,5-a] 嘧啶，
- 5-(4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶，
- 5-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶，
- 5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶，
- 2-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并 [1,5-a] 嘧啶-8-甲腈，
- 5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶，
- 5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶，
- 5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶，
- 2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-8-甲腈，
- 2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并 [1,5-a] 嘧啶-8-甲腈，
- 2-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-8-甲腈，
- 2-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并 [1,5-a] 嘧啶-8-甲腈，
- 5-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡

唑并[1,5-a]嘧啶，

5-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，

5-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，

5-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，

5-(3-甲基-4-三氟乙氧基-苯基)-3-(2-羟基甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-(2-甲基-1-氧基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(4-氯-3-甲基-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(3-氯-4-氟-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(4-二氯-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(4-氯-3-甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(3-氯-4-氟-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]

嘧啶，

2-(4-二氯-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

8-吡啶-4-基-2-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(4-氯-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(3-氯-4-氟-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(4-二氯-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三

氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

8-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

{4-[5-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-2-基}-甲醇，

{4-[5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-2-基}-甲醇，

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

3-吡啶-4-基-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

3-(2-甲基-吡啶-4-基)-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

8-吡啶-4-基-2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

8-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲

基-苯基]-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

5-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

5-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

2-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

2-(4-溴-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

5-(4-溴-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

5-(4-溴-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

7-二氟甲基-3-吡啶-4-基-5-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

7-二氟甲基-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶，及

7-二氟甲基-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶。

另一具體例中，本發明提供式I化合物，係選自：

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞，

5-(4-氯-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶，

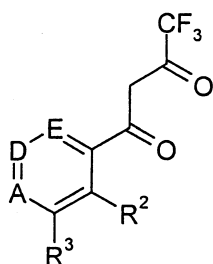
- 5-(3-氯-4-氟-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]咪啉，
- 5-(4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]咪啉，
- 5-(3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]咪啉，
- 5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]咪啉，
- 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]咪啉，
- 5-(3,4-二氯-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]咪啉，
- 5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]咪啉，
- 5-(4-氯-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]咪啉，
- 5-(3,4-二氯-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]咪啉，
- 5-(4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]咪啉，
- 5-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]咪啉，
- 5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]咪啉，

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶，及

5-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶。

本發明亦提供一種製備式I化合物之方法，包括使式II化合物：



(II)

其中

A 為=C(R<sup>4</sup>)-，其中R<sup>4</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基；

D 為=C(R<sup>5</sup>)-，其中R<sup>5</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基；

E 為=C(R<sup>6</sup>)-，其中R<sup>6</sup>為氫或鹵素；

或A、D及E之一為=N-，

R<sup>2</sup> 為氫、鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基；及

R<sup>3</sup> 為氫、鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

與式III化合物反應：



其中

L 為 =N- 或 =C(H)- ；

當 L 為 =N-，M 為 =C(R<sup>7</sup>)-，或當 L 為 =C(H)- 時，M 為 =N-，

R<sup>1</sup> 為 -CN、未取代之吡啶基、經 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或為對應之吡啶-N-氧化物，及

R<sup>7</sup> 為 氫、未取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經 CN 取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經 CN 取代之 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基。

式II及III之起始化合物為已知或可由對應已知化合物製備。

### 【實施方式】

該反應可在溶劑如乙酸存在下，在例如回流條件下進行。式I化合物之製備說明於下列實例。

**實例S1：1-苯基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮之製備(一般程序A)**

於三氟乙酸乙酯(1.1當量)之第三丁基-甲基-醚攪拌溶液中，滴加5.4 M 甲醇鈉之甲醇溶液，接著添加苯乙酮衍生物(1.1當量)之第三丁基-甲基-醚溶液。反應混合物在室溫攪拌20小時，倒入冰/水中，以2N HCl酸化並以二乙醚萃取(2次)。合併之有機層以食鹽水洗滌(2次)，脫水(MgSO<sub>4</sub>)並蒸

發。產物未經進一步純化即使用。

苯乙酮衍生物	獲得1-苯基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	編號
3-氯-苯乙酮	1-(3-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.1
4-甲基-苯乙酮	1-(4-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.2
2-氯-苯乙酮	1-(2-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.3
2,4-二氯-苯乙酮	1-(2,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.4
3-甲基-苯乙酮	1-(3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.5
3-三氟甲基-苯乙酮	1-(3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.6
4-三氟甲基-苯乙酮	1-(4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.7
3-氟-苯乙酮	1-(3-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.8
4-氟-苯乙酮	1-(4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.9
2,4-二氟-苯乙酮	1-(2,4-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.10
2-氟-苯乙酮	1-(2-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.11
3,4-二氟-苯乙酮	1-(3,4-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.12
4-氟-3-三氟甲基-苯乙酮	1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.13
3-氯-4-氟-苯乙酮	1-(3-氯-4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.14
4-氯-3-甲基-苯乙酮	1-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.15
3,4-二氯-苯乙酮	1-(3,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.16
4-氯-苯乙酮	1-(4-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.17
3-氟-4-三氟甲基-苯乙酮	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.18
3-甲基-4-三氟甲基-苯乙酮	1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.19
4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯乙酮	1-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.20
4-甲基-3-三氟甲基-苯乙酮	1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.21
4-乙氧基-3-三氟甲基-苯乙酮	1-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.22
苯乙酮	1-苯基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.23
4-甲氧基-苯乙酮	1-(4-甲氧基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.24
2-甲基-苯乙酮	1-(2-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.25
3-乙氧基-4-三氟甲基-苯乙酮	1-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.26

苯乙酮衍生物	獲得1-苯基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	編號
3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4-三氟甲基-苯乙酮	1-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.27
3,4-雙-三氟甲基-苯乙酮	1-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.28
4-溴-苯乙酮	1-(4-溴-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S1.29
4-甲氧基-苯乙酮	4,4-二氟-1-(4-甲氧基-苯基)-丁烷-1,3-二酮	S1.30

編號：獲得1-苯基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮之編號

### 實例 S2：1-吡啶基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮之製備(一般程序 A)

於三氟乙酸乙酯(1.1當量)之第三丁基-甲基-醚攪拌溶液中，滴加5.4 M 甲醇鈉之甲醇溶液，接著添加乙醯基吡啶衍生物(1.1當量)之第三丁基-甲基-醚溶液。反應混合物在室溫攪拌20小時，倒入冰/水中，以2N HCl酸化並以二乙醚萃取(2次)。合併之有機層以食鹽水洗滌(20毫升)，合併之水層以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液中中和並蒸發至乾。所得固體於溫熱二氯甲烷/

MeOH 9:1中攪拌3次並過濾。合併之有機層經脫水(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發。粗產物可藉結晶法經進一步純化。

乙醯基吡啶衍生物	獲得1-苯基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	編號
2-乙醯基吡啶	1-吡啶-2-基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S2.1
3-乙醯基吡啶	1-吡啶-3-基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S2.2
4-乙醯基吡啶	1-吡啶-4-基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮	S2.3

### 實例 S3：3-胺基-吡啶基-吡啶之製備

依循 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537-3541 所述之程序，自適當吡啶起始製備下列3-胺基-吡啶基-吡啶：

吡啶	獲得3-胺基-吡啶基-吡啶[CAS編號]	編號
3-氰基-吡啶	3-胺基-4-(3-吡啶基)-吡啶[40545-68-2]	S3.1
4-氰基-吡啶	3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶[216661-87-9]	S3.2
2-氰基-吡啶	3-胺基-4-(2-吡啶基)-吡啶[493038-87-2]	S3.3
4-氰基甲基-2,6-二甲基-吡啶[130138-46-4]	3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡啶	S3.4
4-氰基甲基-2-甲基-吡啶[130138-46-4]	3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶	S3.5

編號：獲得3-胺基-吡啶基-吡啶之化合物編號

#### 實例 S4：4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡啶-3-基胺之製備

- a) 於4-羥基甲基-2-甲基-吡啶[CAS編號105250-16-61] (3.37克，27.4毫莫耳)、氰化鉀(3.56克，54.7毫莫耳)及18-冠醚-6(0.72克，2.74毫莫耳)之乙腈(75毫升)攪拌混合物中，在15-20°C滴加三丁基磷(7.16克，30.1毫莫耳)之乙腈(25毫升)溶液。反應混合物在室溫攪拌25小時，倒入水(100毫升)中並以乙酸乙酯(3×100毫升)萃取。合併之有機層以水(3×100毫升)、食鹽水(100毫升)洗滌，脫水(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發。粗產物藉矽膠管柱層析進一步純化(乙酸乙酯)，獲得棕色油之4-氰基甲基-2-甲基-吡啶(2.26克，62%)。
- b) 4-氰基甲基-2-甲基-吡啶(2.51克，19.0毫莫耳)及N,N-二甲基甲醯胺-二甲基乙縮醛(7.63毫升，57.0毫莫耳)之攪拌混合物在回流條件下加熱15分鐘，蒸發且粗產物藉矽膠管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇/NH<sub>4</sub>OH 80:10:1)獲得2.08克固體，其自二乙醚/己烷結晶，獲得棕色固體之3-二甲胺基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙烯腈(1.94克，55%)；mp 126°C。
- c) 於3-二甲胺基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙烯腈(1.8克，9.61毫莫耳)之乙醇(18毫升)攪拌溶液中，在室溫下添加聯

胺單水合物(1.03毫升，21.1毫莫耳)，反應混合物在回流條件下加熱16小時並蒸發。藉矽膠管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇/ $\text{NH}_4\text{OH}$  80:10:1)及自二乙醚結晶獲得橘色固體之4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2H-吡啶-3-基胺(0.6克，36%)。MS(ISP) 175.1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ；mp 230°C。

**實例 S5：4-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-2H-吡啶-3-基胺之製備**

a) 4-氰基甲基-2,6-二甲基-吡啶[CAS編號130138-46-4](2.20克，15.1毫莫耳)及N,N-二甲基甲醯胺-二甲基乙縮醛(6.04毫升，45.2毫莫耳)之攪拌混合物在回流條件下加熱15分鐘，蒸發且粗產物藉矽膠管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇/ $\text{NH}_4\text{OH}$  80:10:1)獲得2.6克固體，其自二乙醚/己烷結晶，獲得棕色固體之3-二甲胺基-2-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-丙烯腈(2.44克，81%)；mp 149°C。

b) 於3-二甲胺基-2-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-丙烯腈(2.2克，10.9毫莫耳)之乙醇(22毫升)之攪拌溶液中，在室溫下添加聯胺單水合物(1.17毫升，24.1毫莫耳)，反應混合物在回流條件下加熱23小時並蒸發。藉矽膠管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇/ $\text{NH}_4\text{OH}$  80:10:1)並自二乙醚結晶，獲得淺棕色固體之4-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-2H-吡啶-3-基胺(0.8克，39%)。MS(ISP) 189.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ；mp 222°C。

**S6：2-胺基-3-(3-吡啶基)-1H-咪唑二鹽酸鹽**

a) 於硫酸(14毫升，95-97%)及 $\text{HNO}_3$ (10毫升，發煙)之攪拌溶液中，在0°C添加3-(3-吡啶基)-1H-咪唑[CAS編號51746-85-1，市售](4.25克，29.3毫莫耳)。反應混合物在室

溫攪拌45分鐘並在50°C攪拌6小時，並倒入冰-水(100毫升)中。於攪拌混合物中添加固體NaHCO<sub>3</sub>直至pH達5-6，過濾收集沉澱固體並以水及己烷洗滌，獲得灰白色固體之2-硝基-3-(3-吡啶基)-1H-咪唑(5.53克，99%)；mp 261°C。

b) 2-硝基-3-(3-吡啶基)-1H-咪唑(5.14克，27.0毫莫耳)之甲醇(800毫升)攪拌溶液在室溫於阮尼鎳(2.5克)上氫化4小時。過濾移除觸媒，添加3N鹽酸(30毫升)且溶液蒸發至50毫升。添加攪拌之二乙醚同時過濾收集沉澱產物獲得棕色固體之2-胺基-3-(3-吡啶基)-1H-咪唑二鹽酸鹽(5.39克，86%)。MS(ISP) 161.2[(M+H)<sup>+</sup>]；mp 253°C。

#### S7：2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑

a) 於硫酸(21毫升，95-97%)及HNO<sub>3</sub>(15毫升，發煙)之攪拌溶液中，在0°C添加3-(4-吡啶基)-1H-咪唑[CAS編號51746-87-3](6.36克，43.8毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌45分鐘並在55°C攪拌23小時及在100°C攪拌2小時，並倒入冰-水(200毫升)中。於攪拌混合物中添加氫氧化鈉溶液(32%)直至pH達5-6，過濾收集沉澱固體並以水及己烷洗滌，獲得淺黃色固體之2-硝基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑(7.95克，95%)；mp 234°C。

b) 2-硝基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑(1.19克，6.26毫莫耳)之7N甲醇/NH<sub>3</sub>(25毫升)及甲醇(25毫升)之攪拌溶液在室溫於阮尼鎳(1克)上氫化4小時。過濾移除觸媒且溶液蒸發。粗產物藉矽膠管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇/NH<sub>4</sub>OH 40:10:1)，獲得綠色固體之2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑(0.85克，

