



(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 I867822 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：112142068

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 25 日

(51)Int. Cl.：

*C07D487/04 (2006.01)**C07D513/04 (2006.01)**C07D498/04 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61P3/00 (2006.01)**A61P9/00 (2006.01)**A61P1/16 (2006.01)*

(30)優先權：2019/11/25

美國

62/939,821

(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：鮑比優 馬修 保羅 BOURBEAU, MATTHEW PAUL (US)；艾蓮 珍妮佛 瑞貝卡 ALLEN, JENNIFER REBECCA (US)；米那提 安娜 艾蓮娜 MINATTI, ANA ELENA (DE)；溫西蒂 保羅 VINCETTI, PAOLO (IT)；貝爾特拉尼 米歇拉 BELTRANI, MICHELA (IT)；達米亞諾娃 特奧多拉 DAMYANOVA, TEODORA (BG)；霖嘉德 伊安 LINGARD, IAIN (GB)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；姚金梅

(56)參考文獻：

WO 2011/114148A1

審查人員：徐永任

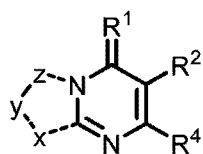
申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 199 頁

(54)名稱

作為 δ -5 去飽和酶抑制劑的雜環化合物以及使用方法

(57)摘要

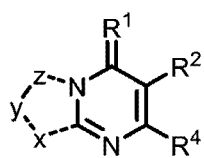
本揭露提供一種可用於抑制 δ -5 去飽和酶 (「D5D」) 之化合物。該等化合物具有通式 I：



I

其中式 I 之變量係如本文中定義。本揭露亦提供包含該等化合物之藥物組成物、以該等化合物及組成物於治療例如代謝疾患或心血管疾患之用途。此外，本揭露提供適用於合成具有式 I 之化合物的中間體。

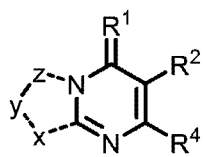
The present disclosure provides compounds useful for the inhibition of Delta-5 Desaturase (“D5D”). The compounds have a general Formula I:



I

I
wherein the variables of Formula I are defined herein. This disclosure also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds, uses of the compounds, and compositions for treatment of, for example, a metabolic or cardiovascular disorder. Further, the disclosure provides intermediates useful in the synthesis of compounds of Formula I.

特徵化學式：



I



I867822

【發明摘要】

【中文發明名稱】

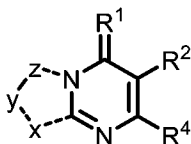
作為 δ -5去飽和酶抑制劑的雜環化合物以及使用方法

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS DELTA-5 DESATURASE
INHIBITORS AND METHODS OF USE

【中文】

本揭露提供一種可用於抑制 δ -5去飽和酶（「D5D」）之化合物。該等化合物具有通式I：

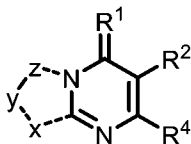


I

其中式I之變量係如本文中定義。本揭露亦提供包含該等化合物之藥物組成物、以該等化合物及組成物於治療例如代謝疾患或心血管疾患之用途。此外，本揭露提供適用於合成具有式I之化合物的中間體。

【英文】

The present disclosure provides compounds useful for the inhibition of Delta-5 Desaturase (“D5D”). The compounds have a general Formula I:



I

wherein the variables of Formula I are defined herein. This disclosure also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds, uses of the

compounds, and compositions for treatment of, for example, a metabolic or cardiovascular disorder. Further, the disclosure provides intermediates useful in the synthesis of compounds of Formula I.

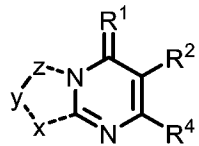
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為 δ -5去飽和酶抑制劑的雜環化合物以及使用方法

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS DELTA-5 DESATURASE
INHIBITORS AND METHODS OF USE

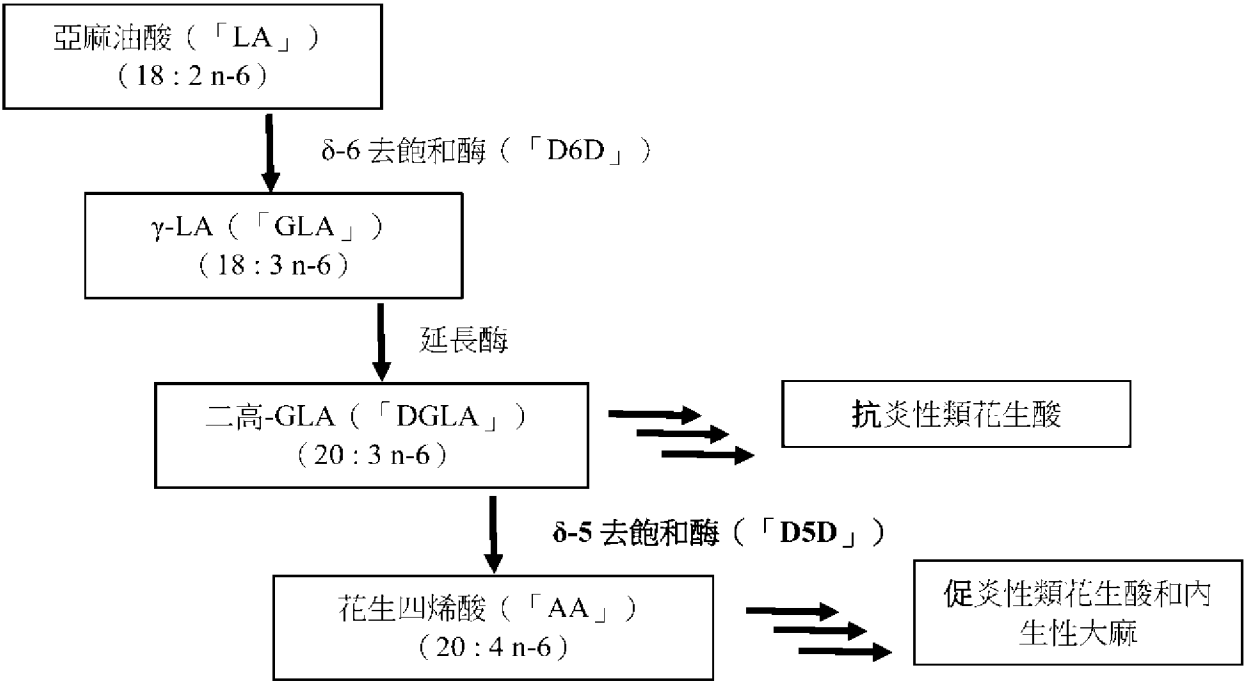
【技術領域】

【0001】 本揭露提供了可用於抑制 δ -5去飽和酶（「D5D」）之化合物。本揭露還提供了包含該等化合物的藥物組成物，該等化合物和組成物用於治療例如代謝疾患或心血管疾患之用途。此外，本揭露提供了在合成具有式I之化合物中可用的中間體。

【先前技術】

【0002】 多不飽和脂肪酸（「PUFA」）在人體中發揮重要的生理功能。Kroeger J和Schulze MB, 2012, 第4頁。PUFA用作能量和細胞膜結構成分之來源。同上PUFA還調節基因，並且是其他生理相關生物分子（如類花生酸和內生性大麻）的生物合成前驅物。同上Di Marzo V和Matias I, 2005, 第585頁。

【0003】 類花生酸係具有多種功能並尤其調節人炎性反應的傳訊分子。Harizi H等人, 2008。內生性大麻（N-花生四烯酸乙醇胺（花生四烯乙醇胺）和2-花生四烯酸甘油（2-AG）係大麻素受體的內源性配體，已被確定在食物攝入和能量平衡中起作用。Di Marzo V和Matias I, 2005, 第585頁。



【0004】 Yashiro H等人, 2016, 第2/18頁。Obukowicz MG等人, 1998, 第158頁。Di Marzo V和Matias I, 2005, 第585頁。

【0005】 在以上方案中顯示了某一PUFA的代謝途徑的相關部分，該PUFA係亞麻油酸 (「LA」)，其尤其導致抗炎性和促炎性類花生酸和內生性大麻的形成。

【0006】 催化LA轉化成AA的某些步驟的去飽和酶係δ-6-去飽和酶 (「D6D」；由基因脂肪酸去飽和酶2 (「FADS2」) 編碼) 和δ-5-去飽和酶 (「D5D」；由基因脂肪酸去飽和酶1 (「FADS1」) 編碼)。Yashiro H等人, 2016, 第2/18頁。選擇性抑制D5D活性減少所產生的AA的量，同時增加DGLA的量。這種藥理學干預減少了例如促炎性類花生酸和內生性大麻的下游產生，並導致抗炎性類花生酸的積累，這兩者都可以總體上改善與炎症有關的病症並可以改善能量平衡。Yashiro H等人, 2016, 第3/18頁。Di Marzo V和Matias I, 2005, 第585頁。這在LA攝入量高的受試者 (例如，暴露於西式飲食的人) 中尤其有意義。Yashiro H等人,

2016, 第3/18頁。

【0007】 *FADS1-3*基因座已與人類全基因組關聯研究中的許多代謝性狀（包括空腹血糖、血漿脂質和體重）相關。Fumagalli M等人, 2015。Willer CJ等人, 2013。Dupuis J等人, 2010。如AA : DGLA比率所估計, 每個代謝性狀的增加或升高與*FADS1-3*基因座有關, 也與D5D活性的增加有關。Fumagalli M等人, 2015。Merino DM等人, 2011。

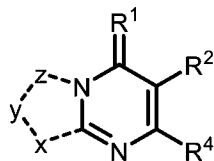
【0008】 除了支持*FADS1/D5D*在代謝疾患中起作用的人類遺傳學證據外, *FADS1*敲除（「KO」）小鼠還表現出具有抵抗飲食誘發性肥胖（包括低體脂含量、經改善的血糖控制和降低的循環脂質水平）的表型。Powell DR等人, 2016, 第197頁。此外, *FADS1* KO小鼠對動脈粥樣斑塊的形成具有抗性。同上

【0009】 去飽和酶的酶活性已經與多種疾病, 特別是代謝疾病和心血管疾病（如肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪肝炎（「NASH」）、血脂異常和冠狀動脈疾病）關聯。Tosi F等人, 2014；Kroeger J和Schulze MB, 2012；以及Merino DM等人, 2010。因此, D5D的藥理學抑制係用於治療代謝、心血管和其他疾病的感興趣的靶標。Powell DR等人, 2016, 第197頁。

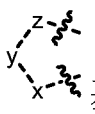
【0010】 儘管在小分子療法領域取得了一定進展（例如, Miyahisa I等人, 2016；Yashiro H等人, 2016；以及Baugh SD等人, 2015），考慮到由例如代謝疾病和心血管疾病導致的重大持續性社會負擔, 存在對於可能適合用作治療劑的D5D抑制劑的需要（例如, Haidar YM和Cosman BC, 2011；Mendis S等人, 2007；Chopra M等人, 2002；以及Monteiro CA等人, 2004）。

【發明內容】

【0011】 首先，本文提供了具有式I之化合物



I

或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中該  基團與其所附接的N原子和C原子一起形成5員環，其中該環係芳香族的、不飽和的、部分飽和的或飽和的；

x、y和z獨立地選自CR、CRR'、N、NR''、O、S(O)_n、C=O、C=S和C=NH；

每個R和R'獨立地選自H、鹵素、-OH、-CN、-CO(C₁₋₄烷基)、-S(O)_n(C₁₋₄烷基)、-COOH、-COO(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CO(二C₁₋₄烷基胺基)、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基、-NH(COC₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)C(=O)F、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)、C₁₋₄氘烷基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₄雜環烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄氘烷氧基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基；

其中該C₁₋₄烷基基團視需要被1至4個F取代或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；

其中該C₁₋₄烷氧基基團視需要被1至4個獨立選擇的鹵素取代，或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；

其中該-CH₂(C₃₋₅環烷基)、C₃₋₄雜環烷基、苯基、5員雜芳基和6員雜

芳基基團視需要被1至4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；並且

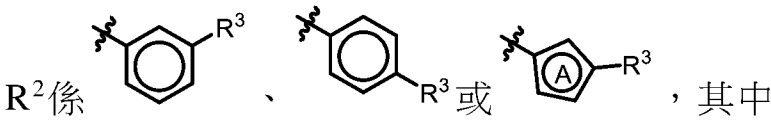
其中第一CR或CRR'基團的R以及第二CR或CRR'基團的R，如果存在，與其等所附接的原子一起形成C₃₋₅碳環；

每個R''獨立地選自H、-OH、-CO(C₁₋₄烷基)、-S(O)_n(C₁₋₄烷基)、-COO(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CO(二C₁₋₄烷基胺基)、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)、C₁₋₄氘烷基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₄雜環烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基；

其中該C₁₋₄烷基基團視需要被1至4個F取代或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；並且

其中該-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、C₃₋₄雜環烷基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基基團視需要被1至4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；

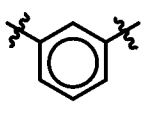
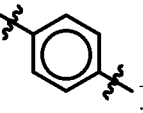
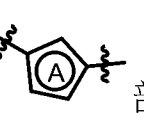
R¹係O、S或NH；



環A係5員雜芳基，其包含一個選自N、S和O的雜原子以及視需要一個或兩個另外的N原子，其中該5員雜芳基的剩餘環原子係碳，其中

- i) 環A經由C原子與二環核心附接，並且R³經由N原子附接；或
- ii) 環A經由N原子與二環核心附接，並且R³經由C原子附接；或

iii) 環A經由C原子與二環核心附接，並且R³經由C原子附接；

並且其中R²的 、或 部分進一步視需要被一個或兩個獨立選擇的取代基R^{3'}取代；

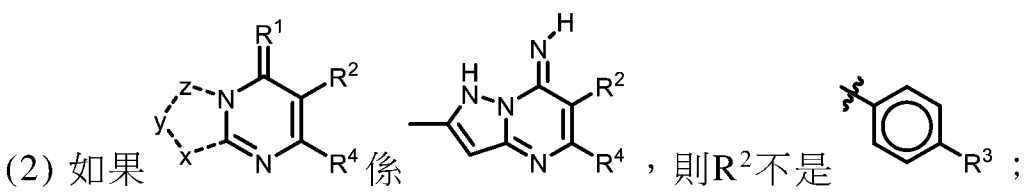
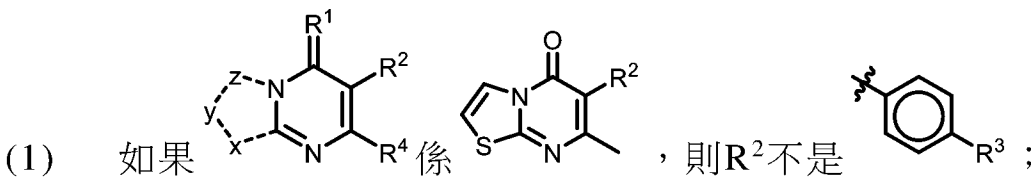
R³係C₁₋₆烷基、C₃₋₅環烷基、C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二C₁₋₆烷基胺基、-S(O)_n(C₁₋₆烷基)、-CH₂(C₃₋₅環烷基)、-OCH₂(C₃₋₅環烷基)、-NHCH₂(C₃₋₅環烷基)、-S(O)_nCH₂(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)或苯基；其中該C₁₋₆烷基、C₃₋₅環烷基、C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二C₁₋₆烷基胺基、-S(O)_n(C₁₋₆烷基)、-CH₂(C₃₋₅環烷基)、-OCH₂(C₃₋₅環烷基)、-NHCH₂(C₃₋₅環烷基)和-S(O)_nCH₂(C₃₋₅環烷基)基團視需要被1-9個鹵素原子取代，並且視需要被-CN取代，並且其中該苯基視需要被1-3個取代基取代，該取代基選自鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基和C₁₋₄鹵代烷氧基；

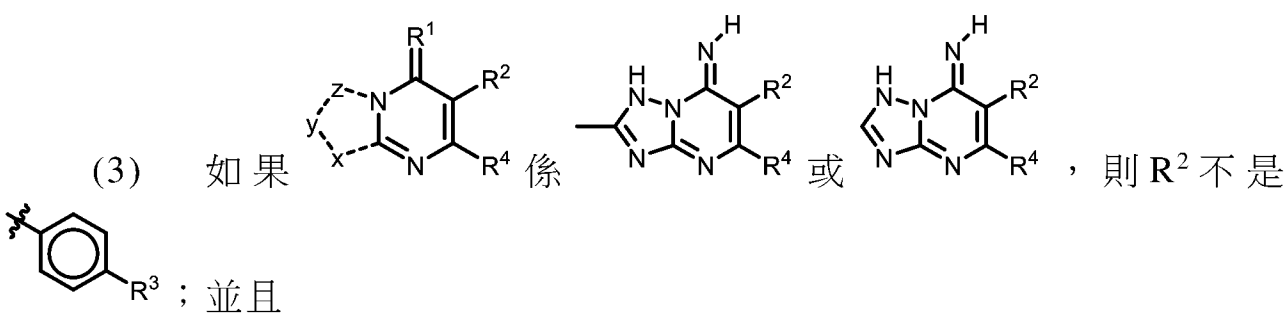
R^{3'}獨立地是鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵代烷氧基；

R⁴係C₁₋₃烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷氧基、C₃₋₅環烷基或C₃₋₅環鹵代烷基；

n係0、1或2；並且

m係1或2；條件是





(4) 如果R、R'或R''中的任一者係苯基，則R³不是未經取代的C₁₋₆烷基，並且R³不是C₁₋₂烷氧基。

【0012】 第二，本文提供了藥物組成物，其包含具有式I之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽和藥學上可接受的賦形劑。

【0013】 第三，本文提供了用於在減輕受試者的體重中使用或用於在降低受試者的身體質量指數中使用的具有式I之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或如上所述之藥物組成物。

【0014】 第四，本文提供了用於在治療代謝疾患中使用或用於在治療心血管疾患中使用的具有式I之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或如上所述之藥物組成物。

【0015】 第五，本文提供了用於在治療代謝疾患中使用或用於在治療糖尿病、肥胖、血脂異常或非酒精性脂肪性肝炎（NASH）中使用的具有式I之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、如上所述之藥物組成物。

【0016】 現將詳細參考本揭露之實施方式。儘管將描述本揭露之某些實施方式，但是將理解的是，不旨在將本揭露之實施方式限制為那些所描述的實施方式。相反，對本揭露實施方式的提及旨在覆蓋可以包括在由

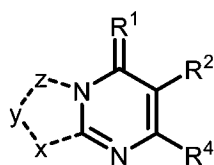
所附申請專利範圍定義的本揭露實施方式的精神和範圍內的替代、修改和等同物。

【實施方式】

相關申請的交叉引用

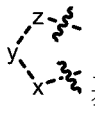
【0017】 本申請要求於2019年11月25日提交的美國臨時專利申請案號62/939,821的權益，該臨時專利申請藉由引用以其全文併入。

【0018】 本文提供的作為實施方式1的是具有式I之化合物



I

或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，

其中該  基團與其所附接的N原子和C原子一起形成5員環，其中該環係芳香族的、不飽和的、部分飽和的或飽和的；

x、y和z獨立地選自CR、CRR'、N、NR''、O、S(O)_n、C=O、C=S和C=NH；

每個R和R'獨立地選自H、鹵素、-OH、-CN、-CO(C₁₋₄烷基)、-S(O)_n(C₁₋₄烷基)、-COOH、-COO(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CO(二C₁₋₄烷基胺基)、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基、-NH(COC₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)C(=O)F、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)、C₁₋₄氘烷基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₄雜環烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄氘烷氧基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基；

其中該C₁₋₄烷基基團視需要被1至4個F取代或視需要被選自以下的取

代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；

其中該C₁₋₄烷氧基基團視需要被1至4個獨立選擇的鹵素取代，或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；

其中該-CH₂(C₃₋₅環烷基)、C₃₋₄雜環烷基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基基團視需要被1至4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；並且

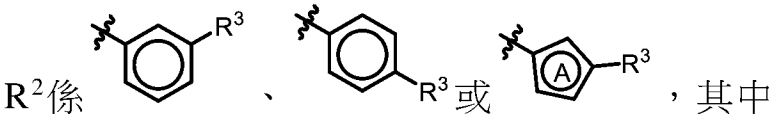
其中第一CR或CRR'基團的R以及第二CR或CRR'基團的R，如果存在，與其等所附接的原子一起形成C₃₋₅碳環；

