



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I568722 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：102119775

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 06 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07D249/12 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/4196 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：	2012/06/15	印度	1733/MUM/2012
	2012/07/05	美國	61/668,146
	2012/11/19	印度	3319/MUM/2012
	2012/12/11	美國	61/735,679
	2013/02/08	印度	387/MUM/2013
	2013/03/15	美國	61/792,225

(71)申請人：葛蘭馬克製藥公司 (瑞士) GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A. (CH)
瑞士(72)發明人：法拉特 拉克斯麥肯特 A GHARAT, LAXMIKANT ATMARAM (IN)；穆薩卡曼
納加拉珍 MUTHUKAMAN, NAGARAJAN (IN)；海拉特卡 喬斯 奈利瑪
KHAIRATKAR-JOSHI, NEELIMA (IN)；卡提吉 維迪雅 G KATTIGE, VIDYA
GANAPATI (IN)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

GB	1068083A	US	20020045651A1
WO	2006117657A1	WO	2010100249A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 270 頁

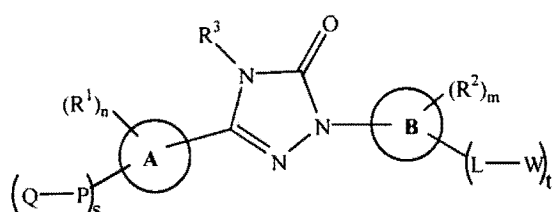
(54)名稱

作為 m P G E S - 1 抑制劑之三唑酮化合物

TRIAZOLONE COMPOUNDS AS MPGES-1 INHIBITORS

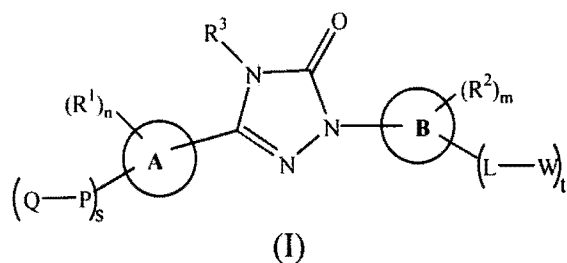
(57)摘要

本揭露案係有關作為 mPGES-1 抑制劑之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物為微粒體前列腺素 E 合成酶-1(mPGES-1)酶之抑制劑，因此適用於治療由多種疾病或病狀所致之疼痛及/或發炎，該等疾病或病狀諸如為哮喘、骨關節炎、類風濕性關節炎、急性或慢性疼痛及神經退化性疾病。

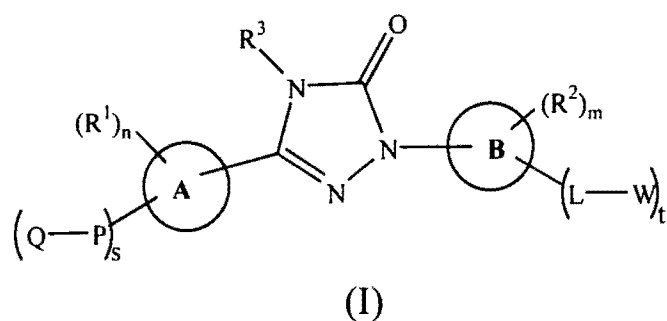


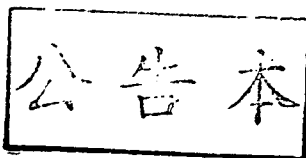
(I)

The present disclosure is directed to compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, as mPGES-1 inhibitors. These compounds are inhibitors of the microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) enzyme and are therefore useful in the treatment of pain and/or inflammation from a variety of diseases or conditions, such as asthma, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, acute or chronic pain and neurodegenerative diseases.



特徵化學式：





發明摘要

※ 申請案號：102119175

※ 申請日：

※IPC 分類：

C07D249/12 (2006.01)

C07D201/24 (2006.01)

A61K419/00 (2006.01)

A61K31/439 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

102.6.4

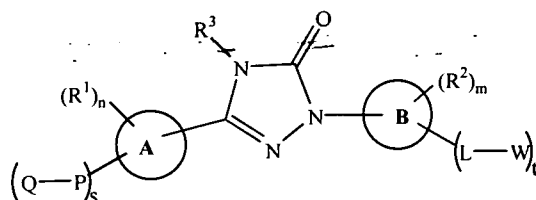
【發明名稱】(中文/英文)

作為 mPGES-1 抑制劑之三唑酮化合物

TRIAZOLONE COMPOUNDS AS mPGES-1 INHIBITORS

【中文】

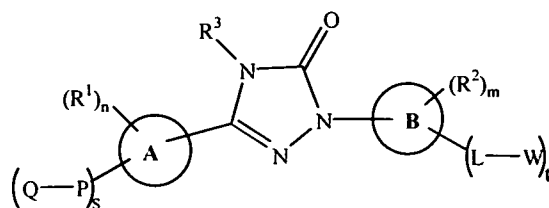
本揭露案係有關作為 mPGES-1 抑制劑之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽。此等化合物為微粒體前列腺素 E 合成酶-1 (mPGES-1) 酶之抑制劑，因此適用於治療由多種疾病或病狀所致之疼痛及/或發炎，該等疾病或病狀諸如為哮喘、骨關節炎、類風濕性關節炎、急性或慢性疼痛及神經退化性疾病。



(I)

【英文】

The present disclosure is directed to compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, as mPGES-1 inhibitors. These compounds are inhibitors of the microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) enzyme and are therefore useful in the treatment of pain and/or inflammation from a variety of diseases or conditions, such as asthma, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, acute or chronic pain and neurodegenerative diseases.



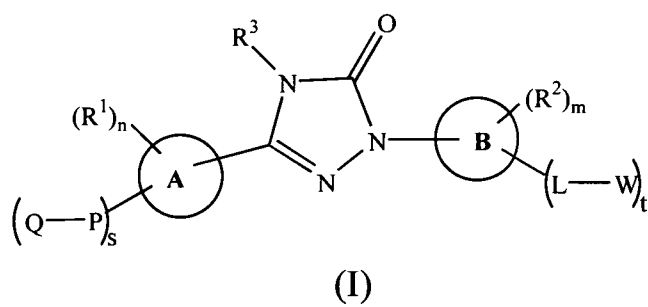
(I)

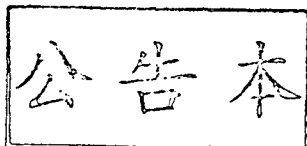
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：





發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

作為 mPGES-1 抑制劑之三唑酮化合物

TRIAZOLONE COMPOUNDS AS mPGES-1 INHIBITORS

【相關申請案】

【0001】 本申請案主張 2012 年 6 月 15 日申請之印度臨時申請案第 1733/MUM/2012 號；2012 年 11 月 19 日申請之印度臨時申請案第 3319/MUM/2012 號；及 2013 年 2 月 08 日申請之印度臨時申請案第 387/MUM/2013 號；及 2012 年 7 月 05 日申請之美國臨時申請案第 61/668,146 號；2012 年 12 月 11 日申請之美國臨時申請案第 61/735,679 號；及 2013 年 3 月 15 日申請之美國臨時申請案第 61/792,225 號之權益，該等臨時申請案各自以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本申請案係關於作為 mPGES-1 抑制劑之三唑酮化合物。

【先前技術】

【0003】 存在許多在性質上具有發炎性之疾病或病症。與發炎性病狀之現存治療相關之一個主要問題為功效不足及/或副作用普遍。影響群體之發炎性疾病包括哮喘、發炎性腸病、類風濕性關節炎、骨關節炎、鼻炎、結膜炎及皮炎。發炎亦為疼痛之一種常見病因。

【0004】 酶環加氧酶(cyclooxygenase, COX)將花生四烯酸(arachidonic acid)轉化成不穩定中間物前列腺素 H₂ (PGH₂)，其進一步轉化成其他前列腺素，包括 PGE₂、PGF_{2α}、PGD₂、前列環素(prostacyclin)及凝血脂素(thromboxane) A₂。已知此等花生四烯酸代謝物具有顯著生理學及病理生理學活性，包括促發炎作用。COX 酶以兩種形式存在，一種組成性表現於許多細胞及組織中(COX-1)，且另一種在發炎反應期間在大多數細胞及組織中由諸如細胞激素之促發炎刺激物誘導(COX-2)。

【0005】 在所有前列腺素代謝物中，尤其已知 PGE₂ 為一種強促發炎介體，且亦已知其會誘發發熱及疼痛。因此，為了抑制 PGE₂ 形成已開發出

眾多藥物，包括「NSAID」(非類固醇消炎藥物)及「昔布(coxib)」(選擇性 COX-2 抑制劑)。此等藥物主要藉由抑制 COX-1 及/或 COX-2，藉此減少 PGE₂ 形成來起作用。然而，抑制 COX 具有使所有 PGH₂ 代謝物之形成均減少，藉此降低一些代謝物之有益性質的缺點。鑒於此，懷疑藉由抑制 COX 來起作用之藥物會引起不利生物作用。舉例而言，NSAID 非選擇性抑制 COX 可導致胃腸副作用且影響血小板及腎功能。即使藉由昔布選擇性抑制 COX-2，儘管會減少此等胃腸副作用，但咸信其會導致心血管問題。

【0006】 藥理學、遺傳學及中和抗體方法之組合證明 PGE₂ 在發炎中之重要性。因此，藉由前列腺素 E 合成酶(PGES)將 PGH₂ 轉化成 PGE₂ 可代表發炎性刺激物之傳播中之關鍵步驟。存在兩種微粒體前列腺素 (prostaglandin) E 合成酶(mPGES-1 及 mPGES-2)及一種細胞溶質前列腺素 E 合成酶(cPGES)。mPGES-1 為一種在暴露於促發炎刺激物之後的可誘導 PGES。mPGES-1 藉由發炎在周邊及 CNS 中得到誘導，因此代表急性及慢性發炎性病症之目標。PGE₂ 為一種由磷脂酶(PLA)釋放之花生四烯酸所產生之主要前列腺素類化合物，其推動發炎過程。花生四烯酸藉由前列腺素 H 合成酶(PGH 合成酶，環氧化酶)之作用轉化成 mPGES-1 之受質 PGH₂，mPGES-1 為將 PGH₂ 轉化成促發炎性 PGE₂ 之末端酶。

【0007】 能夠抑制 mPGES-1 作用，因此減少特定花生四烯酸代謝物 PGE₂ 形成之藥劑有益於治療發炎。此外，能夠抑制白三烯(leukotriene)合成中涉及之蛋白質之作用的藥劑亦有益於治療哮喘及 COPD。

【0008】 在發炎性疼痛動物模型中阻斷 PGE₂ 形成會使發炎、疼痛及發熱反應減輕(Kojima 等人, *The Journal of Immunology* **2008**, 180, 8361-6; Xu 等人, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2008**, 326, 754-63)。在腹部主動脈動脈瘤中，發炎會導致結締組織退化及平滑肌細胞凋亡，最終導致主動脈擴張及破裂。在缺乏 mPGES-1 之動物中，已顯示較慢疾病進展及疾病嚴重性(Wang 等人, *Circulation*, **2008**, 117, 1302-1309)。

【0009】 數條證據表明 PGE₂ 涉及於惡性生長中。PGE₂ 藉由刺激細胞增殖及血管生成且藉由調節免疫抑制來促進腫瘤進展。作為對 PGE₂ 在癌症

中之作用之支持，在小鼠中遺傳缺失 mPGES-1 會抑制腸腫瘤形成(Nakanishi 等人, *Cancer Research* **2008**, 68(9), 3251-9)。在人類中，mPGES-1 在諸如結腸直腸癌之癌症中亦經上調(Schroder, *Journal of Lipid Research* **2006**, 47, 1071-80)。

【0010】 肌炎為一種特徵在於肌肉衰弱及疲勞之慢性肌肉病症。促發炎細胞激素及前列腺素類化合物已牽涉於肌炎發展中。在罹患肌炎之患者的骨骼肌組織中，已顯示環氧化酶及 mPGES-1 增加，從而意味 mPGES-1 為治療此病狀之目標。(Korotkova, *Annals of the Rheumatic Diseases* **2008**, 67, 1596-1602)。

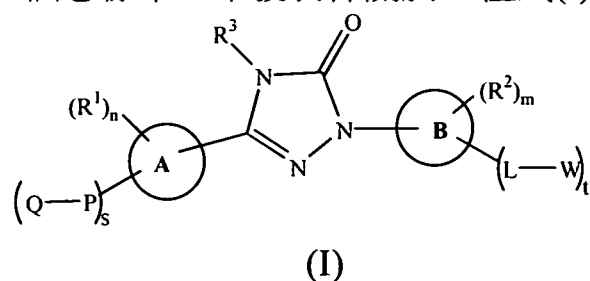
【0011】 在動脈粥樣硬化中，血管結構發炎會導致動脈粥狀瘤形成，其最終可進展成梗塞。在患有頸動脈動脈粥樣硬化之患者中，已報導斑塊區域中之 mPGES-1 增加(Gomez-Hernandez *Atherosclerosis* **2006**, 187, 139-49)。在動脈粥樣硬化之動物模型中，發現缺乏 mPGES-1 受體之小鼠顯示動脈粥樣化形成延遲且伴隨巨噬細胞源性泡沫細胞減少以及血管平滑肌細胞增加(Wang, *Proceedings of National Academy of Sciences* **2006**, 103(39), 14507-12)。

【0012】 國際公開案第 WO 2006/063466 號、第 WO 2007/059610 號、第 WO 2010/034796 號、第 WO 2010/100249 號、第 WO 2012/055995 號、第 WO 2012/110860 號及第 WO 2013/038308 號揭示眾多陳述為微粒體前列腺素 E 合成酶-1 (mPGES-1) 酶之抑制劑之雜環化合物。

【0013】 本申請案係有關充當 mPGES-1 酶之抑制劑，因此適用於治療多種疾病或病狀中之疼痛及發炎之化合物。

【發明內容】

【0014】 在一個態樣中，本發明係關於一種式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中，

A 環係選自 C₆₋₁₄ 芳基、5-14 員雜芳基、C₃₋₁₂ 環烷基及 3-15 員雜環基；

B 環係選自 C₆₋₁₄ 芳基、5-14 員雜芳基、C₃₋₁₂ 環烷基及 3-15 員雜環基；

L 在每次出現時皆獨立地選自 $-(CR^xR^y)_qNR^xC(O)-$ 及 $-(CR^xR^y)_qNR^xS(O)_2-$ ；

P 在每次出現時皆獨立地選自 $-(CR^xR^y)_qNR^xC(O)-$ 及 $-(CR^xR^y)_qNR^xS(O)_2-$ ；

Q 在每次出現時皆獨立地選自 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、C₂₋₁₀ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 烷氧基 C₁₋₈ 烷基、鹵 C₁₋₈ 烷基、羥基 C₁₋₈ 烷基、羧基 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₂ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳基 C₁₋₈ 烷基、3-15 員雜環基及 5-14 員雜芳基；

W 在每次出現時皆獨立地選自 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、C₂₋₁₀ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 烷氧基 C₁₋₈ 烷基、鹵 C₁₋₈ 烷基、羥基 C₁₋₈ 烷基、羧基 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₂ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳基 C₁₋₈ 烷基、3-15 員雜環基及 5-14 員雜芳基；

R¹ 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 烷氧基 C₁₋₈ 烷基、鹵 C₁₋₈ 烷氧基 C₁₋₈ 烷基、鹵 C₁₋₈ 烷基、鹵 C₁₋₈ 烷氧基、羥基 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₂ 環烷基、C₃₋₈ 環烷基 C₁₋₈ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳基 C₁₋₈ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、3-15 員雜環基、3-15 員雜環基 C₁₋₈ 烷基、5-14 員雜芳基、5-14 員雜芳基 C₁₋₈ 烷基、 $-C(O)NHR$ 、 $-S(O)_2NHR$ 、 $-NHC(O)R$ 、 $-CH_2S(O)NHR$ 及 $-C\equiv CR$ ；

R² 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 烷氧基 C₁₋₈ 烷基、鹵 C₁₋₈ 烷基、鹵 C₁₋₈ 烷氧基、羥基 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₂ 環烷基、C₃₋₈ 環烷基 C₁₋₈ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳基 C₁₋₈ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、3-15 員雜環基、3-15 員雜環基 C₁₋₈ 烷基、5-14 員雜芳基、5-14 員雜芳基 C₁₋₈ 烷基、 $-NHR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-S(O)_2NHR$ 、 $-NHC(O)R$ 、 $-CH_2S(O)NHR$ 及 $-C\equiv CR$ ；

R 在每次出現時皆獨立地選自 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₂ 環烷基、C₃₋₈ 環烷基 C₁₋₈ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳基 C₁₋₈ 烷基、3-15 員雜環基及 5-14 員雜芳基；

R^3 係獨立地選自氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基及 C_{6-14} 芳基；

R^x 與 R^y 可相同或不同，在每次出現時皆獨立地選自氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基及 C_{6-14} 芳基；或 R^x 及 R^y 連同其所連接之共用原子一起形成經取代或未經取代之環且其中該環視情況含有一或多個選自 O、N 或 S 之雜原子；

『m』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；

『n』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；

『q』為在 1 至 4 之範圍內、包括 1 與 4 兩者之整數；

『s』為在 0 至 1 之範圍內、包括 0 與 1 兩者之整數；且

『t』為在 0 至 1 之範圍內、包括 0 與 1 兩者之整數；

其限制條件為『m』及『n』不同時為『0』。

【0015】 式(I)化合物可涉及一或多個實施例。式(I)之實施例包括如下文所述之式(II)化合物、式(III)化合物及式(IV)化合物。應瞭解，以下實施例係說明本發明且不意欲將申請專利範圍限於所示範之特定實施例。亦應瞭解，本文定義之實施例可獨立使用或結合本文定義之任何其他實施例之任何定義一起使用。因此，本發明涵蓋各種獨立描述之實施例之所有可能的組合及排列。舉例而言，本發明提供如上定義之式(I)化合物，其中 R^3 為氫(根據以下定義之一個實施例)，『n』為 0、1 或 2 (根據以下定義之另一實施例)，且『s』為 1 且『t』為 0 (根據以下定義之另一實施例)。

【0016】 根據一個實施例，特定提供式(I)化合物，其中 A 環為 C_{6-14} 芳基(例如苯基)或 5-14 員雜芳基(例如吡啶基)。

【0017】 根據另一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 A 環為苯基或吡啶基。

【0018】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 B 環為 C_{6-14} 芳基(例如苯基)、5-14 員雜芳基(例如吡啶基)或 C_{3-12} 環烷基(例如環戊基或環己基)。

【0019】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 B 環為苯基、吡啶基、環戊基或環己基。

【0020】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^3 為氫。

【0021】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^3 為 C_{1-8} 烷

基(例如甲基或乙基)。

【0022】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^3 為氫、甲基或乙基。

【0023】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 P 為 $-(CR^xR^y)_qNR^xC(O)-$ 或 $-(CR^xR^y)_qNR^xS(O)_2-$ 。在此實施例中， R^x 及 R^y 係獨立地選自氫及 C_{1-4} 烷基(例如甲基或乙基)，且『q』為 1。

【0024】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 P 為 $-CH_2NHC(O)-$ 或 $-CH_2NHS(O)_2-$ 。

【0025】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 L 為 $-(CR^xR^y)_qNR^xC(O)-$ 或 $-(CR^xR^y)_qNR^xS(O)_2-$ 。在此實施例中， R^x 及 R^y 係獨立地選自氫及 C_{1-4} 烷基(例如甲基或乙基)，且『q』為 1。

【0026】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 L 為 $-CH_2NHC(O)-$ 或 $-CH_2NHS(O)_2-$ 。

【0027】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^1 在每次出現時皆獨立地選自氰基、鹵素(例如 F、Cl 或 Br)、 C_{1-8} 烷基(例如甲基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或二氟甲基)、 C_{1-8} 烷氧基(例如甲氧基)、鹵 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基(例如(2,2,2-三氟乙氧基)甲基)、 C_{3-12} 環烷基(例如環丙基)、3-15 員雜環基 C_{1-8} 烷基(例如(吡咯啉-1-基)甲基)、5-14 員雜芳基(例如 4-甲基苯硫基或 5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)、5-14 員雜芳基 C_{1-8} 烷基(例如(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)、 $-S(O)_2NHR$ 、 $-NHCOR$ 、 $-CONHR$ 及 $-C\equiv CR$ 。

【0028】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^1 在每次出現時皆獨立地選自 $-S(O)_2NHR$ 、 $-NHCOR$ 、 $-CONHR$ 及 $-C\equiv CR$ 。在此實施例中，R 係獨立地選自 C_{1-8} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、 C_{3-12} 環烷基(例如環丙基)及 C_{6-14} 芳基(例如 3,5-二氟苯基、4-(三氟甲基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-氟-3-(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-甲基苯基、2,5-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基或 3-(二氟甲基)苯基)。

【0029】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^1 在每次出現時皆獨立地為氰基、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、

(2,2,2-三氟乙氧基)甲基、環丙基、(吡咯啉-1-基)甲基、4-甲基苯硫基、5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基、-S(O)₂NHR、-NHCOR、-CONHR 及-C≡CR。在此實施例中，R 係獨立地選自異丙基、第三丁基、環丙基、3,5-二氟苯基、4-(三氟甲基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-氟-3-(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-甲基苯基、2,5-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基及 3-(二氟甲基)苯基。

【0030】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R¹ 在每次出現時皆獨立地為氰基、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、(2,2,2-三氟乙氧基)甲基、環丙基、(吡咯啉-1-基)甲基、4-甲基苯硫基、5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基、*N*-環丙基胺磺醯基、4-(三氟甲基)苯甲醯胺、3,5-二氟苯甲醯胺、3,3-二甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、(2,5-二氯苯基)乙炔基、(4-氯-2-氟苯基)乙炔基、(3-氯-2-氟苯基)乙炔基、[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙炔基、-CONH-[4-(三氟甲基)苯基]、-CONH-[3-(三氟甲基)苯基]、-CONH-[3-(二氟甲基)苯基]、-CONH-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]、-CONH-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]或-CONH-[2-氯-4-甲基苯基]。

【0031】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中『n』為 0、1 或 2。

【0032】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中『n』為 1 或 2。

【0033】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R² 在每次出現時皆獨立地為氰基、鹵素(例如 F、Cl 或 Br)、C₁₋₈ 烷基(例如甲基)、鹵 C₁₋₈ 烷基(例如三氟甲基)、鹵 C₁₋₈ 烷氧基(例如三氟甲氧基)、C₃₋₁₂ 環烷基(例如環丙基)、C₁₋₈ 烷氧基(例如甲氧基)、C₆₋₁₄ 芳基(例如 3-(三氟甲氧基)苯基)、5-14 員雜芳基(例如 3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基、4-甲基噻吩-2-基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、1,5,6-三甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基或 5-(三氟甲基)-1*H*-

苯并[d]咪唑-2-基)、-NHR、-C(O)NHR、-NHC(O)R 或 $\text{C}\equiv\text{CR}$ 。

【0034】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆獨立地為-NHR、-C(O)NHR 或-NHC(O)R。在此實施例中，R 係獨立地選自 C_{1-8} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、 C_{3-12} 環烷基(例如環丙基、1-[2-(三氟甲基)苯基]環丙基或 1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基)、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-8} 烷基(例如(環丙基)甲基)、 C_{6-14} 芳基(例如 2,5-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、4-(三氟甲基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、3-(二氟甲基)苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、4-氟-3-(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-甲基苯基、2-氟-4-甲基苯基、5-氯-2-甲基苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基、3-(二氟甲基)苯基、4-(甲基磺醯基)苯基或 2-氯-5-(環丙烷甲磺醯胺基)苯基)、 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基(例如 2-(三氟甲基)苯甲基或 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)及 5-14 員雜芳基(例如 6-氟苯并[d]噻唑-2-基、1*H*-苯并[d]咪唑-2-基、5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基、6-氟吡啶-3-基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、3-氯吡啶-4-基、2-(*N*-嗎啉基)嘧啶-5-基或 6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基)。

【0035】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆為 $\text{C}\equiv\text{CR}$ 。在此實施例中，R 係獨立地選自 C_{1-8} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、 C_{3-12} 環烷基(例如環丙基)、 C_{6-14} 芳基(2,5-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基或 2-(三氟甲基)苯基)及 5-14 員雜芳基(例如 6-氟吡啶-3-基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、3-氯吡啶-4-基、2-(*N*-嗎啉基)嘧啶-5-基或 6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基)。

【0036】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆為 $\text{C}\equiv\text{CR}$ 。在此實施例中，R 係獨立地選自異丙基、第三丁基、環丙基、2,5-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、6-氟吡啶-3-基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、3-氯吡啶-4-基、2-(*N*-嗎啉基)嘧啶-5-基及 6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基。

【0037】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆為-NHR。在此實施例中，R 為 3-(三氟甲基)苯基。

【0038】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆為-NHC(O)R。在此實施例中，R 為環丙基。

【0039】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆為-C(O)NHR。在此實施例中，R 為(環丙基)甲基、4-(三氟甲基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、3-(二氟甲基)苯基、4-氟-3-(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-甲基苯基、2-氟-4-甲基苯基、5-氯-2-甲基苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基、3-(二氟甲基)苯基、2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、4-氟-2-(三氟甲基)苯基、1-[2-(三氟甲基)苯基]環丙基、1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基、6-氟苯并[d]噻唑-2-基、1*H*-苯并[d]咪唑-2-基、5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基或 4-(甲基磺醯基)苯基。

【0040】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆獨立地為氰基、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、環丙基、3-(三氟甲氧基)苯基、3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基、4-甲基噻吩-2-基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、1,5,6-三甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基、5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基、[3-(三氟甲基)苯基]胺、環丙烷甲醯胺基、3,3-二甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、(2,5-二氯苯基)乙炔基、(4-氯-2-氟苯基)乙炔基、(3-氯-2-氟苯基)乙炔基、[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙炔基、[2-(三氟甲基)苯基]乙炔基、(6-氟吡啶-3-基)乙炔基、[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基、(3-氯吡啶-4-基)乙炔基、(2-(*N*-嗎啉基)嘧啶-5-基)乙炔基、[6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基]乙炔基、C(O)NH-[(環丙基)甲基]、-CONH-[4-(三氟甲基)苯基]、-CONH-[3-(三氟甲基)苯基]、-CONH-[3-(二氟甲基)苯基]、-CONH-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]、-CONH-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]、-CONH-[2-氯-4-甲基苯基]、-CONH-[2-氟-4-甲基苯基]、-CONH-[5-氯-2-甲基苯基]、-CONH-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]、-CONH-[3-(二氟甲基)苯基]、-CONH-{2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基}、-CONH-[2-(三氟甲基)苯基]、-CONH-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]、-CONH-{1-[2-(三氟甲基)苯基]環丙基}、-CONH-{1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基}、-CONH-{6-氟苯并[d]噻唑-2-基}、-CONH-{1*H*-苯并[d]咪唑-2-基}、-CONH-{5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基}或-CONH-[4-(甲基磺醯基)苯基]。

【0041】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆為 $-C(O)NHR$ 或 $-C\equiv CR$ 。在此實施例中， R 為環丙基或環丙基甲基，其各自可視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素(例如 F 、 Cl 或 Br)、 C_{1-8} 烷基(例如甲基或乙基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基)及經取代之苯基(例如 2-(三氟甲基)苯基及 4-(三氟甲基)苯基)。

【0042】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆為 $-C(O)NHR$ 或 $-C\equiv CR$ 。在此實施例中， R 為視情況經一或多個選自以下之取代基取代之苯基：鹵素(例如 F 、 Cl 或 Br)、 C_{1-8} 烷基(例如甲基或乙基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或二氟甲基)、 C_{1-8} 烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)、鹵 C_{1-8} 烷氧基(例如三氟甲氧基)及 $-SO_2R^x$ (例如甲基磺醯基)。

【0043】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆為 $-C(O)NHR$ 或 $-C\equiv CR$ 。在此實施例中， R 為視情況經一或多個選自以下之取代基取代之苯甲基：鹵素(例如 F 、 Cl 或 Br)、 C_{1-8} 烷基(例如甲基或乙基)及鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基)。

【0044】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆為 $-C\equiv CR$ 。在此實施例中， R 為吡啶或嘧啶，其各自可視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素(例如 F 、 Cl 或 Br)、 C_{1-8} 烷基(例如甲基或乙基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基)及 5 員雜環基(例如嗎啉基)。

【0045】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中『 m 』為 0、1 或 2。

【0046】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中『 m 』為 1 或 2。

【0047】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 W 在每次出現時皆為 C_{1-8} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或 1-氟-2-甲基丙-2-基)、羥基 C_{1-8} 烷基(例如 1-羥基-2-甲基丙-2-基)或 C_{3-12} 環烷基(例如環丙基)。

【0048】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 W 在每次出現時皆為 C_{1-4} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或 1-氟-2-甲基丙-2-基)、羥基 C_{1-8} 烷基(例如 1-羥基-2-甲基丙-2-基)或 C_{3-6} 環烷

基(例如環丙基)。

【0049】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 W 在每次出現時皆為異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基或環丙基。

【0050】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 Q 在每次出現時皆為 C_{1-8} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或 1-氟-2-甲基丙-2-基)、 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基(例如 1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)、羥基 C_{1-8} 烷基(例如 1-羥基-2-甲基丙-2-基)、 C_{3-12} 環烷基(例如環丙基、環丁基或環戊基)、 C_{6-14} 芳基(例如 2-氟苯基)、3-15 員雜環基(例如四氫呋喃基、四氫呋喃-2-基、(S)-四氫呋喃-2-基或(R)-四氫呋喃-2-基)或 5-14 員雜芳基(例如異噁唑基或 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)。

【0051】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 Q 在每次出現時皆為異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-甲氧基-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基、環丙基、環丁基、環戊基、2-氟苯基、四氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫呋喃-2-基、(S)-四氫呋喃-2-基、(R)-四氫呋喃-2-基、異噁唑基或 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基。

【0052】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中『s』為 0 且『t』為 1。

【0053】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中『s』為 1 且『t』為 0。

【0054】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中『s』為 1 且『t』為 1。

【0055】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中『s』為 0 且『t』為 0。

【0056】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R 在每次出現時皆獨立地選自 C_{1-8} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、 C_{3-12} 環烷基(例如環丙基、1-[2-(三氟甲基)苯基]環丙基或 1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基)、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-8} 烷基(例如(環丙基)甲基)、 C_{6-14} 芳基(例如 2,5-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、4-(三氟甲基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、2-(三氟甲基)

苯基、3-(二氟甲基)苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、4-氟-3-(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-甲基苯基、2-氟-4-甲基苯基、5-氯-2-甲基苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基、3-(二氟甲基)苯基、4-(甲基磺醯基)苯基或 2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)、C₆₋₁₄ 芳基 C₁₋₈ 烷基(例如 2-(三氟甲基)苯甲基或 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)及 5-14 員雜芳基(例如 6-氟苯并[d]噻唑-2-基、1*H*-苯并[d]咪唑-2-基或 5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)。

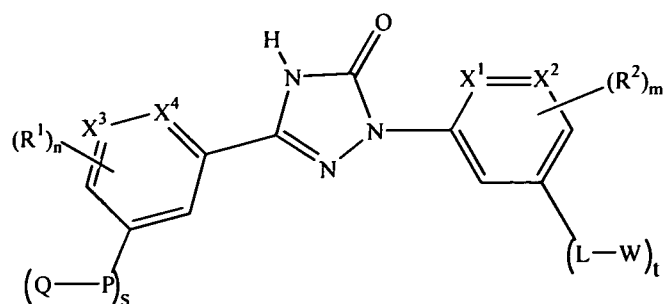
【0057】 根據又一實施例，特定提供式(I)化合物，其中 R 在每次出現時皆獨立地選自異丙基、第三丁基、環丙基、1-[2-(三氟甲基)苯基]環丙基、1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基)、(環丙基)甲基、2,5-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、4-(三氟甲基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、3-(二氟甲基)苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、4-氟-3-(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-甲基苯基、2-氟-4-甲基苯基、5-氯-2-甲基苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基、3-(二氟甲基)苯基、4-(甲基磺醯基)苯基、2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基、2-(三氟甲基)苯甲基、4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)、6-氟苯并[d]噻唑-2-基、1*H*-苯并[d]咪唑-2-基或 5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基。

【0058】 根據一個實施例，特定提供式(I)化合物，其展現關於 mPGES-1 抑制之 IC₅₀ 值小於 500 nM、較佳小於 100 nM、更佳小於 50 nM。

【0059】 下文關於式(II)、式(III)及式(IV)化合物描述與基團 R¹、R²、m、n、s、t、P、L、Q 及 W (及其中定義之基團)相關之其他實施例。應瞭解此等實施例不限於結合式(II)、式(III)或式(IV)一起使用，而是獨立且個別地適用於式(I)化合物。舉例而言，在下文所述之一個實施例中，本發明特定提供式(II)、式(III)或式(IV)化合物，其中『n』為 0、1 或 2，因此亦提供式(I)化合物，其中『n』為 0、1 或 2。

【0060】 本發明亦提供一種式(II)化合物，其為式(I)化合物之一個實施例。

【0061】 因此本發明提供一種式(II)化合物



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中，

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 係各自獨立地選自 CH 及 N；

L 在每次出現時皆獨立地選自 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 及 $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$ ；

P 在每次出現時皆獨立地選自 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 及 $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$ ；

Q 在每次出現時皆獨立地選自 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基、羥基 C_{1-8} 烷基、羧基 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、3-15 員雜環基及 5-14 員雜芳基；

W 在每次出現時皆獨立地選自 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基、羥基 C_{1-8} 烷基、羧基 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、3-15 員雜環基及 5-14 員雜芳基；

R^1 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 員雜環基 C_{1-8} 烷基、5 員雜芳基、5 員雜芳基 C_{1-8} 烷基及 $-\text{C}\equiv\text{CR}$ ；

R^2 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 員雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}$ 及 $-\text{C}\equiv\text{CR}$ ；

R 在每次出現時皆獨立地選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基及 C_{6-14} 芳基；

『m』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；

『n』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；

『s』為在 0 至 1 之範圍內、包括 0 與 1 兩者之整數；且

『t』為在 0 至 1 之範圍內、包括 0 與 1 兩者之整數；

其限制條件為(i)『s』及『t』不同時為『0』，且(ii)『m』及『n』不同

時爲『0』。

【0062】 式(II)化合物可涉及一或多個實施例。應瞭解，以下實施例係說明本發明且不意欲將申請專利範圍限於所示範之特定實施例。亦應瞭解，本文定義之實施例可獨立使用或結合本文定義之任何其他實施例之任何定義一起使用。因此，本發明涵蓋各種獨立描述之實施例之所有可能的組合及排列。舉例而言，本發明提供如上定義之式(II)化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 爲 CH (根據以下定義之一個實施例)，『m』爲 0、1 或 2 (根據以下定義之另一實施例)，且『s』爲 0 且『t』爲 1 (根據以下定義之另一實施例)。

【0063】 根據一個實施例，特定提供式(II)化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 爲 CH。

【0064】 根據另一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 X^1 爲 N 且 X^2 、 X^3 及 X^4 爲 CH。

【0065】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 X^2 爲 N 且 X^1 、 X^3 及 X^4 爲 CH。

【0066】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 X^3 爲 N 且 X^1 、 X^2 及 X^4 爲 CH。

【0067】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 L 在每次出現時皆爲 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$ 。

【0068】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 P 在每次出現時皆爲 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$ 。

【0069】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 R^1 在每次出現時皆獨立地選自氰基、鹵素(例如 F、Cl 或 Br)、 C_{1-8} 烷基(例如甲基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或二氟甲基)、 C_{1-8} 烷氧基(例如甲氧基)、鹵 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基(例如(2,2,2-三氟乙氧基)甲基)、 C_{3-6} 環烷基(例如環丙基)、5 員雜環基 C_{1-8} 烷基(例如(吡咯啉-1-基)甲基)、5 員雜芳基(例如 4-甲基苯硫基、5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)、5 員雜芳基 C_{1-8} 烷基(例如(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)及 $-\text{C}\equiv\text{CR}$ 。

【0070】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 R^1 在每次出現時皆獨立地選自氰基、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、(2,2,2-三氟乙

氧基)甲基、環丙基、(吡咯啉-1-基)甲基、4-甲基苯硫基、5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基及-C≡CR。在此實施例中，R 為異丙基、第三丁基、環丙基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、3-(三氟甲基)苯基或 2-氯-4-(三氟甲基)苯基。

【0071】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 R¹ 在每次出現時皆獨立地選自氰基、Cl、F、CHF₂、CF₃、OCH₃、CH₃、(2,2,2-三氟乙氧基)甲基、環丙基、(吡咯啉-1-基)甲基、4-甲基苯硫基、5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基、3,3-二甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、(2,5-二氯苯基)乙炔基、(4-氯-2-氟苯基)乙炔基、(3-氯-2-氟苯基)乙炔基、(3-(三氟甲基)苯基)乙炔基及(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙炔基。

【0072】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 R¹ 在每次出現時皆獨立地為氰基、Cl、F、CHF₂、CF₃、OCH₃、CH₃、(2,2,2-三氟乙氧基)甲基、環丙基、(吡咯啉-1-基)甲基、4-甲基苯硫基、5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基、3,3-二甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、(2,5-二氯苯基)乙炔基、(4-氯-2-氟苯基)乙炔基、(3-氯-2-氟苯基)乙炔基、(3-(三氟甲基)苯基)乙炔基或(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙炔基；且『n』為 1 或 2。

【0073】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中『n』為 0、1 或 2。

【0074】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 R² 在每次出現時皆獨立地選自氰基、鹵素(例如 F、Cl 或 Br)、C₁₋₈ 烷基(例如甲基)、鹵 C₁₋₈ 烷基(例如三氟甲基)、C₁₋₈ 烷氧基(例如甲氧基)、5 員雜芳基(例如 3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)、-C(O)NHR、-NHC(O)R 及-C≡CR。

【0075】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 R² 在每次出現時皆獨立地為-C(O)NHR、-NHC(O)R 或-C≡CR。在此實施例中，R 為異丙基、第三丁基、環丙基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、3-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基或 3-(二氟甲基)苯基。

【0076】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 R² 在每次出現時皆獨立地為氰基、Cl、F、CH₃、CF₃、OCH₃、3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二

唑-5-基、環丙烷甲醯胺基、3,3-二甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、
-CONH-[3-(三氟甲基)苯基]、-CONH-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]或
-CONH-[3-(二氟甲基)苯基]。

【0077】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆獨立地為氰基、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基、環丙烷甲醯胺基、3,3-二甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、
-CONH-[3-(三氟甲基)苯基]、-CONH-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]或
-CONH-[3-(二氟甲基)苯基]；且『m』為1或2。

【0078】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中『m』為0、1或2。

【0079】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 W 在每次出現時皆為 C_{1-8} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或1-氟-2-甲基丙-2-基)、羥基 C_{1-8} 烷基(例如1-羥基-2-甲基丙-2-基)或 C_{3-12} 環烷基(例如環丙基)。

【0080】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 W 在每次出現時皆為 C_{1-4} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或1-氟-2-甲基丙-2-基)、羥基 C_{1-8} 烷基(例如1-羥基-2-甲基丙-2-基)或 C_{3-6} 環烷基(例如環丙基)。

【0081】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 W 在每次出現時皆為異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基或環丙基。

【0082】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 W 為異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基或環丙基；『t』為1；且『s』為0。

【0083】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 Q 在每次出現時皆為 C_{1-8} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或1-氟-2-甲基丙-2-基)、 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基(例如1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)、羥基 C_{1-8} 烷基(例如1-羥基-2-甲基丙-2-基)、 C_{3-12} 環烷基(例如環丙基、環丁基或環戊基)、 C_{6-14} 芳基(例如2-氟苯基)、3-15 員雜環基(例如四氫呋喃基、

四氫呋喃-2-基、(S)-四氫呋喃-2-基或(R)-四氫呋喃-2-基)或 5-14 員雜芳基(例如異噁唑基或 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)。

【0084】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 Q 在每次出現時皆為異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-甲氧基-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基、環丙基、環丁基、環戊基、2-氟苯基、四氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫呋喃-2-基、(S)-四氫呋喃-2-基、(R)-四氫呋喃-2-基、異噁唑基或 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基。

【0085】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 Q 為異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-甲氧基-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基、環丙基、環丁基、環戊基、2-氟苯基、四氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫呋喃-2-基、(S)-四氫呋喃-2-基、(R)-四氫呋喃-2-基、異噁唑基或 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基；『s』為 1；且『t』為 0。

【0086】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中『s』為 0 且『t』為 1。

【0087】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中『s』為 1 且『t』為 0。

【0088】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中『s』為 1 且『t』為 1。

【0089】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 R 在每次出現時皆獨立地選自 C₁₋₈ 烷基(例如異丙基或第三丁基)、C₃₋₁₂ 環烷基(例如環丙基)及 C₆₋₁₄ 芳基(例如 4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、3-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基或 3-(二氟甲基)苯基)。

【0090】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 R 在每次出現時皆為視情況經一或多個選自以下之取代基取代之苯基：Cl、F、CH₃、三氟甲基及二氟甲基。

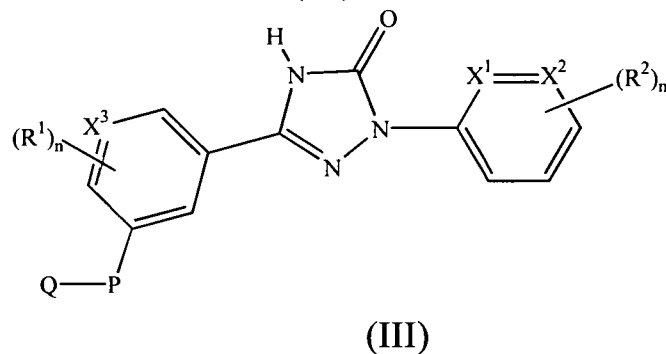
【0091】 根據又一實施例，特定提供式(II)化合物，其中 R 在每次出現時獨立地為異丙基、第三丁基、環丙基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、3-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基或 3-(二氟甲基)苯基。

【0092】 根據一個實施例，特定提供式(II)化合物，其展現關於 mPGES-1 抑制之 IC_{50} 值小於 500 nM、較佳小於 100 nM、更佳小於 50 nM。

【0093】 本文關於式(I)、式(III)或式(IV)化合物描述與基團 R^1 、 R^2 、 m 、 n 、 s 、 t 、 P 、 L 、 Q 及 W (及其中定義之基團)相關之其他實施例。應瞭解，此等實施例不限於結合式(I)、式(III)或式(IV)一起使用，而是獨立且個別地適用於式(II)化合物。舉例而言，在下文所述之一個實施例中，本發明特定提供式(I)、式(III)或式(IV)化合物，其中『 n 』為 0、1 或 2，因此亦提供式(II)化合物，其中『 n 』為 0、1 或 2。

【0094】 本發明亦提供一種式(III)化合物，其為式(I)化合物之一個實施例。

【0095】 因此本發明提供式(III)化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中，

X^1 、 X^2 及 X^3 係各自獨立地選自 CH 及 N；

P 係選自 $-CH_2NHC(O)-$ 及 $-CH_2NHS(O)_2-$ ；

Q 係選自 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基、羥基 C_{1-8} 烷基、羧基 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、3-15 員雜環基及 5-14 員雜芳基；

R^1 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；

R^2 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 員雜芳基、 $-C(O)NHR$ 、 $-NHC(O)R$ 、 $-S(O)_2NHR$ 及 $-C\equiv CR$ ；

R 在每次出現時皆獨立地選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基及 C_{6-14} 芳基；

『m』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；且

『n』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；

其限制條件為『m』及『n』不同時為『0』。

【0096】 式(III)化合物可涉及一或多個實施例。應瞭解，以下實施例係說明本發明且不意欲將申請專利範圍限於所示範之特定實施例。亦應瞭解，本文定義之實施例可獨立使用或結合本文定義之任何其他實施例之任何定義一起使用。因此，本發明涵蓋各種獨立描述之實施例之所有可能的組合及排列。舉例而言，本發明提供如上定義之式(III)化合物，其中 X^1 、 X^2 及 X^3 為 CH (根據以下定義之一個實施例)，『m』為 0、1 或 2 (根據以下定義之另一實施例)且『n』為 0、1 或 2 (根據以下定義之另一實施例)。

【0097】 根據一個實施例，特定提供式(III)化合物，其中 X^1 、 X^2 及 X^3 為 CH。

【0098】 根據另一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 X^1 為 N 且 X^2 及 X^3 為 CH。

【0099】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 X^2 為 N 且 X^1 及 X^3 為 CH。

【0100】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 X^3 為 N 且 X^1 及 X^2 為 CH。

【0101】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 P 為 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$ 。

【0102】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 R^1 在每次出現時皆獨立地選自氰基、鹵素(例如 F、Cl 或 Br)、 C_{1-8} 烷基(例如甲基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或二氟甲基)、 C_{1-8} 烷氧基(例如甲氧基)及 C_{3-6} 環烷基(例如環丙基)。

【0103】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 R^1 在每次出現時皆獨立地選自氰基、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 及環丙基。

【0104】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 R^1 在每次出現時皆獨立地為氰基、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 或環丙基；且『n』為 1 或 2。

【0105】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中『 n 』為 0、1 或 2。

【0106】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆獨立地選自氰基、鹵素(例如 F、Cl 或 Br)、 C_{1-8} 烷基(例如甲基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-8} 烷氧基(例如甲氧基)、5 員雜芳基(例如 3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)、 $-C(O)NHR$ 、 $-NHC(O)R$ 及 $-C\equiv CR$ 。

【0107】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆獨立地為 $-C(O)NHR$ 、 $-NHC(O)R$ 及 $-C\equiv CR$ 。在此實施例中， R 為異丙基、第三丁基、環丙基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、3-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基或 3-(二氟甲基)苯基。

【0108】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆獨立地為氰基、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基、環丙烷甲醯胺基、3,3-二甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、 $-CONH-[3-(三氟甲基)苯基]$ 、 $-CONH-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]$ 或 $-CONH-[3-(二氟甲基)苯基]$ 。

【0109】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 R^2 獨立地為氰基、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基、環丙烷甲醯胺基、3,3-二甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、 $-CONH-[3-(三氟甲基)苯基]$ 、 $-CONH-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]$ 或 $-CONH-[3-(二氟甲基)苯基]$ ；且『 m 』為 1 或 2。

【0110】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中『 m 』為 0、1 或 2。

【0111】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 Q 為 C_{1-8} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或 1-氟-2-甲基丙-2-基)、 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基(例如 1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)、羥基 C_{1-8} 烷基(例如 1-羥基-2-甲基丙-2-基)、 C_{3-12} 環烷基(例如環丙基、環丁基或環戊基)、 C_{6-14} 芳基(例如 2-氟苯基)、3-15 員雜環基(例如四氫呋喃基、四氫呋喃-2-基、(S)-四氫呋喃-2-基或(R)-四氫呋喃-2-基)或 5-14 員雜芳基(例如異噁唑基或 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)。

【0112】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 Q 為異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-甲氧基-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基、環丙基、環丁基、環戊基、2-氟苯基、四氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫呋喃-2-基、(S)-四氫呋喃-2-基、(R)-四氫呋喃-2-基、異噁唑基或 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基。

【0113】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 R 在每次出現時皆獨立地選自 C₁₋₈ 烷基(例如異丙基或第三丁基)、C₃₋₁₂ 環烷基(例如環丙基)及 C₆₋₁₄ 芳基(例如 4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、3-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基或 3-(二氟甲基)苯基)。

【0114】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 R 在每次出現時皆為視情況經一或多個選自以下之取代基取代之苯基：Cl、F、CH₃、三氟甲基及二氟甲基。

【0115】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中 R 在每次出現時獨立地為異丙基、第三丁基、環丙基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、3-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基或 3-(二氟甲基)苯基。

【0116】 根據又一實施例，特定提供式(III)化合物，其中：

各 R¹ 獨立地為氰基、Cl、F、CHF₂、CF₃、OCH₃、CH₃ 或環丙基；

各 R² 獨立地為氰基、Cl、F、CH₃、CF₃ 或 OCH₃；

P 為 -CH₂NHC(O)-；

『m』 為 1 或 2；

『n』 為 0、1 或 2；且

Q 為異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-甲氧基-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基、環丙基、環丁基、環戊基、2-氟苯基、四氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫呋喃-2-基、(S)-四氫呋喃-2-基、(R)-四氫呋喃-2-基、異噁唑基或 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基。

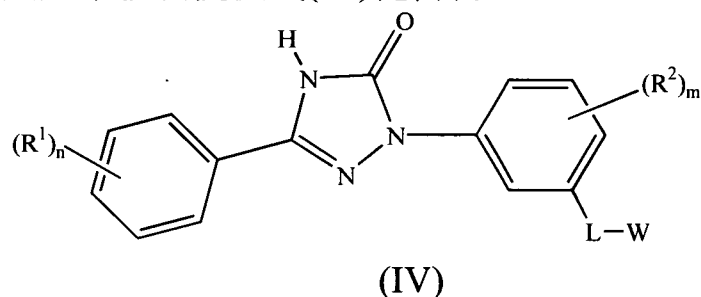
【0117】 根據一個實施例，特定提供式(III)化合物，其展現關於 mPGES-1 抑制之 IC₅₀ 值小於 500 nM、較佳小於 100 nM、更佳小於 50 nM。

【0118】 本文關於式(I)、式(II)或式(IV)化合物描述與基團 R¹、R²、

m、n、s、t、P、L、Q 及 W (及其中定義之基團)相關之其他實施例。應瞭解，此等實施例不限於結合式(I)、式(II)或式(IV)一起使用，而是獨立且個別地適用於式(III)化合物。舉例而言，在下文所述之一個實施例中，本發明特定提供式(I)、式(II)或式(IV)化合物，其中『n』為 0、1 或 2，因此亦提供式(III)化合物，其中『n』為 0、1 或 2。

【0119】 本發明亦提供一種式(IV)化合物，其為式(I)化合物之一個實施例。

【0120】 因此本發明提供式(IV)化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中，

L 係選自 -CH₂NHC(O)- 及 -CH₂NHS(O)₂-；

W 係選自 C₁₋₈ 烷基、鹵 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基 C₁₋₈ 烷基、羥基 C₁₋₈ 烷基、羧基 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₂ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、3-15 員雜環基及 5-14 員雜芳基；

R¹ 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、鹵 C₁₋₈ 烷氧基 C₁₋₈ 烷基、鹵 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、5 員雜環基 C₁₋₈ 烷基、5 員雜芳基、5 員雜芳基 C₁₋₈ 烷基及 -C≡CR；

R² 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基及鹵 C₁₋₈ 烷基；

R 在每次出現時皆獨立地選自 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₂ 環烷基及 C₆₋₁₄ 芳基；

『m』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；且

『n』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；

其限制條件為『m』及『n』不同時為『0』。

【0121】 式(IV)化合物可涉及一或多個實施例。應瞭解，以下實施例係說明本發明且不意欲將申請專利範圍限於所示範之特定實施例。亦應瞭

解，本文定義之實施例可獨立使用或結合本文定義之任何其他實施例之任何定義一起使用。因此，本發明涵蓋各種獨立描述之實施例之所有可能的組合及排列。舉例而言，本發明提供如上定義之式(IV)化合物，其中 L 為 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$ (根據以下定義之一個實施例)，『m』為 0、1 或 2 (根據以下定義之另一實施例)，且 『n』為 0、1 或 2 (根據以下定義之另一實施例)。

【0122】 根據一個實施例，特定提供式(IV)化合物，其中 L 為 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$ 。

【0123】 根據另一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中 R^1 在每次出現時皆獨立地選自氰基、鹵素(例如 F、Cl 或 Br)、 C_{1-8} 烷基(例如甲基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或二氟甲基)、 C_{1-8} 烷氧基(例如甲氧基)、鹵 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基(例如(2,2,2-三氟乙氧基)甲基)、5 員雜環基 C_{1-8} 烷基(例如(吡咯啉-1-基)甲基)、5 員雜芳基(例如 4-甲基苯硫基、5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)、5 員雜芳基 C_{1-8} 烷基(例如(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)及 $-\text{C}\equiv\text{CR}$ 。

【0124】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中 R^1 在每次出現時皆獨立地選自氰基、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、(2,2,2-三氟乙氧基)甲基、(吡咯啉-1-基)甲基、4-甲基苯硫基、5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基及 $-\text{C}\equiv\text{CR}$ 。在此實施例中，R 為異丙基、第三丁基、環丙基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、3-(三氟甲基)苯基或 2-氯-4-(三氟甲基)苯基。

【0125】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中 R^1 在每次出現時皆獨立地選自氰基、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、(2,2,2-三氟乙氧基)甲基、(吡咯啉-1-基)甲基、4-甲基苯硫基、5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基、3,3-二甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、(2,5-二氯苯基)乙炔基、(4-氯-2-氟苯基)乙炔基、(3-氯-2-氟苯基)乙炔基、(3-(三氟甲基)苯基)乙炔基及(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙炔基。

【0126】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中 R^1 在每次出現時皆獨立地為氰基、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、(2,2,2-三氟乙氧基)甲基、(吡咯啉-1-基)甲基、4-甲基苯硫基、5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基、3,3-二甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、

(2,5-二氯苯基)乙炔基、(4-氯-2-氟苯基)乙炔基、(3-氯-2-氟苯基)乙炔基、(3-(三氟甲基)苯基)乙炔基或(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙炔基；且『n』為 1 或 2。

【0127】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中『n』為 0、1 或 2。

【0128】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中 R^2 在每次出現時皆獨立地選自氰基、鹵素(例如 F、Cl 或 Br)、 C_{1-8} 烷基(例如甲基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基)及 C_{1-8} 烷氧基(例如甲氧基)。

【0129】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中其中 R^2 在每次出現時皆獨立地為氰基、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 或 OCH_3 。

【0130】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中其中 R^2 在每次出現時皆獨立地為氰基、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 或 OCH_3 ；且『m』為 1 或 2。

【0131】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中『m』為 0、1 或 2。

【0132】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中 W 為 C_{1-8} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或 1-氟-2-甲基丙-2-基)、羥基 C_{1-8} 烷基(例如 1-羥基-2-甲基丙-2-基)或 C_{3-12} 環烷基(例如環丙基)。

【0133】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中 W 為 C_{1-4} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、鹵 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基或 1-氟-2-甲基丙-2-基)、羥基 C_{1-8} 烷基(例如 1-羥基-2-甲基丙-2-基)或 C_{3-6} 環烷基(例如環丙基)。

【0134】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中 W 為異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基或環丙基。

【0135】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中 R 在每次出現時皆獨立地選自 C_{1-8} 烷基(例如異丙基或第三丁基)、 C_{3-12} 環烷基(例如環丙基)及 C_{6-14} 芳基(例如 4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、3-(三氟甲基)苯基、

2-氯-4-(三氟甲基)苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基或 3-(二氟甲基)苯基)。

【0136】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中 R 在每次出現時皆為視情況經一或多個選自以下之取代基取代之苯基：Cl、F、三氟甲基及二氟甲基。

【0137】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中 R 在每次出現時獨立地為異丙基、第三丁基、環丙基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、3-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、3-(二氟甲基)-4-氟苯基或 3-(二氟甲基)苯基)。

【0138】 根據又一實施例，特定提供式(IV)化合物，其中：

R¹ 在每次出現時皆獨立地為 Cl、F、CHF₂、CF₃、OCH₃、CH₃、3,3-二甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、(2,5-二氯苯基)乙炔基、(4-氯-2-氟苯基)乙炔基、3-氯-2-氟苯基)乙炔基、3-(三氟甲基)苯基)乙炔基或 2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙炔基；

其中 R² 在每次出現時皆獨立地為 Cl、F、CH₃、CF₃ 或 OCH₃；

L 為 -CH₂NHC(O)-；

『m』 為 1 或 2；

『n』 為 0、1 或 2；且

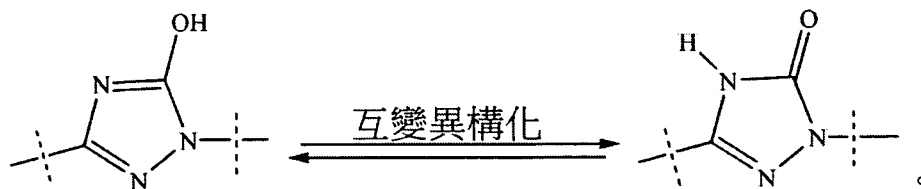
W 為異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基或環丙基。

【0139】 根據一個實施例，特定提供式(IV)化合物，其展現關於 mPGES-1 抑制之 IC₅₀ 值小於 500 nM、較佳小於 100 nM、更佳小於 50 nM。

【0140】 應瞭解，式(I)、(II)、(III)及(IV)在結構上涵蓋可根據本文所述之種類之化學結構涵蓋之所有幾何異構體、立體異構體、對映異構體及非對映異構體、N-氧化物及醫藥學上可接受之鹽。

【0141】 本發明化合物包括實例 1-192 中之化合物。

【0142】 根據一個實施例，式(I) (其中 R³ 為 H)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物在結構上涵蓋所有互變異構形式，而無論此互變異構體以平衡狀態存在或主要以一種形式存在。當化合物結合於 mPGES-1 酶時，此互變異構形式可不同或相同。



【0143】 本申請案亦提供一種醫藥組合物，其包括至少一種本文所述之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑(諸如醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑)。較佳地，醫藥組合物包含治療有效量之至少一種本文所述之化合物。本文所述之化合物可與醫藥學上可接受之賦形劑(諸如載劑或稀釋劑)締合或藉由載劑稀釋，或封閉在可呈膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之載劑內。

【0144】 本發明之化合物及醫藥組合物適用於抑制與多種疾病病況相關之 mPGES-1 之活性。

【0145】 本發明進一步提供一種抑制有需要之受試者中 mPGES-1 的方法，該方法係藉由以有效使此受體受抑制之量向該受試者投與一或多種本文所述之化合物來達成。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

定義

【0146】 術語「鹵素」或「鹵」意謂氟(氟基)、氯(氯基)、溴(溴基)或碘(碘基)。

【0147】 術語「烷基」係指在主鏈中僅包括碳及氫原子，不含有不飽和性，具有一至八個碳原子(亦即 C₁₋₈ 烷基)，且藉由單鍵連接於分子其餘部分之烴鏈基團，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基及 1,1-二甲基乙基(第三丁基)。術語「C₁₋₆ 烷基」係指具有 1 至 6 個碳原子之烷基鏈。術語「C₁₋₄ 烷基」係指具有 1 至 4 個碳原子之烷基鏈。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有烷基皆可為直鏈或分支鏈、經取代或未經取代。

【0148】 術語「烯基」係指含有 2 至 10 個碳原子(亦即 C₂₋₁₀ 烯基)且包括至少一個碳-碳雙鍵之烴鏈。烯基之非限制性實例包括乙烯基、1-丙烯

基、2-丙烯基(烯丙基)、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基及 2-丁烯基。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有烯基皆可為直鏈或分支鏈、經取代或未經取代。

【0149】 術語「炔基」係指具有至少一個碳-碳參鍵，且具有 2 至約 12 個碳原子之烴基(其中具有 2 至約 10 個碳原子之基團較佳，亦即 C_{2-10} 炔基)。炔基之非限制性實例包括乙炔基、丙炔基及丁炔基。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有炔基皆可為直鏈或分支鏈、經取代或未經取代。

【0150】 術語「烷氧基」表示經由氧鍵連接於分子其餘部分之烷基(亦即 C_{1-8} 烷氧基)。此等基團之代表性實例為 $-OCH_3$ 及 $-OC_2H_5$ 。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有烷氧基皆可為直鏈或分支鏈、經取代或未經取代。

【0151】 術語「烷氧基烷基」或「烷基氧基烷基」係指直接鍵結於如上定義之烷基的如上定義之烷氧基或烷基氧基(亦即 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷基氧基 C_{1-8} 烷基)。此烷氧基烷基部分之實例包括(但不限於) $-CH_2OCH_3$ 及 $-CH_2OC_2H_5$ 。除非相反闡述或敘述，否則本文所述之所有烷氧基烷基皆可為直鏈或分支鏈、經取代或未經取代。

【0152】 術語「鹵烷基」係指連接於如上定義之烷基之至少一個鹵(選自 F、Cl、Br 或 I)(亦即鹵 C_{1-8} 烷基)。此鹵烷基部分之實例包括(但不限於)三氟甲基、二氟甲基及氟甲基。除非相反闡述或敘述，否則本文所述之所有鹵烷基皆可為直鏈或分支鏈、經取代或未經取代。

【0153】 術語「鹵烷氧基」係指經一或多個鹵素原子取代之烷氧基(亦即鹵 C_{1-8} 烷氧基)。「鹵烷氧基」之實例包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基及 1-溴乙氧基。除非相反闡述或敘述，否則本文所述之所有鹵烷氧基皆可為直鏈或分支鏈、經取代或未經取代。

【0154】 術語「鹵烷氧基烷基」係指直接鍵結於如上定義之烷基的如上定義之鹵烷氧基(亦即鹵 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基)。「鹵 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基」之實例包括(但不限於) (2,2,2-三氟乙氧基)甲基或(2,2-二氟乙氧基)甲基。除

非相反闡述或敘述，否則本文所述之所有鹵烷氧基烷基皆可為直鏈或分支鏈、經取代或未經取代。

【0155】 術語「羥基烷基」係指如上定義之烷基，其中不同碳原子上之一至三個氫原子經羥基置換(亦即羥基 C_{1-8} 烷基)。羥基烷基部分之實例包括(但不限於)-CH₂OH、-C₂H₄OH 及-CH(OH)C₂H₄OH。除非相反闡述或敘述，否則本文所述之所有羥基烷基皆可為直鏈或分支鏈、經取代或未經取代。

【0156】 術語「羧基」意謂基團-COOH。

【0157】 術語「羧基烷基」係指如上定義之 C_{1-8} 烷基，其中 C_{1-8} 烷基之至少一個氫原子經羧基置換(亦即「羧基 C_{1-8} 烷基」)。羧基烷基部分之實例包括(但不限於)羧基甲基(-CH₂-COOH)、羧基乙基(-CH₂-CH₂-COOH)、羧基異丙基(-C(CH₃)₂-COOH)及羧基第三丁基(-C(CH₃)₂CH₂-COOH)。除非相反闡述或敘述，否則本文所述之所有羧基烷基皆可為直鏈或分支鏈、經取代或未經取代。

【0158】 術語「環烷基」表示具有 3 至約 12 個碳原子之非芳族單環或多環系統(亦即 C_{3-12} 環烷基)。單環環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基及環己基。多環環烷基之實例包括(但不限於)全氫萘基、金剛烷基及降冰片基、橋接環基或螺雙環基，例如螺(4,4)壬-2-基。術語「 C_{3-6} 環烷基」係指具有 3 至 6 個碳原子之環。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有環烷基皆可經取代或未經取代。

【0159】 術語「環烷基烷基」係指直接連接於烷基之具有 3 至約 8 個碳原子之含非芳族環的基團(亦即 C_{3-8} 環烷基 C_{1-8} 烷基)。環烷基烷基可在烷基中之使得產生穩定結構之任何碳原子處連接於主結構。此等基團之非限制性實例包括環丙基甲基、環丁基乙基及環戊基乙基。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有環烷基烷基皆可經取代或未經取代。

【0160】 術語「環烯基」係指具有至少一個碳-碳雙鍵之具有 3 至約 8 個碳原子之含環基團(亦即 C_{3-8} 環烯基)。「環烯基」之實例包括(但不限於)環丙烯基、環丁烯基及環戊烯基。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有環烯基皆可經取代或未經取代。

【0161】 術語「環烯基烷基」係指直接連接於烷基的具有至少一個碳-碳雙鍵之具有 3 至約 8 個碳原子之含非芳族環的基團(亦即 C_{3-8} 環烯基 C_{1-8} 烷基)。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有環烯基烷基皆可經取代或未經取代。

【0162】 術語「芳基」係指具有 6 至 14 個碳原子之芳基(亦即 C_{6-14} 芳基)，包括單環、雙環及三環芳族系統，諸如苯基、萘基、四氫萘基、二氫茚基及聯苯。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有芳基皆可經取代或未經取代。

【0163】 術語「芳基氧基」係指經由氧鍵連接於分子其餘部分之如上定義之芳基(亦即 C_{6-14} 芳基氧基)。芳基氧基部分之實例包括(但不限於)苯氧基及萘氧基。除非相反闡述或敘述，否則本文所述之所有芳基氧基皆可經取代或未經取代。

【0164】 術語「芳基烷基」係指直接鍵結於如上定義之烷基的如上定義之芳基，亦即 C_{6-14} 芳基 C_{1-8} 烷基，諸如 $-CH_2C_6H_5$ 及 $-C_2H_4C_6H_5$ 。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有芳基烷基皆可經取代或未經取代。

【0165】 除非另外規定，否則術語「雜環」或「雜環基」係指由碳原子及一至五個選自氮、磷、氧及硫之雜原子組成之經取代或未經取代之非芳族 3 至 15 員環基(亦即 3 至 15 員雜環基)。雜環基可為單環、雙環或三環系統，其可包括稠合環、橋接環或螺環系統，且雜環基中之氮、磷、碳、氧或硫原子可視情況氧化成各種氧化狀態。此外，氮原子可視情況經四級鉸化；又，除非另外受定義約束，否則雜環或雜環基可視情況含有一或多個烯鍵。此等雜環基之實例包括(但不限於)氮呋基、氮雜環丁烷基、苯并間二氧雜環戊烯基(benzodioxolyl)、苯并二噁烷基(benzodioxanyl)、吡嗪基、二氧戊環烷基、二氧雜磷啉基、十氫異喹啉基、二氫茚基、吲哚基、異吲哚基、異吡啶基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、嗎啉基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑啉基、噻二唑基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、2-側氧基氮呋基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、全氫氮呋基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、哌啶基、啡噻基、啡噻基、吡啶基、四氫異喹啉基、