85%)。MS(ISP) 161.2[(M+H)<sup>+</sup>]；mp 190°C。

**S8：2-氨基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑**

a) 於4-乙醯基-2-甲基-吡啶[CAS編號2732-28-7](9.7克，71.8毫莫耳)之水(115毫升)攪拌懸浮液中，在室溫添加羥基胺鹽酸鹽(8.48克，122毫莫耳)且混合物加熱至70°C。在此溫度以15分鐘期間滴加甲醇(145毫升)且隨後以15分鐘期間滴加乙酸钠三水合物(25.4克，187毫莫耳)之水(115毫升)溶液。反應混合物在80°C攪拌3.5小時，添加食鹽水(150毫升)且溶液以乙酸乙酯(2x250毫升)萃取。合併之有機層以食鹽水(150毫升)洗滌，脫水(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發。粗產物藉由自乙酸乙酯/己烷結晶而純化，獲得灰白色固體之1-(2-甲基-吡啶-4-基)-乙酮肟(7.25克，67%)；mp 154°C。

b) 於1-(2-甲基-吡啶-4-基)-乙酮肟(7.14克，47.5毫莫耳)之吡啶(20毫升)攪拌溶液中在室溫添加甲苯-4-磺醯氯(9.88克，51.8毫莫耳)，反應混合物攪拌3小時，倒入冰-水(300毫升)中並藉過濾收集沉澱固體。添加己烷(100毫升)，混合物在室溫攪拌1小時並過濾收集產物獲得白色固體之1-(2-甲基-吡啶-4-基)-(O-甲苯-4-磺醯基)-乙酮肟(11.1克，77%)；mp 91°C。

c) 於1-(2-甲基-吡啶-4-基)-(O-甲苯-4-磺醯基)-乙酮肟(11.0克，36.1毫莫耳)之乙醇(35毫升)攪拌懸浮液中，添加乙醇鉀(5.03克，56.7毫莫耳)之乙醇(35毫升)溶液且反應混合物在室溫攪拌17小時。過濾收集沉澱固體並以二乙醚(200毫升)洗滌。合併之濾液以2N HCl(2x80毫升，1x40毫升)

洗滌且合併之水層蒸發獲得淺棕色固體之粗產物1-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-胺基-乙酮二鹽酸鹽(8.51克, 99%), 其未進一步純化即使用。

d) 於1-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-胺基-乙酮二鹽酸鹽(8.50克, 35.8毫莫耳)之水(60毫升)攪拌溶液中, 在室溫添加硫代氫酸鉀(16.4克, 168毫莫耳)且反應混合物在回流條件加熱3小時並在0°C攪拌2小時。過濾收集沉澱之固體, 添加飽和碳酸氫鈉溶液(100毫升)且混合物在室溫攪拌2小時。過濾收集產物, 獲得淺棕色固體之4-(2-甲基-吡啶-4-基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫代酮(5.44克, 79%); MS(ISP) 192.2 [(M+H)<sup>+</sup>]。

e) 於HNO<sub>3</sub>(43.3毫升, 65%)及水(130毫升)之攪拌溶液中, 在80°C小量地添加4-(2-甲基-吡啶-4-基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫代酮(5.20克, 27.2毫莫耳)且混合物在回流條件加熱2小時。反應混合物冷卻(冰)且添加固體NaHCO<sub>3</sub>獲得鹼性溶液。添加固體NaCl且溶液以THF(3x200毫升)萃取。合併之有機層經脫水(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發獲得黃色固體之3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑(4.16克, 96%); MS(ISP) 160.2 [(M+H)<sup>+</sup>]。

f) 於硫酸(14毫升, 95-97%)及HNO<sub>3</sub>(10毫升, 發煙)之攪拌溶液中, 在0°C添加3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑(4.0克, 25.1毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌50分鐘, 在100°C攪拌2.5小時及在110°C攪拌10小時並倒入冰-水(70毫升)中。添加固體NaHCO<sub>3</sub>至攪拌混合物中直至pH達5。溶液以THF(4x200毫升)萃取, 合併之有機層脫水(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發, 獲得淺黃色固體之2-硝基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑(3.4克,

66%) ; MS(ISP) 205.2[(M+H)<sup>+</sup>]

g) 2-硝基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑(3.40克, 16.6毫莫耳)之7N甲醇/NH<sub>3</sub>(70毫升)及甲醇(70毫升)之攪拌溶液在室溫下於阮尼鎳(2.9克)上氫化2小時。過濾移除觸媒並蒸發溶液。粗產物藉矽膠管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇/NH<sub>4</sub>OH 40:10:1), 獲得綠色固體之2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑(1.71克, 59%)。MS(ISP) 175.1[(M+H)<sup>+</sup>]; mp 167°C。

**實例1: 苯基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈及吡啶基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈之製備(一般程序B)**

市售3-胺基-4-氟基-吡啶(1當量)及依據一般程序A製備之1-苯基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮或1-吡啶-2-基-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二酮(1當量)之乙酸攪拌混合物在回流條件下加熱3.5小時。蒸發反應混合物, 且以管柱層析(庚烷/乙酸乙酯)分離產物, 且以結晶進一步純化。若產物在反應過程中沉澱, 則可以過濾分離且以結晶進一步純化。

實例	二酮	化合物名稱	MS(ISP)/mp
1.1	S1.1	5-(3-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	323.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 204°C
1.2	S1.2	5-(4-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	303.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 121°C
1.3	S1.3	5-(2-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	323.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 169°C
1.4	S1.4	5-(2,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	357.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 180°C
1.5	S1.5	5-(3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	303.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 202°C

實例	二酮	化合物名稱	MS(ISP)/mp
1.6	S1.6	5-(3-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	357.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 192°C
1.7	S1.7	5-(4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	357.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 176°C
1.8	S1.8	5-(3-氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	306.9 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 199°C
1.9	S1.9	5-(4-氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	306.9 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 198°C
1.10	S1.10	5-(2,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	325.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 149°C
1.11	S1.11	5-(2-氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	307.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 165°C
1.12	S1.12	5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	325.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 192°C
1.13	S1.13	5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	375.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 204°C
1.14	S1.14	5-(3-氟-4-氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	341.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 190°C
1.15	S1.15	5-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	337.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 216°C
1.16	S1.16	5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	356.9 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 206°C
1.17	S1.18	5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	375.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 184°C
1.18	S1.19	2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	371.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 209°C
1.19	S1.20	2-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	453.0 [M <sup>+</sup> ] mp 215°C
1.20	S2.1	5-吡啶-2-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	289.9 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 208°C
1.21	S2.2	5-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	290.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 193°C
1.22	S2.3	5-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	289.8 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 233°C

## 實例 1.1

5-(3-氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

使依循一般程序A自市售3-氯-苯乙酮製備之1-(3-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(251毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡啶(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(150毫克, 46%)。MS (ISP) 323.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 204°C。

### 實例 1.2

#### 5-(4-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞

使依循一般程序A自市售4-甲基-苯乙酮製備之1-(4-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(230毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡啶(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得淡黃色固體之標題化合物(151毫克, 50%)。MS (ISP) 303.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 121°C。

### 實例 1.3

#### 5-(2-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞

使依循一般程序A自市售2-氯-苯乙酮製備之1-(2-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(251毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡啶(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得灰白色固體之標題化合物(73毫克, 23%)。MS (ISP) 323.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 169°C。

### 實例 1.4

#### 5-(2,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞

使依循一般程序A自市售2,4-二氯-苯乙酮製備之1-(2,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(285毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡啶(108毫克, 1.0

毫莫耳)反應，獲得淺棕色固體之標題化合物(63毫克，18%)。MS (ISP) 357.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 180°C。

#### 實例 1.5

##### 5-(3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞

使依循一般程序A自市售3-甲基-苯乙酮製備之1-(3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(230毫克，1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡唑(108毫克，1.0毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(164毫克，54%)。MS (ISP) 303.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 202°C。

#### 實例 1.6

##### 5-(3-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞

使依循一般程序A自市售3-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(284毫克，1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡唑(108毫克，1.0毫莫耳)反應，獲得白色固體之標題化合物(151毫克，42%)。MS (ISP) 357.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 192°C。

#### 實例 1.7

##### 5-(4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脞

使依循一般程序A自市售4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(284毫克，1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡唑(108毫克，1.0毫莫耳)反應，獲得灰白色固體之標題化合物(137毫克，38%)。MS (ISP) 357.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 176°C。

#### 實例 1.8

**5-(3-氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈**

使依循一般程序A自市售3-氟-苯乙酮製備之1-(3-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(234毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得淡黃色固體之標題化合物(141毫克, 46%)。MS (ISP) 306.9 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 199°C。

**實例 1.9****5-(4-氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈**

使依循一般程序A自市售4-氟-苯乙酮製備之1-(4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(234毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(118毫克, 39%)。MS (ISP) 306.9 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 198°C。

**實例 1.10****5-(2,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈**

使依循一般程序A自市售2,4-二氟-苯乙酮製備之1-(2,4-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(252毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得淡黃色固體之標題化合物(72毫克, 22%)。MS (ISP) 325.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 149°C。

**實例 1.11****5-(2-氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈**

使依循一般程序A自市售2-氟-苯乙酮製備之1-(2-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(234毫克, 1.0毫莫耳)與依循

一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡啶(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得淡黃色固體之標題化合物(83毫克, 27%)。MS (ISP) 307.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 165°C。

#### 實例 1.12

5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

使依循一般程序A自市售3,4-二氟-苯乙酮製備之1-(3,4-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(252毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡啶(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得淡黃色固體之標題化合物(137毫克, 42%)。

#### 實例 1.13

5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

使依循一般程序A自市售4-氟-3-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(302毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡啶(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得灰白色固體之標題化合物(144毫克, 38%)。MS (ISP) 375.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 204°C。

#### 實例 1.14

5-(3-氟-4-氟-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

使依循一般程序A自市售3-氟-4-氟-苯乙酮製備之1-(3-氟-4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(269毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡啶(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得灰白色固體之標題化合物(109毫克,

32%)。MS (ISP) 341.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 190°C。

#### 實例 1.15

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈  
使依循一般程序A自市售4-氯-3-甲基-苯乙酮製備之1-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(264毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得灰白色固體之標題化合物(128毫克, 38%)。MS (ISP) 337.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 216°C。

#### 實例 1.16

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈  
使依循一般程序A自市售3,4-二氯-苯乙酮製備之1-(3,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(285毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(140毫克, 39%)。MS (ISP) 356.9 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 206°C。

#### 實例 1.17

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈  
使依循一般程序A自市售3-氟-4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(302毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-吡唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得灰白色固體之標題化合物(139毫克, 37%)。MS (ISP) 375.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 184°C。

#### 實例 1.18

**2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈**

使依循一般程序A自3-甲基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成:見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(224毫克, 0.75毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氰基-吡啶(81毫克, 0.75毫莫耳)反應, 獲得灰白色固體之標題化合物(142毫克, 51%)。MS (ISP) 371.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 209°C。

**實例 1.19**

**2-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈**

使依循一般程序A自4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯乙酮(合成:見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(382毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氰基-吡啶(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得灰白色固體之標題化合物(226毫克, 50%)。MS (ISP) 453.0 [M<sup>+</sup>]; mp 215°C。

**實例 1.20**

**5-吡啶-2-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈**

使依循一般程序A自市售2-乙醯基吡啶製備之1-吡啶-2-基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(217毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氰基-吡啶(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得淡棕色固體之標題化合物(135毫克, 47%)。MS (ISP) 289.9 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 208°C。

**實例 1.21****5-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈**

使依循一般程序 A 自市售 3-乙酰基吡啶製備之 1-吡啶-3-基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (217 毫克, 1.0 毫莫耳) 與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-氰基-吡啶 (108 毫克, 1.0 毫莫耳) 反應, 獲得灰白色固體之標題化合物 (45 毫克, 16%)。MS (ISP) 290.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 193°C。

**實例 1.22****5-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈**

使依循一般程序 A 自市售 4-乙酰基吡啶製備之 1-吡啶-4-基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (217 毫克, 1.0 毫莫耳) 與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-氰基-吡啶 (108 毫克, 1.0 毫莫耳) 反應, 獲得淡黃色固體之標題化合物 (110 毫克, 38%)。MS (ISP) 289.8 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 233°C。

**實例 2: 苯基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈之製備 (一般程序 B)**

使含市售 3-胺基-4-氰基-5-甲基-吡啶 (1 當量) 及依據一般程序 A 製備之 1-苯基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (1 當量) 之乙酸攪拌混合物在回流條件下加熱約 3.5 小時。蒸發反應混合物, 以管柱層析 (庚烷/乙酸乙酯) 分離產物, 且以結晶進一步純化。若產物在反應過程中沉澱, 則可以過濾分離且以結晶進一步純化。

實例	二酮	化合物名稱	MS(ISP)/mp
2.1	S1.7	2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	371.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 184°C
2.2	S1.6	2-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	371.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 215°C
2.3	S1.17	5-(4-氯-苯基)-2-甲基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	337.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 238°C
2.4	S1.14	5-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	355.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 196°C

### 實例 2.1

#### 2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

使依循一般程序A自市售4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(284毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-5-甲基-吡唑(122毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得淡黃色固體之標題化合物(234毫克, 63%)。MS (ISP) 371.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 184°C。

### 實例 2.2

#### 2-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

使依循一般程序A自市售3-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(284毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-5-甲基-吡唑(122毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得淡黃色固體之標題化合物(272毫克, 73%)。MS (ISP) 371.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 215°C。

### 實例 2.3

#### 5-(4-氯-苯基)-2-甲基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

使依循一般程序A自市售4-氯-苯乙酮製備之1-(4-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(251毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-5-甲基-吡啶(122毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(222毫克, 66%)。MS (ISP) 337.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 238°C。

#### 實例 2.4

#### 5-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

使依循一般程序A自市售3-氯-4-氟-苯乙酮製備之1-(3-氯-4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(269毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-氟基-5-甲基-吡啶(122毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得淡黃色固體之標題化合物(243毫克, 69%)。MS (ISP) 355.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 196°C。

#### 實例 3: 苯基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈之製備(一般程序B)

使含市售3-胺基-4-氟基-5-氟基甲基-吡啶(1當量)及依據一般程序A製備之1-苯基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(1當量)之乙酸攪拌混合物在回流條件下加熱3.5小時。蒸發反應混合物, 且以管柱層析(庚烷/乙酸乙酯)分離產物, 且以結晶進一步純化。若產物在反應過程中沉澱, 則可以過濾分離且以結晶進一步純化。