每個R''獨立地選自H、-OH、-CO(C₁₋₄烷基)、-S(O)_n(C₁₋₄烷基)、-COO(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CO(二C₁₋₄烷基胺基)、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)、C₁₋₄氡烷基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₄雜環烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基；

其中該C₁₋₄烷基基團視需要被1至4個F取代或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；並且

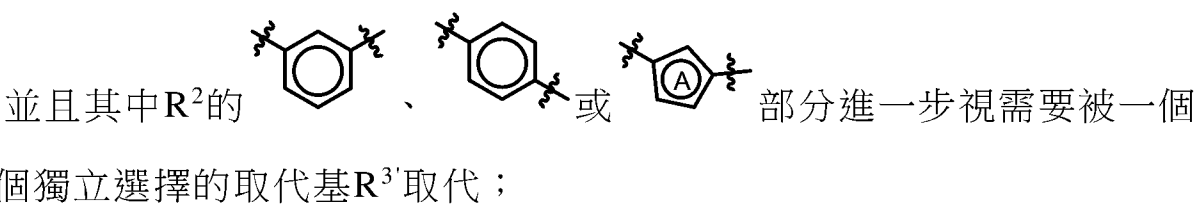
其中該-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、C₃₋₄雜環烷基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基基團視需要被1至4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；

R¹係O、S或NH；



環A係5員雜芳基，其包含一個選自N、S和O的雜原子以及視需要一個或兩個另外的N原子，其中該5員雜芳基的剩餘環原子係碳，其中

- i) 環A經由C原子與二環核心附接，並且R³經由N原子附接；或
- ii) 環A經由N原子與二環核心附接，並且R³經由C原子附接；或
- iii) 環A經由C原子與二環核心附接，並且R³經由C原子附接；



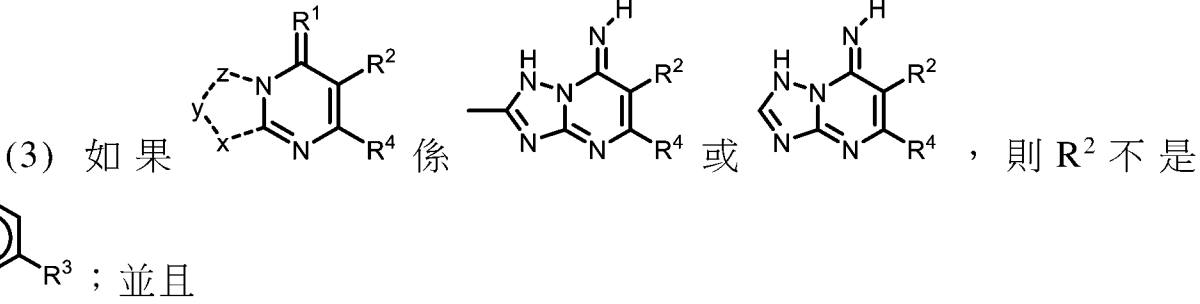
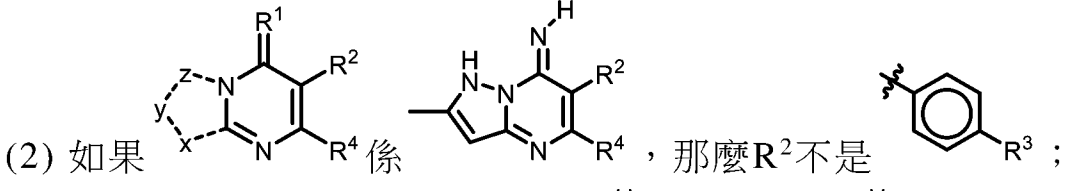
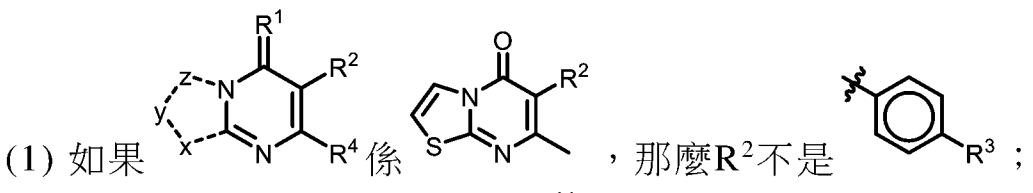
R³係C₁₋₆烷基、C₃₋₅環烷基、C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二C₁₋₆烷基胺基、-S(O)_n(C₁₋₆烷基)、-CH₂(C₃₋₅環烷基)、-OCH₂(C₃₋₅環烷基)、-NHCH₂(C₃₋₅環烷基)、-S(O)_nCH₂(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)或苯基；其中該C₁₋₆烷基、C₃₋₅環烷基、C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二C₁₋₆烷基胺基、-S(O)_n(C₁₋₆烷基)、-CH₂(C₃₋₅環烷基)、-OCH₂(C₃₋₅環烷基)、-NHCH₂(C₃₋₅環烷基)和-S(O)_nCH₂(C₃₋₅環烷基)基團視需要被1-9個鹵素原子取代，並且視需要被-CN取代，並且其中該苯基視需要被1-3個取代基取代，該取代基選自鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基和C₁₋₄鹵代烷氧基；

R^{3'}獨立地是鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵代烷氧基；

R⁴係C₁₋₃烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷氧基、C₃₋₅環烷基或C₃₋₅環鹵代烷基；

n係0、1或2；並且

m係1或2；條件是



(4) 如果R、R'或R''中的任一者係苯基，則R³不是未經取代的C₁₋₆烷基，並且R³不是C₁₋₂烷氧基。

【0019】 本文提供的作為實施方式2的是根據實施方式1所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中該化合物不是

1,3,3-三甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1-(嘧啶-5-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；或

2-[(甲基胺基)甲基]-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮。

【0020】 本文提供的作為實施方式3的是根據實施方式1或實施方式2所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可

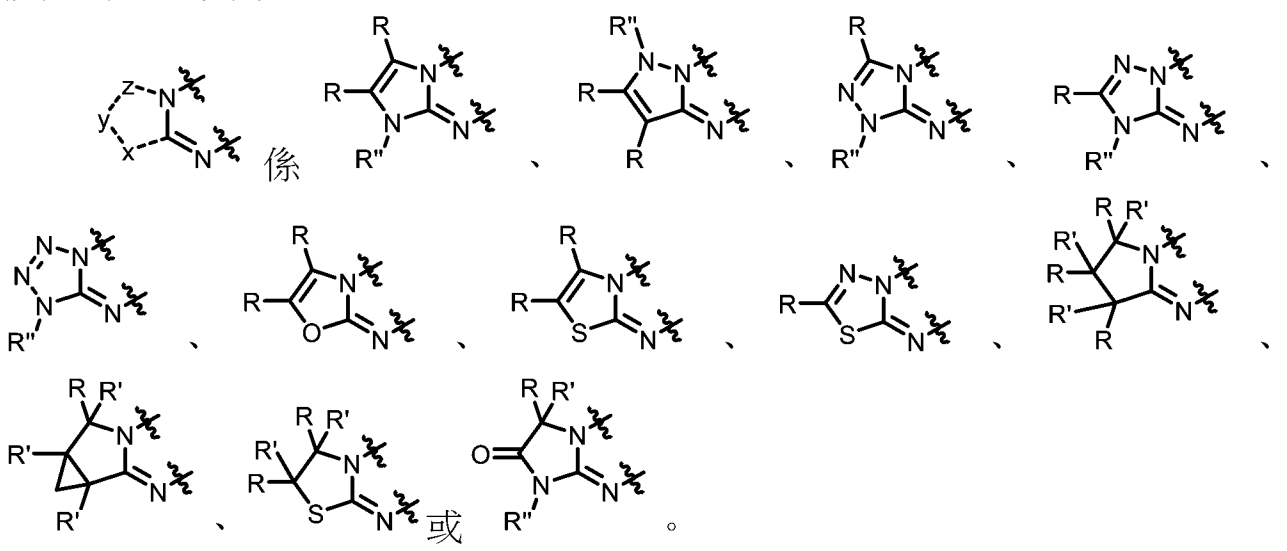
接受的鹽，其中

x、y和z獨立地選自CR、N和NR''。

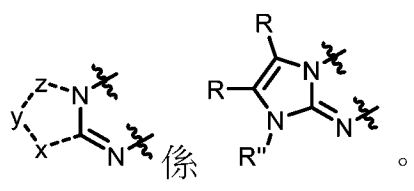
【0021】 本文提供的作為實施方式4的是根據實施方式1或實施方式2所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

x、y和z獨立地選自CR、N和S。

【0022】 本文提供的作為實施方式5的是根據實施方式1或實施方式2所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

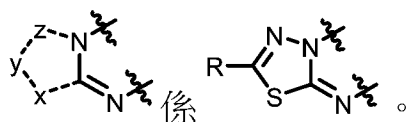


【0023】 本文提供的作為實施方式6的是根據實施方式1或實施方式2所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中



【0024】 本文提供的作為實施方式7的是根據實施方式1或實施方式2所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可

接受的鹽，其中



【0025】 本文提供的作為實施方式8的是根據實施方式1-7中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

【0026】 每個R和R'，如果存在，獨立地選自H、鹵素、-COO(C₁₋₄烷基)、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)、C₁₋₄氘烷基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₄雜環烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基；

其中該C₁₋₄烷基基團視需要被1至4個F取代或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基胺基和二C₁₋₄烷基胺基；並且

其中該-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、5員雜芳基和6員雜芳基基團視需要被1至4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、-OH和C₁₋₄烷基。

【0027】 本文提供的作為實施方式9的是根據實施方式1-7中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

【0028】 每個R和R'，如果存在，獨立地選自H、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄氘烷基和C₁₋₄烷氧基；其中該C₁₋₄烷基基團視需要被選自-OH和-CN的取代基取代。

【0029】 本文提供的作為實施方式10的是根據實施方式1-7中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

每個R和R'，如果存在，獨立地選自H和C₁₋₄烷基。

【0030】 本文提供的作為實施方式11的是根據實施方式1-7中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

每個R和R'，如果存在，獨立地選自H、F、Cl、-COOMe、甲基、乙基、異丙基、氟甲基、三氟甲基、-CH₂OH、2-羥基乙基、2-羥基-2-甲基丙基、-CH₂CN、2-羥基丙基、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、甲基胺基甲基、二甲基胺基甲基、2-(二甲基胺基)乙基、環丙基甲基、(2,2-二氟環丙基)甲基、(3,3-二氟環丁基)甲基、(1-羥基環丙基)乙基、-CD₃、環丙基、(氧雜環丁烷-3-基)甲基、氧雜環丁烷-3-基、丙-2-炔-1-基、甲氧基、苯基、吡唑基、1-甲基-吡唑-4-基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、6-甲基吡啶-2-基和6-氯吡啶-2-基。

【0031】 本文提供的作為實施方式12的是根據實施方式1-7中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

每個R和R'，如果存在，獨立地選自H、Cl、甲基、-CH₂OH、2-羥基乙基、-CH₂CN、-CD₃和甲氧基。

【0032】 本文提供的作為實施方式13的是根據實施方式1-7中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

每個R和R'，如果存在，獨立地選自H和甲基。

【0033】 本文提供的作為實施方式14的是根據實施方式1-13中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可

接受的鹽，其中

每個R"，如果存在，獨立地選自H、-COO(C₁₋₄烷基)、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)、C₁₋₄氘烷基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₄雜環烷基、C₂₋₄炔基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基；

其中該C₁₋₄烷基基團視需要被1至4個F取代或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基胺基和二C₁₋₄烷基胺基；並且

其中該-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、5員雜芳基和6員雜芳基基團視需要被1至4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、-OH和C₁₋₄烷基。

【0034】 本文提供的作為實施方式15的是根據實施方式1-13中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

每個R"，如果存在，獨立地選自H、C₁₋₄烷基和C₁₋₄氘烷基；其中該C₁₋₄烷基基團視需要被選自-OH和-CN的取代基取代。

【0035】 本文提供的作為實施方式16的是根據實施方式1-13中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

每個R"，如果存在，獨立地選自H和C₁₋₄烷基。

【0036】 本文提供的作為實施方式17的是根據實施方式1-13中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

每個R"，如果存在，獨立地選自H、-COOMe、甲基、乙基、異丙基、氟甲基、三氟甲基、2-羥基乙基、2-羥基-2-甲基丙基、-CH₂CN、2-

經基丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、二甲基胺基甲基、2-(二甲基胺基)乙基、環丙基甲基、(2,2-二氟環丙基)甲基、(3,3-二氟環丁基)甲基、(1-經基環丙基)乙基、 $-\text{CD}_3$ 、環丙基、(氧雜環丁烷-3-基)甲基、氧雜環丁烷-3-基、丙-2-炔-1-基、苯基、吡唑基、1-甲基-吡唑-4-基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、6-甲基吡啶-2-基和6-氯吡啶-2-基。

【0037】 本文提供的作為實施方式18的是根據實施方式1-13中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

每個 R'' ，如果存在，獨立地選自H、甲基、2-經基乙基、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 和 $-\text{CD}_3$ 。

【0038】 本文提供的作為實施方式19的是根據實施方式1-13中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

每個 R'' ，如果存在，獨立地選自H和甲基。

【0039】 本文提供的作為實施方式20的是根據實施方式1-19中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

第一CR或CRR'基團的R以及第二CR或CRR'基團的R，如果存在，與其等所附接的原子一起形成環丙基。

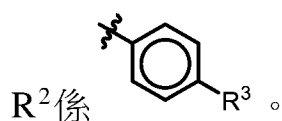
【0040】 本文提供的作為實施方式21的是根據實施方式1-20中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^1 係O或S。

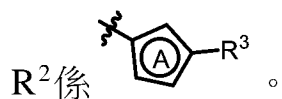
【0041】 本文提供的作為實施方式22的是根據實施方式1-20中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^1 係O。

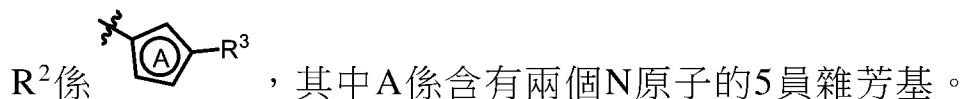
【0042】 本文提供的作為實施方式23的是根據實施方式1-22中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中



【0043】 本文提供的作為實施方式24的是根據實施方式1-22中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中



【0044】 本文提供的作為實施方式25的是根據實施方式1-22中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中



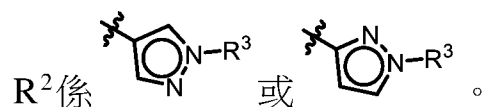
【0045】 本文提供的作為實施方式26的是根據實施方式1-22、24和25中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中A經由C原子與二環核心附接，並且 R^3 經由N原子附接。

【0046】 本文提供的作為實施方式27的是根據實施方式1-22、24和25中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之

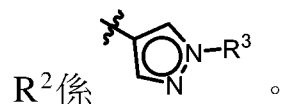
藥學上可接受的鹽，其中A經由N原子與二環核心附接，並且R³經由C原子附接。

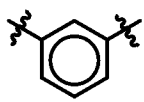
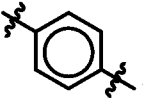
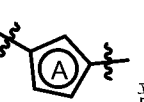
【0047】 本文提供的作為實施方式28的是根據實施方式1-22、24和25中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中A經由C原子與二環核心附接，並且R³經由C原子附接。

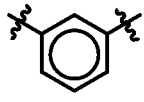
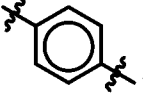
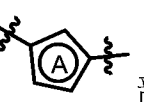
【0048】 本文提供的作為實施方式29的是根據實施方式1-22中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中



【0049】 本文提供的作為實施方式30的是根據實施方式1-22中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

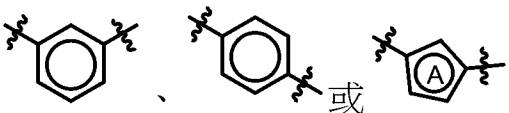


【0050】 本文提供的作為實施方式31的是根據實施方式1-30中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中R²的  、  或  部分未被一個或兩個獨立選擇的取代基R^{3'}進一步視需要取代。

【0051】 本文提供的作為實施方式32的是根據實施方式1-30中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中R²的  、  或  部分被一個或兩個獨立

選擇的取代基 $R^{3'}$ 取代。

【0052】 本文提供的作為實施方式33的是根據實施方式1-30中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可

接受的鹽，其中 R^2 的  部分被一個取代基 $R^{3'}$ 取代。

【0053】 本文提供的作為實施方式34的是根據實施方式1-33中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^3 係 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烷氧基、 $-CH_2(C_{3-5}$ 環烷基)、 $-OCH_2(C_{3-5}$ 環烷基)、 $-CH_2(C_{3-5}$ 雜環烷基)或苯基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烷氧基、 $-CH_2(C_{3-5}$ 環烷基)和 $-OCH_2(C_{3-5}$ 環烷基)基團視需要被1-9個鹵素原子取代，並且視需要被 $-CN$ 取代，並且其中該苯基視需要被一個鹵素取代基取代。

【0054】 本文提供的作為實施方式35的是根據實施方式1-33中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^3 係 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烷氧基、 $-CH_2(C_{3-5}$ 環烷基)或 $-CH_2(C_{3-5}$ 雜環烷基)；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烷氧基和 $-CH_2(C_{3-5}$ 環烷基)基團視需要被1-9個鹵素原子取代。

【0055】 本文提供的作為實施方式36的是根據實施方式1-33中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^3 係 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烷氧基、 $-CH_2(C_{3-5}$ 環烷基)或 $-CH_2(C_{3-5}$ 雜環烷基)；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烷氧基和 $-CH_2(C_{3-5}$ 環烷基)基團被2-5個鹵素原

子取代。

【0056】 本文提供的作為實施方式37的是根據實施方式1-33中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^3 係2,2,2-三氟乙基、丙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基、2,2,3,3,3-五氟丙基、 $-OCH_2CN$ 、 $-OC(CH_3)_2CN$ 、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 $-OCH(CN)CH_3$ 、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2-二氟丙氧基、2,2,3,3-四氟丙氧基、2,2,3,3,3-五氟丙氧基、環丙基甲基、(2,2-二氟環丙基)甲基、(3,3-二氟環丁基)甲基、環丙基甲氧基、(2,2-二氟環丙基)甲氧基、(氧雜環丁烷-3-基)甲基、苯基、3-氟苯基或4-氟苯基。

【0057】 本文提供的作為實施方式38的是根據實施方式1-33中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^3 係3,3,3-三氟丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、2,2,2-三氟乙氧基或(2,2-二氟環丙基)甲基。

【0058】 本文提供的作為實施方式39的是根據實施方式1-30和32-38中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

$R^{3'}$ 獨立地是鹵素或 C_{1-4} 烷基。

【0059】 本文提供的作為實施方式40的是根據實施方式1-30和32-38中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^3 獨立地是F或甲基。

【0060】 本文提供的作為實施方式41的是根據實施方式1-40中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^4 係 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-5} 環烷基。

【0061】 本文提供的作為實施方式42的是根據實施方式1-40中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^4 係 C_{1-4} 鹵代烷基。

【0062】 本文提供的作為實施方式43的是根據實施方式1-40中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^4 係甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基或環丙基。

【0063】 本文提供的作為實施方式44的是根據實施方式1-40中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^4 係三氟甲基。

【0064】 本文提供的作為實施方式45的是根據實施方式1-44中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

n 係0。

【0065】 本文提供的作為實施方式46的是根據實施方式1-44中任一

項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

n係1。

【0066】 本文提供的作為實施方式47的是根據實施方式1-44中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

n係2。

【0067】 本文提供的作為實施方式48的是根據實施方式1-47中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

m係1。

【0068】 本文提供的作為實施方式49的是根據實施方式1-47中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

m係2。

【0069】 本文提供的作為實施方式50的是根據實施方式1所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中該化合物係

6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻啉并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二啉并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-

1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

3-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-3,7-雙(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-氟-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-氯-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-環丙基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-環丙基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2,3-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-(三氟甲基)-3H,7H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

2,3-二甲基-5-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-3H,7H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

7-乙基-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-(三氟甲基)-1H,7H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-(三氟甲基)-1H,7H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

1,3-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-(三氟甲基)-1H,7H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

3-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-2-(三氟甲基)-4H,6H,7H,8H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-(三氟甲基)-3-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-4H,6H,7H,8H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-2H,3H,5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

6-{1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-2-甲基-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-2H,3H,5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

8-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-9-(三氟甲基)-6,10-二氮雜三環[4.4.0.0^{2,4}]癸-1(10),8-二烯-7-酮；