四氫呋喃基(tetrahydrofuryl; tetrahydrofuranyl)、四氫吡喃基、噻唑啉基、噻唑啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞砷及噻嗎啉基砷。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有雜環基皆可經取代或未經取代。

【0166】術語「雜環基烷基」係指直接鍵結於烷基之雜環基(亦即 3 至 15 員雜環基 C₁₋₈ 烷基)。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有雜環基烷基皆可經取代或未經取代。

【0167】 除非另外規定，否則術語「雜芳基」係指具有一或多個獨立地選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代或未經取代之 5 至 14 員芳族雜環基(亦即 5 至 14 員雜芳基)。雜芳基可為單環、雙環或三環系統。此等雜芳基環基之實例包括(但不限於)噁唑基、異噁唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、異吡啶基、吡咯基、三唑基、三嗪基、四唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并哌喃基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基及酞嗪基。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有雜芳基皆可經取代或未經取代。

【0168】術語「雜芳基烷基」係指直接鍵結於烷基之雜芳基環基(亦即 5 至 14 員雜芳基 C₁₋₈ 烷基)。除非相反闡述或敘述，否則本文所述或所主張之所有雜芳基烷基皆可經取代或未經取代。

【0169】 除非另外規定，否則如本文所用之術語「經取代」係指經以下取代基之任一者或任何組合取代：羥基、鹵素、羧基、氰基、硝基、側氧基(=O)、硫基(=S)、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之鹵烷基、經取代或未經取代之羥基烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之鹵烷氧基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烷基烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜芳基烷基、經取代或未經取代之雜環基烷基、經取代

或未經取代之雜環、經取代或未經取代之胍、 $-\text{COOR}^x$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^x$ 、 $-\text{C(S)}\text{R}^x$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{C(O)}\text{ONR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{N(R}^x)\text{SOR}^y$ 、 $-\text{N(R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$ 、 $-(=\text{N-N(R}^x)\text{R}^y)$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(O)}\text{OR}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(O)}\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(S)}\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C(S)}\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{SONR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{OR}^x$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{OC(O)}\text{OR}^y$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^x$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{SR}^x$ 、 $-\text{SOR}^x$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^x$ 及 $-\text{ONO}_2$ ，其中 R^x 、 R^y 及 R^z 在每次出現時皆獨立地選自氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烷基烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代之雜環基烷基、經取代或未經取代之雜芳基烷基及經取代或未經取代之雜環。以上提及之「經取代」基團中之取代基不可進一步經取代。舉例而言，當「經取代之烷基」上之取代基為「經取代之芳基」時，「經取代之芳基」上之取代基可為未經取代之烯基但不可為「經取代之烯基」。

【0170】術語「醫藥學上可接受之鹽」包括自醫藥學上可接受之鹼或酸(包括無機鹼或有機鹼及無機酸或有機酸)製備之鹽。此等鹽之實例包括(但不限於)乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸酯、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、克拉維酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙內醯胺苯膦酸鹽(glycolylarsanilate)、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、海卓胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、異硫磺酸鹽(isothionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、溴甲烷、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽(mucate)、萘磺酸鹽、硝酸鹽、*N*-甲基葡萄糖胺銨鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate; embonate)、特戊酸鹽、泛酸鹽(pantothenate)、磷酸鹽、二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、次乙酸鹽、丁二酸鹽、丹寧酸鹽(tannate)、酒石酸鹽、8-氯茶鹼鹽(teoate)、甲苯磺酸鹽、三乙基

碘及戊酸鹽。衍生自無機鹼之鹽的實例包括(但不限於)鋁、銨、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、三價錳、二價錳、鉀、鈉及鋅。

【0171】 術語「治療」病況、病症或病狀包括：(a)預防或延遲可受該病況、病症或病狀折磨或易患該病況、病症或病狀但尚未經歷或顯示該病況、病症或病狀之臨床或亞臨床症狀之受試者中顯現之該病況、病症或病狀之臨床症狀的出現；(b)抑制該病況、病症或病狀，亦即停滯或減少疾病或其至少一種臨床或亞臨床症狀之發展；或(c)減輕疾病，亦即使該病況、病症或病狀或至少一種其臨床或亞臨床症狀消退。

【0172】 術語「受試者」包括哺乳動物(尤其是人類)及其他動物，諸如家畜(例如家居寵物，包括貓及狗)及非家畜(諸如野生生物)。

【0173】 「治療有效量」意謂當向受試者投與以治療病況、病症或病狀時，足以實現此治療之化合物的量。「治療有效量」可視化合物、疾病及其嚴重性、以及欲治療之受試者之年齡、體重、身體狀況及反應性而變化。

【0174】 疼痛感可由許多物理或化學刺激物觸發且介導對此有害刺激物之反應之感覺神經元稱為「痛覺感受器」。痛覺感受器為由包括化學、機械、熱及質子(pH<6)模態之多種有害刺激物活化之初級感覺傳入(C 及 Aδ 纖維)神經元。痛覺感受器為感知遭受損害之身體部分且對其起反應之神經。其針對組織刺激、即將發生之損傷或實際損傷發出信號。當活化時，其將疼痛信號傳輸(經由周邊神經以及脊髓)至腦。

【0175】 術語「慢性疼痛」通常係指持續 3 個月或 3 個月以上且可導致患者之人格、生活方式、功能能力及總體生活品質發生顯著變化之疼痛。慢性疼痛可分類為痛覺感受性疼痛或神經性疼痛。痛覺感受性疼痛包括組織損傷誘發之疼痛及發炎性疼痛，諸如與關節炎相關之發炎性疼痛。神經性疼痛係由對周邊或中樞神經系統之感覺神經之損害引起且藉由異常體感處理來維持。疼痛通常定位明確，恆久，且常伴有疼痛或搏動特質。內臟疼痛為痛覺感受性疼痛之涉及內部器官之亞型。其傾向於為陣發性的且定位不明確。痛覺感受性疼痛通常時間有限，意味當組織損傷治癒時，疼痛通常消除(關節炎為顯著例外，因為其並非時間有限)。

醫藥組合物

【0176】 本發明化合物通常以醫藥組合物形式投與。此等組合物可使用醫藥技術中已知之程序製備且包含至少一種本發明化合物。本專利申請案之醫藥組合物包含一或多種本文所述之化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。通常，醫藥學上可接受之賦形劑係由管理當局核准或通常視為對人類或動物使用為安全的。醫藥學上可接受之賦形劑包括(但不限於)載劑、稀釋劑、助流劑及潤滑劑、防腐劑、緩衝劑、螯合劑、聚合物、膠凝劑、增黏劑及溶劑。

【0177】 適合載劑之實例包括(但不限於)水、鹽溶液、醇、聚乙二醇、花生油、橄欖油、明膠、乳糖、白土、蔗糖、糊精、碳酸鎂、糖、直鏈澱粉、硬脂酸鎂、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸、纖維素之低碳烷基醚、矽酸、脂肪酸、脂肪酸胺、脂肪酸單酸甘油酯及二酸甘油酯、脂肪酸酯及聚氧化乙烯。

【0178】 醫藥組合物亦可包括一或多種醫藥學上可接受之助劑、濕潤劑、懸浮劑、防腐劑、緩衝劑、甜味劑、調味劑、著色劑或上述各物之任何組合。

【0179】 醫藥組合物可呈習知形式，例如膠囊、錠劑、溶液、懸浮液、可注射劑或用於表面施用之產品。此外，本發明之醫藥組合物可經調配為提供所要釋放概況。

【0180】 呈純形式或呈適當醫藥組合物形式之本發明化合物之投與可使用醫藥組合物之任何接受的投藥途徑來進行。投藥途徑可為將本專利申請案之活性化合物有效輸送至適當或所要作用部位之任何途徑。適合的投藥途徑包括(但不限於)經口、經鼻、經頰、經皮膚、皮內、經皮、非經腸、經直腸、皮下、靜脈內、尿道內、肌肉內或表面。

【0181】 固體經口調配物包括(但不限於)錠劑、膠囊(軟質或硬質明膠)、糖衣錠(含有呈粉末或丸粒形式之活性成分)、片劑及口含錠。

【0182】 液體調配物包括(但不限於)糖漿、乳液及無菌可注射液體，諸如懸浮液或溶液。

【0183】 化合物之表面劑型包括軟膏劑、糊劑、乳膏劑、洗劑、散劑、溶液、滴眼劑或滴耳劑及浸漬敷料，且可含有適當習知添加劑，諸如防腐

劑、有助於藥物滲透之溶劑。

【0184】 本專利申請案之醫藥組合物可藉由例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第 20 版, 2003 (Lippincott Williams & Wilkins)中所述之習知技術製備。

【0185】 適用於治療本文所述之疾病及病症之化合物劑量可由熟習相關技術者確定。通常經由基於由動物研究獲得之初步證據在人類中進行劑量範圍研究來鑒別治療劑量。劑量通常足以產生所要治療益處，而不引起非所要副作用。投藥模式、劑型及適合醫藥賦形劑亦可由熟習此項技術者恰當使用及調整。所有變化及修改皆設想在本專利申請案之範疇內。

【0186】 在另一實施例中，本發明係關於一種包含如本文所述之化合物、第二治療劑及視情況選用之醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在一個實施例中，醫藥組合物包括如本文所述之化合物及第二治療劑，其中本文所述之該化合物及該第二治療劑之各者係與醫藥學上可接受之賦形劑混合調配。

治療方法

【0187】 本發明化合物特別適用，因為其可抑制前列腺素 E 合成酶(及特定言之微粒體前列腺素 E 合成酶-1 (mPGES-1))之活性，亦即其阻止、抑制或壓制 mPGES-1 或 mPGES-1 酶形成一部分之複合物之作用，及/或可引發 mPGES-1 調節作用。因此，本發明化合物適用於治療可藉由抑制 PGES，及特定言之 mPGES-1 加以治療之彼等病狀。

【0188】 因此，預期本發明化合物適用於治療發炎。術語「發炎」將由熟習此項技術者理解為包括特徵在於局部或全身性保護反應之任何病狀，該反應可由身體創傷、感染、慢性疾病(諸如上文提及者)及/或對外部刺激物之化學及/或生理反應(例如作為過敏反應之一部分)引發。可用於破壞、稀釋或螯合損傷劑與受損組織兩者之任何此反應皆可顯現為例如發熱、腫脹、疼痛、發紅、血管擴張及/或血流量增加。

【0189】 術語「發炎」亦應理解為包括任何發炎性疾病、病症或病狀本身、具有與其相關之發炎性組分之任何病狀、及/或特徵在於具有發炎作為症狀之任何病狀，尤其包括由病原體所致之急性、慢性、潰瘍性、特異

性、過敏性感染；歸因於過敏、外來體進入、身體損傷及壞死性發炎之免疫反應；及熟習此項技術者已知之其他發炎形式。因此，出於本發明之目的，該術語亦包括發炎性疼痛、一般性疼痛及/或發熱。

【0190】 本發明化合物亦可適用於治療哮喘、慢性阻塞性肺病、肺纖維化、發炎性腸病、大腸急躁症、發炎性疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、發熱、偏頭痛、頭痛、下背痛、纖維肌痛、肌筋膜病症、病毒感染(例如流行性感冒、普通感冒、帶狀皰疹、C 型肝炎及 AIDS)、細菌感染、真菌感染、痛經、灼傷、手術或牙科程序、惡性疾病(例如乳癌、結腸癌及前列腺癌)、高前列腺素 E 症候群、經典巴特爾症候群(classic Bartter syndrome)、動脈粥樣硬化、痛風、關節炎、骨關節炎、青少年關節炎、類風濕性關節炎、青少年發作類風濕性關節炎、風濕熱、關節黏連性脊椎炎、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、全身性紅斑狼瘡、血管炎、胰腺炎、腎炎、滑囊炎、結膜炎、虹膜炎、鞏膜炎、葡萄膜炎、傷口癒合、皮炎、濕疹、牛皮癬、中風、糖尿病、神經退化性病症(諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及多發性硬化症)、自體免疫性疾病、過敏病症、鼻炎、潰瘍、輕度至中度活性潰瘍性結腸炎、家族性腺瘤息肉病、冠心病、類肉瘤病及具有發炎性組分之任何其他疾病。

【0191】 本發明化合物亦可具有不與發炎機制相關聯之作用，諸如減少受試者之骨質損失。可就此而言提及之病狀包括骨質疏鬆症、骨關節炎、佩吉特氏病(Paget's disease)及/或牙周疾病。

【0192】 藉助於本發明化合物之 mPGES-1 抑制活性，該等化合物適用於減輕多種病狀之疼痛、發熱及發炎，該等病狀包括風濕熱、與流行性感冒或其他病毒感染相關之症狀、普通感冒、下背部及頸部疼痛、痛經、頭痛、偏頭痛(急性及防治性治療)、牙痛、扭傷及勞損、肌炎、神經痛、滑膜炎、關節炎(包括類風濕性關節炎、青年類風濕性關節炎、退化性關節疾病(骨關節炎)、急性痛風及關節黏連性脊椎炎)、急性、亞急性及慢性肌肉骨骼疼痛症候群(諸如滑囊炎、灼傷、損傷及手術(手術後疼痛)及牙科程序後疼痛)以及先發性治療手術疼痛。疼痛可為輕度疼痛、中度疼痛、重度疼痛、肌肉骨骼疼痛、複雜區域疼痛症候群、神經性疼痛、背痛(諸如急性內

臟疼痛)、神經病、急性創傷、化學療法誘發之單神經病疼痛病況、多神經病疼痛病況(諸如糖尿病性周邊神經病及化學療法誘發之神經病)、自主神經病疼痛病況、周邊神經系統(PNS)病變或中樞神經系統(CNS)病變或疾病相關疼痛病況、子宮頸、腰或坐骨神經痛型多神經根神經病、馬尾症候群(cauda equina syndrome)、梨狀肌症候群、截癱、四肢麻痺、與潛伏在各種感染下之各種多發性神經炎病狀相關之疼痛病況、化學損傷、輻射曝露、潛伏性疾病或缺乏病狀(諸如腳氣病、維生素缺乏症、甲狀腺機能減退、紫質症(porphyria)、癌症、HIV)、自體免疫性疾病(諸如多發性硬化症及脊髓損傷)、纖維肌痛、神經損傷、局部缺血、神經退化、中風、中風後疼痛、發炎性病變、食道炎、胃食管回流病症(GERD)、大腸急躁症、發炎性腸病、骨盆過敏、尿失禁、膀胱炎、胃十二指腸潰瘍、肌肉疼痛、歸因於絞痛之疼痛及牽涉性疼痛。本發明化合物亦可適用於治療或預防子宮內膜異位、血友病性關節病及帕金森氏病(Parkinson's disease)。

【0193】 本發明化合物亦將藉由防止收縮性前列腺素類化合物之合成來抑制前列腺素類化合物誘發之平滑肌收縮，因此可適用於治療痛經、早產及哮喘。

【0194】 此外，本發明化合物可抑制細胞贅生轉化及轉移性腫瘤生長，因此可用於治療癌症及與癌症相關之疼痛。此外，本發明提供如本文所述之方法及用途之較佳實施例，其中癌症包括急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、青少年癌症、腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎瘤、基底細胞癌、膽管癌、肝外癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt Lymphoma)、類癌瘤腫瘤、未知原發性癌、心臟(Cardiac/Heart)腫瘤、中樞神經系統腫瘤、子宮頸癌、兒童期癌症、脊索瘤、慢性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓增生性病變、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、膽管肝外癌、乳腺管原位癌、胚胎腫瘤、中樞神經系統癌症、子宮內膜癌、室管膜瘤(Ependymoma)、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤(Ewing Sarcoma)、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌、骨纖維組織細胞瘤、惡性疾病及骨肉瘤、

膽囊癌、胃(Gastric ; Stomach)癌、胃腸類癌瘤腫瘤、胃腸基質腫瘤、生殖細胞腫瘤、妊娠性滋養母細胞腫瘤(Gestational Trophoblastic Tumor)、神經膠質瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝細胞(肝)癌、組織細胞增多症、蘭格漢氏細胞(Langerhans Cell)病、霍奇金淋巴瘤、下嚥癌、眼內黑素瘤、胰島細胞腫瘤、胰腺神經內分泌腫瘤、卡波西肉瘤(Kaposi Sarcoma)、腎癌、蘭格漢氏細胞組織細胞增多症、喉癌、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、毛細胞白血病、唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌、肺癌、AIDS 相關淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、巨球蛋白血症(Macroglobulinemia)、瓦爾登斯特倫(Waldenström)病、男性乳癌、骨惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、黑素瘤、梅克爾細胞癌(Merkel Cell Carcinoma)、間皮瘤、惡性疾病、隱性原發性轉移性鱗狀頸癌、涉及 NUT 基因之中線道癌(Midline Tract Carcinoma Involving NUT Gene)、口腔癌、多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣真菌病(Mycosis Fungoides)、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤、骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性多發性骨髓瘤、慢性骨髓增生性病、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小細胞肺癌、口癌、口腔癌、唇及口咽癌、骨肉瘤及骨惡性纖維組織細胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、鼻竇及鼻腔癌、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤(Pheochromocytoma)、垂體腫瘤、漿細胞贅瘤/多發性骨髓瘤、胸膜肺母細胞瘤、妊娠及乳癌、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、腎細胞(腎)癌、腎盂及輸尿管癌、移行細胞癌(Transitional Cell Cancer)、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、尤文氏肉瘤、卡波西肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、軟組織肉瘤、子宮肉瘤、西澤里症候群(Sézary Syndrome)、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、隱性原發性鱗狀頸癌、轉移性胃癌、T 細胞淋巴瘤、皮膚癌、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管移行細胞癌、滋養母細胞腫瘤、輸尿管及腎盂妊娠性未知原發性癌、移行細胞癌、尿道癌、子宮癌、子宮內膜癌、子宮肉瘤、陰道癌、陰門癌、瓦爾登斯特倫病、巨球

蛋白血症、威爾姆斯腫瘤(Wilms Tumor)及婦女癌症。

【0195】 本發明化合物可適用於治療選自由以下組成之群之疾病、病症、症候群或病狀：發炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、肺纖維化、發炎性腸病、大腸急躁症、疼痛、發炎性疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、發熱、偏頭痛、頭痛、下背痛、纖維肌痛、肌筋膜病症、病毒感染、流行性感冒、普通感冒、帶狀皰疹、C 型肝炎、AIDS、細菌感染、真菌感染、痛經、灼傷、手術或牙科程序、惡性疾病高前列腺素 E 症候群、經典巴特爾症候群、滑膜炎、動脈粥樣硬化、痛風、關節炎、骨關節炎、青少年關節炎、類風濕性關節炎、青少年發作類風濕性關節炎、風濕熱、關節黏連性脊椎炎、霍奇金氏病、全身性紅斑狼瘡、血管炎、胰腺炎、腎炎、滑囊炎、結膜炎、虹膜炎、鞏膜炎、葡萄膜炎、傷口癒合、皮炎、濕疹、牛皮癬、中風、糖尿病、癌症、神經退化性病症(諸如阿茲海默氏病、帕金森氏病、肌萎縮性側索硬化及多發性硬化症)、自體免疫性疾病、過敏病症、鼻炎、潰瘍、輕度至中度活性潰瘍性結腸炎、家族性腺瘤息肉病、冠心病及類肉瘤病。

【0196】 本發明化合物可適用於治療疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、類風濕性關節炎疼痛或骨關節炎疼痛。

【0197】 本發明化合物可適用於治療發炎、神經退化性病症，諸如帕金森氏病、阿茲海默氏病及肌萎縮性側索硬化。

【0198】 本發明化合物可適用於治療、預防或管理癌症。

【0199】 指示本發明化合物用於治療性及/或防治性治療上述病狀。對於上述治療用途，投與劑量將當然隨所用化合物、投藥模式、所要治療及所指示病症而變化。本發明化合物之日劑量可在 0.05 mg/kg 至 100 mg/kg 之範圍內。

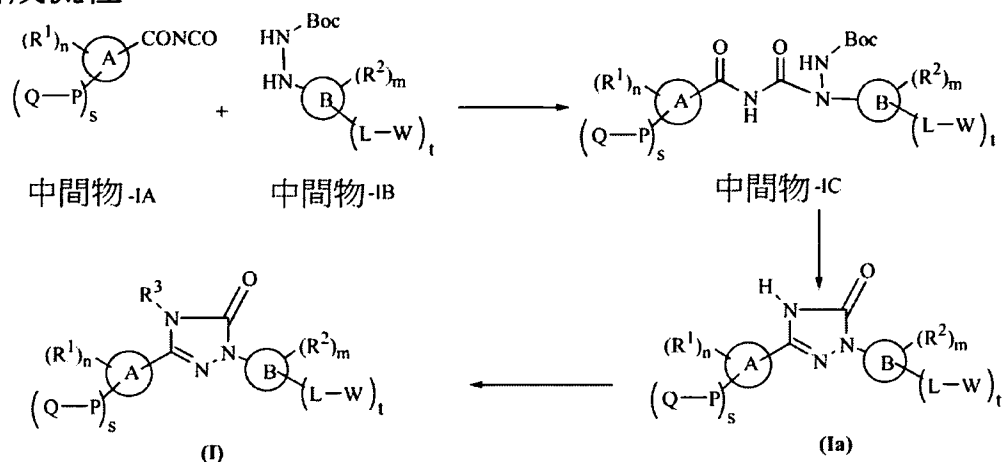
通用製備方法

【0200】 可使用熟習此項技術者已知之技術經由合成流程-I、合成流程-II、合成流程-III、合成流程-IV、合成流程-V、合成流程-VI、合成流程-VII、合成流程-VIII、合成流程-IX、合成流程-X 及合成流程-XI 中所描繪之反應順序以及藉由其他方法來製備本文所述之化合物(包括通式(I)、(II)、(III)及(IV)化合物)及特定實例。此外，在提及特定酸、鹼、試劑、偶合劑、

溶劑等之以下流程中，應瞭解其他適合的酸、鹼、試劑、偶合劑等可經使用且包括在本發明之範疇內。設想對例如溫度、反應持續時間或其組合之反應條件之修改為本發明之一部分。藉由使用通用反應順序獲得之化合物之純度可能不夠。此等化合物可藉由使用熟習此項技術者已知之用於純化有機化合物之任何方法來純化，該等方法例如以適合比率使用不同溶劑進行結晶或矽膠或氧化鋁管柱層析。所有可能之幾何異構體及立體異構體皆設想在本發明之範疇內。

【0201】 一種用於製備式(I)或(Ia)化合物之通用方法描繪於合成流程-I (其中 A 環、B 環、 R^1 、 R^2 、 R^3 、L、P、Q、W、m、n、s 及 t 係如關於式(I)化合物所定義)中。

合成流程-I



【0202】 可自相應酸、醯胺或酸鹵化物衍生物獲得式(中間物-IA)異氰酸酯化合物。

【0203】 式(中間物-IA)化合物可用式(中間物-IB)化合物處理(或與其偶合)以形成式(中間物-IC)化合物。可使式(中間物-IA)化合物與式(中間物-IB)化合物在諸如 DCM、甲苯或 EDC 之溶劑中反應。根據該方法，式中間物-IC 化合物可經分離或不經分離。

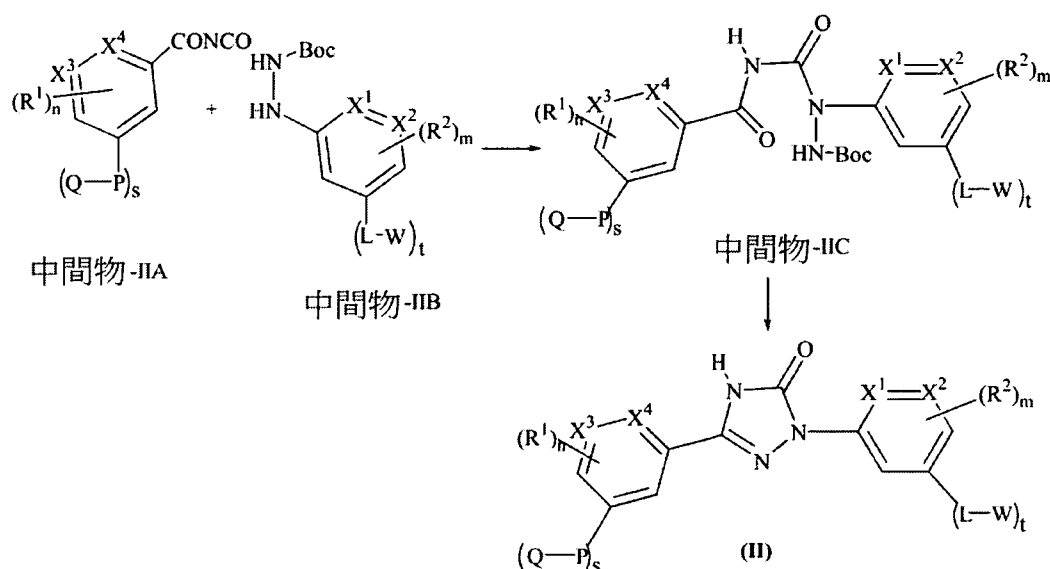
【0204】 式(中間物-IC)化合物可脫保護(例如用酸處理)以獲得式(Ia)化合物。式(中間物-IC)化合物之轉化中使用之酸可為有機酸，諸如 TFA、CSA 或甲烷磺酸。

【0205】 式(I)化合物(其中 R^3 不為氫)可藉由使用 C_{1-8} 烷基鹵化物/ C_{3-12} 環烷基鹵化物/ C_{6-14} 芳基鹵化物在一或多種無機鹼(諸如 NaH、 K_2CO_3

或 CsCO_3) 存在下執行通用烷基化方法而自式(Ia)化合物製備。

【0206】 在另一方法中，式(II)化合物可按照合成流程-II (其中 R^1 、 R^2 、L、P、Q、W、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、m、n、s 及 t 係如關於式(II)化合物所定義)中所描繪之合成步驟製備。

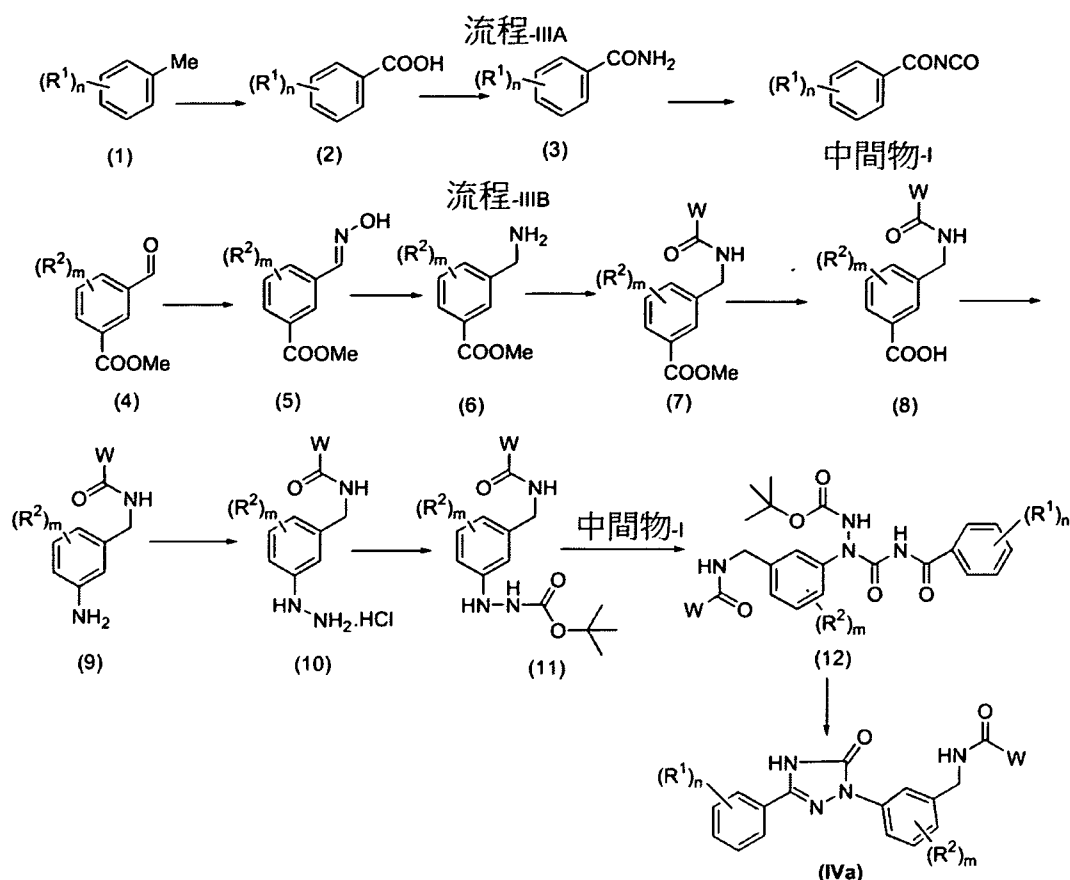
合成流程-II



【0207】 可自相應酸、醯胺或酸鹵化物衍生物獲得式(中間物-IIA)異氰酸酯化合物。式(中間物-IIA)化合物可用式(中間物-IIB)化合物處理(或與其偶合)以形成式(中間物-IIC)化合物。式(中間物-IIC)化合物可在室溫下用諸如有機酸(例如 TFA、CSA 或甲烷磺酸)之酸處理以獲得式(II)化合物。根據該方法，可使式(中間物-IIA)化合物與式(中間物-IIB)化合物在諸如 DCM、甲苯或 EDC 之溶劑中反應。根據該方法，式中間物-IIC 化合物可經分離或不經分離。

【0208】 一種用於製備式(IVa)化合物之方法示意性呈現於合成流程-III (其中 R^1 、 R^2 、W、m 及 n 係如關於式(IV)化合物所定義)中。

合成流程-III



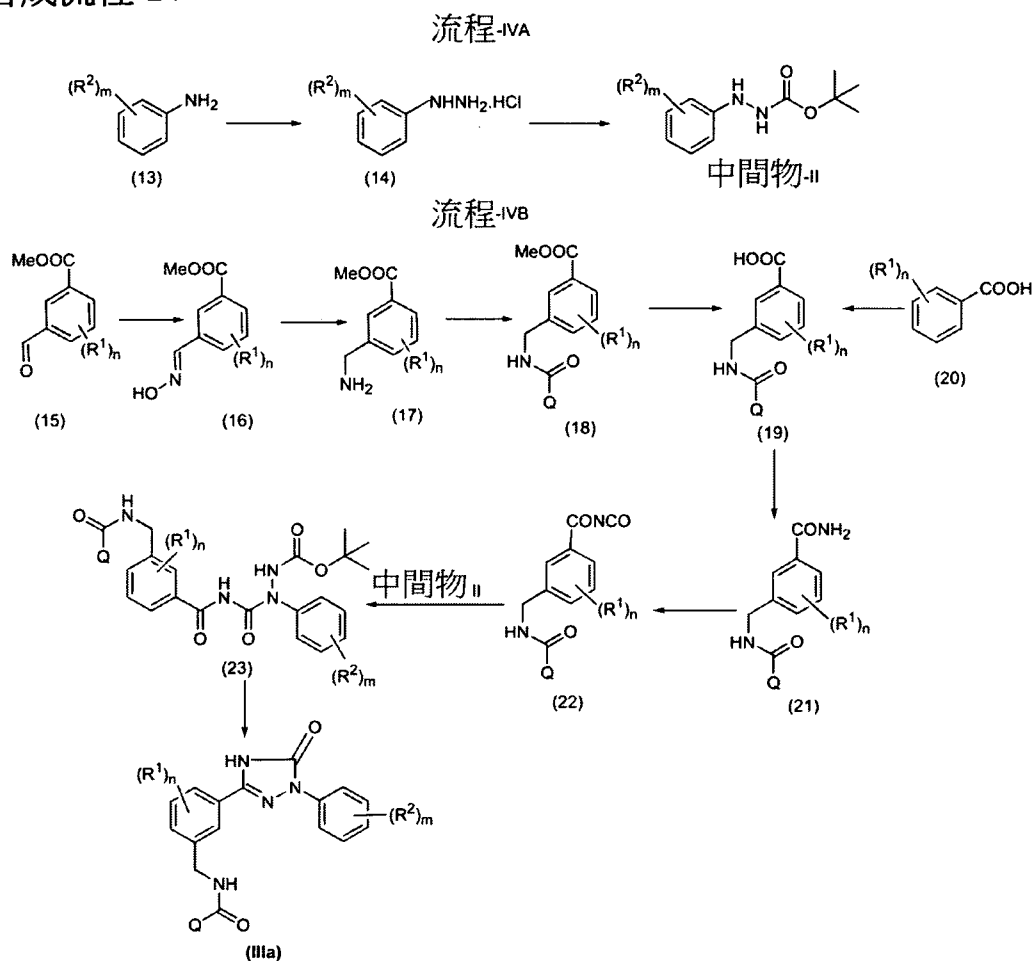
【0209】 式(1)化合物(流程-III A)可藉由使用諸如 $KMnO_4$ 、 CrO_3 、 $K_2Cr_2O_7$ 等之氧化劑，使用此項技術中已知之通用氧化方法轉化成式(2)化合物。式(2)化合物可藉由使用諸如乙二醯氯/ NH_3 、亞硫醯氯/ NH_3 或 $EDCI/NH_4Cl$ 之反應條件轉化成式(3)化合物。式(3)化合物可用乙二醯氯在諸如 EDC 或甲苯之溶劑中處理以獲得中間物-I (流程-III A)。

【0210】 式(5)化合物(流程-III B)可根據文獻中之已知程序自式(4)化合物製備且可藉由諸如 Fe/HCl 或 Zn/HCl 之已知還原劑進一步轉化成式(6)化合物。式(6)化合物可藉由使用諸如無水 THF 之溶劑，使其與芳族或脂族氯化碳反應轉化成式(7)化合物。式(7)化合物可藉由例如用 $NaOH$ 、 KOH 或 $LiOH$ 水解轉化成式(8)化合物。式(8)化合物可用 NaN_3 及濃 H_2SO_4 (例如在約 $50^\circ C$ 下)處理以得到式(9)化合物。式(9)化合物可藉由與亞硝酸鈉水溶液及氯化亞錫於濃 HCl 中之溶液反應轉化成式(10)化合物。式(10)化合物可藉由使用無機鹼(諸如 Na_2CO_3 或 K_2CO_3)水溶液及含 BOC 酸酐之諸如 THF 或 DMF 之溶劑轉化成式(11)化合物。式(11)化合物可用中間物-I 處理以獲得式(12)化合物。可使式(11)化合物與中間物-I 在諸如 DCM、甲苯或 EDC 之非質子性溶劑中反應以獲得式(12)化合物。式(12)化合物可用有機酸處理以獲

得式(IVa)化合物(流程-IIIb)。式(12)化合物之轉化中使用之有機酸可為 TFA、CSA 或甲烷磺酸。

【0211】 一種用於製備式(IIIa)化合物之方法示意性呈現於合成流程-IV (其中 R^1 、 R^2 、Q、m 及 n 係如關於式(III)化合物所定義)中。

合成流程-IV

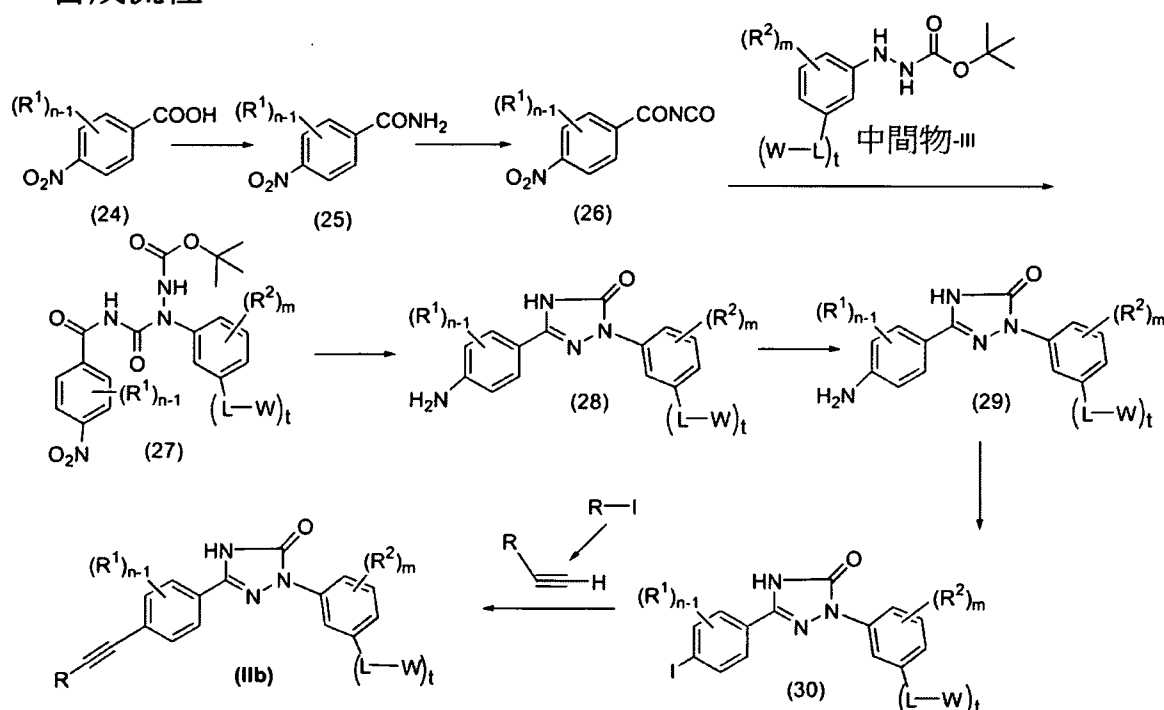


【0212】 式(13)化合物可藉由與亞硝酸鈉水溶液及氯化亞錫於濃 HCl 中之溶液反應轉化成式(14)化合物，其可藉由使用合成技術中已知之 BOC 保護法在諸如 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 之無機鹼存在下藉由使用諸如 THF、DMF 之非質子性溶劑在 0-100°C 下進一步轉化成中間物-II。式(19)化合物可藉由按照如流程 IIB 中針對式(8)化合物給出之反應步驟自式(15)化合物製備。又，式(19)化合物可藉由使用 2,2,2-三氟-N-(羥甲基)乙醯胺及硫酸自式(20)化合物直接製備。式(19)化合物可藉由使用諸如乙二醯氯/ NH_3 、亞硫醯氯/ NH_3 或 EDCI/ NH_4Cl 之反應條件轉化成式(21)化合物，其可進一步用乙二醯氯在諸如 EDC 或甲苯之溶劑中處理以得到式(22)化合物。

【0213】 式(22)化合物可用中間物-II 處理以獲得式(23)化合物。式(22)化合物可用中間物-II 在諸如 DCM、甲苯或 EDC 之非質子性溶劑中處理以獲得式(23)化合物。式(23)化合物可用有機酸處理以獲得式(IIIa)化合物。式(23)化合物之轉化中使用之有機酸可為 TFA、CSA 或甲烷磺酸。式(IIIa)化合物可轉化成游離胺以藉由合成技術中已知之程序達成進一步醯胺衍生化。

【0214】 一種用於製備式(IIb)化合物之方法示意性呈現於合成流程-V (其中 L、W、R¹、R²、R、t、m 及 n 係如關於式(II)化合物所定義)中。

合成流程-V

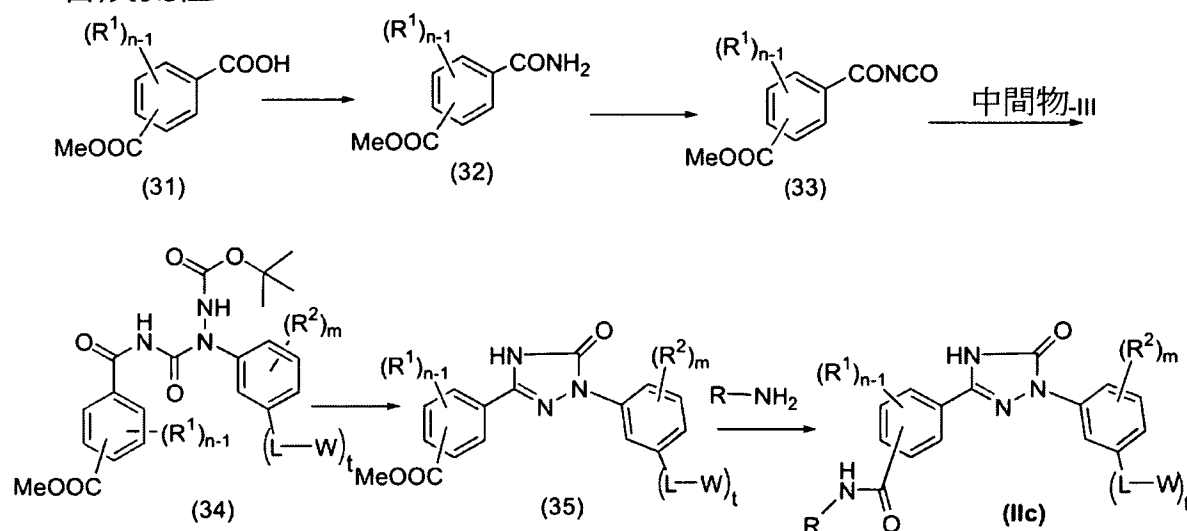


【0215】 式(24)化合物可藉由使用諸如乙二醯氯/NH₃、亞硫醯氯/NH₃ 或 EDCI/NH₄Cl 之反應條件轉化成式(25)化合物，其可進一步用乙二醯氯在諸如 EDC 或甲苯之溶劑中處理以得到式(26)化合物。式(26)化合物可用中間物-III 在諸如 DCM、甲苯或 EDC 之非質子性溶劑中處理以獲得式(27)化合物，其接著進一步用諸如 TFA、CSA 或甲烷磺酸之有機酸在室溫下處理得到式(28)化合物。式(28)化合物可藉由合成技術中已知之還原法，諸如 Pd/C、Fe-HCl 或雷尼鎳(Raney Nickel)在諸如 MeOH 或 EtOH 之溶劑中轉化成式(29)化合物，其可藉由使用 KI 進行碘化，隨後使用 PTSA 及 NaNO₂ 進行重氮化來進一步轉化成式(30)化合物。式(30)化合物可藉由一連串轉化，

諸如過渡金屬催化反應，例如菌頭偶合(Sonogashira coupling)來轉化成式(IIb)化合物。

【0216】 一種用於製備式(IIc)化合物之方法示意性呈現於合成流程-VI (其中 L、W、R¹、R²、R、m 及 n 係如關於式(II)化合物所定義)中。

合成流程-VI



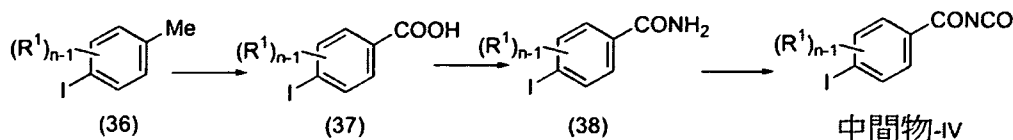
【0217】 式(31)化合物可藉由使用諸如乙二醯氯/NH₃、亞硫醯氯/NH₃或 EDCI/NH₄Cl 之標準條件轉化成式(32)化合物，其可進一步用乙二醯氯在諸如 EDC 或甲苯之溶劑中處理以得到式(33)化合物。式(33)化合物可用中間物-III 在諸如 DCM、甲苯或 EDC 之非質子性溶劑中處理(或與其偶合)以獲得式(34)化合物，其在進一步用諸如 TFA、CSA 或甲烷磺酸之有機酸在室溫下處理時得到式(35)化合物。式(IIc)化合物可藉由使用三甲基鋁及諸如甲苯、二甲苯或 EDC 之溶劑在 0-100°C 之溫度下自式(35)化合物製備。

【0218】 或者，式(35)化合物之甲酯可在水解條件下轉化成其酸衍生物，其可使用諸如 EDCI、HBTU、TBTU、DCC 等之標準偶合條件，進一步用式 R-NH₂ 胺處理以得到式(IIc)化合物。

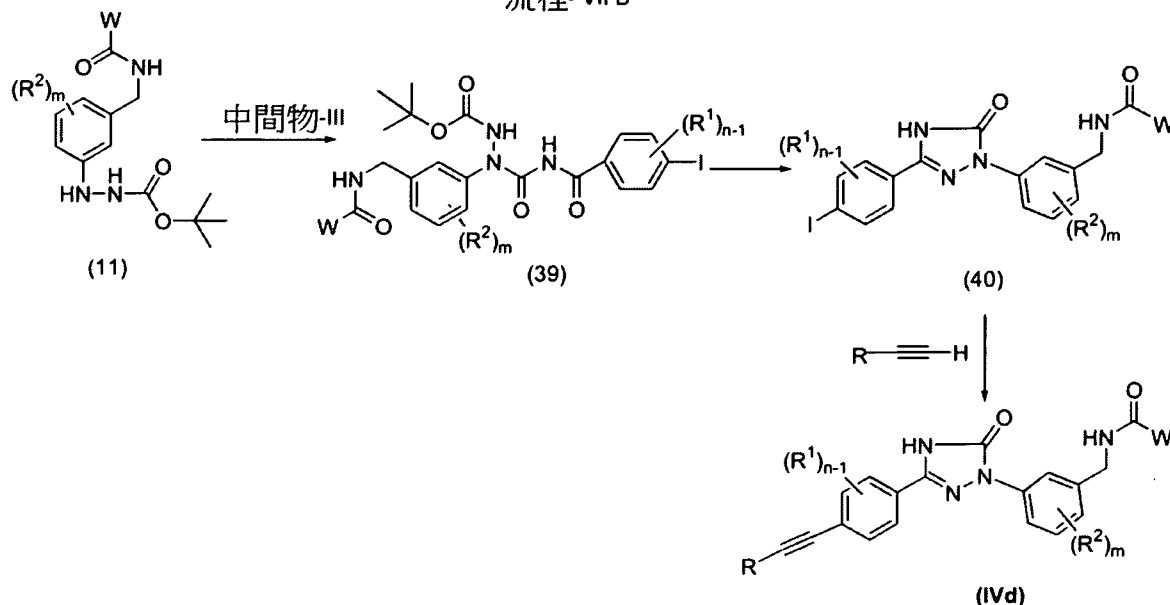
【0219】 一種用於製備式(IVd)化合物之方法示意性呈現於合成流程-VII (其中 R¹、R²、R、W、m 及 n 係如關於式(IV)化合物所定義)中。

合成流程-VII

流程-VII A



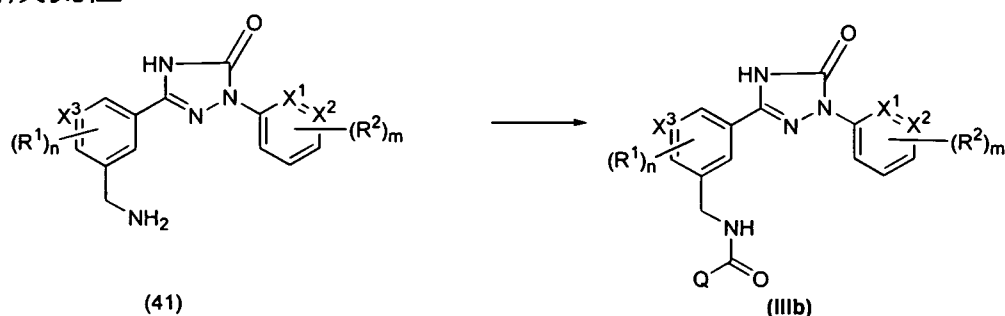
流程-VII B



【0220】 式(36)化合物可藉由按照與流程 IIIA 中針對中間物-I 所述相同之反應步驟轉化成中間物-IV。式(11)化合物可用中間物-IV 在諸如 DCM、甲苯或 EDC 之非質子性溶劑中處理以獲得式(39)化合物，其在進一步用諸如 TFA、CSA 或甲烷磺酸之有機酸在室溫下處理時得到式(40)化合物。式(40)化合物可藉由一連串轉化，諸如過渡金屬催化反應，例如菌頭偶合來轉化成式(IVd)化合物。

【0221】 在另一方法中，式(IIIb)化合物可按照合成流程-VIII (其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、 Q 、 m 及 n 係如關於式(III)化合物所定義)中所描繪之合成步驟製備。

合成流程-VIII

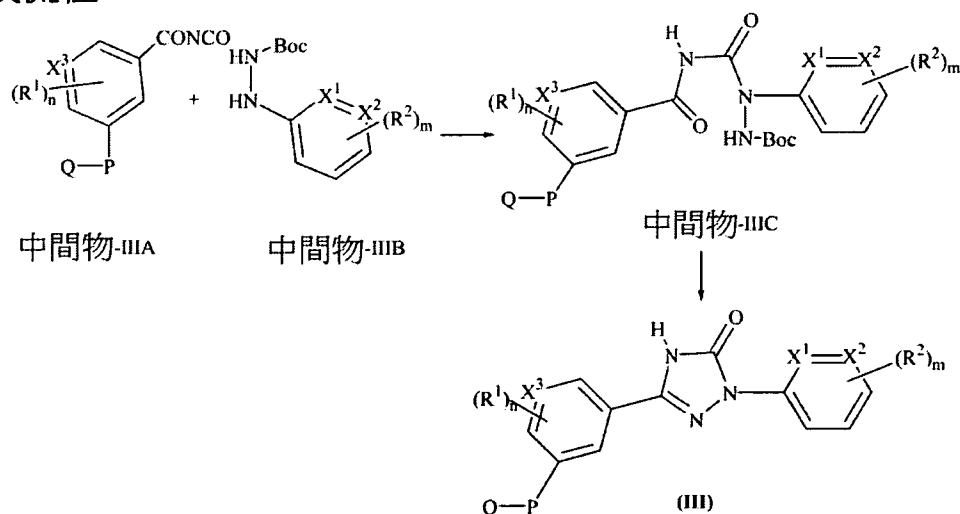


【0222】 可使式(41)化合物與 $Q-C(O)LG$ (其中 LG 表示適合離去基團

(例如 OH 或 Cl 或 Br 或 *O*-烷基))在適合反應條件下反應以獲得式(IIIb)化合物。當 LG 表示 Cl 時，反應可在諸如 DMF、DCM 或 THF 之適合溶劑中，在 0-120°C 之溫度範圍內，視情況在諸如 DIPEA 或 Et₃N 之適合鹼存在下進行。此外，當 LG 表示 *O*-烷基時，反應可用諸如三甲基鋁之適合試劑或諸如氫化鈉(NaH)之強鹼在諸如甲苯或 DMF 之適合溶劑中進行。當 LG 表示 OH 時，反應可用此項技術中已知之適合偶合試劑，例如 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDCI)，在諸如 DMF 或四氫呋喃(THF)之適合溶劑中，在 0-120°C 之溫度範圍內，視情況在諸如 DIPEA (二異丙基乙胺)或 Et₃N 之適合鹼存在下進行。或者，可使用諸如氯甲酸異丁酯、乙二醯氯或亞硫醯氯之適合試劑在諸如 DMF、DCM 或 THF 之適合溶劑中，在諸如 DIPEA 或 Et₃N 之適合鹼存在下進行反應。

【0223】 在另一方法中，式(III)化合物可按照合成流程-IX (其中 R¹、R²、P、Q、X¹、X²、X³、m 及 n 係如關於式(III)化合物所定義)中所描繪之合成步驟製備。

合成流程-IX

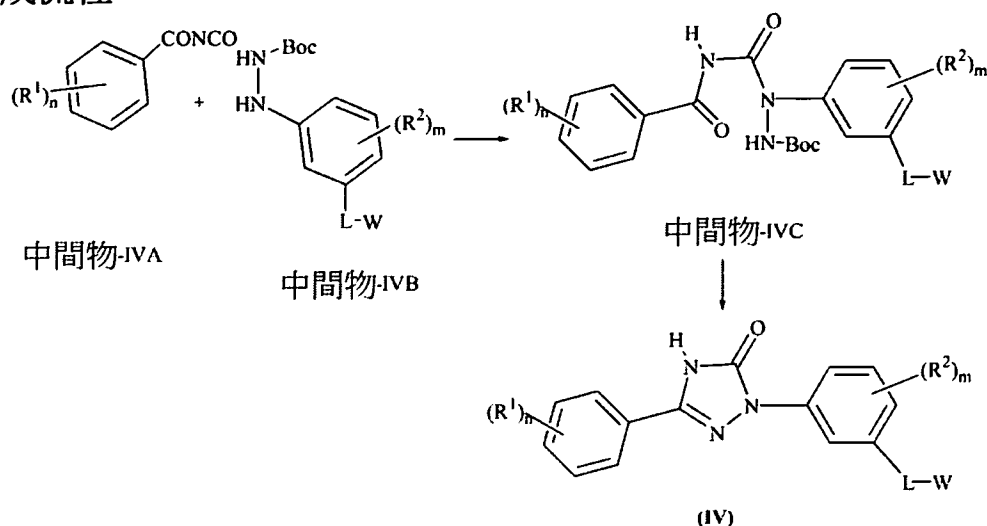


【0224】 可自相應酸、醯胺或酸鹵化物衍生物獲得式(中間物-III A)異氰酸酯化合物。可使式(中間物-III A)化合物與式(中間物-III B)化合物反應以形成式(中間物-III C)化合物且該式(中間物-III C)化合物可轉化成式(III)化合物。根據該方法，可使式(中間物-III A)化合物與式(中間物-III B)化合物在諸如 DCM、甲苯或 EDC 之溶劑中反應。根據該方法，式(中間物-III C)化合物可經分離或不經分離。根據該方法，使用酸使式(中間物-III C)化合物轉化

成式(III)化合物。該方法中使用之酸可為有機酸，諸如 TFA、CSA 或甲烷磺酸。

【0225】 在另一方法中，式(IV)化合物可按照合成流程-X (其中 R^1 、 R^2 、L、W、m 及 n 係如關於式(IV)化合物所定義)中所描繪之合成步驟製備。

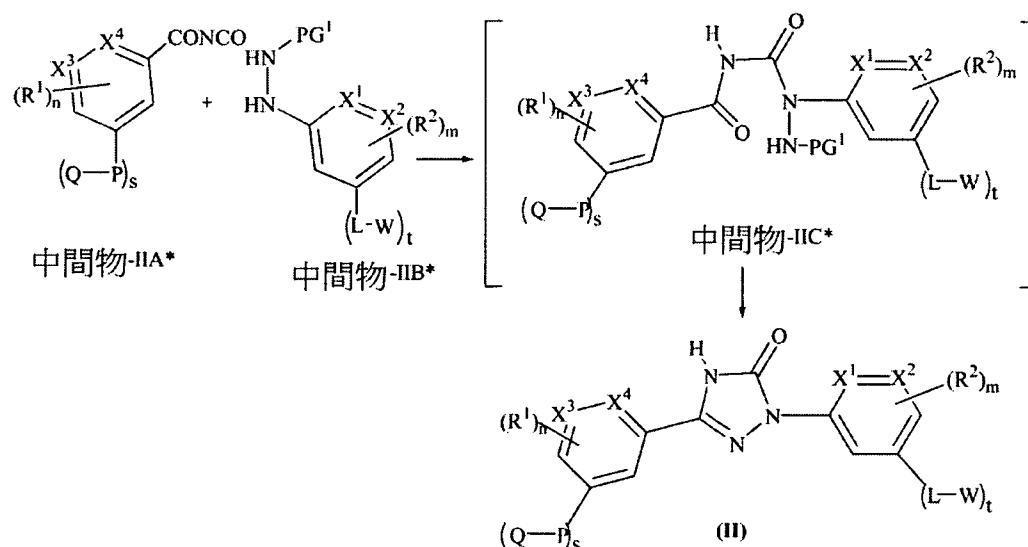
合成流程-X



【0226】 可自相應酸、醯胺或酸鹵化物衍生物獲得式(中間物-IVA)異氰酸酯化合物。可使式(中間物-IVA)化合物與式(中間物-IVB)化合物反應以形成式(中間物-IVC)化合物且該式(中間物-IVC)化合物可轉化成式(IV)化合物。根據該方法，可使式(中間物-IVA)化合物與式(中間物-IVB)化合物在諸如 DCM、甲苯或 EDC 之溶劑中反應。根據該方法，式(中間物-IVC)化合物可經分離或不經分離。根據該方法，使用酸使式(中間物-IVC)化合物轉化成式(IV)化合物。該方法中使用之酸可為有機酸，諸如 TFA、CSA 或甲烷磺酸。

【0227】 在另一方法中，式(II)化合物可按照合成流程-XI (其中 R^1 、 R^2 、L、P、Q、W、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、m、n、s 及 t 係如關於式(II)化合物所定義且 PG^1 表示胺保護基，諸如(但不限於)第三丁氧羰基(Boc)或羧基苯甲基(Cbz)或苯甲基)中所描繪之合成步驟製備。

合成流程-XI



【0228】 可自相應酸、醯胺或酸鹵化物衍生物獲得式(中間物-IIA*)異氰酸酯化合物。可使式(中間物-IIA*)化合物與式(中間物-IIB*)化合物反應以形成式(中間物-IIC*)化合物且該式(中間物-IIC*)化合物可轉化成式(II)化合物。根據該方法，可使式(中間物-IIA*)化合物與式(中間物-IIB*)化合物在諸如 DCM、甲苯或 EDC 之溶劑中反應。根據該方法，式中間物-IIC*化合物可經分離或不經分離。根據該方法，使用酸使式(中間物-IIC*)化合物轉化成式(II)化合物。該方法中使用之酸可為有機酸，諸如 TFA、CSA 或甲烷磺酸。

【0229】 若 Q、W 或其他取代基(例如 R¹ 或 R²)存在於式(I)、(II)、(III)或(IV)中，則其可在合成順序之化學相容階段，在適合試劑存在下藉由按照有機合成技術中已知之程序轉變成另一化學基團以獲得最終式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物。

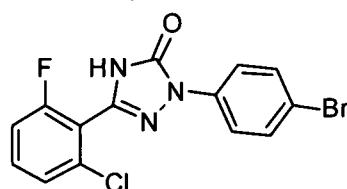
實驗

【0230】 除非另外陳述，否則處理包括在括號內指示之有機相與水相之間分配反應混合物、分離各層及經硫酸鈉(Na₂SO₄)乾燥有機層、過濾及在減壓下蒸發溶劑。除非另外提及，否則純化包括藉由在作為移動相之具有適合極性之適合溶劑中採用矽膠層析技術來純化。化學描述及下述實例中使用之縮寫為：AIBN：偶氮二異丁腈；NBS：*N*-溴丁二醯亞胺；CCl₄：四氯化碳；CSA：樟腦磺酸；TFA：三氟乙酸；NaHCO₃：碳酸氫鈉；PCl₅：五氯化磷；POCl₃：氧氯化磷；NaO^tBu：*O*-第三丁基鈉；K₂CO₃：碳酸鉀；

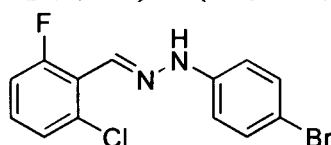
DIPEA：N,N-二異丙基乙基胺；LDA：二異丙基胺化鋰；TEA：三乙胺；TBAF：氟化四正丁銨；DCC：N,N'-二環己基碳化二亞胺；HOBT：1-羥基苯并三唑；TBTU：四氟硼酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲；HBTU：六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲；EDCI：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺；BOP：六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)磷；Boc/BOC：第三丁氧羰基；BOC 酸酐：二碳酸二第三丁酯；Cbz：苯甲基氧基羰基；DAST：三氟化二乙基胺基硫；PTSA：對甲苯磺酸；DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯；DCM 或 MDC：二氯甲烷；DEE：乙醚；DMSO：二甲基亞砜；THF：四氫呋喃；EDC：二氯化乙烯；EtOAc 或 EA：乙酸乙酯；CHCl₃：氯仿；MeOH：甲醇；RT：室溫；h：小時。

中間物-1

2-(4-溴苯基)-5-(2-氯-6-氟苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮

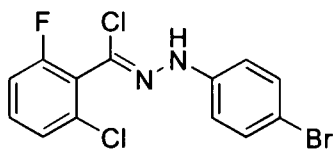


步驟-1：-製備(2E)-1-(4-溴苯基)-2-(2-氯-6-氟苯亞甲基)肼



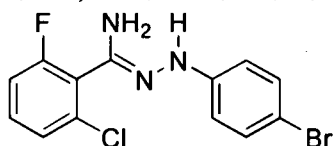
【0231】 向 2-氯-6-氟苯甲醛(1.0 g, 6.32 mmol)於乙醇中之溶液中添加(4-溴苯基)肼(1.7 g, 7.59 mmol)及 NaHCO₃ (0.637 g, 4.59 mmol)水溶液。在室溫下攪拌反應混合物 5-6 小時。反應物質於水中淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。所得粗產物藉由矽膠管柱層析(用 4.6% EA:石油醚溶離)純化以得到 0.650 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.23-7.40 (m, 5H), 8.07 (s, 1H), 10.87 (br s, 1H). MS (*m/z*): 329.17 (M+H)⁺。

步驟-2：-製備 N-(4-溴苯基)-2-氯-6-氟苯甲腙醯氨



【0232】 向(2E)-1-(4-溴苯基)-2-(2-氯-6-氟苯亞甲基)肼(0.300 g, 1.32 mmol)於苯(10 mL)中之溶液中添加 PCl_5 (0.330 g, 1.58 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。反應物質於水中淬滅，用 NaHCO_3 中和且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.110 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 7.45-7.61 (m, 2H), 10.26 (s, 1H). MS (m/z): 361.34 (M-H^-)。

步驟-3: -製備 *N*-(4-溴苯基)-2-氯-6-氟苯甲脞醯胺



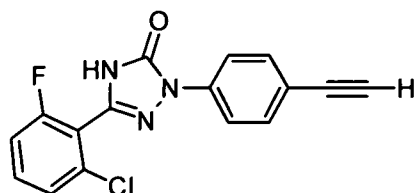
【0233】 向 *N*-(4-溴苯基)-2-氯-6-氟苯甲脞醯胺(0.070 g, 0.267 mmol)於無水 THF 中之冷溶液中添加氨水溶液。在 $0-5^\circ\text{C}$ 下攪拌反應物質 2-3 小時。反應物質於水中淬滅，用稀乙酸中和且用 DCM 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.040 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 6.29 (br s, 2H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.28-7.50 (m, 3H), 8.33 (s, 1H)。

步驟-4: -製備 2-(4-溴苯基)-5-(2-氯-6-氟苯基)-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

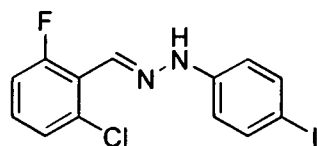
【0234】 在 $0-5^\circ\text{C}$ 下向 *N*-(4-溴苯基)-2-氯-6-氟苯甲脞醯胺(0.050 g, 0.146 mmol)於 CHCl_3 中之冷溶液中添加吡啶(0.5 mL)及光氣(1.0 mL)。在 $0-5^\circ\text{C}$ 下攪拌反應物質 2-3 小時。反應物質於水中淬滅，用稀乙酸中和且用 DCM 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。所得粗產物經矽膠管柱層析(用 1.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.020 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 7.50 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.56-7.71 (m, 4H), 7.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 12.69 (s, 1H)。MS (m/z): 368.15 (M^+)。

中間物-2

5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙炔基苯基)-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

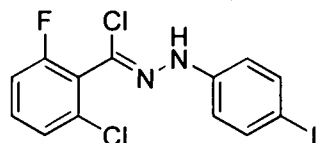


步驟-1：-製備(1*E*)-1-(2-氯-6-氟苯亞甲基)-2-(4-碘苯基)肼



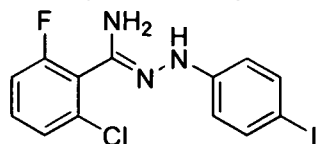
【0235】 向(4-碘苯基)肼(1.0 g, 4.27 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中緩慢添加 2-氯-6-氟苯甲醛(0.675 g, 4.27 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物質 5-6 小時。反應物質於水中淬滅且用乙酸乙酯萃取。濃縮有機層以得到 1.2 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 10.84 (s, 1H)。MS (*m/z*): 374.87 (M)⁺。

步驟-2：-製備 2-氯-6-氟-*N*-(4-碘苯基)苯甲腙醯氨



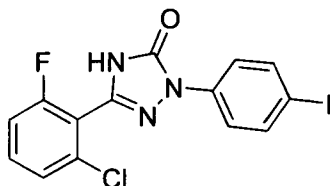
【0236】 根據中間物-1 之步驟-2 中所述之程序，使用(1*E*)-1-(2-氯-6-氟苯亞甲基)-2-(4-碘苯基)肼(1.2 g, 3.20 mmol)、PCl₅ (0.990 g, 4.8 mmol)及苯(20 mL)以得到 1.0 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.48-7.60 (m, 4H), 10.22 (s, 1H)。

步驟-3：-製備 2-氯-6-氟-*N'*-(4-碘苯基)苯甲腙醯胺



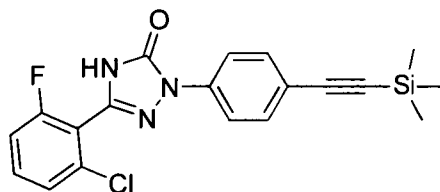
【0237】 根據中間物-1 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 2-氯-6-氟-*N*-(4-碘苯基)苯甲腙醯氨(1.00 g, 2.44 mmol)、氨水溶液(2.0 mL)及無水 THF (10 mL)以得到 0.900 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 6.28 (br s, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 1H), 8.33 (s, 1H)。

步驟-4: -製備 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



【0238】 根據中間物-1 之步驟-4 中所述之程序,使用 2-氯-6-氟-*N*-(4-碘苯基)苯甲脞醯胺(0.900 g, 2.31 mmol)、吡啶(0.65 mL, 5.79 mmol)、光氣(2.50 mL, 4.63 mmol)及 CHCl₃ (20 mL)製備標題化合物。所得粗產物經矽膠管柱層析(用 1.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.400 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.54-7.82 (m, 5H), 12.62 (s, 1H)。MS (*m/z*): 414.25 (M-H)⁺。