實例	二酮	化合物名稱	MS(ISP)/mp
3.1	S1.14	5-(3-氯-4-氟-苯基)-2-氟基甲基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	380.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 185°C
3.2	S1.15	5-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-氟基甲基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈	376.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 238°C

## 實例 3.1

## 5-(3-氯-4-氯-苯基)-2-氯基甲基-7-三氯甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

使依循一般程序 A 自市售 3-氯-4-氯-苯乙酮製備之 1-(3-氯-4-氯-苯基)-4,4,4-三氯-丁烷-1,3-二酮 (269 毫克, 1.0 毫莫耳) 與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-氯基-5-氯基甲基-吡啶 (147 毫克, 1.0 毫莫耳) 反應, 獲得淡黃色固體之標題化合物 (223 毫克, 59%)。MS (ISP) 380.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 185°C。

## 實例 3.2

## 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-氯基甲基-7-三氯甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

使依循一般程序 A 自市售 4-氯-3-甲基-苯乙酮製備之 1-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,4-三氯-丁烷-1,3-二酮 (132 毫克, 0.5 毫莫耳) 與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-氯基-5-氯基甲基-吡啶 (74 毫克, 0.5 毫莫耳) 反應, 獲得淡黃色固體之標題化合物 (99 毫克, 53%)。MS (ISP) 376.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 238°C。

## 實例 4: 5-苯基-3-吡啶基-7-三氯甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶之製備(一般程序 B)

使含 3-胺基-4-吡啶基-吡啶 (1 當量) 及依據一般程序 A 製備之 1-苯基-4,4,4-三氯-丁烷-1,3-二酮 (1 當量) 之乙酸攪拌混合物在回流條件下加熱 3.5 小時。蒸發反應混合物, 以管柱層析 (庚烷/乙酸乙酯) 分離產物, 且以結晶進一步純化。若產物在反應過程中沉澱, 則可以過濾分離且以結晶進一步純化。

實例	二酮	吡唑	化合物名稱	MS(ISP)/mp
4.1	S1.17	S3.1	5-(4-氯-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三 氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	375.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 188°C
4.2	S1.17	S3.2	5-(4-氯-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三 氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	375.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 274°C
4.3	S1.15	S3.1	5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-吡啶-3- 基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧 啶	375.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 193°C
4.4	S1.15	S3.2	5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-吡啶-4- 基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧 啶	389.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 247°C
4.5	S1.15	S3.3	5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-吡啶-2- 基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧 啶	389.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 183°C
4.6	S1.14	S3.1	5-(3-氯-4-氟-苯基)-3-吡啶-3-基- 7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	393.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 190°C
4.7	S1.14	S3.2	5-(3-氯-4-氟-苯基)-3-吡啶-4-基- 7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	393.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 265°C
4.8	S1.14	S3.3	5-(3-氯-4-氟-苯基)-3-吡啶-2-基- 7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	393.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 197°C
4.9	S1.16	S3.1	5-(3,4-二氯-苯基)-3-吡啶-3-基-7- 三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	409.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 224°C
4.10	S1.16	S3.2	5-(3,4-二氯-苯基)-3-吡啶-4-基-7- 三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	409.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 260°C
4.11	S1.16	S3.3	5-(3,4-二氯-苯基)-3-吡啶-2-基-7- 三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	409.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 188°C
4.12	S1.7	S3.3	5-(4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-2- 基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧 啶	409.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 202°C
4.13	S1.6	S3.1	5-(3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3- 基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧 啶	409.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 171°C
4.14	S1.7	S3.1	5-(4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3-基- 7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	409.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 163°C
4.15	S1.7	S3.2	5-(4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基- 7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	409.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 261°C
4.16	S1.6	S3.2	5-(3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基- 7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	409.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 241°C

實例	二酮	吡唑	化合物名稱	MS(ISP)/mp
4.17	S1.18	S3.2	5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	427.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 262°C
4.18	S1.18	S3.1	5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	427.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 162°C
4.19	S1.17	S3.4	5-(4-氟-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	403.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 256°C
4.20	S1.15	S3.4	5-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	417.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 254°C
4.21	S1.14	S3.4	5-(3-氟-4-氟-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	421.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 271°C
4.22	S1.16	S3.4	5-(3,4-二氟-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	437.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 281°C
4.23	S1.7	S3.4	5-(4-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	437.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 257°C
4.24	S1.6	S3.4	5-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	437.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 236°C
4.25	S1.18	S3.4	5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	455.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 245°C
4.26	S1.21	S3.1	5-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	423.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 182°C
4.27	S1.21	S3.2	5-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	423.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 218°C
4.28	S1.21	S3.4	5-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	451.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 258°C
4.29	S1.17	S3.5	5-(4-氟-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-	389.1 [(M+H) <sup>+</sup> ]

實例	二酮	吡唑	化合物名稱	MS(ISP)/mp
			基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	mp 220°C
4.30	S1.15	S3.5	5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	403.5 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 240°C
4.31	S1.14	S3.5	5-(3-氯-4-氯-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	407.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 292°C
4.32	S1.16	S3.5	5-(3,4-二氯-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	423.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 275°C
4.33	S1.7	S3.5	5-(4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	423.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 243°C
4.34	S1.6	S3.5	5-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	423.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 232°C
4.35	S1.18	S3.5	5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	441.5 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 250°C
4.36	S1.19	S3.1	5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	423.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 177°C
4.37	S1.19	S3.2	5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	423.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 227°C
4.38	S1.19	S3.4	5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	451.5 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 253°C
4.39	S1.19	S3.5	5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	437.5 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 237°C
4.40	S1.22	S3.1	5-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	453.5 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 178°C
4.41	S1.22	S3.2	5-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	453.5 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 233°

實例	二酮	吡唑	化合物名稱	MS(ISP)/mp
4.42	S1.20	S3.1	5-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	507.5 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 181°C
4.43	S1.20	S3.2	5-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	507.5 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 247°C
4.44	S1.22	S3.5	5-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	467.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 250°C
4.45	S1.20	S3.4	5-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	535.5 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 229°C
4.46	S1.20	S3.5	5-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	521.5 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 210°C
4.47	S1.26	S3.2	5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 453.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 251°C
4.48	S1.26	S3.4	3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 481.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 257°C
4.49	S1.26	S3.5	5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 467.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 226°C
4.50	S1.27	S3.2	3-吡啶-4-基-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 507.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 251°C
4.51	S1.27	S3.4	3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 535.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 245°C
4.52	S1.27	S3.5	3-(2-甲基-吡啶-4-基)-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 521.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 201°C
4.53	S1.28	S3.2	5-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶黃色固體	MS (ISP) 477.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 209°C

實例	二酮	吡唑	化合物名稱	MS(ISP)/mp
4.54	S1.28	S3.5	5-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 491.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 223°C
4.55	S1.29	S3.2	5-(4-溴-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 421.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 289°C
4.56	S1.29	S3.5	5-(4-溴-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 433.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 226°C
4.57	S1.29	S3.4	5-(4-溴-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 447.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 258°C
4.58	S1.30	S3.2	5-(4-甲氧基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 371.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 244°C

#### 實例 4.1

5-(4-氯-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶  
使依循一般程序 A 自市售 4-氯-苯乙酮製備之 1-(4-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(251 毫克, 1.0 毫莫耳)與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(3-吡啶基)-吡唑 [CAS 編號 40545-68-2, 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541 所述般自 3-氟基甲基-吡啶製備](160 毫克, 1.0 毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(306 毫克, 82%)。MS (ISP) 375.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 188°C。

#### 實例 4.2

5-(4-氯-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶  
使依循一般程序 A 自市售 4-氯-苯乙酮製備之 1-(4-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(125 毫克, 0.5 毫莫耳)與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡唑 [CAS 編號 216661-87-9, 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541 所述般

自4-氯基甲基-吡啶製備](80毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(135毫克，72%)。MS (ISP) 375.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 274°C。

#### 實例 4.3

**5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售4-氯-3-甲基-苯乙酮製備之1-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(265毫克，1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(3-吡啶基)-吡啶[CAS編號40545-68-2，如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自3-氯基甲基-吡啶製備](160毫克，1.0毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(274毫克，70%)。MS (ISP) 375.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 193°C。

#### 實例 4.4

**5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售4-氯-3-甲基-苯乙酮製備之1-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(132毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶[CAS編號216661-87-9，如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自4-氯基甲基-吡啶製備](80毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(145毫克，75%)。MS (ISP) 389.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 247°C。

#### 實例 4.5

**5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-吡啶-2-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售4-氯-3-甲基-苯乙酮製備之1-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(265毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-吡啶基)-吡唑[CAS編號493038-87-2, 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自2-氟基甲基-吡啶製備](160毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(270毫克, 69%)。MS (ISP) 389.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 183°C。

**實例 4.6**

**5-(3-氯-4-氟-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售3-氯-4-氟-苯乙酮製備之1-(3-氯-4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(269毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(3-吡啶基)-吡唑[CAS編號40545-68-2, 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自3-氟基甲基-吡啶製備](160毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(270毫克, 69%)。MS (ISP) 393.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 190°C。

**實例 4.7**

**5-(3-氯-4-氟-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售3-氯-4-氟-苯乙酮製備之1-(3-氯-4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(134毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡唑[CAS編號

216661-87-9，如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541 所述般自 4-氟基甲基-吡啶製備](80 毫克，0.5 毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(82 毫克，42%)。MS (ISP) 393.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 265°C。

#### 實例 4.8

5-(3-氟-4-氟-苯基)-3-吡啶-2-基-7-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶

使依循一般程序 A 自市售 3-氟-4-氟-苯乙酮製備之 1-(3-氟-4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(269 毫克，1.0 毫莫耳)與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(2-吡啶基)-吡啶 [CAS 編號 493038-87-2，如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541 所述般自 2-氟基甲基-吡啶製備](160 毫克，1.0 毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(279 毫克，71%)。MS (ISP) 393.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 197°C。

#### 實例 4.9

5-(3,4-二氟-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶

使依循一般程序 A 自市售 3,4-二氟-苯乙酮製備之 1-(3,4-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(285 毫克，1.0 毫莫耳)與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(3-吡啶基)-吡啶 [CAS 編號 40545-68-2，如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541 所述般自 3-氟基甲基-吡啶製備](160 毫克，1.0 毫莫耳)反應，獲得淡黃色固體之標題化合物(274 毫克，67%)。MS (ISP) 409.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 224°C。

## 實例 4.10

5-(3,4-二氯-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3,4-二氯-苯乙酮製備之1-(3,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(285毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶[CAS編號216661-87-9, 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自4-氟基甲基-吡啶製備](160毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(94毫克, 46%)。MS (ISP) 409.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 260°C。

## 實例 4.11

5-(3,4-二氯-苯基)-3-吡啶-2-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3,4-二氯-苯乙酮製備之1-(3,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(285毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-吡啶基)-吡啶[CAS編號493038-87-2, 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自2-氟基甲基-吡啶製備](160毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(223毫克, 55%)。MS (ISP) 409.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 188°C。

## 實例 4.12

5-(4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-2-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-三

氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(142毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-吡啶基)-吡啶[CAS編號493038-87-2, 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自2-氟基甲基-吡啶製備](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(145毫克, 71%)。MS (ISP) 409.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 202°C。

#### 實例 4.13

#### 5-(3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(142毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(3-吡啶基)-吡啶[CAS編號40545-68-2, 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自3-氟基甲基-吡啶製備](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(126毫克, 62%)。MS (ISP) 409.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 171°C。

#### 實例 4.14

#### 5-(4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(142毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(3-吡啶基)-吡啶[CAS編號40545-68-2, 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自3-氟基甲基-吡啶製備](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得

黃色固體之標題化合物(142毫克, 70%)。MS (ISP) 409.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 163°C。

#### 實例 4.15

5-(4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并  
[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-三  
氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(142毫克, 0.5毫莫  
耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶[CAS  
編號216661-87-9, 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述  
般自4-氟基甲基-吡啶製備](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得  
黃色固體之標題化合物(93毫克, 46%)。MS (ISP) 409.2 [(M+H)<sup>+</sup>];  
mp 261°C。

#### 實例 4.16

5-(3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并  
[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-三  
氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(142毫克, 0.5毫莫  
耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶[CAS  
編號216661-87-9, 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述  
般自4-氟基甲基-吡啶製備](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得  
黃色固體之標題化合物(95毫克, 47%)。MS (ISP) 409.2 [(M+H)<sup>+</sup>];  
mp 241°C。

#### 實例 4.17

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并

**[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售3-氟-4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(151毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶[CAS編號216661-87-9, 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自4-氟基甲基-吡啶製備](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(92毫克, 43%)。MS (ISP) 427.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 262°C。

**實例4.18****5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售3-氟-4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(151毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(3-吡啶基)-吡啶[CAS編號40545-68-2, 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自3-氟基甲基-吡啶製備](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(135毫克, 63%)。MS (ISP) 427.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 162°C。

**實例4.19****5-(4-氟-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售4-氟-苯乙酮製備之1-(4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(125毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡啶[自

4-氯基甲基-2,6-二甲基-吡啶；CAS編號130138-46-4，見胺基-吡啶衍生物之部分合成](94毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(95毫克，47%)。MS (ISP) 403.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 256°C。

#### 實例 4.20

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-氯-3-甲基-苯乙酮製備之1-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(132毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡啶[自4-氯基甲基-2,6-二甲基-吡啶；見胺基-吡啶衍生物之部分合成](94毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(95毫克，46%)。MS (ISP) 417.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 254°C。

#### 實例 4.21

5-(3-氯-4-氟-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3-氯-4-氟-苯乙酮製備之1-(3-氯-4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(134毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡啶[自4-氯基甲基-2,6-二甲基-吡啶；CAS編號130138-46-4，見胺基-吡啶衍生物之部分合成](94毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(97毫克，46%)。MS (ISP) 421.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 271°C。