6-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-2-甲基-7-(三氟甲基)-

5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5-酮；

3-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-(三氟甲基)-3H,7H-[1,2,3,4]四唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

2-甲基-6-{1-[(氧雜環丁烷-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-3-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-(羥甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-(羥甲基)-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-氯-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(丙-2-基)-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮；

1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

3-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-(三氟甲基)-3H,7H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噁唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

7-乙氧基-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-(甲氧基甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

3-氯-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-(羟甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-(羟甲基)-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮；

2-氯-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-氯-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-環丙基-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟

甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-氯-1-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1,2-二甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-乙基-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(丙-2-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

6-{1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

6-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-(環丙基甲基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-(甲氧基甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-(2-羥基丙基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1,2-二甲基-6-{1-[(氧雜環丁烷-3-基)甲基]-1H-吡啶-4-基}-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-(環丙基甲基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-(環丙基甲基)-2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-3-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲氧基-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲氧基-1-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-

1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

6-{1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-(²H₃)甲基-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-(²H₃)甲基-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-5-側氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-1-甲酸甲酯；

1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-(2-羥基乙基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(丙-2-炔-1-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-{2-甲基-5-側氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-1-基}乙腈；

2-[2-甲基-5-側氧基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-1-基]乙腈；

1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-[2-(1-羥基環丙基)乙基]-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-1-[(氧雜環丁烷-3-基)甲基]-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-硫酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-1-(吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-1-(6-甲基吡啶-2-基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-

基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-苯基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-(6-氯吡啶-2-基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(吡啶-4-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-(氟甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-[(二甲基胺基)甲基]-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

6-(1-{[(1R)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

6-(1-{[(1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

6-(1-{[(1R)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

6-(1-{[(1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

6-(1-{[(1R)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

6-(1-{[(1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

(2R)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-2H,3H,5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

(2S)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-2H,3H,5H,6H,7H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

1-{[(1R)-2,2-二氟環丙基]甲基}-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；或

1-{[(1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮。

【0070】 本文提供的作為實施方式51的是根據實施方式1所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中該化合物係

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-(經甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-氯-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1,2-二甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-(²H₃)甲基-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

1-(2-羟基乙基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

2-{2-甲基-5-侧氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-1-基}乙腈；

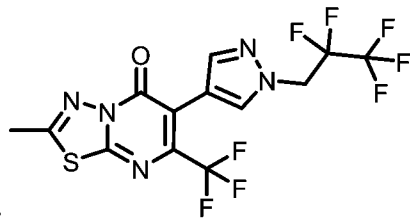
2-[2-甲基-5-侧氧基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-1-基]乙腈；

6-(1-{[(1R)-2,2-二氟环丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲

基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；或

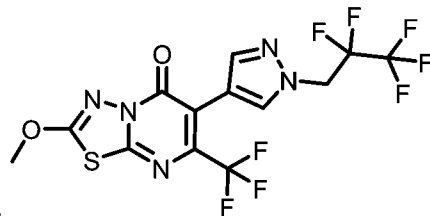
6-(1-{[(1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮。

【0071】 本文提供的作為實施方式52的是根據實施方式1所述之化



合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係

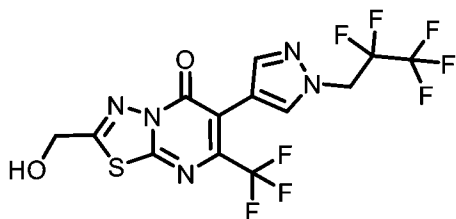
【0072】 本文提供的作為實施方式53的是根據實施方式1所述之化



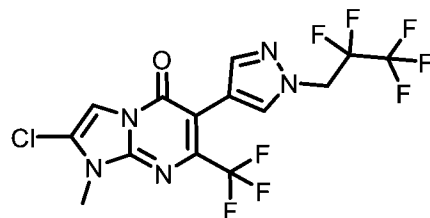
合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係

【0073】 本文提供的作為實施方式54的是根據實施方式1所述之化

合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係

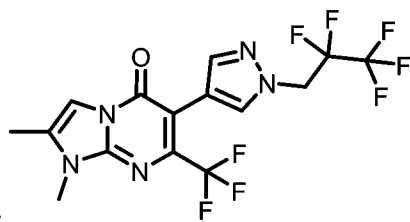


【0074】 本文提供的作為實施方式55的是根據實施方式1所述之化



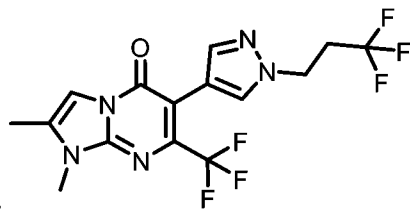
合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係

【0075】 本文提供的作為實施方式56的是根據實施方式1所述之化



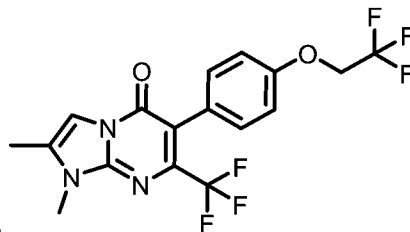
合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係

【0076】 本文提供的作為實施方式57的是根據實施方式1所述之化



合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係

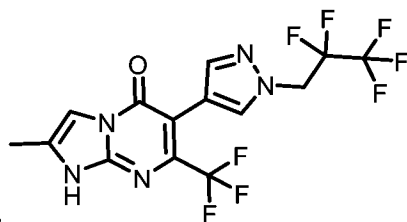
【0077】 本文提供的作為實施方式58的是根據實施方式1所述之化



合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係

【0078】 本文提供的作為實施方式59的是根據實施方式1所述之化

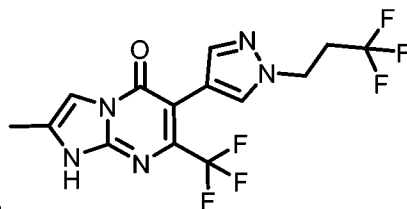
合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，



其中該化合物係

【0079】 本文提供的作為實施方式60的是根據實施方式1所述之化

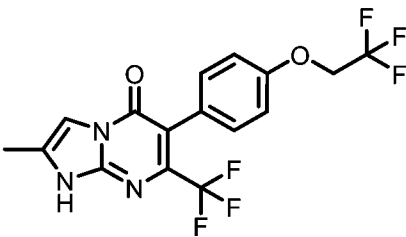
合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，



其中該化合物係

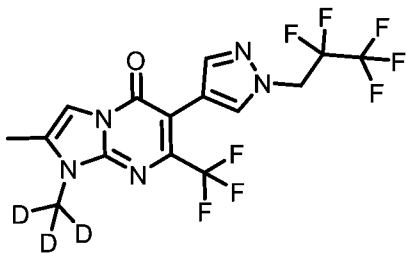
【0080】 本文提供的作為實施方式61的是根據實施方式1所述之化

合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，



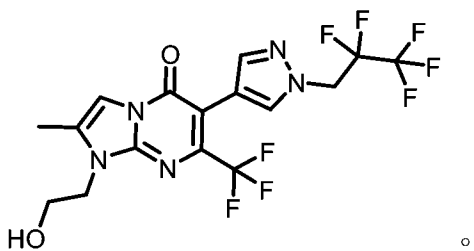
其中該化合物係 。

【0081】 本文提供的作為實施方式62的是根據實施方式1所述之化

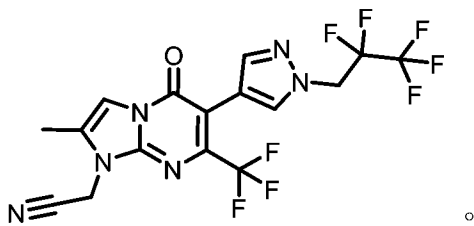


合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係 。

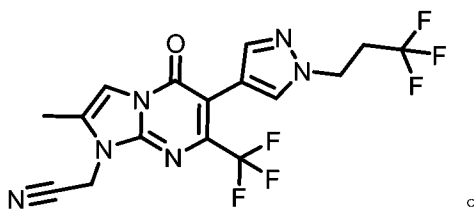
【0082】 本文提供的作為實施方式63的是根據實施方式1所述之化
合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係



【0083】 本文提供的作為實施方式64的是根據實施方式1所述之化
合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係

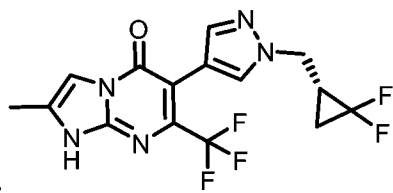


【0084】 本文提供的作為實施方式65的是根據實施方式1所述之化
合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物係



【0085】 本文提供的作為實施方式66的是根據實施方式1所述之化

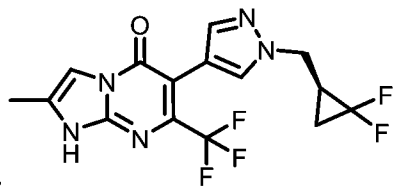
合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，



其中該化合物係

。

【0086】 本文提供的作為實施方式67的是根據實施方式1所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，



其中該化合物係

。

【0087】 前述內容僅總結了本揭露之某些方面，並且不旨在也不應解釋為以任何方式限制本揭露。

配製物和投與途徑

【0088】 儘管有可能以所述用途單獨投與本文揭露的化合物，但是通常投與的化合物將作為活性成分存在於藥物組成物中。因此，在一個實施方式中，本文提供藥物組成物，其包含與一種或多種藥學上可接受的賦形劑（如稀釋劑、載體、輔料等）以及其他活性成分（如果需要）組合的本文揭露的化合物。參見，例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy [雷明頓：藥劑科學與實踐]，第I卷和第II卷，第二十二版，由Lloyd V. Allen Jr. 編輯，Philadelphia, PA, Pharmaceutical Press [費城，賓夕法尼亞州，藥物出版社]，2012；Pharmaceutical Dosage Forms [藥物劑型]（第1-3卷），Liberman等人，編輯，Marcel Dekker, New York, NY [馬塞爾·德克爾出版社，紐約，紐約州]，1992；Handbook of Pharmaceutical Excipients [藥物賦形劑手冊]（第3版），由Arthur H. Kibbe編輯，American Pharmaceutical Association, Washington [美國藥學

會，華盛頓]，2000；Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms (Drug Discovery) [藥物配製物：劑型科學與技術（藥物發現）]，第一版，由GD Tovey編輯，Royal Society of Chemistry [皇家化學學會]，2018。在一個實施方式中，藥物組成物包含治療有效量的本文揭露的化合物。

【0089】 可以藉由任何合適的途徑、以適合於這種途徑的藥物組成物的形式並且按對於預期治療有效的劑量來投與本文揭露的一種或多種化合物。可以按含有常規藥學上可接受的賦形劑的劑量單位配製物，例如經口、黏膜、局部、經皮、直腸、經肺、腸胃外、鼻內、血管內、靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、皮下、舌下、肌內、胸骨內、陰道內或藉由輸注技術投與本文提出的化合物和組成物。

【0090】 該藥物組成物可以處於以下形式：例如片劑、咀嚼片、小片、囊片、丸劑、珠、硬膠囊、軟膠囊、明膠膠囊、顆粒、粉劑、錠劑、貼劑、乳膏、凝膠、小袋、微針陣列、糖漿、調味糖漿、汁液、滴劑、可注射液、乳液、微乳液、軟膏、氣霧劑、水性懸浮液或油性懸浮液。該藥物組成物通常以含有特定量的活性成分的劑量單位形式製備。

【0091】 本文提供的作為實施方式68的是藥物組成物，其包含根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的賦形劑。

【0092】 本文提供的作為實施方式69的是用於用作藥物的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。

【0093】 此外，本揭露涵蓋藥物組成物，其包含本文揭露的任何化

合物和本文揭露的一種或多種其他活性藥劑的混合物。

使用方法

【0094】 如本文中所討論的（參見，標題為「定義」的章節），本文所述之化合物應被理解為包括任何前述物質的所有立體異構物、互變異構物或藥學上可接受的鹽或任何前述物質的溶劑化物。因此，本揭露中提供的方法和用途的範圍應被理解為還涵蓋採用所有此類形式的方法和用途。

【0095】 本文提供的化合物除了可用於人治療外，還可用於獸醫治療伴侶動物、外來動物和農場動物，包括哺乳動物、齧齒類動物等。例如，可以用本文提供的化合物治療包括馬、狗和貓的動物。

【0096】 本文提供的作為實施方式70的是用於在減輕受試者的體重中使用的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。

【0097】 本文提供的作為實施方式71的是用於在降低受試者的身體質量指數中使用的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。

【0098】 本文提供的作為實施方式72的是用於在治療代謝疾患中使用的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。

【0099】 本文提供的作為實施方式73的是用於在治療心血管疾病中

使用的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。

【0100】 本文提供的作為實施方式74的是用於在治療糖尿病中使用的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。

【0101】 本文提供的作為實施方式75的是用於在治療肥胖中使用的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。

【0102】 本文提供的作為實施方式76的是用於在治療血脂異常中使用的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。

【0103】 本文提供的作為實施方式77的是用於在治療非酒精性脂肪性肝炎（NASH）中使用的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。

【0104】 本文提供的作為實施方式79的是根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物在製備用於減輕受試者的體重或降低受試者的身體質量指數的藥物中之用途。

【0105】 本文提供的作為實施方式80的是根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物在製備用於治療代謝疾患或心血管疾患的藥物中之用途。

【0106】 本文提供的作為實施方式81的是根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物在製備用於治療糖尿病、肥胖、血脂異常或非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的藥物中之用途。

【0107】 本文提供的作為實施方式82的是減輕有需要的受試者的體重或降低其身體質量指數之方法，該方法包含向受試者投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽。

【0108】 本文提供的作為實施方式83的是在有需要的受試者中治療代謝疾患或心血管疾患之方法，該方法包含向受試者投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽。

【0109】 本文提供的作為實施方式84的是在有需要的受試者中治療糖尿病、肥胖、血脂異常或非酒精性脂肪性肝炎（NASH）之方法，該方法包含向受試者投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽。

【0110】 本文提供的作為另一個實施方式的是降低有需要的受試者的腰臀比（WHR）之方法，該方法包含向受試者投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互

變異構物之藥學上可接受的鹽。本文提供的作為另一個實施方式的是根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物在製備用於降低受試者的腰臀比（WHR）的藥物中之用途。本文提供的作為另一個實施方式的是用於在降低受試者的腰臀比（WHR）中使用的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。

【0111】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低血糖之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。在一些實施方式中，該方法使血糖降低10%或更多。在一些實施方式中，該方法使血糖降低15%或更多。在一些實施方式中，該方法使血糖降低20%或更多。在一些實施方式中，該方法使血糖降低25%或更多。在一些實施方式中，該方法使血糖降低，同時對食物攝取/食慾影響最小。在一些實施方式中，該方法使血糖降低，同時對食物攝取/食慾無影響。

【0112】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低胰島素之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。在一些實施方式中，該方法使胰島素降低50%或更多。在一些實施方式中，該方法使胰島素降低60%或更多。在一些實施方式中，該方法使胰島素降低70%或更多。在一些實施方式中，該方法使胰島素降低80%或更多。在一些實施方式中，

該方法使血胰島素降低85%或更多。在一些實施方式中，該方法使胰島素降低86%或更多。在一些實施方式中，該方法使胰島素降低87%或更多。在一些實施方式中，該方法使胰島素降低88%或更多。在一些實施方式中，該方法使胰島素降低89%或更多。在一些實施方式中，該方法使胰島素降低90%或更多。在一些實施方式中，該方法使胰島素降低91%或更多。在一些實施方式中，該方法使胰島素降低，同時對食物攝取/食慾影響最小。在一些實施方式中，該方法使胰島素降低，同時對食物攝取/食慾無影響。

【0113】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低膽固醇之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。在一些實施方式中，該方法使膽固醇降低10%或更多。在一些實施方式中，該方法使膽固醇降低15%或更多。在一些實施方式中，該方法使膽固醇降低20%或更多。在一些實施方式中，該方法使膽固醇降低30%或更多。在一些實施方式中，該方法使膽固醇降低31%或更多。在一些實施方式中，該方法使膽固醇降低32%或更多。在一些實施方式中，該方法使膽固醇降低33%或更多。在一些實施方式中，該方法使膽固醇降低34%或更多。在一些實施方式中，該方法使膽固醇降低35%或更多。在一些實施方式中，該方法使血膽固醇降低36%或更多。在一些實施方式中，該方法使膽固醇降低37%或更多。在一些實施方式中，該方法使膽固醇降低38%或更多。在一些實施方式中，該方法使膽固醇降低39%或更多。在一些實施方式中，該方法使膽固醇降低，同時對食物攝取/食慾影響最小。在一些實施方式中，該方法使

膽固醇降低，同時對食物攝取/食慾無影響。

【0114】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低LDL之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。在一些實施方式中，該方法使低密度脂蛋白（LDL）降低10%或更多。在一些實施方式中，該方法使LDL降低20%或更多。在一些實施方式中，該方法使LDL降低21%或更多。在一些實施方式中，該方法使LDL降低22%或更多。在一些實施方式中，該方法使LDL降低23%或更多。在一些實施方式中，該方法使LDL降低24%或更多。在一些實施方式中，該方法使LDL降低25%或更多。在一些實施方式中，該方法使LDL降低26%或更多。在一些實施方式中，該方法使血LDL降低27%或更多。在一些實施方式中，該方法使LDL降低，同時對食物攝取/食慾影響最小。在一些實施方式中，該方法使LDL降低，同時對食物攝取/食慾無影響。

【0115】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低甘油三酯之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。在一些實施方式中，該方法使甘油三酯降低30%或更多。在一些實施方式中，該方法使甘油三酯降低40%或更多。在一些實施方式中，該方法使甘油三酯降低50%或更多。在一些實施方式中，該方法使甘油三酯降低51%或更多。在一些實施方式中，該方法使甘油三酯降低52%或更多。在一些實施方式中，該方法使甘油三酯降低53%或更多。在一些實施方式中，該方法使甘油三酯

降低54%或更多。在一些實施方式中，該方法使甘油三酯降低55%或更多。在一些實施方式中，該方法使血甘油三酯降低56%或更多。在一些實施方式中，該方法使甘油三酯降低57%或更多。在一些實施方式中，該方法使甘油三酯降低同時對食物攝取/食慾影響最小。在一些實施方式中，該方法使甘油三酯降低同時對食物攝取/食慾無影響

【0116】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低脂肪量之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。在一些實施方式中，該方法使受試者的脂肪量降低30%或更多。在一些實施方式中，該方法使受試者的脂肪量降低40%或更多。在一些實施方式中，該方法使受試者的脂肪量降低45%或更多。在一些實施方式中，該方法使受試者的脂肪量降低50%或更多。在一些實施方式中，該方法使受試者的脂肪量降低55%或更多。在一些實施方式中，該方法使受試者的血脂肪量降低60%或更多。在一些實施方式中，該方法使受試者的脂肪量降低65%或更多。在一些實施方式中，該方法使受試者的脂肪量降低70%或更多。在一些實施方式中，該方法使受試者的脂肪量降低75%或更多。在一些實施方式中，該方法使受試者的脂肪量降低同時對食物攝取/食慾影響最小。在一些實施方式中，該方法使受試者的脂肪量降低同時對食物攝取/食慾無影響。

【0117】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中升高脂聯素之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。

【0118】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低瘦素之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。

【0119】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低抵抗力之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽、或根據實施方式68所述之藥物組成物。

組合

【0120】 本文提供的另一個實施方式係包含根據實施方式1-67中任一項所述之化合物和一種或多種其他活性藥劑的藥物組成物。在一些實施方式中，該一種或多種活性藥劑包括但不限於 ω -3脂肪酸的來源。在一些實施方式中，該一種或多種活性藥劑包括但不限於 ω -3脂肪酸補充劑。在一些實施方式中，該一種或多種活性藥劑包括但不限於 ω -3-甲酸（例如，Epanova[®]）、 ω -3-酸乙酯（例如，Lovaza[®]或Omtryg[®]）或十碳五烯酸乙酯（例如，Vascepa[®]）。

【0121】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中治療糖尿病、肥胖、血脂異常或非酒精性脂肪性肝炎（NASH）之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽結合一種或多種其他活性藥劑的組合。在一些實施方式中，該一種或多種活性藥劑包括但不限於 ω -3脂肪酸的來源。在一些實施方式中，該一種或多種活性藥劑包括但不限於 ω -3脂肪酸補充劑。在一些實施方式中，該一種或多種