步驟-5: -製備 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-{4-[(三甲基矽烷基)乙炔基]苯基}-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



【0239】 向 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(0.200 g, 0.483 mmol)於 DMSO (2 mL)中之溶液中添加乙炔基(三甲基矽烷)(0.071 g, 0.724 mmol)、碘化亞銅(0.005 g, 0.007 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II)(0.200 g, mmol)及 TEA (2.0 mL)。在室溫下攪拌反應物質 24 小時。反應物質於水中淬滅且用稀乙酸中和並用 DCM 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.200 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.31 (s, 9H), 7.44-7.47 (m, 3H), 7.54-7.71 (m, 3H), 7.94-8.01 (m, 1H), 77.95 (br s, 1H)。MS (*m/z*): 384.29 (M-H)⁺。

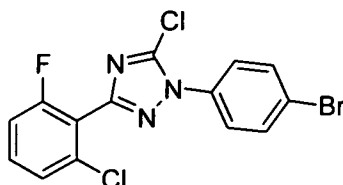
步驟-6: -製備 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙炔基苯基)-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

【0240】 向 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-{4-[(三甲基矽烷基)乙炔基]苯基}-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(0.200 g, 0.570 mmol)於 DCM 中之溶液中添加 TBAF (0.362 g, 1.11 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 2-3 小時。反應物

質於水中淬滅且經矽藻土床過濾並濃縮。所得粗產物經矽膠管柱層析(用 2.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.400 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.21 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 12.69 (br s, 1H)。

中間物-3

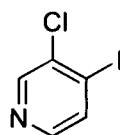
1-(4-溴苯基)-5-氯-3-(2-氯-6-氟苯基)-1*H*-1,2,4-三唑



【0241】 向 2-(4-溴苯基)-5-(2-氯-6-氟苯基)-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-1, 0.100 g, 0.271 mmol)中添加 POCl₃。使反應物質回流 48 小時。反應物質於水中淬滅, 用 NaHCO₃ 鹼化且用乙酸乙酯萃取並濃縮。所得粗產物經矽膠管柱層析(用 0.5% EA:DCM 溶離)純化以得到 0.110 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.44 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H)。MS (*m/z*): 388.22 (M+H)⁺。

中間物-4

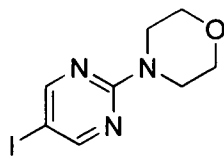
3-氯-4-碘吡啶



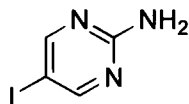
【0242】 在-75℃下向 3-氯吡啶(1.0 g, 8.88 mmol)於 THF (30.0 mL) 中之冷溶液中添加 LDA (5.9 mL, 8.88 mmol)。在-75℃下攪拌反應混合物 4 小時。添加碘(2.2 g, 8.88 mmol)且在-75℃下繼續攪拌 1 小時。反應混合物在-70℃下於水中淬滅, 用乙酸乙酯萃取且濃縮以得到 0.500 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 8.01 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)。

中間物-5

4-(5-碘嘧啶-2-基)嗎啉

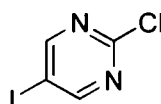


步驟-1：-製備 5-碘嘧啶-2-胺



【0243】 向嘧啶-2-胺(1.0 g, 0.010 mol)於 DMSO (10 mL)中之溶液中添加碘(3.2 g, 0.012 mol)。在 120°C 下攪拌反應混合物 1 小時。反應物質於水中淬滅且用偏硫酸氫鈉中和過量碘。反應物質用乙酸乙酯萃取且濃縮以得到 0.400 g 所要產物。

步驟-2：-製備 2-氯-5-碘嘧啶



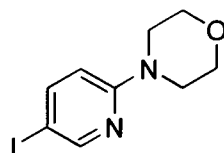
【0244】 向 5-碘嘧啶-2-胺(10.0 g, 0.045 mol)於乙腈(150 mL)中之溶液中添加 CuCl₂ (11.57 g, 0.067 mol)及亞硝酸第三丁酯(6.99 g, 0.067 mol)。在 70°C 下加熱反應物質 5-6 小時。反應物質用乙醚稀釋且濾出所得固體。所得產物經矽膠管柱層析(用 DCM 溶離)純化以得到 1.700 g 所要產物。

步驟-3：-製備 4-(5-碘嘧啶-2-基)嗎啉

【0245】 使 2-氯-5-碘嘧啶(0.200 g, 0.836 mmol)於嗎啉(3.0 mL)中之混合物回流 2-3 小時。反應物質於水中淬滅且濾出所得固體。乾燥所得固體以得到 0.180 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.63(s, 8H), 8.52 (s, 2H); MS (m/z): 292.25 (M+H)⁺。

中間物-6

4-(5-碘吡啶-2-基)嗎啉

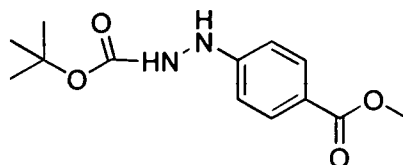


【0246】 使 2-氯-5-碘吡啶(0.200 g, 0.836 mmol)於嗎啉(3.0 mL)中之溶液回流 12-15 小時。反應物質於冰中淬滅且濾出所得固體以得到 0.170 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.40 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.67 (t, *J*

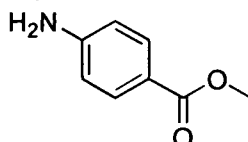
= 4.5 Hz, 4H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 8.28 (s, 1H)。

中間物-7

2-[4-(甲氧羰基)苯基]胼甲酸第三丁酯

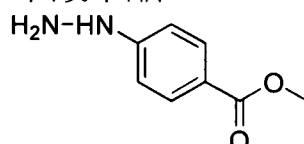


步驟-1：-製備 4-胺基苯甲酸甲酯



【0247】 向 4-胺基苯甲酸(20.0 g, 0.14 mol)於甲醇(400 mL)中之溶液中添加濃硫酸(40 mL)。在室溫下攪拌反應物質 6-7 小時。反應物質用水淬滅且用 NaHCO_3 鹼化並用 DCM 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 15.0 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 3.72 (s, 3H), 5.96 (br s, 2H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H) MS (m/z): 152.21 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟-2：-製備 4-胼基苯甲酸甲酯



【0248】 在 0-5°C 下向 4-胺基苯甲酸甲酯(15.0 g, 0.099 mol)於濃 HCl 中之冷溶液中添加亞硝酸鈉(7.5 g, 0.109 mmol)水溶液。在室溫下攪拌反應物質 1-2 小時。使反應物質冷卻至 0°C 且添加氯化亞錫(0.049 g, 0.210 mmol)並在室溫下再攪拌 2-3 小時。過濾反應物質以得到 17.0 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 3.77 (s, 3H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.69 (br s, 2H); MS (m/z): 167.28 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

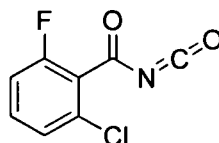
步驟-3：-製備 2-[4-(甲氧羰基)苯基]胼甲酸第三丁酯

【0249】 向 4-胼基苯甲酸甲酯(10.0 g, 0.049 mol)於 DCM (150 mL)中之溶液中添加 TEA (10 mL)及 BOC 酸酐(10.7 g, 0.049 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 12 小時。反應物質於水中淬滅且用 DCM 萃取。有機層經無

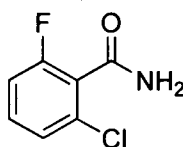
水硫酸鈉乾燥且濃縮。所得固體用戊烷洗滌以得到 6.5 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.40 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H)。

中間物-8

異氰酸 2-氯-6-氟苯甲醯酯



步驟-1：-製備 2-氯-6-氟苯甲醯胺



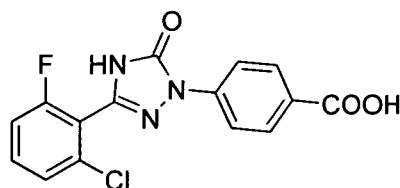
【0250】 在 60-70°C 下加熱 2-氯-6-氟苯甲腈(8.0 g, 51.61 mmol)於濃硫酸(50 mL)中之溶液 6-7 小時。反應物質於水中淬滅且用 DCM 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 5.5 g 所要產物。

步驟-2：-製備異氰酸 2-氯-6-氟苯甲醯酯

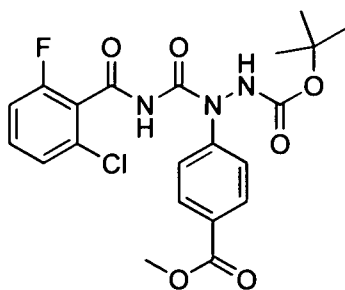
【0251】 向 2-氯-6-氟苯甲醯胺(2.0 g, 0.011 mmol)於 EDC (10 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(2.18 g, 0.017 mmol)。使反應物質回流 24 小時。在真空下移除過量溶劑以得到 2.0 g 所要產物。

中間物-9

4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸

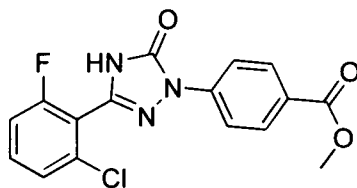


步驟-1：-製備 2-[(2-氯-6-氟苯甲醯基)胺甲醯基]-2-[4-(甲氧羰基)苯基]肼甲酸第三丁酯



【0252】 向 2-[4-(甲氧羰基)苯基]肼甲酸第三丁酯(中間物-7, 2.0 g, 7.54 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液中添加異氰酸 2-氯-6-氟苯甲醯酯(中間物-8, 1.50 g, 7.54 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 2 小時。在真空下移除過量溶劑以得到 3.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.42 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 7.24-7.46 (m, 5H), 7.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 9.91 (br s, 1H), 11.34-11.39 (br m, 1H); MS (*m/z*): 464.06 (M-H)⁻。

步驟-2: -製備 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸甲酯



【0253】 向 2-[(2-氯-6-氟苯甲醯基)胺甲醯基]-2-[4-(甲氧羰基)苯基]肼甲酸第三丁酯(3.0 g, 6.45 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2.0 mL)。在室溫下攪拌反應物質 2-3 小時。在低溫下移除過量溶劑。反應物質於冰中淬滅且濾出以得到 2.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.86 (s, 3H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 8.09 (br s, 4H), 12.79 (br s, 1H); MS (*m/z*): 348.55 (M+H)⁺。

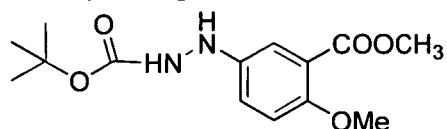
步驟-3: -製備 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸

【0254】 向 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸甲酯(2.0 g, 5.76 mmol)於 THF:水(5 mL:10 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(0.691 g, 17.27 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 3 小時。反應物質用水稀釋且用乙醚及甲苯洗滌水層。使水層冷卻至 15°C 且用稀 HCl 酸化。濾出反應物質以得到 1.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.50 (t, *J*

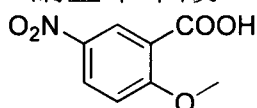
= 9.0 Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 8.06 (s, 4H), 12.77 (br s, 1H)。

中間物-10

2-[4-甲氧基-3-(甲氧羰基)苯基]胼甲酸第三丁酯

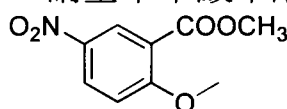


步驟-1：-製備 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸



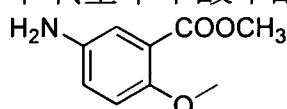
【0255】 向 2-氯-5-硝基苯甲酸(3.0 g, 0.14 mol)於甲醇(500 mL)中之溶液中添加甲醇鈉(28.1 g, 0.520 mol)。使反應物質回流 15 小時。在真空下移除過量溶劑且反應物質用水稀釋並用稀 HCl 酸化以獲得固體，其經濾出以得到 25.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 3.96 (s, 3H), 7.36 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 13.32 (br s, 1H); MS (m/z): 198.25 (M+H)⁺。

步驟-2：-製備 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯



【0256】 向 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸(25.0 g, 0.12 mol)於 DMF (100 mL)中之溶液中添加 K₂CO₃ (26.3 g, 0.19 mol)。在 80°C 下攪拌反應物質 1 小時，隨後添加碘甲烷(12.3 mL, 0.19 mol)。在 80°C 下再攪拌反應物質 5-6 小時。過濾反應物質且濃縮所得濾液。殘餘物進一步用水稀釋且濾出所得固體以得到 20.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 3.83 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.38 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 2.4$ Hz 及 2.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H); MS (m/z): 212.44 (M+H)⁺。

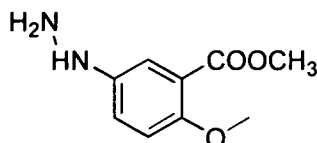
步驟-3：-製備 5-胺基-2-甲氧基苯甲酸甲酯



【0257】 在帕爾(Parr)裝置中在氫氣氛圍下在 70-80 psi 壓力下攪拌 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(20.0 g, 0.097 mol)於甲醇(300 mL)中之溶液及

10% Pd/C (5.0 g)持續 4-5 小時。過濾反應物質且濃縮所得濾液以得到 15.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.67 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.96 (br s, 2H), 6.75 (dd, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H); MS (*m/z*): 182.25 (M+H)⁺。

步驟-4：-製備 5-胍基-2-甲氧基苯甲酸甲酯



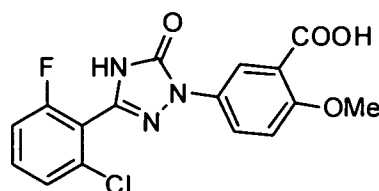
【0258】 根據中間物-7 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 5-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(15.0 g，0.082 mol)、氯化亞錫(37.25 g，0.16 mmol)、亞硝酸鈉(6.28 g，0.091 mmol)、濃 HCl (400 mL)及水(100 mL)以得到 14.0 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.75 (s, 6H), 7.09 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 10.20 (br s, 2H); MS (*m/z*): 197.27 (M+H)⁺。

步驟-5：-製備 2-[4-(甲氧羰基)苯基]胍甲酸第三丁酯

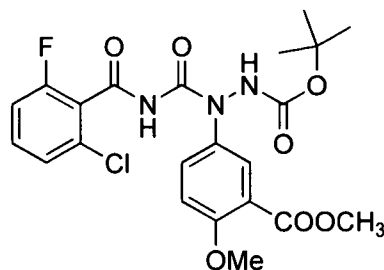
【0259】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 5-胍基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(10.0 g，0.051 mmol)、DCM (150 mL)、TEA (10 mL)及 BOC 酸酐(11.2 g，0.051 mmol)以得到 2.0 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.43 (s, 9H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (*m/z*): 295.19 (M-H)⁻。

中間物-11

5-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲氧基苯甲酸

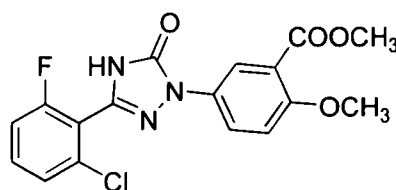


步驟-1：-製備 2-[(2-氯-6-氟苯甲醯基)胺甲醯基]-2-[4-甲氧基-3-(甲氧羰基)苯基]胍甲酸第三丁酯



【0260】 根據中間物-9 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用異氰酸 2-氯-6-氟苯甲醯酯(中間物-8，2.0 g，6.75 mmol)、2-[4-甲氧基-3-(甲氧羰基)苯基]胼甲酸第三丁酯(中間物-10，1.61 g，8.18 mmol)及 DCM (30 mL)以得到 3.0 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.40 (s, 9H), 3.81 (s, 6H), 7.13-7.83 (m, 6H), 9.6 (br s, 1H), 11.13 (br s, 1H); MS (m/z): 494.05 (M-H)⁺。

步驟-2：-製備 5-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲氧基苯甲酸甲酯



【0261】 根據中間物-9 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-[(2-氯-6-氟苯甲醯基)胺甲醯基]-2-[4-甲氧基-3-(甲氧羰基)苯基]胼甲酸第三丁酯(3.0 g，6.06 mmol)、DCM (30 mL)及三氟乙酸(3.0 mL)以得到 2.0 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.28 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 12.62 (s, 1H); MS (m/z): 376.27 (M-H)⁺。

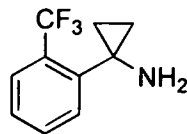
步驟-3：-製備 5-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲氧基苯甲酸

【0262】 根據中間物-9 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 5-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲氧基苯甲酸甲酯(1.5 g，3.97 mol)及氫氧化鈉(0.320 g，7.95 mmol)以得到 0.700 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.84 (s, 3H), 7.24 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 8.00

(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 12.85 (br s, 1H)。

中間物-12

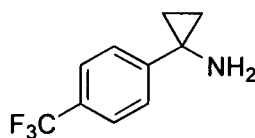
1-[2-(三氟甲基)苯基]環丙胺



【0263】 在 -70°C 下向 2-(三氟甲基)苯甲腈(1.0 g, 0.58 mmol)於乙醚(20 mL)中之冷溶液中添加異丙醇鈦(2.0 g, 0.70 mmol)及溴化乙基鎂(4.30 mL, 12.86 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 2-3 小時。隨後添加三氟化硼溶液(1.5 mL)且在室溫下繼續攪拌 2 小時。反應物質於 1 N HCl 中淬滅且用 NaOH 溶液鹼化。所得粗產物藉由矽膠管柱層析(用 1% EtOAc:DCM 溶離劑溶離)加以進一步純化以得到 0.250 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 0.82-0.84 (s, 2H), 0.91-0.93 (br s, 2H), 2.24 (br s, 2H), 7.41 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.58-7.67 (m, 3H)。

中間物-13

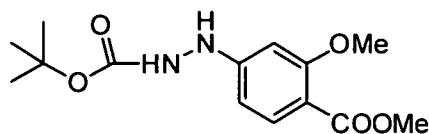
1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙胺



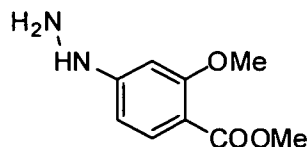
【0264】 根據中間物-12 中所述之程序，藉由使用 4-(三氟甲基)苯甲腈(1.0 g, 0.58 mmol)、乙醚(20 mL)、異丙醇鈦(2.0 g, 0.70 mmol)、溴化乙基鎂(4.30 mL, 12.86 mmol)及三氟化硼溶液(1.5 mL)以得到 0.210 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.05 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.78 (s, 2H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)。

中間物-14

2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)肼甲酸第三丁酯



步驟-1：-製備 4-肼基-2-甲氧基苯甲酸甲酯



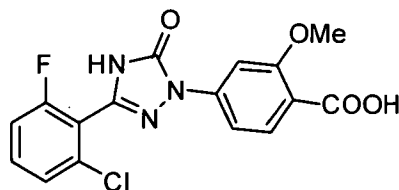
【0265】 根據中間物-7 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(10.0 g, 0.055 mol)、氯化亞錫(31.00 g, 0.138 mmol)、亞硝酸鈉(4.57 g, 0.066 mmol)、6 N HCl (200 mL)及水(100 mL)以得到 14.0 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.75 (br s, 1H), 10.28 (br 隆起, 2H); MS (*m/z*): 197.01 (*M*+H)⁺。

步驟-2：-製備 2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)肼甲酸第三丁酯

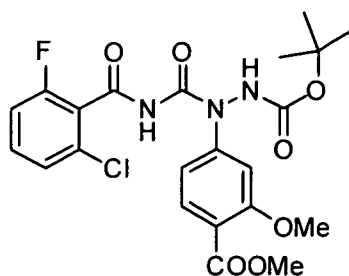
【0266】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 4-肼基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(5.0 g, 0.025 mmol)、DCM (70 mL)、TEA (5.0 mL)及 BOC 酸酐(6.11 g, 0.028 mmol)以得到 3.50 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.40 (s, 9H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.26 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.94 (s, 1H); MS (*m/z*): 297.02 (*M*+H)⁺。

中間物-15

4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸



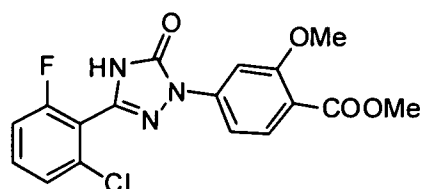
步驟-1：-製備 2-((2-氯-6-氟苯甲醯基)胺甲醯基)-2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)肼甲酸第三丁酯



【0267】 根據中間物-9 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用異氰酸 2-氯-6-氟苯甲醯酯(中間物-8, 2.0 g, 6.75 mmol)、2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)

苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-14, 2.0 g, 10.10 mmol)及 DCM (30 mL)以得到 3.0 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.42 (s, 9H), 3.76 (s, 6H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.2-7.50 (m, 4H), 9.88 (s, 1H), 11.32 (s, 1H); MS (*m/z*): 493.92 (M-H)⁺。

步驟-2: -製備 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯



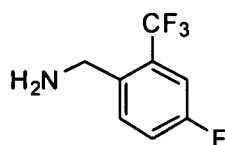
【0268】 根據中間物-9 之步驟-2 中所述之程序,藉由使用 2-((2-氯-6-氟苯甲酰基)胺甲酰基)-2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)肼甲酸第三丁酯(3.0 g, 6.06 mmol)、DCM (30 mL)及三氟乙酸(2.0 mL)以得到 2.0 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.34-7.73 (m, 6H), 12.80 (s, 1H); MS (*m/z*): 376.16 (M-H)⁺。

步驟-3: -製備 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸

【0269】 根據中間物-9 之步驟-3 中所述之程序,藉由使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(1.0 g, 2.65 mmol)及氫氧化鈉(0.210 g, 5.30 mmol)以得到 0.600 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.84 (s, 3H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.67-7.75 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 12.58 (br, 1H), 12.80 (s, 1H); MS (*m/z*): 362.21 (M-H)⁺。

中間物-16

(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)甲胺

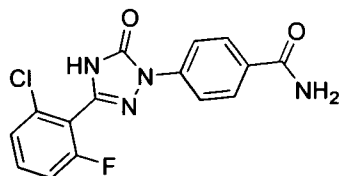


【0270】 向 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲腈(2.0 g)於乙醇(10.0 mL)中之溶液中添加雷尼 Ni (催化量)。使反應混合物在帕爾裝置中在 50 psi 下經受氫化

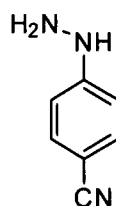
2-3 小時。反應物質經矽藻土過濾且濃縮濾液以得到 0.400 g 所要產物。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.98 (s, 2H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 194.03$ 。

中間物-17

4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯胺

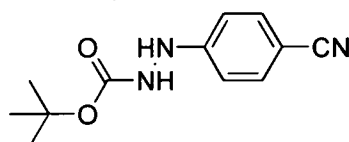


步驟-1：-製備 4-肼基苯甲腈



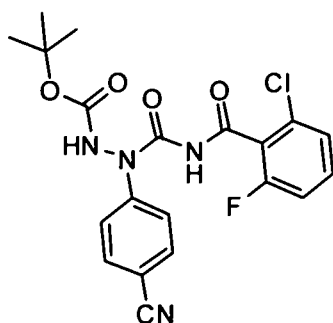
【0271】 在 -15°C 下向 4-氰基苯胺(6.0 g, 0.050 mol)於濃 HCl 中之冷溶液中添加亞硝酸鈉(3.85 g, 0.055 mmol)水溶液。在 $0-10^\circ\text{C}$ 下攪拌反應物質 15 分鐘並濾出以移除不溶物。將濾液添加至含氯化亞錫之濃 HCl (24.0 g, 0.166 mmol)中。在 -15°C 下攪拌反應物質 30 分鐘。過濾反應物質以得到 5.2 g 所要產物。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 7.04 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 9.17 (br s, 1H), 10.66 (br s, 2H)。

步驟-2：-製備 2-(4-氰基苯基)胼甲酸第三丁酯



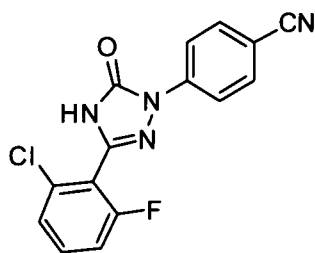
【0272】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 4-肼基苯甲腈(10.0 g, 0.059 mmol)、BOC 酸酐(14.5 g, 0.065 mmol)、TEA 及 DCM 以得到 12.0 g 所要產物來製備標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 1.41 (s, 9H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.48 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H); $(\text{M}+\text{H})^+ 233.94$ 。

步驟-3：-製備 2-((2-氯-6-氟苯甲醯基)胺甲醯基)-2-(4-氰基苯基)胼甲酸第三丁酯



【0273】 向 2-(4-氰基苯基)肼甲酸第三丁酯(2.5 g, 0.01 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液中添加異氰酸 2-氯-6-氟苯甲醯酯(中間物-8, 2.56 g, 0.012 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 2 小時。在真空下移除過量溶劑以得到 4.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.42 (s, 9H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.47-7.60 (m, 3H), 7.82-7.85 (m, 2H), 9.96 (br s, 1H), 11.43 (br s, 1H); MS (m/z): 431.02 (M+H)⁺。

步驟-4: -製備 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲腈



【0274】 根據中間物-9 之步驟-2 中所述之程序,藉由使用 2-((2-氯-6-氟苯甲醯基)胺甲醯基)-2-氰基苯基)肼甲酸第三丁酯(4.0 g, 0.009 mol)、DCM (30 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 2.2 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.50 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (q, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 12.80 (br s, 1H); MS (m/z): 331.80 (M+H)⁺。

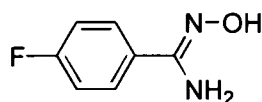
步驟-5: -製備 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯胺

【0275】 將 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲腈(1.0 g, 0.003 mol)於濃硫酸(10 mL)中之溶液加熱至 70°C, 持續 15 小時。反應混合物於冰水中淬滅。用稀 NaOH 鹼化反應物質直至 pH 值為約 6-6.5 為止。濾出所得固體, 用水洗滌且抽吸乾燥以得到 0.300 g 所要產物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.36 (br s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.98 (m, 5H), 12.70 (br s, 1H); MS (m/z): 333.11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

中間物-18

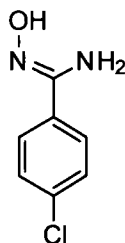
4-氟-*N'*-羥基苯甲脒



【0276】 向 4-氟苯甲脒(0.500 g, 4.13 mmol)於乙醇(3 mL)中之溶液中添加鹽酸羥基胺(0.427 g, 6.19 mmol)及碳酸鉀(1.14 g, 8.26 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 15-17 小時。在真空下移除過量溶劑。所得殘餘物用水稀釋，用稀 HCl 酸化且用 DCM 萃取。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.450 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 5.84 (br s, 2H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 2H), 9.64 (br s, 1H); MS (m/z): 155.13 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

中間物-19

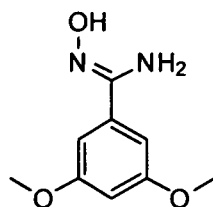
4-氯-*N'*-羥基苯甲脒



【0277】 向 4-氯苯甲脒(1.000 g, 7.26 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加鹽酸羥基胺(0.752 g, 10.90 mmol)及碳酸鉀(3.00 g, 21.80 mmol)。使反應物質回流 10-12 小時。在真空下移除過量溶劑且殘餘物用水稀釋，用稀 HCl 酸化。濾出且抽吸乾燥所得沈澱以得到 0.500 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 5.88 (br s, 2H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 9.70 (br s, 1H); MS (m/z): 171.13 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

中間物-20

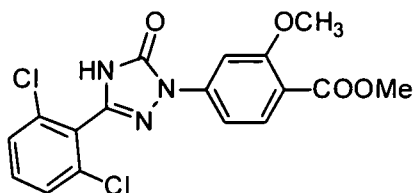
N'-羥基-3,5-二甲氧基苯甲脒



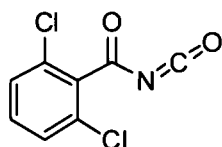
【0278】 根據中間物-19 中所述之程序，藉由使用 3,5-二甲氧基苯甲腈(1.00 g，6.13 mmol)、鹽酸羥基胺(0.634 g，9.23 mmol)及碳酸鉀(2.53 g，18.40 mmol)、乙醇(20 mL)以得到 0.400 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.75 (s, 6H), 5.79 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 9.62 (br s, 1H); MS (m/z): 197.11 (M+H)⁺。

中間物-21

4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

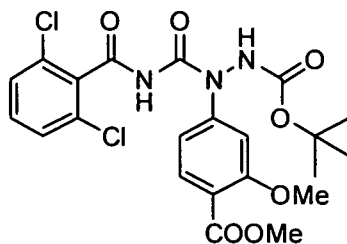


步驟-1：-製備異氰酸 2,6-二氯苯甲醯酯



【0279】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2,6-二氯苯甲醯胺(1.00 g，5.26 mmol)、乙二醯氯(0.795 g，6.31 mmol)及甲苯(10 mL)以得到 1.00 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 2-((2,6-二氯苯甲醯基)胺甲醯基)-2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)肼甲酸第三丁酯



【0280】 根據中間物-9 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用異氰酸 2,6-

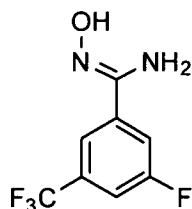
二氯苯甲醯酯(1.0 g, 3.38 mmol)、2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)胼甲酸第三丁酯(中間物-14, 0.805 g, 3.72 mmol)及 DCM (20 mL)以得到 1.5 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.42 (s, 9H), 3.76 (s, 6H), 6.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.60-7.37 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 9.86 (br s, 1H), 11.30 (br s, 1H)。

步驟-3：-製備 4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

【0281】 根據中間物-9 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-((2,6-二氯苯甲醯基)胺甲醯基)-2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)胼甲酸第三丁酯(1.5 g, 2.2 mmol)、DCM (50 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.900 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.62-7.30 (m, 5H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 12.76 (br s, 1H); MS (*m/z*): 393.85 (M+H)⁺。

中間物-22

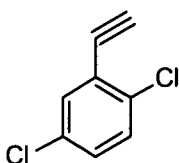
3-氟-*N'*-羥基-5-(三氟甲基)苯甲脒



【0282】 根據中間物-19 中所述之程序，藉由使用 3-氟-5-(三氟甲基)苯甲脒(2.00 g, 10.0 mmol)、鹽酸羥基胺(1.09 g, 15 mmol)及碳酸鉀(2.2 g, 15 mmol)、乙醇(20 mL)以得到 0.900 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 6.10 (s, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 10.03 (s, 1H); MS (*m/z*): 223.17 (M+H)⁺。

中間物-23

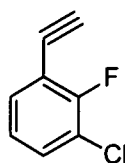
1,4-二氯-2-乙炔基苯



【0283】 根據中間物-2 之步驟-5 及步驟-6 中所述之程序，藉由使用 1,4-二氯-2-碘苯(1.0 g, 3.6 mmol)、乙炔基(三甲基)矽烷(0.541 g, 5.5 mmol)、碘化亞銅(0.027 g, 0.14 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈀(II) (0.050 g, 0.072 mmol)、TBAF (催化性)及 DCM 以得到 0.550 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.73 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H)。

中間物-24

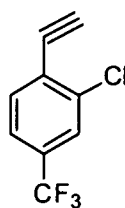
1-氯-3-乙炔基-2-氟苯



【0284】 根據中間物-2 之步驟-5 及步驟-6 中所述之程序，藉由使用 1-氯-2-氟-3-碘苯(1.0 g, 3.9 mmol)、乙炔基(三甲基)矽烷(0.541 g, 5.5 mmol)、碘化亞銅(0.027 g, 0.14 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈀(II) (0.050 g, 0.072 mmol)、TBAF (催化性)及 DCM 以得到 0.500 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.66 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H)。

中間物-25

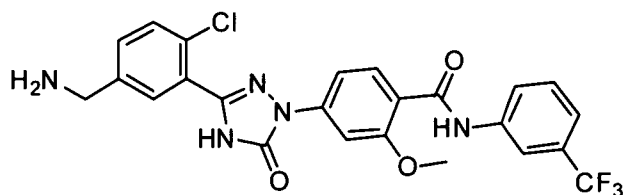
2-氯-1-乙炔基-4-(三氟甲基)苯



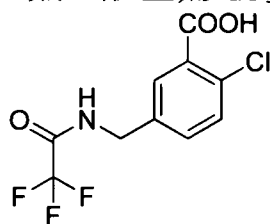
【0285】 根據中間物-2 之步驟-5 及步驟-6 中所述之程序，藉由使用 2-氯-1-碘-4-(三氟甲基)苯(1.0 g, 3.2 mmol)、乙炔基(三甲基)矽烷(0.541 g, 5.5 mmol)、碘化亞銅(0.027 g, 0.14 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈀(II) (0.050 g, 0.072 mmol)、TBAF (催化性)及 DCM 以得到 0.525 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.88 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H)。

中間物-26

4-(3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺

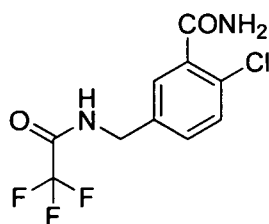


步驟 1：製備 2-氯-5-{[(三氟乙醯基)胺基]甲基}苯甲酸



【0286】 向 2-氯苯甲酸(0.500 g, 3.49 mmol)於濃 H_2SO_4 中之溶液中添加 2,2,2-三氟-*N*-(羥甲基)乙醯胺(0.547 g, 3.49 mmol)。在室溫下攪拌混合物 16 小時。將反應混合物傾入冰水中且攪拌 2 小時。藉由過濾收集所得沈澱，乾燥且自甲苯/丁-2-酮(7:1)再結晶以得到 0.800 g 標題產物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 4.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 13.47 (br s, 1H); MS (m/z): 280.18 (M-H) $^-$ 。

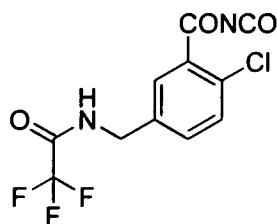
步驟 2：製備 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯胺



【0287】 在 0°C 下向 2-氯-5-{[(三氟乙醯基)胺基]甲基}苯甲酸(1.50 g, 5.33 mmol)於 THF:DCM (20:10 mL)中之冷溶液中添加乙二醯氨(0.6 mL, 6.40 mmol)及 DMF (2-3 滴)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時且濃縮。在 0°C 下用氨氣(穿過反應物質淨化)處理濃縮物質於 THF (15 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋。反應混合物用水、稀 HCl 及鹽水洗滌。分離有機層、乾燥、過濾且濃縮得到 0.800 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 4.39 (s, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.46

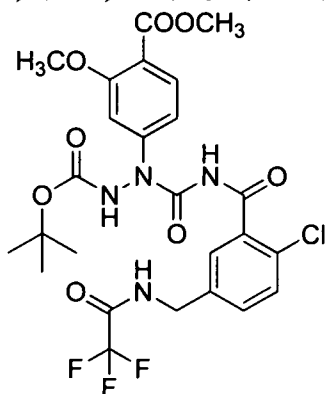
(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)。

步驟 3：製備異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯



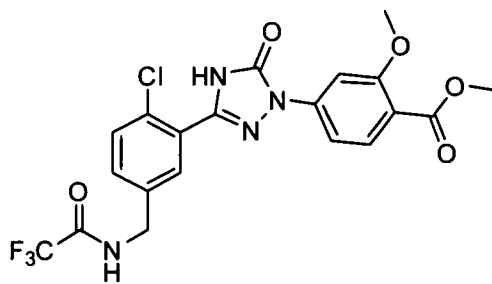
【0288】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯胺(0.700 g, 2.5 mmol)、乙二醯氯(0.3 mL, 3.0 mmol)及 EDC (30 mL)以得到 0.700 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟 4：製備 2-((2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯基)胺甲醯基)-2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)胍甲酸第三丁酯



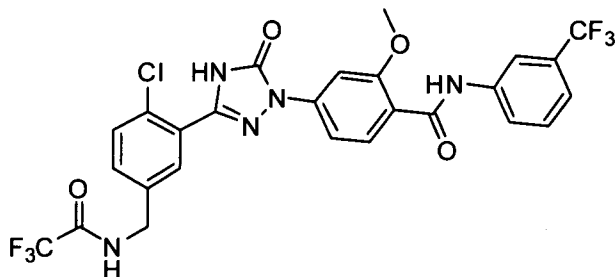
【0289】 根據中間物-9 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯(0.700 g, 2.2 mmol)、2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)胍甲酸第三丁酯(中間物-14, 0.675 mL, 2.20 mmol)及 DCM (30 mL)以得到 1.2 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.39 (s, 9H), 3.09 (m, 6H), 4.48 (s, 2H), 6.22-6.26 (m, 2H), 7.13-7.76 (m, 4H), 8.94 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 11.02 (s, 1H); MS (m/z): (M)⁺. 602.72。

步驟 5：製備 4-(3-(2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯



【0290】 根據中間物-9 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-((2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)胺基)-2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)肼甲酸第三丁酯(1.20 g, 1.99 mmol)、TFA (2 mL)及 DCM (20 mL)以得到 0.280 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 3H), 7.78-7.84 (m, 2H), 10.09 (m, 1H), 12.70 (br s, 1H); MS (*m/z*): (*M*)⁺。484.95。

步驟 6：製備 4-(3-(2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



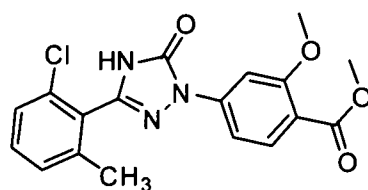
【0291】 向 4-(3-(2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(0.200 g, 0.413 mmol)於無水甲苯(3 mL)中之溶液中添加 3-(三氟甲基)苯胺(0.100 g, 0.619 mmol)，隨後添加三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液)(2 mL)。使反應物質回流 3-4 小時。反應物質於水中淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.170 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.95 (s, 3H), 4.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.59-7.85 (m, 6H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.65 (s, 1H); MS (*m/z*): (*M*)⁺。614.08。

步驟 7：製備 4-(3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺

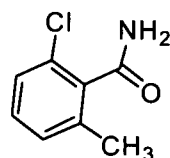
【0292】 向 4-(3-(2-氯-6-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺 (0.150 g, 0.24 mmol) 於 THF 中之溶液中添加 KOH (0.028 g, 0.48 mmol) 水溶液。在室溫下攪拌混合物 3-4 小時。將反應混合物傾入水中且於 DCM 中萃取。乾燥且濃縮有機層以得到 0.080 g 標題產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.92-3.96 (m, 5H), 7.43-7.61 (m, 5H), 7.70-7.85 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 10.35 (m, 1H)。

中間物-27

4-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

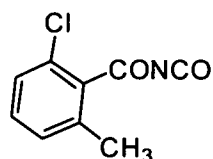


步驟 1：製備 2-氯-6-甲基苯甲醯胺



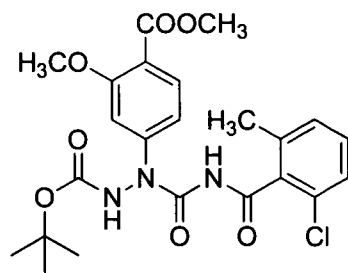
【0293】 在 100℃ 下加熱 2-氯-6-甲基苯甲腈 (2.0 g) 於濃硫酸 (10 mL) 中之溶液 3-4 小時。反應物質於冰水中淬滅且過濾所得固體。抽吸乾燥沈澱以得到 1.5 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.28 (s, 3H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.91 (s, 1H)。

步驟 2：製備異氰酸 2-氯-6-甲基苯甲醯酯



【0294】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-氯-6-甲基苯甲醯胺 (1.0 g, 5.9 mmol)、乙二醯氯 (0.894 g, 7.1 mmol) 及 EDC (20 mL) 以得到 1.00 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟 3：製備 2-((2-氯-6-甲基苯甲醯基)胺甲醯基)-2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)肼甲酸第三丁酯



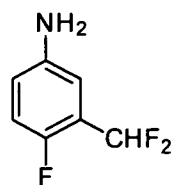
【0295】 根據中間物-9 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用異氰酸 2-氯-6-甲基苯甲醯酯(0.793 g，4.06 mmol)、2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-14，1.2 g，4.06 mmol)及 DCM (30 mL)以得到 1.5 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟 4：製備 4-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

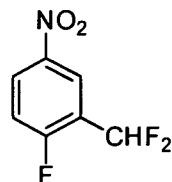
【0296】 根據中間物-9 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-((2-氯-6-甲基苯甲醯基)胺甲醯基)-2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)肼甲酸第三丁酯 (2.0 g)、TFA (5 mL)及 DCM (30 mL)以得到 0.700 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.31 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 12.54 (s, 1H); MS (*m/z*): 373.95 (*M*+*H*)⁺。

中間物-28

3-(二氟甲基)-4-氟苯胺



步驟 1：製備 2-(二氟甲基)-1-氟-4-硝基苯



【0297】 向 2-氟-5-硝基苯甲醛(3.0 g，17 mmol)於 DCM (50 mL)中之溶液中添加 DAST (3.42 g，21 mmol)且在室溫下在氮氣氛圍下攪拌 18 小時。反應物質於冰水中淬滅且用 DCM 萃取。乾燥且濃縮有機層以得到 2.5 g

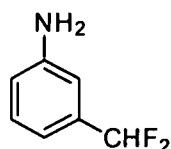
所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.31 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.46-8.50 (m, 2H)。

步驟 2：製備 3-(二氟甲基)-4-氟苯胺

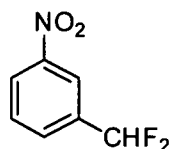
【0298】 向 2-(二氟甲基)-1-氟-4-硝基苯(1.2 g, 6.2 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加鐵粉(4.8 g, 24.8 mmol)，隨後逐滴添加濃 HCl (5 mL)。在室溫下攪拌反應物質 1-2 小時。反應物質於冰水中淬滅，用 NaHCO₃ 鹼化且用 DCM 萃取。乾燥且濃縮有機層以得到 0.800 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 5.25 (s, 2H), 6.66-6.73 (m, 2H), 6.86-7.04 (m, 2H)。

中間物-29

3-(二氟甲基)苯胺



步驟 1：製備 1-(二氟甲基)-3-硝基苯



【0299】 根據中間物-28 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用 3-硝基苯甲醛(2.0 g, 13 mmol)、DAST (2.55 g, 15 mmol)及 DCM (30 mL)以得到 1.5 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.21 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.40 (br s, 2H)。

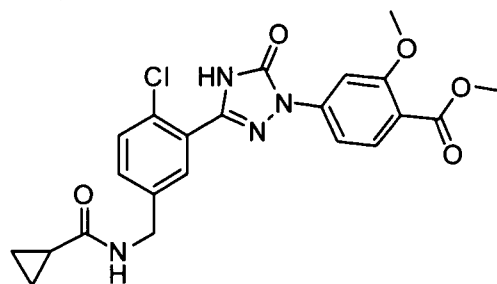
步驟 2：製備 3-(二氟甲基)苯胺

【0300】 根據中間物-28 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 1-(二氟甲基)-3-硝基苯(1.0 g, 5.0 mmol)、鐵粉(3.0 g, 15.0 mmol)、濃 HCl (5 mL)及甲醇(20 mL)以得到 0.700 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 5.36 (br s, 2H), 6.62-6.82 (m, 4H), 7.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); MS (*m/z*): 144.05 (M+H)⁺。

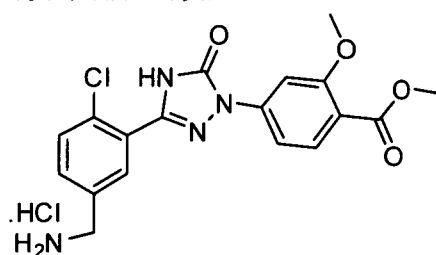
中間物-30

4-(3-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-

三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯



步驟 1：製備 4-(3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯鹽酸鹽



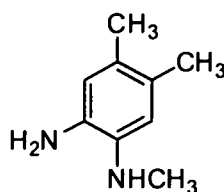
【0301】 向 4-(3-(2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-26 之步驟-5, 0.500 g)於甲醇(20 mL)中之溶液中逐滴添加濃 HCl (5 mL)。使反應物質回流 24 小時。濃縮反應物質以得到 0.450 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.74-7.84 (m, 4H), 7.94 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 12.81 (s, 2H); MS (*m/z*): 388.96 (*M*+*H*)⁺。

步驟 2：製備 4-(3-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

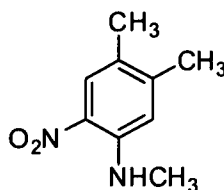
【0302】 在氮氣氛圍下向 4-(3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯鹽酸鹽(0.500 g, 1.29 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中添加 DIPEA (2 mL)及環丙羰基氯(0.201 g, 1.9 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 2-4 小時。反應物質於水中淬滅，用 DCM 萃取且濃縮以得到 0.400 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.69 (m, 4H), 1.60 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.71 (m, H); MS (*m/z*): 456.97 (*M*+*H*)⁺。

中間物-31

N',4,5-三甲基苯-1,2-二胺



步驟 1：製備 *N'*,4,5-三甲基-2-硝基苯胺



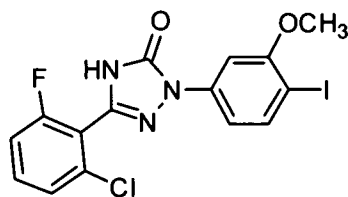
【0303】 向 4,5-二甲基-2-硝基苯胺(2.00 g, 12 mmol)於甲苯(25 mL)中之溶液中添加 NaOH (1.93 g, 48 mmol)。在 100°C 下攪拌反應物質 1 小時，隨後添加硫酸二甲酯(4.6 g, 36 mmol)且在室溫下攪拌反應物質 24 小時。反應物質於水中淬滅，用 DCM 萃取且濃縮以得到 1.5 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.11 (s, 3H), 2.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.92 (s, 3H), 6.77 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.06 (s, 1H); MS (*m/z*): 180.92 (*M*+H)⁺。

步驟 2：製備 *N'*,4,5-三甲基苯-1,2-二胺

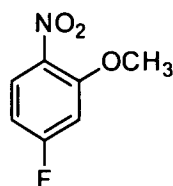
【0304】 根據中間物-28 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 *N'*,4,5-三甲基-2-硝基苯胺(0.350 g, 1.9 mmol)、甲醇(20 mL)、鐵粉(1.75 g, 9.75 mmol)、濃 HCl (5 mL)以得到 0.120 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-32

3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-碘-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



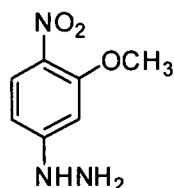
步驟-1：-製備 4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯



【0305】 向 4-氟-2-羥基-1-硝基苯(5.0 g, 31.8 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加 K₂CO₃ (13.1 g, 95.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 1 小

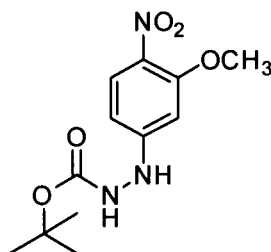
時，隨後添加碘甲烷(9.93 g, 69.9 mmol)且在 60°C 下攪拌反應混合物 2 小時。濃縮反應物質且於水中淬滅。反應物質用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 4.5 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.93 (s, 3H), 6.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H)。

步驟-2：-製備(3-甲氧基-4-硝基苯基)肼



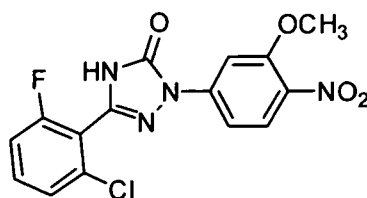
【0306】 向 4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯(2.5 g, 14.60 mmol)於乙醇(25 mL)中之溶液中添加水合肼(2.1 g, 43.8 mmol)。使反應混合物回流 3-4 小時。濃縮反應混合物以得到 2.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.84 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.31 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H); MS (*m/z*): (184.01 M)⁺。

步驟-3：-製備 2-(3-甲氧基-4-硝基苯基)肼甲酸第三丁酯



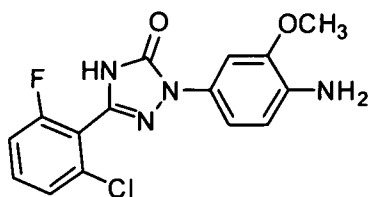
【0307】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用(3-甲氧基-4-硝基苯基)肼(0.500 g, 2.68 mmol)、BOC 酸酐(0.703 g, 3.22 mmol)、碳酸鈉(0.426 g, 4.02 mmol)及 DCM 以得到 0.200 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.36 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 6.25-6.29 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); MS (*m/z*): 283.88 (M)⁺。

步驟-4：-製備 3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



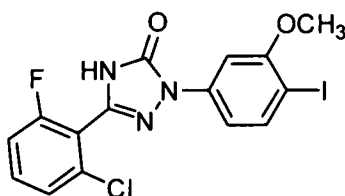
【0308】 根據中間物-9 之步驟-1 及步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-(3-甲氧基-4-硝基苯基)肼甲酸第三丁酯(1.0 g)及異氰酸 2-氯-6-氟苯甲醯酯(中間物-8，1.0 g)、TFA (5 mL)及 DCM (40 mL)以得到 0.900 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.96 (s, 3H), 7.51 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 12.93 (s, 1H); MS (*m/z*): 363 (M)⁺。

步驟-5：-製備 1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



【0309】 根據中間物-28 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(0.100 g)、鐵粉(催化性)、濃 HCl (5-6 滴)及甲醇(5 mL)以得到 0.070 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.77 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 12.39 (s, 1H)。

步驟-6：-製備 3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-碘-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮

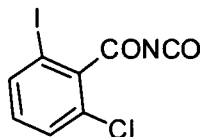


【0310】 向 1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(0.280 g, 0.83 mmol)於乙腈(5.0 ml)中之溶液中添加 PTSA (0.477 g, 2.51 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 1 小時，隨後在 0-5°C 下添加碘化鉀(0.347 g, 2.0 mmol)及亞硝酸鈉(0.115 g, 1.67 mmol)且再攪拌 2 小時。在真空下移除過量溶劑且殘餘反應物質於水中淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層用偏硫酸氫鈉洗滌且濃縮以獲得粗產物，其藉由矽膠管柱層析(用 10% EtOAc:石油醚溶離)加以進一步純化以得到 0.200 g 所要產物。¹H NMR (300

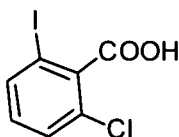
MHz, DMSO d_6): δ 3.85 (s, 3H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.46-7.74 (m, 4H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 12.71 (br s, 1H); MS (m/z): 445.84 (M+H)⁺。

中間物-33

異氰酸 2-氯-6-碘苯甲醯酯

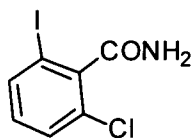


步驟-1：-製備 2-氯-6-碘苯甲酸



【0311】 在 0°C 下向 2-氨基-6-氯苯甲酸(2.0 g, 11.6 mmol)於濃 HCl (10 mL)中之冷溶液中添加亞硝酸鈉(0.8 g, 11.6 mmol)水溶液，隨後添加碘化鉀(2.88 g, 17.4 mmol)於水中之溶液及濃硫酸(1 mL)。使反應混合物回流 2 小時。反應物質用偏硫酸氫鈉溶液洗滌且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 2.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H); MS (m/z): 280.59 (M)⁻。

步驟-2：-製備 2-氯-6-碘苯甲醯胺



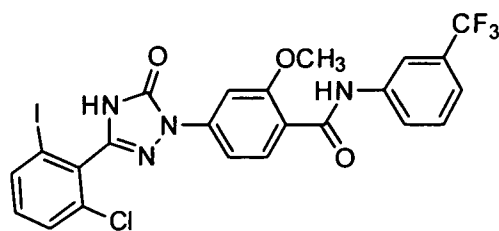
【0312】 根據中間物-26 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-氯-6-碘苯甲酸(2.7 g, 9.6 mmol)、乙二醯氯(1.4 g, 11.5 mmol)、氨氣、THF (20 mL) 及 DCM (10 mL)以得到 2.3 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H); MS (m/z): 281.98 (M+H)⁺。

步驟-3：-製備異氰酸 2-氯-6-碘苯甲醯酯

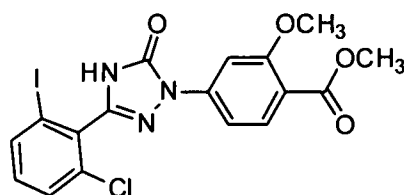
【0313】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-氯-6-碘苯甲醯胺(1.0 g, 3.5 mmol)、乙二醯氯(0.538 g, 4.2 mmol)及 EDC (20 mL)以得到 1.00 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-34

4-(3-(2-氯-6-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



步驟-1：-製備 4-(3-(2-氯-6-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯



【0314】 根據中間物-9 之步驟-1 及步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-14，1.0 g)及異氰酸 2-氯-6-碘苯甲醯酯(中間物-33，1.0 g)、TFA (5 mL)及 DCM (40 mL)以得到 0.900 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.70-7.81 (m, 3H), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H); MS (*m/z*): 285.75 (*M*+*H*)⁺。

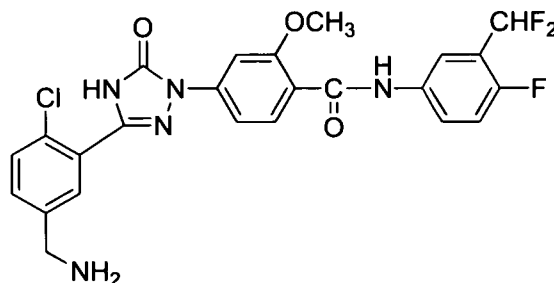
步驟-2：-製備 4-(3-(2-氯-6-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺

【0315】 藉由使用 4-(3-(2-氯-6-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(0.100 g，0.206 mmol)、3-(三氟甲基)苯胺 (0.041 g，0.247 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL)、無水甲苯 (10.0 mL)，按照如對於中間物-26 之步驟-6 所述之程序以得到 0.075 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.19-8.03 (m, 9H), 8.25 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 12.65 (s, 1H); MS (*m/z*): 614.98 (*M*+*H*)⁺。

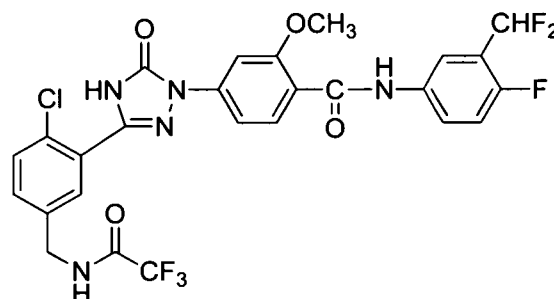
中間物-35

4-(3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-

基)-*N*-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺



步驟-1：-製備 4-(3-(2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺



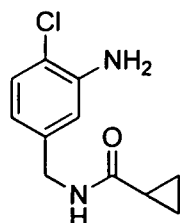
【0316】 藉由使用 4-(3-(2-氯-6-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-26 之步驟-5, 0.100 g, 0.20 mmol)、3-(二氟甲基)-4-氟苯胺(0.050 g, 0.30 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液)(1 mL), 按照如對於中間物-26 之步驟-6 所述之程序以得到 0.070 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.95 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.71 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 3H), 7.79-7.87 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 10.09 (m, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.67 (brs, 1H); MS (*m/z*): 614.04 (*M*+H)⁺。

步驟-2：-製備 4-(3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺

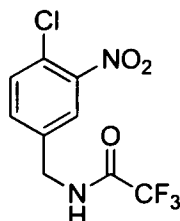
【0317】 在室溫下攪拌 4-(3-(2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺(0.070 g, 0.11 mmol)於 20% KOH 水溶液(10 mL)及 NH₃ 水溶液(2 mL)中之溶液 24 小時。在真空下移除過量溶劑且濾出以得到 0.015 g 所要產物。

中間物-36

N-(3-胺基-4-氯苯基)環丙烷甲醯胺

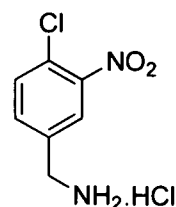


步驟-1：-製備 *N*-(4-氯-3-硝基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺



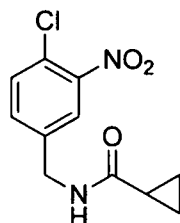
【0318】 向 1-氯-2-硝基苯(10.0 g, 0.063 mmol)於濃硫酸(150 mL)中之溶液中添加 *N*-羥基甲基三氟乙醯胺(9.98 g, 0.069 mmol)。在 70-80°C 下加熱反應混合物 24 小時。反應物質於冰冷水中淬滅，用氫氧化鈉中和且用 DCM 萃取。濃縮有機層且所得粗產物藉由矽膠管柱層析(用 4% EtOAc:石油醚溶離)純化以得到 5.5 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): 4.48 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 10.09 (brs, 1H)。

步驟-2：-製備(4-氯-3-硝基苯基)甲胺鹽酸鹽



【0319】 向 *N*-(4-氯-3-硝基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.800 g)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加濃 HCl (2.0 ml)。使反應物質回流 18 小時。在真空下移除過量溶劑以得到 0.700 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.18 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.72 (br s, 2H)。

步驟-3：-製備 *N*-(4-氯-3-硝基苯基)環丙烷甲醯胺



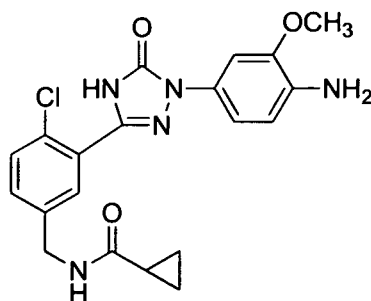
【0320】 藉由使用(4-氯-3-硝基苯基)甲胺鹽酸鹽(0.700 g, 3.14 mmol)、環丙羰基氯(0.490 g, 4.71 mmol)、DIPEA (3.0 mL)及 THF (15 mL), 按照如中間物-30 之步驟-2 中所述之程序以得到 0.400 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.55-1.61 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.0 Hz), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H); MS (*m/z*): 255.09 (M+H)⁺。

步驟-4: -製備 *N*-(3-胺基-4-氯苯甲基)環丙烷甲醯胺

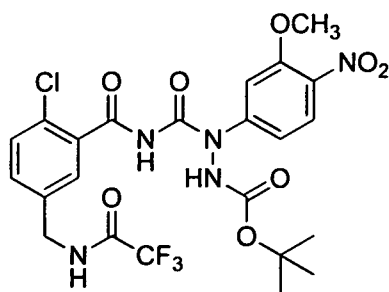
【0321】 藉由使用 *N*-(4-氯-3-硝基苯甲基)環丙烷甲醯胺(0.400 g)、甲醇(10 mL)、鐵粉(催化性)及濃 HCl (5 mL), 按照如中間物-28 之步驟-2 中所述之程序製備標題化合物。使反應物質回流 2 小時。反應物質於水中淬滅且用 NaHCO₃ 鹼化並用 DCM 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.200 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 1.57 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H); MS (*m/z*): 225.07 (M+H)⁺。

中間物-37

N-(3-(1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-4-氯苯甲基)環丙烷甲醯胺

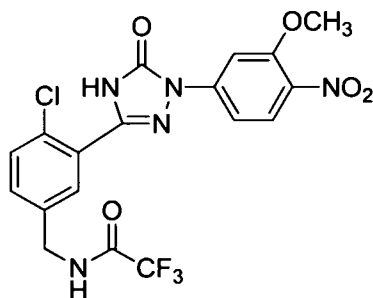


步驟-1: -製備 2-((2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯基)胺甲醯基)-2-(3-甲氧基-4-硝基苯基)肼甲酸第三丁酯



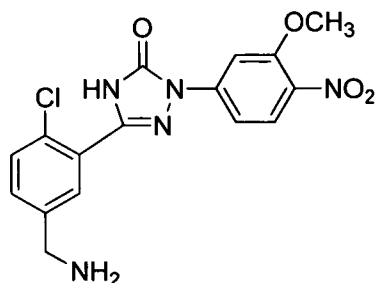
【0322】 根據中間物-9 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯(中間物-26 之步驟-3, 1.400 g, 4.57 mmol)、2-(3-甲氧基-4-硝基苯基)胼甲酸第三丁酯(中間物-32 之步驟-3, 1.30 g, 4.57 mmol)及 DCM (30 mL)以得到 2.0 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.33-1.46 (m, 9H), 3.87 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 11.13 (br s, 1H); MS (*m/z*): 589.69 (*M*)⁺。

步驟-2：-製備 *N*-(4-氯-3-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



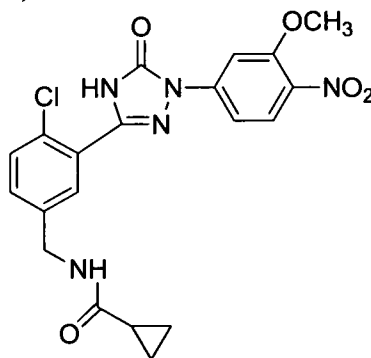
【0323】 根據中間物-9 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-((2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯基)胺甲醯基)-2-(3-甲氧基-4-硝基苯基)胼甲酸第三丁酯(2.0 g, 4.23 mmol)、TFA (30 mL)及 DCM (5 mL)以得到 1.300 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.96 (s, 3H), 4.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 10.11 (m, 1H), 12.86 (br s, 1H); MS (*m/z*): 471.88 (*M*+*H*)⁺。

步驟-3：-製備 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



【0324】 在室溫下攪拌 *N*-(4-氯-3-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.500 g, 1.06 mmol) 於 20% KOH 水溶液(20 mL)中之溶液 2-3 小時。在真空下移除過量溶劑且濾出剩餘反應物質以得到 0.400 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.80 (br s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.27-7.39 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 8.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H); MS (*m/z*): 375.91 (*M*)⁺。

步驟-4：-製備 *N*-(4-氯-3-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺



【0325】 根據如中間物-30 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(0.500 g, 1.33 mmol)、環丙羰基氯(0.207 g, 1.99 mmol)、DIPEA (2.0 mL)及 THF (30 mL)以得到 0.300 g 粗產物來製備標題化合物，其用甲醇:DEE 濕磨以得到 0.300 g 純產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.69 (s, 4H), 1.60 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.42-7.55 (m 3H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.69-8.71 (m, 1H), 12.83 (s, 1H); MS (*m/z*): 442.14 (*M-H*)⁻。

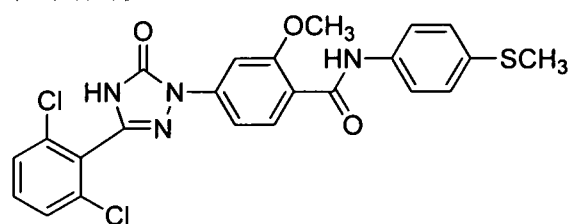
步驟-5：-製備 *N*-(3-(1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-4-氯苯甲基)環丙烷甲醯胺

【0326】 根據如中間物-28 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-

氮-3-(1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲
基)環丙烷甲醯胺(0.500 g, 1.12 mmol)、鐵粉(催化量)、甲醇(20 mL)、濃 HCl
(5.0 mL)以得到 0.350 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz,
DMSO *d*₆): δ 0.69 (s, 4H), 1.22 (br s, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.33 (d, *J*
= 5.4 Hz, 2H), 7.45-7.58 (m, 3H), 7.70 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.13 (d,
J = 9.0 Hz, 1H), 8.71 (m, 1H), 12.30 (br s, 1H); MS (*m/z*): 414.09 (M+H)⁺。

中間物-38

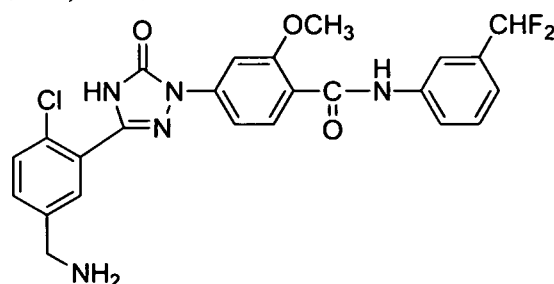
4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基
-*N*-(4-(甲硫基)苯基)苯甲醯胺



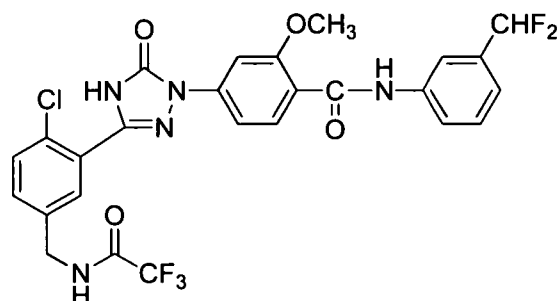
【0327】 根據如對於中間物-26 之步驟-6 所述之程序，藉由使用
4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸
甲酯(中間物-21, 0.150 g, 0.380 mmol)、4-(甲硫基)苯胺(0.079 g, 0.570
mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (1 mL)及無水甲苯(5.0 mL)以得到
0.080 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.46 (s,
3H), 3.94 (s, 3H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69-7.72 (m, 6H), 7.78 (d, *J* = 6.9
Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 12.76 (br s, 1H); MS (*m/z*): 501.0 (M)⁺。

中間物-39

4-(3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-
基)-*N*-(3-(二氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺



步驟-1：-製備 4-(3-(2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基
-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(二氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺



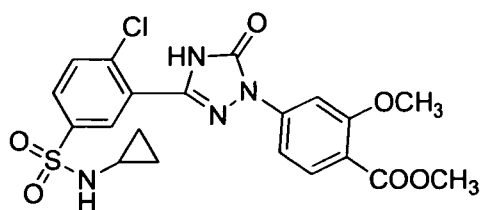
【0328】 根據中間物-26 之步驟-6 中所述之程序，藉由使用 4-(3-(2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-26 之步驟-5，0.100 g，0.20 mmol)、3-(二氟甲基)苯胺(中間物-29，0.045 g，0.30 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (1.0 mL)及無水甲苯(5.0 mL)以得到 0.080 g 粗產物來製備標題化合物，其用甲醇:DCM:乙醚濕磨以得到 0.080 g 純產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.95 (s, 3H), 4.47 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 8.08 (s, 1H), 10.11 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.72 (br s, 1H); MS (*m/z*): 596.12 (*M*+H)⁺。