#### 實例 4.22

**5-(3,4-二氯-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售3,4-二氯-苯乙酮製備之1-(3,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(143毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡唑[自4-氟基甲基-2,6-二甲基-吡啶; CAS編號130138-46-4, 見胺基-吡唑衍生物之部分合成](94毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(106毫克, 48%)。MS (ISP) 437.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 281°C。

**實例4.23**

**5-(4-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(142毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡唑[自4-氟基甲基-2,6-二甲基-吡啶; CAS編號130138-46-4, 見胺基-吡唑衍生物之部分合成](94毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(102毫克, 47%)。MS (ISP) 437.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 257°C。

**實例4.24**

**5-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售3-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(142毫克, 0.5毫莫耳)

耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡啶[自4-氰基甲基-2,6-二甲基-吡啶; CAS編號130138-46-4, 見胺基-吡啶衍生物之部分合成](94毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(99毫克, 45%)。MS (ISP) 437.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 236°C。

#### 實例 4.25

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3-氟-4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(151毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡啶[自4-氰基甲基-2,6-二甲基-吡啶; CAS編號130138-46-4, 見胺基-吡啶衍生物之部分合成](94毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(46毫克, 20%)。MS (ISP) 455.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 245°C。

#### 實例 4.26

5-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自4-甲基-3-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(149毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(3-吡啶基)-吡啶[CAS編號40545-68-2: 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537-3541所述般自3-氰基甲基-吡啶製備](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(160毫克, 76%)。MS

(ISP) 423.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 182°C。

#### 實例 4.27

5-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序 A 自 4-甲基-3-三氟甲基-苯乙酮製備之 1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (149 毫克, 0.5 毫莫耳) 與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶 [CAS 編號 216661-87-9: 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537-3541 所述般自 4-氟基甲基-吡啶製備] (80 毫克, 0.5 毫莫耳) 反應, 獲得黃色固體之標題化合物 (122 毫克, 58%)。MS (ISP) 423.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 218°C。

#### 實例 4.28

5-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序 A 自 4-甲基-3-三氟甲基-苯乙酮 (見部分苯乙酮衍生物) 製備之 1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (149 毫克, 0.5 毫莫耳) 與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡啶 [自 4-氟基甲基-2,6-二甲基-吡啶製備, 見胺基-吡啶衍生物之部分合成] (94 毫克, 0.5 毫莫耳) 反應, 獲得黃色固體之標題化合物 (114 毫克, 51%)。MS (ISP) 451.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 258°C。

#### 實例 4.29

5-(4-氯-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-氯-苯乙酮製備之1-(4-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(125毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶[見胺基-吡啶衍生物之部分合成](87毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(84毫克, 43%)。MS (ISP) 389.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 220°C。

#### 實例 4.30

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-氯-3-甲基-苯乙酮製備之1-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(132毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶[見胺基-吡啶衍生物之部分合成](87毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(97毫克, 48%)。MS (ISP) 403.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 240°C。

#### 實例 4.31

5-(3-氯-4-氟-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3-氯-4-氟-苯乙酮製備之1-(3-氯-4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(134毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶[見胺基-吡啶衍生物之部分合成](87毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(86毫克, 42%)。MS (ISP) 407.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 292°C。

## 實例 4.32

5-(3,4-二氯-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3,4-二氯-苯乙酮製備之1-(3,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(143毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶[見胺基-吡啶衍生物之部分合成](87毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(100毫克, 47%)。MS (ISP) 423.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 275°C。

## 實例 4.33

5-(4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(142毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶[見胺基-吡啶衍生物之部分合成](87毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(111毫克, 53%)。MS (ISP) 423.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 243°C。

## 實例 4.34

5-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(142毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-

吡啶[見胺基-吡啶衍生物之部分合成](87毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(108毫克，51%)。MS (ISP) 423.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 232°C。

#### 實例 4.35

**5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售3-氟-4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(151毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶[見胺基-吡啶衍生物之部分合成](87毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(85毫克，39%)。MS (ISP) 441.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 250°C。

#### 實例 4.36

**5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自3-甲基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(149毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(3-吡啶基)-吡啶[CAS編號40545-68-2；如Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自3-氟基甲基-吡啶製備](80毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(116毫克，55%)。MS (ISP) 423.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 177°C。

#### 實例 4.37

**5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自3-甲基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(149毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶[CAS編號216661-87-9；如Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自4-氟基甲基-吡啶製備](80毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(104毫克，49%)。MS (ISP) 423.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 227°C。

**實例 4.38**

**5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自3-甲基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(149毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡啶[自4-氟基甲基-2,6-二甲基-吡啶製備；CAS編號130138-46-4；見胺基-吡啶衍生物之合成](94毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(107毫克，48%)。MS (ISP) 451.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 253°C。

**實例 4.39**

**5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自3-甲基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(149毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶[見胺基-吡啶衍生物之合成](87毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(113毫克，52%)。MS (ISP) 437.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 237°C。

#### 實例 4.40

5-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自4-乙氧基-3-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(164毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(3-吡啶基)-吡啶[CAS編號40545-68-2；如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自3-氟基甲基-吡啶製備](80毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(155毫克，68%)。MS (ISP) 453.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 178°C。

#### 實例 4.41

5-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自4-乙氧基-3-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(1164毫克，0.5毫莫耳)與依循

一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶 [CAS 編號 216661-87-9; 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541 所述般自 4-氟基甲基-吡啶製備](80 毫克, 0.5 毫莫耳) 反應, 獲得黃色固體之標題化合物 (128 毫克, 57%)。MS (ISP) 453.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 233°C。

#### 實例 4.42

5-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-3-基-7-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶

使依循一般程序 A 自 4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯乙酮 (合成: 見部分苯乙酮衍生物) 製備之 1-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (191 毫克, 0.5 毫莫耳) 與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(3-吡啶基)-吡啶 [CAS 編號 40545-68-2; 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541 所述般自 3-氟基甲基-吡啶製備](80 毫克, 0.5 毫莫耳) 反應, 獲得黃色固體之標題化合物 (174 毫克, 69%)。MS (ISP) 507.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 181°C。

#### 實例 4.43

5-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶

使依循一般程序 A 自 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-三氟甲基-苯乙酮 (合成: 見部分苯乙酮衍生物) 製備之 1-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (191 毫克, 0.5 毫莫耳) 與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶 [CAS 編號 216661-87-9; 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002)

3537 - 3541所述般自4-氟基甲基-吡啶製備](80毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(139毫克，55%)。MS (ISP) 507.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 247°C。

#### 實例 4.44

5-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自4-乙氧基-3-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(164毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶[見胺基-吡啶衍生物之部分合成](87毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(145毫克，62%)。MS (ISP) 467.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 250°C。

#### 實例 4.45

5-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-3-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(191毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡啶[自4-氟基甲基-2,6-二甲基-吡啶製備，CAS編號130138-46-4；見胺基-吡啶衍生物之合成](94毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(165毫克，62%)。MS (ISP) 535.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 229°C。

## 實例 4.46

5-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序 A 自 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-三氟甲基-苯乙酮(合成:見部分苯乙酮衍生物)製備之 1-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(191 毫克, 0.5 毫莫耳)與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶[見胺基-吡啶衍生物之合成](87 毫克, 0.5 毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(176 毫克, 68%)。MS (ISP) 521.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 210°C。

## 實例 4.47

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序 A 自 3-乙氧基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成:見部分苯乙酮衍生物)製備之 1-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(164 毫克, 0.5 毫莫耳)與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶[CAS 編號 216661-87-9; 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541 所述般自 4-氟基甲基-吡啶製備](80 毫克, 0.5 毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(108 毫克, 48%)。MS (ISP) 453.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 251°C。

## 實例 4.48

3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自3-乙氧基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成:見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(164毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡啶[自4-氟基甲基-2,6-二甲基-吡啶; CAS編號130138-46-4, 如Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般製備](94毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(120毫克, 50%)。MS (ISP) 481.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 257°C。

#### 實例 4.49

**5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自3-乙氧基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成:見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(164毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶[如Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自4-氟基甲基-2-甲基-吡啶製備](87毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(113毫克, 49%)。MS (ISP) 467.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 226°C。

#### 實例 4.50

**3-吡啶-4-基-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-三氟甲基-苯乙酮(合成:見部分苯乙酮衍生物)製備之1-[3-(2,2,2-三氟乙

氧基)-4-三氟甲基-苯基]-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(191毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶[CAS編號216661-87-9; 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自4-氟基甲基-吡啶製備](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(127毫克, 50%)。MS (ISP) 507.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 251°C。

#### 實例 4.51

3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-三氟甲基-苯乙酮(合成: 見部分苯乙酮衍生物)製備之1-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(191毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡啶[如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自4-氟基甲基-2,6-二甲基-吡啶製備; CAS編號130138-46-4](94毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(139毫克, 52%)。MS (ISP) 535.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 245°C。

#### 實例 4.52

3-(2-甲基-吡啶-4-基)-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-三氟甲基-苯乙酮(合成: 見部分苯乙酮衍生物)製備之1-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(191毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(2-甲基

-4-吡啶基)-吡啶 [如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541 所述般自 4-氰基甲基-2-甲基-吡啶製備](87 毫克, 0.5 毫莫耳) 反應, 獲得黃色固體之標題化合物 (140 毫克, 54%)。MS (ISP) 521.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 201°C。

#### 實例 4.53

5-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶

使依循一般程序 A 自市售 3,4-雙-三氟甲基-苯乙酮 [CAS 編號 129604-25-7] 製備之 1-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (176 毫克, 0.5 毫莫耳) 與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶 [CAS 編號 216661-87-9; 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541 所述般自 4-氰基甲基-吡啶製備](80 毫克, 0.5 毫莫耳) 反應, 獲得黃色固體之標題化合物 (83 毫克, 35%)。MS (ISP) 477.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 209°C。

#### 實例 4.54

5-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶

使依循一般程序 A 自市售 3,4-雙-三氟甲基-苯乙酮 [CAS 編號 129604-25-7] 製備之 1-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (176 毫克, 0.5 毫莫耳) 與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶 [如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541 所述般自 4-氰基甲基-2-甲基-吡啶製備](87 毫克, 0.5 毫莫耳) 反應, 獲得黃色固體之標題化合物 (93 毫克, 38%)。MS (ISP) 491.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 223°C。

## 實例 4.55

5-(4-溴-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶  
 使依循一般程序 A 自市售 4-溴-苯乙酮製備之 1-(4-溴-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(148 毫克, 0.5 毫莫耳)與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡唑 [CAS 編號 216661-87-9; 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541 所述般自 4-氟基甲基-吡啶製備](80 毫克, 0.5 毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(79 毫克, 38%)。MS (ISP) 421.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 289°C。

## 實例 4.56

5-(4-溴-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序 A 自市售 4-溴-苯乙酮製備之 1-(4-溴-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(148 毫克, 0.5 毫莫耳)與依循一般程序 B 製備之 3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡唑 [如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541 所述般自 4-氟基甲基-2-甲基-吡啶製備](87 毫克, 0.5 毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(94 毫克, 43%)。MS (ISP) 433.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 226°C。

## 實例 4.57

5-(4-溴-苯基)-3-(2,6-二甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序 A 自市售 4-溴-苯乙酮製備之 1-(4-溴-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(148 毫克, 0.5 毫莫耳)與依循

一般程序B製備之3-胺基-4-(2,6-二甲基-4-吡啶基)-吡啶[如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自4-氰基甲基-2,6-二甲基-吡啶製備，CAS編號130138-46-4](94毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(93毫克，42%)。MS (ISP) 447.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 258°C。

#### 實例4.58

#### 5-(4-甲氧基-苯基)-3-吡啶-4-基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-甲氧基-苯乙酮製備之1-(4-甲氧基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(123毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B製備之3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶[CAS編號216661-87-9；如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 - 3541所述般自4-氰基甲基-吡啶製備](80毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(110毫克，59%)。MS (ISP) 371.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 244°C。

#### 實例5： 苯基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲脞及吡啶基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲脞之製備

使含市售4-胺基-5-氰基-1H-咪唑并(1當量)及依據一般程序A製備之1-苯基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮或1-吡啶-2-基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(1當量)之乙酸攪拌混合物在回流條件下加熱3.5小時。蒸發反應混合物，以管柱層析(庚烷/乙酸乙酯)分離產物，且以結晶進一步純化。若產物在反應過程中沉澱，則可以過濾分離且以結晶進一步純化。

實例	二酮	化合物名稱	MS(ISP)/mp
5.1	S1.23	2-苯基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	289.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 202°C
5.2	S1.17	2-(4-氯-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	323.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 205°C
5.3	S1.1	2-(3-氯-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	323.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 221°C
5.4	S1.2	2-(4-甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	303.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 197°C
5.5	S1.24	2-(4-甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	319.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 192°C
5.6	S1.3	2-(2-氯-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	323.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 180°C
5.7	S1.4	2-(2,4-二氯-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	357.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 139°C
5.8	S1.25	2-(2-甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	303.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 151°C
5.9	S1.5	2-(3-甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	302.9 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 202°C
5.10	S1.2	2-(4-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	357.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 236°C
5.11	S1.6	2-(3-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	357.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 202°C
5.12	S1.8	5-(3-氟-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	307.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 210°C
5.13	S1.9	5-(4-氟-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	307.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 206°C
5.14	S1.10	5-(2,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	325.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 169°C
5.15	S1.11	5-(2-氟-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	307.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 147°C
5.16	S1.12	5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	325.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 187°C
5.17	S1.13	5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	375.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 207°C
5.18	S1.14	5-(3-氯-4-氟-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	341.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 195°C
5.19	S1.15	5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	337.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 238°C