活性藥劑包括但不限於 ω -3-甲酸（例如，Epanova[®]）、 ω -3-酸乙酯（例如，Lovaza[®]或Omtryg[®]）或十碳五烯酸乙酯（例如，Vascepa[®]）。

【0122】 本文提供的作為另一個實施方式的是減輕有需要的受試者的體重或降低其身體質量指數之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽結合一種或多種其他活性藥劑的組合。在一些實施方式中，該一種或多種活性藥劑包括但不限於 ω -3脂肪酸的來源。在一些實施方式中，該一種或多種活性藥劑包括但不限於 ω -3脂肪酸補充劑。在一些實施方式中，該一種或多種活性藥劑包括但不限於 ω -3-甲酸（例如，Epanova[®]）、 ω -3-酸乙酯（例如，Lovaza[®]或Omtryg[®]）或十碳五烯酸乙酯（例如，Vascepa[®]）。

【0123】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中治療代謝疾患或心血管疾患之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽結合一種或多種其他活性藥劑的組合。在一些實施方式中，該一種或多種活性藥劑包括但不限於 ω -3脂肪酸的來源。在一些實施方式中，該一種或多種活性藥劑包括但不限於 ω -3脂肪酸補充劑。在一些實施方式中，該一種或多種活性藥劑包括但不限於 ω -3-甲酸（例如，Epanova[®]）、 ω -3-酸乙酯（例如，Lovaza[®]或Omtryg[®]）或十碳五烯酸乙酯（例如，Vascepa[®]）。

【0124】 本文提供的作為另一個實施方式的是降低有需要的受試者的腰臀比（WHR）之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物

之藥學上可接受的鹽結合一種或多種其他活性藥劑的組合。

【0125】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低血糖之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽結合一種或多種其他活性藥劑的組合。

【0126】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低胰島素之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽結合一種或多種其他活性藥劑的組合。

【0127】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低膽固醇之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽結合一種或多種其他活性藥劑的組合。

【0128】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低LDL之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽結合一種或多種其他活性藥劑的組合。

【0129】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低甘油三酯之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽結合一種或多種其他活性藥劑的組合。

【0130】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低脂肪量之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任

一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽結合一種或多種其他活性藥劑的組合。

【0131】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中升高脂聯素之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽結合一種或多種其他活性藥劑的組合。

【0132】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低瘦素之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽結合一種或多種其他活性藥劑的組合。

【0133】 本文提供的作為另一個實施方式的是在有需要的受試者中降低抵抗力之方法，該方法包含投與治療有效量的根據實施方式1-67中任一項所述之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽結合一種或多種其他活性藥劑的組合。

【0134】 在一些實施方式中，本文所述之組合的一種或多種活性藥劑或利用該等本文所述之組合的方法，該一種或多種活性藥劑包括但不限於 ω -3- 甲酸（例如，Epanova[®]）、 ω -3- 酸乙酯（例如，Lovaza[®]或Omtryg[®]）或十碳五烯酸乙酯（例如，Vascepa[®]）。

定義

【0135】 提供以下定義以幫助理解本揭露之範圍。

【0136】 除非另外說明，否則在本說明書和申請專利範圍中使用的表示成分的量、反應條件等的所有數字均應被理解為在所有情況下均由術語「約」修飾。因此，除非有相反的指示，否則以下說明書和所附申請專

利範圍中提出的數字參數係近似值，其可以根據在它們各自的測試測量中發現的標準差而變化。

【0137】 如本文所用，如果任何變量在化學式中出現一次以上，則其在每次出現時的定義獨立於其在每一次其他出現時的定義。如果化學結構和化學名稱衝突，則化學結構將確定化合物的身份。

立體異構物

【0138】 本揭露之化合物可以包含例如雙鍵、一個或多個不對稱碳原子、和具有受阻旋轉的鍵，並因此能作為立體異構物存在，如雙鍵異構物（即，幾何異構物（E/Z））、鏡像異構物、非鏡像異構物和限制構形異構物。因此，除非明確確定了立體化學，否則本揭露之範圍被理解為涵蓋所示化合物的所有可能的立體異構物，包括本文揭露的任何化學結構（全部或部分）的立體異構物純的形式（例如幾何異構物純的、鏡像異構物純的、非鏡像異構物純的和限制構形異構物純的）和立體異構物混合物（例如幾何異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物和限制構形異構物的混合物，或前述任一種的混合物）。

【0139】 如果未用例如粗線或虛線指示結構或結構的一部分的立體化學，則該結構或結構的一部分應被解釋為涵蓋其所有立體異構物。如果用例如粗線或虛線指示結構或結構的一部分的立體化學，則該結構或結構的一部分應被解釋為僅涵蓋所示的立體異構物。用波浪線繪製的鍵表示兩種立體異構物均被涵蓋。請勿將其與垂直於鍵繪製的表示基團與分子其餘部分的附接點的波浪線相混淆。

【0140】 如本文所用，術語「立體異構物」或「立體異構物純」化合物係指化合物的一種立體異構物（例如，幾何異構物、鏡像異構物、非

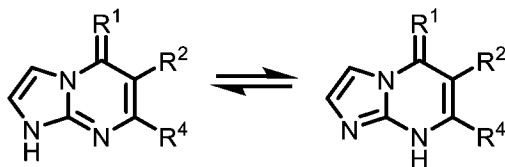
鏡像異構物和限制構形異構物），其基本上不含該化合物的其他立體異構物。例如，具有一個手性中心的立體異構物純化合物將基本上不含該化合物的鏡像鏡像異構物，並且具有兩個手性中心的立體異構物純化合物將基本上不含該化合物的其他鏡像異構物或非鏡像異構物。典型的立體異構物純化合物包含按重量計大於約80%的化合物的一種立體異構物和按重量計等於或小於約20%的化合物的其他立體異構物、按重量計高於約90%的化合物的一種立體異構物和按重量計等於或小於約10%的化合物的其他立體異構物、按重量計高於約95%的化合物的一種立體異構物和按重量計等於或小於約5%的化合物的其他立體異構物、或按重量計高於約97%的化合物的一種立體異構物和按重量計等於或小於約3%的化合物的其他立體異構物。

【0141】 本揭露還涵蓋包含立體異構物純形式的藥物組成物以及本文揭露的任何化合物的立體異構物純形式之用途。此外，本揭露還涵蓋包含本文揭露的任何化合物的立體異構物混合物的藥物組成物以及所述藥物組成物或立體異構物的混合物之用途。該等立體異構物或其混合物可以根據本領域熟知的方法和本文揭露的方法合成。可以使用標準技術（如手性柱或手性拆分劑）來拆分立體異構物的混合物。參見，例如Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* [鏡像異構物、外消旋物和解析度]（Wiley Interscience [威利國際科學出版社], 紐約, 1981）；Wilén等人, *Tetrahedron* [四面體] 33: 2725；Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* [碳化合物的立體化學]（McGraw-Hill [麥格勞希爾出版社], 紐約, 1962）；以及Wilén, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* [分辨劑和光學解析度的表], 第268頁（Eliel編輯, Univ. of

Notre Dame Press [聖母大學出版社], 巴黎聖母院 (Notre Dame), 印第安那州, 1972)。

互變異構物

【0142】 如熟悉該項技術者已知的，本文揭露的某些化合物能以一種或多種互變異構物形式存在。因為一種化學結構僅可用於代表一種互變異構物形式，所以為方便起見應理解為提及具有給定結構式的化合物包括具有所述結構式的其他互變異構物。例如，以下是具有式I之化合物的互變異構物的說明，其中x、y和z分別是N、C和C：



【0143】 因此，本揭露之範圍應被理解為涵蓋本文揭露的化合物的所有互變異構物形式。

同位素標記的化合物

【0144】 此外，本揭露之範圍包括本文揭露的化合物的所有藥學上可接受的同位素標記的化合物，如具有式I之化合物，其中一個或多個原子被具有相同原子數但原子品質或質量數不同於自然界通常發現的原子品質或質量數的原子替代。適用於包含在本文揭露的化合物中的同位素的實例包括氫的同位素，如²H和³H；碳的同位素，如¹¹C、¹³C和¹⁴C；氯的同位素，如³⁶Cl；氟的同位素，如¹⁸F；碘的同位素，如¹²³I和¹²⁵I；氮的同位素，如¹³N和¹⁵N；氧的同位素，如¹⁵O、¹⁷O和¹⁸O；磷的同位素，如³²P；和硫的同位素，如³⁵S。某些同位素標記的具有式I之化合物（例如，那些摻入放射性同位素的化合物）可用於藥物和/或底物組織分佈研究中。鑒於易於摻入以及即用的檢測方式，放射性同位素氚（即³H）和碳-14（即

^{14}C) 尤其可用於這個目的。用同位素 (如氘, ^2H 或 D) 取代可以提供源自較高代謝穩定性的某些治療優勢 (例如, 延長的體內半衰期或降低的劑量要求), 並且因此在一些情況下是較佳的。例如, 用正電子發射同位素 (如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N) 取代可用於正電子發射斷層掃描 (PET) 研究, 以檢查底物受體佔有率。本文所揭露的化合物中的同位素標記的化合物一般可以藉由熟悉該項技術者已知的常規技術, 或藉由與所附一般合成方案和實例中所描述的方法類似的方法, 使用適當的經同位素標記的試劑代替先前採用的未經標記的試劑來製備。

溶劑化物

【0145】 如上所討論, 本文揭露的化合物及其立體異構物、互變異構物和同位素標記的形式或前述任一種之藥學上可接受的鹽能以溶劑化或非溶劑化形式存在。

【0146】 如本文所用, 術語「溶劑化物」係指包含如本文所述之化合物或其藥學上可接受的鹽以及化學計量用量或非化學計量用量的一種或多種藥學上可接受的溶劑分子的分子複合物。如果溶劑為水, 則溶劑化物被稱為「水合物」。

【0147】 因此, 本揭露之範圍應被理解為涵蓋本文揭露的化合物的所有溶劑化物及其立體異構物、互變異構物和同位素標記的形式或前述任一種之藥學上可接受的鹽。

其他定義

【0148】 本節將定義用於描述本文揭露的化合物、組成物和用途的範圍的附加術語。

【0149】 如本文所用, 術語「 C_{1-3} 烷基」、「 C_{1-4} 烷基」、「 C_{2-6} 烷

基」和「C₁₋₆烷基」係指分別含有從1至3、1至4、2至6和1至6個碳原子的直鏈或支鏈烴。C₁₋₃烷基、C₁₋₄烷基、C₂₋₆烷基或C₁₋₆烷基的代表性實例包括但不限於、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基和己基。

【0150】如本文所用，術語「C₂₋₄烯基」係指含有2至4個碳原子、具有至少一個碳-碳雙鍵的飽和烴。烯基基團包括直鏈和支鏈部分。C₂₋₄烯基的代表性實例包括但不限於、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基和丁烯基。

【0151】如本文所用，術語「C₂₋₄炔基」係指含有2至4個碳原子、具有至少一個碳-碳三鍵的飽和烴。術語包括直鏈和支鏈部分。C₃₋₆炔基的代表性實例包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基和3-丁炔基。

【0152】如本文所用，術語「C₁₋₄烷基胺基」或「C₁₋₆烷基胺基」係指-NHR*，其中如本文定義的R*分別代表C₁₋₄烷基和C₁₋₆烷基。C₁₋₄烷基胺基或C₁₋₆烷基胺基的代表性實例包括但不限於、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃和-NHCH(CH₃)₂。

【0153】如本文所用，術語「C₃₋₅環烷基」係指飽和的碳環分子，其中環狀骨架具有3至5個碳。C₃₋₅環烷基的代表性實例包括但不限於環丙基和環丁基。

【0154】如本文所用，作為化學基團的另一個術語前綴的術語「含氘」係指化學基團的修飾，其中一個或多個氫原子被氘（「D」或「²H」）取代。例如、術語「C₁₋₄氘烷基」係指如本文定義的C₁₋₄烷基，其中一個或多個氫原子被D取代。C₁₋₄氘烷基的代表性實例包括但不限於-

CH_2D 、 $-\text{CHD}_2$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CDHCD}_3$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CHD}_2)_2$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{D})(\text{CD}_3)$ 。

【0155】如本文所用，術語「二 C_{1-4} 烷基胺基」或「二 C_{1-6} 烷基胺基」係指 $-\text{NR}^*\text{R}^{**}$ ，其中如本文定義的 R^* 和 R^{**} 分別獨立地代表 C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 烷基。二 C_{1-4} 烷基胺基或二 C_{1-6} 烷基胺基的代表性實例包括但不限於 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ 。

【0156】如本文所用，術語「 C_{1-4} 烷氧基」或「 C_{2-6} 烷氧基」係指 $-\text{OR}^\#$ ，其中如本文定義的 $\text{R}^\#$ 分別代表 C_{1-4} 烷基基團或 C_{2-6} 烷基基團。 C_{1-4} 烷氧基的代表性實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基和丁氧基。 C_{2-6} 烷氧基的代表性實例包括但不限於乙氧基、丙氧基、異丙氧基和丁氧基。

【0157】如本文所用，術語「鹵素」係指 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$ 。

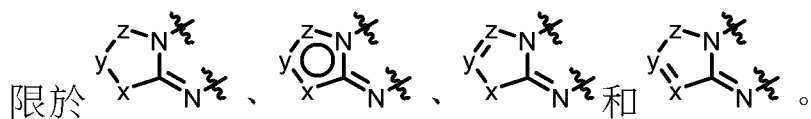
【0158】如本文所用，作為化學基團的另一個術語前綴術語「鹵代」係指化學基團的修飾，其中如本文定義的，一個或多個氫原子被鹵素取代。在每次出現時獨立地選擇鹵素。例如，如本文定義的術語「 C_{1-4} 鹵代烷基」係指 C_{1-4} 烷基，其中一個或多個氫原子被鹵素取代。 C_{1-4} 鹵代烷基的代表性實例包括但不限於 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCI}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CFHCF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{CF}(\text{CHF}_2)_2$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})(\text{CF}_3)$ 。

【0159】如本文所用，術語「5員雜芳基」或「6員雜芳基」係指具有兩個或三個雙鍵的5員或6員碳環，包含一個選自 N 、 S 和 O 的環雜原子以及視需要一個或兩個另外的環 N 原子而不是一個或多個環碳原子。5員

雜芳基的代表性實例包括但不限於呋喃基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基和噁唑基。6員雜芳基的代表性實例包括但不限於吡啶基、嘧啶基、吡唑基和嗒咭基。

【0160】如本文所用，術語「C₃₋₅雜環烷基」或「C₃₋₄雜環烷基」係指飽和的碳環分子，其中環狀骨架具有3至5個碳或3至4個碳，並且其中一個碳原子被選自N、O和S的雜原子取代。C₃₋₅雜環烷基的代表性實例包括但不限於氮丙啶基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基和吡咯啶基。C₃₋₄雜環烷基的代表性實例包括但不限於氮丙啶基、氮雜環丁烷基和氧雜環丁烷基。

【0161】如本文所用，短語「5員環，其中該環係芳香族的、不飽和的、部分飽和的或飽和的」在式I的上下文中係指如下結構，包括但不限於



【0162】如本文所用，術語「藥學上可接受的」係指通常公認用於在受試者（特別是人）中使用。

【0163】如本文所用，術語「藥學上可接受的鹽」係指藥學上可接受的並且具有母體化合物的所希望藥理活性的化合物的鹽。此類鹽包括：(1) 用無機酸（如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等）形成的酸加成鹽；或用有機酸（如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸等）形成的酸加成鹽；或(2) 當母體化合物中存在的酸性質子被金屬離子（例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子）替代時形成的鹽；或與有機鹼（如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺糖、二環己基胺等）配位形成

的鹽。此類鹽的另外的實例可以在Berge等人, *J. Pharm. Sci.* [藥學雜誌] 66 (1): 1-19 (1977) 中發現。還參見Stahl等人, *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* [藥用鹽：特性、選擇和用途], 第2次修訂版本 (2011)。

【0164】 如本文所用，術語「藥學上可接受的賦形劑」係指可以與本文揭露的化合物或鹽組合以製備藥物組成物或配製物的多種成分。典型地，賦形劑包括但不限於稀釋劑、著色劑、媒介物、抗黏劑、助滑劑、崩解劑、調味劑、塗覆劑、黏合劑、甜味劑、潤滑劑、吸附劑、防腐劑等。

【0165】 如本文所用，術語「受試者」係指人和哺乳動物，包括但不限於靈長類、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠和小鼠。在一個實施方式中，受試者係人。

【0166】 如本文所用，術語「治療有效量」係指本文所揭露的化合物的量，該量將引起研究人員、獸醫、醫師或其他臨床醫生所尋求的組織、系統或受試者的生物學或醫學反應。

【0167】 如本文所用，術語「身體質量指數」（「BMI」）可以藉由例如測定受試者的體重（以公斤表示）並且將其除以身高（以米表示）的平方來計算。參見，例如 <https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/index.html>（最後的存取時間為2019年11月4日）。BMI係受試者（如人）體脂含量的指標。BMI用作篩查工具，以鑒定受試者的體重是否健康或是否對體重減輕治療有反應。

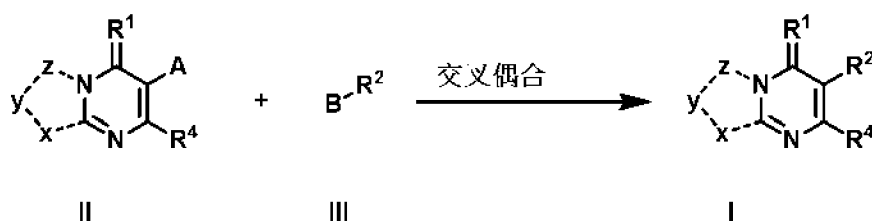
一般合成過程

【0168】 本文提供的化合物可根據本節和以下章節中所述之過程合

成。如熟悉該項技術者所理解的，本文所述之合成方法僅是示例性的，並且本文揭露的化合物還可以利用替代性合成策略藉由備用途徑來合成。應當理解，本文提供的一般合成過程和具體實例僅是說明性的，而不應以任何方式解釋為限制本揭露之範圍。

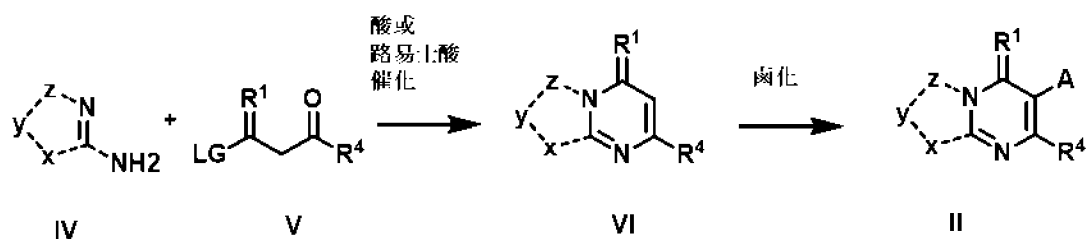
【0169】 通常，可以根據以下方案合成具有式I之化合物。除非另有說明，否則以下方案中使用的任何變量均為針對式I定義的變量。所有起始材料係可商購的（例如購自默克西格瑪奧德里奇公司（Merck Sigma-Aldrich Inc.）、氟化學公司（Fluorochem Ltd）和愛尼米公司（Enamine Ltd.））；或是本領域已知的並且可以使用普通技術藉由已知的過程合成。起始材料還可以經由本文揭露的過程合成。對於本節討論的方案，合適的反應條件（如溶劑、反應溫度和試劑）可以在本文提供的實例中找到。