步驟-2：-製備 4-(3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(二氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺

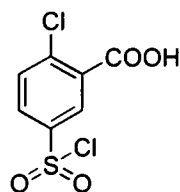
【0329】 在室溫下攪拌 4-(3-(2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(二氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺(0.070 g，0.11 mmol)於 20% KOH 水溶液(10 mL)及 NH₃ 水溶液(2 mL)中之溶液 24 小時。在真空下移除過量溶劑且濾出以得到 0.015 g 所要產物。

中間物-40

4-(3-(2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

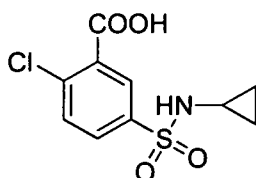


步驟-1：-製備 2-氯-5-(氯磺醯基)苯甲酸



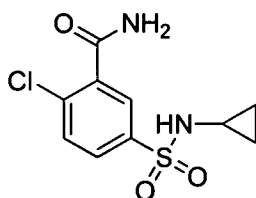
【0330】 向 2-氯苯甲酸(5.0 g, 31.93 mmol)之溶液中緩慢添加氯磺酸(25 mL)。在 100°C 下加熱反應混合物 5-6 小時，隨後在室溫下攪拌 24 小時。反應物質於冰冷水中緩慢淬滅且濾出所得固體，用水洗滌且乾燥以得到 4.0 g 純產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 12.69-12.94 (br s, 1H)。

步驟-2：-製備 2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯甲酸



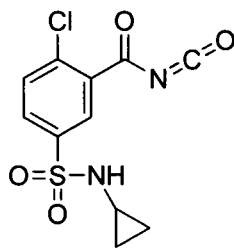
【0331】 向 2-氯-5-(氯磺醯基)苯甲酸(4.0 g, 15.68 mmol)於 DCM (60 mL)中之溶液中添加環丙胺(1.8 g, 31.57 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 16 小時。濃縮反應物質且殘餘物用冰冷水稀釋並用稀 HCl 酸化。濾出粗固體，用水洗滌且乾燥以得到 3.0 g 純產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.37 (s, 2H), 0.49 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.12-2.13 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 13.92 (br s, 1H)。

步驟-3：-製備 2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯甲醯胺



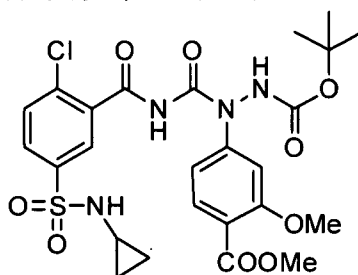
【0332】 藉由使用 2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯甲酸(3.0 g, 10.0 mmol)、DCM (30 mL)、乙二醯氯、氨氣(1.2 mL, 13.0 mmol)、DMF (2-3 滴)及 THF (40 mL)，按照如對於中間物-26 之步驟-2 所述之程序以得到 2.500 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.41 (m, 2H), 0.47-0.51 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 7.74-7.82 (m, 4H), 8.11 (br s, 2H); MS (*m/z*): 273.00 (M-H)⁺。

步驟-4：-製備異氰酸 2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯甲醯酯



【0333】 向 2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯甲醯胺(1.50 g, 5.46 mmol)於 EDC (20 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(0.59 mL, 6.55 mmol)。使反應物質回流 1-2 小時。在真空下移除過量溶劑以得到 1.5 g 所要產物。

步驟-5：-製備 2-((2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯甲醯基)胺甲醯基)-2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)肼甲酸第三丁酯



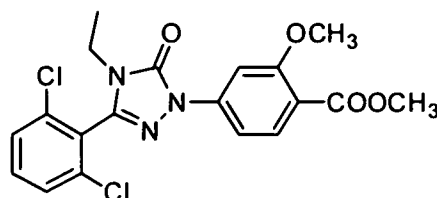
【0334】 向 2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物 14, 1.5 g, 5.08 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加異氰酸 2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯甲醯酯(1.6 g, 5.32 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 2 小時。在真空下移除過量溶劑以得到 0.500 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.50 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 2.11 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 6H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.78-7.87 (m, 4H), 8.10 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)。

步驟-6：-製備 4-(3-(2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

【0335】 根據中間物-9 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-((2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯甲醯基)胺甲醯基)-2-(3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯基)肼甲酸第三丁酯(0.500 g, 0.83 mmol)、TFA (2 mL)及 DCM (10 mL)以得到 0.100 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.40 (m, 2H), 0.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (s, 2H), 8.18 (s, 2H), 12.8 (br s, 1H); MS (*m/z*): 478.97 (*M*+*H*)⁺。

中間物-41

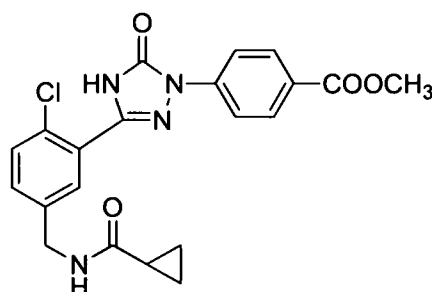
4-(3-(2,6-二氯苯基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯



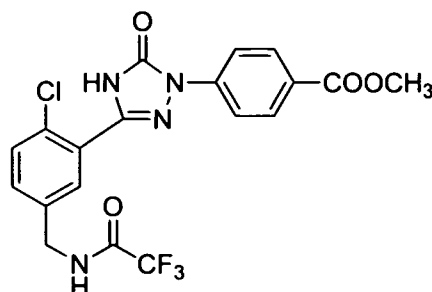
【0336】 在 0°C 下向 4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-21, 0.100 g, 0.25 mmol)於無水 DMF (3 mL)中之溶液中添加 NaH (0.012 g, 0.30 mmol)且攪拌反應混合物 20-30 分鐘。添加溴乙烷(0.028 g, 0.25 mmol)且在 60°C 下再攪拌反應混合物 5-6 小時。反應物質用水淬滅且於乙酸乙酯中萃取。乾燥且濃縮有機層以得到 0.040 g 粗產物，其藉由鹼性氧化鋁管柱層析(用 0.5-1.0% 甲醇:DCM 溶離)加以進一步純化以得到 0.040 g 純產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (t, 3H), 3.54-3.56 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (m, 4H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); MS (*m/z*): 421.95 (*M*+*H*)⁺。

中間物-42

4-(3-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸甲酯



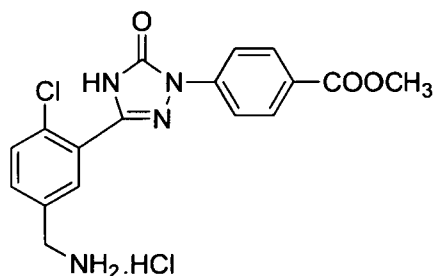
步驟-1：-製備 4-(3-(2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸甲酯



【0337】 根據中間物-9 之步驟-1 及步驟-2 中所述之程序，藉由使用

含異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯(中間物-26 之步驟-3, 1.300 g, 4.2 mmol)及 2-[4-(甲氧羰基)苯基]肼甲酸第三丁酯(中間物-7, 1.150 g, 3.8 mmol)之 TFA (5-7 mL)及 DCM (40 mL)製備標題化合物。反應物質用水淬滅且用 DCM 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 1.300 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.84 (s, 3H), 4.44 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.04-8.13 (m, 4H), 10.07 (m, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (*m/z*): 453.14 (M-H)⁻。

步驟-2: -製備 4-(3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽



【0338】 根據中間物-30 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用 4-(3-(2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸甲酯(1.00 g, 2.19 mmol)、甲醇(20 mL)及 HCl (10 mL)以得到 1.00 g 所要產物來製備標題化合物。

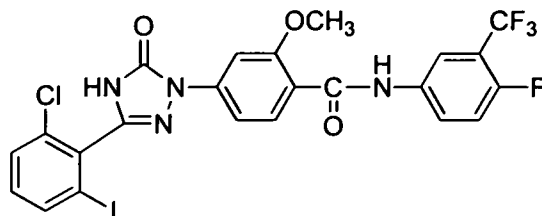
步驟-3: -製備 4-(3-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基)甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸甲酯

【0339】 藉由使用 4-(3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(0.250 g, 0.5 mmol)、環丙烷羰基氯(0.108 g, 1.0 mmol)、DIPEA (2.0 mL)、THF (10 mL)，按照如對於中間物-30 之步驟-2 所述之程序以得到 0.200 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.05 (s, 2H), 1.60 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.41-7.61 (m, 4H), 8.11-8.17 (m, 3H), 8.69 (m, 1H), 12.65 (br s, 1H); MS (*m/z*): 427.14 (M+H)⁺。

中間物-43

4-(3-(2-氯-6-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(4-氟

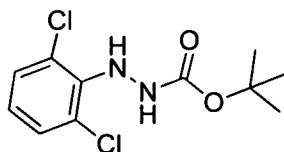
-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺



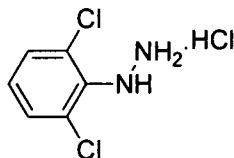
【0340】 藉由使用 4-(3-(2-氯-6-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-34 之步驟-1, 0.100 g, 0.20 mmol)、4-氟-3-(三氟甲基)苯胺(0.044 g, 0.34 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液)(1.0 mL)及無水甲苯(8.0 mL), 按照如對於中間物-26 之步驟-6 所述之程序以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.94 (s, 3H), 3.78 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.71-7.82 (m, 3H), 8.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 10.38 (s, 1H), 12.69 (br s, 1H)。

中間物-44

2-(2,6-二氯苯基)肼甲酸第三丁酯



步驟-1: -製備(2,6-二氯苯基)肼鹽酸鹽



【0341】 在-15℃下向 2,6-二氯苯胺(10.0 g, 61.72 mmol)於濃 HCl 中之冷溶液中添加亞硝酸鈉(5.11 g, 74.00 mmol)水溶液。在 0-10℃下攪拌反應物質 15 分鐘。濾出反應物質以移除不溶物且將含氯化亞錫之濃 HCl (34.7 g, 150 mmol)添加至濾液中。在-15℃下再攪拌反應物質 30 分鐘且過濾以得到 15.00 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.18-7.28 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 2H), 10.30 (br s, 3H); MS (*m/z*): 176.90 (*M*)⁺。

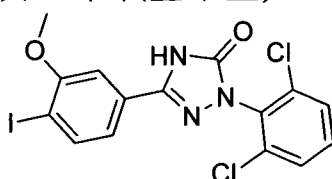
步驟-2: -製備 2-(2,6-二氯苯基)肼甲酸第三丁酯

【0342】 在 0℃下向(2,6-二氯苯基)肼鹽酸鹽(15.0 g, 84.0 mmol)於 THF (50 mL)中之冷溶液中添加 K₂CO₃ (23.3 g, 169 mmol)水溶液及 BOC 酸酐於 THF (20.3 g, 93.00 mmol)中之溶液。在室溫下攪拌反應物質 12 小時。

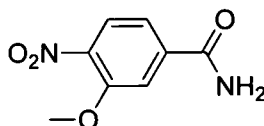
反應物質於水中淬滅且用 DCM 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。所得固體用戊烷洗滌以得到 6.5 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.34 (s, 9H), 6.85 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 9.01 (s, 1H); MS (*m/z*): 276.88 (M-H)⁻。

中間物-45

1-(2,6-二氯苯基)-3-(4-碘-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮

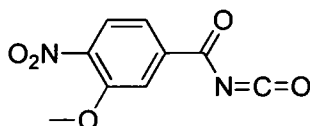


步驟-1：-製備 3-甲氧基-4-硝基苯甲醯胺



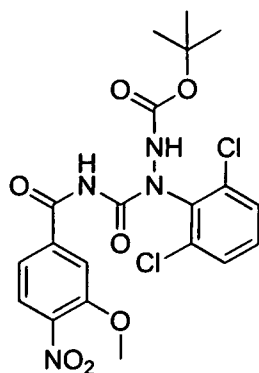
【0343】 在 0°C 下向 3-甲氧基-4-硝基苯甲酸(2.0 g, 10.10 mmol)於 THF (25 mL)中之冷溶液中添加乙二醯氨(1.1 mL, 12.1 mmol)及 DMF (2-3 滴)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時且濃縮。在 0°C 下用氨氣(穿過反應物質淨化)處理濃縮物質於 THF (15 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。反應物質用乙酸乙酯稀釋，用水、稀 HCl 及鹽水洗滌。分離有機層、乾燥、過濾且濃縮。濃縮物不經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.97 (s, 3H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H); MS (*m/z*): 195.98 (M)⁻。

步驟-2：-製備異氰酸 3-甲氧基-4-硝基苯甲醯酯



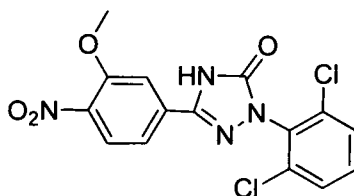
【0344】 向 3-甲氧基-4-硝基苯甲醯胺(1.00 g, 5.10 mmol)於 EDC (10 mL)中之溶液中添加乙二醯氨(0.64 g, 6.12 mmol)。使反應物質回流 24 小時。在真空下移除過量溶劑以得到 1.0 g 所要產物。

步驟-3：-製備 2-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲氧基-4-硝基苯甲醯基)胺甲醯基)肼甲酸第三丁酯



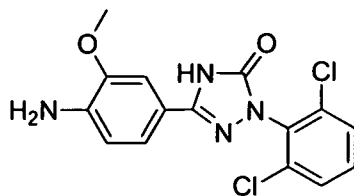
【0345】 向 2-(2,6-二氯苯基)胼甲酸第三丁酯(中間物-44, 1.2 g, 4.5 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加異氰酸 3-甲氧基-4-硝基苯甲醯酯(1.0 g, 4.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 2 小時。在真空下移除過量溶劑以得到 1.5 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.35 (s, 9H), 3.97 (s, 3H), 7.89 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.62-7.75 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.03 (s, 1H); MS (m/z): 496.78 (M-H)⁻。

步驟-4: -製備 1-(2,6-二氯苯基)-3-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



【0346】 向 2-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲氧基-4-硝基苯甲醯基)胺甲醯基)胼甲酸第三丁酯(1.0 g, 2.002 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2.0 mL)。在室溫下攪拌反應物質 2-3 小時。在低溫下移除過量溶劑。反應物質於冰中淬滅且濾出以得到 0.200 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.98 (s, 3H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 3H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 11-12 (br s, 1H); MS (m/z): 382.07 (M+H)⁺。

步驟-5: -製備 3-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二氯苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



【0347】 向 1-(2,6-二氯苯基)-3-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑

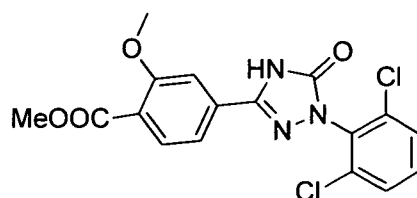
-5(4*H*)-酮(0.200 g, 0.52 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加鐵粉(0.060 g, 1.84 mmol)及濃 HCl (2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。反應物質於水中淬滅，用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化且用 DCM 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.150 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.80 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 12.27 (s, 1H); MS (*m/z*): 351.05 (*M*)⁺。

步驟-6：-製備 1-(2,6-二氯苯基)-3-(4-碘-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮

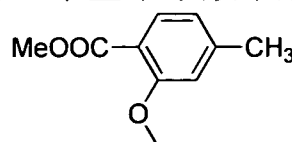
【0348】 向 3-(4-氨基-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二氯苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(0.300 g, 0.85 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液中添加 PTSA (0.488 g, 2.56 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時，隨後添加 NaNO₂ (0.118 g, 1.170 mmol)及 KI (0.284 g, 1.70 mmol)之水溶液。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。濃縮且於水中淬滅反應物質。反應物質用偏亞硫酸氫鈉溶液洗滌且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.220 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.89 (s, 3H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 12.74 (s, 1H); MS (*m/z*): 461.93 (*M*)⁺。

中間物-46

4-(1-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯



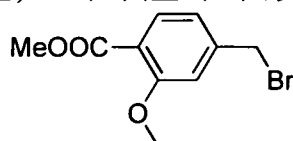
步驟-1：-製備 2-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯



【0349】 向 2-羥基-4-甲基苯甲酸(10.00 g, 65 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加 K₂CO₃ (13.6 g, 98 mmol)。在 60°C 下攪拌反應混合物 1 小時。將碘甲烷(14.0 g, 98 mmol)添加至反應混合物中且在 60°C 下攪拌 18 小

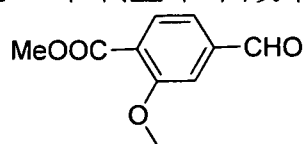
時。反應物質於水中淬滅且濃縮。反應物質用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 10.00 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 2.34 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); MS (m/z): 180.95 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

步驟-2：-製備 4-(溴甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯



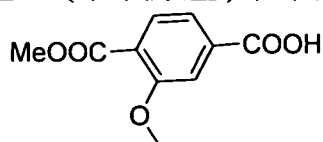
【0350】 向 2-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯(10.00 g, 55 mmol)於 CCl_4 (150 mL)中之溶液中添加 NBS (11.8 g, 66 mmol)及 AIBN (0.100 g)。使反應混合物回流 18 小時。反應物質用乙醚稀釋且用 25% NaOH 溶液洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 10.00 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 3.77 (m, 6H), 4.68 (s, 2H), 7.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); MS (m/z): 259.13 (M) $^+$ 。

步驟-3：-製備 4-甲醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯



【0351】 在氮氣氛圍下向甲醇鈉(0.260 g, 4.82 mmol)於甲醇(200 mL)中之溶液中添加硝基甲烷(4.03 g, 11.58 mmol)且攪拌反應混合物並回流 30 分鐘。添加含 4-(溴甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(10.00 g, 9.65 mmol)之甲醇且使反應混合物回流 7-8 小時。濃縮反應物質且用 CHCl_3 稀釋。經稀釋之反應物質用 2 N NaOH 溶液洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 6.00 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 3.83 (m, 6H), 7.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 10.04 (s, 1H)。

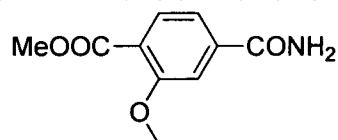
步驟-4：-製備 3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯甲酸



【0352】 在 $0-5^\circ\text{C}$ 下向 4-甲醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(6.0 g, 7.73 mmol)於丙酮(50 mL)中之冷溶液中添加胺基磺酸水溶液(4.5 g, 11.59 mmol)

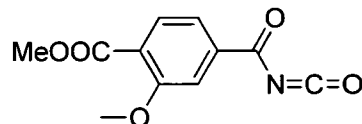
及亞氯酸鈉水溶液(4.04 g, 11.59 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 3-4 小時。在真空下移除過量溶劑。所得殘餘物用水稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化。水層用乙醚洗滌以移除有機雜質且所得水層用濃 HCl 再次酸化。過濾且抽吸乾燥所得固體以得到 2.00 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 13.37 (s, 1H); MS (*m/z*): 210.97 (M+H)⁺。

步驟-5：-製備 4-胺甲醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯



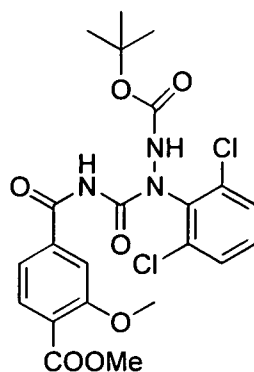
【0353】 根據中間物-26 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯甲酸(2.00 g, 9.52 mmol)、乙二醯氨(1.02 g, 11.42 mmol)、氨氣及 THF (25 mL)以得到 1.40 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.79 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H); MS (*m/z*): 209.99 (M)⁺。

步驟-6：-製備 4-(異氰酸酯基羰基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯



【0354】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 4-胺甲醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(1.4 g, 6.69 mmol)、乙二醯氨(0.72 mL, 8.03 mmol)及 EDC (10 mL)以得到 1.00 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-7：-製備 2-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯甲醯基)胺甲醯基)肼甲酸第三丁酯



【0355】 根據中間物-9 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用 4-(異氰酸

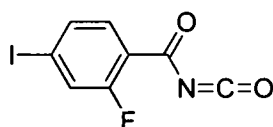
酯基羰基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(0.84 g, 3.61 mmol)、2-(2,6-二氯苯基)胍甲酸第三丁酯(中間物-44, 1.0 g, 3.61 mmol)及 DCM (20 mL)以得到 1.50 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.35 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.28-7.42 (m, 6H), 9.57 (s, 1H), 10.85 (s, 1H); MS (m/z): 511.73 (M)⁺。

步驟-8: -製備 4-(1-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

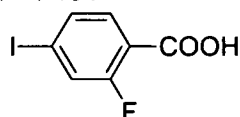
【0356】 根據中間物-9 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯甲醯基)胺甲醯基)胍甲酸第三丁酯(1.5 g, 2.9 mmol)、DCM (20 mL)及三氟乙酸(2.0 mL)以得到 0.600 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.49-7.71 (m, 3H), 7.74-7.79 (m, 3H), 12.85 (s, 1H); MS (m/z): 393.95 (M)⁺。

中間物-47

異氰酸 2-氟-4-碘苯甲醯酯

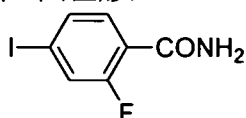


步驟-1: -製備 2-氟-4-碘苯甲酸



【0357】 攪拌重鉻酸鈉(25.2 g, 84.0 mmol)於乙酸(100 mL)中之溶液 10 分鐘，隨後添加 2-氟-4-碘-1-甲基苯(10.0 g, 42 mmol)。攪拌反應混合物 5 分鐘，隨後持續 1-2 小時緩慢添加濃 H₂SO₄ (60 mL)。在 90-100°C 下攪拌反應混合物 7-8 小時。冷卻反應混合物且用冰水淬滅。反應物質用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 5.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.58 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 13 (br s, 1H); MS (m/z): 264.99 (M-H)⁻。

步驟-2: -製備 2-氟-4-碘苯甲醯胺



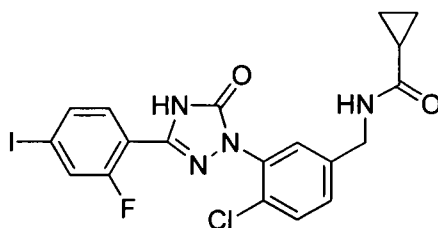
【0358】 根據中間物-26 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-氟-4-碘苯甲酸(5.00 g, 18.0 mmol)、乙二醯氨(2.0 mL, 22.0 mmol)、氨氣、DCM (100 mL)及 THF (100 mL)以得到 2.00 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63-7.76 (m, 1H); MS (*m/z*): 266.19 (M+H)⁺。

步驟-3：-製備異氰酸 2-氟-4-碘苯甲醯酯

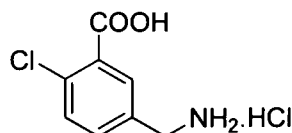
【0359】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-氟-4-碘苯甲醯胺(0.500 g, 1.8 mmol)、乙二醯氨(0.285 g, 2.2 mmol)及 EDC (10 mL)以得到 0.350 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-48

N-(4-氯-3-(3-(2-氟-4-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺

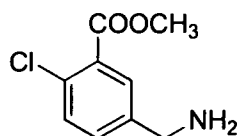


步驟-1：-製備 5-(胺基甲基)-2-氯苯甲酸鹽酸鹽



【0360】 向 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲酸(中間物-26 之步驟-1, 10.0 g, 35.50 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加濃 HCl (10 mL)。使反應混合物回流 18 小時。濃縮反應混合物且粗反應混合物用於下一步驟。

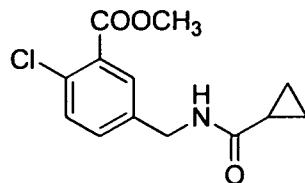
步驟-2：-製備 5-(胺基甲基)-2-氯苯甲酸甲酯



【0361】 向 5-(胺基甲基)-2-氯苯甲酸鹽酸鹽(17.0 g, 76.5 mmol)於甲醇(200 mL)中之溶液中添加濃 H₂SO₄ (15 mL)。使反應混合物回流 15 小時。濃縮反應混合物且添加水。水溶液用碳酸氫鈉鹼化。反應混合物用 10%

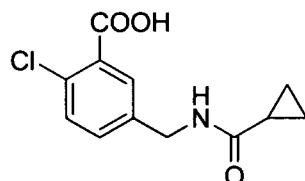
MeOH:DCM 萃取且濃縮以得到 15.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.1 (br s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.50 (s, 2H), 7.77 (s, 1H); MS (m/z): 200.05 (M+H)⁺。

步驟-3：-製備 2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯甲酸甲酯



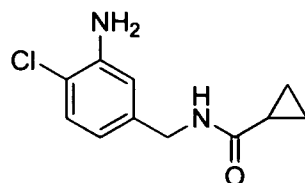
【0362】 在氮氣氛圍下向 5-(胺基甲基)-2-氯苯甲酸甲酯(15.0 g, 75 mmol)於無水 THF (150 mL)中之溶液中添加 DIPEA(15 mL)。在 10°C 及(11.81 g, 113 mmol)下將環丙烷羰基氯添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應混合物 5-6 小時。反應混合物用冰水淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層依次用稀 HCl 及碳酸氫鈉溶液洗滌且濃縮以得到 10.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.69 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H); MS (m/z): 268.16 (M+H)⁺。

步驟-4：-製備 2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯甲酸



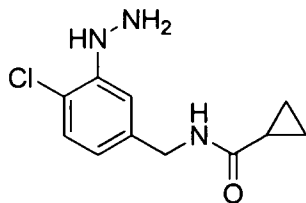
【0363】 向 2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯甲酸甲酯(10.0 g, 30 mmol)於 THF:甲醇(10:20 mL)中之溶液中添加 NaOH (6.0 g, 140 mmol)水溶液。使反應混合物回流 3-5 小時。濃縮反應混合物，用水稀釋且用稀 HCl 酸化。反應混合物用 10% MeOH:DCM 萃取且濃縮以得到 4.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.67 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.37-7.50 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 13.40 (br s, 1H)。

步驟-5：-製備 *N*-(3-胺基-4-氯苯基)環丙烷甲醯胺



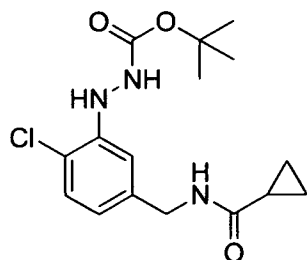
【0364】 在 50°C 下向 2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯甲酸(5.0 g, 19 mmol)於濃 H₂SO₄ (30 mL)中之溶液中逐批添加 NaN₃ (1.4 g, 21 mmol)。在 50°C 下攪拌反應混合物 18 小時。反應物質用氨及冰水淬滅。過濾且抽吸乾燥所得固體以得到 3.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.66 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H); MS (*m/z*): 225.22 (*M*+H)⁺。

步驟-6：-製備 *N*-(4-氯-3-肼基苯甲基)環丙烷甲醯胺



【0365】 在 -20°C 至 -25°C 下向 *N*-(3-胺基-4-氯苯甲基)環丙烷甲醯胺 (2.00 g, 8.90 mmol)於濃 HCl (25 mL)中之冷溶液中添加亞硝酸鈉(0.676 g, 9.7 mmol)水溶液。在 -20°C 至 -25°C 下攪拌反應物質 30 分鐘，隨後緩慢添加氯化亞錫於濃 HCl 中之溶液(5.0 g, 22.2 mmol)。在 -20°C 至 -25°C 下攪拌反應物質 1 小時。在 0°C 以下用 NaOH 水溶液鹼化反應物質。反應物質用水稀釋，用 10% MeOH:DCM 萃取且濃縮以得到 1.6 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.66 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.47 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 8.51 (br s, 1H); MS (*m/z*): 240.05 (*M*+H)⁺。

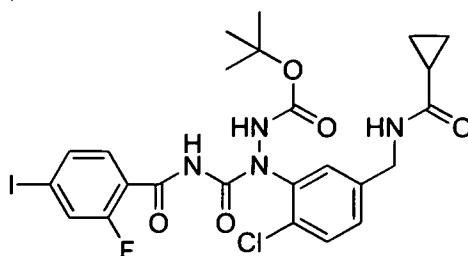
步驟-7：-製備 2-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯



【0366】 向 *N*-(4-氯-3-肼基苯甲基)環丙烷甲醯胺(1.60 g, 6.69 mmol)於乙腈(20 mL)中之冷溶液中添加 Na₂CO₃ (1.06 g, 10.04 mmol)及 BOC 酸酐 (1.06 g, 7.36 mmol)之水溶液。在室溫下攪拌反應物質 12 小時。反應物質於水中淬滅且用乙酸乙酯萃取並濃縮以得到 1.00 g 粗產物，其藉由使用鹼性氧化鋁之管柱層析(用 0.3% MeOH:DCM 溶離)加以進一步純化以得到

0.900 g 純產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 0.63 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.59 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (m/z): 338.41 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。

步驟-8: -製備 2-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-2-((2-氟-4-碘苯甲醯基)胺甲醯基)胼甲酸第三丁酯



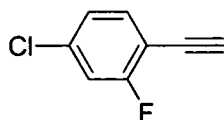
【0367】 根據中間物-9 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用異氰酸 2-氟-4-碘苯甲醯酯(中間物-47, 0.500 g, 1.71 mmol)、2-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)胼甲酸第三丁酯(0.582 g, 1.71 mmol)及 DCM (20 mL)以得到 0.200 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 0.69 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.56 (m, 1H), 4.17 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.58-6.63 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.63-7.79 (m, 2H), 8.53 (m, 1H), 8.90 (s, 1H); MS (m/z): 630.85 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟-9: -製備 *N*-(4-氯-3-(3-(2-氟-4-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)環丙烷甲醯胺

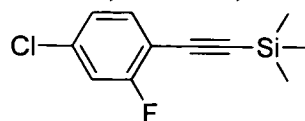
【0368】 向 2-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-2-((2-氟-4-碘苯甲醯基)胺甲醯基)胼甲酸第三丁酯(0.200 g, 0.31 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.0 mL)。在室溫下攪拌反應物質 12 小時且回流 15 小時。使反應物質冷卻至室溫，用 NaHCO_3 (pH = 8)鹼化，用 DCM 萃取且濃縮以得到 0.110 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 0.68 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.51-7.63 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 8.68 (m, 1H), 12.43 (br s, 1H); MS (m/z): 513.01 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

中間物-49

4-氯-1-乙炔基-2-氟苯



步驟-1：-製備((4-氯-2-氟苯基)乙炔基)三甲基矽烷



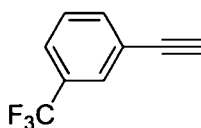
【0369】 向 4-氯-2-氟-1-碘苯(2.0 g, 7.8 mmol)於 DMSO (10 mL)中之溶液中添加乙炔基(三甲基)矽烷(1.14 g, 11.0 mmol)、碘化亞銅(0.029 g, 0.15 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈀(II) (0.218 g, 0.3 mmol)及 TEA (1 mL)。在室溫下攪拌反應物質 4-5 小時。反應物質於水中淬滅，穿過矽藻土床且用乙酸乙酯萃取並濃縮以得到 1.0 g 所要產物。

步驟-2：-製備 4-氯-1-乙炔基-2-氟苯

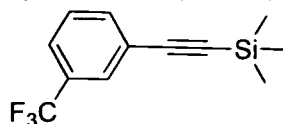
【0370】 向((4-氯-2-氟苯基)乙炔基)三甲基矽烷(1.0 g, 4.42 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 TBAF (催化性)且在室溫下攪拌反應混合物 1-2 小時。反應物質於水中淬滅，用 DCM 萃取且濃縮以得到 0.900 g 粗產物，其藉由管柱層析(用石油醚溶離)加以進一步純化以得到 0.500 g 純產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.60 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H)。

中間物-50

1-乙炔基-3-(三氟甲基)苯



步驟-1：-製備三甲基((3-(三氟甲基)苯基)乙炔基)矽烷



【0371】 向 1-碘-3-(三氟甲基)苯(1.0 g, 3.6 mmol)於乙酸乙酯(20 mL)中之溶液中添加乙炔基(三甲基)矽烷(0.540 g, 5.5 mmol)、碘化亞銅(0.042 g, 0.22 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈀(II) (0.129 g, 0.18 mmol)及 TEA (2.2 mL, 14.7 mmol)。在 50-60°C 下攪拌反應物質 24 小時。反應物質於水中淬滅，用乙酸乙酯萃取且濃縮以得到 0.500 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO

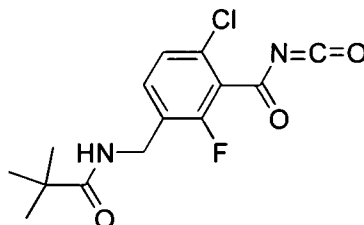
d_6): δ 0.26 (s, 9H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H)。

步驟-2：-製備 1-乙炔基-3-(三氟甲基)苯

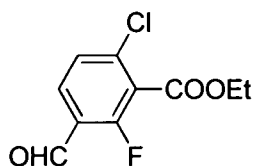
【0372】 向三甲基((3-(三氟甲基)苯基)乙炔基)矽烷(0.500 g, 2.06 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.253 g, 1.8 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。反應物質於水中淬滅，用稀 HCl 中和且用己烷萃取並濃縮以得到 0.200 g 粗產物，其藉由使用二氧化矽(60-120 目)之管柱層析(用石油醚溶離)加以進一步純化以得到 0.500 g 純產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 4.41 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 3H)。

中間物-51

異氰酸 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲醯酯

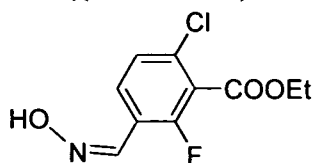


步驟-1：-製備 6-氯-2-氟-3-甲醯基苯甲酸乙酯



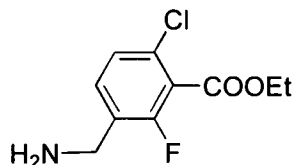
【0373】 在 -78°C 下向 2-氯-6-氟苯甲酸乙酯(0.500 g, 24.7 mmol)於 THF (35 mL)中之冷溶液中添加 LDA (6.6 g, 61.8 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物 2 小時，隨後添加 DMF (2.7 g, 37 mmol)。在相同溫度下再攪拌反應混合物 2 小時。反應物質於稀 HCl 中淬滅，用乙酸乙酯萃取且濃縮以得到粗產物，其藉由管柱層析(用 EtOAc:石油醚溶離)加以進一步純化以得到 2.00 g 純產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.31 (t, 3H), 4.42 (q, 2H), 7.94-7.99 (m, 2H), 10.14 (s, 1H)。

步驟-2：-製備 6-氯-2-氟-3-((羥亞胺基)甲基)苯甲酸乙酯



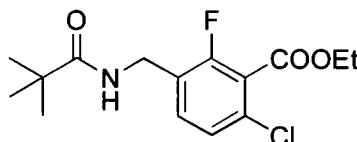
【0374】 向 6-氯-2-氟-3-甲醯基苯甲酸乙酯(1.1 g, 4.0 mmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加羥基胺(水溶液)(4 mL)且在 60°C 下加熱反應混合物 2-3 小時。濃縮反應物質且用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌且濃縮以得到 0.900 g 產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 4.40 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 11.89 (br s, 1H)。

步驟-3：-製備 3-(胺基甲基)-6-氯-2-氟苯甲酸乙酯



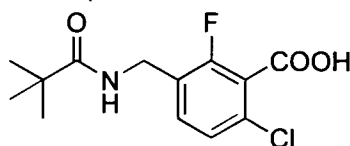
【0375】 向 6-氯-2-氟-3-((羥亞胺基)甲基)苯甲酸乙酯(0.800 g, 3.26 mmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加 Zn (0.850 g, 13.06 mmol)，隨後逐滴添加濃 HCl (催化性)且在 60°C 下加熱反應混合物 2-3 小時。在真空下移除過量溶劑且殘餘物用水稀釋並用 NaHCO₃ 鹼化，用 EtOAc 萃取且濃縮以得到 0.600 g 產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.76 (s, 2H), 4.38 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H)。

步驟-4：-製備 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲酸乙酯



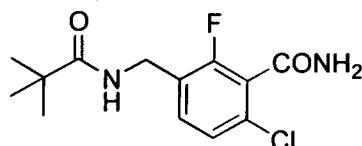
【0376】 向 3-(胺基甲基)-6-氯-2-氟苯甲酸乙酯(0.540 g, 2.5 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加特戊醯氯(0.335 g, 2.79 mmol)及 TEA (0.1 mL)且在室溫下攪拌反應混合物 2-3 小時。在真空下移除過量溶劑且殘餘物用水稀釋，用 EtOAc 萃取且濃縮以得到 0.500 g 產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.11 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 4.26 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.39 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 8.13 (m, 1H)。

步驟-5：-製備 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲酸



【0377】 根據中間物-48 之步驟-4 中所述之程序，藉由使用 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲酸乙酯(0.800 g)、THF:甲醇(2:2 mL)及 NaOH (1.0 g)水溶液以得到 0.500 g 產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.11 (s, 9H), 4.26 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.26-7.38 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 14.07 (br s, 1H)。

步驟-6：-製備 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲醯胺



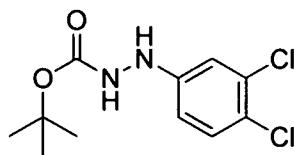
【0378】 根據中間物-26 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲酸(0.400 g, 1.39 mmol)、THF (25 mL)、乙二醯氯(0.14 mL, 1.67 mmol)及氨氣以得到 0.220 g 產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.25 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (br s, 2H); MS (*m/z*): 287.01 (*M*+*H*⁺)。

步驟-7：-製備異氰酸 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲醯酯

【0379】 向 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲醯胺(0.300 g, 1.04 mmol)於 EDC (10 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(0.11 mL, 1.25 mmol)。在 60-70°C 下加熱反應物質 4-5 小時。在真空下移除過量溶劑以得到 1.0 g 所要產物。

中間物-52

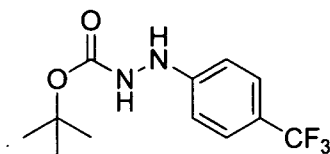
2-(3,4-二氯苯基)肼甲酸第三丁酯



【0380】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用(3,4-二氯苯基)肼鹽酸鹽(1.00 g, 4.6 mmol)、BOC 酸酐(1.22 g, 5.6 mmol)、Na₂CO₃ (1.24 g, 11.7 mmol)、乙腈(20 mL)及水(10 mL)以得到 0.700 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.40 (s, 9H), 6.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.91 (s, 9H)。

中間物-53

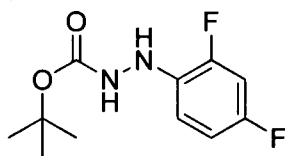
2-(4-(三氟甲基)苯基)胼甲酸第三丁酯



【0381】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 4-(三氟甲基)苯胼鹽酸鹽(1.00 g，5.6 mmol)、BOC 酸酐(1.46 g，6.8 mmol)、 Na_2CO_3 (0.900 g，8.5 mmol)、乙腈(20 mL)及水(10 mL)以得到 0.600 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.41 (s, 9H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.94 (br s, 1H)。

中間物-54

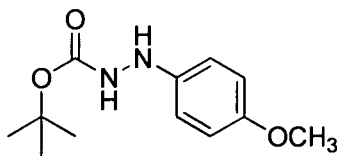
2-(2,4-二氟苯基)胼甲酸第三丁酯



【0382】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用(2,4-二氟苯基)胼鹽酸鹽(1.00 g，5.54 mmol)、BOC 酸酐(1.81 g，8.31 mmol)、 Na_2CO_3 (1.46 g，13.85 mmol)、乙腈(20 mL)及水(10 mL)以得到 0.500 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.40 (s, 9H), 6.70-6.72 (m, 1H), 6.90 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H)。

中間物-55

2-(4-甲氧基苯基)胼甲酸第三丁酯

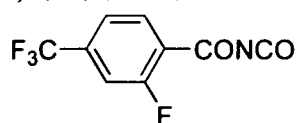


【0383】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用(4-甲氧基苯基)胼鹽酸鹽(1.00 g，5.72 mmol)、BOC 酸酐(1.8 g，8.59 mmol)、 Na_2CO_3 (1.51 g，14.31 mmol)、乙腈(20 mL)及水(10 mL)以得到 0.400 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.39 (s, 9H), 3.64 (s, 3H), 6.60 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (br s, 1H), 8.68 (br s,

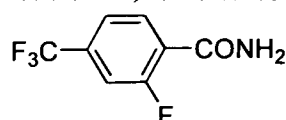
1H)。

中間物-56

異氰酸 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯酯



步驟-1：-製備 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺



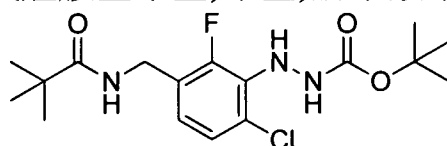
【0384】 根據中間物-26 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸(1.5 g)、THF (25 mL)、乙二醯氯(0.5 mL)及氨氣以得到 1.35 g 產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 3H), 7.96 (br s, 1H); MS (*m/z*): 208.06 (*M*⁺)。

步驟-2：-製備異氰酸 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯酯

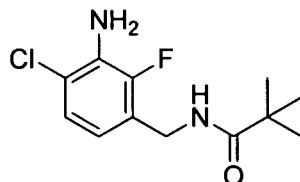
【0385】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(0.200 g, 0.96 mmol)、EDC (10 mL)及乙二醯氯(0.1 mL, 1.15 mmol)以得到 0.200 g 產物來製備標題化合物。

中間物-57

2-(6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯



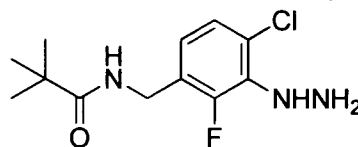
步驟-1：-製備 *N*-(3-胺基-4-氯-2-氟苯基)特戊醯胺



【0386】 向 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲酸(中間物-51 之步驟-5, 1.0 g, 3.48 mmol)於濃硫酸(10.0 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(0.271 g, 4.18 mmol)。在 50-60°C 下攪拌反應物質 18 小時。反應物質於氨溶液(冷)中淬滅且過濾並抽吸乾燥所得固體以得到 0.570 g 產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.11 (s, 9H), 4.21 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.39 (t, *J* = 7.8

Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (m, 1H); MS (m/z): 259.12 ($M+H^+$)。

步驟-2：-製備 *N*-(4-氯-2-氟-3-胛基苯甲基)特戊醯胺



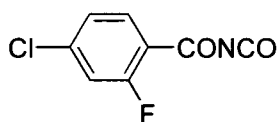
【0387】 根據中間物-7 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 *N*-(3-胺基-4-氯-2-氟苯甲基)特戊醯胺(0.500 g, 1.93 mmol)、亞硝酸鈉(0.200 g, 2.90 mmol)、氯化亞錫·H₂O (4.84 g, 1.09 mmol)、濃 HCl (20.0 g)及水(3 mL)以得到 0.300 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.12 (s, 9H), 4.23(d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.34 (br s, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.02 (m, 1H); MS (m/z): 274.08 ($M+H^+$)。

步驟-3：-製備 2-(6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯基)胛甲酸第三丁酯

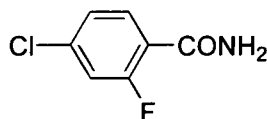
【0388】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-2-氟-3-胛基苯甲基)特戊醯胺(0.300 g, 1.09 mmol)、BOC 酸酐(0.360 g, 1.64 mmol)、Na₂CO₃ (0.231 g, 2.18 mmol)、乙腈(10 mL)及水(5 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.11 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 4.20 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.64 (m, 1H), 7.06 (br s, 2H), 8.00 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H)。

中間物-58

異氰酸 4-氯-2-氟苯甲醯酯

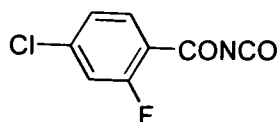


步驟-1：-製備 4-氯-2-氟苯甲醯胺



【0389】 根據中間物-26 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 4-氯-2-氟苯甲酸(1.5 g)、THF (25 mL)、乙二醯氯(0.5 mL)及氨氣以得到 1.45 g 產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.36 (d, $J = 6.3$ Hz, H), 7.53 (dd, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.64-7.76 (m, 3H)。

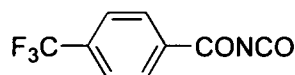
步驟-2：-製備異氰酸 4-氯-2-氟苯甲醯酯



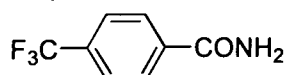
【0390】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 4-氯-2-氟苯甲醯胺(0.200 g, 1.26 mmol)、EDC (10 mL)及乙二醯氨(0.14 mL, 1.15 mmol)以得到 0.200 g 產物來製備標題化合物。

中間物-59

異氰酸 4-(三氟甲基)苯甲醯酯



步驟-1：-製備 4-(三氟甲基)苯甲醯胺



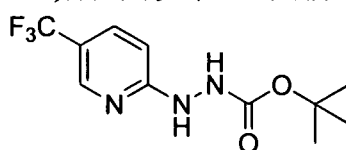
【0391】 在 0°C 下向 4-(三氟甲基)苯甲腈(0.500 g, 2.92 mmol)於 DMSO (6.0 mL)中之冷溶液中添加 H₂O₂ (50%) (5 mL)，隨後逐份添加 K₂CO₃ (0.121 g, 0.87 mmol)。使反應物質達到室溫且攪拌 1 小時。反應物質於冰水中淬滅且用 DCM 萃取並濃縮以得到 0.300 g 產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.60 (br s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 8.17 (br s, 1H); MS (*m/z*): 190.11 (*M*+H⁺)。

步驟-2：-製備異氰酸 4-(三氟甲基)苯甲醯酯

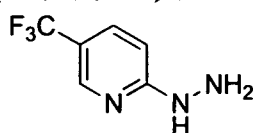
【0392】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 4-(三氟甲基)苯甲醯胺(0.200 g, 1.05 mmol)、EDC (10 mL)及乙二醯氨(0.15 mL, 1.58 mmol)以得到 0.200 g 產物來製備標題化合物。

中間物-60

2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胼甲酸第三丁酯



步驟-1：-製備 2-胼基-5-(三氟甲基)吡啶



【0393】 向 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(1.5 g, 8.26 mmol)於乙醇(20.0 mL)

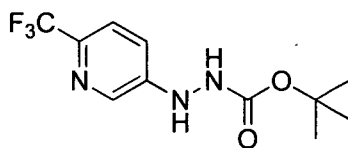
中之溶液中添加水合肼(1.21 g, 24.79 mmol)。使反應物質回流 5-6 小時。濃縮且於冰水中淬滅反應物質且過濾並抽吸乾燥所得固體以得到 0.700 g 產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 4.32 (br s, 2H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (br s, 2H); MS (m/z): 178.15 ($M+H^+$)。

步驟-2：-製備 2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)肼甲酸第三丁酯

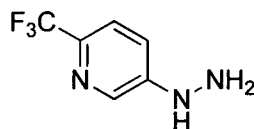
【0394】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 2-肼基-5-(三氟甲基)吡啶(0.700 g, 3.95 mmol)、BOC 酸酐(1.3 g, 5.9 mmol)、 Na_2CO_3 (0.838 g, 7.90 mmol)、乙腈(15 mL)及水(7 mL)以得到 0.500 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 1.40 (s, 9H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.01 (br s, 1H); MS (m/z): 278.00 ($M+H^+$)。

中間物-61

2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)肼甲酸第三丁酯



步驟-1：-製備 5-肼基-2-(三氟甲基)吡啶



【0395】 在 0°C 下向 6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(1.5 g, 9.25 mmol)於 4 N HCl (60.0 mL)中之冷溶液中添加 NaNO_2 (0.766 g, 11.11 mmol)水溶液。在相同溫度下攪拌反應物質 30 分鐘。在 80°C 下將反應物質添加至 $\text{SnCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 於 4 N HCl 中之溶液中且在相同溫度下再繼續攪拌 5-6 小時。反應物質經冷卻、鹼化且用 DCM 萃取。乾燥有機層且濃縮以得到 0.700 g 產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 4.29 (br s, 2H), 7.18 (dd, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H); MS (m/z): 178.15 ($M+H^+$)。

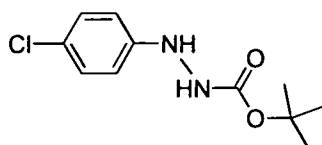
步驟-2：-製備 2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)肼甲酸第三丁酯

【0396】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 5-肼基-2-(三氟甲基)吡啶(0.700 g, 3.95 mmol)、BOC 酸酐(1.3 g, 5.9 mmol)、 Na_2CO_3

(0.838 g, 7.90 mmol)、乙腈(15 mL)及水(7 mL)以得到 0.400 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.31 (s, 9H), 7.10 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H); MS (*m/z*): 278.05 (*M*+*H*⁺)。

中間物-62

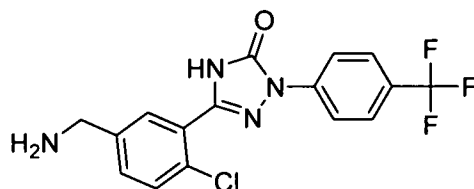
2-(4-氯苯基)肼甲酸第三丁酯



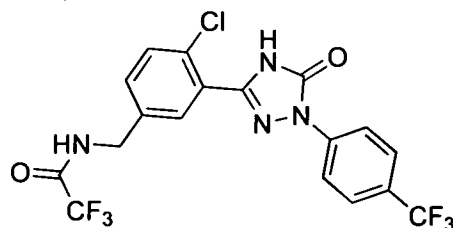
【0397】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用(4-氯苯基)肼鹽酸鹽(1.5 g, 10.5 mmol)、BOC 酸酐(2.7 g, 12.6 mmol)、Na₂CO₃ (2.23 g, 21.03 mmol)、乙腈(20 mL)及水(10 mL)以得到 0.900 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-63

3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



步驟-1：-製備 *N*-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0398】 向 2-(4-(三氟甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-53, 1.00 g, 3.63 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯(中間物-26 之步驟-3, 1.30 g, 4.03 mmol)且在室溫下攪拌反應物質 2 小時。在反應完成之後，在減壓下移除過量溶劑以獲得 0.700 g 粗產物。向所得粗產物於 DCM (5.0 mL)中之溶液中添加 TFA (5.0 mL)且

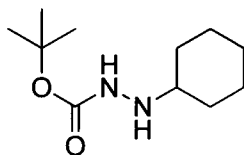
在室溫下攪拌反應物質 2-3 小時。在減壓下自反應物質移除過量溶劑且反應物質於冰中淬滅並過濾以獲得 0.700 g 所要標題產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.45 (d, 1H), 7.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.85 (d, *J* = 6.6Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 6.3Hz, 2H), 10.05 (s, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (*m/z*): 463.17 (M-H)⁻。

步驟-2：-製備 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮

【0399】 向 *N*-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.400 g, 0.861 mmol)於 THF (5.0 mL)中之溶液中添加 KOH 水溶液(0.096 g, 1.72 mmol)且在室溫下攪拌反應物質 3-4 小時。反應物質於水中淬滅且用乙酸乙酯萃取並濃縮以得到 0.200 g 所要產物。

中間物-64

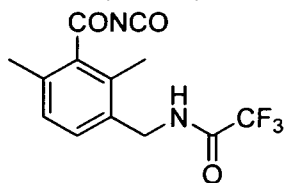
2-環己肼甲酸第三丁酯



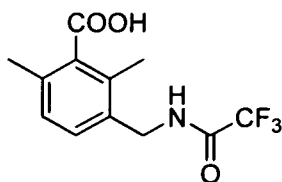
【0400】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用環己肼鹽酸鹽(1.00 g, 6.6 mmol)、BOC 酸酐(1.73 g, 7.9 mmol)、Na₂CO₃ (1.75 g, 16.6 mmol)、乙腈(20 mL)及水(10 mL)以得到 0.500 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.95-1.02 (m, 2H), 1.07-1.14 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.39-1.51 (m, 2H), 1.67-1.98 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H)。MS (*m/z*): 214.79 (M⁺)。

中間物-65

異氰酸 3-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2,6-二甲基苯甲醯酯

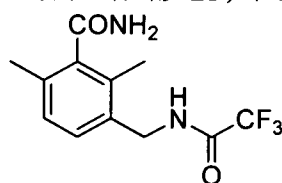


步驟-1：-製備 3-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2,6-二甲基苯甲酸



【0401】 向2,6-二甲基苯甲酸(6.8 g, 0.045 mmol)於濃 H_2SO_4 (100 mL) 中之溶液中添加 2,2,2-三氟-*N*-(羥甲基)乙醯胺(7.1 g, 0.049 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 24 小時。在反應完成之後，反應物質於冰水中淬滅且攪拌 15 分鐘。過濾且乾燥所得固體產物以得到 7.0 g 所要標題產物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 2.26 (s, 6H), 4.36 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 9.89-9.94 (m, 1H)。

步驟-2：-製備 3-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2,6-二甲基苯甲醯胺



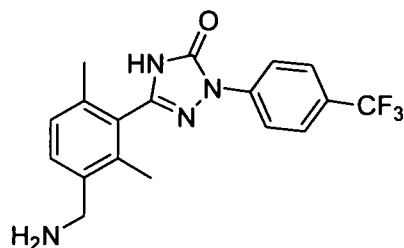
【0402】 根據中間物-26 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 3-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2,6-二甲基苯甲酸(1.0 g)、乙二醯氨(1.0 mL)、THF (50 mL)及氨氣以得到 0.800 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-3：-製備異氰酸 3-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2,6-二甲基苯甲醯酯

【0403】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 3-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2,6-二甲基苯甲醯胺(1.0 g, 3.6 mmol)、乙二醯氨及 EDC (10 mL)以得到 0.900 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-66

5-(3-(胺基甲基)-2,6-二甲基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮

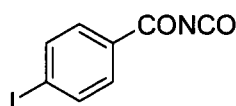


【0404】 向 *N*-(3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(實例-106, 0.800 g, 1.74

mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 KOH 水溶液且在室溫下攪拌反應物質 3-4 小時。在反應完成之後，反應物質用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.200 g 所要產物。MS (m/z): 362.86 (M+H)⁺。

中間物-67

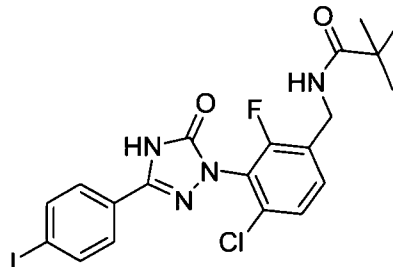
異氰酸 4-碘苯甲醯酯



【0405】 根據中間物-26 之步驟-2 及步驟-3 中所述之程序，藉由使用 4-碘苯甲酸(2.0 g)、乙二醯氯(1.0 ml)、氨氣、DCM (20 mL)、THF (20 mL) 以得到 1.5 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.17 (br s, 1H), 7.64 (d, 2H), 8.01 (s, 2H); MS (m/z): 461.14 (M+H)⁺。

中間物-68

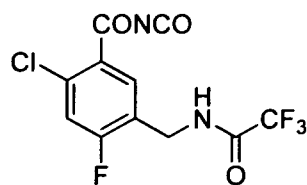
N-(4-氯-2-氟-3-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺



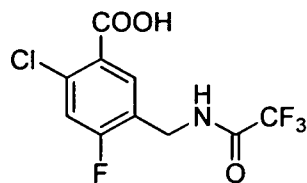
【0406】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用 2-(6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-57, 0.250 g)、異氰酸 4-碘苯甲醯酯(中間物-67, 0.250 g)、DCM(10 mL)及三氟乙酸(0.5 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.19 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.90 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 8.19 (t, 1H), 13.0 (br s, 1H); MS (m/z): 528.98 (M+H)⁺。

中間物-69

異氰酸 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲醯酯

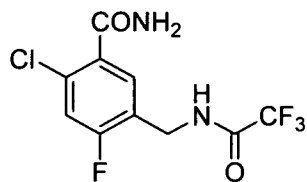


步驟-1：-製備 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲酸



【0407】 根據中間物-26 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用 2-氯-4-氟苯甲酸(5.0 g, 0.002 mmol)、2,2,2-三氟-*N*-(羥甲基)乙醯胺(4.0 g, 0.002 mmol)及濃 H_2SO_4 (50 mL)以得到 4.0 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 10.0 (br s, 1H), 13.5 (br s, 1H)。

步驟-2：-製備 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲醯胺



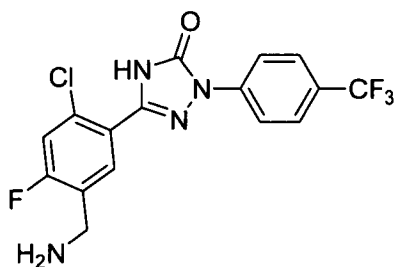
【0408】 根據中間物-26 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲酸(1.0 g)、乙二醯氯(1.0 mL)、THF (50 mL)及氨氣以得到 0.800 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 4.53 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 10.0 (br s, 1H); MS (m/z): 297.10 (M-H^-)。

步驟-3：-製備異氰酸 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲醯酯

【0409】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲醯胺(1.0 g, 3.6 mmol)、乙二醯氯(1.0 mL)及 EDC (10 mL)以得到 0.750 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-70

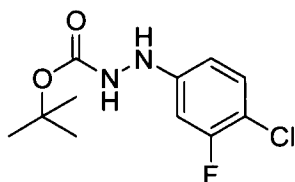
5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



【0410】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-2-氟-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(實例-113, 0.100 g, 0.207 mmol)、KOH (0.034 g, 0.622 mol)、水(5 mL)及 THF (5.0 mL)以得到 0.080 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-71

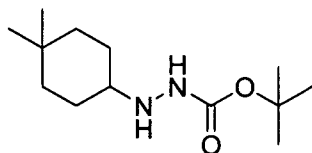
2-(4-氯-3-氟苯基)肼甲酸第三丁酯



【0411】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 4-氯 3-氟苯肼鹽酸鹽(1.00 g)、BOC 酸酐(1.5 g)、Na₂CO₃ (0.900 g, 8.5 mmol)、乙腈(20 mL)及水(10 mL)以得到 0.600 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-72

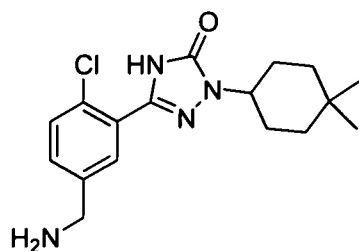
4,4-二甲基 2-環己肼甲酸第三丁酯



【0412】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 4,4-二甲基環己肼鹽酸鹽(1.00 g)、BOC 酸酐(1.5 g)、Na₂CO₃ (0.900 g, 8.5 mmol)、乙腈(20 mL)及水(10 mL)以得到 0.600 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-73

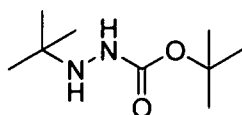
5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(4,4-二甲基環己基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-
酮



【0413】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-(4,5-二氫-1-(4,4-二甲基環己基)-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(實例-117，0.150 g，0.348 mmol)、KOH (0.039 g，0.696 mol)、水(2 mL)及 THF (5.0 mL)以得到 0.100 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-74

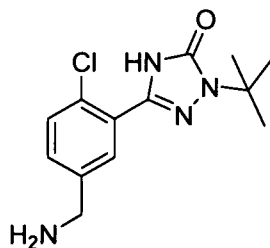
2-第三丁基肼甲酸第三丁酯



【0414】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用第三丁基肼(1.00 g)、BOC 酸酐(1.5 g)、Na₂CO₃ (0.900 g，8.5 mmol)、乙腈(20 mL)及水(10 mL)以得到 0.600 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-75

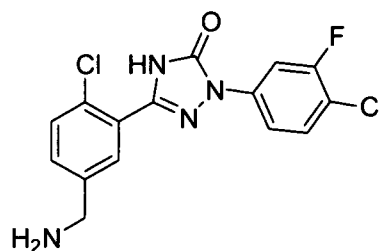
2-第三丁基-5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



【0415】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(3-(1-第三丁基-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-4-氯苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(實例-120，0.400 g，1.062 mmol)、KOH (0.119 g，2.12 mmol)、水(5 mL)及 THF (5.0 mL)以得到 0.300 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-76

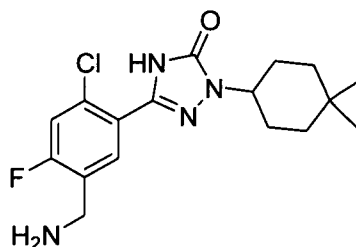
5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(4-氯-3-氟苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



【0416】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-(1-(4-氯-3-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (實例-116，0.400 g，0.890 mmol)、KOH (0.099 g，1.78 mmol)、水(2 mL)及 THF (4.0 mL)以得到 0.300 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-77

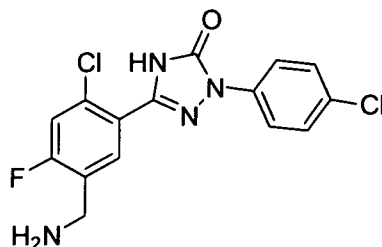
5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4,4-二甲基環己基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



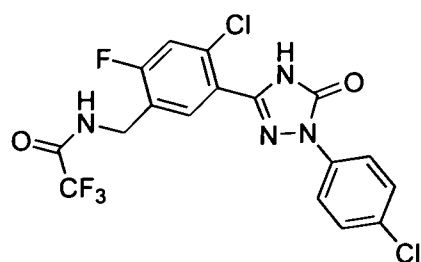
【0417】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-2-氟-5-(4,5-二氫-1-(4,4-二甲基環己基)-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(實例-124，1.0 g)、KOH (1.0 g)、水(5 mL)及 THF (40.0 mL)以得到 0.700 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-78

5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4-氯苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



步驟-1：製備 *N*-(4-氯-5-(1-(4-氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



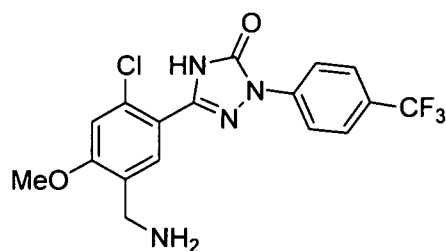
【0418】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲醯酯(中間物-69，0.400 g)、2-(4-氯苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-62，0.400 g)、DCM (20 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.250 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4-氯苯基)-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮

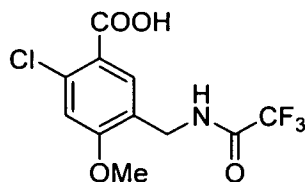
【0419】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-5-(1-(4-氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (0.160 g)、KOH (0.050 g)、水(2 mL)及 THF (10.0 mL)以得到 0.070 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-79

5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮

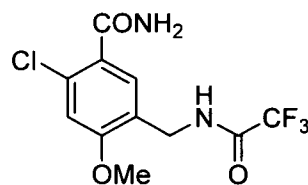


步驟-1：-製備 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-甲氧基苯甲酸



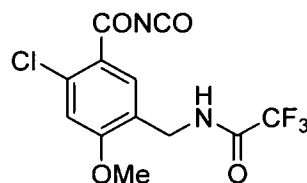
【0420】 根據中間物-26 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用 2-氯-4-甲氧基苯甲酸(0.060 g)、2,2,2-三氟-*N*-(羥甲基)乙醯胺(0.050 g)及 H₂SO₄ (2 mL)以得到 0.040 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-甲氧基苯甲醯胺



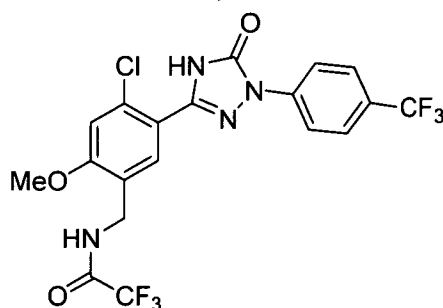
【0421】 根據中間物-26 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-甲氧基苯甲酸(1.0 g)、乙二醯氯(1.0 mL)、THF (50 mL)及氨氣以得到 0.800 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-3：-製備異氰酸 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-甲氧基苯甲醯酯



【0422】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-甲氧基苯甲醯胺(1.0 g, 3.6 mmol)、乙二醯氯(1.0 mL)及 EDC (10 mL)以得到 0.750 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-4：-製備 *N*-(4-氯-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0423】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-甲氧基苯甲醯酯(0.500 g)、2-(4-(三氟甲基)苯基)胼甲酸第三丁酯(中間物-53, 0.450 g)、DCM (20 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.180 g 所要產物來製備標題化合物。

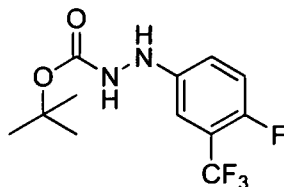
步驟-5：-製備 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮

【0424】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺

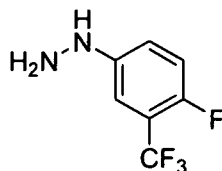
基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.200 g)、水(5 mL)、KOH (0.200 g)及 THF (10.0 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-80

2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]胼甲酸第三丁酯



步驟 1：-製備 1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)胼



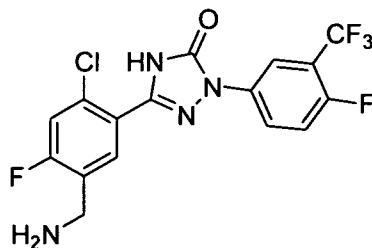
【0425】 根據中間物-61 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用 4-氟-3-(三氟甲基)苯胺(3.0 g，0.016 mmol)、 NaNO_2 (1.73 g，0.025 mmol)、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (9.39 g，0.041 mmol)及濃 HCl (100 mL)以得到 2.0 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]胼甲酸第三丁酯

【0426】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)胼(1.00 g)、BOC 酸酐(1.5 g)、 Na_2CO_3 (0.900 g，8.5 mmol)、乙腈(20 mL)及水(10 mL)以得到 0.600 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (s, 9H), 6.86-6.94 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.95 (s, 1H); MS (m/z): 436.55 (M^+H^+).