實例	二酮	化合物名稱	MS(ISP)/mp
		并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	
5.20	S1.16	5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	357.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 219°C
5.21	S1.18	5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	375.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 210°C
5.22	S1.21	2-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	371.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 220°C
5.23	S1.19	2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	371.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 217°C
5.24	S1.20	2-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	453.0 [M <sup>+</sup> ] mp 189°C
5.25	S2.1	2-吡啶-2-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	289.9 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 205°C
5.26	S2.2	2-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	290.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 222°C
5.27	S2.3	2-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈	289.8 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 254°C

### 實例 5.1

#### 2-苯基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售苯乙酮製備之1-苯基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(216毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-氨基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(107毫克, 37%)。MS (ISP) 289.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 202°C。

### 實例 5.2

#### 2-(4-氯-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售4-氯-苯乙酮製備之1-(4-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(251毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-氨基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(124毫克, 38%)。MS (ISP)

323.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 205°C。

### 實例 5.3

#### 2-(3-氯-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序 A 自市售 3-氯-苯乙酮製備之 1-(3-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (251 毫克, 1.0 毫莫耳) 與依循一般程序 B 之 4-胺基-5-氟基-1H-咪唑 (108 毫克, 1.0 毫莫耳) 反應, 獲得黃色固體之標題化合物 (133 毫克, 41%)。MS (ISP) 323.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 221°C。

### 實例 5.4

#### 2-(4-甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序 A 自市售 4-甲基-苯乙酮製備之 1-(4-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (230 毫克, 1.0 毫莫耳) 與依循一般程序 B 之 4-胺基-5-氟基-1H-咪唑 (108 毫克, 1.0 毫莫耳) 反應, 獲得黃色固體之標題化合物 (133 毫克, 44%)。MS (ISP) 303.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 197°C。

### 實例 5.5

#### 2-(4-甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序 A 自市售 4-甲氧基-苯乙酮製備之 1-(4-甲氧基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (246 毫克, 1.0 毫莫耳) 與依循一般程序 B 之 4-胺基-5-氟基-1H-咪唑 (108 毫克, 1.0 毫莫耳) 反應, 獲得黃色固體之標題化合物 (125 毫克, 39%)。MS (ISP) 319.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 192°C。

### 實例 5.6

#### 2-(2-氯-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售2-氯-苯乙酮製備之1-(2-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(251毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(55毫克, 17%)。MS (ISP) 323.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 180°C。

#### 實例5.7

2-(2,4-二氯-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售2,4-二氯-苯乙酮製備之1-(2,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(285毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(43毫克, 12%)。MS (ISP) 357.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 139°C。

#### 實例5.8

2-(2-甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售2-甲基-苯乙酮製備之1-(2-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(230毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(19毫克, 6%)。MS (ISP) 303.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 151°C。

#### 實例5.9

2-(3-甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售3-甲基-苯乙酮製備之1-(3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(230毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫

耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(161毫克，53%)。MS (ISP) 302.9 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 202°C。

#### 實例 5.10

2-(4-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈  
使依循一般程序A自市售4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-三  
氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(284毫克，1.0毫莫  
耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克，  
1.0毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(151毫克，  
42%)。MS (ISP) 357.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 236°C。

#### 實例 5.11

2-(3-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈  
使依循一般程序A自市售3-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-三  
氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(284毫克，1.0毫莫  
耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克，  
1.0毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(125毫克，  
35%)。MS (ISP) 357.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 202°C。

#### 實例 5.12

5-(3-氟-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈  
使依循一般程序A自市售3-氟-苯乙酮製備之1-(3-氟-苯  
基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(234毫克，1.0毫莫耳)與依循  
一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克，1.0毫莫耳)  
反應，獲得黃色固體之標題化合物(128毫克，42%)。MS (ISP)  
307.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 210°C。

#### 實例 5.13

**5-(4-氟-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈**

使依循一般程序A自市售4-氟-苯乙酮製備之1-(4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(234毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(119毫克, 39%)。MS (ISP) 307.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 206°C。

**實例 5.14****5-(2,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈**

使依循一般程序A自市售2,4-二氟-苯乙酮製備之1-(2,4-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(252毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(75毫克, 23%)。MS (ISP) 325.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 169°C。

**實例 5.15****5-(2-氟-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈**

使依循一般程序A自市售2-氟-苯乙酮製備之1-(2-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(234毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(99毫克, 32%)。MS (ISP) 307.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 147°C。

**實例 5.16****5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈**

使依循一般程序A自市售3,4-二氟-苯乙酮製備之1-(3,4-二氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(252毫克, 1.0毫莫耳)

與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(107毫克, 33%)。MS (ISP) 325.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 187°C。

#### 實例5.17

5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售4-氟-3-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(302毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(141毫克, 38%)。MS (ISP) 375.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 207°C。

#### 實例5.18

5-(3-氟-4-氟-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售3-氟-4-氟-苯乙酮製備之1-(3-氟-4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(269毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(120毫克, 35%)。MS (ISP) 341.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 195°C。

#### 實例5.19

5-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售4-氟-3-甲基-苯乙酮製備之1-(4-氟-3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(265毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(171毫克,

51%)。MS (ISP) 337.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 238°C。

#### 實例 5.20

##### 5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售3,4-二氯-苯乙酮製備之1-(3,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(285毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(161毫克, 45%)。MS (ISP) 357.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 219°C。

#### 實例 5.21

##### 5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售3-氟-4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(302毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(110毫克, 29%)。MS (ISP) 375.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 210°C。

#### 實例 5.22

##### 2-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A使自4-甲基-3-三氟甲基-苯乙酮(合成: 見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(298毫克, 1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克, 1.0毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(143毫克, 39%)。MS (ISP)

371.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 220°C。

#### 實例 5.23

2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A使自3-甲基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(224毫克，0.75毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(81毫克，0.75毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(131毫克，47%)。MS (ISP) 371.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 217°C。

#### 實例 5.24

2-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A使自4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(4-三氟乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(382毫克，1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克，1.0毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(182毫克，40%)。MS (ISP) 453.0 [M<sup>+</sup>]; mp 189°C。

#### 實例 5.25

2-吡啶-2-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售2-乙醯基吡啶製備之1-吡啶-2-基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(217毫克，1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克，1.0毫莫耳)反

應，獲得黃色固體之標題化合物(135毫克，47%)。MS (ISP) 289.9 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 205°C。

#### 實例 5.26

##### 2-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售3-乙醯基吡啶製備之1-吡啶-3-基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(217毫克，1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克，1.0毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(37毫克，13%)。MS (ISP) 290.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 222°C。

#### 實例 5.27

##### 2-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈

使依循一般程序A自市售4-乙醯基吡啶製備之1-吡啶-4-基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(217毫克，1.0毫莫耳)與依循一般程序B之4-胺基-5-氟基-1H-咪唑(108毫克，1.0毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(77毫克，27%)。MS (ISP) 289.8 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 254°C。

實例 6： 5-苯基-3-(2-羥基甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶(一般程序C)

#### 一般程序 C

a) 在RT下於含一般程序B製備之5-苯基-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶(實例4)之二氯甲烷攪拌溶液中添加MeOH及3-氯-過苯甲酸。溶液在RT下攪拌約17小時，添加飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液及二氯甲烷，且使混合物攪拌約30分鐘。分離有機層，以Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>

溶液，食鹽水洗滌且經脫水(MgSO<sub>4</sub>)。蒸發溶劑獲得粗製固體之5-苯基-3-(2-甲基-1-氧代-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶化合物，其可不需進一步純化使用。

b) 使5-苯基-3-(2-甲基-1-氧代-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶化合物與乙酸酐之攪拌混合物回流約30分鐘，倒入飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液中，且以二氯甲烷萃取(例如20毫升3次)。合併之有機層以食鹽水洗滌且脫水(MgSO<sub>4</sub>)。粗產物在矽膠(乙酸乙酯/己烷1:1)上管柱層析純化，獲得固體之乙酸4-[5-苯基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-2-基甲酯化合物。

c) 在RT下於含該乙酸4-[5-苯基-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-2-基甲酯化合物之MeOH攪拌溶液中添加NaOMe。反應混合物攪拌約17小時，倒入水中且以二氯甲烷萃取(例如40毫升3次)。合併之有機層以食鹽水洗滌，經脫水(MgSO<sub>4</sub>)且蒸發。粗產物可在矽膠(例如乙酸乙酯)上經管柱層析進一步純化，獲得固體之標題化合物。

實例	嘧啶化合物	化合物名稱	MS(ISP)/mp
6.1	4.33	5-(4-三氟甲基-苯基)-3-(2-羥基甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 439.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 102°C
6.2	4.39	5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-羥基甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 453.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 231°C
6.3	4.30	{4-[5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-2-基}-甲醇	MS (ISP) 419.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 220°C

實例	嘧啶化合物	化合物名稱	MS(ISP)/mp
6.4	4.32	{4-[5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-2-基}-甲醇	MS (ISP) 439.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 233°C

## 實例 6.1

5-(4-三氟甲基-苯基)-3-(2-羥基甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶

a) 在室溫下於含5-(4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.15克, 0.36毫莫耳, 合成: 見實例 89)之二氯甲烷(3.5毫升)攪拌溶液中添加MeOH(1毫升)及3-氯-過苯甲酸(70%, 0.10毫克, 0.41毫莫耳)。使黃色溶液在RT下攪拌17小時, 添加飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(10毫升)及二氯甲烷(10毫升), 且使混合物攪拌30分鐘。分離有機層, 以10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液(10毫升)、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(20毫升)、食鹽水(30毫升)洗滌且脫水(MgSO<sub>4</sub>)。蒸發溶劑獲得橘色固體之粗製5-(4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-1-氧代-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.16克), 其不須純化即使用。

b) 使含5-(4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-1-氧代-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.15克, 0.33毫莫耳)與乙酸酐(1毫升)之攪拌混合物回流約30分鐘, 倒入飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(20毫升)中, 且以二氯甲烷萃取(20毫升3次)。合併之有機層以食鹽水(50毫升)洗滌且脫水(MgSO<sub>4</sub>)。粗產物在矽膠上管柱層析純化(乙酸乙酯/己烷1:1), 獲得棕色固體之乙酸4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]

嘧啶-3-基]-吡啶-2-基甲酯化合物。

c) 在室溫下於含該乙酸4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-2-基甲酯(0.16克, 0.33毫莫耳)之MeOH(1毫升)攪拌溶液中添加NaOMe(MeOH中5.4M, 0.2毫升)。反應混合物攪拌約17小時, 倒入水(40毫升)中且以二氯甲烷萃取(40毫升3次)。合併之有機層以食鹽水(100毫升)洗滌, 經脫水(MgSO<sub>4</sub>)且蒸發。粗產物可在矽膠上經管柱層析進一步純化(乙酸乙酯), 獲得橘色固體之標題化合物(112克, 78%)。MS (ISP) 439.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 2102°C。

### 實例 6.2

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-羥基甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

依循實例 108 之一般方法使 5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶(0.34克, 0.78毫莫耳, 合成: 見實例 96)轉換, 獲得橘色固體之標題化合物(80毫克, 23%)。MS (ISP) 453.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 231°C。

### 實例 6.3

{4-[5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-2-基}-甲醇

依循實例 108 之一般方法使 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶(0.40克, 1.0毫莫耳, 合成: 見實例 86)轉換, 獲得橘色固體之標題化合物(140毫克, 33%)。MS (ISP) 419.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 220°C。

## 實例 6.4

{4-[5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-2-基}-甲醇

依循實例 108 之一般方法使 5-(3,4-二氯-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.43 克, 1.0 毫莫耳, 合成: 見實例 88) 轉換, 獲得橘色固體之標題化合物 (73 毫克, 17%)。MS (ISP) 439.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 233°C。

實例 7: 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-(2-甲基-1-氧基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶 (化合物編號 7.1)

在室溫下於含 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.50 克, 1.24 毫莫耳) 之二氯甲烷 (12 毫升) 攪拌溶液中添加 MeOH (3 毫升) 及 3-氯-過苯甲酸 (70%, 0.36 毫克, 1.44 毫莫耳)。使橘色溶液在 RT 下攪拌 17 小時, 添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (75 毫升) 及二氯甲烷 (50 毫升), 且使混合物攪拌 30 分鐘。分離有機層, 以 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液 (60 毫升)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (60 毫升)、食鹽水 (100 毫升) 洗滌且脫水 (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。蒸發溶劑且結晶, 獲得橘色固體之標題化合物 (0.51 克, 99%)。MS (ISP) 418.1 [M<sup>+</sup>]; mp 279°C。

依據上述程序使 5-(3,4-二氯-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.63 克, 1.49 毫莫耳) 氧化, 獲得橘色固態 5-(3,4-二氯-苯基)-3-(2-甲基-1-氧代-吡啶-4-基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物編號 7.2 (0.63

克，96%)。MS (ISP) 438.0 [M<sup>+</sup>]; mp 287°C。

實例 8：5-苯基-3-吡啶基-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶  
之製備(一般程序 B)

實例	二酮	化合物名稱	MS(ISP)/mp
8.1	S1.15	2-(4-氯-3-甲基-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 289.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 210°C
8.2	S1.17	2-(4-氯-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 375.5 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 206°C
8.3	S1.14	2-(3-氯-4-氟-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 393.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 188°C
8.4	S1.16	2-(4-二氯-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 409.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 226°C
8.5	S1.6	8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 409.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 194°C
8.6	S1.7	8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 409.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 231°C
8.7	S1.21	2-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 423.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 236°C
8.8	S1.19	2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 423.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 173°C
8.9	S1.17	2-(4-氯-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 375.5 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 290°C.
8.10	S1.15	2-(4-氯-3-甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 389.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 254°C.
8.11	S1.14	2-(3-氯-4-氟-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 393.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 266°C
8.12	S1.16	2-(3,4-二氯-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 409.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 262°C
8.13	S1.6	8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-2-(3-三氟甲	MS (ISP) 409.4