方案1



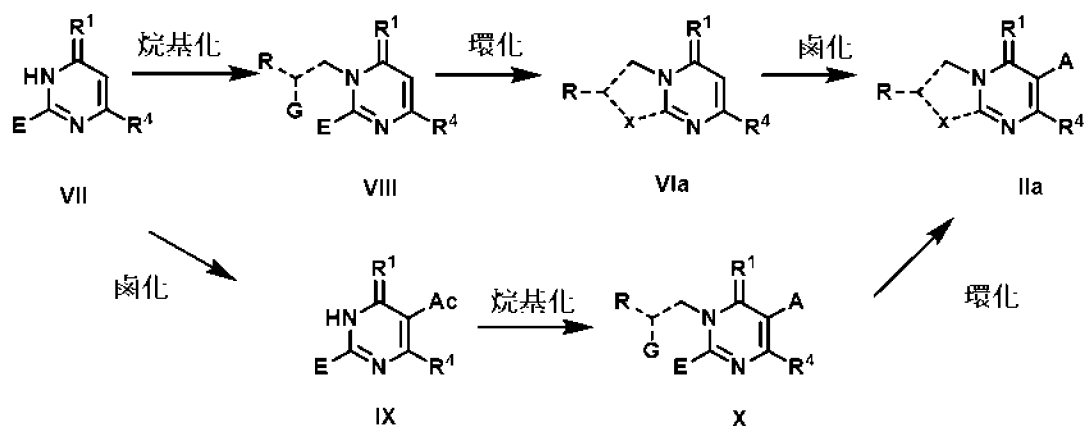
【0170】 如方案1所示，根據文獻中所述之方法和熟悉該項技術者已知的方法，可以藉由如下方法製備具有式I之化合物：使用鈀或類似的過渡金屬催化劑連同合適的配體，在交叉偶合反應（例如，鈴木反應（Suzuki））中使具有式II之中間體（其中A代表合適的鹵素原子（例如，Br）或類似的反應性基團）與具有式III之中間體（其中B代表合適的反應性部分，如硼酸酯）反應。

方案2



【0171】對於本文揭露的一些化合物，如方案2所示，可以藉由如下方法製備具有式II之中間體：在合適的溶劑中，用合適的鹵化試劑（如N-溴代琥珀醯亞胺）處理具有式VI之中間體。反過來可以藉由如下方法製備具有式VI之中間體：在縮合反應（如果需要，可以藉由加熱和/或在酸或路易士酸（lewis acid）的存在下來輔助）中，使具有式IV之中間體或其鹽與具有式V的試劑（其中LG代表合適的離去基團，如烷氧基基團）反應。

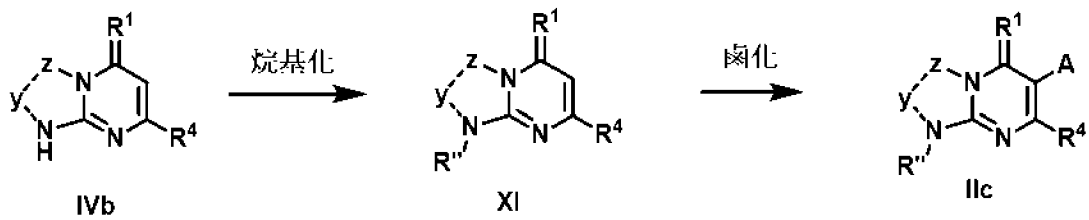
方案3



【0172】對於本文揭露的一些化合物，如方案3所示，可以按如下方法製備具有式IIa之中間體（其中x係N、O或S，並且y和z係C）。可以用合適的雙官能基試劑將具有式VII的化合物（其中E代表OH、NH₂、SH）或其互變異構物和/或鹽烷基化，隨後進行環化，其中E與第二反應性基團G反應以形成具有式VIa的二環中間體。對於具有式VIa的一些化合物，環化步驟可以自發發生，而無需分離具有式VIII之中間體。如本文先前所述之鹵化將給出具有式IIa之中間體（參見，例如，方案2）。可替代

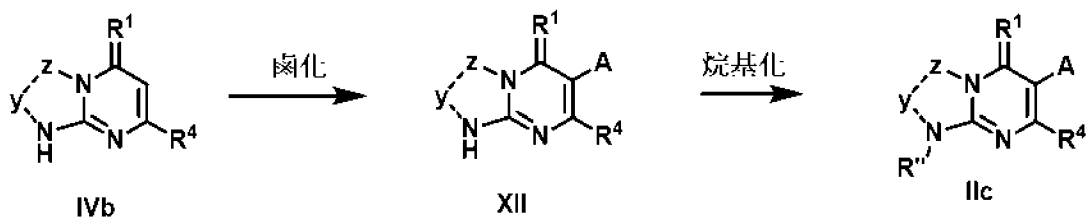
地，可以將具有式VII的化合物鹵化，以給出具有式IX之中間體，隨後烷基化，以給出具有式X之中間體，然後環化。如上所述，對於一些具有式IIa之化合物，環化步驟可以自發進行。

方案4



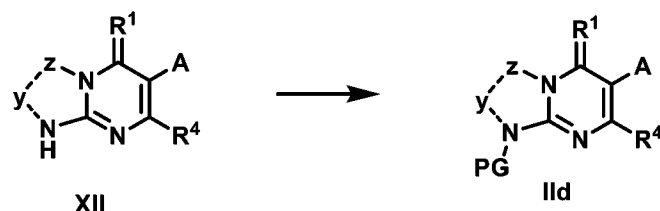
【0173】 對於本文揭露的一些化合物，如方案4所示，具有式IIc之中間體（其中x係N-R''）可以按如下製備。在鹼和合適的溶劑的存在下，將如以上方案2或方案3中所述製備的具有式IVb之化合物與合適的烷基化劑反應，以給出具有式XI之中間體，然後可以如本文先前所述將所述中間體鹵化以給出所希望的具有式IIc之中間體。

方案5



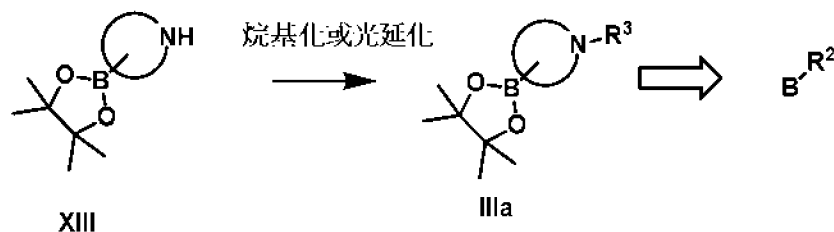
【0174】 對於本文揭露的一些化合物，如方案5所示，具有式IIc之中間體（其中x係N-R''）可以按如下製備。如先前所述，將如以上方案2或方案3所述製備的具有式IVb之化合物鹵化，以給出具有式XII之中間體，反過來在鹼和合適的溶劑的存在下，可以將該中間體與合適的烷基化劑進行反應以給出所希望的具有式IIc之中間體。

方案6



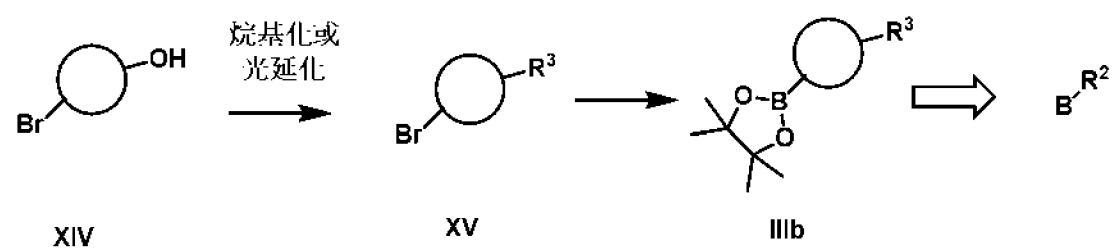
【0175】對於本文揭露的一些化合物，如方案6所示，使用文獻中所述之方法和熟悉該項技術者已知的方法，可以藉由如下方法製備具有式IIId之中間體（其中x係N，並且該N原子被合適的保護基團PG保護）：將如以上在方案5中所述製備的具有式XII之中間體用合適的試劑處理，以給出所希望之中間體。合適的保護基團可以包括三級丁氧基羰基（Boc）、苄氧基羰基（Cbz）、三苯基甲基(三苯甲基)、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基（SEM）、苄基甲氧基羰基（Fmoc）以及熟悉該項技術者已知的其他基團。

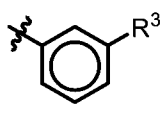
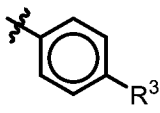
方案7



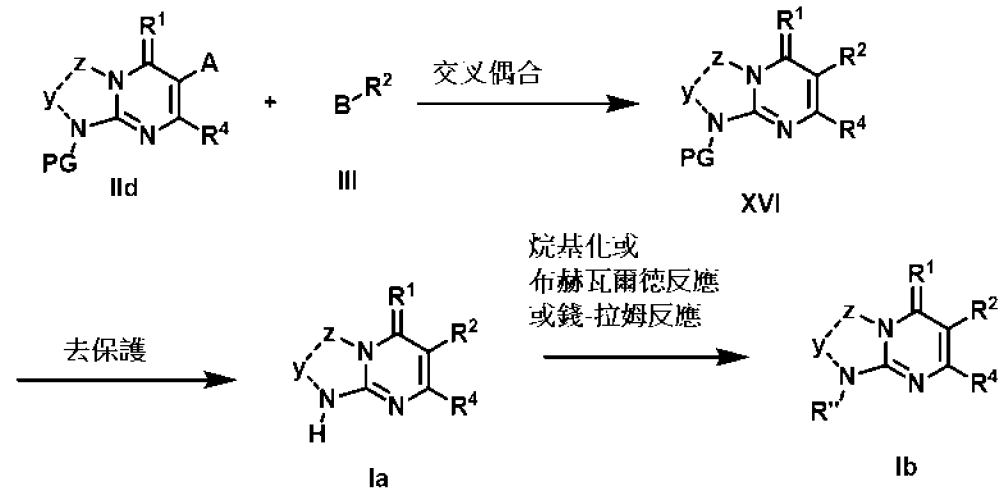
【0176】對於本文揭露的一些化合物，如方案7所示，可以藉由如下方法製備具有式IIIa之中間體（其中含氮環系統是如本文所定義的 , 在氮原子上被R³取代）：在光延型（Mitsunobu-type）反應中，使具有式XIII之硼酸酯在合適的鹼的存在下與合適的烷基化劑進行反應，或在文獻所述之和熟悉該項技術者已知的活化試劑的存在下與合適的醇進行反應，以給出具有式IIIa之中間體。

方案8



【0177】對於本文揭露的一些化合物，如方案8所示，可以藉由如下反應製備具有式IIIb之中間體（其中環系統是如本文定義的  或  ）：在光延型反應中，使具有式XIV之經經基取代的溴苯在合適的鹼的存在下與合適的烷基化劑進行反應，或在文獻所述之和熟悉該項技術者已知的活化試劑的存在下與合適的醇進行反應，以給出具有式XV之中間體。使用文獻所述之和熟悉該項技術者已知的條件和試劑，在宮浦型（Miyaura-type）硼化反應中，用雙(酯)二硼連同合適的鈀催化劑進行處理，將給出具有式IIIb之中間體。

方案9



【0178】對於本文揭露的一些化合物（其中x係N-H或N-R''），如方案9所示，如以上方案6中所述合成具有式IIId之中間體，其中PG係合適的保護基團，可以在如方案1所述之交叉偶合反應中與具有式III之中間體（參見例如，方案7和8）進行反應，以給出具有式XVI之中間體。然後可

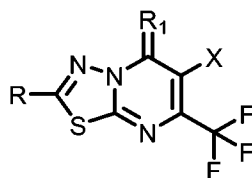
以在合適的條件下去除保護基團，以給出具有式Ia的產物。這可以藉由以下方法視需要被進一步取代，使用文獻所述之和熟悉該項技術者已知的條件和試劑，在過渡金屬催化的交叉偶合反應（如布赫瓦爾德-哈特維希反應（Buckwald-Hartwig）、錢-拉姆反應（Chan-Lam））或類似的反應中，藉由在鹼的存在下用合適的烷基化試劑進行烷基化或用合適的(雜)芳香族的硼酸或酯、溴化物、鹵化物或類似物，以給出具有式Ib之產物。

【0179】如熟悉該項技術者可以理解的，以上合成方案和代表性實例並不旨在包含所有手段的全面清單，藉由所述手段可以合成本申請中所述之和要求保護的化合物。另外的方法對熟悉該項技術者將是顯而易見的。另外，以上所述之各合成步驟能以交替順序或次序進行，從而給出所希望的化合物。

【0180】針對本文所述化合物的純化方法係本領域已知的，並且包括例如結晶、層析法（例如液相和氣相）、萃取、蒸餾、研磨和逆相HPLC。

【0181】本揭露進一步涵蓋「中間體」化合物，包括在獲得最終希望的化合物之前由所述合成過程產生的結構，無論是原位分離抑或產生的以及未經分離的。該等中間體包括在本揭露之範圍內。此類中間體化合物的示例性實施方式如下列出。

【0182】本文提供的作為實施方式84的是具有式I-1之化合物



I-1

其中

X係H或Br；

R¹係O、S或NH；並且

R係H、F、Cl、-OH、-CN、-CO(C₁₋₄烷基)、-S(O)_n(C₁₋₄烷基)、-COOH、-COO(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CO(二C₁₋₄烷基胺基)、-NH(COC₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)C(=O)F、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)、C₁₋₄氘烷基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₄雜環烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄氘烷氧基、5員雜芳基或6員雜芳基；

其中該C₁₋₄烷基基團視需要被1至4個F取代或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；

其中該C₁₋₄烷氧基基團視需要被1至4個獨立選擇的鹵素取代，或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；並且

其中該-CH₂(C₃₋₅環烷基)、C₃₋₄雜環烷基、5員雜芳基和6員雜芳基基團視需要被1至4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)。

【0183】 本文提供的作為實施方式85的是根據實施方式84所述之化合物，其中X係H。

【0184】 本文提供的作為實施方式86的是根據實施方式84所述之化合物，其中X係Br。

【0185】 本文提供的作為實施方式87的是根據實施方式中任一項所

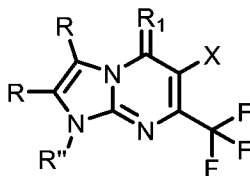
述之化合物84-86，其中 R^1 係O。

【0186】 本文提供的作為實施方式88的是根據實施方式84-87中任一項所述之化合物，其中R係甲基。

【0187】 本文提供的作為實施方式89的是根據實施方式84-87中任一項所述之化合物，其中R係甲氧基。

【0188】 本文提供的作為實施方式90的是根據實施方式84-87中任一項所述之化合物，其中R係經甲基。

【0189】 本文提供的作為實施方式91的是具有式I-2之化合物



I-2

或其互變異構物，其中

X係H或Br；

R^1 係O、S或NH；

R係H、鹵素、-OH、-CN、-CO(C_{1-4} 烷基)、-S(O)_n(C_{1-4} 烷基)、-COOH、-COO(C_{1-4} 烷基)、-CONH₂、-CONH(C_{1-4} 烷基)、-CO(二 C_{1-4} 烷基胺基)、-NH₂、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、-NH(COC C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)C(=O)F、 C_{1-4} 烷基、-(CH₂)_m(C_{3-5} 環烷基)、-CH₂(C_{3-5} 雜環烷基)、 C_{1-4} 氘烷基、 C_{3-5} 環烷基、 C_{3-4} 雜環烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氘烷氧基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基；

其中該 C_{1-4} 烷基基團視需要被1至4個F取代或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、 C_{1-4} 烷氧基、-NH₂、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基和-S(O)_n(C_{1-4} 烷基)；

其中該C₁₋₄烷氧基基團視需要被1至4個獨立選擇的鹵素取代，或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；並且

其中該-CH₂(C₃₋₅環烷基)、C₃₋₄雜環烷基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基基團視需要被1至4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；並且

R''係H、2-三甲基矽烷基乙氧基甲基、-OH、-CO(C₁₋₄烷基)、-S(O)_n(C₁₋₄烷基)、-COO(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CO(二C₁₋₄烷基胺基)、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)、C₁₋₄氘烷基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₄雜環烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5員雜芳基或6員雜芳基；

其中該C₁₋₄烷基基團視需要被1至4個F取代或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；並且

其中該-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、C₃₋₄雜環烷基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基基團視需要被1至4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；

前提是如果X係H，並且R''不是2-三甲基矽烷基乙氧基甲基，則R不是H、C₁₋₄烷基或苯基。

【0190】 本文提供的作為實施方式92的是根據實施方式91所述之化合物或其互變異構物，其中X係H。

【0191】 本文提供的作為實施方式93的是根據實施方式91所述之化合物或其互變異構物，其中X係Br。

【0192】 本文提供的作為實施方式94的是根據實施方式91-93中任一項所述之化合物或其互變異構物，其中R¹係O。

【0193】 本文提供的作為實施方式95的是根據實施方式93-94中任一項所述之化合物或其互變異構物，其中R係H。

【0194】 本文提供的作為實施方式96的是根據實施方式93-94中任一項所述之化合物或其互變異構物，其中R係Cl。

【0195】 本文提供的作為實施方式97的是根據實施方式93-94中任一項所述之化合物或其互變異構物，其中R係羥甲基。

【0196】 本文提供的作為實施方式98的是根據實施方式93-94中任一項所述之化合物或其互變異構物，其中R係甲基。

【0197】 本文提供的作為實施方式99的是根據實施方式91-98中任一項所述之化合物或其互變異構物，其中R''係H。

【0198】 本文提供的作為實施方式100的是根據實施方式91-98中任一項所述之化合物或其互變異構物，其中R''係甲基。

【0199】 本文提供的作為實施方式101的是根據實施方式91-98中任一項所述之化合物或其互變異構物，其中R''係CD₃。

【0200】 本文提供的作為實施方式102的是根據實施方式91-98中任一項所述之化合物或其互變異構物，其中R''係-CH₂CH₂OH。

【0201】 本文提供的作為實施方式103的是根據實施方式91-98中任一項所述之化合物或其互變異構物，其中R''係-CH₂CN。

【0202】 本文提供的作為實施方式104的是化合物，其中該化合物

係1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑。

實例

【0203】 本節提供了具有式I之化合物的具體實例及其製備方法。

縮寫列表

[表1]

AcOH	乙酸
aq或aq.	水性
BOC或Boc	三級丁氧基羰基
Cu(OTf) ₂	三氟甲磺酸銅
Cy	環己烷
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
Dppf、DPPF或dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
ESI或ES	電灑遊離
Et	乙基
Et ₂ O	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
g	克
h	小時
HPLC	高壓液相層析
iPr	異丙基
iPr ₂ NEt或DIPEA	N-乙基二異丙胺（休格尼氏鹼（Hünig's base））
KOAc	乙酸鉀
LC MS、LCMS、LC-MS或LC/MS	液相層析質譜
m/z	質荷比
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
μL	微升
mg	毫克
min	分鐘
mL或ml	毫升
MS	質譜

Ms	甲磺醯基
MsCl	甲磺醯氯
NBS	<i>N</i> -溴代琥珀醯亞胺
NCS	<i>N</i> -氯代琥珀醯亞胺
NIS	<i>N</i> -碘代琥珀醯亞胺
NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯啉酮
NMR	核磁共振
Pd(amphos)Cl ₂	雙(二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II)
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
Pd(dtbpf)Cl ₂	1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵-二氯化鈀
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)鈀(0)
Ph	苯基
PPh ₃	三苯基膦
PPSE	三甲基矽烷基多磷酸酯
RuPhos Pd G2	氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)，
<i>p</i> -TsOH	對甲苯磺酸
RP	逆相
RT或rt或r.t.	室溫
sat. 或satd	飽和
SEMCl	2-(氯甲氧基)乙基-三甲基矽烷
SFC	超臨界流體層析
SPhos	2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯
TBAF	四正丁基氟化銨
TBAI	四正丁基碘化銨
TBDMSCl	三級丁基-氯-二甲基矽烷
TEA或Et ₃ N	三甲胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TTIP	異丙醇鈦(IV)
XPhos Pd G1	(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]氯化鈀(II)

一般分析和純化方法

【0204】 本節提供用於製備本文所提供特定化合物的一般分析和純化方法之說明。

層析法：

【0205】 除非另外說明，否則含粗產物的殘餘物係由粗物質或濃縮物通過Biotage廠牌的矽膠柱（用快速二氧化矽（SiO₂）或逆相快速二氧

化矽（C18）預先填裝）並用所指示的溶劑梯度將產物從層析柱上洗脫掉來進行純化。例如，對（330 g SiO₂，0-40% EtOAc/己烷）的描述表示該產物係由填裝330克二氧化矽的層析柱上洗脫獲得，其中溶劑梯度為含在己烷中之0%至40% EtOAc。

製備型HPLC方法：

【0206】在如此指示的情況下，將本文所述之化合物通過逆相HPLC，使用Waters Fractionlynx半製備型HPLC-MS系統，利用以下兩種HPLC層析柱之一進行純化：(a) Phenomenex Gemini層析柱（5微米，C18，150 x 30 mm）或 (b) Waters X-select CSH層析柱（5微米，C18，100 x 30 mm）。

【0207】透過所述儀器的典型運作包括：依45 mL/min，採用含在水（0.1%甲酸）中的10%（v/v）至100% MeCN（0.1% v/v甲酸）之線性梯度，歷時10分鐘進行洗脫；可以改變條件以達最佳分離。