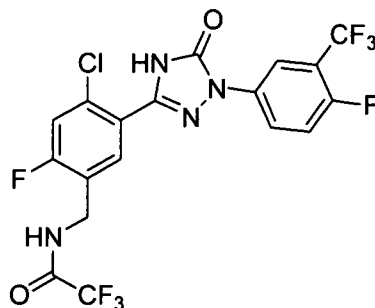
中間物-81

5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



步驟-1：-製備 *N*-(4-氯-2-氟-5-(1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側

氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



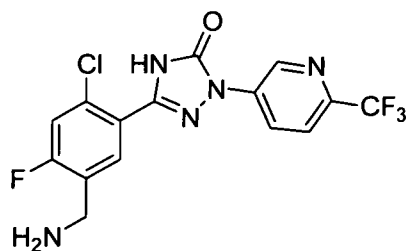
【0427】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲醯酯(中間物-69, 0.400 g)、2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]胼甲酸第三丁酯(中間物-80, 0.400 g)、DCM (20 mL)及 TFA (5.0 mL)以得到 0.200 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮

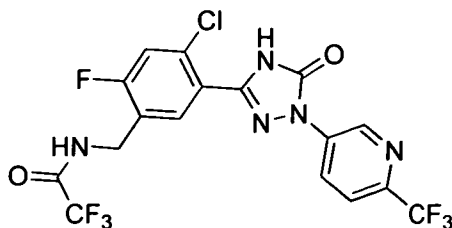
【0428】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-(1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.400 g)、KOH (0.100 g)及 THF (10.0 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-82

5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



步驟-1：-製備 *N*-(4-氯-2-氟-5-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0429】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 5-((2,2,2-三氟

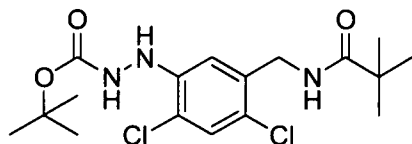
乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲醯酯(中間物-69, 0.350 g)、2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]肼甲酸第三丁酯(中間物-61, 0.350 g)、DCM (20 mL)及 TFA (5.0 mL)以得到 0.250 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮

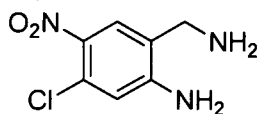
【0430】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-2-氟-5-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.500 g)、KOH (0.200 g)、水(5 mL)及 THF (10.0 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-83

2-(2,4-二氯-5-{[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]甲基}苯基)肼甲酸第三丁酯

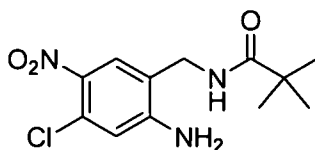


步驟-1：-製備 2-(胺基甲基)-5-氯-4-硝基苯胺



【0431】 在室溫下向 2-胺基-4-氯-5-硝基苯甲醯胺(3.0 g, 13.7 mmol)於無水 THF (50 mL)中之溶液中添加硼烷二甲基硫醚複合物(1.56 g, 20.6 mmol)且使反應物質回流 24 小時。使反應物質冷卻至室溫且添加稀 HCl 直至其變成酸性為止。此外，攪拌反應混合物 1 小時，接著用稀 NaOH 鹼化反應混合物並用乙酸乙酯萃取。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 2.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.58 (s, 2H), 6.72 (br s, 3H), 8.04 (br s, 1H); MS (*m/z*): 200.28 (M-H)。

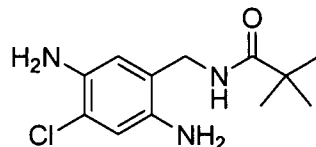
步驟-2：-製備 *N*-(2-胺基-4-氯-5-硝基苯基)特戊醯胺



【0432】 向 2-(胺基甲基)-5-氯-4-硝基苯胺(2.5 g, 12.25 mmol)於 THF (35 mL)中之溶液中添加 TEA (3.0 mL)及特戊醯氯(1.96 mL, 14.7 mmol)且在

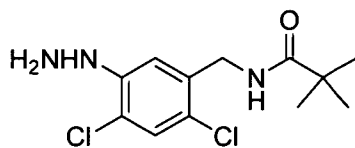
室溫下攪拌反應物質 5 小時。反應物質用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層用稀 HCl 及稀碳酸氫鈉溶液洗滌，分離，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 2.0 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.21 (m, 1H)。

步驟 3：-製備 *N*-(2,5-二氨基-4-氯苯甲基)特戊醯胺



【0433】 向 *N*-(2-氨基-4-氯-5-硝基苯甲基)特戊醯胺(2.0 g, 6.9 mmol) 於甲醇(20 mL)中之溶液中添加雷尼 Ni (2.0 g)及水合肼(5.0 mL)且在室溫下攪拌反應物質 3 小時。在反應完成之後，反應物質經矽藻土墊過濾且濃縮所得濾液以得到 1.5 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.11 (s, 9H), 3.97 (br d, 2H), 4.52 (br d, 2H), 5.44 (br s, 2H), 6.50 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 7.88 (m, 1H)。

步驟-4：-製備 *N*-(2,4-二氯-5-肼基苯甲基)-2,2-二甲基丙醯胺



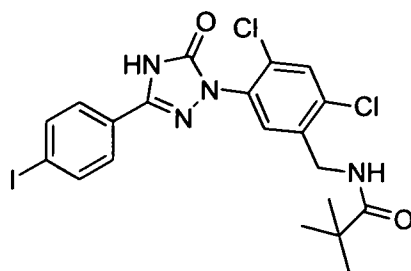
【0434】 根據中間物-61 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用 *N*-(2,5-二氨基-4-氯苯甲基)特戊醯胺(1.5 g, 5.8 mmol)、NaNO₂ (0.481 g, 6.9 mmol)、SnCl₂·2H₂O (3.20 g, 14.5 mmol)、濃 HCl (50 mL)以得到 1.0 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.11 (s, 9H), 4.44 (m, 2H), 6.53 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 10.23 (s, 1H)。

步驟-5：-製備 2-(2,4-二氯-5-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯

【0435】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 *N*-(2,4-二氯-5-肼基苯甲基)-2,2-二甲基丙醯胺(1.0 g, 3.6 mmol)、BOC 酸酐(0.958 g, 4.39 mmol)、Na₂CO₃ (0.776 g, 7.32 mmol)、乙腈(10 mL)及水(5 mL)以得到 0.500 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-84

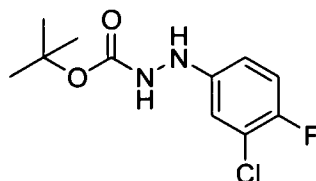
N-(2,4-二氯-5-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯基)特戊醯胺



【0436】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 4-碘苯甲醯酯(中間物-67，0.300 g，0.800 mmol)、2-(2,4-二氯-5-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-83，0.397 g，1.6 mmol)、DCM (20 mL)、三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.09 (s, 9H), 4.31 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.40-7.58 (m, 2H), 7.61-7.78 (m, 2H), 7.93-8.02 (br d, 2H), 8.17 (m, 1H)。

中間物-85

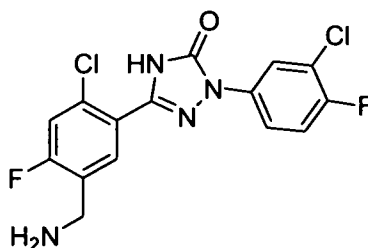
2-(3-氯-4-氟苯基)肼甲酸第三丁酯



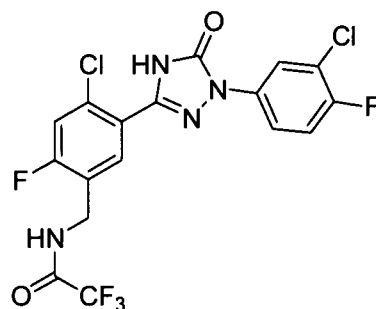
【0437】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 1-(3-氯-4-氟苯基)肼(3.0 g，0.015 mmol)、BOC 酸酐(3.6 g，0.16 mmol)、Na₂CO₃ (2.40 g，0.022 mmol)、乙腈(30 mL)及水(5 mL)以得到 1.3 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (s, 9H), 6.60 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)。

中間物-86

5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



步驟-1：-製備 *N*-(4-氯-5-(1-(3-氯-4-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



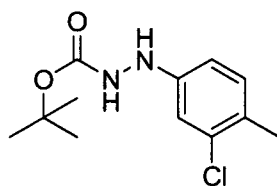
【0438】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲醯酯(中間物-69，0.300 g)、2-(3-氯-4-氟苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-85，0.300 g)、DCM (20 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.200 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮

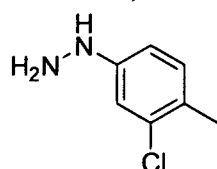
【0439】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-5-(1-(3-氯-4-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.300 g)、KOH (0.100 g)、水(2 mL)及 THF (10.0 mL)以得到 0.100 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-87

2-(3-氯-4-甲基苯基)肼甲酸第三丁酯



步驟-1：-製備 1-(3-氯-4-甲基苯基)肼



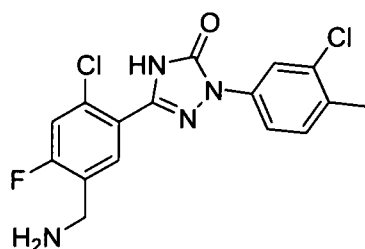
【0440】 根據中間物-61 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用 3-氯-4-甲基苯胺(6.0 g, 0.0420 mmol)、NaNO₂ (8.56 g, 0.050 mmol)、SnCl₂·2H₂O (23.7 g, 0.105 mmol)及濃 HCl (100 mL)以得到 4.5 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 2-(3-氯-4-甲基苯基)肼甲酸第三丁酯

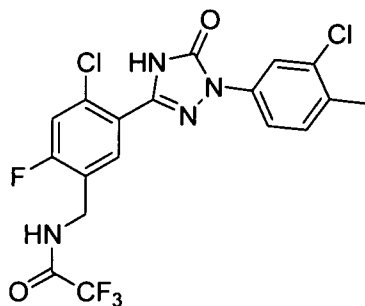
【0441】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 1-(3-氯-4-甲基苯基)肼(4.5 g, 0.028 mmol)、BOC 酸酐(6.8 g, 0.032 mmol)、 Na_2CO_3 (4.50 g, 0.041 mmol)、乙腈(30 mL)及水(5 mL)以得到 1.300 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 1.40 (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 6.53 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 10.82$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.80 (s, 1H)。

中間物-88

5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(3-氯-4-甲基苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



步驟-1：-製備 *N*-(4-氯-5-(1-(3-氯-4-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0442】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲醯酯(中間物-69, 0.300 g)、2-(3-氯-4-甲基苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-87, 0.300 g)、DCM (20 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.200 g 所要產物來製備標題化合物。

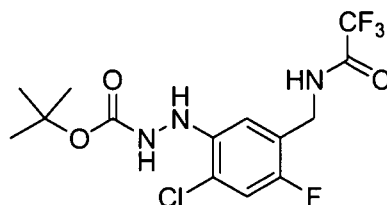
步驟-2：-製備 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮

【0443】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-5-(1-(3-氯-4-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.300 g)、KOH (0.100 g)、水 (2 ml)及 THF (10.0 mL)以得到 0.200

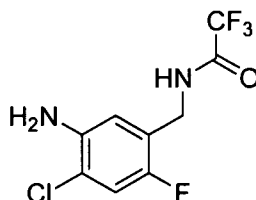
g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-89

2-(2-氯-4-氟-5-{[(三氟乙醯基)胺基]甲基}苯基)肼甲酸第三丁酯

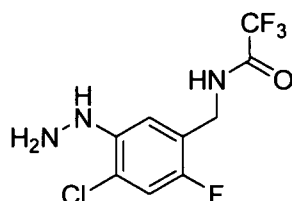


步驟-1：-製備 *N*-(5-胺基-4-氯-2-氟苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0444】 根據中間物-57 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲酸(3.0 g)、濃 H_2SO_4 及疊氮化鈉(0.793 g，0.012 mmol)以得到 2.1 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 *N*-(4-氯-2-氟-5-肼基苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



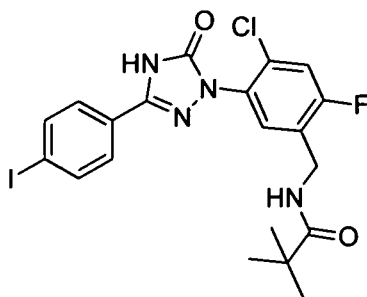
【0445】 根據中間物-61 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用 *N*-(5-胺基-4-氯-2-氟苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(2.0 g，0.007 mmol)、 NaNO_2 (0.612 g，0.008 mmol)、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4.10 g，0.018 mmol)及濃 HCl (100 mL)以得到 1.0 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-3：-製備 2-(2-氯-4-氟-5-{[(三氟乙醯基)胺基]甲基}苯基)肼甲酸第三丁酯

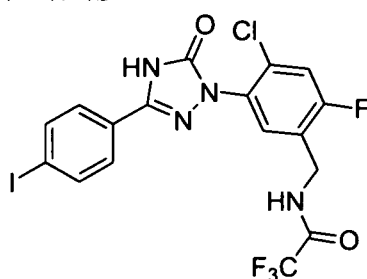
【0446】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-2-氟-5-肼基苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(1.00 g，3.5 mmol)、BOC 酸酐(1.14 g，5.26 mmol)、 Na_2CO_3 (0.743 g，7.01 mmol)、乙腈(20 mL)及水(10 mL)以得到 0.600 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-90

N-(4-氯-2-氟-5-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺

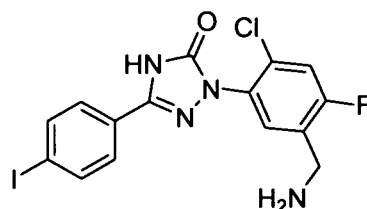


步驟-1：-製備 *N*-(4-氯-2-氟-5-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0447】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 4-碘苯甲醯酯(中間物-67，0.700 g，1.8 mmol)、2-(2-氯-4-氟-5-{[(三氟乙醯基)胺基]甲基}苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-89，0.992 g，3.63 mmol)、DCM (50 mL)、三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.600 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.47 (s, 2H), 7.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 7.86-7.90 (br d, 3H), 10.05 (br s, 1H)。

步驟-2：-製備 2-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-5-(4-碘苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



【0448】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-2-氟-5-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.550 g，1.01 mmol)、KOH (0.285 g，5.09 mmol)、水(5 mL)及 THF (15.0 mL)以得到 0.400 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.59 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),

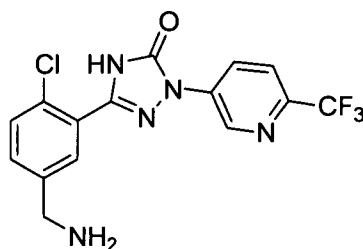
7.60-7.69 (m, 4H)。

步驟-3：-製備 *N*-(4-氯-2-氟-5-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺

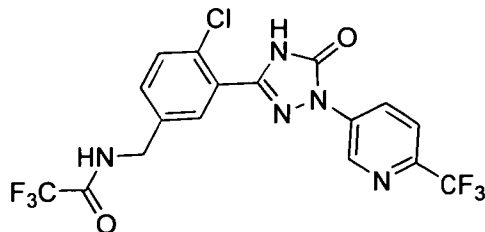
【0449】 根據中間物-83 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 2-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-5-(4-碘苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(0.400 g, 0.900 mmol)、特戊醯胺(0.2 mL, 1.35 mmol)、DIPEA (2 mL)及 THF (10 mL)以得到 0.300 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.10 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 5.4Hz, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 3H), 7.88-7.91 (br d, 1H), 8.14 (m, 1H); MS (*m/z*): 529.42 (*M*⁺*H*)⁺。

中間物-91

5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



步驟-1：-製備 *N*-(4-氯-3-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



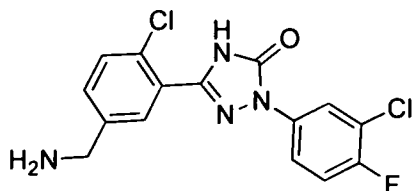
【0450】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯(中間物-26 之步驟-3, 0.500 g, 1.55 mmol)、2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]胍甲酸第三丁酯(中間物-61, 0.431 g, 1.55 mmol)、DCM (50 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.500 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮

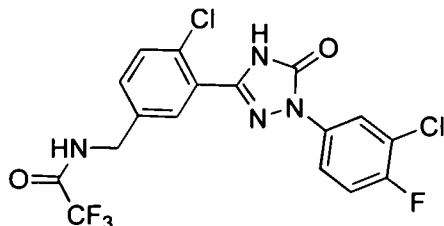
【0451】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.400 g)、KOH (0.400 g)、THF (5.0 mL)及水(5 mL)以得到 0.350 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-92

5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



步驟-1：-製備 *N*-(4-氯-3-(1-(3-氯-4-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



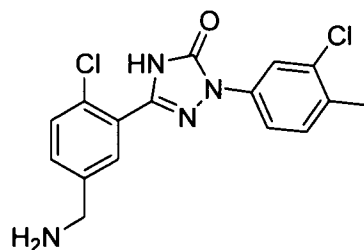
【0452】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯(中間物-26 之步驟-3，0.500 g，1.55 mmol)、2-(3-氯-4-氟苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-85，0.455 g，1.55 mmol)、DCM (20 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.200 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮

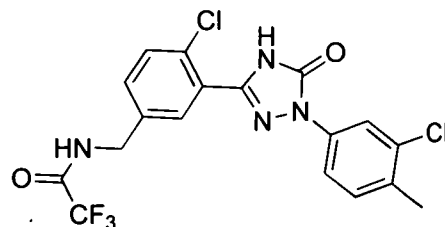
【0453】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-(1-(3-氯-4-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.300 g)、KOH (0.300 g)、水(5 mL)及 THF (10.0 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-93

5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(3-氯-4-甲基苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



步驟-1：-製備 *N*-(4-氯-3-(1-(3-氯-4-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



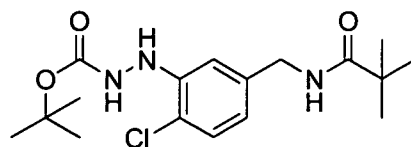
【0454】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯(中間物-26 之步驟-3，0.500 g，1.55 mmol)、2-(3-氯-4-甲基苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-87，0.450 g，1.55 mmol)、DCM (20 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.180 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(3-氯-4-甲基苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮

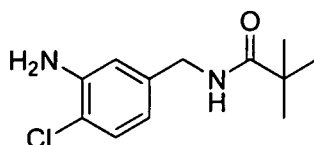
【0455】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-(1-(3-氯-4-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.400 g)、KOH (0.400 g)、水(5 mL)及 THF (10.0 mL)以得到 0.350 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-94

2-(2-氯-5-{[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]甲基}苯基)肼甲酸第三丁酯



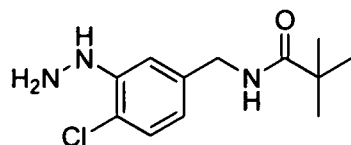
步驟-1：-製備 *N*-(3-胺基-4-氯苯甲基)特戊醯胺



【0456】 根據中間物-83 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 5-(胺基甲基)-2-氯苯胺(2.0 g)、特戊醯胺(0.2 mL)、TEA (2 mL)及 THF (10 mL)以得

到 2.0 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 *N*-(4-氯-3-肼基苯甲基)-2,2-二甲基丙醯胺



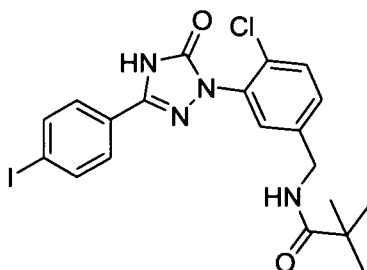
【0457】 根據中間物-61 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用 *N*-(3-胺基-4-氯苯甲基)特戊醯胺(1.80 g)、 NaNO_2 (0.62 g, 0.009 mmol)、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4.2 g, 0.018 mmol)及濃 HCl (30 mL)以得到 1.5 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-3：-製備 2-(2-氯-5-{[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]甲基}苯基)肼甲酸第三丁酯

【0458】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-肼基苯甲基)-2,2-二甲基丙醯胺(1.5 g, 0.005 mmol)、BOC 酸酐(1.4 g, 0.006 mmol)、 Na_2CO_3 (0.922 g, 0.008 mmol)、乙腈(30 mL)及水(5 mL)以得到 1.0 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-95

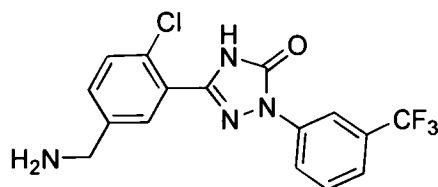
N-(4-氯-3-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺



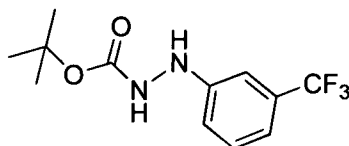
【0459】 向 2-(2-氯-5-{[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]甲基}苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-94, 0.450 g, 1.55 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加異氰酸 4-碘苯甲醯酯(中間物-67, 0.500 g, 1.55 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物 20 小時，隨後添加三氟乙酸(TFA, 3 mL)且在相同溫度下再攪拌 20 小時。反應物質於水中淬滅，用 DCM 萃取且濃縮以得到粗產物，其藉由管柱層析(用 $\text{MeOH}:\text{DCM}$ 溶離)純化以得到 0.180 g 所要產物。

中間物-96

5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-
酮

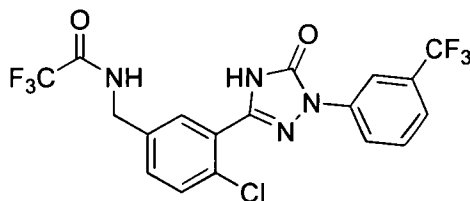


步驟 1：-製備 2-[3-(三氟甲基)苯基]胼甲酸第三丁酯



【0460】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用[3-(三氟甲基)苯基]胼鹽酸鹽(1.00 g, 0.0056 mol)、BOC 酸酐(1.4 g, 0.0067 mol)、 Na_2CO_3 (0.800 g, 0.008 mol)、乙腈(10 mL)及水(2 mL)以得到 0.500 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟 2：-製備 *N*-(4-氯-3-(1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



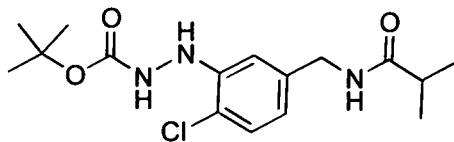
【0461】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯(中間物-26 之步驟-3, 0.500 g, 1.55 mmol)、2-[3-(三氟甲基)苯基]胼甲酸第三丁酯(0.428 g, 1.55 mmol)、DCM (20 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.400 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-3：-製備 5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮

【0462】 根據中間物-66 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-(1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.400 g)、KOH (0.200 g)、水(2 mL)及 THF (5.0 mL)以得到 0.200 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-97

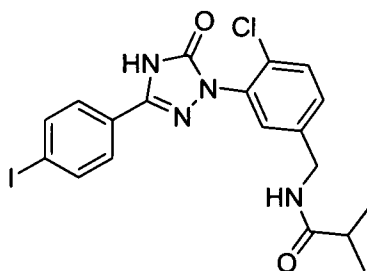
2-(2-氯-5-{[(2-甲基丙醯基)胺基]甲基}苯基)肼甲酸第三丁酯



【0463】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-肼基苯甲基)-2-甲基丙醯胺(2.5 g, 0.010 mol)、BOC 酸酐(2.5 g, 0.011 mol)、 Na_2CO_3 (1.6 g, 0.015 mol)、乙腈(20 mL)及水(5 mL)以得到 1.500 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.41 (s, 9H), 2.36-2.40 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 8.24 (m, 2H); MS (m/z): 340.8 (M-H) $^-$ 。

中間物-98

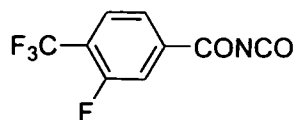
N-(4-氯-3-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)異丁醯胺



【0464】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 4-碘苯甲醯酯(中間物-67, 1.500 g)、2-(2-氯-5-{[(2-甲基丙醯基)胺基]甲基}苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-97, 1.0 g)、DCM (20 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.500 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 2.44 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.38 (m, 1H), 12.61 (m, 1H); MS (m/z): 495.7 (M-H) $^-$ 。

中間物-99

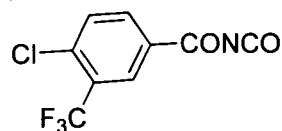
異氰酸 3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯酯



【0465】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(0.200 g)、乙二醯氨(0.025 mL)及 EDC (15 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-100

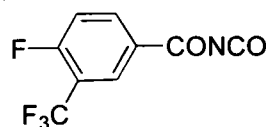
異氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯酯



【0466】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(0.200 g)、乙二醯氨(0.012 mL)及 EDC (15 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-101

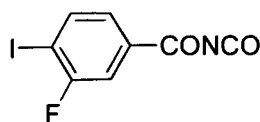
異氰酸 4-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯酯



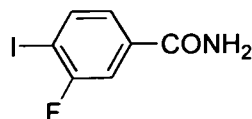
【0467】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 4-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(0.200 g)、乙二醯氨(0.012 mL)及 EDC (15 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-102

異氰酸 3-氟-4-碘苯甲醯酯



步驟-1：-製備 3-氟-4-碘苯甲醯胺



【0468】 在 0-10°C 下向 3-氟-4-碘苯甲腈(2.7 g, 0.010 mmol)於 DMSO (6.0 mL)中之溶液中添加 K₂CO₃ (0.450 g, 0.003 mmol)及 30% H₂O₂ (2.4 mL)且在室溫下攪拌反應物質 2 小時。在反應完成之後，反應物質於冰冷水中淬滅。濾出所得固體產物以得到 2.0 g 所要標題產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.48-7.51 (m, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.69-7.70 (m, 1H), 8.09 (brs,

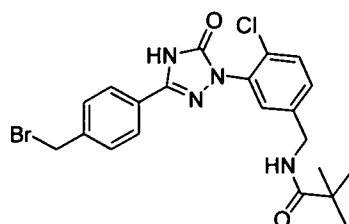
1H)。

步驟-2：-製備異氰酸 3-氟-4-碘苯甲醯酯

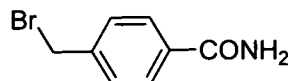
【0469】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 3-氟-4-碘苯甲醯胺(2.0 g)、乙二醯氯(0.120 mL)及 EDC (25 mL)以得到 1.0 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-103

N-(3-(3-(4-(溴甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)-4-氯苯基)特戊醯胺

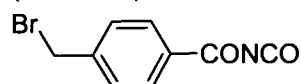


步驟-1：-製備 4-(溴甲基)苯甲醯胺



【0470】 在 100℃下攪拌 4-(溴甲基)苯甲腈(1.5 g)於濃 H₂SO₄ 中之溶液 3-4 小時。在反應完成之後，反應物質於冰中淬滅且過濾以得到 0.900 所要產物。1H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.71 (s, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.89 (br s, 1H); MS (*m/z*): 214.36 (*M*+H)⁺。

步驟-2：-製備異氰酸 4-(溴甲基)苯甲醯酯



【0471】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 4-(溴甲基)苯甲醯胺(0.200 g)、乙二醯氯(0.012 mL)及 EDC (15 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。

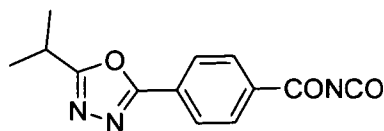
步驟-3：-製備 *N*-(3-(3-(4-(溴甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)-4-氯苯基)特戊醯胺

【0472】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 4-(溴甲基)苯甲醯酯(0.150 g)、2-(2-氯-5-{(2,2-二甲基丙醯基)胺基}甲基)苯基)胍甲酸第三丁酯(中間物-94, 0.150 g)、DCM (20 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.100

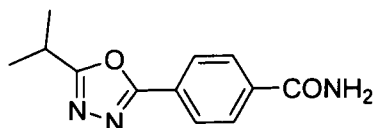
g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.28 (br d, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.34 (br d, 2H), 7.43 (br s, 1H), 7.60 (br d, 2H), 7.81 (br d, 2H), 8.17 (br s, 1H), 12.57 (s, 1H)。

中間物-104

異氰酸 4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲醯酯



步驟 1：-製備 4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲醯胺



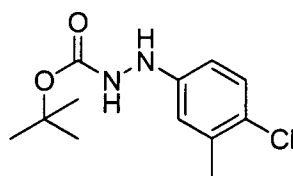
【0473】 根據中間物-59 之步驟 1 中所述之程序，藉由使用 4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲腈(0.500 g, 2.34 mmol)、50% H₂O₂ (5.0 mL)、K₂CO₃ (0.097 g, 0.070 mmol)以得到 0.250 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.3(s, 3H), 1.35 (s, 3H), 3.33(m, 1H), 7.56 (br s, 1H), 8.06 (s, 4H), 8.16 (br s, 1H); MS (m/z): 232.30 (M+H)⁺。

步驟 2：-製備異氰酸 4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲醯酯

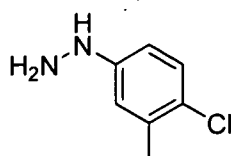
【0474】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲醯胺(0.200 g)、乙二醯氯(0.012 mL)及 EDC (15 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-105

2-(4-氯-3-甲基苯基)肼甲酸第三丁酯



步驟-1：-製備 1-(4-氯-3-甲基苯基)肼



【0475】 根據中間物-61 之步驟-1 中所述之程序，藉由使用 *N*-4-氯-3-甲基苯胺(2.0 g, 0.014 mmol)、NaNO₂ (01.16 g, 0.0169 mmol)、SnCl₂·2H₂O

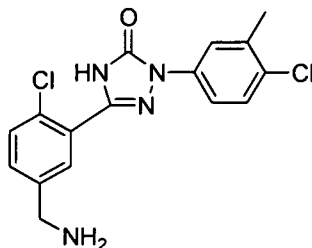
(7.93 g, 0.0352 mmol)及濃 HCl (30 mL)以得到 1.5 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 2-(4-氯-3-甲基苯基)胼甲酸第三丁酯

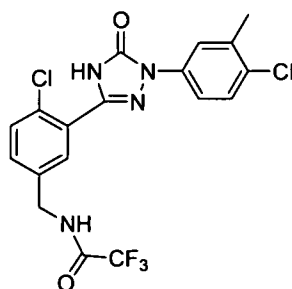
【0476】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 1-(4-氯-3-甲基苯基)胼(1.22 g, 0.011 mmol)、BOC 酸酐(2.0 g, 0.009 mmol)、 Na_2CO_3 (0.922 g, 0.008 mmol)、乙腈(30 mL)及水(5 mL)以得到 1.0 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 1.40 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 6.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.13(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)。

中間物-106

5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(4-氯-3-甲基苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



步驟-1：-製備 *N*-(4-氯-3-(1-(4-氯-3-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺

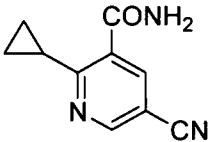


【0477】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯(中間物-26 之步驟-3, 1.0 g, 0.003 mmol)、2-(4-氯-3-甲基苯基)胼甲酸第三丁酯(中間物-105, 1.500 g)、DCM (20 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.600 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 2.38 (s, 3H), 4.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 10.08 (t, 1H), 12.61 (s, 1H); MS (m/z): 445.31 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

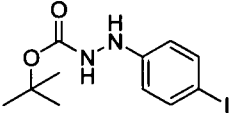
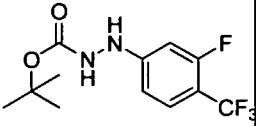
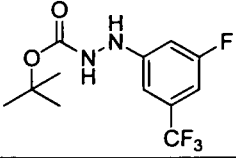
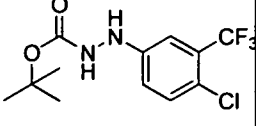
步驟-2：-製備 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮

【0478】 在室溫下攪拌 *N*-(4-氯-3-(1-(4-氯-3-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.550 g, 1.23 mmol)於 20% KOH 水溶液(20 mL)中之溶液 2-3 小時。在真空下移除過量溶劑且濾出剩餘反應物質以得到 0.400 g 所要產物。MS (*m/z*): 349.34 (*M*)⁺。

【0479】 根據對於中間物-26 之步驟-2 所述之程序，藉由使用 5-氰基-2-環丙基吡啶-3-甲酸、乙二醯氯、氨氣、DMF、THF 及 DCM 製備中間物-107。

編號及化學結構	化學名稱及表徵資料
中間物-107 	5-氰基-2-環丙基吡啶-3-甲醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 107 (m, 4H), 2.49 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.87 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 188.04 (<i>M</i> +H) ⁺ 。

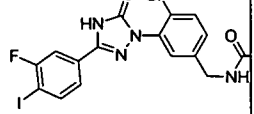
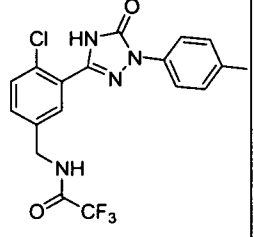
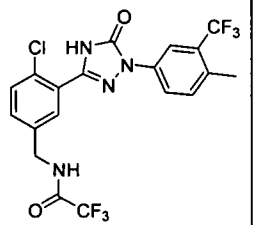
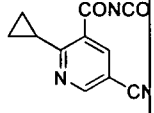
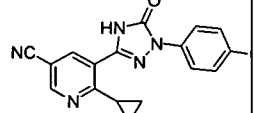
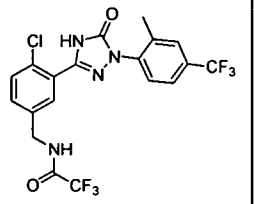
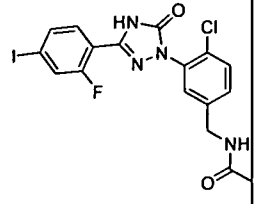
【0480】 藉由使用相應胺、NaNO₂、SnCl₂·H₂O、4 N HCl，按照對於中間物-61 之步驟-1 所述之程序，隨後使用含 BOC 酸酐、Na₂CO₃ 之乙腈及水，按照對於中間物-7 之步驟-3 所述之程序來製備中間物-108 至中間物-115。

編號	結構	化學名稱及表徵資料
中間物-108		2-(4-碘苯基)肼甲酸第三丁酯。MS (<i>m/z</i>): 335.15 (<i>M</i> +H) ⁺ 。
中間物-109		2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]肼甲酸第三丁酯。MS (<i>m/z</i>): 295.21 (<i>M</i> +H) ⁺ 。
中間物-110		2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]肼甲酸第三丁酯。MS (<i>m/z</i>): 295.24 (<i>M</i> +H) ⁺ 。
中間物-111		2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]肼甲酸第三丁酯。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.40 (s, 9H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H)。

中間物-112		2-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]肼甲酸第三丁酯。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.40 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H)。
中間物-113		2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]肼甲酸第三丁酯。 MS (m/z): 291.12 (M+H) ⁺ 。
中間物-114		2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]肼甲酸第三丁酯。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.42 (s, 9H), 6.83 (t, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H)。
中間物-115		2-(3-氟-4-碘苯基)肼甲酸第三丁酯。MS (m/z): 351.14 (M-H) ⁻ 。

【0481】 藉由使用下表中提及之相應起始物質、DCM 及 TFA，按照對於實例-83 所述之程序製備中間物-116 至中間物-128。

所用起始物質	中間物編號及結構	中間物化學名稱及表徵資料
中間物-65 +中間物-67	中間物-116 	<i>N</i> -(3-(4,5-二氫-1-(4-碘苯基)-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 2.19 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.41 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.53-7.82 (m, 4H), 9.97 (s, 1H), 12.23 (s, 1H); MS (m/z): 517.301 (M+H) ⁺ 。
中間物-26 之步驟 3 產物 + 中間物-110	中間物-117 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 4.46 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.66-7.69 (m, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 10.09 (m, 1H), 12.84 (m, 1H)。
中間物-26 之步驟-3 產物 + 中間物-111	中間物-118 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.09 (t, 1H), 12.80 (s, 1H); MS (m/z): 499.31 (M+H) ⁺ 。

所用起始物質	中間物編號及結構	中間物化學名稱及表徵資料
中間物-94 + 中間物-102	中間物-119 	<i>N</i> -(4-氯-3-(3-(3-氟-4-碘苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.12 (s, 9H), 4.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.59-7.67 (m, 2H), 8.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (t, 1H), 12.67 (s, 1H); MS (m/z): 529.05 (M+H) $^+$ 。
中間物-26 之步驟-3 產物 + 中間物-67	中間物-120 	<i>N</i> -(4-氯-3-(4,5-二氫-1-(4-碘苯基)-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 4.44 (br s, 2H), 7.46-7.73 (m, 4H), 7.80 (s, 2H), 10.11 (s, 1H); MS (m/z): 523.09 (M+H) $^+$ 。
中間物-26 之步驟-3 產物 + 中間物-112	中間物-121 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(3-(三氟甲基)-4-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 2.45 (s, 3H), 4.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 12.69 (br s, 1H); MS (m/z): 476.91 (M-H) $^-$ 。
中間物-53 + 	中間物-122 	6-環丙基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-甲腈。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.18 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 12.82 (br s, 1H); MS (m/z): 372.24 (M+H) $^+$ 。
中間物-26 之步驟-3 產物 + 中間物-113	中間物-123 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)-2-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 2.39 (s, 3H), 4.44 (br d, 2H), 7.33-7.90 (m, 6H), 10.07 (br s, 1H), 12.51 (s, 1H); MS (m/z): 479.10 (M+H) $^+$ 。
中間物-47 + 中間物-94	中間物-124 	<i>N</i> -(4-氯-3-(3-(2-氟-4-碘苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.11 (s, 9H), 4.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.18 (t, 1H), 12.43 (s, 1H); MS (m/z): 529.0110 (M+H) $^+$ 。

所用起始物質	中間物編號及結構	中間物化學名稱及表徵資料
中間物-26 之步驟-3 產物 + 中間物-109	中間物-125 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.92-8.07 (m, 3H), 10.10 (t, 1H), 12.84 (m, 1H)。
中間物-26 之步驟-3 產物 +	中間物-126 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(2-氟-4-碘苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 4.44 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.63 (br s, 2H), 7.74 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 10.08 (br s, 1H), 12.52 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 540.98 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ 。
中間物-26 之步驟-3 產物 + 中間物-114	中間物-127 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 4.44 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.79-7.98 (m, 2H), 10.10 (br s, 1H), 12.64 (m, 1H); MS (<i>m/z</i>): 483.12 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ 。
中間物-65 + 中間物-115	中間物-128 	<i>N</i> -(3-(1-(3-氟-4-碘苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺。MS (<i>m/z</i>): 535.01 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ 。

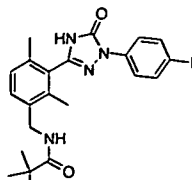
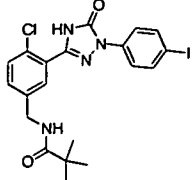
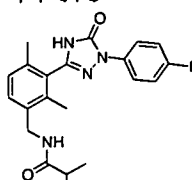
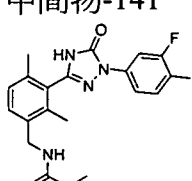
【0482】 藉由使用下表中提及之相應起始物質、KOH 及水，按照中間物-106 之步驟-2 中所述之程序製備中間物-129 至中間物-137。

所用起始物質	中間物編號及結構	中間物化學名稱及表徵資料。
中間物-116	中間物-129 	5-(3-(胺基甲基)-2,6-二甲基苯基)-2-(4-碘苯基)-2 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3(4 <i>H</i>)-酮。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 2.10 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.13 (br s, 2H), 3.66 (s, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H)。
中間物-117	中間物-130	5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3(4 <i>H</i>)-酮

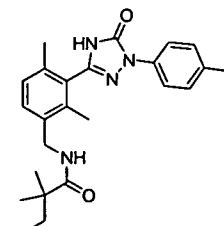
所用起始物質	中間物編號及結構	中間物化學名稱及表徵資料。
中間物-118	中間物-131 	5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮
中間物-120	中間物-132 	5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(4-碘苯基)-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 3.36 (br s, 2H), 3.80 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.6-7.72 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H)。
中間物-121	中間物-133 	5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(3-(三氟甲基)-4-甲基苯基)-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮。 MS (m/z): 381.01 (M-H) $^-$ 。
中間物-123	中間物-134 	5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(4-(三氟甲基)-2-甲基苯基)-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮。 MS (m/z): 383.15 (M+H) $^+$ 。
中間物-125	中間物-135 	5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮。 MS (m/z): 387.21 (M+H) $^+$ 。
中間物-127	中間物-136 	5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮。 MS (m/z): 387.06 (M+H) $^+$ 。
中間物-128	中間物-137 	5-(3-(胺基甲基)-2,6-二甲基苯基)-2-(3-氟-4-碘苯基)-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮。 MS (m/z): 439.24 (M+H) $^+$ 。

【0483】 藉由使用下表中提及之相應起始物質、TEA 及 THF，按照

實例-108 中所述之程序製備中間物-138 至中間物-141。

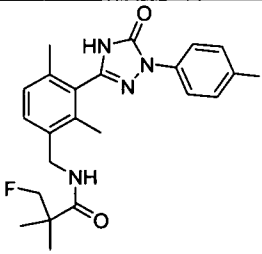
所用起始物質	中間物編號及結構	中間物化學名稱及表徵資料
中間物-129 + 特戊醯氯	中間物-138 	<i>N</i> -(3-(4,5-二氫-1-(4-碘苯基)-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)特戊醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.19 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.22 (d, 2H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.79 (m, 4H), 8.00 (m, 1H), 12.00 (s, 1H)。
中間物-132 + 特戊醯氯	中間物-139 	<i>N</i> -(4-氯-3-(4,5-二氫-1-(4-碘苯基)-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.29 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.80 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H), 8.19 (m, 1H), 12.59 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 511.16 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ 。
中間物-129 + 氯異丙烷	中間物-140 	<i>N</i> -(3-(4,5-二氫-1-(4-碘苯基)-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)異丁醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.23 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.23 (br s, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.17 (t, 1H)。
中間物-137 + 氯異丙烷	中間物-141 	<i>N</i> -(3-(1-(3-氟-4-碘苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)異丁醯胺。MS (<i>m/z</i>): 509.02 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ 。

【0484】 藉由使用中間物-129、THF、DMF、3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸、TBTU 及 TEA，按照實例-107 中所述之程序製備中間物-142。

所用起始物質	中間物編號及結構	中間物化學名稱及表徵資料
中間物-129	中間物-142 	<i>N</i> -(3-(4,5-二氫-1-(4-碘苯基)-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.08 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 3H), 7.92 (t, 1H), 12.25 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 521.18 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ 。

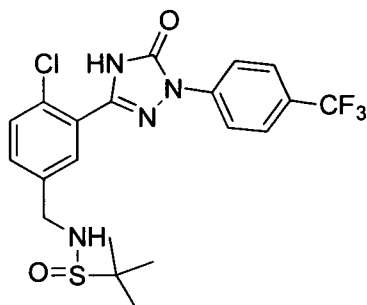
【0485】 藉由使用中間物-142、DAST 及 THF，按照實例-134 之步驟-2 中所述之程序製備中間物-143。

所用起始物質	中間物編號及結構	中間物化學名稱及表徵資料
中間物-142	中間物-143	<i>N</i> -(3-(4,5-二氫-1-(4-碘苯基)-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)-3-氟-2,2-二甲基丙醯胺。 ¹ H

		NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.08 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 4.25 (d, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.79 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 12.24 (s, 1H); MS (m/z): 521.03 (M+H)⁺。
--	---	--

中間物-144

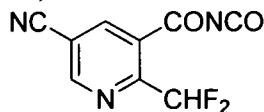
N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



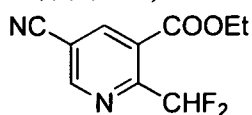
【0486】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-63，0.450 g，1.22 mmol)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(0.205 g，1.46 mmol)、TEA (2.0 mL)、DCM (10 mL)以得到 0.250 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.23 (s, 9H), 4.24 (m, 2H), 7.63-7.87 (m, 4H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H); MS (m/z): 472.095 (M+H)⁺。

中間物-145

異氰酸 5-氰基-2-(二氟甲基)菸鹼醯酯

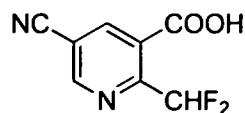


步驟-1：-製備 5-氰基-2-(二氟甲基)菸鹼酸乙酯



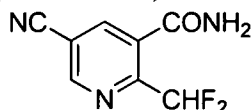
【0487】 根據實例-134 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 5-氰基-2-甲醯基菸鹼酸乙酯(6.0 g，0.029 mmol)、DAST (11.8 mL，0.088 mmol)、DCM (200 mL)以得到 3.5 g 所要產物來製備標題化合物。MS (m/z): 227.06 (M+H)⁺。

步驟-2：-製備 5-氰基-2-(二氟甲基)菸鹼酸



【0488】 在 0°C 下向 5-氰基-2-(二氟甲基)菸鹼酸乙酯(1.2 g, 5.3 mmol) 於 THF:水(20 mL:5 mL)中之溶液中添加 LiOH.H₂O (0.267 g, 6.3 mmol)且攪拌反應物質 40-60 分鐘。反應物質用稀 HCl 酸化且用乙酸乙酯萃取。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.700 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.37-7.72 (t, *J* = 53.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 14.25 (br s, 1H); MS (*m/z*): 199.34 (*M*+H)⁺。

步驟-3：-製備 5-氰基-2-(二氟甲基)菸鹼醯胺



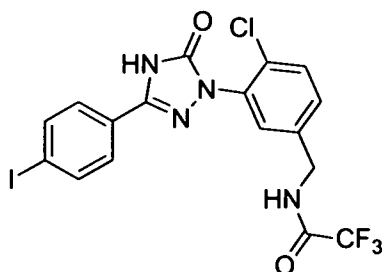
【0489】 在 0°C 下向 5-氰基-2-(二氟甲基)菸鹼酸(0.600 g, 3.0 mmol) 於無水 DMF (20 mL)中之溶液中添加 TBTU (10.0 g, 3.33 mmol)，隨後緩慢添加 DIPEA (0.7 mL, 3.93 mmol)。在 0°C 下攪拌反應物質 1 小時且添加氯化銨(3.33 g, 60.7 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 30-48 小時。在反應完成之後，用 DCM 淬滅反應物質，濾出固體以得到 0.500 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 8.16 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.22 (s, 1H)。

步驟-4：-製備異氰酸 5-氰基-2-(二氟甲基)菸鹼醯酯

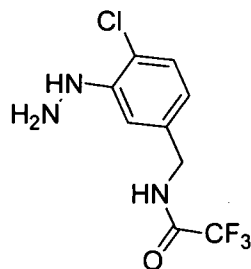
【0490】 根據中間物-8 之步驟-2 中所述之程序，藉由使用 5-氰基-2-(二氟甲基)菸鹼醯胺(1.0 g)、乙二醯氯(3.2 g, 25.3 mmol)及 DCM (20 mL) 以得到 1.0 g 所要產物來製備標題化合物。

中間物-146

N-(4-氯-3-(3-(4-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺

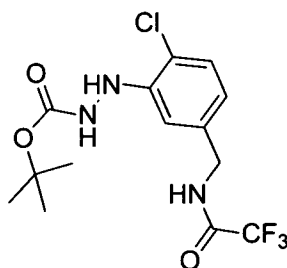


步驟-1：-製備 *N*-(4-氯-3-胍基苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0491】 在 0°C 下向 *N*-(3-胺基-4-氯苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.500 g, 0.017 mmol)於 6 N HCl (50.0 mL)中之冷溶液中添加 NaNO₂ (1.29 g, 0.018 mmol)水溶液且在 0-5°C下攪拌反應物質 30 分鐘。在 0-5°C下將反應物質添加至 SnCl₂·H₂O (22.18 g, 0.98 mmol)於 6 N HCl 中之溶液中且在相同溫度下再繼續攪拌 5-6 小時。冷卻反應物質、鹼化且用 DCM 萃取。分離有機層、乾燥且濃縮以得到 0.700 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.22 (br s, 2H), 4.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.42-6.67 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 9.98 (br s, 1H)。

步驟-2：-製備 2-(2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)胍甲酸第三丁酯



【0492】 根據中間物-7 之步驟-3 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-胍基苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.350 g, 1.3 mmol)、BOC 酸酐(0.316 g, 1.4 mmol)、Na₂CO₃ (1.19 g, 1.9 mmol)、乙腈(20 mL)及水(10 mL)以得到 0.500 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.41 (s, 9H), 4.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.61-6.65 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

步驟-3：-製備 *N*-(4-氯-3-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)異丁醯胺

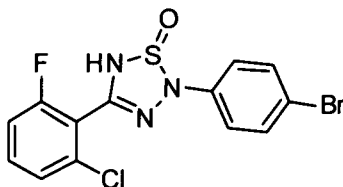
【0493】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 4-碘苯甲醯酯(中間物-67, 1.500 g)、2-(2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯基)胍甲酸第

三丁酯(1.0 g)、DCM (20 mL)及三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.500 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 10.09 (br s, 1H), 12.63 (s, 1H)。

實例

實例-1

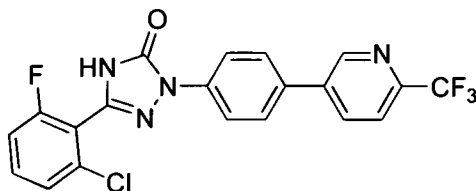
2-(4-溴苯基)-4-(2-氯-6-氟苯基)-2,5-二氫-1,2,3,5-噻三唑-1-氧化物



【0494】 根據中間物-1 之步驟-4 中所述之程序,使用 *N'*-(4-溴苯基)-2-氯-6-氟苯甲脞醯胺(中間物-1 之步驟-3, 0.100 g, 0.292 mmol)、CHCl₃ (10 mL)、吡啶(2.0 mL)及亞硫醯氨(1.0 mL)製備標題化合物。所得產物經矽膠管柱層析(用 0.5% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.050 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.45 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 7.51-7.68 (m, 4H), 12.05 (br s, 1H); MS (*m/z*): 388.02 (M)⁺。

實例-2

5-(2-氯-6-氟苯基)-2-{4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

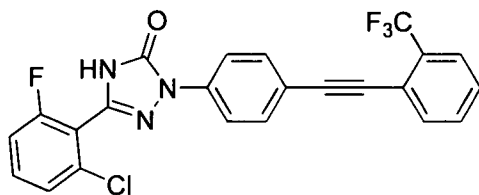


【0495】 向 2-(4-溴苯基)-5-(2-氯-6-氟苯基)-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-1, 0.100 g, 0.271 mmol)於 DMSO (3.0 mL)中之溶液中添加 [6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(0.078 g, 0.40 mmol)、K₂CO₃ (0.112 g, 0.81 mmol)及肆三苯磷鉀(0) (0.062 g, 0.054 mmol)。在 110°C 下攪拌反應物質 24-48 小時。反應物質於水中淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。所得產物經矽膠管柱層析(用 4-5% EA:DCM 溶離)純化以得到 0.030 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.38-7.48 (m, 1H),

7.61-7.63 (m, 1H), 7.88-7.99 (m, 4H), 8.01-8.17 (m, 2H), 8.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 12.60 (br s, 1H) 。 MS (m/z): 435.25 ($M+H$)⁺ 。

實例-3

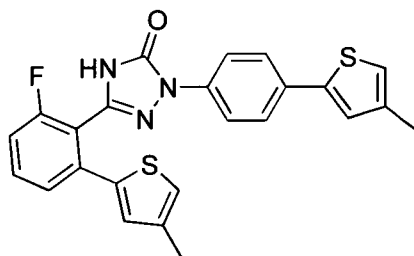
5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-{[2-(三氟甲基)苯基]乙炔基}苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮



【0496】 向 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙炔基苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-2, 0.100 g, 0.319 mmol)於 DMSO 中之溶液中添加 1-碘-2-(三氟甲基)苯(0.13 g, 0.479 mmol)、TBAF (0.301 g, 0.958 mmol)及氯化雙(三苯膦)鈀(II) (0.050 g, 0.071 mmol)。在 110°C 下攪拌反應物質 5-6 小時。反應物質於水中淬滅且用 DCM 萃取並濃縮。所得產物經矽膠管柱層析(用 2.0% EA:DCM 溶離)純化以得到 0.040 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.50 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.57-7.73 (m, 6H), 7.82 (br s, 2H), 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 12.72 (br s, 1H) 。 MS (m/z): 458.26 ($M+H$)⁺ 。

實例-4

5-[2-氟-6-(4-甲基噻吩-2-基)苯基]-2-[4-(4-甲基噻吩-2-基)苯基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮

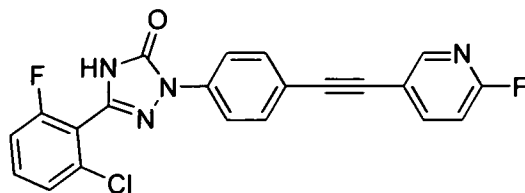


【0497】 根據實例-2 中所述之程序，使用 2-(4-溴苯基)-5-(2-氯-6-氟苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-1, 0.100 g, 0.271 mmol)、(4-甲基噻吩-2-基)硼酸(0.059 g, 0.407 mmol)、K₂CO₃ (0.112 g, 0.81 mmol)、肆三苯膦鈀(0) (0.062 g, 0.054 mmol)及 DMSO (3.0 mL)以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.29 (s, 6H), 6.86 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H),

7.48-7.55 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 9.27 (br s, 1H) 。 MS (m/z): 384.88 ($M-H$)⁻ 。

實例-5

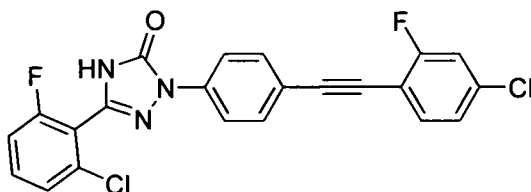
5-(2-氯-6-氟苯基)-2-{4-[(6-氟吡啶-3-基)乙炔基]苯基}-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮



【0498】 根據實例-3 中所述之程序，使用 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙炔基苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-2，0.100 g，0.319 mmol)、2-氟-5-碘吡啶(0.106 g，0.479 mmol)、TBAF (0.201 g，0.638 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈰(II) (0.020 g，0.028 mmol)及 DMSO (3.0 mL)製備標題化合物。所得產物經矽膠管柱層析(用 2.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.030 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br s, 1H) 。 MS (m/z): 407.33 ($M-H$)⁻ 。

實例-6

5-(2-氯-6-氟苯基)-2-{4-[(4-氯-2-氟苯基)乙炔基]苯基}-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮

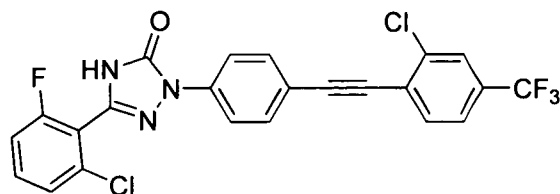


【0499】 根據實例-3 中所述之程序，使用 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙炔基苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-2，0.100 g，0.319 mmol)、4-氯-2-氟-1-碘苯(0.123 g，0.479 mmol)、TBAF (0.201 g，0.638 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈰(II) (0.020 g，0.028 mmol)及 DMSO (3.0 ml)製備標題化合物。所得粗產物經矽膠管柱層析(用 1.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.045 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),

7.50 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.57-7.70 (m, 6H), 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 12.74 (br s, 1H) 。 MS (m/z): 442.38 (M^+) 。

實例-7

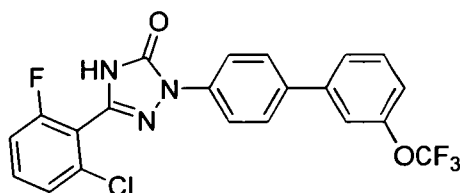
5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-{[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙炔基}苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮



【0500】 根據實例-3 中所述之程序，使用 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙炔基苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-2，0.100 g，0.319 mmol)、2-氯-1-碘-4-(三氟甲基)苯(0.147 g，0.479 mmol)、TBAF (0.201 g，0.638 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (0.020 g，0.028 mmol)及 DMSO (3.0 mL)製備標題化合物。所得產物經矽膠管柱層析(用 1.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.040 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.67-7.87 (m, 3H), 7.84 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 12.75 (br s, 1H) 。 MS (m/z): 492.22 (M^+) 。

實例-8

5-(2-氯-6-氟苯基)-2-[3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮

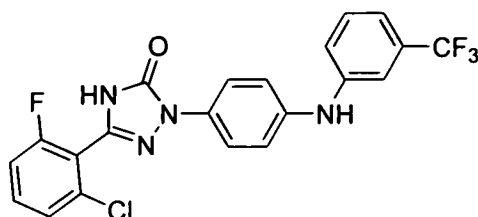


【0501】 根據實例-2 中所述之程序，使用 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-2 之步驟-4，0.100 g，0.242 mmol)、[3-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(0.075 g，0.363 mmol)、 K_2CO_3 (0.100 g，0.726 mmol)、肆三苯膦鈹(0) (0.055 g，0.048 mmol)及 DMSO (3.0 mL)以得到 0.025 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 10.01

(br s, 1H)。

實例-9

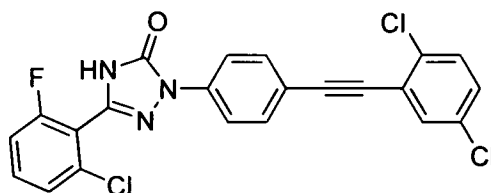
5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺基}苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮



【0502】 向 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-2 之步驟-4, 0.100 g, 0.242 mmol)於甲苯(5.0 mL)中之溶液中添加 3-(三氟甲基)苯胺(0.076 g, 0.292 mmol)、NaOtBu (0.035 g, 0.360 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈾(0) (0.022 g, 0.024 mmol)及 9,9-二甲基-4,5-雙(二苯磷基)二苯并呋喃(0.021 g, 0.036 mmol)。使反應混合物回流 12 小時。反應物質於水中淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。所得產物經矽膠管柱層析(用 10% EA:DCM 溶離)純化以得到 0.030 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41-7.59 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 12.51 (s, 1H)。MS (*m/z*): 449.31 (M+H)⁺。

實例-10

5-(2-氯-6-氟苯基)-2-{4-[(2,5-二氯苯基)乙炔基]苯基}-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮

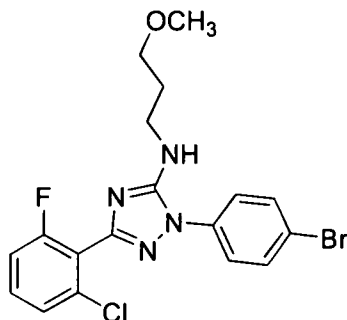


【0503】 根據實例-3 中所述之程序，使用 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙炔基苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-2, 0.100 g, 0.319 mmol)、1,4-二氯-2-碘苯(0.130 g, 0.470 mmol)、TBAF (0.201 g, 0.638 mmol)、氯化雙(三苯磷)鈾(II) (0.020 g, 0.028 mmol)及 DMSO (3.0 mL)製備標題化合物。

所得產物經矽膠管柱層析(用 1.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.040 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.50-7.72 (m, 7H), 7.82 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 12.75 (br s, 1H)。 MS (m/z): 458.31 (M^+)。

實例-11

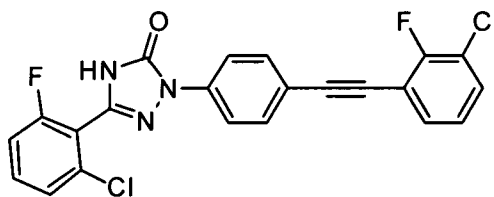
1-(4-溴苯基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-*N*-(3-甲氧基丙基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-胺



【0504】 向 1-(4-溴苯基)-5-氯-3-(2-氯-6-氟苯基)-1*H*-1,2,4-三唑(中間物-3, 0.100 g, 0.257 mmol)於 DMF (3.0 mL)中之溶液中添加 3-甲氧基丙-1-胺(0.035 g, 0.386 mmol)及 DIPEA (1.0 mL)。在 80°C 下攪拌反應物質 5-6 小時。反應物質於水中淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.040 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.92 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.56-3.64 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 1H), 7.22-7.49 (m, 2H), 7.54 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。 MS (m/z): 441.19 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例-12

1-(4-((3-氯-2-氟苯基)乙炔基)苯基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮

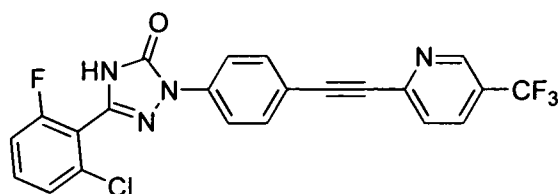


【0505】 根據實例-3 中所述之程序，使用 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙炔基苯基)-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-2, 0.100 g, 0.319 mmol)、1-氯-2-氟-3-碘苯(0.123 g, 0.470 mmol)、TBAF (0.201 g, 0.638 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (0.020 g, 0.028 mmol)及 DMSO (3.0 mL)製備標題化合物。所得產物經矽膠管柱層析(用 1.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.040 g

所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57-7.72 (m, 6H), 8.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 12.74 (br s, 1H)。MS (*m/z*): 442.35 (*M*⁺)。

實例-13

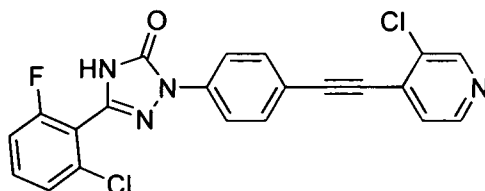
5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基}苯基)-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



【0506】 根據實例-3 中所述之程序，使用 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙炔基苯基)-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-2，0.100 g，0.319 mmol)、2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(0.108 g，0.479 mmol)、TBAF (0.201 g，0.638 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈣(II) (0.020 g，0.028 mmol)及 DMSO (3.0 mL)製備標題化合物。所得產物經矽膠管柱層析(用 1.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.030 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.51 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 12.75 (br s, 1H)。MS (*m/z*): 459.37 (*M*⁺)。

實例-14

5-(2-氯-6-氟苯基)-2-{4-[(3-氯吡啶-4-基)乙炔基]苯基}-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

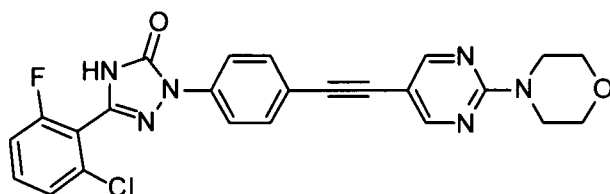


【0507】 根據實例-3 中所述之程序，使用 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙炔基苯基)-2,4-二氫-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-2，0.100 g，0.319 mmol)、3-氯-4-碘吡啶(中間物-4，0.114 g，0.429 mmol)、TBAF (0.201 g，0.638 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈣(II) (0.020 g，0.028 mmol)及 DMSO (3.0 mL)製備標題化合物。所得產物經矽膠管柱層析(用 1.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得

到 0.035 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.49 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 7.60-7.77 (m, 3H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.76 (br s, 1H)。MS (m/z): 425.43 (M^+)。

實例-15

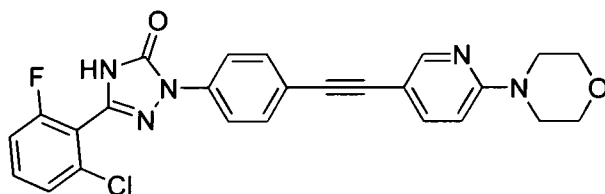
3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-((2-(N-嗎啉基)嘧啶-5-基)乙炔基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮



【0508】 根據實例-3 中所述之程序，使用 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙炔基苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-2，0.100 g，0.319 mmol)、4-(5-碘嘧啶-2-基)嗎啉(中間物-5，0.139 g，0.470 mmol)、TBAF (0.201 g，0.638 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (0.020 g，0.028 mmol)及 DMSO (3.0 mL) 製備標題化合物。所得產物經矽膠管柱層析(用 2.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.035 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 3.67 (br s, 4H), 3.76 (br s, 4H), 7.47-7.71 (m, 5H), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.58 (s, 2H), 12.69 (s, 1H)。

實例-16

5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-[[6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基]乙炔基]苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮

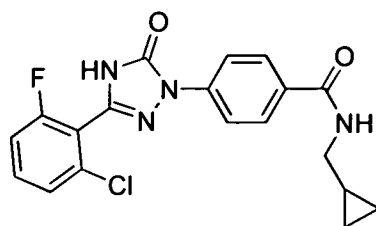


【0509】 根據實例-3 中所述之程序，使用 5-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙炔基苯基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中間物-2，0.100 g，0.319 mmol)、4-(5-碘吡啶-2-基)嗎啉(中間物-6，0.139 g，0.470 mmol)、TBAF (0.201 g，0.638 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (0.020 g，0.028 mmol)及 DMSO (3.0 mL) 製備標題化合物。所得產物經矽膠管柱層析(用 2.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.020 g 所要產物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 3.58-3.61 (m, 4H),

3.82-3.85 (br s, 4H), 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.36-7.47 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.14 (br s, 1H); MS (m/z): 473.64 ($M-H$)⁻。