實例	二酮	化合物名稱	MS(ISP)/mp
		基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶	[(M+H) <sup>+</sup> ] mp 258°C
8.14	S1.7	8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 409.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 240°C
8.15	S1.19	2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 427.4.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 267°C
8.16	S1.21	2-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 423.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 222°C
8.17	S1.22	2-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 453.5.0 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 244°C
8.18	S1.20	8-吡啶-4-基-2-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 507.5 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 269°C
8.19	S1.19	2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 422.1 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 225°C
8.20	S1.17	2-(4-氯-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 389.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 232°C
8.21	S1.15	2-(4-氯-3-甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 403.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 246°C
8.22	S1.14	2-(3-氯-4-氟-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 407.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 255°C
8.23	S1.16	2-(3,4-二氯-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 423.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 271°C
8.24	S1.7	8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 423.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 257°C
8.25	S1.6	8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 423.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 234°C
8.26	S1.18	2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 441.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 252°C
8.27	S1.22	2-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并	MS (ISP) 467.4 [(M+H) <sup>+</sup> ]

實例	二酮	化合物名稱	MS(ISP)/mp
		[1,5-a]嘓啶	mp 249°C
8.28	S1.20	8-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘓啶	MS (ISP) 521.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 219°C
8.29	S1.19	2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘓啶	MS (ISP) 437.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 243°C
8.30	S1.26	2-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘓啶	MS (ISP) 453.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 212°C
8.31	S1.26	2-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘓啶	MS (ISP) 467.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 177°C
8.32	S1.27	8-吡啶-4-基-2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘓啶	MS (ISP) 507.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 233°C
8.33	S1.27	8-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘓啶	MS (ISP) 521.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 189°C
8.34	S1.28	2-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘓啶	MS (ISP) 477.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 211°C
8.35	S1.28	2-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘓啶	MS (ISP) 491.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 218°C
8.36	S1.29	2-(4-溴-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘓啶	MS (ISP) 435.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 249°C

## 實例 8.1

## 2-(4-氯-3-甲基-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘓啶

使依循一般程序A自市售4-氯-3-甲基-苯乙酮製備之1-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(132毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(3-吡啶基)-1H-咪唑二鹽酸鹽[合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](117毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得紅色固體之標題化合物(43毫克, 22%)。MS (ISP)

[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](117毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(66毫克，32%)。

紅色固體。MS (ISP) 409.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 226°C。

#### 實例 8.5

8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(284毫克，1.0毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(3-吡啶基)-1H-咪唑二鹽酸鹽[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](233毫克，1.0毫莫耳)反應，獲得紅色固體之標題化合物(54毫克，13%)。MS (ISP) 409.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 194°C。

#### 實例 8.6

8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(284毫克，1.0毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(3-吡啶基)-1H-咪唑二鹽酸鹽[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](233毫克，1.0毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(73毫克，18%)。MS (ISP) 409.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 231°C。

#### 實例 8.7

2-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

289.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 210°C。

### 實例 8.2

2-(4-氯-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序 A 自市售 4-氯-苯乙酮製備之 1-(4-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(125 毫克, 0.5 毫莫耳)與依循一般程序 B 之 2-胺基-3-(3-吡啶基)-1H-咪唑二鹽酸鹽 [合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](117 毫克, 0.5 毫莫耳)反應, 獲得橘色固體之標題化合物(43 毫克, 23%)。MS (ISP) 375.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 206°C。

### 實例 8.3

2-(3-氯-4-氯-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序 A 自市售 3-氯-4-氯-苯乙酮製備之 1-(3-氯-4-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(134 毫克, 0.5 毫莫耳)與依循一般程序 B 之 2-胺基-3-(3-吡啶基)-1H-咪唑二鹽酸鹽 [合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](117 毫克, 0.5 毫莫耳)反應, 獲得橘色固體之標題化合物(62 毫克, 32%)。MS (ISP) 393.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 188°C。

### 實例 8.4

2-(3,4-二氯-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序 A 自市售 3,4-二氯-苯乙酮製備之 1-(3,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(143 毫克, 0.5 毫莫耳)與依循一般程序 B 之 2-胺基-3-(3-吡啶基)-1H-咪唑二鹽酸鹽

使依循一般程序A使自4-甲基-3-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(149毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(3-吡啶基)-1H-咪唑二鹽酸鹽[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](117毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得紅色固體之標題化合物(84毫克，40%)。MS (ISP) 423.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 236°C。

### 實例 8.8

2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-3-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A使自3-甲基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(149毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(3-吡啶基)-1H-咪唑二鹽酸鹽[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](117毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(103毫克，49%)。MS (ISP) 423.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 173°C。

### 實例 8.9

2-(4-氯-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-氯-苯乙酮製備之1-(4-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(125毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](80毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(44毫克，23%)。MS (ISP) 375.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 290°C。

## 實例 8.10

2-(4-氯-3-甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并  
[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序 A 自市售 4-氯-3-甲基-苯乙酮製備之 1-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (132 毫克, 0.5 毫莫耳) 與依循一般程序 B 之 2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑 [合成: 見部分胺基-咪唑衍生物] (80 毫克, 0.5 毫莫耳) 反應, 獲得橘色固體之標題化合物 (98 毫克, 50%)。MS (ISP) 389.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 254°C。

## 實例 8.11

2-(3-氯-4-氟-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并 [1,5-a]  
嘧啶

使依循一般程序 A 自市售 3-氯-4-氟-苯乙酮製備之 1-(3-氯-4-氟-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (134 毫克, 0.5 毫莫耳) 與依循一般程序 B 之 2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑 [合成: 見部分胺基-咪唑衍生物] (80 毫克, 0.5 毫莫耳) 反應, 獲得橘色固體之標題化合物 (84 毫克, 43%)。MS (ISP) 393.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 266°C。

## 實例 8.12

2-(3,4-二氯-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并 [1,5-a]  
嘧啶

使依循一般程序 A 自市售 3,4-二氯-苯乙酮製備之 1-(3,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮 (143 毫克, 0.5 毫莫耳) 與依循一般程序 B 之 2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑 [合成: 見

部分胺基-咪唑衍生物](80毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(95毫克，46%)。MS (ISP) 409.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 262°C。

#### 實例 8.13

8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(142毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](80毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(100毫克，49%)。MS (ISP) 409.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 258°C。

#### 實例 8.14

8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(142毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](80毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(88毫克，43%)。MS (ISP) 409.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 240°C。

#### 實例 8.15

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3-氟-4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(151毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑[合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得橘色固體之標題化合物(116毫克, 54%)。MS (ISP) 427.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 267°C。

### 實例8.16

2-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自4-甲基-3-三氟甲基-苯乙酮(合成: 見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(149毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑[合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得橘色固體之標題化合物(101毫克, 48%)。MS (ISP) 423.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 222°C。

### 實例8.17

2-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自4-乙氧基-3-三氟甲基-苯乙酮(合成: 見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(164毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑[合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得橘色固體

之標題化合物(98毫克, 43%)。MS (ISP) 453.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 244°C。

#### 實例 8.18

8-吡啶-4-基-2-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-  
4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3-三氟甲基-苯乙酮(合成: 見部分苯乙酮衍生物)製備之1-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(191毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑[合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得橘色固體之標題化合物(111毫克, 44%)。MS (ISP) 507.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 269°C。

#### 實例 8.19

2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑  
并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自3-甲基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成: 見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(149毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑[合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得橘色固體之標題化合物(93毫克, 44%)。MS (ISP) 422.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 225°C。

#### 實例 8.20

2-(4-氯-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并  
[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-氯-苯乙酮製備之1-(4-氯-苯

基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(125毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑[合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得橘色固體之標題化合物(46毫克, 24%)。MS (ISP) 389.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 232°C。

#### 實例 8.21

**2-(4-氯-3-甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售4-氯-3-甲基-苯乙酮製備之1-(4-氯-3-甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(132毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑[合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得橘色固體之標題化合物(49毫克, 24%)。MS (ISP) 403.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 246°C。

#### 實例 8.22

**2-(3-氯-4-氯-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售3-氯-4-氯-苯乙酮製備之1-(3-氯-4-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(134毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑[合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得橘色固體之標題化合物(52毫克, 26%)。MS (ISP) 407.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 255°C。

#### 實例 8.23

應，獲得橘色固體之標題化合物(59毫克，28%)。MS (ISP) 423.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 234°C。

#### 實例 8.26

**2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自市售3-氟-4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(151毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得紅色固體之標題化合物(59毫克，27%)。MS (ISP) 441.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 252°C。

#### 實例 8.27

**2-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自4-乙氧基-3-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(164毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(41毫克，18%)。MS (ISP) 467.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 249°C。

#### 實例 8.28

**8-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶**

使依循一般程序A自4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基]-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(191毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(51毫克，20%)。MS (ISP) 521.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 219°C。

### 實例 8.29

2-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自3-甲基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(149毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(44毫克，20%)。MS (ISP) 437.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 243°C。

### 實例 8.30

2-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自3-乙氧基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(164毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑[合成：見部分胺

基-咪唑衍生物](80毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(70毫克，31%)。MS (ISP) 453.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 212°C。

### 實例 8.31

2-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自3-乙氧基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(164毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(30毫克，13%)。MS (ISP) 467.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 177°C。

### 實例 8.32

8-吡啶-4-基-2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(191毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(84毫克，33%)。MS (ISP) 507.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 233°C。

### 實例 8.33

8-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之1-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(191毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(140毫克，54%)。MS (ISP) 521.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 189°C。

#### 實例 8.34

2-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-8-吡啶-4-基-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自3,4-雙-三氟甲基-苯乙酮[CAS編號129604-25-7]製備之1-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(176毫克，0.5毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(4-吡啶基)-1H-咪唑[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克，0.5毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題化合物(80毫克，34%)。MS (ISP) 477.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 211°C。

#### 實例 8.35

2-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自3,4-雙-三氟甲基-苯乙酮[CAS編號129604-25-7]製備之1-(3,4-雙-三氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(200毫克，0.57毫莫耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑[合成：見部分胺基-咪唑衍生物](99毫克，0.57毫莫耳)反應，獲得橘色固體之標題

化合物(28毫克, 10%)。MS (ISP) 491.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 218°C。

### 實例 8.36

#### 2-(4-溴-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序 A 自市售 4-溴-苯乙酮 製備之 1-(4-溴-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(148毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序 B 之 2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑[合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得橘色固體之標題化合物(42毫克, 19%)。MS (ISP) 435.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 249°C。

#### 實例 9: 5-苯基-3-吡啶基-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶之製備(一般程序 B)

使含 3-胺基-4-吡啶基-吡唑(1當量)及依一般程序 A 製備之 1-苯基-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(1當量)之乙酸攪拌混合物在回流條件下加熱約 3.5 小時。使反應混合物蒸發且以管柱層析(例如庚烷/乙酸乙酯)分離產物, 且以結晶進一步純化。若產物在反應過程中沉澱, 則可以過濾分離且以結晶進一步純化。

實例	二酮	化合物名稱	MS(ISP)/mp
9.1	S1.7	7-二氟甲基-3-吡啶-4-基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 391.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 222°C
9.2	S1.7	7-二氟甲基-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 405.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 213°C
9.3	S1.19	7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 405.4 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 236°C

9.4	S1.19	7-二氟甲基-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 419.3 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 221°C
9.5	S1.30	7-二氟甲基-5-(4-甲氧基-苯基)-3-吡啶-4-基-吡啶并[1,5-a]嘧啶	MS (ISP) 353.2 [(M+H) <sup>+</sup> ] mp 206°C

## 實例 9.1

## 7-二氟甲基-3-吡啶-4-基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-三氟甲基-苯乙酮製備之4,4-二氟-1-(4-三氟甲基-苯基)-丁烷-1,3-二酮(133毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B之3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶[CAS編號216661-87-9; 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 – 3541所述般自4-氟基甲基-吡啶製備](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(130毫克, 67%)。MS (ISP) 391.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 222°C。

## 實例 9.2

## 7-二氟甲基-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-三氟甲基-苯乙酮製備之4,4-二氟-1-(4-三氟甲基-苯基)-丁烷-1,3-二酮(133毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B之3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶[如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 – 3541所述般自4-氟基甲基-2-甲基-吡啶製備](87毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(159毫克, 79%)。MS (ISP) 405.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 213°C。

## 實例 9.3

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-3-吡啶-4-基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序 A 自 3-甲基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之 4,4-二氟-1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-丁烷-1,3-二酮(140 毫克，0.5 毫莫耳)與依循一般程序 B 之 3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡啶 [CAS 編號 216661-87-9；如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 – 3541 所述般自 4-氟基甲基-吡啶製備](80 毫克，0.5 毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(140 毫克，69%)。MS (ISP) 405.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 236°C。

## 實例 9.4

7-二氟甲基-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序 A 自 3-甲基-4-三氟甲基-苯乙酮(合成：見部分苯乙酮衍生物)製備之 4,4-二氟-1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-丁烷-1,3-二酮(140 毫克，0.5 毫莫耳)與依循一般程序 B 之 3-胺基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-吡啶 [如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 – 3541 所述般自 4-氟基甲基-2-甲基-吡啶 (CAS 編號 130138-46-4) 製備](87 毫克，0.5 毫莫耳)反應，獲得黃色固體之標題化合物(164 毫克，78%)。MS (ISP) 419.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 221°C。

## 實例 9.5

7-二氟甲基-5-(4-甲氧基-苯基)-3-吡啶-4-基-吡啶并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-甲氧基-苯乙酮製備之4,4-二氟-1-(4-甲氧基-苯基)-丁烷-1,3-二酮(114毫克, 0.5毫莫耳)與依循一般程序B之3-胺基-4-(4-吡啶基)-吡唑 [CAS編號216661-87-9; 如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 3537 – 3541所述般自4-氟基甲基-吡啶製備](80毫克, 0.5毫莫耳)反應, 獲得黃色固體之標題化合物(120毫克, 68%)。MS (ISP) 353.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 206°C。