質子NMR圖譜：

【0208】除非另外說明，否則所有¹H NMR圖譜均為在Bruker NMR儀器上，在300、400或500 Mhz下收集。在如此特徵分析情況下，使用內部溶劑峰作為參照值，所有觀察到的質子均以從四甲基矽烷（TMS）的低場區以百萬分率（ppm）報告。

質譜（MS）

【0209】除非另外說明，否則起始材料、中間體和/或示例性化合物的所有的質譜數據均以具有[M+H]⁺分子離子的質量/電荷（m/z）報告。所報告的分子離子係利用Waters Acquity UPLC/MS系統，由電噴灑檢測方法（通常稱為ESI MS）獲得。熟悉該項技術者咸理解，具有同位素原

子（如：溴，等等）的化合物通常根據檢測到的同位素模式來報告。

化合物名稱

【0210】 本文揭露和描述的化合物係採用由 ChemAxon Ltd 的 JChem for Excel 18.22.1.7 提供的 IUPAC 命名功能來命名。

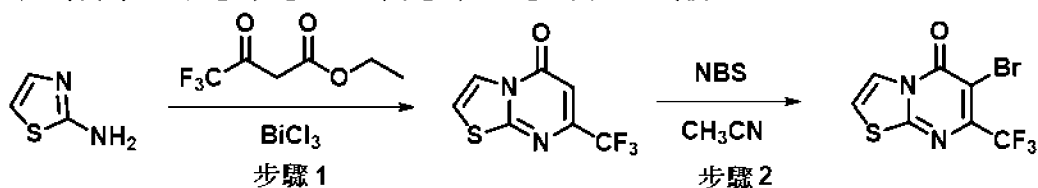
具體實例

【0211】 本節提供合成本文所提供化合物之具體實例的過程。除非另有說明，否則所有起始材料係可自 Merck Sigma-Aldrich Inc.、Fluorochem Ltd 或 Enamine Ltd 購得商品；或係本領域已知且使用一般技術即可藉由已知過程合成。

中間體的合成：

中間體 1A

6-溴-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



步驟 1：7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0212】 將 2-噻唑胺（1.0 g，9.99 mmol）、4,4,4-三氟乙醯乙酸乙酯（7.3 ml，49.93 mmol）和三氯化鉍(III)（0.31 g，1.0 mmol）的反應混合物在 120°C 下加熱 14 h。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用 EtOAc 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（C18，含在水中之 20%-80% 乙腈/0.1% 甲酸）進行純化，以得到呈灰白色固體的 7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（0.53 g，2.4 mmol，24% 產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 221.0 [M+H]⁺。

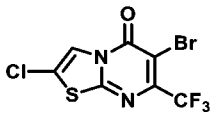
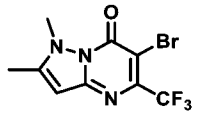
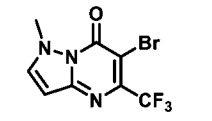
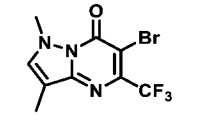
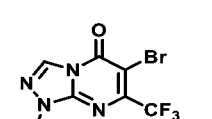
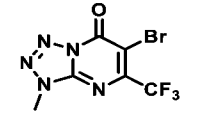
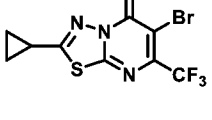
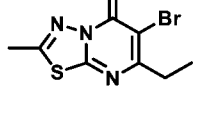
步驟2：6-溴-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0213】 將*N*-溴代琥珀醯亞胺（420 mg，2.36 mmol）添加至7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（520 mg，2.36 mmol）在CH₃CN（16.3 mL）中之攪拌溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌20 h，然後在減壓下濃縮。將殘餘物用EtOAc稀釋，並用飽和水性NaHCO₃溶液和鹽水洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到呈淺黃色固體的6-溴-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（654 mg，2.19 mmol，93%產率）。LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 299.0/301.0 [M+H]⁺。

【0214】 根據上文針對中間體1A，步驟1和2所述之過程如下製備下表2中列出的中間體1B-1M

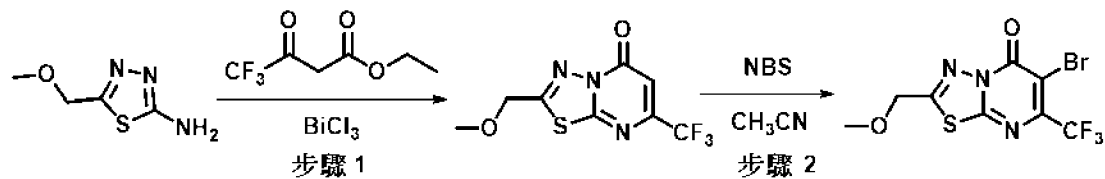
[表2]

中間體編號	化學結構	名稱	LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i>	條件	試劑
1B		6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	步驟1： 235.0 步驟2： 312.9/314.9	步驟1：100°C， 15 h 步驟2：50°C，3 h	步驟1：5-甲基-2-噻唑胺和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯
1C		6-溴-3-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	步驟1： 235.3 步驟2： 313.1/315.2	步驟1：120°C， 6 h 步驟2：50°C，3 h	步驟1：4-甲基-2-噻唑胺和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯
1D		6-溴-3,7-雙(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	步驟1： 289.0 步驟2： 367.0/369.0	步驟1：120°C， 72 h 步驟2：90°C， 16 h	步驟1：4-(三氟甲基)-2-噻唑胺和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯
1E		6-溴-2-氟-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	步驟1： 239.0 步驟2： 317.0/319.0	步驟1：120°C， 6 h 步驟2：80°C，6 h	步驟1：5-氟-1,3-噻唑-2-胺和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯

1F		6-溴-2-氯-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	步驟1： 255.1 步驟2： 333.0/335.0/ 337.0	步驟1：100℃， 2 h 步驟2：50℃，5 h	步驟1：5-氯-1,3-噻唑-2-胺（愛尼米公司）和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯
1G		6-溴-1,2-二甲基-5-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	步驟1： 232.0 步驟2： 310.0/312.0	步驟1：120℃， 24 h 步驟2：rt，6 h	步驟1：1,5-二甲基-1H-吡唑-3-胺和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯
1H		6-溴-1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	步驟1： 218.0 步驟2： 296.0/298.0	步驟1：120℃， 24 h 步驟2：rt，4 h	步驟1：3-胺基-1-甲基-1H-吡唑和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯
1I		6-溴-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	步驟1： 232.1 步驟2： 310.2/312.2	步驟1：120℃， 24 h 步驟2：rt，2 h	步驟1：1,4-二甲基吡唑-3-胺（愛尼米公司）和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯
1J		6-溴-1-甲基-7-(三氟甲基)-[1,2,4]噻唑并[4,3-a]嘧啶-5-酮	步驟1： 219.1 步驟2： 296.9/298.9	步驟1：100℃， 48 h 步驟2：rt，48 h	步驟1：2-甲基-1,2,4-三唑-3-胺（愛尼米公司）和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯
1K		6-溴-3-甲基-5-(三氟甲基)四唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	步驟1： 220.0 步驟2： 297.9/299.9	步驟1：100℃， 48 h 步驟2：rt，96 h	步驟1：1-甲基四唑-5-胺和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯
1L		6-溴-2-環丙基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	步驟1： 262.1 步驟2： 340.0/342.0	步驟1：MW， 120℃，14 h 步驟2：80℃， 20 h	步驟1：5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-胺（愛尼米公司）和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯
1M		6-溴-7-乙基-2-甲基-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	步驟1： 196.0 步驟2： 274.0/276.0	步驟1：MW， 120℃，10 h 步驟2：rt，2 h	步驟1：5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺（愛尼米公司）和3-側氧基戊酸乙酯

中間體2A

6-溴-2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0215】 將5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺（1.50 g，10.33 mmol，愛尼米公司）、4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯（8.47 mL，51.66 mmol）和三氯化鉍(III)（190 mg，1.03 mmol）的混合物在120℃下加熱18 h。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用EtOAc萃取。將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（SiO₂，10%-50% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到呈黃色固體的2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（1.04 g，3.92 mmol，38%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 266.1 [M+H]⁺。

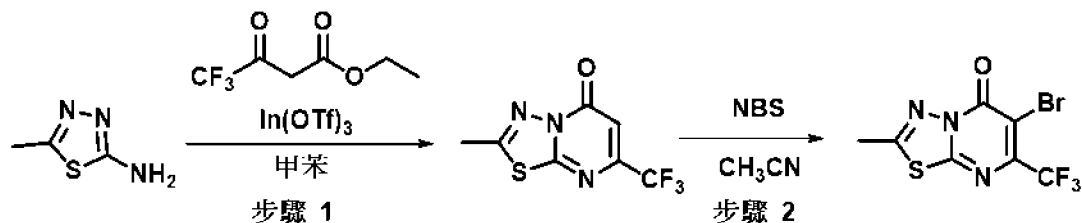
步驟2：6-溴-2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0216】 將2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（600 mg，2.24 mmol）和N-溴代琥珀醯亞胺（598 mg，3.36 mmol）在MeCN（7.2 mL）中之溶液在80℃下加熱16 h。添加更多的N-溴代琥珀醯亞胺（100 mg，0.56 mmol），並且繼續加熱6 h。將反應混合物濃縮，溶解於EtOAc中，並隨後用飽和水性Na₂S₂O₃、NaHCO₃溶液和鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（SiO₂，30%-60% EtOAc/環己烷）進行純化，以給出呈黃色固體的6-溴-2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（350 mg，1.02 mmol，45%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z =

344.0/346.0 $[M+H]^+$ 。

中間體3A

6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0217】 將4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯（33.14 mL，225.36 mmol）和三氟甲烷磺酸銦(III)（5.31 g，9.39 mmol）添加至5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺（21.63 g，187.8 mmol，愛尼米公司）在甲苯（210 mL）中之懸浮液裡。將反應混合物在95℃下加熱24 h，然後冷卻至室溫，並且在真空下過濾。將固體丟棄，並且將溶液在減壓下濃縮。將殘餘物在EtOAc（600 mL）和水（600 mL）之間分配，並且將兩相分離。將有機層用水（600 mL）洗滌，並且在減壓下濃縮。將環己烷（100 mL）添加至殘餘物，並且將所得沈澱物過濾，用環己烷洗滌，並且在真空下乾燥以得到呈灰白色固體的2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（24.1 g，102.47 mmol，55%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 236.0 $[M+H]^+$ 。

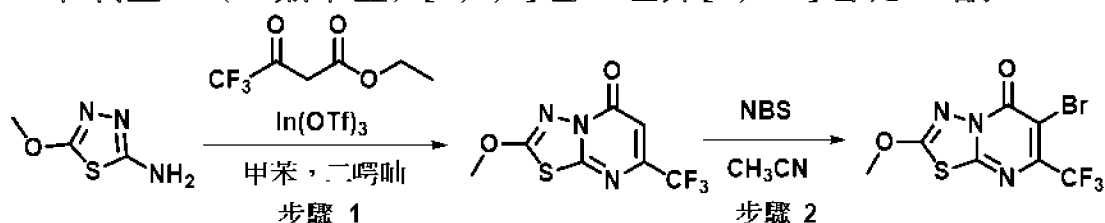
步驟2：6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0218】 將N-溴代琥珀醯亞胺（20.06 g，112.72 mmol）添加至2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（24.1 g，102.47 mmol）在MeCN（206.6 mL）中之攪拌懸浮液裡。將該混合物在70℃下加熱過夜。冷卻至室溫後，將飽和水性NaHCO₃溶液（200 mL）和水

(800 mL) 緩慢添加至反應混合物中。將懸浮液在室溫下攪拌 1 h，然後將所獲得的固體在真空下過濾，用水 (50 mL) 洗滌，並且在高真空下乾燥以得到 6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (25.47 g, 81.09 mmol, 79% 產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 313.9/316.0 [M+H]⁺。

中間體4A

6-溴-2-甲氧基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：2-甲氧基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噁二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0219】 將5-甲氧基-1,3,4-噻二唑-2-胺（1.7 g，12.96 mmol，愛尼米公司）、4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯（9.47 mL，64.81 mmol）和三氟甲烷磺酸銣(III)（728.5 mg，1.3 mmol）在甲苯（50 mL）和1,4-二噁吡（5 mL）中之混合物在80℃下加熱16 h。將反應混合物冷卻至室溫，並且在減壓下濃縮。將所獲得的粗物質藉由快速層析法（C18，含在水中之3%-100%乙腈/0.1%甲酸）進行純化，以得到呈白色固體的2-甲氧基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（548 mg，2.18 mmol，17%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 252.0 [M+H]⁺。

步驟2：6-溴-2-甲氧基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

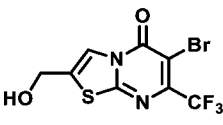
【0220】 將2-甲氧基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (548.0 mg, 2.18 mmol) 和*N*-溴代琥珀醯亞胺 (582.43 mg, 3.27 mmol) 在MeCN (10 mL) 中之混合物在80℃下加熱48 h。冷卻至室溫後，將混合物用EtOAc稀釋，並隨後用飽和水性Na₂S₂O₃和NaHCO₃溶液

第 76 頁(發明說明書)

和鹽水洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將所獲得的粗物質藉由快速層析法（SiO₂，0-80% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到呈白色固體的6-溴-2-甲氧基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（577 mg，1.75 mmol，80%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 329.9/332.0 [M+H]⁺。

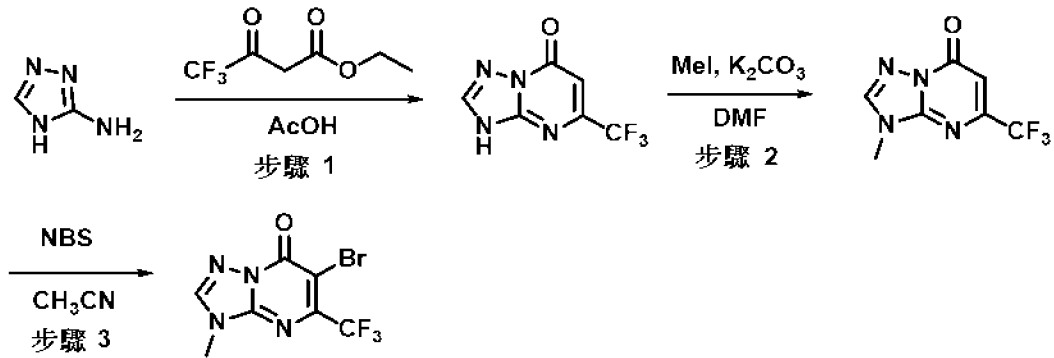
【0221】 根據上文針對中間體4A，步驟1和2所述之過程如下製備下表3中列出的中間體4B。

[表3]

中間體編號	化學結構	名稱	LC/MS (ESI ⁺) m/z	方法變化	試劑
4B		6-溴-2-(羥甲基)-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	步驟1：251.1 步驟2：329.0/331.0	步驟1： 80°C，48 h 步驟2： 80°C，48 h	步驟1：(2-胺基-1,3-噻唑-5-基)甲醇和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯

中間體5A

6-溴-3-甲基-5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮



步驟1：5-(三氟甲基)-3H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮

【0222】 將4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯（2.09 mL，14.27 mmol）添加至4H-1,2,4-三唑-3-胺（1.0 g，11.89 mmol）在乙酸（9 mL）中之溶液裡。將反應混合物加熱至回流持續4 h。冷卻至室溫後，將沈澱物過濾，用Et₂O洗滌，並乾燥，以得到呈白色固體的5-(三氟甲基)-

3H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮（910 mg，4.458 mmol，37%產率）。

LC/MS (ESI⁺) m/z = 205.0 [M+H]⁺。

步驟2：3-甲基-5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮

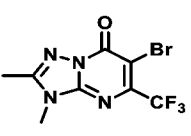
【0223】 將碳酸鉀（731 mg，5.29 mmol）添加至5-(三氟甲基)-3H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮（900.0 mg，4.41 mmol）在DMF（30 mL）中之攪拌溶液中，隨後在10 min後添加碘甲烷（0.3 mL，4.85 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，用水稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（SiO₂：40%-100% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到呈黃色固體的3-甲基-5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮（130 mg，0.6 mmol，14%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 219.1 [M+H]⁺。

步驟3：6-溴-3-甲基-5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮

【0224】 使用針對中間體1-A，步驟2所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：使用3-甲基-5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮進行反應，並且將混合物加熱至80℃持續2 h。LC/MS (ESI⁺) m/z = 297.1/299.1 [M+H]⁺。

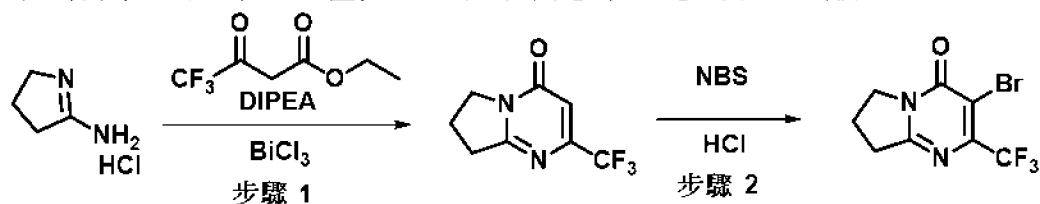
【0225】 根據上文針對中間體5A，步驟1、2和3所述之過程如下製備表4中列出的中間體5B。

[表4]

中間體編號	化學結構	名稱	LC/MS (ESI ⁺) m/z	方法變化	試劑
5B		6-溴-2,3-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	步驟1： 219.1 步驟2： 233.3 步驟3： 311.0/313.0	步驟2： rt，22 h 步驟3： 80℃，8 h	步驟1：5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-胺和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯

中間體 6A

3-溴-2-(三氟甲基)-7,8-二氢-6H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-4-酮



步驟1：2-(三氟甲基)-7,8-二氫-6H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-4-酮

【0226】 將3,4-二氫-2H-吡咯-5-胺鹽酸鹽（1.0 g，8.29 mmol）、4,4,4-三氟乙醯乙酸乙酯（6.1 mL，41.47 mmol）、三氯化鉍(III)（0.26 g，0.83 mmol）和N,N-二異丙基乙基胺（1.44 mL，8.29 mmol）的反應混合物在120℃下加熱3 h。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用EtOAc（2x）萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗產物藉由快速層析法（SiO₂，0-70% EtOAc/環己烷，隨後C18，含在水中之2%-50%乙腈/0.1%甲酸）進行純化，以得到呈白色固體的2-(三氟甲基)-7,8-二氫-6H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-4-酮（440 mg，2.16 mmol，26%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 205.0 [M+H]⁺。

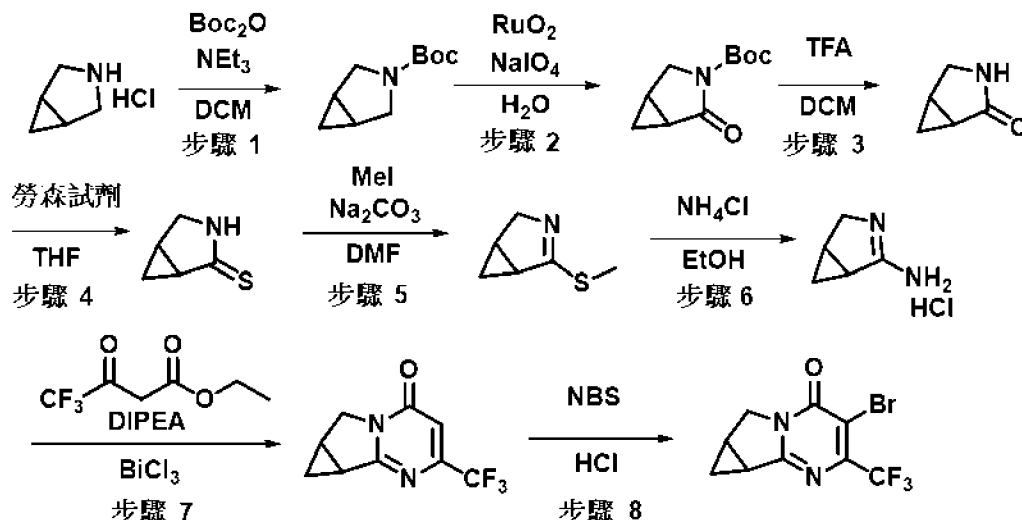
步驟2：3-溴-2-(三氟甲基)-7,8-二氫-6H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-4-酮