實例-17

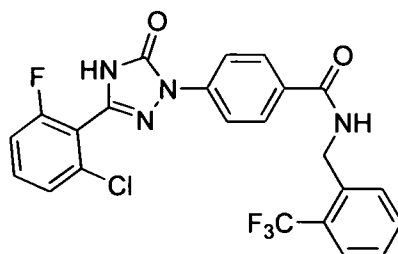
4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺



【0510】 向 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸(中間物-9, 0.100 g, 0.290 mmol)於 THF 中之溶液中添加二異丙基乙胺(1.0 mL)及 TBTU (0.193 g, 0.590 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 1 小時。將 1-環丙基甲胺(0.048 g, 0.440 mmol)添加至反應物質中且在室溫下再攪拌 15 小時。反應物質於水中淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層用 NaHCO₃ 溶液及水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.025 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.23 (br s, 1H), 0.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 0.83-0.85 (m, 1H), 1.06-1.024 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 3.14 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 4H), 8.59 (m, 1H), 12.70 (br s, 1H); MS (m/z): 387.35 ($M+H$)⁺。

實例-18

4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-*N*-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺

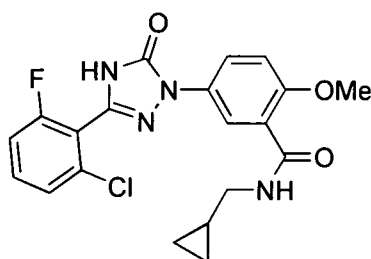


【0511】 在 80-90°C 下於密封管中加熱 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸甲酯(中間物-9 之步驟-2, 0.100 g, 0.280

mmol)、1-[2-(三氟甲基)苯基]甲胺(0.075 g, 0.430 mmol)、1,2,4-三唑(0.004 g, 0.05 mmol)及 DBU (0.009 g, 0.005 mmol)之混合物 15 小時。反應物質於水中淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層用稀 HCl 及水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.030 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.66-4.68 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.45-7.75 (m, 7H), 8.05 (s, 4H), 9.16 (br s, 1H), 12.73 (br s, 1H); MS (*m/z*): 489.42 (M-H)⁺。

實例-19

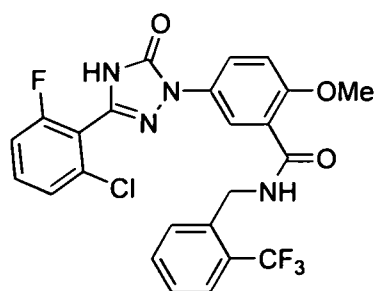
5-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-*N*-(環丙基甲基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0512】 根據實例-17 中所述之程序，藉由使用 5-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲氧基苯甲酸(中間物-11, 0.100 g, 0.270 mmol)、THF (5 mL)、二異丙基乙胺(1.0 mL)、TBTU (0.177 g, 0.540 mmol)及 1-環丙基甲胺(0.045 g, 0.410 mmol)以得到 0.035 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.23-0.24 (m, 2H), 0.41-0.44 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 12.57 (s, 1H); MS (*m/z*): 415.23 (M-H)⁺。

實例-20

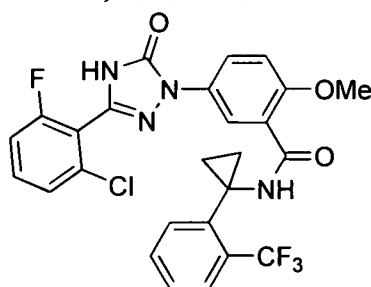
5-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲氧基-*N*-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺



【0513】 根據實例-17 中所述之程序，藉由使用 5-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲氧基苯甲酸(中間物-11，0.100 g，0.270 mmol)、THF (5 mL)、二異丙基乙胺(1.0 mL)、TBTU (0.177 g，0.540 mmol)及 1-[2-(三氟甲基)苯基]甲胺(0.072 g，0.410 mmol)以得到 0.035 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.95 (s, 3H), 4.62-4.71 (br s, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.65-7.75 (m, 3H), 8.02 (dd, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 12.58 (s, 1H); MS (*m/z*): 519.30 (M-H)⁺。

實例-21

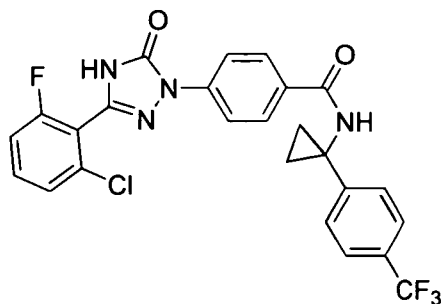
5-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲氧基-*N*-{1-[2-(三氟甲基)苯基]環丙基}苯甲醯胺



【0514】 根據實例-17 中所述之程序，藉由使用 5-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲氧基苯甲酸(中間物-11，0.100 g，0.270 mmol)、THF (5 mL)、二異丙基乙胺(1.0 mL)、TBTU (0.177 g，0.540 mmol)及 1-[2-(三氟甲基)苯基]環丙胺(中間物-12，0.066 g，0.329 mmol)以得到 0.025 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.26-1.28 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 7.24 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.11-7.48 (m, 6H), 7.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 12.56 (br s, 1H); MS (*m/z*): 545.31 (M-H)⁺。

實例-22

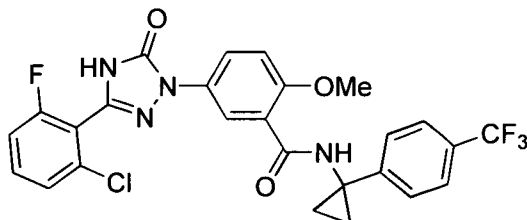
4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-*N*-{1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基}苯甲醯胺



【0515】 根據實例-17 中所述之程序，藉由使用 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸(中間物-9，0.100 g，0.290 mmol)、THF (5 mL)、二異丙基乙胺(2.0 mL)、TBTU (0.193 g，0.590 mmol) 及 1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙胺(中間物-13，0.073 g，0.350 mmol)以得到 0.030 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.35 (s, 4H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46-7.70 (m, 5H), 8.01 (s, 4H), 9.30 (s, 1H), 12-13 (br s, 1H); MS (*m/z*): 515.23 (*M*-H)⁻。

實例-23

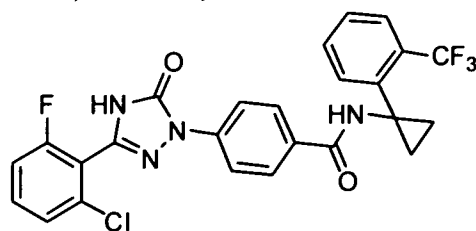
5-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲氧基-*N*-{1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基}苯甲醯胺



【0516】 根據實例-17 中所述之程序，藉由使用 5-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲氧基苯甲酸(中間物-11，0.100 g，0.270 mmol)、THF (10 mL)、二異丙基乙胺(10.0 mL)、TBTU (0.177 g，0.540 mmol)及 1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙胺(中間物-13，0.066 g，0.320 mmol)以得到 0.025 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.23 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.30-7.48 (m, 4H), 7.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H); MS (*m/z*): 547.15 (*M*⁺)。

實例-24

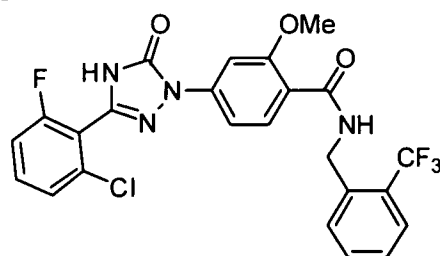
4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(1-(2-(三氟甲基)苯基)環丙基)苯甲醯胺



【0517】 根據實例-17 中所述之程序，藉由使用 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸(中間物-9，0.100 g，0.290 mmol)、THF (10 mL)、二異丙基乙胺(10.0 mL)、TBTU (0.177 g，0.540 mmol) 及 1-[2-(三氟甲基)苯基]環丙胺(中間物-12，0.035 g，0.350 mmol)以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.23 (s, 2H), 1.31 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.65-7.68 (m, 4H), 7.82 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.88-8.02 (m, 3H), 8.77 (s, 1H), 12.60 (br s, 1H); MS (*m/z*): 517.03 (*M*⁺)。

實例-25

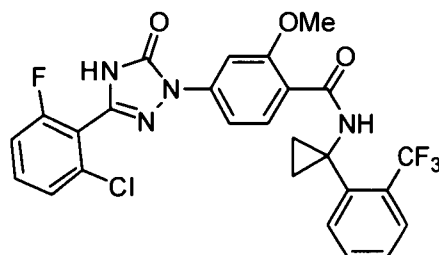
4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲氧基-*N*-[2-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺



【0518】 根據實例-17 中所述之程序，藉由使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸(中間物-15，0.100 g，0.270 mmol)、THF (5 mL)、二異丙基乙胺(1.0 mL)、TBTU (0.177 g，0.540 mmol)及 1-[2-(三氟甲基)苯基]甲胺(0.072 g，0.410 mmol)以得到 0.025 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.96 (s, 3H), 4.70 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.57 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.80 (t, 1H), 12.77 (br s, 1H); MS (*m/z*): 519.43 (*M*-H)⁻。

實例-26

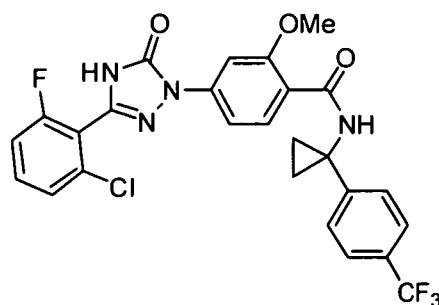
4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(1-(2-(三氟甲基)苯基)環丙基)苯甲醯胺



【0519】 根據實例-17 中所述之程序，藉由使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸(中間物-15，0.100 g，0.270 mmol)、THF (5 mL)、二異丙基乙胺(2.0 mL)、TBTU (0.177 g，0.540 mmol)及 1-[2-(三氟甲基)苯基]環丙胺(中間物-12，0.082 g，0.410 mmol)以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.27-1.31 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 7.47 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54-7.69 (m, 6H), 7.87 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H); MS (*m/z*): 547.15 (*M*⁺)。

實例-27

4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(1-(4-(三氟甲基)苯基)環丙基)苯甲醯胺

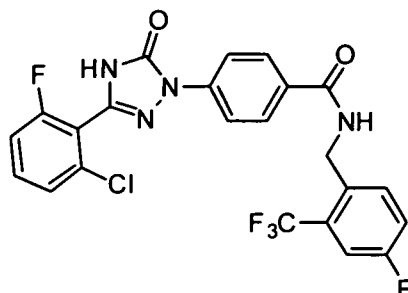


【0520】 根據實例-17 中所述之程序，藉由使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸(中間物-15，0.100 g，0.270 mmol)、THF (5 mL)、二異丙基乙胺(2.0 mL)、TBTU (0.177 g，0.540 mmol)及 1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙胺(中間物-13，0.066 g，0.320 mmol)以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.37 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.73 (t, *J* = 12.3 Hz, 3H), 8.85 (s, 1H), 12.50 (br s, 1H);

MS (m/z): 546.99 (M^+)。

實例-28

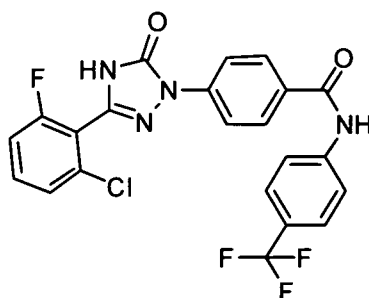
4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



【0521】 根據實例-17 中所述之程序，藉由使用 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸(中間物-9，0.100 g，0.30 mmol)、THF (5 mL)、二異丙基乙胺(2.0 mL)、TBTU (0.177 g，0.540 mmol) 及 4-氟-2-三氟甲基苯甲胺(0.089 g，0.600 mmol)以得到 0.025 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 4.63 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.48-7.50 (m, 6H), 8.05 (s, 4H), 9.16 (t, 1H), 12.67 (br, 1H); MS (m/z): 509.05 ($M+H$) $^+$ 。

實例-29

4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(4-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺

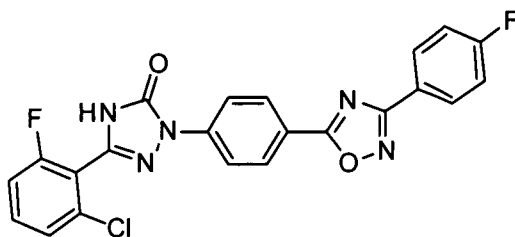


【0522】 在氮氣氛圍下向 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯胺(中間物-17，0.100 g，0.301 mmol)於無水甲苯(5 mL)中之溶液中添加 1-溴-4-(三氟甲基)苯(0.101 g，0.451 mmol)、第三丁醇鈉(0.058 g，0.602 mmol)、參(二亞環己二烯基丙酮)二鈹(0) (0.005 g，0.0006 mmol)、4,5 雙(二苯膦基)及 9,9-二甲基二苯并呋喃(0.005 g，0.0009 mmol)。使反應物質回流 3-4 小時。反應物質於水中淬滅且於乙酸乙酯中萃取。濃縮

有機層以得到粗產物，其藉由管柱層析純化以得到 0.015 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.40 (br s, 1H), 7.84 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.72-7.75 (m, 3H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.11 (br s, 3H) 10.61 (br s, 1H), 12.70 (br s, 1H)。MS (*m/z*): 475.18 (M-H)⁻。

實例-30

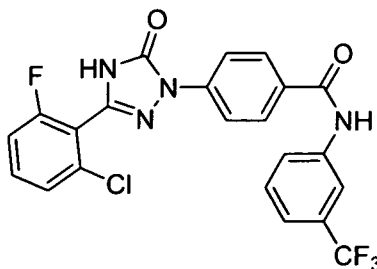
3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-(3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



【0523】 在氮氣氛圍下向 4-氟-*N'*-羥基苯甲脒(中間物-18, 0.073 g, 0.47 mmol)於無水 DMF (3 mL)中之溶液中添加 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲腈(中間物-17 之步驟-4, 0.100 g, 0.31 mmol)及 ZnCl₂ (0.0087 g, 0.06 mmol)。在 100°C 下加熱反應物質 8-10 小時。反應物質用水淬滅，於 DCM 中萃取且經管柱純化以得到 0.025 g 所要產物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7.02 (br s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.09-8.17 (m, 2H), 8.26-8.30 (m, 2H), 12.81 (br s, 1H)。MS (*m/z*): 452.05 [M+H]⁺。

實例-31

4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺

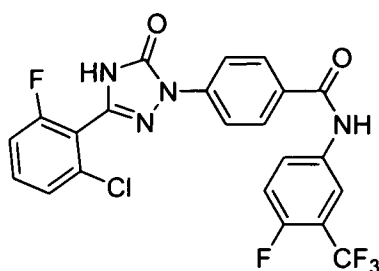


【0524】 向 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸甲酯(中間物-9 之步驟-2, 0.100 g, 0.28 mmol)於無水甲苯中之溶液中添加 3-三氟甲基苯胺(0.070 g, 0.43 mmol)，隨後添加三甲基鋁(甲苯中

之 2 M 溶液) (0.5 mL)。使反應混合物回流 1 小時。反應物質於水中淬滅且用稀 HCl 酸化並於 DCM 中萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到粗產物，其經管柱純化以得到 0.040 g 所要產物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 7.45-7.54 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.72 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 5H), 8.25 (s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 12.77 (br s, 1H); MS (*m/z*): 477.08 [M+H]⁺。

實例-32

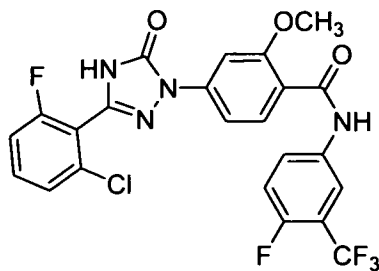
4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



【0525】 根據實例-31 中所述之程序，藉由使用 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸甲酯(中間物-9 之步驟-2，0.100 g，0.28 mmol)、4-氟-3-三氟甲基苯胺(0.077 g，0.43 mmol)及三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL)以得到 0.043 g 所要產物來製備標題化合物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 7.46-7.59 (m, 3H), 7.69 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.11 (br s, 5H), 8.26 (m, 1H), 10.59 (br s, 1H), 12.72 (br s, 1H); MS (*m/z*): 495.07[M+H]⁺。

實例-33

4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺

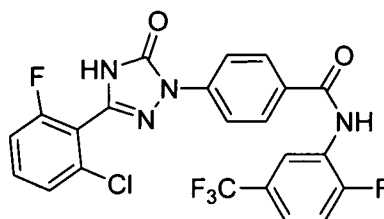


【0526】 根據實例-31 中所述之程序，藉由使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-15

之步驟-2，0.100 g，0.26 mmol)、4-氟-3-三氟甲基苯胺(0.070 g，1.5 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL)以得到 0.030 g 所要產物來製備標題化合物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 3.94 (s, 3H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 10.38 (br s, 1H), 12.80 (br s, 1H); MS (m/z): 525.17 [M+H]⁺。

實例-34

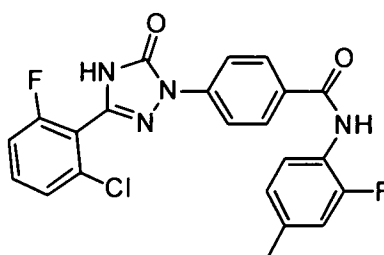
4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



【0527】 根據實例-31 中所述之程序，藉由使用 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸甲酯(中間物-9 之步驟-2，0.100 g，0.28 mmol)、2-氟-5-三氟甲基苯胺(0.077 g，0.43 mmol)及三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL)以得到 0.050 g 所要產物來製備標題化合物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 7.48-7.61 (m, 3H), 7.68-7.73 (m, 2H), 8.08-8.12 (m, 5H), 10.41 (br s, 1H), 12.78 (br s, 1H); MS (m/z): 493.09 [M-H]⁻。

實例-35

4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(2-氟-4-甲基苯基)苯甲醯胺

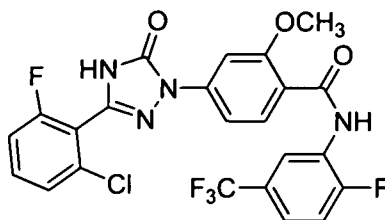


【0528】 根據實例-31 中所述之程序，藉由使用 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸甲酯(中間物-9 之步驟-2，0.100 g，0.28 mmol)、2-氟-4-甲基苯胺(0.054 g，0.43 mmol)及三甲基鋁(甲

苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL)以得到 0.055 g 所要產物來製備標題化合物。
¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 2.30 (s, 3H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.51-7.58 (d, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 8.07 (br s, 4H), 10.04 (br s, 1H), 12.73 (br s, 1H); MS (*m/z*): 439.13 [M-H]⁻。

實例-36

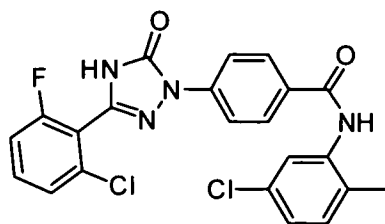
4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0529】 根據實例-31 中所述之程序，藉由使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-15 之步驟-2，0.100 g，0.26 mmol)、2-氟-5-三氟甲基苯胺(0.070 g，0.39 mmol)及三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL)以得到 0.049 g 所要產物來製備標題化合物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 4.05 (s, 3H), 7.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.70 (m, 3H), 7.72-7.77 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 10.38 (br s, 1H), 12.82 (br s, 1H); MS (*m/z*): 525.15 [M+H]⁺。

實例-37

N-(5-氯-2-甲基苯基)-4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醯胺

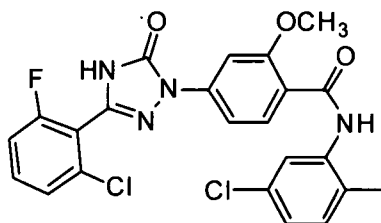


【0530】 根據實例-31 中所述之程序，藉由使用 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸甲酯(中間物-9 之步驟-2，0.100 g，0.28 mmol)、5-氯-2-甲基苯胺(0.062 g，0.43 mmol)及三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL)以得到 0.059 g 所要產物來製備標題化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.23 (s, 3H), 7.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.10 (br s, 4H), 9.98 (br s, 1H), 12.76 (br s, 1H); MS (m/z): 457.18 $[\text{M}]^+$ 。

實例-38

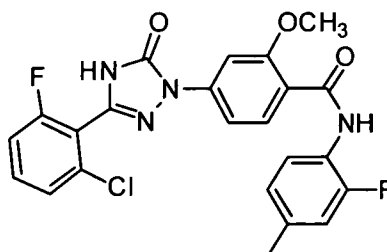
N-(5-氯-2-甲基苯基)-4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0531】 根據實例-31 中所述之程序，藉由使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-15 之步驟-2，0.100 g，0.26 mmol)、5-氯-2-甲基苯胺(0.057 g，0.39 mmol)及三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL)以得到 0.057 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.32 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.13 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.61-7.75 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.94 (br s, 1H), 12.83 (br s, 1H); MS (m/z): 487.11 $[\text{M}]^+$ 。

實例-39

4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(2-氟-4-甲基苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺

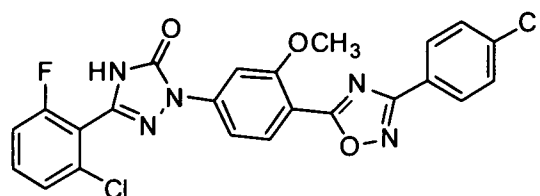


【0532】 根據實例-31 中所述之程序，藉由使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-15 之步驟-2，0.100 g，0.26 mmol)、2-氟-4-甲基苯胺(0.050 g，0.39 mmol)及三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL)以得到 0.047 g 所要產物來製備標題化

合物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 2.30 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.04-8.10 (m, 2H), 10.07 (br s, 1H), 12.65 (br s, 1H); MS (*m/z*): 469.16 [M-H]⁻。

實例-40

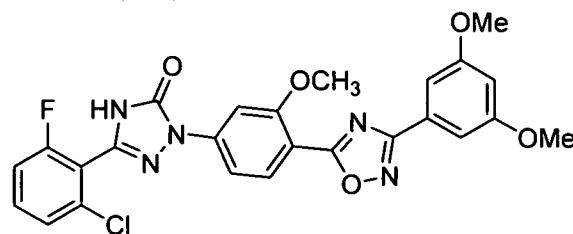
3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-(3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



【0533】 向 4-氯-*N*-羥基苯甲脒(中間物-19, 0.069 g, 0.39 mmol)於無水甲苯中之溶液中添加氫化鈉(0.016 g, 0.39 mmol)。使反應混合物回流 30 分鐘，隨後添加 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-15 之步驟-2, 0.100 g, 0.26 mmol)。使反應混合物回流 5-6 小時。反應混合物於水中淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到粗產物，其藉由管柱層析加以進一步純化以得到 0.015 g 所要產物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 3.98 (s, 3H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 12.90 (br s, 1H)。MS [M+H]⁺ 499.89。

實例-41

3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-(3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮

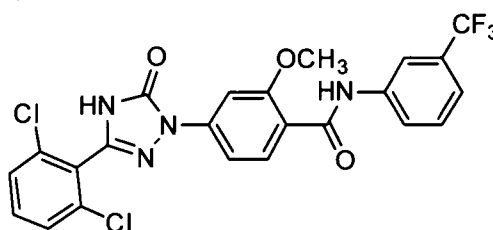


【0534】 藉由在室溫下使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-15 之步驟-2, 0.100 g, 0.26

mmol)、*N'*-羥基-3,5-二甲氧基苯甲脒(中間物-20, 0.077 g, 0.529 mmol)、氫化鈉(0.006 g, 0.39 mmol)及無水 THF (5.0 mL), 按照如對於實例-40 所述之程序以得到 0.015 g 所要產物來製備標題化合物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 3.84 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 12.61 (br s, 1H); MS (*m/z*): 523.89 [*M*+]⁺。

實例-42

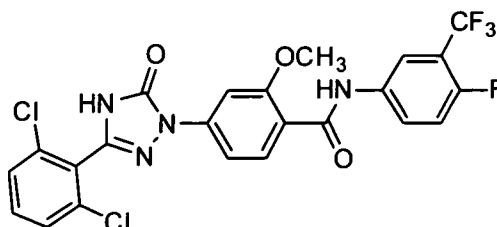
4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



【0535】 藉由使用 4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-21, 0.100 g, 0.25 mmol)、3-(三氟甲基)苯胺(0.062 g, 0.38 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL)及無水甲苯(5.0 mL), 按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.035 g 所要產物來製備標題化合物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 5H), 7.82 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.75 (br s, 1H); MS (*m/z*): 524.96[*M*+H]⁺。

實例-43

4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺

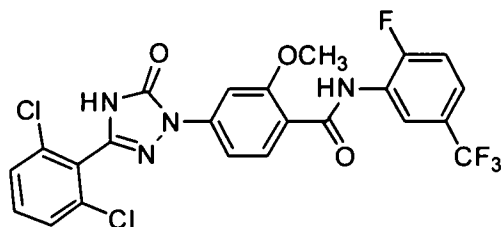


【0536】 藉由使用 4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-21, 0.100 g, 0.25 mmol)、4-氟-3-(三

氟甲基)苯胺(0.069 g, 0.38 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL) 及無水甲苯(5.0 mL), 按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.050 g 所要產物來製備標題化合物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 4.09 (s, 3H), 7.52 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.88-7.68 (m, 6H), 8.25 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.74 (s, 1H); MS (*m/z*): 540.91[M]⁺。

實例-44

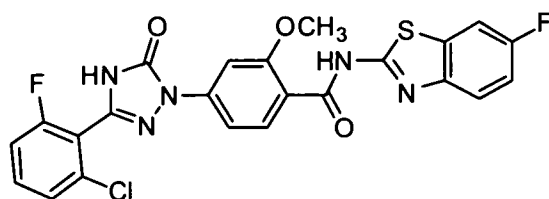
4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0537】 藉由使用 4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-21, 0.100 g, 0.25 mmol)、2-氟-5-(三氟甲基)苯胺(0.069 g, 0.38 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL) 及無水甲苯(5.0 mL), 按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.035 g 所要產物來製備標題化合物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 4.06 (s, 3H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77-7.68 (m, 5H), 7.84 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 12.79 (br s, 1H); MS (*m/z*): 540.92 [M+H]⁺。

實例-45

4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲氧基苯甲醯胺

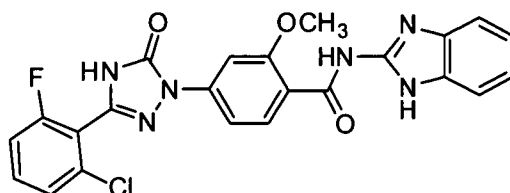


【0538】 藉由使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-15 之步驟-2, 0.100 g, 0.26 mmol)、6-氟苯并[d]噻唑-2-胺(0.067 g, 0.397 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL) 及無水甲苯(5.0 mL), 按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.050 g

所要產物來製備標題化合物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 3.99 (s, 3H), 7.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68-7.80 (m, 4H), 7.94 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 11.98 (s, 1H), 12.83 (br s, 1H); MS (*m/z*): 512.97 [M-H]⁻。

實例-46

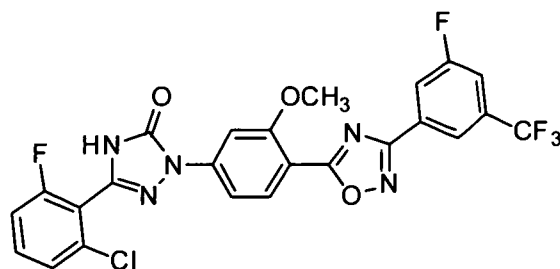
N-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0539】 藉由使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-15 之步驟-2, 0.100 g, 0.26 mmol)、1*H*-苯并[d]咪唑-2-胺(0.046 g, 0.34 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液)(0.5 mL)及無水甲苯(5.0 mL), 按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.040 g 所要產物來製備標題化合物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 4.01 (s, 3H), 7.11 (m, 2H), 7.48-7.76 (m, 6H), 7.81 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 11.16 (br s, 1H), 12.28 (br s, 1H), 12.76 (br s, 1H); MS (*m/z*): 478.90 [M]⁺

實例-47

3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-(3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮

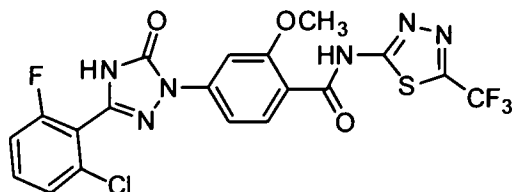


【0540】 藉由在室溫下使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-15 之步驟-2, 0.100 g, 0.26 mmol)、3-氟-*N'*-羥基-5-(三氟甲基)苯甲脒(中間物-22, 0.088 g, 0.39 mmol)、氫化鈉(0.017 g, 0.42 mmol)及無水 THF (5.0 mL), 按照如對於實例-40 所述之程序以得到 0.010 g 所要產物來製備標題化合物。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ

4.01 (s, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 12.95 (br s, 1H); MS (m/z): 550.07 [M]⁺。

實例-48

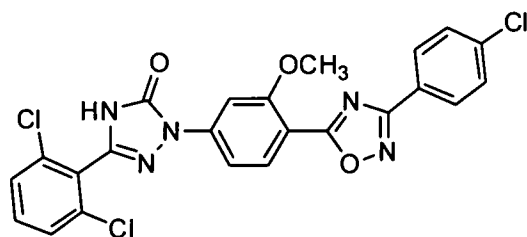
4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-N-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺



【0541】 藉由使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-15 之步驟-2, 0.100 g, 0.26 mmol)、5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(0.059 g, 0.34 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液)(0.5 mL)及無水甲苯(5.0 mL), 按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.025 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.51 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.87-7.76 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 12.86 (br s, 2H); MS (m/z): 514.90 [M]⁺。

實例-49

1-(4-(3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基苯基)-3-(2,6-二氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮

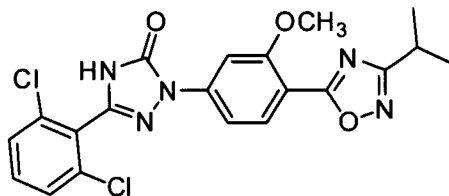


【0542】 藉由在室溫下使用 4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-21, 0.100 g, 0.25 mmol)、4-氯-N'-羥基苯甲脒(中間物-19, 0.064 g, 0.38 mmol)、氫化鈉(0.020 g, 0.50 mmol)及無水 THF (5.0 mL), 按照如對於實例-40 所述之程序以得到 0.015 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 4.00 (s, 3H), 7.66-7.72 (m, 5H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.22 (d,

$J = 9.0$ Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H); MS (m/z): 515.84 $[M+H]^+$ 。

實例-50

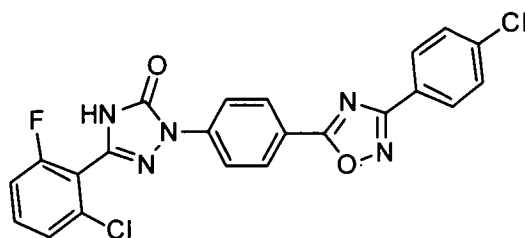
3-(2,6-二氯苯基)-1-(4-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



【0543】 藉由在室溫下使用 4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-21, 0.100 g, 0.25 mmol)、*N*'-羥基異丁醯脒(0.077 g, 0.529 mmol)、氫化鈉(0.020 g, 0.50 mmol)及無水 THF (5.0 mL), 按照如對於實例-40 所述之程序以得到 0.019 g 所要產物來製備標題化合物。¹HNMR (DMSO- d_6): δ 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 3.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.65-7.78 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 12.83 (br s, 1H); MS (m/z): 447.96 $[M+H]^+$ 。

實例-51

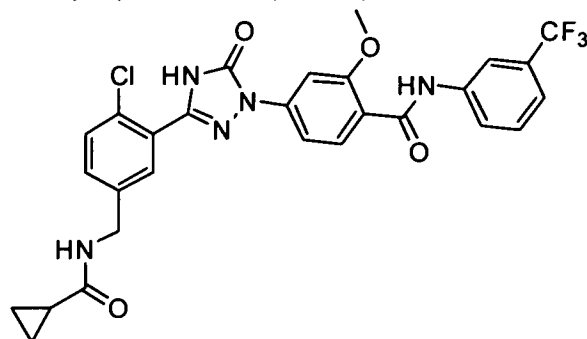
3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-(3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



【0544】 藉由使用 4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸甲酯(中間物-9 之步驟-2, 0.100 g, 0.28 mmol)、4-氯-*N*'-羥基苯甲脒(中間物-19, 0.073 g, 0.43 mmol)、氫化鈉(0.018 g, 0.43 mmol)及無水 THF (5.0 mL), 按照如對於實例-40 所述之程序以得到 0.025 g 所要產物來製備標題化合物。¹HNMR (DMSO- d_6): δ 7.51 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 3H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.24-8.29 (m, 4H), 12.85 (br s, 1H); MS (m/z): 467.87 $[M+H]^+$ 。

實例-52

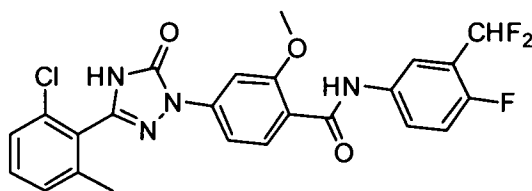
4-(3-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



【0545】 藉由使用 4-(3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺(中間物-26, 0.060 g, 0.11 mmol)、環丙羰基氯(0.019 g, 0.17 mmol)、DIPEA (1 mL)及 THF (5 mL), 按照如對於中間物-30 之步驟-2 所述之程序以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.06 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.44-7.84 (m, 8H), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 10.43 (m, 1H), 12.05 (m, 1H); MS (*m/z*): 584.35 (*M*+*H*⁺)。

實例-53

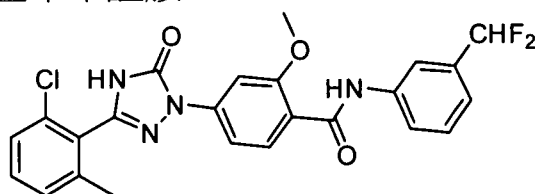
4-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0546】 藉由使用 4-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-27, 0.100 g, 0.268 mmol)、3-(二氟甲基)-4-氟苯胺(中間物-28, 0.065 g, 0.403 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL)及無水甲苯(5.0 mL), 按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.025 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.32 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.05-7.41 (m, 3H), 7.50 (s, 2H), 7.68-7.88 (m, 4H), 8.11 (m, 1H), 10.27 (s, 1H), 12.53 (s, 1H); MS (*m/z*): 503.10 (*M*+*H*⁺)。

實例-54

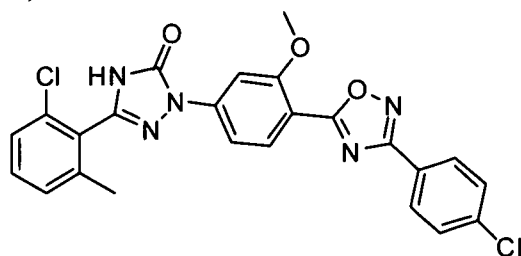
4-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(二氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0547】 藉由使用 4-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-27, 0.100 g, 0.268 mmol)、3-(二氟甲基)苯胺(中間物-29, 0.058 g, 0.40 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液)(0.5 mL)及無水甲苯(5.0 mL), 按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.035 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.33 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.04 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H); MS (*m/z*): 485.06 (*M*+*H*⁺)。

實例-55

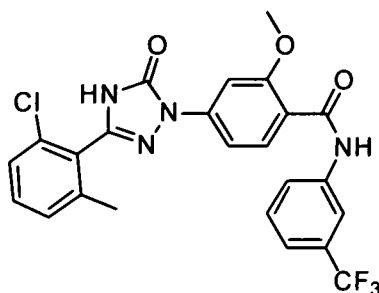
3-(2-氯-6-甲基苯基)-1-(4-(3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



【0548】 藉由使用 4-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-27, 0.100 g, 0.26 mmol)、4-氯-*N*-羥基苯甲脒(中間物-19, 0.069 g, 0.40 mmol)、氫化鈉(0.022 g, 0.53 mmol)及無水 THF (5.0 mL), 按照如對於實例-40 所述之程序以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.33 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 12.63 (s, 1H); MS (*m/z*): 495.98 (*M*+*H*⁺)。

實例-56

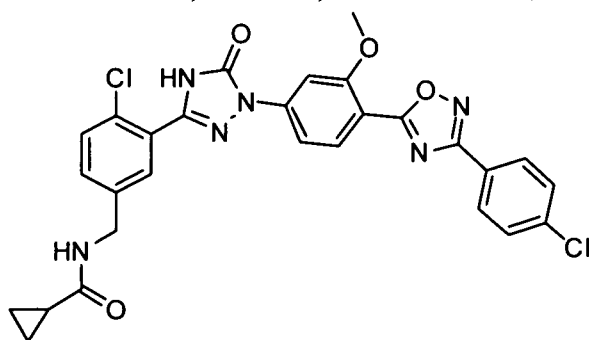
4-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



【0549】 藉由使用 4-(3-(2-氯-6-甲基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-27, 0.100 g, 0.268 mmol)、3-(三氟甲基)苯胺(0.040 g, 0.403 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液)(0.5 mL)及無水甲苯(5.0 mL), 按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.030 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.33 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.41-7.59 (m, 4H), 7.68 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H); MS (*m/z*): 503.17 (*M*⁺)。

實例-57

N-(4-氯-3-(1-(4-(3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺

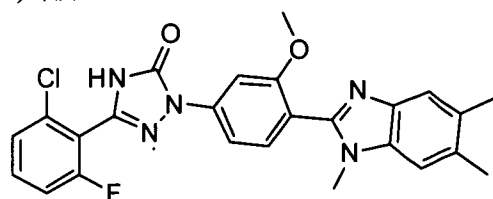


【0550】 藉由使用 4-(3-(2-氯-6-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-30, 0.100 g, 0.21 mmol)、4-氯-*N*-羥基苯甲脒(中間物-19, 0.056 g, 0.32 mmol)、氫化鈉(0.018 g, 0.43 mmol)及無水 THF (5.0 mL), 按照如對於實例-40 所述之程序以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆):

δ 1.21 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.31 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.77 (br s, 1H); MS (m/z): 577.07 ($M+H^+$)。

實例-58

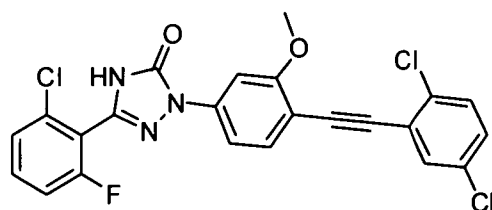
3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(3-甲氧基-4-(1,5,6-三甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



【0551】 藉由使用 4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-15 之步驟-2, 0.100 g, 0.26 mmol)、*N*¹,4,5-三甲基苯-1,2-二胺(中間物-31, 0.048 g, 0.32 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液)(0.5 mL)、無水甲苯(5.0 mL), 按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.030 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47-7.59 (m, 3H), 7.66-7.78 (m, 3H), 12.5 (br s, 1H); MS (m/z): 478.29 ($M+H^+$)。

實例-59

3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-((2,5-二氯苯基)乙炔基)-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮

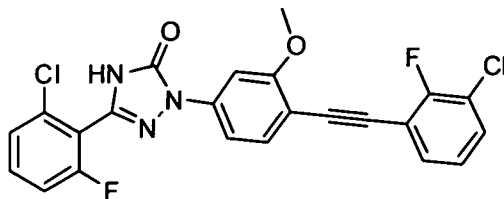


【0552】 根據實例-3 中所述之程序, 在 80°C 下使用 3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-碘-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-32, 0.050 g, 0.11 mmol)、1,4-二氯-2-乙炔基苯(中間物-23, 0.029 g, 0.16 mmol)、TBAF (0.101 g, 0.33 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (0.005 g, 0.04 mmol)及 DMSO (3.0 mL) 以得到 0.010 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.89 (s, 3H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.59-7.73 (m, 6H), 12.90 (br s, 1H); MS (m/z):

487.95 (M+H⁺)。

實例-60

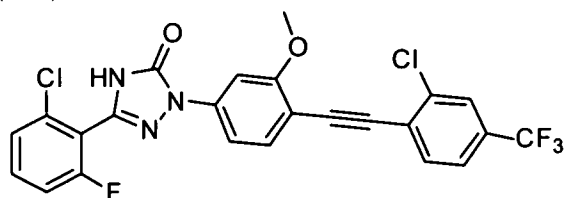
1-(4-((3-氯-2-氟苯基)乙炔基)-3-甲氧基苯基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



【0553】 根據實例-3 中所述之程序，在 80°C 下使用 3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-碘-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-32，0.050 g，0.11 mmol)、1-氯-3-乙炔基-2-氟苯(中間物-24，0.033 g，0.22 mmol)、TBAF (0.080 g，0.30 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈣(II) (0.020 g，0.022 mmol)及 DMSO (3.0 ml) 以得到 0.015 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.89 (s, 3H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56-7.70 (m, 7H), 12.79 (m, 1H); MS (*m/z*): 470.00 (M-H)⁻。

實例-61

1-(4-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-3-甲氧基苯基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮

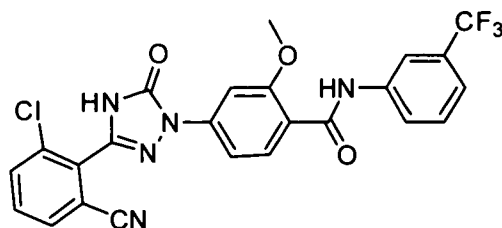


【0554】 根據實例-3 中所述之程序，在 80°C 下使用 3-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-碘-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-32，0.050 g，0.11 mmol)、2-氯-1-乙炔基-4-(三氟甲基)苯(中間物-25，0.044 g，0.22 mmol)、TBAF (0.080 g，0.30 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈣(II) (0.020 g，0.022 mmol)及 DMSO (3.0 mL)以得到 0.012 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.89 (s, 3H), 7.52 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56-7.75 (m, 6H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 12.78 (s, 1H); MS (*m/z*): 522.00 (M+H)⁺。

實例-62

4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧

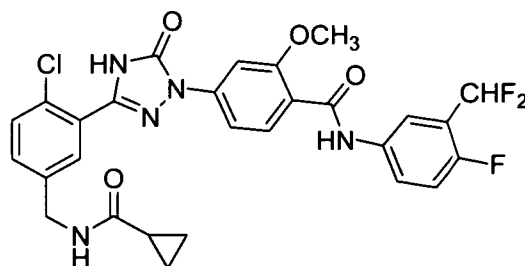
基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



【0555】 向 4-(3-(2-氯-6-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺(中間物-34, 0.130 g, 0.211 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液中添加 CuCN (0.020 g, 0.232 mmol)且在 80 °C 下加熱反應混合物 4-5 小時。反應物質用 KMnO₄ 水溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.015 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 3H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.06-8.12 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H); MS (*m/z*): 512.14 (M-H)⁻。

實例-63

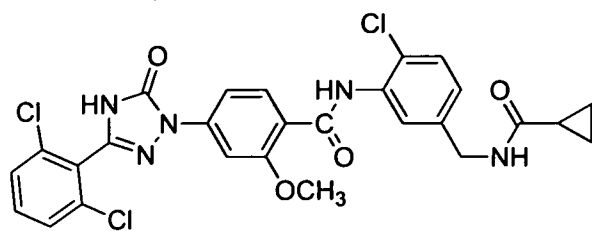
4-(3-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0556】 藉由使用 4-(3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺(中間物-35, 0.050 g, 0.09 mmol)、環丙羰基胺(0.016 g, 0.14 mmol)、DIPEA (2.0 mL) 及 THF (5 mL), 按照如對於中間物-30 之步驟-2 所述之程序以得到 0.015 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.67 (s, 4H), 1.59 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.03-7.33 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.76-7.84 (m, 2H), 8.09 (m, 2H), 8.70 (m, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.69 (brs, 1H); MS (*m/z*): 586.12 (M+H)⁺。

實例-64

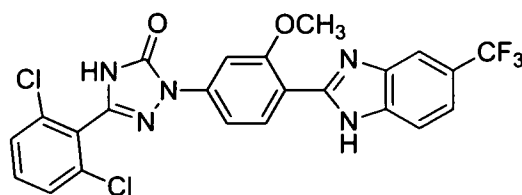
N-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0557】 藉由使用 4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-21, 0.100 g, 0.25 mmol)、*N*-(3-胺基-4-氯苯基)環丙烷甲醯胺(中間物-36, 0.085 g, 0.38 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (1 ml)及無水甲苯(5.0 mL), 按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 1.61 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71-7.79 (m, 4H), 7.88 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 12.82 (br s, 1H); MS (*m/z*): 587.96 (*M*+*H*)⁺。

實例-65

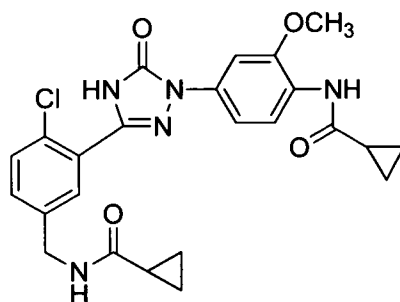
3-(2,6-二氯苯基)-1-(3-甲氧基-4-(5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



【0558】 藉由使用 4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-21, 0.150 g, 0.30 mmol)、4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(0.081 g, 0.45 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (2 mL)、無水甲苯(5.0 mL), 按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.015 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.09 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.73-7.85 (m, 5H), 8.02-8.15 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 12.79 (br s, 1H), 13.33 (br s, 1H); MS (*m/z*): 520.14 (*M*+*H*)⁺。

實例-66

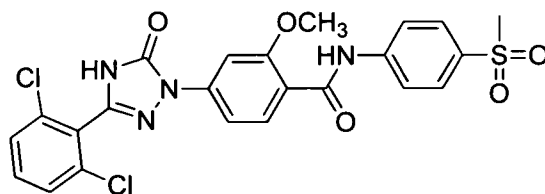
N-(4-氯-3-(1-(4-(環丙烷甲醯胺基)-3-甲氧基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺



【0559】 藉由使用 *N*-(3-(1-(4-胺基-3-甲氧基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-4-氯苯甲基)環丙烷甲醯胺(中間物-37, 0.050 g, 0.120 mmol)、環丙羰基氯(0.018 g, 0.180 mmol)、DIPEA (2.0 mL)及 THF (5 mL), 按照如對於中間物-30 之步驟-2 所述之程序以得到 0.015 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.69 (s, 4H), 0.77 (s, 4H), 1.60 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.69 (m, 1H), 9.49 (s, 1H), 12.54 (s, 1H); MS (*m/z*): 482.10 (*M*+*H*)⁺。

實例-67

4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(4-(甲磺醯基)苯基)苯甲醯胺

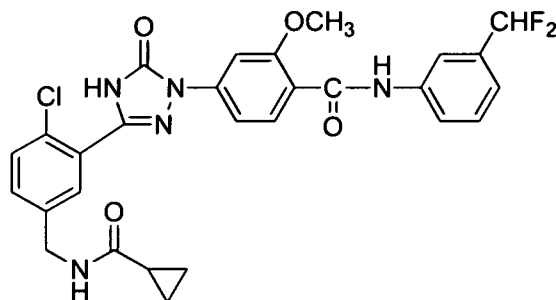


【0560】 向 4-(3-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(4-(甲磺基)苯基)苯甲醯胺(中間物-38, 0.070 g, 0.13 mmol) 於乙腈:水(3 mL:3 mL)之混合物中之溶液中添加過硫酸氫鉀(0.053 g, 0.34 mmol)。在室溫下攪拌反應物質 24 小時。反應物質用水稀釋且用 DCM 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.020 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.18 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.68-7.76 (m, 7H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 10.48 (s, 1H),

12.76 (br s, 1H); MS (m/z): 531.14 (M+H)⁺。

實例-68

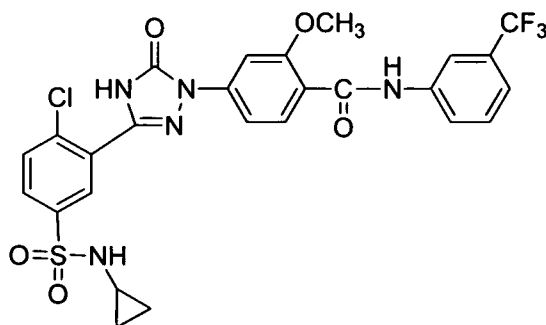
4-(3-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(3-(二氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0561】 藉由使用 4-(3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-(3-(二氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺(中間物-39, 0.050 g, 0.10 mmol)、環丙烷羰基氯(0.016 g, 0.15 mmol)、DIPEA (2.0 mL) 及 THF (2 mL), 按照如對於中間物-30 之步驟-2 所述之程序以得到 0.015 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 1.60 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 10.33 (s, 1H); MS (m/z): 566.29 (M-H)⁻。

實例-69

4-(3-(2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺

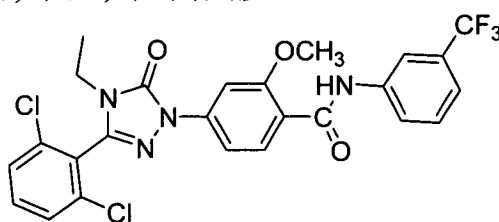


【0562】 藉由使用 4-(3-(2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-40, 0.040 g, 0.08 mmol)、3-(三氟甲基)苯胺(0.020 g, 0.12 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶

液) (1 ml)及無水甲苯(5.0 mL)，按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.015 g 粗產物來製備標題化合物，其藉由用甲醇:DCM:DEE 洗滌加以純化以得到 0.015 g 純產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.42 (s, 2H), 0.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.96 (s, 3H), 8.18 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 12.88 (br s, 1H); MS (*m/z*): 606.13(M-H)⁻。

實例-70

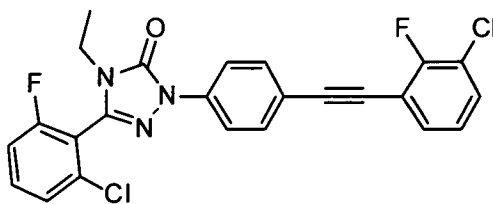
4-(3-(2,6-二氯苯基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



【0563】 藉由使用 4-(3-(2,6-二氯苯基)-4-乙基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-41, 0.040 g, 0.09 mmol)、3-(三氟甲基)苯胺(0.010 g, 0.6 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (1 mL) 及無水甲苯(5.0 mL)，按照如對於實例-31 所述之程序以得到 0.015 g 粗產物來製備標題化合物，其藉由鹼性氧化鋁管柱層析(用 0.2%甲醇:DCM 溶離)加以純化以得到 0.015 g 純產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.14 (t, 3H), 3.55-3.57 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.69-7.81 (m, 6H), 7.94 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.38 (s, 1H); MS (*m/z*): 551.11 (M+H)⁺。

實例-71

1-(4-((3-氯-2-氟苯基)乙炔基)苯基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-4-乙基-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮

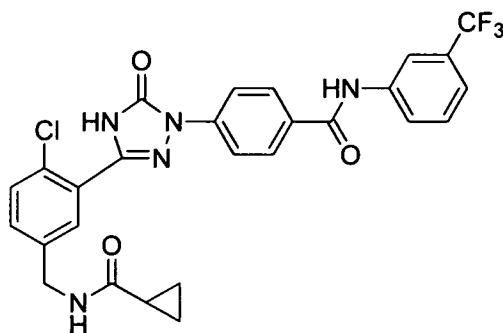


【0564】 藉由使用 1-(4-((3-氯-2-氟苯基)乙炔基)苯基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(實例-12, 0.070 g, 0.15 mmol)、無水 DMF (3

mL)、NaH (0.010 g, 0.23 mmol)及溴乙烷(0.026 g, 0.23 mmol), 按照如對於中間物-41 所述之程序以得到 0.030 g 粗產物來製備標題化合物, 其藉由鹼性氧化鋁管柱層析(用 0.2%甲醇:DCM 溶離)加以純化以得到 0.030 g 純產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.09 (t, 3H), 3.56 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.52-7.84 (m, 7H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (*m/z*): 470.06 (M+H)⁺。

實例-72

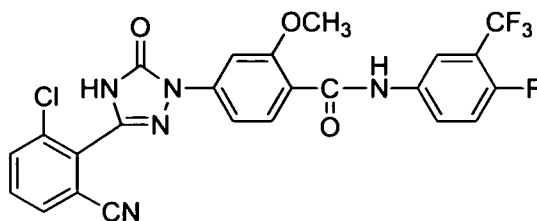
4-(3-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



【0565】 藉由使用 4-(3-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸甲酯(中間物-42, 0.100 g, 0.24 mmol)、3-(三氟甲基)苯胺(0.050 g, 0.36 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液)(1 mL)及無水甲苯(8.0 mL), 按照如對於實例-31 所述之程序製備標題化合物。反應物質於水中淬滅, 用 DCM 萃取且濃縮有機層以得到 0.010 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.70 (s, 4H), 1.62 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.44-7.67 (m, 4H), 8.10-8.26 (m, 6H), 8.68 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 12.68 (br s, 1H); MS (*m/z*): 554.30 (M-H)⁻。

實例-73

4-(3-(2-氯-6-氰基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺

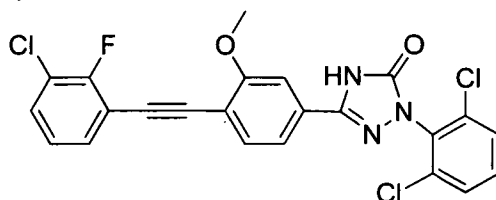


【0566】 藉由使用 4-(3-(2-氯-6-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-

三唑-1-基)-*N*-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺(中間物-43, 0.130 g, 0.21 mmol)、DMF (4 mL)及 CuCN (0.020 g, 0.23 mmol), 按照如對於實例-62 所述之程序以得到 0.030 g 粗產物來製備標題化合物, 其藉由鹼性氧化鋁管柱層析(用 50%甲醇:DCM 及幾滴 10%氨溶離)加以進一步純化以得到 0.030 g 純產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.94 (s, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (m, 3H), 8.05-8.12 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 13.01 (br s, 1H); MS (*m/z*): 532.12 (*M*+H)⁺。

實例-74

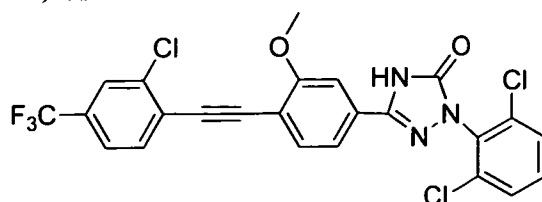
3-(4-((3-氯-2-氟苯基)乙炔基)-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二氯苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



【0567】 向 1-(2,6-二氯苯基)-3-(4-碘-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-45, 0.070 g, 0.15 mmol)於 DMSO (3.0 mL)中之溶液中添加 1-氯-3-乙炔基-2-氟苯(中間物-24, 0.035 g, 0.22 mmol)、TBAF (0.080 g, 0.30 mmol)及氯化雙(三苯膦)鈹(II) (0.020 g, 0.022 mmol)。在 80°C 下攪拌反應物質 5-6 小時。反應物質於水中淬滅且用 DCM 萃取並濃縮。所得產物經矽膠管柱層析(用 2.0% EA:DCM 溶離)純化以得到 0.020 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.92 (s, 3H), 7.29 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.72 (m, 8H), 12-13 (br s, 1H); MS (*m/z*): 488.00 (*M*⁺)。

實例-75

3-(4-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二氯苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮

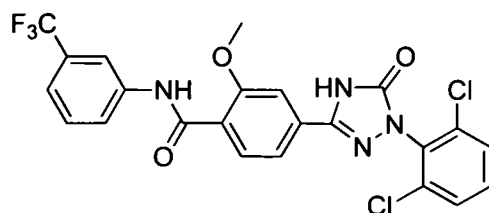


【0568】 根據實例-3 中所述之程序, 在 80°C 下使用 1-(2,6-二氯苯基)-3-(4-碘-3-甲氧基苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-45, 0.070 g, 0.15

mmol)、2-氯-1-乙炔基-4-(三氟甲基)苯(中間物-25, 0.046 g, 0.22 mmol)、TBAF (0.080 g, 0.30 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (0.020 g, 0.022 mmol)及DMSO (3.0 mL)以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.56-7.79 (m, 5H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 12.04 (s, 1H); MS (*m/z*): 538.07 (*M*⁺)。

實例-76

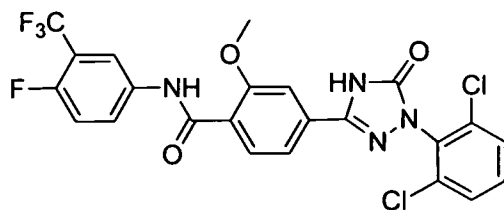
4-(1-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



【0569】 向 4-(1-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-46, 0.070 g, 0.17 mmol)於無水甲苯中之溶液中添加 3-(三氟甲基)苯胺(0.043 g, 0.17 mmol), 隨後添加三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL)。在惰性氛圍下使反應混合物回流 1 小時。使反應混合物達到室溫且用水淬滅。添加幾滴稀 HCl 且反應混合物用 DCM 萃取並濃縮。用管柱層析純化所得產物以得到 0.050 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.54-7.65 (m, 4H), 7.72-7.76 (m, 3H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 12.85 (s, 1H); MS (*m/z*): 523.04 (*M*⁺)。

實例-77

4-(1-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-*N*-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺

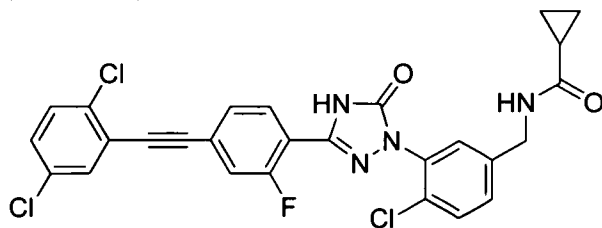


【0570】 藉由使用 4-(1-(2,6-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物-46, 0.070 g, 0.17 mmol)、4-氟-3-(三

氟甲基)苯胺(0.048 g, 0.26 mmol)、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液) (0.5 mL) 及無水甲苯(5.0 mL)，按照如對於中間物-26 之步驟-6 所述之程序以得到 0.040 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.49-7.64 (m, 4H), 7.72-7.76 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 12.86 (s, 1H); MS (m/z): 541.05 (M⁺)。

實例-78

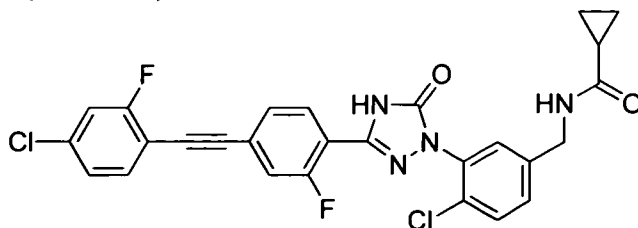
N-(4-氯-3-(3-(4-((2,5-二氯苯基)乙炔基)-2-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺



【0571】 根據實例-3 中所述之程序，藉由在 80°C 下使用 *N*-(4-氯-3-(3-(2-氟-4-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺(中間物-48, 0.060 g, 0.10 mmol)、1,4-二氯-2-乙炔基苯(中間物-23, 0.026 g, 0.15 mmol)、TBAF (0.064 g, 0.20 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (0.064 g, 0.20 mmol)及 DMSO (3.0 mL)以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.68 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.57-7.69 (m, 5H), 7.86-7.94 (m, 2H), 8.68 (m, 1H), 12.45 (br s, 1H); MS (m/z): 557.05 (M+H⁺)。

實例-79

N-(4-氯-3-(3-(4-((4-氯-2-氟苯基)乙炔基)-2-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺

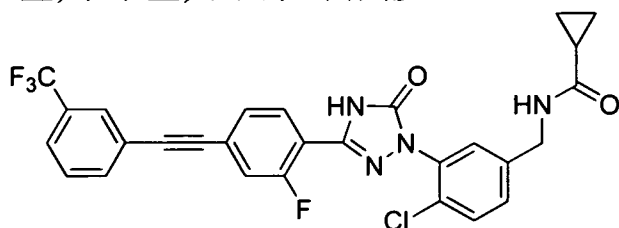


【0572】 根據實例-3 中所述之程序，在 80°C 下使用 *N*-(4-氯-3-(3-(2-氟-4-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺(中間物-48, 0.050 g, 0.097 mmol)、4-氯-1-乙炔基-2-氟苯(中間物-49, 0.022

g, 0.14 mmol)、TBAF (0.061 g, 0.19 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈀(II) (催化性) 及 DMSO (1.0 mL) 以得到 0.025 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.65-0.68 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.33-7.52 (m, 3H), 7.55-7.74 (m, 5H), 7.90 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 12.0 (br s, 1H) ; MS (*m/z*): 539.0 (*M*⁺) 。

實例-80

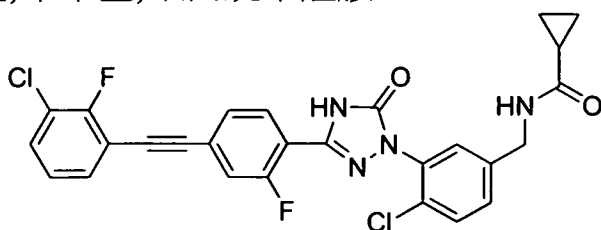
N-(4-氯-3-(3-(2-氟-4-((3-(三氟甲基)苯基)乙炔基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺



【0573】 根據實例-3 中所述之程序，藉由在 80°C 下使用 *N*-(4-氯-3-(3-(2-氟-4-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺(中間物-48, 0.050 g, 0.097 mmol)、1-乙炔基-3-(三氟甲基)苯(中間物-50, 0.025 g, 0.14 mmol)、TBAF (0.061 g, 0.19 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈀(II) (催化性)及 DMSO (1.0 mL) 以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.65-0.70 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.28-7.41 (m, 2H), 7.51-7.61 (m, 4H), 7.67-7.97 (m, 4H), 8.68 (m, 1H), 12.0 (br s, 1H) ; MS (*m/z*): 555.05 (*M*+*H*⁺) 。

實例-81

N-(4-氯-3-(3-(4-((3-氯-2-氟苯基)乙炔基)-2-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺

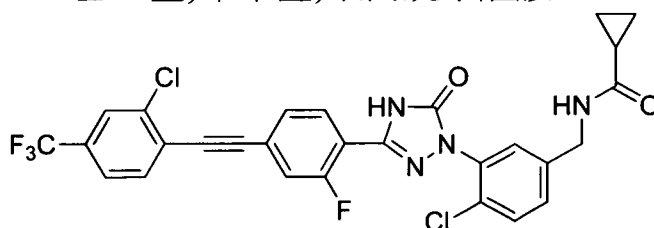


【0574】 根據實例-3 中所述之程序，在 80°C 下使用 *N*-(4-氯-3-(3-(2-氟-4-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺(中間物-48, 0.050 g, 0.097 mmol)、1-氯-3-乙炔基-2-氟苯(中間物-24, 0.022

g, 0.14 mmol)、TBAF (0.061 g, 0.19 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (催化性) 及 DMSO (1.0 mL) 以得到 0.030 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.69 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.48-7.74 (m, 5H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 12.40-12.58 (br s, 1H); MS (*m/z*): 539.36 (*M*⁺)。

實例-82

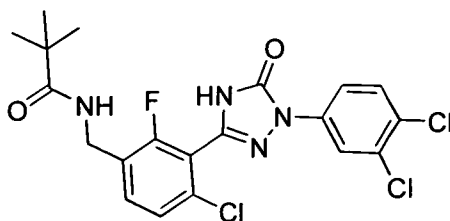
N-(4-氯-3-(3-(4-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-2-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺



【0575】 根據實例-3 中所述之程序，藉由在 80°C 下使用 *N*-(4-氯-3-(3-(2-氯-4-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺(中間物-48, 0.060 g, 0.117 mmol)、2-氯-1-乙炔基-4-(三氟甲基)苯(中間物-25, 0.037 g, 0.175 mmol)、TBAF (0.073 g, 0.234 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (催化性)及 DMSO (1.0 mL) 以得到 0.030 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.66-0.69 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 12.00 (br s, 1H); MS (*m/z*): 589.14 (*M*⁺)。

實例-83

N-(4-氯-3-(1-(3,4-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺

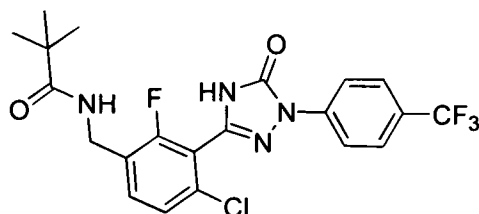


【0576】 向 2-(3,4-二氯苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-52, 0.060 g, 0.21 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加異氰酸 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基

甲基)苯甲醯酯(中間物-51, 0.101 g, 0.32 mmol)於 DCM 中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物 20 小時, 隨後添加 TFA (3 mL)且在室溫下再攪拌 20 小時。反應物質於水中淬滅, 用 DCM 萃取且濃縮以得到粗產物, 其藉由管柱層析(用 MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.007 g 純產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 9H), 4.44 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.20 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H); MS (*m/z*): 471.26 (*M*⁺)。

實例-84

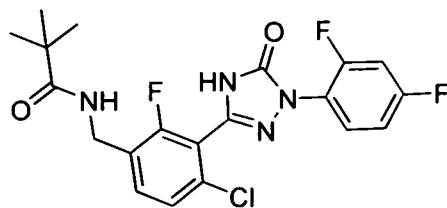
N-(4-氯-2-氟-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺



【0577】 藉由使用 2-(4-(三氟甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-53, 0.060 g, 0.21 mmol)、異氰酸 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲醯酯(中間物-51, 0.101 g, 0.32 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.025 g 純產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (s, 9H), 4.40 (m, 2H), 6.22 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); MS (*m/z*): 471.18 (*M*+*H*⁺)。