式I化合物及其醫藥可接受性鹽(後文稱: 醫藥化合物)具有醫藥活性, 且可用作醫藥。尤其, 呈現代謝營養之穀胺酸酯受體拮抗活性之醫藥化合物。尤其是對mGluR2受體具活性之醫藥化合物。

該醫藥化合物之mGluR相互作用可於例如下列之體外結合分析加以證明:

#### 對mGlu2轉染之CHO細胞膜之 [<sup>3</sup>H]-LY354740 結合

轉染及細胞培養物: 於pBluescript II中編碼老鼠mGlu2受體蛋白質之cDNA次選殖入得自Invitrogen (NV Leek, 荷蘭)之真核生物之表現載體pcDNA I-amp中。此載體構築物(pcD1mGR2)以可對新黴素抗藥性之基因編碼之psvNeo質體, 藉Chen & Okayama (1988)所述之改良磷酸鈣方法共轉染至CHO細胞中。該等細胞保存在得自Gibco BRL (Basel, 瑞士)之含有還原之L-穀胺醯胺(2 mM終濃度)及10%滲析之胎牛血清之杜貝克氏改質之鷹氏培養基中。在G-418(最終1000微克/毫升)存在下進行選擇。藉由總計5微克RNA之逆轉錄, 接著使用mGlu2受體特異之引子5'-atcactgcttgggtttct

ggcactg-3' 及 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' 於 60 mM Tris HCl(pH10)、15 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、2 mM MgCl<sub>2</sub>、25 單元/毫升 Taq 聚合酶中在以 60°C 退火 1 分鐘、在 72°C 延展 30 秒及 95°C 變性 1 分鐘之 30 次循環進行 PCR 而鑑定選殖物。

膜製備：上述培養之細胞經收取並以冷卻之 PBS 洗滌 3 次並在 -80°C 冷凍。該粒片物再懸浮於冷卻之 20 mM HEPES-NaOH 緩衝液(含 10 mM EDTA (pH7.4))中並以多轉子(Kinematica, AG, Littau, 瑞士)在 10000 rpm 均質化 10 秒。在 4°C 離心 30 分鐘後，粒片物以相同緩衝液洗滌一次，並以冷卻之 20 mM HEPES-NaOH 緩衝液(含 0.1 mM EDTA(pH 7.4))再洗滌一次。使用 Pierce 方法(Socochim, Lausanne, 瑞士)使用胎牛血清蛋白作為標準測量蛋白質含量。

[<sup>3</sup>H]-LY354740 結合：解凍後，膜再懸浮於冷卻之 50 mM Tris-HCl 緩衝液(含 2 mM MgCl<sub>2</sub> 及 2 mM CaCl<sub>2</sub> (pH 7))(結合緩衝液)中。此分析中該膜之終濃度為 25 微克蛋白質/毫升。以 10 nM [<sup>3</sup>H]-LY354740 培養之膜在室溫及在各種濃度之代試驗化合物存在下進行抑制實驗 1 小時。培育後，膜在 Whatmann GF/C 玻璃纖維過濾網上過濾並以冷卻之結合緩衝液洗滌 5 次。在 10 μM DCG IV 存在下測量非特異結合。過濾器轉移入含 10 毫升 Ultima-gold 閃爍流體(Packard, Zürich, 瑞士)之塑膠小瓶後，於 Tri-Carb 2500 TR 計數器(Packard, Zürich, 瑞士)中藉液體閃爍測量放射活性。

數據分析：以獲得 IC<sub>50</sub> 值之四個參數對數方程式及 Hill 係數作成抑制曲線。

如上述分析之化合物顯示5  $\mu\text{M}$ 或更小之活性，一般為0.5  $\mu\text{M}$ 或以下，且理想上為0.1  $\mu\text{M}$ 或更小。下表顯示例舉之 $K_i$ 值：

化合物編號	mGluR2 $K_i$ [ $\mu\text{M}$ ]	實例	mGluR2 $K_i$ [ $\mu\text{M}$ ]
1.13	0.043	4.35	0.045
1.19	0.032	4.43	0.048
2.2	0.072	4.9	0.047
3.2	0.076	5.20	0.043
4.24	0.043	7.1	0.0439

特別可於阿茲海默氏 (Alzheimer's) 疾病中作為醫藥之活性可依據標準試驗方法證明，如自 Dunnett, *Psychopharmacology* (Berl) 87:357-63 (1985) 最初報導之程序改良 [Higgins 等人, *Europ. J. Neuroscience* 15:1827-1840 (2002); Higgins 等人, *Europ. J. Neuroscience* 15:911-922 (2002); Higgins 等人, *Neuropharmacology* 44:324-241 (2003)] 之對陽性 (DMTP) 方法之有效作用延遲配對中之副交感神經性能。

醫藥化合物及其前藥如酯、N-氧化物、磷酸酯、糖醯胺酯及甘油酯共軛物據此可用作為 mGluR 拮抗劑，如用於治療或預防其中 mGluR 活化作用扮演重要角色或與其有關聯之疾病及病況。此病況尤其包含急性及/或慢性神經障害。

目前，該等 mGluR 已知有 8 種不同膜且其中有些甚至具有亞型。在結構參數基礎上，對二次代謝之不同影響及對低分子量化學化合物之不同親和性，該等 8 種受體可次分為三個亞族：mGluR1 及 mGluR5 屬於 I 族，mGluR2 及 mGluR3 屬於 II 族，且 mGluR4、mGluR6、mGluR7 及 mGluR8 屬於 III 族。

屬於 II 族之代謝營養穀胺酸酯受體之配位體可用以治療或預防急性及/或慢性神經障害。

急性及/或慢性神經障害包含精神病、精神分裂症、阿茲海默氏疾病、認知障害及記憶缺乏等輕微認知受損、年齡相關之認知退化、脈管性痴呆、帕金森氏疾病(Parkinson's)、與抑鬱或焦慮有關之記憶受損、道氏(Down's)徵候群、中風、外傷性腦損傷及注意力缺乏障害。其他可治療之適應症為因旁通手術或移植引起之受限制腦功能、對腦部之不良血液供應、脊髓損傷、頭部損傷、因懷孕引起之缺氧、心動停止及低血糖症。其他可治療之適應症為急性及慢性疼痛、亨丁頓氏(Huntington's)舞蹈症、肌萎縮性側索硬化(ALS)、因AIDS引起之痴呆、眼部損傷、視網膜病、特發性帕金森氏症候群或因藥物引起之帕金森氏症候群以及引起穀胺酸酯缺乏功能之病況如肌肉痙攣、抽搐、偏頭痛、尿失禁、尼古丁上癮、偶發性精神病、鴉片上癮、焦慮、嘔吐、運動困難及抑鬱。

一具體例中，該急性及/或慢性神經障害為阿茲海默氏疾病。另一具體例中，該急性及/或慢性神經障害為輕微之認知受損。

至於本文所用之急性及/或慢性神經障害之需治療哺乳類意指患有或易患有急性及/或慢性神經障害之哺乳類例如人類。

至於本文所用之應用於急性及/或慢性神經障害之"治療"(treat、treating及treatment)等代表減緩、舒緩、減輕或逆轉個體目前罹患之此障害或任何與該障害相關之病徵之方法，以及預防此障害或其任何病徵發生之方法。

醫藥化合物可使用作為醫藥，如作成醫藥組合物。該醫藥組合物可經口投藥，如以錠劑、包衣錠劑、糖衣錠、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液投藥。然而，該投藥亦可藉直腸進行，例如以栓劑進行，或非經腸道如以注射溶液投藥。

醫藥化合物可以用於製造醫藥組合物之醫藥惰性、無機或有機載劑加工。可使用乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽類等，作為錠劑、包衣錠劑、糖衣錠及硬明膠膠囊之此等載劑。軟明膠膠囊之適宜載劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇等；然而，視活性物質之性質而定，在軟明膠膠囊之例中通常不使用載劑。製造溶液及糖漿之適宜載劑為例如水、多元醇、蔗糖、逆轉糖、葡萄糖等。佐劑如醇類、多元醇、甘油、植物油等可用以製造式I化合物之水可溶鹽類之水性注射溶液，但未必需要。栓劑之適宜載劑為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液體多元醇等。

此外，該醫藥組合物可含有保存劑、溶解劑、安定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、矯味劑、改變等張壓力之鹽類、緩衝劑、遮蔽劑或抗氧化劑。其亦可含其他具有治療價值之物質。

如前所述，含醫藥化合物及治療惰性賦型劑之醫藥亦為本發明目的之一，以及此醫藥之製造方法，該方法包括使一或多種醫藥化合物與若需要之一或多種其他具治療價值之物質與一或多種治療惰性載劑作成醫藥劑量。

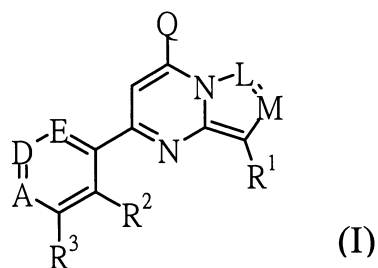
該劑量可在廣範圍內變化，且當然在各特定例中適合個體需求。通常，對所述所有適應症而言，口服或非經腸道投藥之有效劑量在0.01-20毫克/公斤/天之間，以0.1-10毫克/公斤/天之劑量較佳。據此對體重70公斤之成人而言之日劑量落於每天0.7-1400毫克，較好每天7及700毫克之間。

依據前述，本發明亦提供：

- (a) 使用作為代謝營養穀胺酸酯受體拮抗劑之醫藥化合物，例如用於本文所述之任何特定適應症；
- (b) 包括在(a)中作為活性成分之醫藥化合物以及其醫藥可接受性稀釋劑或載劑之醫藥組合物；
- (c) 用以治療或預防其中代謝營養穀胺酸酯受體活化作用扮演一角色或與其有關聯之疾病及病況之醫藥組合物，其包括在(a)中之醫藥化合物以及載劑；
- (d) 在(a)中之醫藥化合物之用途，係用以製造用以治療或預防其中代謝營養穀胺酸酯受體活化作用扮演一角色或與其有關聯之疾病及病況之醫藥；
- (e) 一種製造(a)中之醫藥化合物之方法。

### 五、中文發明摘要：

本發明有關式I之新穎吡啶并-及咪唑并-嘧啶衍生物：



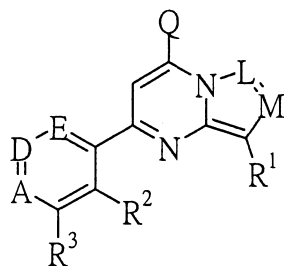
其中A、D、E、L、M、Q、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>如說明書及申請專利範圍之定義，及有關其製備方法、含該衍生物之醫藥組合物及其用以預防及治療疾病之用途。

### 六、英文發明摘要：

## 七、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)  
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

97年2月9日 修(更)正頁

2-(3,4-二氯-苯基)-8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-咪唑  
并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3,4-二氯-苯乙酮製備之1-(3,4-二  
氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(143毫克, 0.5毫莫耳)  
與依循一般程序B之2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑  
[合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克, 0.5毫莫耳)反應,  
獲得橘色固體之標題化合物(57毫克, 27%)。MS (ISP) 423.2  
[(M+H)<sup>+</sup>]; mp 271°C。

#### 實例 8.24

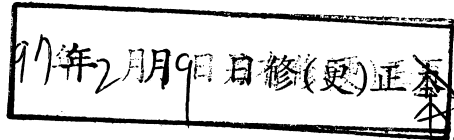
8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-咪  
唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售4-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(4-三  
氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(142毫克, 0.5毫莫  
耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪  
唑[合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克, 0.5毫莫耳)反  
應, 獲得橘色固體之標題化合物(46毫克, 22%)。MS (ISP) 423.2  
[(M+H)<sup>+</sup>]; mp 257°C。

#### 實例 8.25

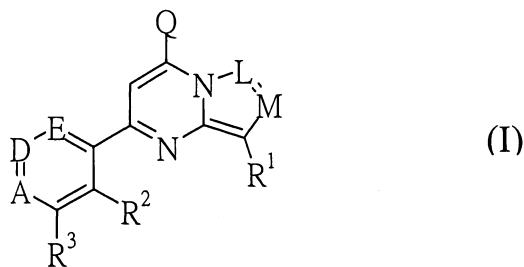
8-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-三氟甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-咪  
唑并[1,5-a]嘧啶

使依循一般程序A自市售3-三氟甲基-苯乙酮製備之1-(3-三  
氟甲基-苯基)-4,4,4-三氟-丁烷-1,3-二酮(142毫克, 0.5毫莫  
耳)與依循一般程序B之2-胺基-3-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪  
唑[合成: 見部分胺基-咪唑衍生物](87毫克, 0.5毫莫耳)反



## 十、申請專利範圍：

### 1. 一種式I化合物，



其中

A 為  $=C(R^4)-$ ，

D 為  $=C(R^5)-$ ，

E 為  $=C(R^6)-$ ，

或 A、D 及 E 之一 為  $=N-$ ，

L 為  $=N-$  或  $=C(H)-$ ，

當 L 為  $=N-$ ，M 為  $=C(R^7)-$ ，或當 L 為  $=C(H)-$  時，M 為  $=N-$ ，

Q 為  $CF_3$  或  $CHF_2$ ，

$R^1$  為  $-CN$ 、未取代之吡啶基、經  $(C_1-C_4)$ -烷基或經  $(C_1-C_4)$

烷醇基取代之吡啶基或為對應之吡啶-N-氧化物，

$R^2$  為氫、鹵素、 $(C_1-C_4)$ -烷基或  $(C_3-C_6)$ -環烷基，

$R^3$  為氫、鹵素、 $(C_1-C_4)$ -烷基或  $(C_3-C_6)$ -環烷基，

$R^4$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之

$(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之

$(C_1-C_4)$ -烷氧基、未取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基或經氟取代

之  $(C_3-C_6)$ -環烷基，

$R^5$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之

$(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基或經氟取代之

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

R<sup>6</sup> 為氫或鹵素，及

R<sup>7</sup> 為氫、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經CN取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經CN取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