【0227】 將2-(三氟甲基)-7,8-二氫-6H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (375 mg, 1.84 mmol) 在水 (15 mL) 和HCl (含在水中之2 N溶液, 0.92 mL, 1.84 mmol) 中之懸浮液在室溫下攪拌1 h。添加*N*-溴代琥珀醯亞胺 (409 mg, 2.3 mmol), 並且繼續攪拌過夜。添加另外的*N*-溴代琥珀醯亞胺 (490 mg, 2.75 mmol), 並且繼續攪拌24 h。將反應混合物冷卻至0°C, 用1 N NaOH水溶液處理 (直到pH 8) 並用DCM萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法 (SiO₂, 0-70% EtOAc/環己烷) 進行純化, 以提供呈灰白色固體的3-溴-

2-(三氟甲基)-7,8-二氫-6H-吡咯并[1,2-a]嘓啶-4-酮 (190 mg, 0.67 mmol, 37%產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 283.0/285.0 [M+H]⁺。

中間體7A

3-溴-2-(三氟甲基)-6,6a,7,7a-四氫環丙烷[1,2]吡咯并[4,5-a]嘓啶-4-酮



步驟1：3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯

【0228】將3-氮雜二環[3.1.0]己烷鹽酸鹽 (2.5 g, 20.9 mmol)、三乙胺 (6.1 mL, 43.9 mmol) 和二-三級丁基二碳酸酯 (5 g, 23 mmol) 在無水DCM (41.7 mL) 中之混合物在室溫下攪拌3 h。添加飽和水性NH₄Cl溶液，將兩相分離，並將水相用DCM萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到呈棕色油狀物的3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯 (3.83 g, 20.9 mmol, 100%產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 184.0 [M+H]⁺。

步驟2：4-側氧基-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯

【0229】將二氧化釕水合物 (32.2 mg, 0.21 mmol) 添加至高碘酸鈉 (16.8 g, 78.74 mmol) 在水 (168 mL) 中的10%溶液裡。在室溫下攪拌20分鐘後，添加3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯 (3.83 g, 20.9 mmol) 在EtOAc (56 mL) 中之溶液，並將所得反應混合物在室溫下劇烈

攪拌16 h。將混合物用水稀釋，並用EtOAc (2x) 萃取。將異丙醇 (20 mL) 添加至合併的有機相，並將混合物在室溫下攪拌3 h，之後將沈澱物過濾出。將濾液用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下小心濃縮，以得到呈棕色油狀物的4-側氧基-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯 (4.1 g, 20.9 mmol, 100% 產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 198.3 [M+H]⁺。

步驟3：3-氮雜二環[3.1.0]己烷-4-酮

【0230】 將4-側氧基-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯 (4.1 g, 20.9 mmol) 和三氟乙酸 (3.81 ml, 49.74 mmol) 在DCM (15 ml) 中之溶液在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用飽和水性NaHCO₃溶液淬滅並用DCM (3x) 萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下小心濃縮，以得到呈黃色油狀物的3-氮雜二環[3.1.0]己烷-4-酮 (1.5 g, 15.44 mmol, 74% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.03 (br. s., 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.14 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.90 (dq, J = 4.4, 5.9 Hz, 1H), 1.62 (tddd, J = 1.5, 3.1, 5.8, 8.6 Hz, 1H), 1.01 (dt, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 0.45 (q, J = 4.0 Hz, 1H)。

步驟4：3-氮雜二環[3.1.0]己烷-4-硫酮

【0231】 將3-氮雜二環[3.1.0]己烷-4-酮 (500 mg, 5.15 mmol) 和勞森 (Lawesson) 試劑 (1.25 g, 3.09 mmol) 在THF (5.7 ml) 中之混合物加熱至回流持續2 h。冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮，並且將殘餘物質藉由快速層析法 (SiO₂, 0-50% EtOAc/環己烷) 進行純化，以給出3-氮雜二環[3.1.0]己烷-4-硫酮 (450 mg, 3.98 mmol, 77% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.33 - 0.46 (m, 1H) 1.10 - 1.26

(m, 1H) 2.04 (m, 1H) 2.22 - 2.32 (m, 1H) 3.46 (d, $J = 12.54$ Hz, 1H) 3.65 (dd, $J = 12.54, 6.16$ Hz, 1H) 9.40 - 9.63 (m, 1H)。

步驟5：4-甲基硫烷基-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-烯

【0232】將3-氮雜二環[3.1.0]己烷-4-硫酮（425 mg，3.76 mmol）、碳酸鈉（438 mg，4.13 mmol）和碘甲烷（0.26 ml, 4.13 mmol）在DMF（18.8 ml）中之混合物在室溫下攪拌5 h。將混合物在水和EtOAc之間分配，並用EtOAc（3x）萃取。將合併的有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下小心濃縮，以提供呈淡黃色油狀物的4-甲基硫烷基-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-烯（475 mg，3.76 mmol，100%產率），將其不經進一步純化即用於下一步驟。LC/MS (ESI^+) $m/z = 127.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟6：3-氮雜二環[3.1.0]己-3-烯-4-胺鹽酸鹽

【0233】將4-甲基硫烷基-3-氮雜二環[3.1.0]己-3-烯（475 mg，3.76 mmol）和氯化銨（221 mg，4.13 mmol）在無水乙醇（9 ml）中之混合物加熱至回流持續6 h。冷卻至室溫後，將反應混合物在真空下濃縮，以提供粗的3-氮雜二環[3.1.0]己-3-烯-4-胺鹽酸鹽（500 mg，3.76 mmol，100%產率）。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.62 - 0.69 (m, 1H) 1.34 (m, 1H) 2.16 - 2.26 (m, 1H) 2.34 (m, 1H) 3.47 - 3.55 (m, 1H) 3.66 (m, 1H) 8.31 - 9.81 (m, 3H)。

步驟7：2-(三氟甲基)-6,6a,7,7a-四氫環丙烷[1,2]吡咯并[4,5-a]嘧啶-4-酮

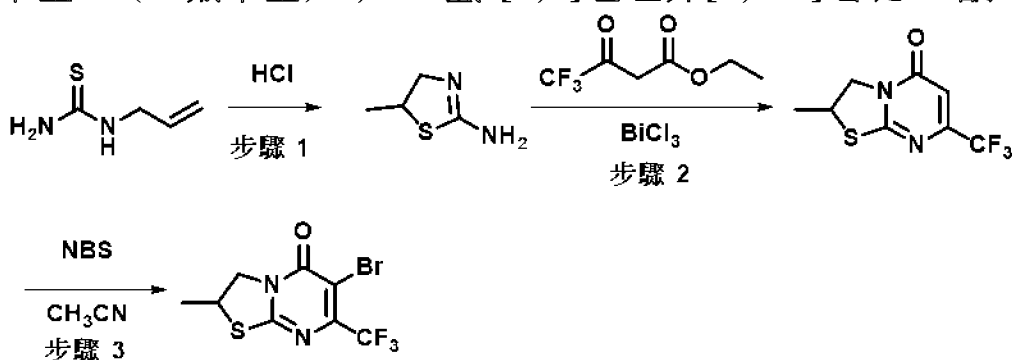
【0234】使用針對中間體6A，步驟1所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用3-氮雜二環[3.1.0]己-3-烯-4-胺鹽酸鹽、DIPEA和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯進行反應。LC/MS (ESI^+) $m/z = 217.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟8：3-溴-2-(三氟甲基)-6,6a,7,7a-四氫環丙烷[1,2]吡咯并[4,5-a]嘧啶-4-酮

【0235】 使用針對**中間體1 6A**，步驟2所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用2-(三氟甲基)-6,6a,7,7a-四氫環丙烷[1,2]吡咯并[4,5-a]嘧啶-4-酮進行反應。LC/MS (ESI⁺) m/z = 295.0/297.0 [M+H]⁺。

中間體8A

6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：5-甲基-4,5-二氫-1,3-噻唑-2-胺

【0236】 將丙-2-烯基硫脲（2.0 g，17.21 mmol）在3 N水性HCl（30.0 mL，103.5 mmol）中之溶液在70℃下加熱16 h。冷卻至室溫後，將混合物在減壓下蒸發。將粗物質藉由強陽離子交換層析法進行純化，以得到呈無色油狀物的5-甲基-4,5-二氫-1,3-噻唑-2-胺（1.67 g，14.37 mmol，84%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 116.9 [M+H]⁺。

步驟2：2-甲基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

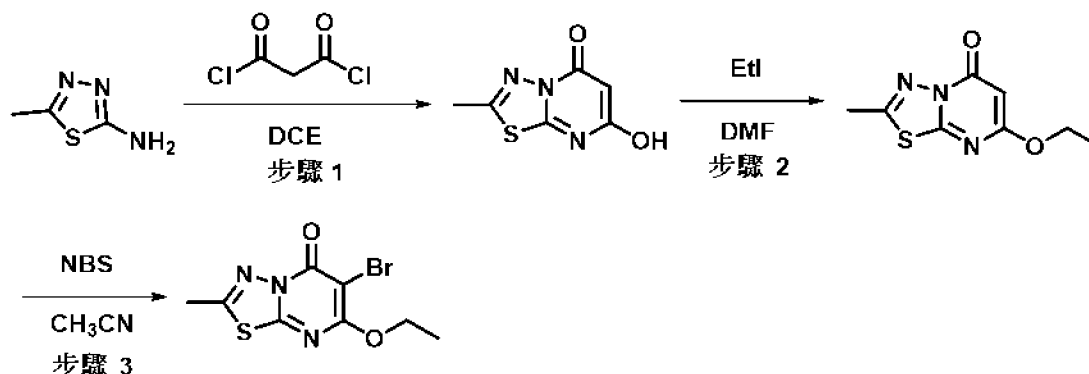
【0237】 使用針對**中間體1A**，步驟1所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：使用5-甲基-4,5-二氫-1,3-噻唑-2-胺和4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯進行反應，將反應混合物加熱至100℃持續24 h。LC/MS (ESI⁺) m/z = 237.0 [M+H]⁺。

步驟3：6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0238】 使用針對中間體1A，步驟2所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用2-甲基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮進行反應，並且將反應混合物加熱至80°C持續20 h。LC/MS (ESI⁺) m/z = 315.1/317.1 [M+H]⁺。

中間體9A

6-溴-7-乙氧基-2-甲基-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：7-羥基-2-甲基-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0239】 將丙二醯二氯（0.84 mL，8.68 mmol）逐滴添加至5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺（1 g，8.68 mmol，愛尼米公司）在DCE（8.2 mL）中之溶液中，冷卻至0°C。使反應混合物達到室溫並攪拌48 h。將懸浮液過濾，用DCM（3 x 30 mL）和水（2 x 20 mL）洗滌，並且在真空下乾燥，以得到7-羥基-2-甲基-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（950 mg，5.19 mmol，60%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 183.9 [M+H]⁺。

步驟2：7-乙氧基-2-甲基-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0240】 將碘乙烷（625.79 mg，4.01 mmol）添加至7-羥基-2-甲基-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（700.0 mg，3.82 mmol）在DMF（18.67 mL）中之溶液裡。將反應混合物在65°C下加熱16 h。冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（SiO₂，0-10% MeOH/DCM）進行純化，以得到7-乙氧基-2-甲基-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]

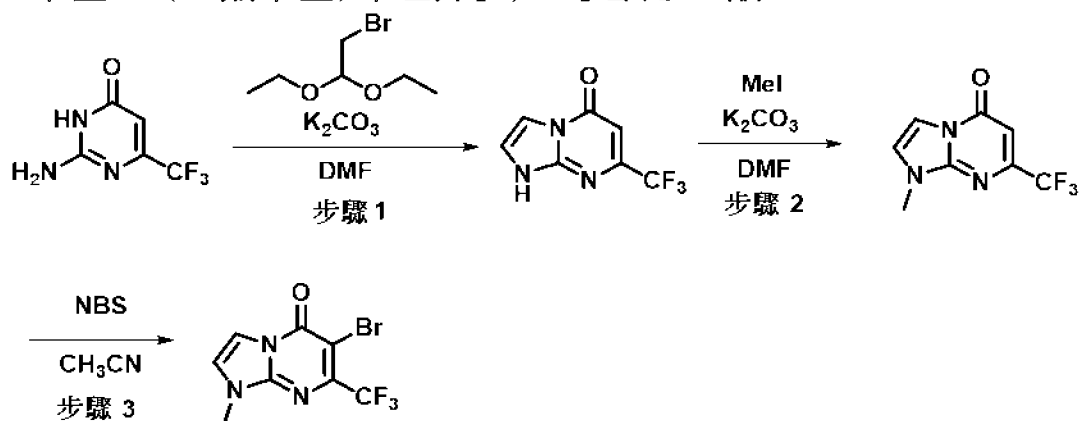
嘧啶-5-酮 (306 mg, 1.45 mmol, 38% 產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 212.0 [M+H]⁺。

步驟3：6-溴-7-乙氧基-2-甲基-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0241】 使用針對中間體1A，步驟2所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用7-乙氧基-2-甲基-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮進行反應。LC/MS (ESI⁺) m/z = 289.9/291.9 [M+H]⁺。

中間體10A

6-溴-1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0242】 在室溫下，將2-溴-1,1-二乙氧基乙烷 (4.4 g, 22.33 mmol) 添加至2-氨基-6-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-酮 (2.0 g, 11.17 mmol) 和碳酸鉀 (3.86 g, 27.92 mmol) 在DMF (16 mL) 中之攪拌溶液裡。將反應混合物在80°C下加熱16 h，然後冷卻至室溫並且在水和EtOAc之間分配。將有機相用水和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸 (10.66 mL, 186.33 mmol) 中並在120°C下加熱1 h。將混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用EtOAc (2x) 萃取。將有機相緩慢添加至攪拌的飽和水性NaHCO₃溶液。將兩相分離，並將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法

(SiO₂, 0-60% EtOAc/環己烷) 進行純化，以得到7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (580 mg, 2.86 mmol, 26% 產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 204.2 [M+H]⁺。

步驟2：1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

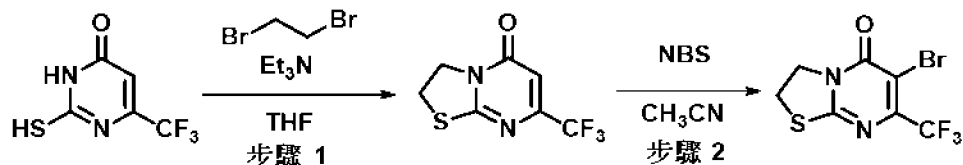
【0243】 使用針對中間體5A，步驟2所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：使用7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮進行反應。LC/MS (ESI⁺) m/z = 218.2 [M+H]⁺。

步驟3：6-溴-1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0244】 使用針對中間體1A，步驟2所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮進行反應。LC/MS (ESI⁺) m/z = 296.2/298.2 [M+H]⁺。

中間體11A

6-溴-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：7-(三氟甲基)-2,3-二氫-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0245】 將1,2-二溴乙烷 (105.35 mg, 0.560 mmol) 添加至2-硫烷基-4-(三氟甲基)-1H-嘧啶-6-酮 (100.0 mg, 0.51 mmol) 和三乙胺 (0.14 mL, 1.02 mmol) 在THF (3 mL) 中之攪拌溶液裡。在室溫下攪拌24 h 後，將反應混合物在60°C 下加熱5 h。冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮，將殘餘物用EtOAc稀釋並用水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到呈淺黃色油狀物的7-(三氟甲基)-2,3-二氫-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (110 mg, 0.5 mmol, 97% 產率)。LC/MS

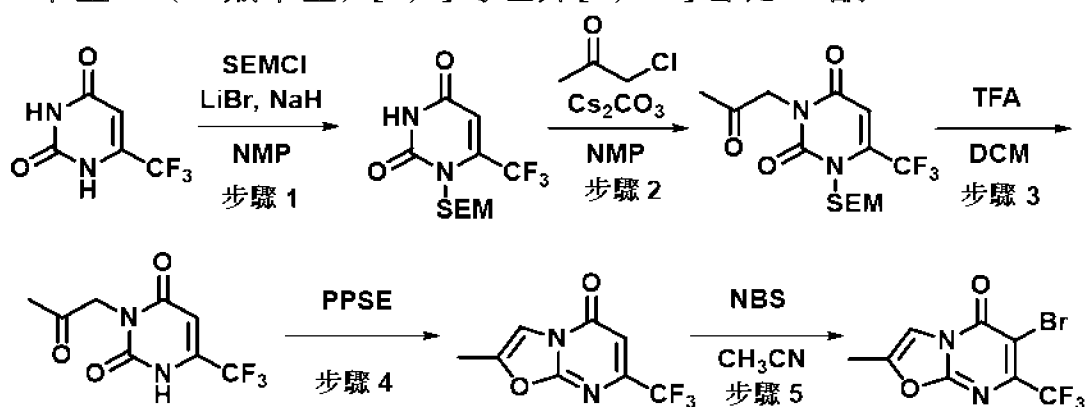
(ESI⁺) $m/z = 223.1$ $[M+H]^+$ 。

步驟2：6-溴-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0246】 使用針對中間體1A，步驟2所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用7-(三氟甲基)-2,3-二氫-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮進行反應。LC/MS (ESI⁺) $m/z = 301.1/303.1$ $[M+H]^+$ 。

中間體12A

6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：6-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)嘧啶-2,4-二酮

【0247】 將氫化鈉（礦物油中60%，55.50 mg，1.39 mmol）添加至6-(三氟甲基)尿嘧啶（250 mg，1.39 mmol）和溴化鋰（122 mg，1.39 mmol）在無水NMP（4.8 mL）中之溶液裡。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後添加2-(氯甲氧基)乙基-三甲基矽烷（0.25 mL，1.39 mmol）。在室溫下攪拌4 h後，將混合物用10% Na_2CO_3 水溶液稀釋，並用EtOAc（2x）萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（ SiO_2 ，10%-30% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到呈無色油狀物的6-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)嘧啶-2,4-二酮（165 mg，0.53 mmol，38%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -0.02 (s, 9H), 0.89 - 0.85 (m, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 5.21

(s, 2H), 6.31 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 12.00 - 11.94 (m, 1H)。

步驟2：3-(2-側氧基丙基)-6-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)嘧啶-2,4-二酮

【0248】 將1-氯-2-丙酮 (0.02 mL, 0.27 mmol) 添加至6-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)嘧啶-2,4-二酮 (70 mg, 0.23 mmol) 和碳酸鉀 (148 mg, 0.45 mmol) 在NMP (1 mL) 中之懸浮液裡。將反應混合物在室溫下攪拌16 h, 然後用EtOAc稀釋, 並用鹽水 (3x) 洗滌。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法 (SiO_2 , 10%-30% EtOAc/環己烷) 進行純化, 以得到呈無色油狀物的3-(2-側氧基丙基)-6-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)嘧啶-2,4-二酮 (74 mg, 0.2 mmol, 90%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -0.02 (s, 9H), 0.89 - 0.84 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.55 (s, 1H)。

步驟3：3-(2-側氧基丙基)-6-(三氟甲基)-1H-嘧啶-2,4-二酮

【0249】 將3-(2-側氧基丙基)-6-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)嘧啶-2,4-二酮 (72 mg, 0.2 mmol) 在TFA (0.5 mL) 中之溶液在室溫下攪拌2 h。將反應混合物在真空中濃縮, 以得到3-(2-側氧基丙基)-6-(三氟甲基)-1H-嘧啶-2,4-二酮 (45 mg, 0.19 mmol, 97%產率), 將其不經任何進一步純化即用於下一步驟。LC/MS (ESI^+) $m/z = 237.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟4：2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3]嘔唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0250】 將3-(2-側氧基丙基)-6-(三氟甲基)-1H-嘧啶-2,4-二酮 (45 mg, 0.19 mmol) 在三甲基矽烷基多磷酸酯 (2 mL) 中之混合物在 160°C

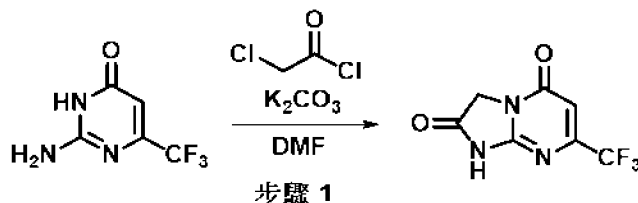
下加熱6 h。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用DCM（3x）萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到呈黃色固體的2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3]嘔唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（42 mg，0.19 mmol，100%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 219.1 [M+H]⁺。