實例-85

N-(4-氯-3-(1-(2,4-二氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺

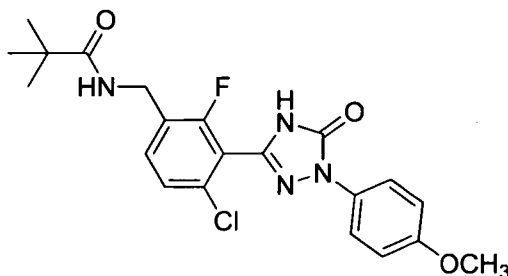


【0578】 藉由使用 2-(2,4-二氟苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-54, 0.060 g, 0.21 mmol)、異氰酸 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲醯酯(中間

物-51, 0.101 g, 0.32 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.018 g 純產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (s, 9H), 4.38 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H); MS (*m/z*): 437.26 (M-H⁺)。

實例-86

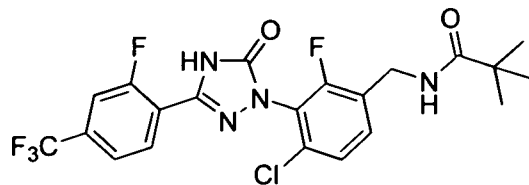
N-(4-氯-2-氟-3-(1-(4-甲氧基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺



【0579】 藉由使用 2-(4-甲氧基苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-55, 0.060 g, 0.21 mmol)、異氰酸 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲醯酯(中間物-51, 0.101 g, 0.32 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.018 g 純產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 4.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 11.01 (br s, 1H); MS (*m/z*): 433.20 (M+H⁺)。

實例-87

N-(4-氯-2-氟-3-(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺

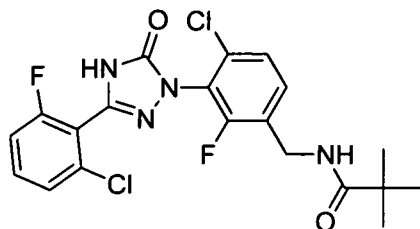


【0580】 藉由使用 2-(6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-57, 0.050 g, 0.13 mmol)、異氰酸 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯酯(中間物-56, 0.10 g, 0.26 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.030 g 純產物來製備標題化合物。¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 9H), 4.48 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.13 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 8.12 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H); MS (m/z): 489.20 ($M+H^+$)。

實例-88

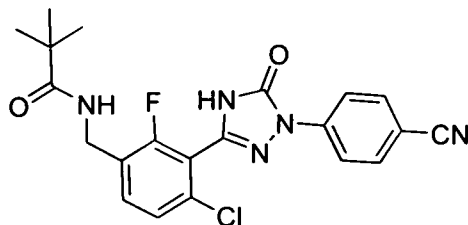
N-(4-氯-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-氟苯基)特戊醯胺



【0581】 藉由使用 2-(6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-57, 0.050 g, 0.13 mmol)、異氰酸 2-氯-6-氟苯甲醯酯(中間物-8, 0.060 g, 0.26 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.025 g 純產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (s, 9H), 4.48 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 7.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 10.66 (br s, 1H); MS (m/z): 455.21 (M^+)。

實例-89

N-(4-氯-3-(1-(4-氰基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯基)特戊醯胺

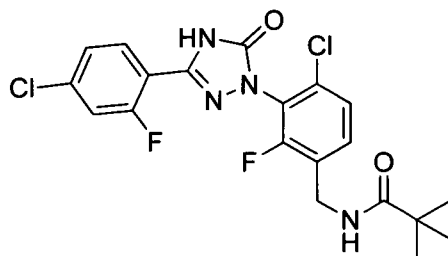


【0582】 藉由使用 2-(4-氰基苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物 17 之步驟-2, 0.060 g, 0.25 mmol)、異氰酸 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲醯酯(中間物-51, 0.160 g, 0.51 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.020 g 純產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 9H), 4.45 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 6.19 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 8.4$

Hz, 2H), 10.72 (br s, 1H); MS (m/z): 426.27 (M-H)。

實例-90

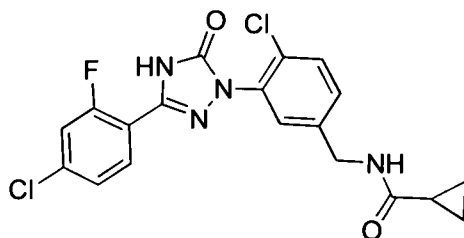
N-(4-氯-3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-氟苯基)特戊醯胺



【0583】 藉由使用 2-(6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-57, 0.050 g, 0.13 mmol)、異氰酸 4-氯-2-氟苯甲醯酯(中間物-58, 0.060 g, 0.26 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.025 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (s, 9H), 4.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.07 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H); MS (m/z): 455.08 (M⁺)。

實例-91

N-(4-氯-3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)環丙烷甲醯胺

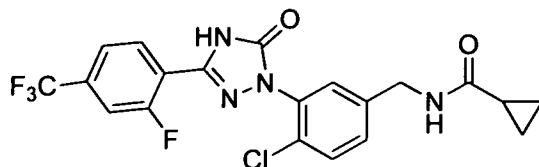


【0584】 藉由使用 2-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-48 之步驟-7, 0.060 g, 0.17 mmol)、異氰酸 4-氯-2-氟苯甲醯酯(中間物-58, 0.035 g, 0.71 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.040 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.67-0.69 (m, 4H), 1.59-1.60 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 6.24 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 6 Hz, 1H),

12.51 (br s, 1H); MS (m/z): 421.08 (M^+)。

實例-92

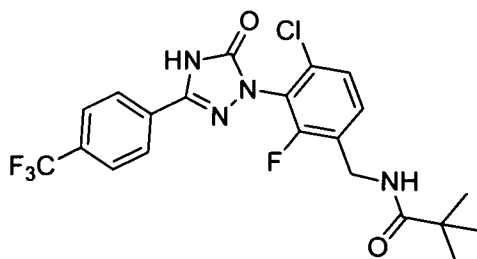
N-(4-氯-3-(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺



【0585】 藉由使用 2-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-48 之步驟-7, 0.060 g, 0.17 mmol)、異氰酸 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯酯(中間物-56, 0.035 g, 0.82 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.045 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.67 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.3 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 10.56 Hz, 1H), 8.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 12.6 (br s, 1H); MS (m/z): 454.98 (M^+)。

實例-93

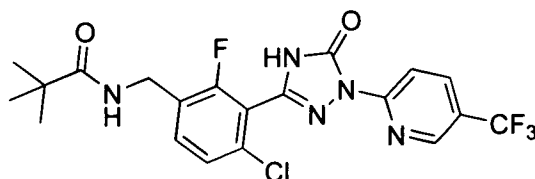
N-(4-氯-2-氟-3-(5-側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺



【0586】 藉由使用 2-(6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-57, 0.050 g, 0.13 mmol)、異氰酸 4-(三氟甲基)苯甲醯酯(中間物-59, 0.060 g, 0.26 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.045 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.0 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.17 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 12.9 (br s, 1H); MS (m/z): 471.10 ($M+H^+$)。

實例-94

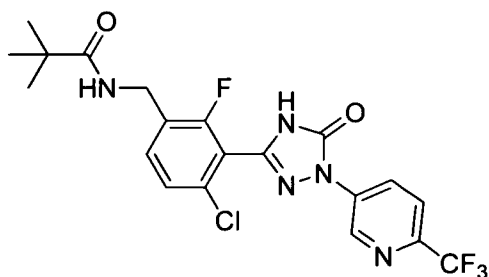
N-(4-氯-2-氟-3-(5-側氧基-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺



【0587】 藉由使用 2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)肼甲酸第三丁酯(中間物-60, 0.050 g, 0.18 mmol)、異氰酸 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲醯酯(中間物-51, 0.120 g, 0.36 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.012 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.11 (br s, 1H), 7.46 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (*m/z*): 472.24 (*M*+*H*⁺)。

實例-95

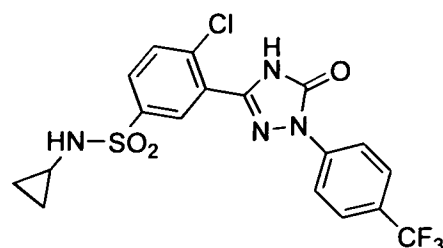
N-(4-氯-2-氟-3-(5-側氧基-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺



【0588】 藉由使用 2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)肼甲酸第三丁酯(中間物-61, 0.050 g, 0.18 mmol)、異氰酸 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲醯酯(中間物-51, 0.120 g, 0.36 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.013 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.11 (br s, 1H), 7.46 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.56 (dd, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.30 (m, 1H); MS (*m/z*): 472.26 (*M*+*H*⁺)。

實例-96

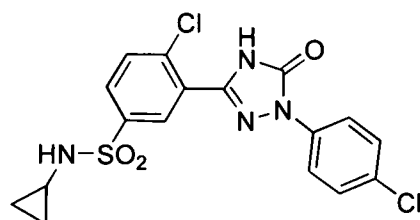
4-氯-*N*-環丙基-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯磺醯胺



【0589】 藉由使用 2-(4-(三氟甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-53, 0.050 g, 0.18 mmol)、異氰酸 2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯甲醯酯(中間物-40 之步驟-4, 0.108 g, 0.36 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.050 g 所要產物來製備標題化合物。
¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.40-0.42 (m, 2H), 0.50-0.54 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.15-8.21 (m, 4H), 12.84 (s, 1H); MS (*m/z*): 457.15 (*M*+*H*⁺)。

實例-97

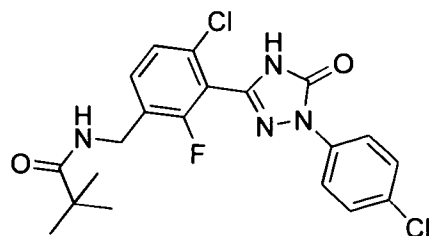
4-氯-3-(1-(4-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-*N*-環丙基苯磺醯胺



【0590】 藉由使用 2-(4-氯苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-62, 0.050 g, 0.20 mmol)、異氰酸 2-氯-5-(*N*-環丙基胺磺醯基)苯甲醯酯(中間物-40 之步驟-4, 0.123 g, 0.41 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.025 g 純產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.39-0.41 (m, 2H), 0.49-0.52 (m, 2H), 2.17-2.20 (m, 1H), 7.52-7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.91-8.00 (m, 5H), 8.14 (m, 1H), 12.60 (br s, 1H); MS (*m/z*): 425.10 (*M*⁺)。

實例-98

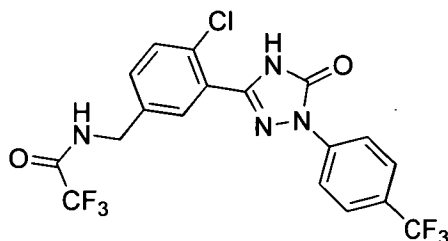
N-(4-氯-3-(1-(4-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯基)特戊醯胺



【0591】 藉由使用 2-(4-氯苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-62, 0.050 g, 0.20 mmol)、異氰酸 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲醯酯(中間物-51, 0.130 g, 0.41 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL), 按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.040 g 純產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.24-7.47 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.16 (m, 1H), 12.10 (br s, 1H); MS (*m/z*): 437.16 (*M*⁺)。

實例-99

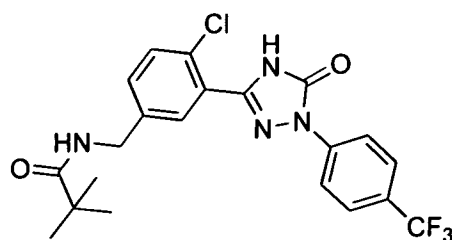
N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0592】 根據對於實例-83 所述之程序, 藉由使用 2-(4-(三氟甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-53, 1.00 g, 3.63 mmol)、異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯(中間物-26 之步驟-3, 1.30 g, 4.03 mmol)、DCM (20 mL)及 TFA (5.0 mL)以得到 0.700 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.44-4.46 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.48-7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.84-7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.17-8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 10.05 (br s, 1H), 12.69 (br s, 1H); MS (*m/z*): 463.17 (*M*-H⁻)。

實例-100

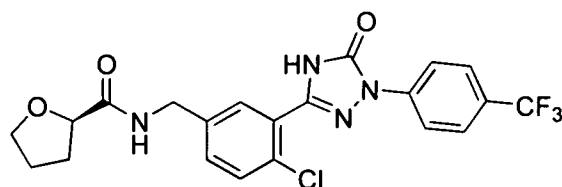
N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺



【0593】 向 3-(5-(氨基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-63, 0.070 g, 0.189 mmol)於無水 THF (5 mL)中之溶液中添加 DIPEA (3 mL)且攪拌 20 分鐘。使反應混合物冷卻至 0°C 且添加特戊醯氯(0.025 g, 0.283 mmol)並在室溫下攪拌 3 小時。反應物質於水中淬滅, 用 DCM:MeOH 萃取且濃縮以得到粗產物, 其藉由管柱層析(用 MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.030 g 所要標題產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.28-4.30 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 7.39-7.42 (d, *J* = 8. Hz, 1H), 7.59-7.61 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.84-7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.14-8.19 (m, 3H), 12.59 (br s, 1H); MS (*m/z*): 451.29 (M-H⁺)。

實例-101

(*R*)-*N*-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺

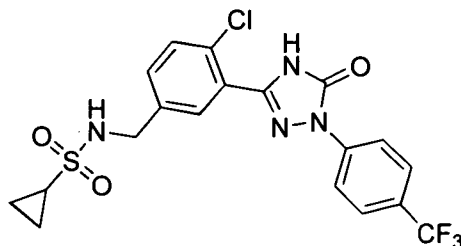


【0594】 向 3-(5-(氨基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-63, 0.070 g, 0.189 mmol)於無水 THF:DMF (4:1 mL)中之溶液中添加 TBTU (0.182 g, 0.567 mmol)及 TEA (3 mL)且在氮氣氛圍下攪拌 1 小時。向反應混合物中添加(*R*)-(+)-四氫-2-糠酸(0.032 g, 0.283 mmol)且在室溫下攪拌 18 小時。反應物質於水中淬滅, 用乙酸乙酯萃取且濃縮以得到粗產物, 其藉由管柱層析(用 MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.025 g 所要標題產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.23 (s, 2H), 1.74-1.92 (m, 3H), 2.09-2.24, (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.89-3.94 (m, 1H), 4.26-4.37 (m, 3H), 7.43-7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61-7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.85-7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.19-8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.50-8.53 (m,

1H), 12.71 (br s, 1H); MS (m/z): 465.55 (M-H)。

實例-102

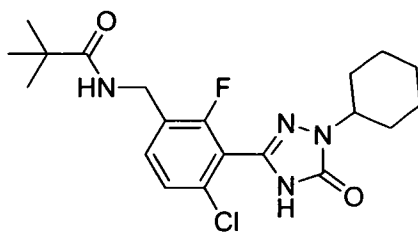
N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)環丙烷磺醯胺



【0595】 根據實例-100 中所述之程序，藉由使用 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-63，0.070 g，0.189 mmol)、環丙烷磺醯胺(0.2 mL)、DIPEA (3 mL)及無水 THF (5 mL)以得到 0.029 g 純產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.86-0.92 (m, 4H), 1.14-1.24 (m, 1H), 4.26-4.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.57-7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58-7.81 (m, 1H), 7.86-7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.19-8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 12.89 (br s, 1H); MS (m/z): 471.30 (M-H)。

實例-103

N-(4-氯-3-(1-環己基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯基)特戊醯胺

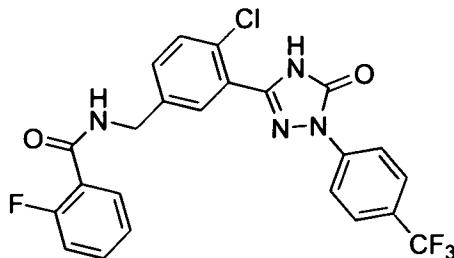


【0596】 藉由使用 2-(環己基)胼甲酸第三丁酯(中間物-64，0.050 g，0.23 mmol)、異氰酸 6-氯-2-氟-3-(特戊醯胺基甲基)苯甲醯酯(中間物-51，0.225 g，0.70 mmol)、DCM (10 mL)及 TFA (3 mL)，按照如對於實例-83 所述之程序以得到 0.015 g 純產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (s, 9H), 1.22-1.23 (m, 2H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 4H), 3.90-3.92 (m, 1H), 4.27-4.28 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H),

7.37-7.41 (t, 1H), 7.46-7.48 (d, 1H), 8.17 (br s, 1H); MS (m/z): 409.36 (M+H⁺).

實例-104

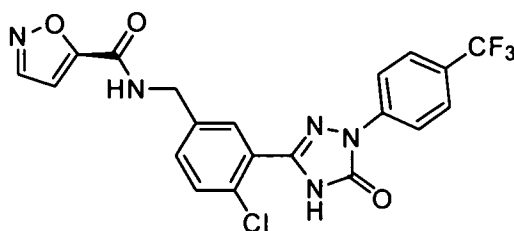
N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2-氟苯甲醯胺



【0597】 向 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-63, 0.060 g, 0.162 mmol)於無水 THF (5 mL)中之溶液中添加 DIPEA (3 mL)且攪拌 20 分鐘。使反應混合物冷卻至 0°C 且添加 2-氟苯甲醯氯(0.038 g, 0.243 mmol)並在室溫下攪拌 3 小時。反應物質於水中淬滅，用 DCM:MeOH 萃取且濃縮以得到粗產物，其藉由管柱層析(用 MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.030 g 純產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.50-4.52 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.72-7.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.83-7.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 8.17-8.20 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 8.95-8.99 (t, 1H), 12.69 (br s, 1H); MS (m/z): 491.17 (M+H⁺).

實例-105

N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)異噁唑-5-甲醯胺

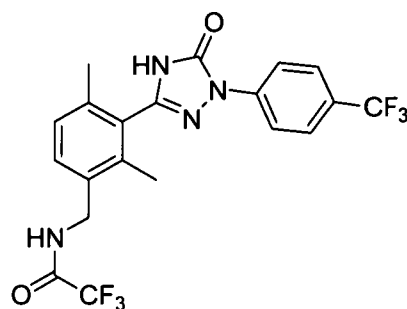


【0598】 向 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-63, 0.060 g, 0.162 mmol)於無水 THF (5 mL)中之溶液中添加 DIPEA (3 mL)且攪拌 20 分鐘。使反應混合物冷卻至 0°C 且添加異噁唑-5-羰基氯(0.032 g, 0.243 mmol)並在室溫下攪拌 3 小時。反應

物質於水中淬滅，用 DCM:MeOH 萃取且濃縮以得到粗產物，其藉由管柱層析(用 MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.030 g 純產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.50-4.52 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7.09-7.10 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.43-7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.53 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.59-7.64 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 7.82-7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.17-8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.74-8.75 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 9.58-9.61 (t, 1H), 12.61-12.74 (br s, 1H); MS (*m/z*): 464.11 (*M*+H⁺)。

實例-106

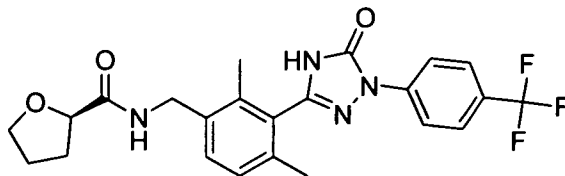
N-(3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0599】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用 2-(4-(三氟甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-53，1.00 g，3.63 mmol)、異氰酸 3-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2,6-二甲基苯基甲醯酯(中間物-65，1.00 g，3.33 mmol)、DCM (20 mL)、三氟乙酸 (5.0 mL)以得到 0.700 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.20 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.40 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 9.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 12.32 (br s, 1H); MS (*m/z*): 457.26 (*M*-H)⁻。

實例-107

(*R*)-*N*-(2,4-二甲基-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)四氫呋喃-2-甲醯胺

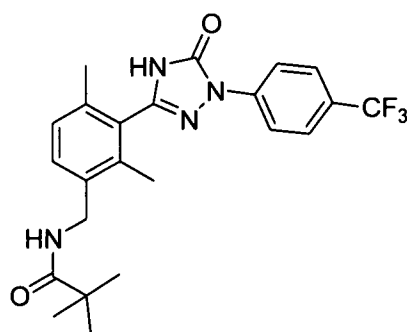


【0600】 向 5-(3-(胺基甲基)-2,6-二甲基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯

基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-66, 0.050 g, 0.138 mmol)於無水 THF:DMF (4 mL:1 mL)中之溶液中添加 TBTU (0.132 g, 0.414 mmol)及 TEA (1.0 mL)且在氮氣氛圍下攪拌反應物質 1 小時。向反應物質中添加(R)-(-)-四氫呋喃-2-甲酸(0.024 g, 0.207 mmol)且在室溫下攪拌 18 小時。在反應完成之後, 反應物質於水中淬滅, 用乙酸乙酯萃取且濃縮以得到粗產物, 其藉由管柱層析(用 2% 氨於 10% MeOH:DCM 中之溶液溶離)純化以得到 0.017 g 標題產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.79 (m, 3H), 1.87 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 8.24 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 12.30 (br s, 1H); MS (*m/z*): 461.14 (*M*+*H*)⁺。

實例-108

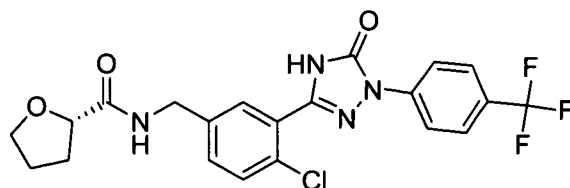
N-(3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯基)特戊醯胺



【0601】 向 5-(3-(胺基甲基)-2,6-二甲基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-66, 0.050 g)於無水 THF (5 mL)中之溶液中添加 TEA (3 mL)且攪拌反應混合物 20 分鐘。使反應混合物冷卻至 0°C 且添加特戊醯氯(0.05 g, 0.563 mmol)並在室溫下攪拌 3 小時。在反應完成之後, 反應物質用水淬滅, 用 DCM:MeOH 萃取。分離有機層、濃縮且藉由管柱層析純化以得到 0.012 g 所要標題產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.15 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.24 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.84 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.0 (t, 1H), 8.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 12.30 (br s, 1H); MS (*m/z*): 447.20 (*M*+*H*)⁺。

實例-109

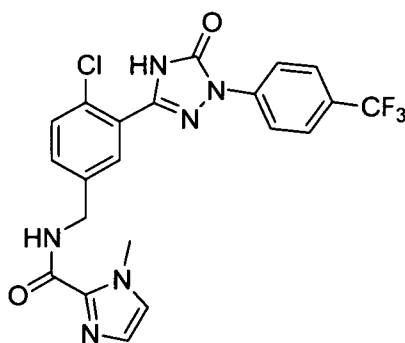
(S)-N-(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-四氫呋喃-2-甲醯胺



【0602】 根據實例-107 中所述之程序，藉由使用 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-63，0.070 g，0.189 mmol)、THF:DMF (5 mL:1 mL)、(S)-(-)四氫呋喃-2-甲酸(0.032 g，0.283 mmol)、TBTU (0.182 g，0.567 mmol)及 TEA (3.0 mL)製備標題化合物。所得粗物質藉由鹼性氧化鋁管柱層析(用 2%氨於 10.0% MeOH:DCM 中之溶液溶離)純化以得到 0.010 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.80 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.85 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 12.50 (s, 1H); MS (*m/z*): 467.08 (*M*+*H*)⁺。

實例-110

N-(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-咪唑-2-甲醯胺

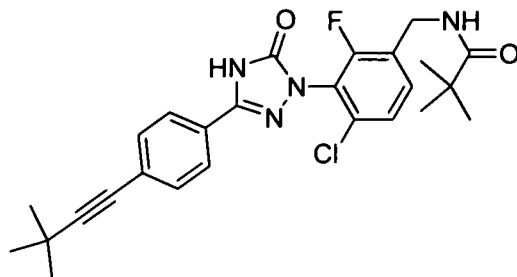


【0603】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-63，0.070 g，0.189 mmol)、1-甲基-1*H*-咪唑-2-羰基氯(0.026 g，0.283 mmol)、無水 THF (5 mL)、DIPEA (2 mL)製備標題化合物。所得粗物質藉由使用含 2%氨之 20% MeOH:DCM 作為移動相之管柱層析加以純化以得到 0.020 g 所要標題產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.50 (s, 3H), 4.41 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.43 (br, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H),

8.30 (s, 1H), 9.08 (t, 1H); MS (m/z): 477.10 (M+H)⁺。

實例-111

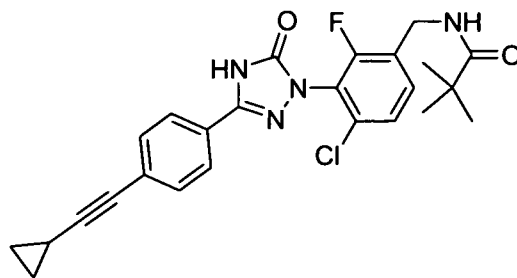
N-(4-氯-2-氟-3-(4,5-二氫-3-(4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺



【0604】 向 *N*-(4-氯-2-氟-3-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺(中間物-68, 0.050 g, 0.094 mmol)於 DMSO (3.0 mL) 中之溶液中添加 3,3-二甲基丁-1-炔(0.011 g, 0.142 mmol)、TBAF (0.074 g, 0.283 mmol)及氯化雙(三苯膦)鈣(II) (0.020 g, 0.022 mmol)且在 80°C 下攪拌反應物質 5-6 小時。在反應完成之後,反應物質用水淬滅且用 DCM 萃取並濃縮。所得粗產物在矽膠管柱上且用 2.0% EA:DCM 作為移動相進行管柱層析加以純化以得到 0.022 g 所要標題產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.09 (s, 9H), 1.25 (s, 9H), 4.31 (br s, 2H), 7.35-7.51 (m, 4H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.18-8.20 (m, 1H); MS (m/z): 481.14 (M-H)⁺。

實例-112

N-(4-氯-3-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺

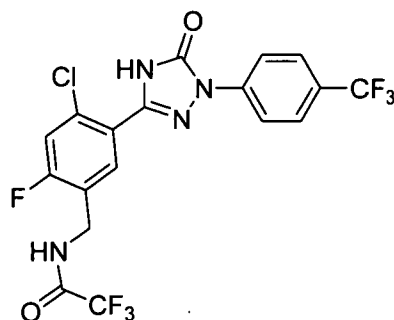


【0605】 根據實例-111 中所述之程序,藉由使用 *N*-(4-氯-2-氟-3-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺(中間物-68, 0.050 g, 0.094 mmol)、乙炔基環丙烷(0.009 g, 0.142 mmol)、TBAF (0.074 g, 0.283 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈣(II) (0.003 g, 0.003 mmol)及 DMSO (3.0 mL)

以得到 0.018 g 所要標題產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.75 (m, 2H), 0.77-0.91 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.53-1.59 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 8.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 8.19 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H); MS (*m/z*): 467.15 (*M*+H)⁺。

實例-113

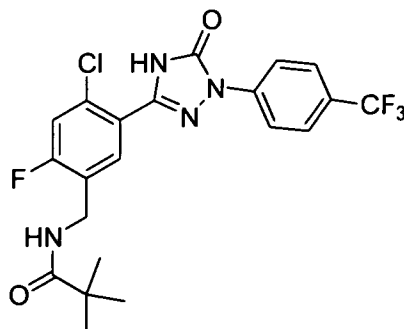
N-(4-氯-2-氟-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0606】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用 2-(4-(三氟甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-53，0.300 g)、異氰酸 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲醯酯(中間物-69，0.300 g)、DCM (20 mL)、三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.030 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.49 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 10.06 (m, 1H), 12.76 (s, 1H); MS (*m/z*): 467.15 (*M*+H)⁺。

實例-114

N-(4-氯-2-氟-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺

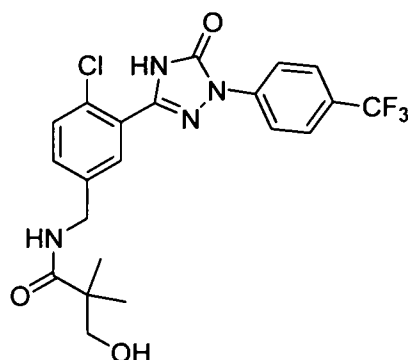


【0607】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-70，

0.080 g, 0.206 mmol)、特戊醯氨(0.027 g, 0.227 mmol)、THF (5.0 mL)及 TEA (0.2 mL)以得到 0.043 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.31-4.32 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 8.13-8.18 (m, 3H), 12.70 (s, 1H); MS (*m/z*): 471.14 (M+H)⁺。

實例-115

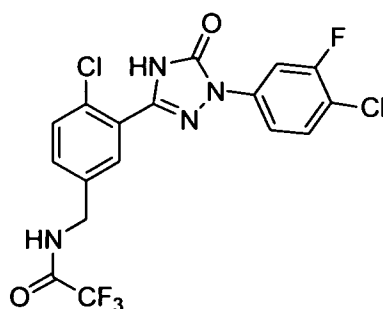
N-(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺



【0608】 根據實例-107 中所述之程序，藉由使用 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-63, 0.100 g, 0.271 mmol)、THF:DMF (5 mL:1 mL)、3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸(0.053 g, 0.407 mmol)、TBTU (0.261 g, 0.813 mmol)、TEA (2.0 mL)製備標題化合物。所得粗物質藉由使用鹼性氧化鋁作為固定相且用 2% 氨於 10.0% MeOH:DCM 中之溶液溶離的管柱層析加以純化以得到 0.012 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.05 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 4.30 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.08 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); MS (*m/z*): 469.04 (M+H)⁺。

實例-116

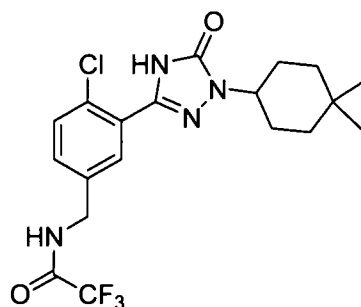
N-(4-氯-3-(1-(4-氯-3-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0609】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用 2-(4-氯-3-氟苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-71，0.828 g，0.003 mmol)、異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯(中間物-26 之步驟-3，1.3 g，0.043 mmol)、DCM (20 mL)、三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.500 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.45 (d, 2H), 7.48 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.68-7.83 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.99 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 10.08 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 12.73 (s, 1H)。

實例-117

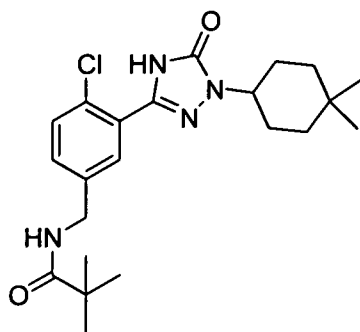
N-(4-氯-3-(4,5-二氫-1-(4,4-二甲基環己基)-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0610】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用 4,4-二甲基 2-環己肼甲酸第三丁酯(中間物-72，0.269 g，1.1 mmol)、異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯(中間物-26 之步驟-2，0.400 g，1.2 mmol)、DCM (20 mL)、三氟乙酸 (5.0 mL)以得到 0.200 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.33 (s, 6H), 1.43-1.91 (m, 8H), 3.86-3.94 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 10.02-10.04 (m, 1H), 11.95 (s, 1H); MS (*m/z*): 431.17 (*M*+*H*)⁺。

實例-118

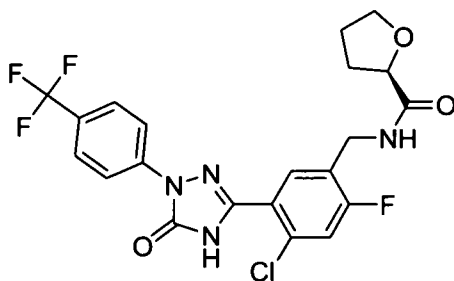
N-(4-氯-3-(4,5-二氫-1-(4,4-二甲基環己基)-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺



【0611】 向 5-(5-(氨基甲基)-2-氯苯基)-2-(4,4-二甲基環己基)-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮(中間物-73, 0.070 g, 0.202 mmol)於無水 THF (5.0 mL)中之溶液中添加 DIPEA (2.0 mL)及特戊醯氯(0.30 g, 0.242 mmol)且在室溫下攪拌反應物質 16 小時。在反應完成之後，反應物質用水淬滅且用 10% MeOH:DCM 萃取。有機層用稀 HCl 洗滌且濃縮。所得粗物質經鹼性氧化鋁管柱層析(用 2.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.040 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.44 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.81-1.94 (m, 8H), 3.86-3.90 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 7.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (t, 1H), 11.93 (s, 1H); MS (*m/z*): 419.21 (*M*+H)⁺。

實例-119

(R)-N-(4-氯-2-氟-5-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺

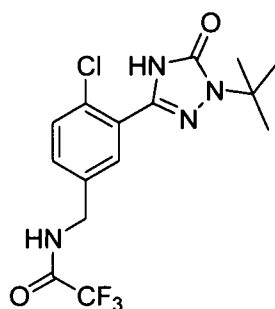


【0612】 根據實例-107 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(氨基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-1,2,4-三唑-3(4H)-酮(中間物-70, 0.090 g, 0.233 mmol)、THF:DMF (5 mL:1 mL)、(R)-(-)-四氫呋喃-2-甲酸(0.040 g, 0.349 mmol)、TBTU (0.224 g, 0.699 mmol)及 TEA (0.5 mL)製備標題化合物。所得粗物質經使用鹼性氧化鋁作為固定相及含 2%氨之 10.0% MeOH:DCM 溶液作為移動相的管柱層析純化以得到 0.015 g 所要產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.78-1.91 (m, 2H), 2.09-2.15 (m, 1H), 3.74 (m,

1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 8.72$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 8.52$ Hz, 2H), 8.45 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 12.71 (s, 1H)。

實例-120

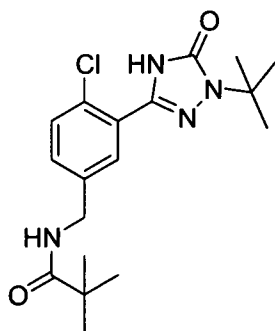
N-(3-(1-第三丁基-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-4-氯苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0613】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用 2-第三丁基甲酸第三丁酯(中間物-74，0.233 g，1.2 mmol)、異氰酸 2-氯-5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)苯甲醯酯(中間物-26 之步驟-3，0.400 g，1.2 mmol)、DCM (10 mL)、三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.100 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 1.52 (s, 9H), 4.42 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 10.0 (br s, 1H), 12.0 (br s, 1H); MS (m/z): 377.20 ($M+H$)⁺。

實例-121

N-(3-(1-第三丁基-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-4-氯苯甲基)特戊醯胺

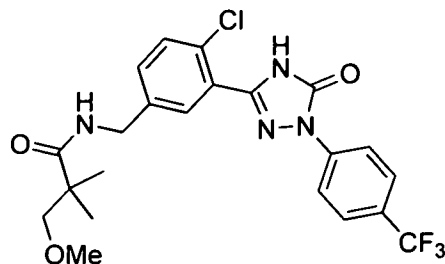


【0614】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 2-第三丁基-5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-75，0.250 g)、特戊醯氯(1.0 mL)、DIPEA (2.0 mL)及無水 THF (5 mL)以得到 0.180 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 1.08 (s, 9H), 1.49 (s, 9H),

4.24 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 4.5$ Hz, 3.6Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H); MS (m/z): 365.20 ($M+H$)⁺。

實例-122

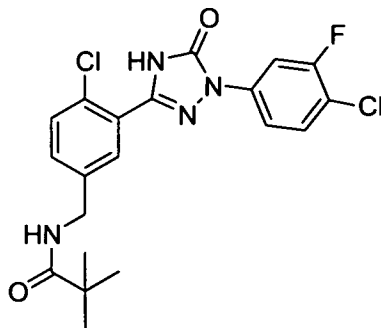
N-(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-3-甲氧基-2,2-二甲基丙醯胺



【0615】 向 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-63, 0.250 g, 0.678 mmol)於 THF:DMF (5 mL:1 mL)中之溶液中添加 TBTU (0.653 g, 2.3 mmol)、TEA (4.0 mL)且在室溫下攪拌反應物質 1 小時。向反應混合物中添加 3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸 (0.134 g, 1.01 mmol)且在室溫下繼續攪拌 2 天。在反應完成之後，反應物質用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。分離有機層、乾燥且濃縮以獲得粗產物。所得粗物質經鹼性氧化鋁管柱層析(用 5.0% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.110 g 所要產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.15 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 3.09 (t, 2H), 4.32 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 4.5$ Hz, 3.6Hz, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.86 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.15 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 12.50 (br s, 1H); MS (m/z): 483.20 ($M+H$)⁺。

實例-123

N-(4-氯-3-(1-(4-氯-3-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺

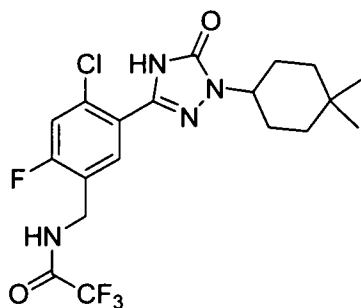


【0616】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-

氯苯基)-2-(4-氯-3-氟苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-76, 0.250 g)、特戊醯氯(1.0 mL)、DIPEA (2.0 mL)、無水 THF (5 mL)以得到 0.110 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.24 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 4.5 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.60 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (t, *J* = 15.0 Hz, 1H), 12.70 (s, 1H); MS (*m/z*): 437.59 (*M*+*H*)⁺。

實例-124

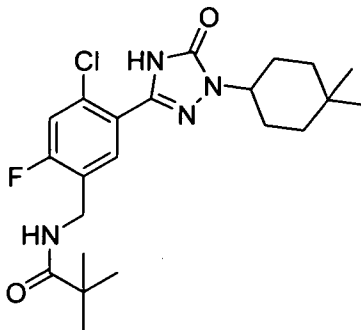
N-(4-氯-2-氟-5-(4,5-二氫-1-(4,4-二甲基環己基)-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0617】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用 4,4-二甲基 2-環己基肼甲酸第三丁酯(中間物-72, 0.400 g)、異氰酸 5-((2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基)-2-氯-4-氟苯甲醯酯(中間物-69, 0.400 g)、DCM (10 mL)、三氟乙酸(5.0 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.93 (s, 6H), 1.32-1.35 (m, 2H), 1.36-1.46 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 10.0 (s, 1H), 12.01 (s, 1H); MS (*m/z*): 449.48 (*M*+*H*)⁺。

實例-125

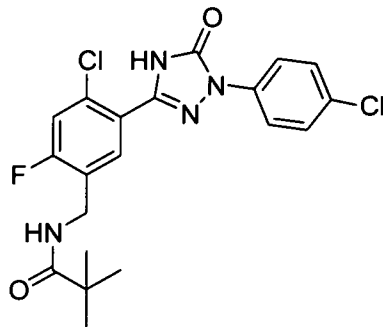
N-(4-氯-2-氟-5-(4,5-二氫-1-(4,4-二甲基環己基)-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺



【0618】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4,4-二甲基環己基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-77，0.200 g)、特戊醯氨(0.5 mL)、TEA (2.0 mL)、無水 THF (5 mL)以得到 0.033 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (s, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 3.46-3.94 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.72 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 11.95 (s, 1H); MS (*m/z*): 436.55 (M+H)⁺。

實例-126

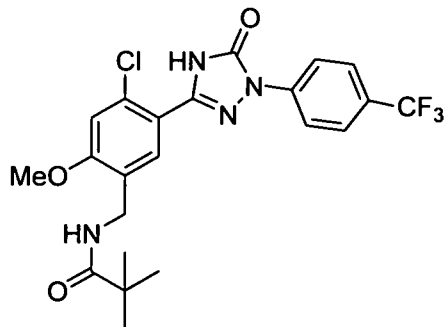
N-(4-氯-5-(1-(4-氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯基)-2-甲氧基苯基)特戊醯胺



【0619】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4-氯苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-78，0.120 g)、特戊醯氨(0.5 mL)、TEA(2.0 mL)、無水 THF (5 mL)以得到 0.033 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.12 (s, 9H), 4.30 (br s, 2H), 7.53-7.63 (m, 4H), 7.95 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 12.61 (s, 1H); MS (*m/z*): 437.47 (M+H)⁺。

實例-127

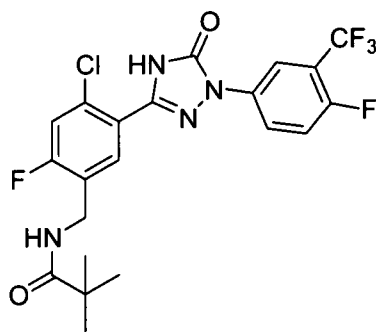
N-(4-氯-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)特戊醯胺



【0620】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-79, 0.200 g)、特戊醯氨(0.2 mL)、TEA (2.0 mL)、無水 THF (5 mL)以得到 0.015 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.15 (m, 2H), 12.57 (s, 1H); MS (m/z): 483.38 (M+H)⁺。

實例-128

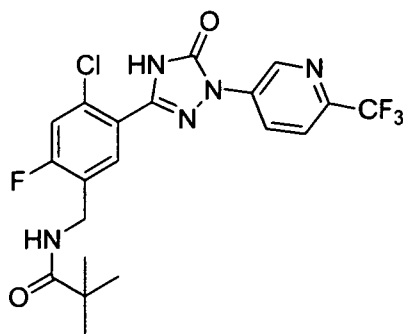
N-(4-氯-2-氟-5-(1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺



【0621】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-81, 0.300 g)、特戊醯氨(0.3 mL)、TEA (2.0 mL)、無水 THF (5 mL)以得到 0.065 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (s, 9H), 4.30 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 3H), 8.16 (br s, 1H), 8.25 (br s, 2H), 12.73 (s, 1H); MS (m/z): 489.47 (M+H)⁺。

實例-129

N-(4-氯-2-氟-5-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺

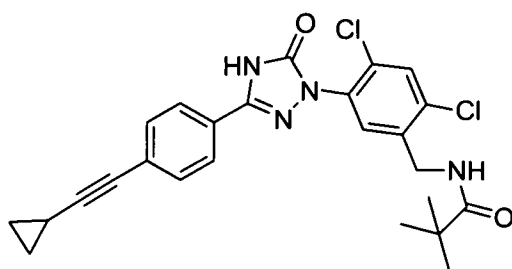


【0622】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-

氯-4-氟苯基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-82, 0.300 g)、特戊醯氯(0.3 mL)、TEA (2.0 mL)、無水 THF (10 mL)以得到 0.050 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (s, 9H), 4.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.05-8.07 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.55 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 12.85 (s, 1H); MS (*m/z*): 472.41 (*M*+H)⁺。

實例-130

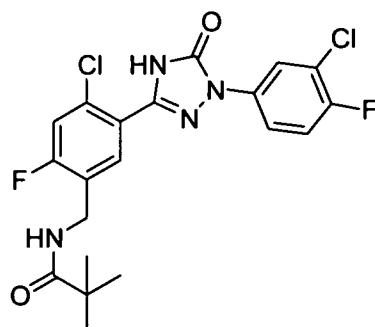
N-(2,4-二氯-5-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺



【0623】 根據實例-111 中所述之程序，使用 *N*-(2,4-二氯-5-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺(中間物-84, 0.150 g, 0.028 mmol)、乙炔基環丙烷(0.038 g, 0.56 mmol)、TBAF (0.268 g, 0.85 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈦(II) (催化性)及 DMSO (3.0 mL)以得到 0.050 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.77 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.21 (m, 1H)

實例-131

N-(4-氯-5-(1-(3-氯-4-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺

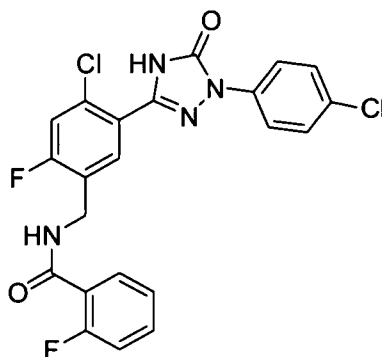


【0624】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-

氯-4-氟苯基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-86, 0.300 g)、特戊醯氯(0.3 mL)、TEA (2.0 mL)、無水 THF (10 mL)以得到 0.083 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.53-7.66 (s, 3H), 7.91-8.15 (s, 3H), 12.67 (s, 1H); MS (m/z): 455.19 (M+H)⁺。

實例-132

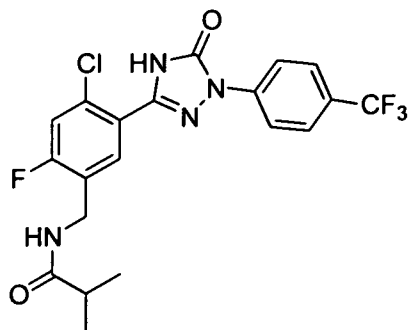
N-(4-氯-5-(1-(4-氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)-2-氟苯甲醯胺



【0625】 使 2-氟苯甲酸(0.400 g)、亞硫醯氯(20 mL)及 DMF (催化量)之混合物回流 5 小時且在減壓下移除過量溶劑以獲得粗產物。將所得粗產物添加至 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4-氯苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-78, 0.250 g)及 DIPEA (1.0 mL)於 THF (20 mL)中之溶液中且攪拌反應物質 3 小時。在反應完成之後，反應物質用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。分離有機層，濃縮得到 0.032 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 4.53 (br s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.78 (m, 3H), 7.95 (br s, 2H), 8.94 (br s, 1H), 12.63 (br s, 1H); MS (m/z): 475.39 (M+H)⁺。

實例-133

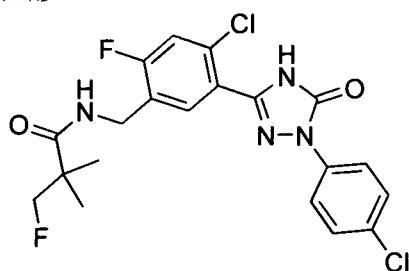
N-(4-氯-2-氟-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)異丁醯胺



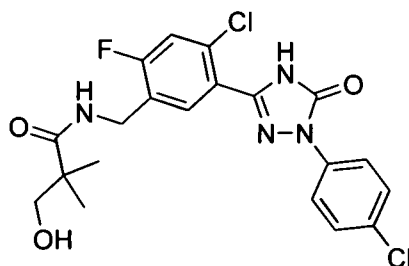
【0626】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-70，0.100 g)、2-甲基丙醯氨(0.1 mL)、TEA (0.1 mL)、無水 THF (5 mL)以得到 0.028 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.01 (s, 6H), 4.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.85 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 8.36 (m, 1H), 12.73 (s, 1H); MS (m/z): 457.37 (M+H)⁺。

實例-134

N-(4-氯-5-(1-(4-氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)-3-氟-2,2-二甲基丙醯胺



步驟-1：-製備 *N*-(4-氯-5-(1-(4-氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺



【0627】 根據實例-107 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(4-氯苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-78，0.250 g，0.708 mmol)、THF:DMF (5 mL:1 mL)、3-羥基-2,2-二甲基丙酸(0.091 g，0.407 mmol)、TBTU (0.340 g，1.062 mmol)、TEA (2.0 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (s, 6H), 2.68 (s, 2H),

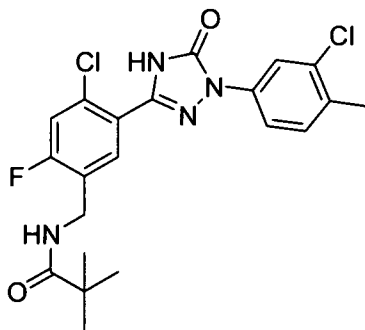
4.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.08 (br s, 1H); MS (m/z): 453.27 (M^+H)⁺。

步驟-2: 製備 *N*-(4-氯-5-(1-(4-氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)-3-氟-2,2-二甲基丙醯胺

【0628】 在 0-5°C 下向 *N*-(4-氯-5-(1-(4-氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺(0.150 g, 0.330 mmol)於 THF (5.0 mL)中之溶液中添加 DAST (0.079 g, 0.495 mmol)且在室溫下攪拌 5-6 小時。在反應完成之後，反應物質用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機層經分離、濃縮且使用鹼性氧化鋁進行管柱層析(用 2% 氨於 10.0% MeOH:DCM 中之溶液溶離)來純化所得粗物質以得到 0.013 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (s, 6H), 4.32 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 12.61 (s, 1H); MS (m/z): 454.25 ($M+H$)⁺。

實例-135

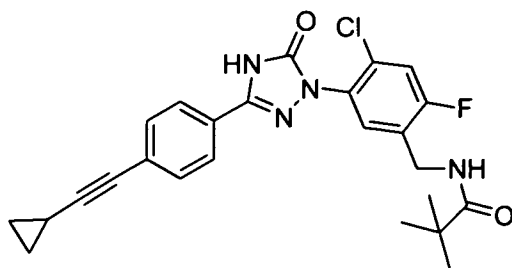
N-(4-氯-5-(1-(3-氯-4-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺



【0629】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯-4-氟苯基)-2-(3-氯-4-甲基苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-88, 0.200 g)、特戊醯胺(0.5 mL)、TEA (2.0 mL)、無水 THF (5 mL)以得到 0.074 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.11 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 4.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 12.60 (s, 1H); MS (m/z): 451.52 ($M+H$)⁺。

實例-136

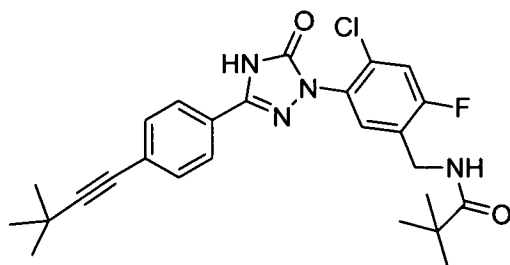
N-(4-氯-5-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺



【0630】 根據實例-111 中所述之程序，在 80℃下使用 *N*-(4-氯-2-氟-5-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺(中間物-90, 0.200 g, 0.370 mmol)、乙炔基環丙烷(0.050 g, 0.75 mmol)、TBAF (0.360 g, 1.13 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (催化性)及 DMSO (3.0 mL)以得到 0.080 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.77 (br s, 9H), 0.92 (br s, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 5.4Hz, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 5.4Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 5.1Hz, 2H), 12.57 br s, 1H); MS (*m/z*): 467.36 (*M*+H)⁺。

實例-137

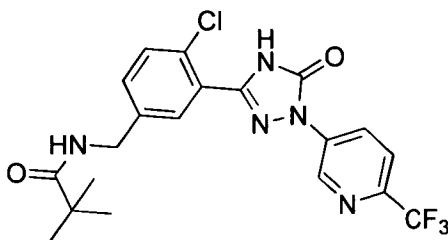
N-(4-氯-2-氟-5-(4,5-二氫-3-(4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺



【0631】 根據實例-111 中所述之程序，使用 *N*-(4-氯-2-氟-5-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺(中間物-90, 0.100 g, 0.189 mmol)、3,3-二甲基丁-1-炔(0.031 g, 0.378 mmol)、TBAF (0.178 g, 0.567 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (催化性)及 DMSO (3.0 mL)以得到 0.050 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.10 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 9.0Hz, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 9.3Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1Hz, 2H), 8.14 (br s, 1H), 12.60 (br s, 1H); MS (*m/z*): 483.29 (*M*+H)⁺。

實例-138

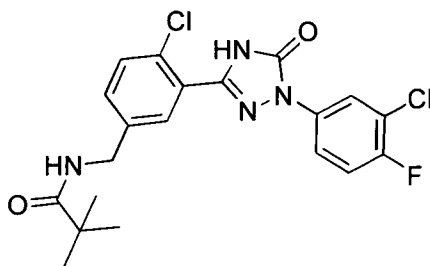
N-(4-氯-3-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺



【0632】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-91，0.350 g，0.945 mmol)、特戊醯氯(0.120 g，0.945 mmol)、DIPEA (2.0 mL)、無水 THF (10 mL)以得到 0.080 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.11 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 12.82 (s, 1H); MS (*m/z*): 454.50 (*M*+*H*)⁺。

實例-139

N-(4-氯-3-(1-(3-氯-4-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺

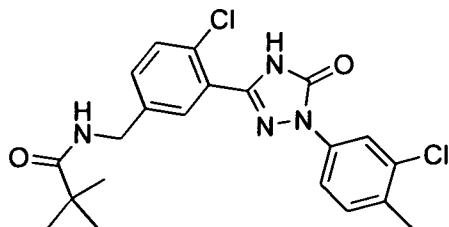


【0633】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(3-氯-4-氟苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-92, 0.300 g, 0.852 mmol)、特戊醯氯(0.108 g, 0.852 mmol)、DIPEA (2.0 mL)、無水 THF (10 mL)以得到 0.050 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.91-8.18 (m, 3H), 12.65 (s, 1H); MS (*m/z*): 437.23 (*M*+*H*)⁺。

實例-140

N-(4-氯-3-(1-(3-氯-4-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)

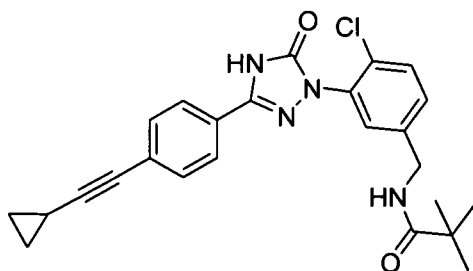
苯甲基)特戊醯胺



【0634】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(3-氯-4-甲基苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-93，0.350 g，1.00 mmol)、特戊醯胺(0.128 g，1.0 mmol)、DIPEA (2.0 mL)、無水 THF (10 mL)以得到 0.200 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 12.58 (s, 1H); MS (*m/z*): 433.19 (M+H)⁺。

實例-141

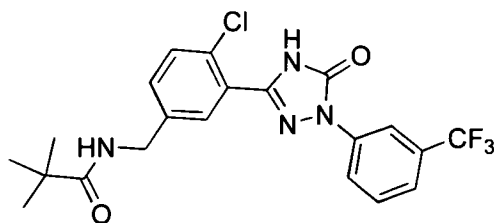
N-(4-氯-3-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺



【0635】 向 *N*-(4-氯-3-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺(中間物-95，0.100 g，0.196 mmol)於 DMSO (3.0 mL)中之溶液中添加乙炔基環丙烷(0.035 g，0.530 mmol)、TBAF (0.150 g，0.574)及氯化雙(三苯膦)鈹(II) (催化性)且在 80°C 下攪拌反應物質 5-6 小時。在反應完成之後，反應物質用水淬滅且用 DCM 萃取並濃縮以得到 0.050 g 所要標題產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.76-0.91 (m, 2H), 0.91-0.92 (m, 2H), 1.11 (s, 9H), 1.57 (m, 1H), 4.28 (br d, 2H), 7.31-7.34 (br d, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.47-7.50 (br m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 12.58 (s, 1H); MS (*m/z*): 449.52 (M+H)⁺。

實例-142

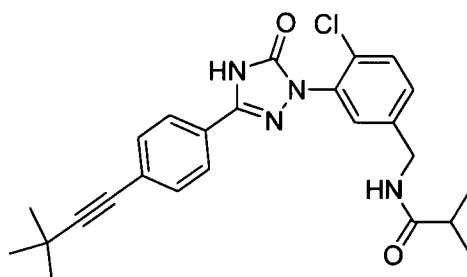
N-(4-氯-3-(1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺



【0636】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-96，0.250 g，0.678 mmol)、特戊醯胺(0.3 mL)、TEA (2.0 mL)及無水 THF (5 mL)以得到 0.150 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.19-8.29 (m, 3H), 12.68 (s, 1H); MS (*m/z*): 453.38 (*M*+H)⁺。

實例-143

N-(4-氯-3-(4,5-二氫-3-(4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)異丁醯胺

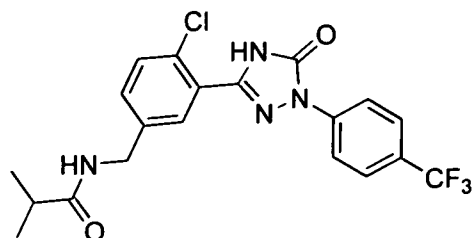


【0637】 根據實例-111 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)異丁醯胺(中間物-98，0.060 g，0.120 mmol)、3,3-二甲基丁-1-炔(0.014 g，0.181 mmol)、TBAF (0.094 g，0.362 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (0.003 g，0.003 mmol)及 DMSO (3.0 mL)以得到 0.015 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.03 (s, 6H), 1.30 (s, 9H), 2.50 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.38 (m, 1H); MS (*m/z*): 449.9 (*M*-H)⁻。

實例-144

N-(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)

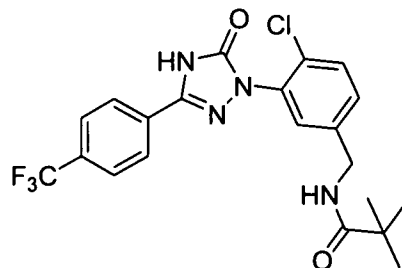
苯甲基)異丁醯胺



【0638】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-63，0.250 g，0.678 mmol)、異丁醯氯(0.108 g，1.01 mmol)、TEA (2.0 mL)及無水 THF (5 mL)以得到 0.350 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 2.41-2.43 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.38 (m, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (*m/z*): 439.24 (*M*+*H*)⁺。

實例-145

N-(4-氯-3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺

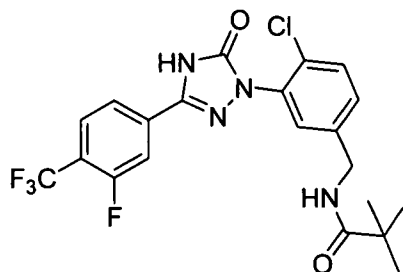


【0639】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用 2-(2-氯-5-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]甲基}苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-94，0.150 g，0.420 mmol)、異氰酸 4-(三氟甲基)苯甲醯酯(中間物-59，0.181 g，0.84 mmol)、DCM (15 mL)及三氟乙酸(3.0 mL)以得到 0.070 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.19 (m, 1H), 12.79 (s, 1H); MS (*m/z*): 456.59 (*M*+*H*)⁺。

實例-146

N-(4-氯-3-(3-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-

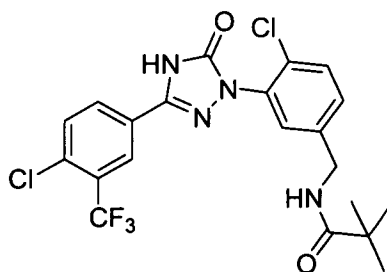
基)苯甲基)特戊醯胺



【0640】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯酯(中間物-99, 2.0 g)、2-(2-氯-5-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-94, 1.0 g)、DCM (15 mL)及三氟乙酸(3.0 mL)以得到 0.900 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.86-8.10 (m, 3H), 8.19 (m, 1H), 12.86 (s, 1H); MS (*m/z*): 471.35 (M+H)⁺。

實例-147

N-(4-氯-3-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺

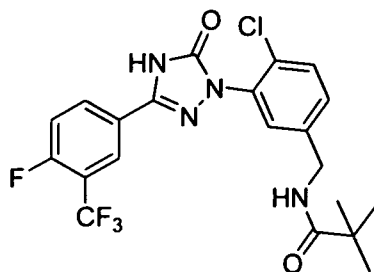


【0641】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醯酯(中間物-100, 2.0 g)、2-(2-氯-5-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-94, 1.0 g)、DCM (15 mL)及三氟乙酸(3.0 mL)以得到 0.900 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.29 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.10-8.18 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 12.82 (s, 1H); MS (*m/z*): 487.29 (M+H)⁺。

實例-148

N-(4-氯-3-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-

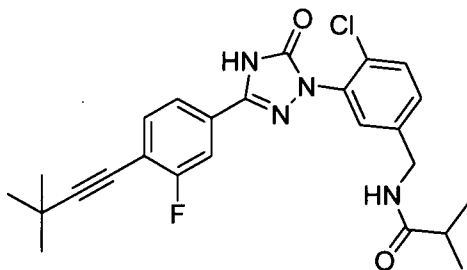
基)苯甲基)特戊醯胺



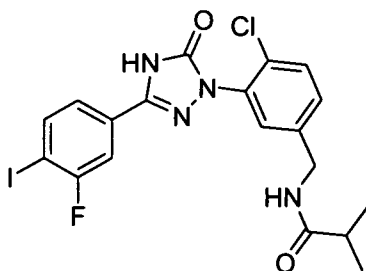
【0642】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 4-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯酯(中間物-101，0.196 g，0.84 mmol)、2-(2-氯-5-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]甲基}苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-94，0.150 g，0.420 mmol)、DCM (15 mL)及三氟乙酸(3.0 mL)以得到 0.090 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.29 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 3H), 12.76 (s, 1H); MS (*m/z*): 471.32 (*M*+H)⁺。

實例-149

N-(4-氯-3-(3-(3-氟-4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)異丁醯胺



步驟 1：-製備 *N*-(4-氯-3-(3-(3-氟-4-碘苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)異丁醯胺



【0643】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 3-氟-4-碘苯甲醯酯(中間物-102，1.0 g)、2-(2-氯-5-[(2-甲基丙醯基)胺基]甲基}苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-97，0.800 g)、DCM (15 mL)及三氟乙酸(3.0 mL)以得到

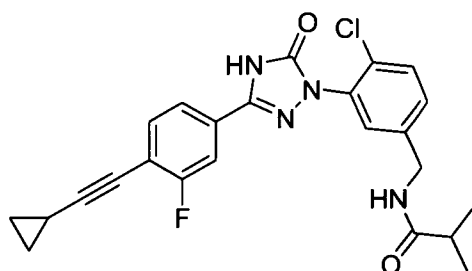
0.900 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.30 (s, 6H), 2.43-2.45 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 12.66 (m, 1H); MS (m/z): 515.21 (M+H) $^+$ 。

步驟-2：-製備 *N*-(4-氯-3-(3-(3-氟-4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)異丁醯胺

【0644】 根據實例-111 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-(3-(3-氟-4-碘苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)異丁醯胺(0.080 g, 0.155 mmol)、3,3-二甲基丁-1-炔(0.019 g, 0.233 mmol)、TBAF (0.121 g, 0.466 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (0.004 g, 0.006 mmol)及 DMSO (3.0 mL)以得到 0.009 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.31 (s, 9H), 2.39-2.42 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.57-7.67 (m, 4H), 8.37 (m, 1H), 13.0 (br s, 1H); MS (m/z): 469.31 (M+H) $^+$ 。

實例-150

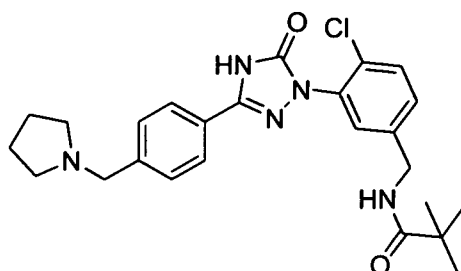
N-(4-氯-3-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)-3-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)異丁醯胺



【0645】 根據實例-111 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-(3-(3-氟-4-碘苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)異丁醯胺(實例-149 之步驟 1, 0.080 g, 0.155 mmol)、乙炔基環丙烷(0.019 g, 0.233 mmol)、TBAF (0.121 g, 0.466 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (0.004 g, 0.006 mmol)及 DMSO (3.0 mL)以得到 0.009 g 所要產物來製備標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 0.79-0.92 (m, 2H), 1.011 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.63 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.57-7.67 (m, 4H), 8.37 (m, 1H); MS (m/z): 453.24 (M+H) $^+$ 。

實例-151

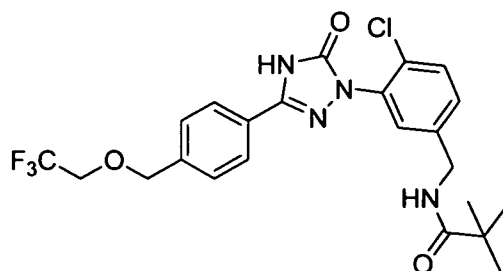
N-(4-氯-3-(4,5-二氫-5-側氧基-3-(4-((吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺



【0646】 在 0°C 下向吡咯啉(0.060 g, 0.830 mmol)於 DMF 中之冷溶液中添加 NaH (0.034 g, 0.830 mmol)且攪拌反應物質 1 小時。接著在 0°C 下添加 *N*-(3-(3-(4-(溴甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)-4-氯苯甲基)特戊醯胺(中間物-103, 0.200 g, 0.419)於 DMF 中之溶液且在 5-10°C 下繼續攪拌 2-3 小時。反應物質於冰中淬滅且將 pH 值調整至 6-7 並用 DCM 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。所得粗產物藉由鹼性氧化鋁管柱層析(用 5% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.020 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.23 (s, 9H), 1.79 (br s, 4H), 2.53 (br s, 4H), 3.66 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.08 (m, 1H), 7.26-7.54 (m, 5H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); MS (*m/z*): 468.51 (*M*+H)⁺。

實例-152

N-(3-(3-(4-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)-4-氯苯甲基)特戊醯胺

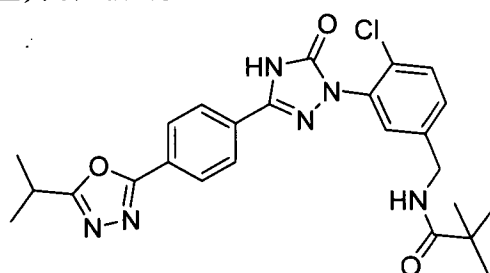


【0647】 在 10°C 下向 2,2,2-三氟乙醇(0.042 g, 0.410 mmol)於 THF 中之溶液中添加 NaH (0.017 g, 0.041 mmol)且在室溫下繼續攪拌 1 小時。接著將 *N*-(3-(3-(4-(溴甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)-4-氯苯甲基)特戊醯胺(中間物-103, 0.100 g, 0.041 mmol)於 THF 中之溶液及 TBAI (0.004

g, 0.0012 mmol)添加至反應混合物中。使反應物質回流 2-3 小時。反應物質於冰中淬滅且將 pH 值調整至 6-7 並用 DCM 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到 0.060 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.11-4.17 (m, 2H), 4.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.28 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.18 (t, 1H); MS (*m/z*): 497.31 (M+H)⁺。