但條件為當 A 為 =C(R<sup>4</sup>)-、D 為 =C(H)-、E 為 =C(H)-、L 為 =N-、R<sup>1</sup> 為 -CN、R<sup>2</sup> 為氫、R<sup>3</sup> 為氫，且 (a)M 為 =C(H)-時，R<sup>4</sup> 不為氫、氯或甲氧基；或 (b)M 為 =C(CH<sub>3</sub>)-時，R<sup>4</sup> 不為氫，

及其醫藥可接受性加成鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中：

A 為 =C(R<sup>4</sup>)-，

D 為 =C(R<sup>5</sup>)-，

E 為 =C(R<sup>6</sup>)-，

或 A、D 及 E 之一 為 =N-，

L 為 =N- 或 =C(H)-，

當 L 為 =N-，M 為 =C(R<sup>7</sup>)-，或當 L 為 =C(H)-時，M 為 =N-，

Q 為 CF<sub>3</sub>，

R<sup>1</sup> 為 -CN、未取代之吡啶基、經(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基取代之吡啶基或為對應之吡啶-N-氧化物，

R<sup>2</sup> 為氫、鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

R<sup>3</sup> 為氫、鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

R<sup>4</sup> 為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或經氟取代之

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

R<sup>5</sup> 為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

R<sup>6</sup> 為氫或鹵素，及

R<sup>7</sup> 為氫、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經CN取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經CN取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基，

但條件為當 A 為 =C(R<sup>4</sup>)-、D 為 =C(H)-、E 為 =C(H)-、L 為 =N-、R<sup>1</sup> 為 -CN、R<sup>2</sup> 為氫、R<sup>3</sup> 為氫，且 (a)M 為 =C(H)-時，R<sup>4</sup> 不為氫、氟或甲氧基；或 (b)M 為 =C(CH<sub>3</sub>)-時，R<sup>4</sup> 不為氫，

及其醫藥可接受性加成鹽。

3. 如請求項 1 之化合物，其中 A 為 =C(R<sup>4</sup>)-，其中 R<sup>4</sup> 為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基。
4. 如請求項 1 之化合物，其中 D 為 =C(R<sup>5</sup>)-，其中 R<sup>5</sup> 為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基。
5. 如請求項 1 之化合物，其中 E 為 =C(R<sup>6</sup>)-，其中 R<sup>6</sup> 為氫或鹵素。
6. 如請求項 1 之化合物，其中 L 為 =N-。

7. 如請求項1之化合物，其中L為=C(H)-。
8. 如請求項1之化合物，其中M為=C(R<sup>7</sup>)-，其中R<sup>7</sup>為氫、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經CN取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經CN取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基。
9. 如請求項8之化合物，其中R<sup>7</sup>為氫。
10. 如請求項8之化合物，其中R<sup>7</sup>為未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經CN取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。
11. 如請求項1之化合物，其中R<sup>1</sup>為-CN。
12. 如請求項1之化合物，其中R<sup>1</sup>為未取代之吡啶基、經(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基取代之吡啶基或為對應之吡啶-N-氧化物。
13. 如請求項1之化合物，其中：
  - A 為=C(R<sup>4</sup>)-，其中R<sup>4</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基；
  - D 為=C(R<sup>5</sup>)-，其中R<sup>5</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基；
  - E 為=C(R<sup>6</sup>)-，其中R<sup>6</sup>為氫或鹵素；
  - L 為=N-或=C(H)-；當L為=N-，M為=C(R<sup>7</sup>)-，其中R<sup>7</sup>為氫、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經CN取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經CN取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基；或當L為=C(H)-，M為=N-；

$R^1$  為 -CN、未取代之吡啶基、經 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基取代之吡啶基或為對應之吡啶-N-氧化物；

$R^2$  為 氫、鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基；

$R^3$  為 氫、鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基；

但條件為當 A 為 =C(R<sup>4</sup>)-、D 為 =C(H)-、E 為 =C(H)-、L 為 =N-、 $R^1$  為 -CN、 $R^2$  為 氫、 $R^3$  為 氫，且 (a)M 為 =C(H)-時， $R^4$  不為 氫、氯或甲氧基；或 (b)M 為 =C(CH<sub>3</sub>)-時， $R^4$  不為 氫。

14. 如請求項 1 之化合物，其中：

A 為 =C(R<sup>4</sup>)-，其中  $R^4$  為 氫、鹵素、未取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或經氟取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、未取代之 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基；

D 為 =C(R<sup>5</sup>)-，其中  $R^5$  為 氫、鹵素、未取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基；

E 為 =C(R<sup>6</sup>)-，其中  $R^6$  為 氫或鹵素；

L 為 =N-；

M 為 =C(R<sup>7</sup>)-，其中  $R^7$  為 氫、未取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經 CN 取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經 CN 取代之 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基；

$R^1$  為 -CN、未取代之吡啶基、經 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基取代之吡啶基或為對應之吡啶-N-氧化物；

$R^2$  為 氫、鹵素或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

$R^3$  為氫、鹵素或  $(C_1-C_4)$ -烷基；

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為氫、 $R^3$  為氫，且 (a)M 為  $=C(H)-$  時， $R^4$  不為氫、氯或甲氧基；或 (b)M 為  $=C(CH_3)-$  時， $R^4$  不為氫。

15. 如請求項 1 之化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基、未取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基或經氟取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基或經氟取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為氫或鹵素；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為氫、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經  $CN$  取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基或經氟取代之  $(C_3-C_6)$ -環烷基；

$R^1$  為  $-CN$ ；

$R^2$  為氫、鹵素或  $(C_1-C_4)$ -烷基；

$R^3$  為氫、鹵素或  $(C_1-C_4)$ -烷基；

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為氫、 $R^3$  為氫，且 (a)M 為  $=C(H)-$  時， $R^4$  不為氫、氯或甲氧基；或 (b)M 為  $=C(CH_3)-$  時， $R^4$  不為

氫。

16. 如請求項1之化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為氫或鹵素；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為氫、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經CN取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

$R^1$  為  $-CN$ ；及

$R^2$  及  $R^3$  為氫，

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為氫、 $R^3$  為氫，且 M 為  $=C(H)-$  時， $R^4$  不為氫、氯或甲氧基。

17. 如請求項1之化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為氫或鹵素；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為 氫；

$R^1$  為  $-CN$ ；及

$R^2$  及  $R^3$  為 氫，

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為 氫、 $R^3$  為 氫，且 M 為  $=C(H)-$  時， $R^4$  不為 氫、氯或甲氧基。

18. 如請求項 1 之化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為 氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為 氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為 氫；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為 氫；

$R^1$  為  $-CN$ ；及

$R^2$  及  $R^3$  為 氫，

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為 氫、 $R^3$  為 氫，且 M 為  $=C(H)-$  時， $R^4$  不為 氫、氯或甲氧基。

19. 如請求項 1 之化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為 氫、Cl、F、甲基或三氟甲基或 2-三氟乙氧基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為 氫、Cl、F、甲基或三氟甲基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為 氫；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為 氫；

$R^1$  為  $-CN$ ；及

$R^2$  及  $R^3$  為 氫，

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為 氫、 $R^3$  為 氫，且 M 為  $=C(H)-$  時， $R^4$  不為 氫、氯或甲氧基。

20. 如請求項 1 之化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為 氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為 氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為 氫或鹵素；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為 未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經 CN 取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

$R^1$  為  $-CN$ ；及

$R^2$  及  $R^3$  為 氫，

但條件為當 A 為  $=C(R^4)-$ 、D 為  $=C(H)-$ 、E 為  $=C(H)-$ 、L 為  $=N-$ 、 $R^1$  為  $-CN$ 、 $R^2$  為 氫、 $R^3$  為 氫，且 M 為  $=C(CH_3)-$  時， $R^4$  不為 氫。

21. 如請求項 1 之化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為氫或鹵素；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為氫、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經 CN 取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

$R^1$  為未取代之吡啶基、經  $(C_1-C_4)$ -烷基取代之吡啶基或對應之吡啶-N-氧化物，

$R^2$  為氫、鹵素或  $(C_1-C_4)$ -烷基；及

$R^3$  為氫、鹵素或  $(C_1-C_4)$ -烷基。

22. 如請求項 1 之化合物，其中：

A 為  $=C(R^4)-$ ，其中  $R^4$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷氧基；

D 為  $=C(R^5)-$ ，其中  $R^5$  為氫、鹵素、未取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之  $(C_1-C_4)$ -烷基；

E 為  $=C(R^6)-$ ，其中  $R^6$  為氫或鹵素；

L 為  $=N-$ ；

M 為  $=C(R^7)-$ ，其中  $R^7$  為氫；

$R^1$  為未取代之吡啶基、經  $(C_1-C_4)$ -烷基取代之吡啶基或對應之吡啶-N-氧化物；

$R^2$ 及 $R^3$ 為氫。

23. 如請求項1之化合物，其中：

A 為 $=C(R^4)-$ ，其中 $R^4$ 為氫、鹵素、經氟取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基、未取代之 $(C_1-C_4)$ -烷氧基；

D 為 $=C(R^5)-$ ，其中 $R^5$ 為氫、鹵素、未取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基；

E 為 $=C(R^6)-$ ，其中 $R^6$ 為氫或鹵素；

L 為 $=N-$ ；

M 為 $=C(R^7)-$ ，其中 $R^7$ 為氫；

$R^1$ 為未取代之吡啶-4-基或經 $(C_1-C_4)$ 烷基取代之吡啶-4-基；

$R^2$ 及 $R^3$ 為氫。

24. 如請求項1之化合物，其中：

A 為 $=C(R^4)-$ ，其中 $R^4$ 為經氟取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基；

D 為 $=C(R^5)-$ ，其中 $R^5$ 為氫、鹵素、未取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基或經氟取代之 $(C_1-C_4)$ -烷基；

E 為 $=C(R^6)-$ ，其中 $R^6$ 為氫；

L 為 $=N-$ ；

M 為 $=C(R^7)-$ ，其中 $R^7$ 為氫；

$R^1$ 為未取代之吡啶-4-基或經 $(C_1-C_4)$ -烷基取代之吡啶-4-基；

$R^2$ 及 $R^3$ 為氫。

25. 如請求項1之化合物，其中：

A 為 $=C(R^4)-$ ，其中 $R^4$ 為氫、鹵素、未取代之 $(C_1-C_4)$ -烷

基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基；

D 為=C(R<sup>5</sup>)-，其中R<sup>5</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

E 為=C(R<sup>6</sup>)-，其中R<sup>6</sup>為氫或鹵素；

L 為=C(H)-；

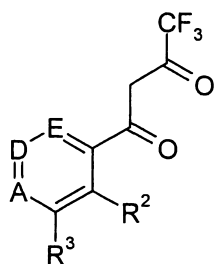
M 為=N-；

R<sup>1</sup> 為-CN、未取代之吡啶基、經(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基取代之吡啶基或對應之吡啶-N-氧化物；

R<sup>2</sup> 為氫、鹵素或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；及

R<sup>3</sup> 為氫、鹵素或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。

26. 一種製備如請求項1之式I化合物之方法，包括使式II化合物：



(II)

其中

A 為=C(R<sup>4</sup>)-，其中R<sup>4</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基；

D 為=C(R<sup>5</sup>)-，其中R<sup>5</sup>為氫、鹵素、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經氟取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷

基或經氟取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基；

E 為=C(R<sup>6</sup>)-，其中R<sup>6</sup>為氫或鹵素；

或A、D及E之一為=N-，

R<sup>2</sup> 為氫、鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基；及

R<sup>2</sup> 為氫、鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基，

與式III化合物反應：



其中

L 為=N-或=C(H)-；

當L為=N-，M為=C(R<sup>7</sup>)-，或當L為=C(H)-時，M為=N-，

R<sup>1</sup> 為-CN、未取代之吡啶基、經(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或為對應之吡啶-N-氧化物，及

R<sup>7</sup> 為氫、未取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經CN取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、未取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基或經CN取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基。

27. 如請求項1之化合物，係作為代謝營養穀胺酸酯受體拮抗劑。
28. 一種用以治療或預防由代謝營養穀胺酸酯受體活化引起之疾病及病況之醫藥組合物，其包括如請求項1之化合物以及載劑。
29. 一種如請求項1之化合物之用途，係用以製造用以治療或預防由代謝營養穀胺酸酯受體活化引起之疾病及病況之

醫藥。

30. 如請求項29之用途，其中該疾病係選自急性及/或慢性神經障礙包含精神病、精神分裂症、阿茲海默氏疾病 (Alzheimer's)、認知障礙及記憶缺乏包含輕微認知受損、年齡相關之認知退化、脈管性痴呆、帕金森氏疾病 (Parkinsons's)、與抑鬱或焦慮有關之記憶受損、道氏 (Down's)徵候群、中風、外傷性腦損傷及注意力缺乏障害、因旁通手術或移植引起之受限制腦功能、對腦部之不良血液供應、脊髓損傷、頭部損傷、因懷孕引起之缺氧、心動停止及低血糖症、急性及慢性疼痛、亨丁頓氏 (Huntington's)舞蹈症、肌萎縮性側索硬化(ALS)、因AIDS引起之痴呆、眼部損傷、視網膜病、特發性帕金森氏症候群或因藥物引起之帕金森氏症候群肌肉痙攣、抽搐、偏頭痛、尿失禁、尼古丁上癮、偶發性精神病、鴉片上癮、焦慮、嘔吐、運動困難及抑鬱所組成之群組。