實例-153

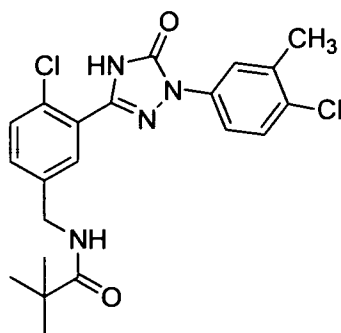
N-(4-氯-3-(4,5-二氫-3-(4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺



【0648】 根據實例-83 中所述之程序，藉由使用異氰酸 4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲醯酯(中間物-104, 0.196 g, 0.84 mmol)、2-(2-氯-5-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]甲基)苯基)肼甲酸第三丁酯(中間物-94, 0.150 g, 0.420 mmol)、DCM (15 mL)及三氟乙酸(3.0 mL)以得到 0.090 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.06 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 3.25 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01-8.04 (m, 2H), 8.10-8.17 (m, 3H), 12.73 (s, 1H); MS (*m/z*): 495.39 (M+H)⁺。

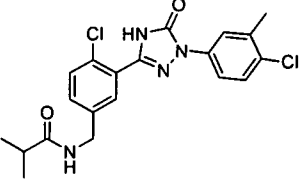
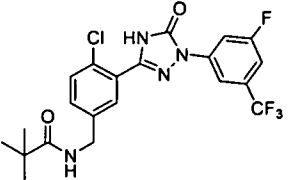
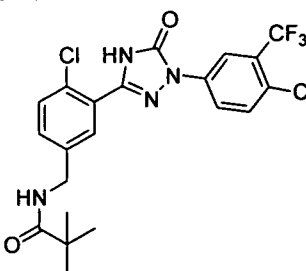
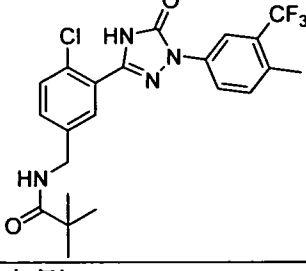
實例-154

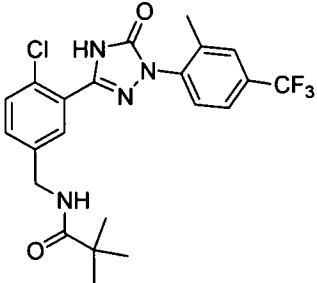
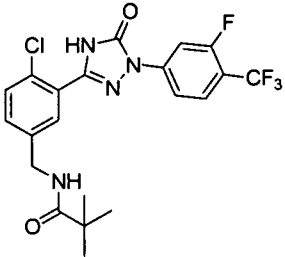
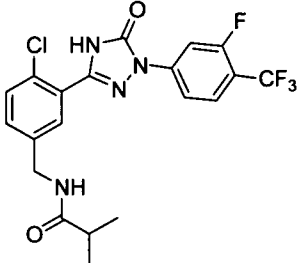
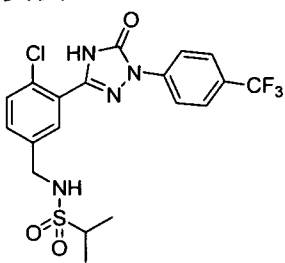
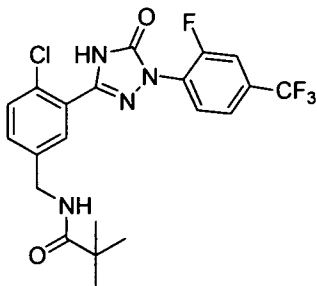
N-(4-氯-3-(1-(4-氯-3-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺



【0649】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(4-氯-3-甲基苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(中間物-106，0.300 g，0.859 mmol)、特戊醯氯(0.130 g，1.03 mmol)、TEA (2.0 mL)、無水 THF (5 mL) 以得到 0.140 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.70 (br d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 12.56 (s, 1H); MS (*m/z*): 433.38 (M+H)⁺。

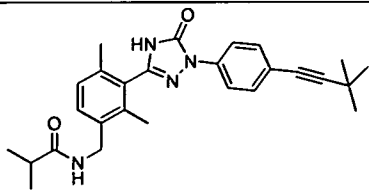
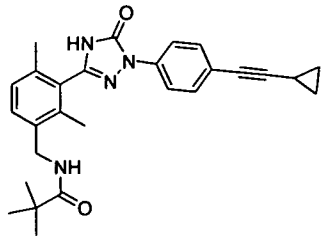
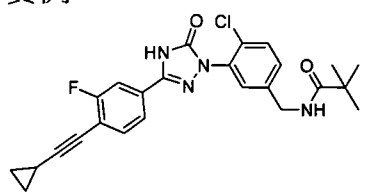
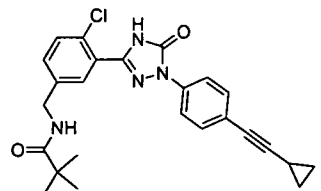
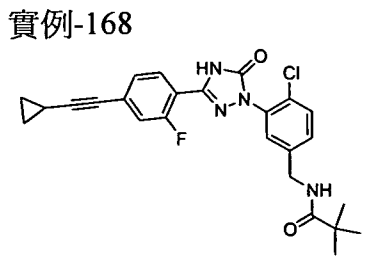
【0650】 藉由使用下表中提及之相應中間物、TEA 及 THF，按照實例-108 中所述之程序製備實例-155 至實例-163。

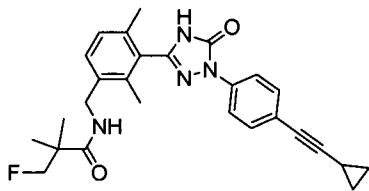
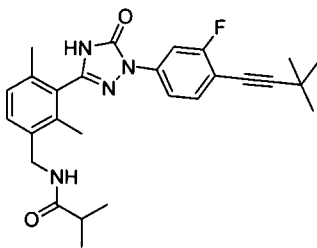
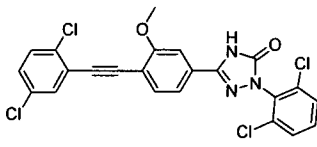
所用中間物	實例編號及結構	實例化學名稱及表徵資料
中間物-106 + 異丁醯氯	實例-155 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(4-氯-3-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯基)異丁醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.02 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.29 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.82 (br d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 12.57 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 433.30 (M+H) ⁺ 。
中間物-130 + 特戊醯氯	實例-156 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯基)特戊醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 1H), 7.61 (m, 3H), 8.09 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 12.80 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 471.39 (M+H) ⁺ 。
中間物-131 + 特戊醯氯	實例-157 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯基)特戊醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.19-8.26 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 12.76 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 487.43 (M+H) ⁺ 。
中間物-133 + 特戊醯氯	實例-158 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(3-(三氟甲基)-4-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯基)特戊醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.13 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 4.31 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 12.47 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 467.22 (M+H) ⁺ 。
中間物-134	實例-159	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)-2-甲基苯

所用中間物	實例編號及結構	實例化學名稱及表徵資料
+ 特戊醯氯		基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.12 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 4.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 12.65 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 467.15 (M+H) ⁺ 。
中間物-135 + 特戊醯氯	實例-160 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.29 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.60-7.61 (m, 2H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.98-8.06 (m, 2H), 8.19 (t, 1H); MS (<i>m/z</i>): 471.18 (M+H) ⁺ 。
中間物-135 + 異丁醯氯	實例-161 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)異丁醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.02 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.91 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.99-8.08 (m, 2H), 8.40 (t, 1H); MS (<i>m/z</i>): 455.01 (M+H) ⁺ 。
中間物-63 + 異丙基磺醯氯	實例-162 	<i>N</i> -(4-氯-3-{5-側氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基}苯甲基)丙烷-2-磺醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.22 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 3H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 12.72 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 475.15 (M+H) ⁺ 。
中間物-136 + 特戊醯氯	實例-163 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.12 (s, 9H), 7.28 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.18 (t, 1H), 12.59 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 471.17 (M+H) ⁺ 。

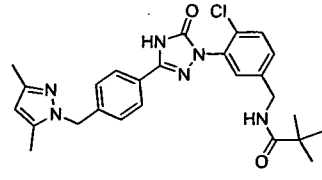
【0651】 藉由使用下表中提及之相應中間物、氯化雙(三苯膦)鉀(II)、TBAF 及 DMSO，按照實例-111 中所述之程序製備實例-164 至實例-171。

所用中間物	實例編號及結構	實例化學名稱及表徵資料
中間物-140 + 3,3-二甲基丁	實例-164	<i>N</i> -(3-(4,5-二氫-1-(4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)異丁

-1-炔		醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.01 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.19 (t, 1H), 12.23 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 445.26 (M+H) ⁺ 。
中間物-138 +乙炔基環丙烷	實例-165 	<i>N</i> -(3-(1-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)特戊醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 0.73 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.00 (t, 1H), 12.22 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 443.51 (M+H) ⁺ 。
中間物-119 +乙炔基環丙烷	實例-166 	<i>N</i> -(4-氯-3-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)-3-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 0.80 (m, 2H), 0.93-0.95 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.59-7.67 (m, 4H), 8.19 (t, 1H), 12.66 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 467.24 (M+H) ⁺ 。
中間物-139 +乙炔基環丙烷	實例-167 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 0.73 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 4.30 (d, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 8.18 (br s, 1H), 12.56 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 449.30 (M+H) ⁺ 。
中間物-124 +乙炔基環丙烷	實例-168 	<i>N</i> -(4-氯-3-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)-2-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 0.78 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 1.59 (m, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz,

		1H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.19 (t, 1H), 12.40 (s, 1H); MS (m/z): 467.20 (M) ⁺ 。
中間物-143 + 乙炔基環丙烷	實例-169 	<i>N</i> -(3-(1-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)-3-氟-2,2-二甲基丙醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 0.74 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.15 (s, 6H), 1.54 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.27 (d, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 12.22 (s, 1H); MS (m/z): 461.21 ($M+H$) ⁺ 。
中間物-141 + 3,3-二甲基丁-1-炔	實例-170 	<i>N</i> -(3-(1-(3-氟-4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)異丁醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.01 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.23 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.19 (t, 1H), 12.35 (s, 1H); MS (m/z): 463.151 ($M+H$) ⁺ 。
中間物-45 + 1,4-二氯-2-乙炔基苯	實例-171 	2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-(2-(2,5-二氯苯基)乙炔基)-3-甲氧基苯基)-2 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3(4 <i>H</i>)-酮。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 3.92 (s, 3H), 7.54 (m, 4H), 7.58-7.69 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 12-13 (br s, 1H); MS (m/z): 506.01 ($M+H$) ⁺ 。

【0652】 藉由使用下表中提及之相應中間物、NaH 及 DMF，按照中間物-41 中所述之程序製備實例-172。

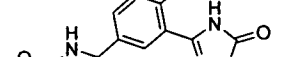
所用中間物	實例編號及結構	實例化學名稱及表徵資料
中間物-103 + 3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑	實例-172 	<i>N</i> -(4-氯-3-(4,5-二氫-3-(4-((3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.11 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.28 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.18 (t, 1H); MS (m/z): 493.36 (M) ⁺ 。

【0653】 藉由使用下表中提及之相應中間物、TFA 及 DCM，按照如

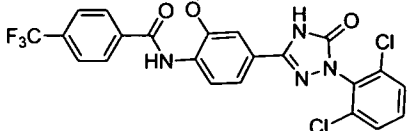
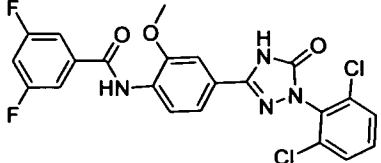
實例-83 中所述之程序製備實例-173 及實例-174。

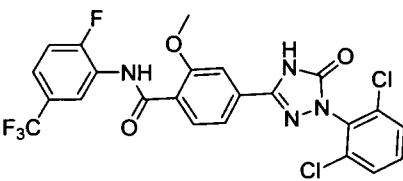
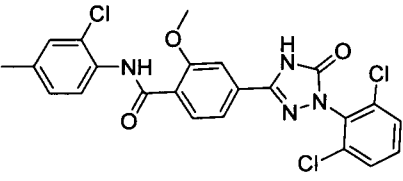
所用中間物	實例編號及結構	實例化學名稱及表徵資料
中間物-109 + 中間物-51	實例-173 	<i>N</i> -(4-氯-2-氟-3-(1-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-(側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (s, 9H), 4.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.21 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.96 (m, 2H); MS (m/z): 489.56 (M) $^+$ 。
中間物-111 + 中間物-51	實例-174 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-(側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.20 (t, 2H), 8.41 (s, 1H), 12.90 (m, 1H); MS (m/z): 505.27 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0654】藉由使用實例-115、DAST 及 THF，按照如實例-134 之步驟-2 中所述之程序製備實例-175。

所用中間物	實例編號及結構	實例化學名稱及表徵資料
實例-115	實例-175 	<i>N</i> -(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-3-氟-2,2-二甲基丙醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 1.15 (s, 6H), 4.33 (m, 4H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.35 (t, 1H), 12.71 (m, 1H); MS (<i>m/z</i>): 471.28 (M+H) ⁺ 。

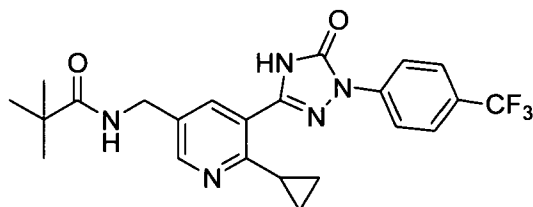
【0655】藉由使用下表中提及之所用相應中間物、三甲基鋁(甲苯中之 2 M 溶液)及無水甲苯，按照如對於中間物-26 之步驟-6 所述之程序製備實例-176 至實例-179。

所用中間物	實例編號及結構	實例化學名稱及表徵資料
中間物-45 之 步驟-5 + 4-(三氟甲基) 苯甲酸甲酯	實例-176 	<i>N</i> -(4-(1-(2,6-二氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 3.91 (s, 3H), 7.49-7.64 (m, 3H), 7.72-.7.74 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 9.90 (s, 1H), 12.70 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 523.10 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ 。
中間物-45 之 步驟-5 + 3,5-二氟苯 甲酸甲酯	實例-177 	<i>N</i> -(4-(1-(2,6-二氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-3,5-二氟苯甲醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 3.90 (s, 3H), 7.47-7.61 (m, 4H), 7.64-.7.72 (m, 4H),

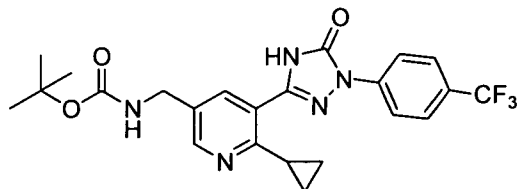
所用中間物	實例編號及結構	實例化學名稱及表徵資料
		7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.86 (s, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (m/z): 491.03 (M+H) ⁺ 。
中間物-46 + 2-氟-5-(三氟 甲基)苯胺	實例-178 	4-(1-(2,6-二氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-N-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 4.06 (s, 3H), 7.60-7.65 (m, 5H), 7.55-7.67 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 12.90 (s, 1H); MS (m/z): 541.05 (M+H) ⁺ 。
中間物-46 + 2-氯-4-甲基 苯胺	實例-179 	N-(2-氯-4-甲基苯基)-4-(1-(2,6-二氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯甲醯胺。 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 2.30 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.41-7.75 (m, 5H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 10.47 (s, 1H), 12.91 (s, 1H); MS (m/z): 503.00 (M+H) ⁺ 。

實例-180

N-((6-環丙基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)特戊醯胺



步驟-1：-製備(6-環丙基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基胺基甲酸第三丁酯



【0656】 在帕爾裝置中在氫氣氛圍下在 35-40 psi 壓力下攪拌 6-環丙基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-甲腈(0.110g)於乙醇(10 mL)中之溶液及 BOC 酸酐(0.150 g)、TEA (1.0 mL)、Pd/C (催化量)持續 4-5 小時。過濾反應物質且濃縮所得濾液以得到 0.100 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 0.93-0.98 (m, 4H), 1.36 (s, 9H),

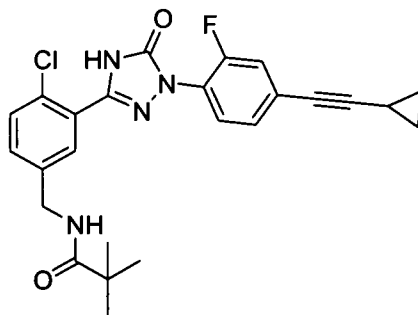
2.09 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); MS (m/z): 476.13 ($M+H$)⁺。

步驟-2：-製備 *N*-((6-環丙基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)特戊醯胺

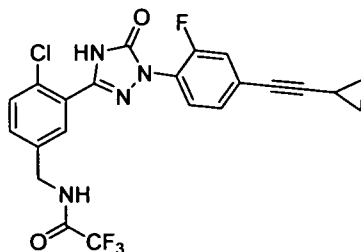
【0657】 在室溫下攪拌(6-環丙基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基胺基甲酸第三丁酯(0.100 g)於 EtOC:HCl (5.0 mL)中之溶液 6 小時。移除過量溶劑且在氮氣氛圍下將 DCM (5.0 mL)、TEA (0.5 mL)及特戊醯氯(0.045 g)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應物質 4 小時。在真空下移除過量溶劑且殘餘物用水稀釋，用 EtOAc 萃取並濃縮以得到 0.020 g 產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 0.98 (m, 4H), 1.12 (s, 9H), 2.73 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.13 (t, 1H), 8.19 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 12.75 (s, 1H); MS (m/z): 460.30 ($M+H$)⁺

實例-181

N-(4-氯-3-(1-(4-(2-環丙基乙炔基)-2-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)特戊醯胺



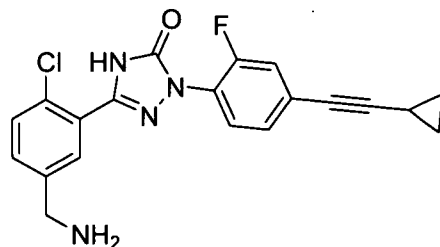
步驟 1：-製備 *N*-(4-氯-3-(1-(4-(2-環丙基乙炔基)-2-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺



【0658】 根據實例-111 中所述之程序，藉由使用 *N*-(4-氯-3-(1-(2-氟-4-碘苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺

(中間物-126, 1.100 g, 3.88 mmol)、乙炔基環丙烷(0.127 g, 1.93 mmol)、TBAF (1.10 g, 3.88 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈀(II) (0.036 g, 0.051 mmol)及DMSO (3.0 mL)以得到 0.400 g 所要標題產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.95 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 4.44 (br s, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 3H), 10.12 (br s, 1H); MS (*m/z*): 479.11 (*M*+H)⁺。

步驟 2: -製備 5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(4-(2-環丙基乙炔基)-2-氟苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮



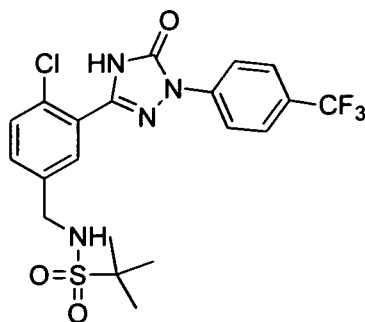
【0659】 藉由使用 *N*-(4-氯-3-(1-(4-(2-環丙基乙炔基)-2-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(0.300 g)、KOH (0.300 g)、水(2.0 mL)、THF (10.0 mL)，按照如中間物-106 之步驟-2 中所述之程序以得到 0.200 g 所要產物來製備標題化合物。MS (*m/z*): 383.16 (*M*+H)⁺。

步驟-3: -製備 *N*-(4-氯-3-(1-(4-(2-環丙基乙炔基)-2-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)特戊醯胺

【0660】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 5-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-2-(4-(2-環丙基乙炔基)-2-氟苯基)-2*H*-1,2,4-三唑-3(4*H*)-酮(0.100 g, 0.266 mmol)、特戊醯胺(0.040 g, 0.319 mmol)、THF (10.0 mL)及 TEA (2 mL)以得到 0.040 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.78 (m, 2H), 0.919 (m, 2H), 1.11 (br s, 9H), 1.56 (m, 1H), 4.28 (br d, 2H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.56 (br s, 3H), 8.16 (s, 1H), 12.46 (s, 1H); MS (*m/z*): 467.22 (*M*+H)⁺。

實例-182

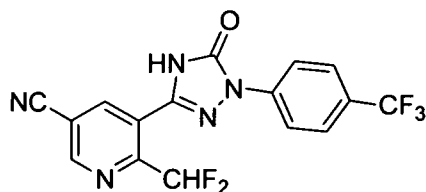
N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺



【0661】 向 *N*-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(中間物-144, 0.075 g, 0.158 mmol)於 DCM:乙腈:水(0.2 ml:0.2 mL:0.3 mL)之混合物中之溶液中添加過碘酸鈉(0.050 g, 0.238 mmol)及氯化釔(0.001 g, 0.003 mmol)且在室溫下攪拌反應物質 4 小時。在反應完成之後, 反應物質經矽藻土床過濾且用 DCM 萃取。分離有機層, 經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。所得產物經中性氧化鋁管柱層析(用 10% MeOH:DCM 溶離)純化以得到 0.020 g 所要產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.30 (s, 9H), 4.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.55-7.71 (m, 4H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 12.71 (s, 1H)。MS (*m/z*): 489.04 (*M*+H)⁺。

實例-183

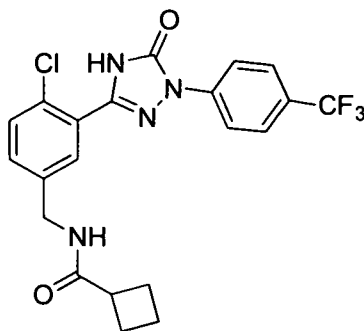
6-(二氟甲基)-5-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)菸鹼甲腈



【0662】 藉由使用異氰酸 5-氰基-2-(二氟甲基)菸鹼醯酯(中間物-145, 0.900 g, 4.03 mmol)、2-(4-(三氟甲基)苯基)胼甲酸第三丁酯(中間物-53, 1.0 g, 3.63 mmol)、TFA (10 mL)、DCM (40 mL), 按照如實例-83 中所述之程序以得到 0.350 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.45-7.56 (t, *J* = 53.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 13.01 (s, 1H); MS (*m/z*): 382.15 (*M*+H)⁺。

實例-184

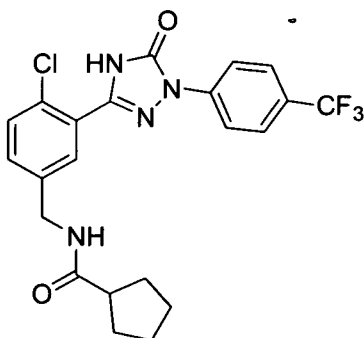
N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)環丁烷甲醯胺



【0663】 根據實例-108 中所述之程序，藉由使用 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-63，0.100 g，0.271 mmol)、TEA (1.0 mL)、DCM (10 mL)、環丁烷羧基氯(0.041 g，0.352 mmol)以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.05 (m, 6H), 3.08 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.17 (m, 3H), 12.69 (s, 1H); MS (*m/z*): 451.07 (M+H)⁺。

實例-185

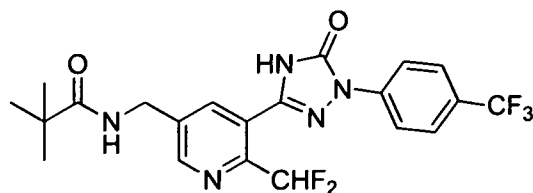
N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)環戊烷甲醯胺



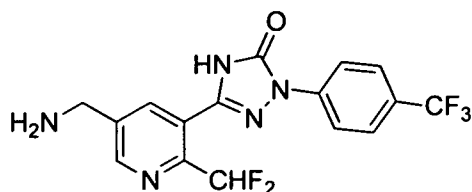
【0664】 根據實例-17 中所述之程序，藉由使用 3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(中間物-63，0.100 g，0.271 mmol)、TEA (1.0 mL)、TBTU (0.261 g，0.813 mmol)、THF:DMF (10 mL)、環戊烷甲酸(0.061 g，0.542 mmol)以得到 0.025 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.50-1.76 (m, 8H), 2.62 (s, 1H), 4.30 (d, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.40 (m, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (*m/z*): 465.08 (M+H)⁺。

實例-186

N-((6-(二氟甲基)-5-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)特戊醯胺



步驟-1：-製備 3-(5-(胺基甲基)-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



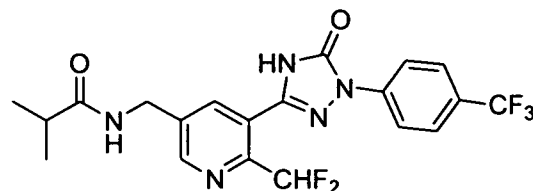
【0665】 根據中間物-16 中所述之程序，藉由使用含 6-(二氟甲基)-5-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)菸鹼甲脞(實例-183, 0.050 g, 0.13 mmol)、雷尼 Ni (催化量)、TEA (0.040 g, 0.39 mmol) 之乙醇(20 mL)以得到 0.50 g 所要產物來製備標題化合物。

步驟-2：-製備 *N*-((6-(二氟甲基)-5-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)特戊醯胺

【0666】 藉由使用含 3-(5-(胺基甲基)-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(0.50 g, 0.12 mmol)、特戊醯氯(0.018 g, 0.14 mmol)、TEA (0.038 g, 0.37 mmol)之 DCM (10 mL)，按照如實例-108 中所述之程序以得到 0.010 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.18 (s, 9H), 4.38 (s, 2H), 7.24-7.63 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H); MS (*m/z*): 470.25 (*M*+*H*)⁺。

實例-187

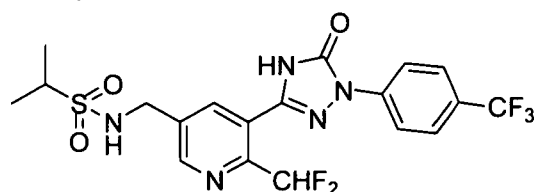
N-((6-(二氟甲基)-5-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)異丁醯胺



【0667】 藉由使用 3-(5-(胺基甲基)-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(實例-186 之步驟-1, 0.50 g, 0.12 mmol)、異丁醯氯(0.017 g, 0.15 mmol)、TEA (0.042 g, 0.41 mmol)及 DCM (10 mL), 按照如實例-108 中所述之程序以得到 0.015 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.14-1.21 (m, 6H), 2.47 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 7.32-7.54 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.09 (br s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H); MS (*m/z*): 456.14 (*M*+*H*)⁺。

實例-188

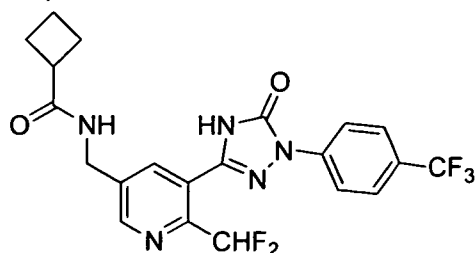
N-((6-(二氟甲基)-5-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-磺醯胺



【0668】 藉由使用 3-(5-(胺基甲基)-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(實例-186 之步驟-1, 0.75 g, 0.19 mmol)、異丙基磺醯氯(0.042 g, 0.29 mmol)、TEA (0.059 g, 0.58 mmol)及 DCM (10 mL), 按照如實例-108 中所述之程序以得到 0.012 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.32 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 7.26-7.66 (m, 3H), 8.08-8.11 (m, 3H), 8.65 (s, 1H); MS (*m/z*): 492.08 (*M*+*H*)⁺。

實例-189

N-((6-(二氟甲基)-5-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)環丁烷甲醯胺

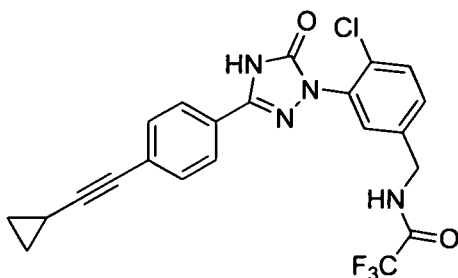


【0669】 藉由使用 3-(5-(胺基甲基)-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(實例-186 之步驟-1, 0.75 g, 0.19

mmol)、環丁烷羰基氯(0.035 g, 0.29 mmol)、TEA (0.059 g, 0.58 mmol)及DCM (10 mL), 按照如實例-108 中所述之程序以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.89-2.29 (m, 7H), 4.45 (s, 2H), 7.31-7.52 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H); MS (*m/z*): 468.26 (M+H)⁺。

實例-190

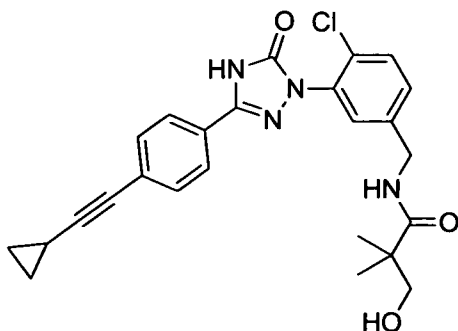
N-(4-氯-3-(3-(4-(環丙基乙炔基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺



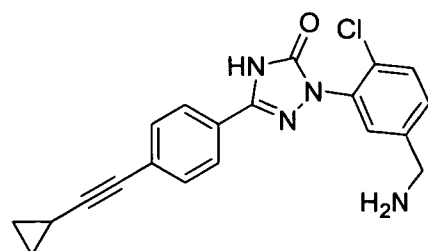
【0670】 根據實例 111 中所述之程序,使用 *N*-(4-氯-3-(3-(4-碘苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(中間物-146, 0.300 g, 0.568 mmol)、乙炔基環丙烷(0.056 g, 0.852 mmol)、TBAF (0.444 g, 1.72 mmol)、氯化雙(三苯膦)鈹(II) (0.016 g, 0.022 mmol)及 DMSO (3.0 mL)以得到 0.020 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.75 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 10.06 (m, 1H), 12-13 (br s, 1H)。MS (*m/z*): 461.12 (M+H)⁺。

實例-191

N-(4-氯-3-(3-(4-(環丙基乙炔基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺



步驟-1：-製備 1-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-3-(4-(環丙基乙炔基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮



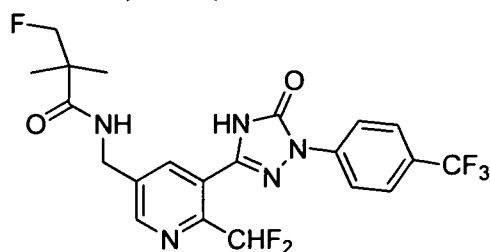
【0671】 藉由使用 *N*-(4-氯-3-(3-(4-(環丙基乙炔基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(實例-190, 0.100 g)、LiOH (0.100 g)、水(2.0 mL)、THF (10.0 mL), 按照如中間物-106 之步驟-2 中所述之程序以得到 0.050 g 所要產物來製備標題化合物。MS (*m/z*): 365.83 (*M*+*H*)⁺。

步驟-2：-製備 *N*-(4-氯-3-(3-(4-(環丙基乙炔基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺

【0672】 根據實例-107 中所述之程序, 藉由使用 1-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-3-(4-(環丙基乙炔基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(0.080 g, 0.228 mmol)、DMF (5 mL)、3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸(0.040 g, 0.342 mmol)、BOP (0.151 g, 0.342 mmol)、TEA (2.0 mL)以得到 0.010 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.75 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.51 (m, 1H), 3.34 (m 2H), 4.31 (br s, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.37-7.50 (m, 3H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77-7.83 (m, 3H), 8.11 (br s, 1H), 12.56 (s, 1H); MS (*m/z*): 465.07 (*M*+*H*)⁺。

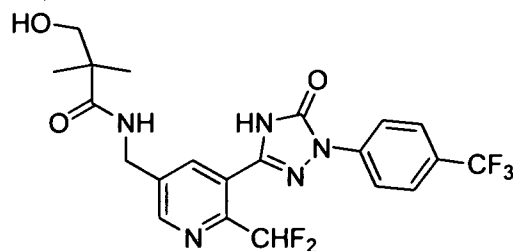
實例-192

3-氟-*N*-((6-(二氟甲基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)-2,2-二甲基丙醯胺



步驟-1：-製備 *N*-((6-(二氟甲基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側

氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺



【0673】 藉由使用 3-(5-(胺基甲基)-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮(實例-186 之步驟-1, 0.130 g, 0.33 mmol)、DMF (5 mL)、3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸(0.060 g, 0.50 mmol)、BOP (0.224 g, 0.50 mmol)、TEA (2.0 mL), 按照如實例-107 中所述之程序以得到 0.070 g 所要產物來製備標題化合物。MS (*m/z*): 486.22 (*M*+*H*)⁺。

步驟-2: -製備 3-氟-*N*-((6-(二氟甲基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)-2,2-二甲基丙醯胺

【0674】 藉由使用 *N*-((6-(二氟甲基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺 (0.060 g, 0.12 mmol)、DAST (0.060 g, 0.37 mmol)、DCM (10 mL), 按照如實例-134 之步驟-2 中所述之程序以得到 0.005 g 所要產物來製備標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.80 (br s, 6H), 4.22 (br s, 1H), 4.38-4.42 (m, 3H), 7.41-7.66 (m, 3H), 7.95 (br s, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.61 (s, 1H); MS (*m/z*): 488.23 (*M*+*H*)⁺。

藥理學活性

篩檢 mPGES-1 抑制劑之活體外方案:

【0675】 mPGES-1 (微粒體前列腺素 E 合成酶-1)為一種微粒體酶, 其藉由在還原型麩胱甘肽(GSH)存在下進行異構化將內過氧化物受質 PGH₂ (前列腺素 H₂)轉化成產物 PGE₂ (前列腺素 E₂)。藉由使用基於抗 PGE₂ 抗體之偵測方法評估 mPGES-1 抑制劑在 mPGES-1 存在下抑制自 PGH₂ 形成 PGE₂ 之能力來篩檢 mPGES-1 抑制劑。藉由在 CHO 細胞中表現來內部產生重組人類 mPGES-1 (Ouellet M 等人 (2002), Protein Expression and Purification 26: 489-495)。使用粗微粒體部分, 在蛋白質濃度 40-60 μg/mL

下建立分析。於 100%二甲亞砜(DMSO)中製備測試化合物以獲得 20 mM 儲備溶液，接著使用包含 0.1 M 磷酸鉀緩衝劑與 2 mM EDTA 之分析緩衝液稀釋。反應中 DMSO 之最終濃度為 0.5% (v/v)。陰性對照包含除酶之外的所有分析試劑。陽性對照包含在不存在任何抑制劑下之酶反應。在含有 2.5 mM GSH 及 mPGES-1 酶之分析緩衝液中培育測試化合物 10 分鐘，隨後在 15 μ M 之濃度下添加 PGH₂，持續 1 分鐘。藉由添加氯化亞錫(11 mg/ml)終止反應且藉由 HTRF 套組(CisBio)量測 PGE₂ 含量(Masse F 等人 (2005), Journal of Biomolecular Screening 10(6) 599-605 ; Goedken RE 等人 (2008), Journal of Biomolecular Screening 13 (7): 619-625)。

【0676】 使用在陽性對照中發生之反應之百分比來量度對 mPGES-1 酶活性之抑制。使用最大酶反應之抑制百分比來繪製濃度反應曲線。藉由使用 GraphPad PRISM 軟體進行非線性回歸分析自濃度反應曲線計算 IC₅₀ 值。

【0677】 使用以上分析程序測試所製備之化合物且所得結果在表 1 中給出。在表中給出所選實例在 1.0 μ M、3.0 μ M 或 10.0 μ M 之濃度下之抑制百分比以及 IC₅₀ (nM)詳情。使用以上分析程序測試所製備之化合物且發現其 IC₅₀ 小於 200 nM、較佳小於 100 nM、更佳小於 50 nM 或最佳小於 20 nM。

【0678】 表 1 中闡述一些化合物之 IC₅₀ (nM)值，其中「A」係指 IC₅₀ 值小於 50 nM，「B」係指 IC₅₀ 值在 50.01 nM 至 100.0 nM 之範圍內且「C」係指 IC₅₀ 值大於 100 nM。

【0679】 表 1：

序號	實例編號	在以下濃度下之抑制百分比			IC ₅₀ (nM)
		1 μ M	3 μ M	10 μ M	
1.	實例-1	9.32	-	68.18	-
2.	實例-2	17.97	-	18.97	-
3.	實例-3	88.90	96.79	-	A
4.	實例-4	46.43	-	69.70	-
5.	實例-5	91.83	-	86.21	A
6.	實例-6	83.89	-	87.67	A
7.	實例-7	89.12	-	95.25	A
8.	實例-8	84.86	-	87.24	B

序號	實例編號	在以下濃度下之抑制百分比			IC ₅₀ (nM)
		1 μ M	3 μ M	10 μ M	
9.	實例-9	1.53	-	23.19	-
10.	實例-10	84.88	-	91.21	A
11.	實例-11	2.34	-	71.72	-
12.	實例-12	84.76	-	87.54	A
13.	實例-13	86.27	-	90.42	C
14.	實例-14	95.99	-	95.82	B
15.	實例-15	64.15	-	83.79	-
16.	實例-16	40.88	-	92.28	-
17.	實例-17	2.52	-	44.08	-
18.	實例-18	56.23	-	98.10	-
19.	實例-19	5.11	-	29.66	-
20.	實例-20	22.37	-	87.36	-
21.	實例-21	76.06	-	91.78	-
22.	實例-22	39.26	-	99.73	-
23.	實例-23	13.25	-	52.94	-
24.	實例-24	70.96	-	83.09	-
25.	實例-25	74.44	-	88.92	C
26.	實例-26	80.56	-	88.14	C
27.	實例-27	72.84	-	97.54	-
28.	實例-28	72.22	-	95.51	-
29.	實例-29	79.21	-	85.78	C
30.	實例-30	89.60	-	94.52	A
31.	實例-31	96.88	-	98.63	B
32.	實例-32	88.85	-	93.97	B
33.	實例-33	89.42	-	96.78	A
34.	實例-34	70.73	-	92.28	-
35.	實例-35	37.43	-	59.15	-
36.	實例-36	97.34	-	98.90	A
37.	實例-37	50.96	-	94.31	-
38.	實例-38	87.36	-	84.91	B
39.	實例-39	90.06	-	96.37	B
40.	實例-40	89.05	-	90.68	A
41.	實例-41	58.81	-	87.08	-
42.	實例-42	96.55	-	99.65	A
43.	實例-43	98.58	-	99.05	A
44.	實例-44	97.37	-	99.03	A
45.	實例-45	81.65	-	90.11	A
46.	實例-46	59.77	-	72.09	-
47.	實例-47	89.46	-	96.51	A
48.	實例-48	98.33	-	100.00	A
49.	實例-49	89.15	-	96.34	A

序號	實例編號	在以下濃度下之抑制百分比			IC ₅₀ (nM)
		1 μ M	3 μ M	10 μ M	
50.	實例-50	95.32	-	99.85	B
51.	實例-51	88.29	-	85.96	A
52.	實例-52	96.44	-	98.34	A
53.	實例-53	82.70	-	97.89	A
54.	實例-54	89.36	-	97.50	B
55.	實例-55	80.95	91.85	-	A
56.	實例-56	98.08	-	98.54	A
57.	實例-57	98.73	98.55	-	A
58.	實例-58	95.20	-	97.32	B
59.	實例-59	93.91	-	96.80	A
60.	實例-60	95.39	-	93.07	A
61.	實例-61	92.44	-	96.85	A
62.	實例-62	97.77	-	98.29	A
63.	實例-63	92.41	-	94.79	A
64.	實例-64	28.94	-	63.78	-
65.	實例-65	75.45	-	94.48	-
66.	實例-66	87.85	-	98.83	C
67.	實例-67	72.71	-	96.32	-
68.	實例-68	97.39	-	96.41	A
69.	實例-69	86.44	-	89.11	C
70.	實例-70	0.55	-	6.63	-
71.	實例-71	12.95	-	17.88	-
72.	實例-72	99.24	99.05	-	A
73.	實例-73	92.38	-	92.43	A
74.	實例-74	93.25	-	98.71	B
75.	實例-75	99.07	-	98.31	A
76.	實例-76	95.62	-	95.38	A
77.	實例-77	93.21	-	98.06	B
78.	實例-78	99.94	-	99.88	A
79.	實例-79	99.14	-	97.14	A
80.	實例-80	96.99	-	97.10	A
81.	實例-81	99.76	-	98.05	A
82.	實例-82	98.26	-	98.96	A
83.	實例-83	97.49	-	99.86	A
84.	實例-84	98.81	-	99.51	A
85.	實例-85	22.58	-	69.28	-
86.	實例-86	79.87	-	96.68	C
87.	實例-87	93.36	-	99.19	B
88.	實例-88	3.34	-	39.18	-
89.	實例-89	95.30	-	99.06	A
90.	實例-90	81.74	-	97.20	C

序號	實例編號	在以下濃度下之抑制百分比			IC ₅₀ (nM)
		1 μ M	3 μ M	10 μ M	
91.	實例-91	66.15	-	94.31	-
92.	實例-92	76.02	-	99.37	C
93.	實例-93	96.83	-	99.60	A
94.	實例-94	87.02	-	100.00	C
95.	實例-95	98.71	-	99.04	A
96.	實例-96	52.25	-	68.70	-
97.	實例-97	20.19	-	6.88	-
98.	實例-98	97.52	-	99.45	A
99.	實例-99	95.30	-	98.55	A
100.	實例-100	99.97	-	98.56	A
101.	實例-101	94.97	-	98.18	A
102.	實例-102	96.52	-	98.03	A
103.	實例-103	19.92	-	51.12	-
104.	實例-104	96.91	-	99.50	A
105.	實例-105	73.88	-	95.96	C
106.	實例-106	92.03	-	96.77	C
107.	實例-107	56.07	-	90.50	-
108.	實例-108	89.82	-	99.72	C
109.	實例-109	97.10	-	97.15	B
110.	實例-110	47.19	-	95.07	-
111.	實例-111	87.20	-	96.15	A
112.	實例-112	99.53	-	99.83	A
113.	實例-113	99.30	-	99.06	A
114.	實例-114	99.06	-	98.39	A
115.	實例-115	96.49	-	98.22	A
116.	實例-116	97.97	-	95.50	A
117.	實例-117	67.93	-	95.02	-
118.	實例-118	76.25	-	87.82	C
119.	實例-119	88.70	-	94.30	A
120.	實例-120	11.45	-	46.01	-
121.	實例-121	16.28	-	72.53	-
122.	實例-122	92.22	-	93.49	A
123.	實例-123	93.78	-	100.00	A
124.	實例-124	27.96	-	88.96	-
125.	實例-125	79.87	-	94.99	-
126.	實例-126	100.00	-	99.29	A
127.	實例-127	32.43	-	58.48	-
128.	實例-128	91.83	-	89.35	A
129.	實例-129	93.50	-	92.14	A
130.	實例-130	96.56	-	97.79	B
131.	實例-131	100.00	-	99.23	A

序號	實例編號	在以下濃度下之抑制百分比			IC ₅₀ (nM)
		1 μ M	3 μ M	10 μ M	
132.	實例-132	91.76	-	89.83	A
133.	實例-133	98.00	-	97.89	A
134.	實例-134	91.45	-	93.88	A
135.	實例-135	92.26	-	98.89	A
136.	實例-136	95.06	-	94.79	A
137.	實例-137	93.36	-	93.06	A
138.	實例-138	93.30	-	92.91	A
139.	實例-139	93.94	-	99.06	A
140.	實例-140	97.36	-	98.11	A
141.	實例-141	97.57	-	97.48	A
142.	實例-142	97.25	-	93.98	A
143.	實例-143	99.21	-	90.70	A
144.	實例-144	97.49	-	92.73	A
145.	實例-145	94.24	-	98.86	A
146.	實例-146	100.00	-	99.73	A
147.	實例-147	98.64	-	97.61	A
148.	實例-148	98.91	-	97.78	A
149.	實例-149	98.34	-	94.61	A
150.	實例-150	98.38	-	99.52	A
151.	實例-151	64.96	-	95.89	-
152.	實例-152	96.01	-	100.00	A
153.	實例-153	93.94	-	99.65	B
154.	實例-154	95.18	-	100.00	A
155.	實例-155	99.74	-	97.08	A
156.	實例-156	98.50	-	99.25	A
157.	實例-157	98.54	-	96.46	A
158.	實例-158	99.05	-	99.70	A
159.	實例-159	75.40	-	96.76	C
160.	實例-160	96.62	-	97.33	A
161.	實例-161	98.04	-	99.36	A
162.	實例-162	99.35	-	99.33	A
163.	實例-163	91.82	-	98.66	A
164.	實例-164	98.30	-	97.19	A
165.	實例-165	97.91	-	99.51	A
166.	實例-166	99.68	-	100.00	A
167.	實例-167	99.03	-	98.43	A
168.	實例-168	100.00	-	98.89	A
169.	實例-169	95.54	-	99.17	C
170.	實例-170	99.83	-	98.87	A
171.	實例-171	95.22	-	99.60	A
172.	實例-172	91.86	-	99.04	C

序號	實例編號	在以下濃度下之抑制百分比			IC ₅₀ (nM)
		1 μ M	3 μ M	10 μ M	
173.	實例-173	96.77	-	98.95	A
174.	實例-174	99.90	-	100.00	A
175.	實例-175	99.44	-	99.44	A
176.	實例-176	45.84	-	89.54	-
177.	實例-177	29.89	-	71.07	-
178.	實例-178	42.72	-	91.55	-
179.	實例-179	50.59	-	95.17	-
180.	實例-180	72.34	-	92.51	C
181.	實例-181	88.24	-	94.28	A
182.	實例-182	92.94	-	94.05	A
183.	實例-183	41.55	-	85.5	-
184.	實例-184	98.59	-	94.26	A
185.	實例-185	96.06	-	98.3	A
186.	實例-186	96.84	-	98.02	A
187.	實例-187	98.63	-	97.51	A
188.	實例-188	89.49	-	99.32	B
189.	實例-189	96.17	-	98.48	A
190.	實例-190	100	-	100	A
191.	實例-191	93.5	-	100	C
192.	實例-192	99.3	-	99.31	A

使用基於 A549 細胞之分析來篩檢 mPGES-1 抑制劑

【0680】 在 A549 細胞株中對 mPGES-1 酶之抑制係監測為對 IL-1 β 誘導之 PGE₂ 釋放之抑制。A549 細胞在 37°C 下於 5% CO₂ 中維持在含 10% FBS 及 1% 青黴素(Penicillin)-鏈黴素(Streptomycin)溶液之 DMEM 培養基中。在分析之前 24 小時將細胞於含有 1% 青黴素-鏈黴素及 2% FBS 之 DMEM 中接種在 96 孔盤中以便在實驗當天獲得每孔約 40,000 個細胞。以總體積 200 μ L 進行分析。將測試化合物溶解於二甲亞砜(DMSO)中以製備 2 mM 儲備溶液，接著使用普通 DMEM 進行稀釋。反應中 DMSO 之最終濃度為 0.55% (v/v)。用測試化合物處理細胞 30 分鐘，隨後在 10 ng/mL 之最終濃度下添加 IL-1 β ，持續 16-20 小時。接著在 4°C 下在 1000 rpm 下離心各盤 10 分鐘。收集上清液且藉由添加由 CisBio HTRF 套組供應之 PGE₂-D2 及抗 PGE₂ 穴狀化合物結合物於 96 孔半區 Blackwell EIA/RIA 盤中進行分析。分析盤在 4-5 °C 下培育隔夜，隨後在 Artemis (K-101) (Japan) HTRF 盤讀取器中進行讀取且藉由自標準曲線外推來計算 PGE₂ 含量。

【0681】 濃度反應曲線繪製為在不存在測試拮抗劑下獲得之最大反應之百分比。藉由使用 GraphPad PRISM 軟體進行非線性回歸分析自濃度反應曲線計算 IC_{50} 值。

【符號說明】

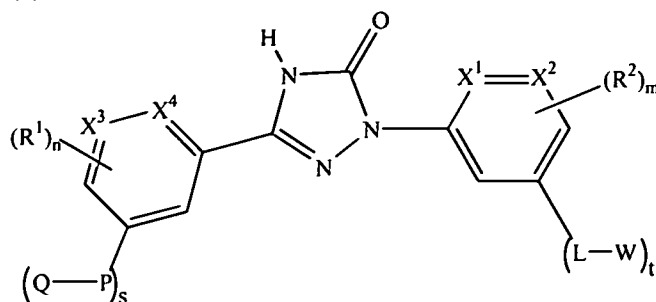
(無)

公告本

申請專利範圍

105年10月25日
修正本

1. 一種式(II)化合物，



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中，

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 各自獨立地選自 CH 及 N；

L 在每次出現時皆獨立地選自 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 及 $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$ ；

P 在每次出現時皆獨立地選自 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 及 $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$ ；

Q 在每次出現時皆獨立地選自 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、羥基 C_{1-8} 烷基、羧基 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、3-15 員雜環基及 5-14 員雜芳基；

W 在每次出現時皆獨立地選自 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、羥基 C_{1-8} 烷基、羧基 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、3-15 員雜環基及 5-14 員雜芳基；

R^1 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 員雜環基、 C_{1-8} 烷基、5 員雜芳基、5 員雜芳基 C_{1-8} 烷基及 $-\text{C}\equiv\text{CR}$ ；

R^2 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 員雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}$ 及 $-\text{C}\equiv\text{CR}$ ；

R 在每次出現時皆獨立地選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基及 C_{6-14} 芳基；

『m』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；

『n』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；

『s』為在 0 至 1 之範圍內、包括 0 與 1 兩者之整數；且

『t』為在 0 至 1 之範圍內、包括 0 與 1 兩者之整數；

其限制條件為(i)『s』及『t』不同時為『0』，及(ii)『m』及『n』不同時為『0』。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CH。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中

R^1 在每次出現時皆獨立地為氰基、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、(2,2,2-三氟乙氧基)甲基、環丙基、(吡咯啉-1-基)甲基、4-甲基苯硫基、5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基、3,3-二甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、(2,5-二氟苯基)乙炔基、(4-氟-2-氟苯基)乙炔基、(3-氟-2-氟苯基)乙炔基、(3-(三氟甲基)苯基)乙炔基或(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙炔基；且『n』為 1 或 2。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

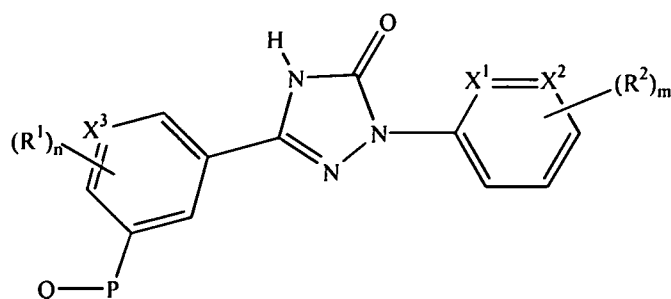
R^2 在每次出現時皆獨立地為氰基、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基、環丙烷甲醯胺基、3,3-二甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、-CONH-[3-(三氟甲基)苯基]、-CONH-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]或-CONH-[3-(二氟甲基)苯基]；且『m』為 1 或 2。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Q 為異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-甲氧基-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基、環丙基、環丁基、環戊基、2-氟苯基、四氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫呋喃-2-基、(S)-四氫呋喃-2-基、(R)-四氫呋喃-2-基、異噁唑基或 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基；『s』為 1；且『t』為 0。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 W 為異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基或環丙基；『t』為 1；且『s』為 0。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式(III)



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中，

X^1 、 X^2 及 X^3 各自獨立地選自 CH 及 N；

P 係選自 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 及 $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$ ；

Q 係選自 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基、羥基 C_{1-8} 烷基、羧基 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、3-15 員雜環基及 5-14 員雜芳基；

R^1 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷基及 C_{3-6} 環烷基；

R^2 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 員雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}$ 及 $-\text{C}\equiv\text{CR}$ ；

R 在每次出現時皆獨立地選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基及 C_{6-14} 芳基；

『m』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；且

『n』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；其限制條件為『m』及『n』不同時為『0』。

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 X^1 、 X^2 及 X^3 為 CH。

9. 如申請專利範圍第 7 或 8 項之化合物，其中

每個 R^1 獨立地為氰基、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 或環丙基；

每個 R^2 係獨立地為氰基、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 或 OCH_3 ；

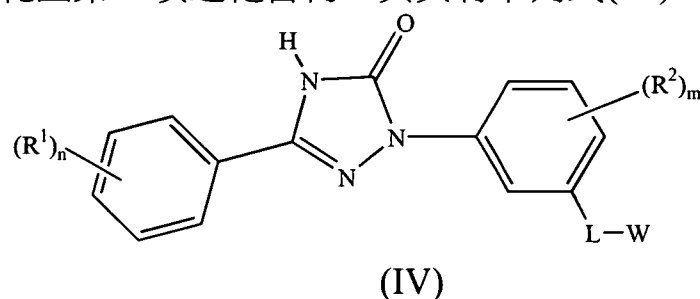
P 係 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ ；

『 m 』為 1 或 2；

『 n 』為 0、1 或 2；且

Q 係異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-甲氧基-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基、環丙基、環丁基、環戊基、2-氟苯基、四氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫呋喃-2-基、(S)-四氫呋喃-2-基、(R)-四氫呋喃-2-基、異噁唑基或 1-甲基-1*H*-咪唑-2-基。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下列式(IV)



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中，

L 係選自-CH₂NHC(O)-及-CH₂NHS(O)₂-；

W 係選自 C₁₋₈ 烷基、鹵 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基 C₁₋₈ 烷基、羥基 C₁₋₈ 烷基、羧基 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₂ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、3-15 員雜環基及 5-14 員雜芳基；

R¹ 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、鹵 C₁₋₈ 烷氧基 C₁₋₈ 烷基、鹵 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、5 員雜環基 C₁₋₈ 烷基、5 員雜芳基、5 員雜芳基 C₁₋₈ 烷基及-C≡CR；

R² 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基及鹵 C₁₋₈ 烷基；

R 在每次出現時皆獨立地選自 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₂ 環烷基及 C₆₋₁₄ 芳基；

『 m 』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；且

『 n 』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；其限制條件為『 m 』及『 n 』不同時為『0』。

11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中，

R¹ 在每次出現時皆獨立地為 Cl、F、CHF₂、CF₃、OCH₃、CH₃、3,3-二

甲基丁-1-炔基、2-環丙基乙炔基、(2,5-二氯苯基)乙炔基、(4-氯-2-氟苯基)乙炔基、(3-氯-2-氟苯基)乙炔基、(3-(三氟甲基)苯基)乙炔基或(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙炔基；

R^2 在每次出現時皆獨立地為 Cl、F、 CH_3 、 CF_3 或 OCH_3 ；

L 係- $CH_2NHC(O)$ -；

『m』為 1 或 2；

『n』為 0、1 或 2；且

W 為異丙基、第三丁基、三氟甲基、1-氟-2-甲基丙-2-基、1-羥基-2-甲基丙-2-基或環丙基。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自

4-(3-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-甲氧基-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-(3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲氧基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺；

4-(3-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-(環丙烷甲醯胺基)-3-甲氧基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺；

4-(3-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(二氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲醯胺；

4-(3-(2-氯-5-(環丙烷甲醯胺基甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-((2,5-二氯苯基)乙炔基)-2-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-((4-氯-2-氟苯基)乙炔基)-2-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(2-氟-4-((3-(三氟甲基)苯基)乙炔基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-((3-氯-2-氟苯基)乙炔基)-2-氟苯基)-5-側氧基-4,5-

二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-2-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(3,4-二氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-2-氟-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(2,4-二氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-2-氟-3-(1-(4-甲氧基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-2-氟-3-(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-氰基苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)環丙烷甲醯胺；

N-(4-氯-2-氟-3-(5-側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-2-氟-3-(5-側氧基-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-2-氟-3-(5-側氧基-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-氯苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

(*R*)-*N*-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺；

N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2-氟苯甲醯胺；

N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)異噁唑-5-甲醯胺；

N-(3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

(*R*)-*N*-(2,4-二甲基-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺；

N-(3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)特戊醯胺；

(*S*)-*N*-(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-四氫呋喃-2-甲醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-咪唑-2-甲醯胺；

N-(4-氯-2-氟-3-(4,5-二氫-3-(4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-2-氟-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-

三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

N-(4-氯-2-氟-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-氯-3-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

(*R*)-*N*-(4-氯-2-氟-5-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-3-甲氧基-2,2-二甲基丙醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-氯-3-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-5-(1-(4-氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-2-氟-5-(1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-2-氟-5-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(2,4-二氯-5-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-5-(1-(3-氯-4-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-5-(1-(4-氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)-2-氟苯甲醯胺；

N-(4-氯-2-氟-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)異丁醯胺；

N-(4-氯-5-(1-(4-氯苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)-3-氟-2,2-二甲基丙醯胺；

N-(4-氯-5-(1-(3-氯-4-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-5-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-2-氟-5-(4,5-二氫-3-(4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(3-氯-4-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(3-氯-4-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(4,5-二氫-3-(4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)異丁醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)異丁醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三

唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(3-氟-4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)異丁醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)-3-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)異丁醯胺；

N-(4-氯-3-(4,5-二氫-5-側氧基-3-(4-((吡咯啉-1-基)甲基)苯基)-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(3-(3-(4-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)-4-氯苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(4,5-二氫-3-(4-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-氯-3-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-氯-3-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)異丁醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(3-(三氟甲基)-4-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)-2-甲基苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)異丁醯胺；

N-(4-氯-3-{5-側氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基}苯甲基)丙烷-2-磺醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(3-(4,5-二氫-1-(4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)異丁醯胺；

N-(3-(1-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)-3-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-(2-環丙基乙炔基)-2-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(3-(1-(4-(2-環丙基乙炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)-3-氟-2,2-二甲基丙醯胺；

N-(3-(1-(3-氟-4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2,4-二甲基苯甲基)異丁醯胺；

N-(4-氯-3-(4,5-二氫-3-(4-((3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-2-氟-3-(1-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-3-氟-2,2-二甲基丙醯胺；

N-((6-環丙基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(1-(4-(2-環丙基乙炔基)-2-氟苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)特戊醯胺；

N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑

-3-基)苯甲基)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺；

N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑

-3-基)苯甲基)環丁烷甲醯胺；

N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑

-3-基)苯甲基)環戊烷甲醯胺；

N-((6-(二氟甲基)-5-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)特戊醯胺；

N-((6-(二氟甲基)-5-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)異丁醯胺；

N-((6-(二氟甲基)-5-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)丙烷-2-磺醯胺；

N-((6-(二氟甲基)-5-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)環丁烷甲醯胺；

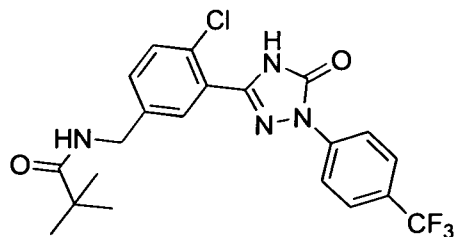
N-(4-氯-3-(3-(4-(環丙基乙炔基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

N-(4-氯-3-(3-(4-(環丙基乙炔基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺；

3-氟-*N*-((6-(二氟甲基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)-2,2-二甲基丙醯胺；

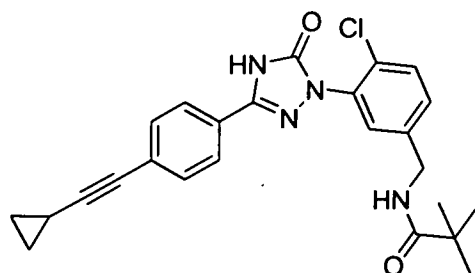
及其醫藥學上可接受之鹽。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式



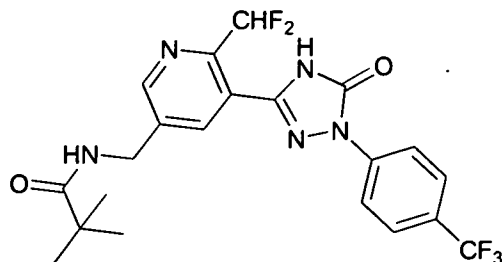
或其醫藥學上可接受之鹽。

14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式



或其醫藥學上可接受之鹽。

15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式



或其醫藥學上可接受之鹽。

16. 一種化合物，其選自

3-(5-(胺基甲基)-2-氯苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-酮；

N-(4-氯-3-(5-側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

N-(4-氯-3-(4,5-二氫-3-(4-碘苯基)-5-側氧基-1,2,4-三唑-1-基)苯甲基)特戊醯胺；

及其醫藥學上可接受之鹽。

17. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

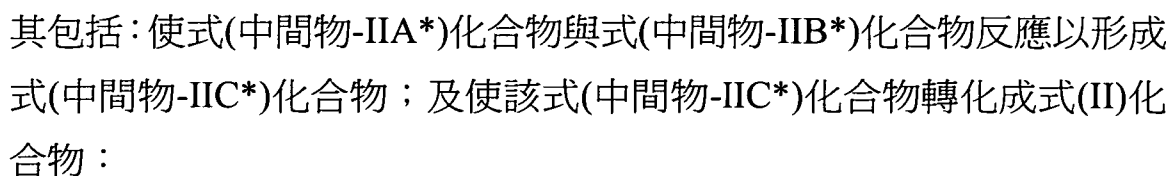
18. 如申請專利範圍第 17 項之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之賦形劑為載劑或稀釋劑。

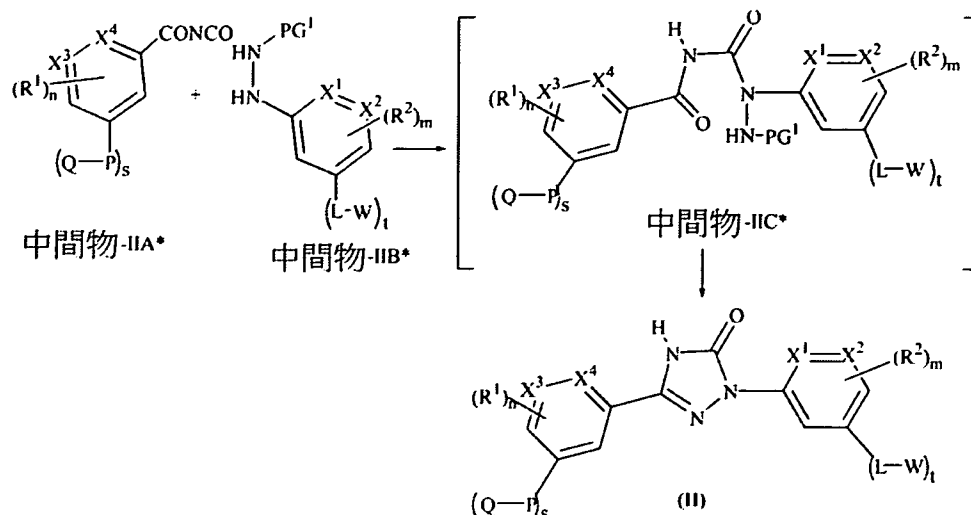
19. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其用於治療受試者之 mPGES-1 介導之疾病、病症或症候群。

20. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其用於治療選自由以下組成之群之疾病、病症、症候群或病狀：發炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、肺纖維化、發炎性腸病、大腸急躁症、疼痛、發炎性疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、發熱、偏頭痛、頭痛、下背痛、纖維肌痛、肌筋膜病症、病毒感染、

21. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其用於治療一疾病、病症、症候群或病狀，其中該疾病、病症、症候群或病狀為疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、類風濕性關節炎疼痛或骨關節炎疼痛。

22. 一種製備式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法，





其中，

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 各自獨立地選自 CH 及 N；

L 在每次出現時皆獨立地選自 $-CH_2NHC(O)-$ 及 $-CH_2NHS(O)_2-$ ；

P 在每次出現時皆獨立地選自 $-CH_2NHC(O)-$ 及 $-CH_2NHS(O)_2-$ ；

Q 在每次出現時皆獨立地選自 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、羥基 C_{1-8} 烷基、羧基 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、3-15 員雜環基及 5-14 員雜芳基；

W 在每次出現時皆獨立地選自 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、羥基 C_{1-8} 烷基、羧基 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、3-15 員雜環基及 5-14 員雜芳基；

R^1 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 員雜環基、 C_{1-8} 烷基、5 員雜芳基、5 員雜芳基 C_{1-8} 烷基及 $-C\equiv CR$ ；

R^2 在每次出現時皆獨立地選自鹵素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、5 員雜芳基、 $-C(O)NHR$ 、 $-NHC(O)R$ 、 $-S(O)_2NHR$ 及 $-C\equiv CR$ ；

R 在每次出現時皆獨立地選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基及 C_{6-14} 芳基；

PG^1 表示胺保護基；

『 m 』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；

『 n 』為在 0 至 3 之範圍內、包括 0 與 3 兩者之整數；

『 s 』為在 0 至 1 之範圍內、包括 0 與 1 兩者之整數；且

『t』為在 0 至 1 之範圍內、包括 0 與 1 兩者之整數；

其限制條件為(i)『s』及『t』不同時為『0』；及(ii)『m』及『n』不同時為『0』。

23. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中式(中間物-IIA*)異氰酸酯係自相應酸、醯胺或酸鹵化物衍生物獲得。
24. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中使式(中間物-IIA*)化合物與式(中間物-IIB*)化合物在 DCM、甲苯或 EDC(二氯化乙烯)中反應。
25. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中中間物-IIC*未經分離。
26. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中 PG¹ 為第三丁氧羰基。
27. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中使用一有機酸使式(中間物-IIC*)化合物轉化成式(II)化合物。