步驟5：6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3]嘔唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0251】 使用針對中間體1A，步驟2所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：使用2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3]嘔唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮進行反應。LC/MS (ESI⁺) m/z = 297.0/299.0 [M+H]⁺。

中間體13A

7-(三氟甲基)-1,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

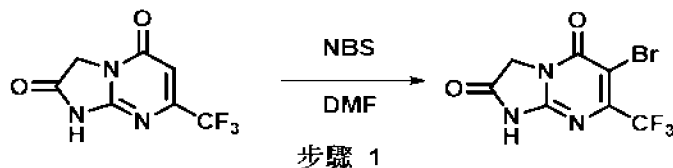


步驟1：7-(三氟甲基)-1,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

【0252】 在室溫下，將2-氯乙醯氯（1.96 mL，24.57 mmol）逐滴添加至2-胺基-6-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-酮（2.0 g，11.17 mmol）在DMF（13 mL）中之攪拌溶液裡。將所得混合物在50°C下加熱3 h，並且在室溫下攪拌過夜。添加碳酸鉀（4.63 g，33.5 mmol）並且將懸浮液在50°C下攪拌2 h。冷卻至室溫後，將混合物用水稀釋，用HCl 1 M水溶液處理直到pH = 4，並且用EtOAc萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO₂, 0-5% MeOH/DCM）進行純化，以得到7-(三氟甲基)-1,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮（1.31 g，5.98 mmol，54%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 220.2 [M+H]⁺。

中間體14A

7-(三氟甲基)-1,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

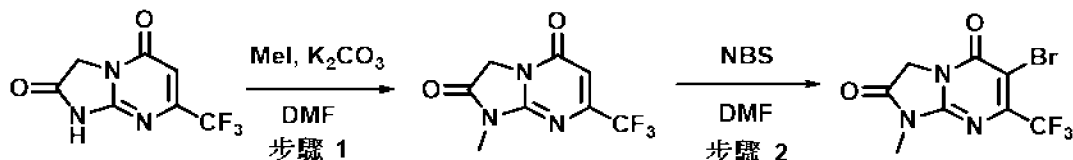


步驟1：6-溴-7-(三氟甲基)-1,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

【0253】 將7-(三氟甲基)-1,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮（中間體13A，700 mg，3.19 mmol）和*N*-溴代琥珀醯亞胺（682 mg，3.83 mmol）在DMF（13 mL）中之混合物在室溫下攪拌3 h。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO₂，10% MeOH/DCM）進行純化，以給出6-溴-7-(三氟甲基)-1,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮（708 mg，2.38 mmol，59%產率）。LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 296.1/298.1 [M-H]⁻。

中間體15A

6-溴-1-甲基-7-(三氟甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮



步驟1：1-甲基-7-(三氟甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

【0254】 將碘甲烷（1.79 mL，28.73 mmol）添加至7-(三氟甲基)-1,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮（中間體13A，5.3 g，23.95 mmol）和碳酸鉀（3.97 g，28.73 mmol）在DMF（100 mL）中之攪拌懸浮液裡。將混合物在室溫下攪拌1.5 h，然後在水和EtOAc之間分配。將有機相用水和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO₂，0-30% EtOAc/環己烷）進行純化，以給出1-甲基-7-(三氟甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮（3.18 g，13.64 mmol，57%

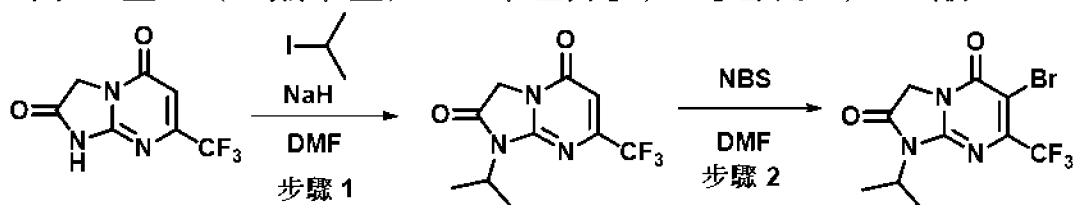
產率)。LC/MS (ESI⁺) $m/z = 234.2$ [M+H]⁺。

步驟2：6-溴-1-甲基-7-(三氟甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

【0255】 使用針對中間體14A，步驟2所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用1-甲基-7-(三氟甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮進行反應，並將混合物加熱至50°C持續1 h。LC/MS (ESI⁺) $m/z = 310.1/312.2$ [M-H]⁻。

中間體16A

6-溴-1-丙-2-基-7-(三氟甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮



步驟1：1-丙-2-基-7-(三氟甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

【0256】 在0°C下，將氫化鈉（礦物油中60%，54.80 mg，1.37 mmol）添加至7-(三氟甲基)-1,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮（中間體13A，300.0 mg，1.37 mmol）在無水DMF（2.7 mL）中之攪拌溶液裡。將混合物在室溫下攪拌10 min，然後添加2-碘丙烷（0.15 mL，1.51 mmol），並將混合物在70°C下加熱2 h。將反應混合物用飽和水性NH₄Cl溶液淬滅，並用EtOAc萃取。將有機相用水和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO₂，0-25% EtOAc/環己烷）進行純化，以給出1-丙-2-基-7-(三氟甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮（78 mg，0.30 mmol，22%產率）。LC/MS (ESI⁺) $m/z = 262.3$ [M+H]⁺。

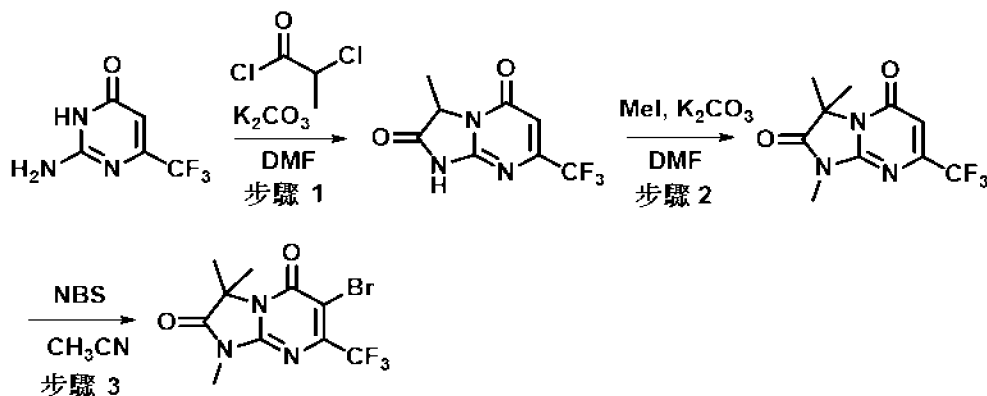
步驟2：6-溴-1-丙-2-基-7-(三氟甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

【0257】 使用針對中間體14A，步驟2所述之過程，進行以下修改來

製備標題化合物：用1-丙-2-基-7-(三氟甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮進行反應，並將混合物加熱至50°C 保持3 h。LC/MS (ESI⁺) m/z = 338.2/340.1 [M-H]。

中間體17A

6-溴-1,3,3-三甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮



步驟1：3-甲基-7-(三氟甲基)-1,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

【0258】 使用針對中間體14A，步驟1所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用2-胺基-6-(三氟甲基)-1H-嘧啶-4-酮和2-氯丙醯氯進行反應。LC/MS (ESI⁺) m/z = 234.2 [M+H]⁺。

步驟2：1,3,3-三甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

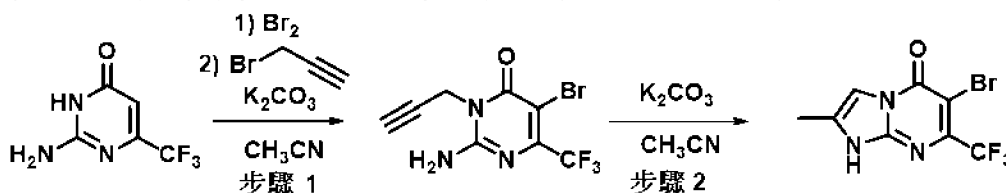
【0259】 將碘甲烷（70 μ L，1.16 mmol）添加至3-甲基-7-(三氟甲基)-1,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮（225.0 mg，0.970 mmol）和碳酸鉀（160 mg，1.16 mmol）在DMF（4 mL）中之攪拌懸浮液裡。將混合物在室溫下攪拌1.5 h，然後用水稀釋並用EtOAc（2x）萃取。將合併的有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO₂，0-40% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到1,3,3-三甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮（90 mg，0.35 mmol，36%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 262.2 [M+H]⁺。

步驟3：6-溴-1,3,3-三甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

【0260】 將1,3,3-三甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮 (90 mg, 0.34 mmol) 和*N*-溴代琥珀醯亞胺 (80 mg, 0.45 mmol) 在 MeCN (4 mL) 中之溶液在80℃下加熱2 h。添加更多的*N*-溴代琥珀醯亞胺 (80 mg, 0.45 mmol) 並且繼續加熱過夜。冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮，並且藉由快速層析法 (SiO₂, 0-40% EtOAc/環己烷) 進行純化，以獲得6-溴-1,3,3-三甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮 (55 mg, 0.16 mmol, 47% 產率)。LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 340.2/342.2 [M+H]⁺。

中間體18A

6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：2-胺基-5-溴-3-丙-2-炔基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-酮

【0261】 將分子溴 (1.76 mL, 34.28 mmol) 逐滴添加至2-胺基-4-羥基-6-(三氟甲基)嘧啶 (6.14 g, 34.28 mmol) 在MeCN (61.4 mL) 中之攪拌懸浮液裡。添加完成後，一次性添加碳酸鉀 (9.48 g, 68.57 mmol)，隨後在5 min後添加3-溴-1-丙炔 (3.05 mL, 27.43 mmol)。將反應混合物在80℃下加熱3 h，然後冷卻至室溫並且攪拌16 h。添加另外的3-溴-1-丙炔 (0.150 mL, 0.35 mmol)，並且將混合物在80℃下加熱5 h。冷卻至室溫後，添加DCM (20 mL)，並且將混合物在室溫下攪拌2 min。將所得沈澱物過濾，用DCM (20 mL) 洗滌並丟棄。將濾液在減壓下蒸發，得到呈淡橙色固體的2-胺基-5-溴-3-丙-2-炔基-6-(三氟甲基)嘧啶

-4-酮 (8.05 g, 27.19 mmol, 79%產率)。將其不經任何進一步純化即用於以下步驟。LC/MS (ESI⁺) m/z = 295.9 [M+H]⁺。

步驟2：6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0262】將碳酸鉀 (4.9 g, 35.47 mmol) 添加至2-胺基-5-溴-3-丙-2-炔基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-酮 (7.0 g, 23.65 mmol) 在MeCN (70 mL) 中之攪拌溶液裡。將混合物在80°C下加熱4 h，並且在室溫下攪拌過夜。將反應混合物在減壓下蒸發，添加DCM (70 mL)，並且將混合物在室溫下攪拌15 min。將所得的沈澱物過濾，用DCM (50 mL) 洗滌。將所獲得的固體用HCl (1 M水性溶液, 90 mL) 研磨，過濾，用H₂O (15 mL) 洗滌，並且在真空下乾燥，以得到6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (5.95 g, 20.1 mmol, 85%產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 296.1 [M+H]⁺。

中間體19A

6-溴-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：6-溴-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0263】將碳酸鉀 (840.4 mg, 6.08 mmol) 添加至6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體18A, 1.5 g, 5.07 mmol) 在DMF (50 mL) 中之攪拌溶液中，隨後在10 min後添加碘甲烷 (0.35 mL, 5.57 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4 h，然後用EtOAc稀釋，並且用冰水 (x2) 和鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將粗產物藉由快速層析法 (SiO₂, 0-20% EtOAc/DCM)

進行純化，以給出6-溴-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮
(1.38 g , 4.45 mmol , 88%產率) 。 LC/MS (ESI⁺) m/z = 310.0/311.9
[M+H]⁺ 。

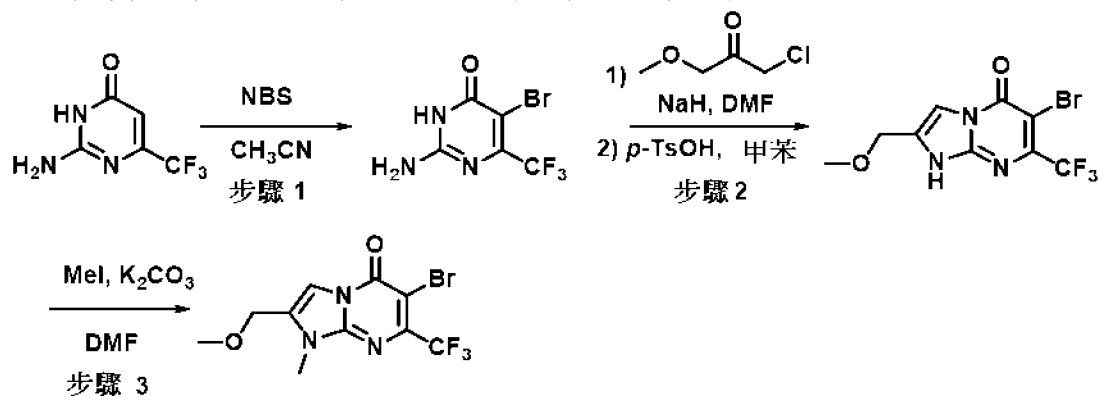
【0264】 根據上文針對**中間體19A**，步驟1所述之過程如下製備下**表5**中列出的**中間體19B-19D**。

[表5]

中間體編號	化學結構	名稱	LC/MS (ESI ⁺) m/z	條件變化	試劑
19B		6-溴-1-乙基-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	324.0/325.9	rt , 16 h	6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體18A) 和碘乙烷
19C		6-溴-1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	353.9/356.0	60°C , 24 h	6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體18A) 和1-溴-2-甲氧基乙烷
19D		6-溴-2-甲基-1-丙-2-基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	338.0/340.0	50°C , 6 h	6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體18A) 和2-碘丙烷

中間體20A

6-溴-2-(甲氧基甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：2-胺基-5-溴-4-(三氟甲基)-1H-嘧啶-6-酮

【0265】 將2-胺基-4-(三氟甲基)-1H-嘧啶-6-酮 (2.5 g, 13.96 mmol) 和*N*-溴代琥珀醯亞胺 (2.61 g, 14.66 mmol) 在MeCN (25 mL) 中之溶液在室溫下攪拌2 h。將混合物在真空中濃縮，用EtOAc稀釋並且用水、飽和水性NaHCO₃和飽和水性Na₂S₂O₃溶液洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮，以得到呈黃色固體的2-胺基-5-溴-4-(三氟甲基)-1H-嘧啶-6-酮 (1.75 g, 6.78 mmol, 49%產率)。LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 258.0/260.0 [M+H]⁺。

步驟2：6-溴-2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-5-酮

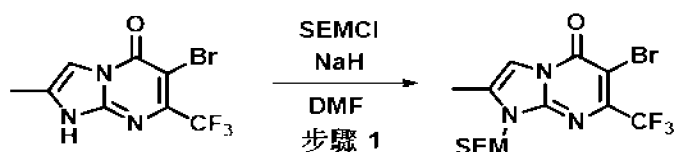
【0266】 將氫化鈉 (礦物油中60%, 151 mg, 3.78 mmol) 添加至2-胺基-5-溴-4-(三氟甲基)-1H-嘧啶-6-酮 (750 mg, 2.91 mmol) 在無水DMF (12 mL) 中之溶液，隨後在15 min後添加1-氯-3-甲氧基丙-2-酮 (463 mg, 3.78 mmol, 愛尼米公司)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h，然後在真空中濃縮，並且將殘餘物溶解於甲苯 (10 mL)。添加對甲苯磺酸水合物 (55 mg, 0.29 mmol)，並且將混合物在75°C下加熱1 h。冷卻至室溫後，將混合物用飽和水性NaHCO₃溶液處理，並且用EtOAc (3x) 萃取。將合併的有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法 (C18, 含在水中之3%-45% MeCN/0.1%甲酸) 進行純化。得到呈淺黃色固體的6-溴-2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-5-酮 (312 mg, 0.96 mmol, 33%產率)。LC/MS (ESI⁺) *m/z* = 326.0/328.0 [M+H]⁺。

步驟3：6-溴-2-(甲氧基甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-5-酮

【0267】 使用針對**中間體19A**，步驟3所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用6-溴-2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮進行反應。LC/MS (ESI⁺) m/z = 340.0/342.0 [M+H]⁺。

中間體21A

6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0268】 在0°C下，將氫化鈉（礦物油中60%，243 mg，6.08 mmol）添加至6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體18A**，1.5 g，5.07 mmol）在無水DMF（50.7 mL）中之攪拌溶液裡。15 min後，在0°C下，添加2-(氯甲氧基)乙基-三甲基矽烷（1.17 mL，6.59 mmol），並且將混合物在室溫下攪拌1 h。將混合物用飽和水性NH₄Cl溶液處理，並用EtOAc萃取。將有機相用冰水和鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（SiO₂，0-50% EtOAc/環己烷）進行純化，以給出6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（1.8 g，4.22 mmol，83%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 426.0/428.0 [M+H]⁺。

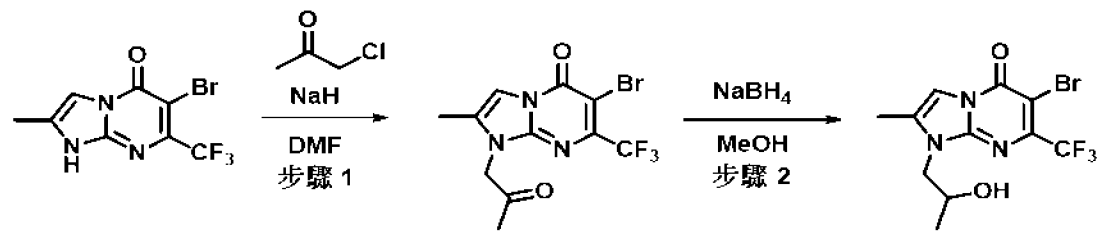
【0269】 根據上文針對**中間體21A**，步驟1所述之過程如下製備**表6**中列出的**中間體21B-21C**。

[表6]

中間體編號	化學結構	名稱	LC/MS (ESI ⁺) m/z	條件	試劑
21B		6-溴-1-(環丙基甲基)-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	350.0/352.0	80°C , 5 h	6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體18A) 和溴甲基環丙烷
21C		6-溴-1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	367.2/369.2	80°C , 16 h	6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體18A) 和2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽

中間體22A

6-溴-1-(2-羥基丙基)-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：6-溴-2-甲基-1-(2-側氧基丙基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0270】 使用針對**中間體21A**所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體18A**）和1-氯-2-丙酮進行反應。LC/MS (ESI⁺) m/z = 352.0/354.0 [M+H]⁺。

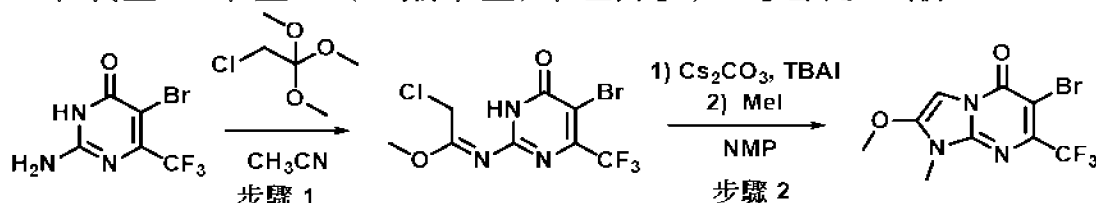
步驟2：6-溴-1-(2-羥基丙基)-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0271】 將NaBH₄（10.7 mg，0.28 mmol）添加至6-溴-2-甲基-1-(2-側氧基丙基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（100.0 mg，0.280

mmol) 在甲醇 (2.8 mL) 中之溶液中，冷卻至0℃。將混合物在0℃下攪拌1 h，然後用飽和水性NH₄Cl溶液淬滅，並且用EtOAc (2x) 萃取。將合併的有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將粗產物藉由快速層析法 (SiO₂, 0-100% EtOAc/環己烷) 進行純化，以給出6-溴-1-(2-羥基丙基)-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (67 mg, 0.19 mmol, 67%產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 354.0/356.0 [M+H]⁺。

中間體 23A

6-溴-2-甲氧基-1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：N-(5-溴-6-側氧基-4-(三氟甲基)-1,6-二氫嘧啶-2-基)-2-氯亞胺鹽
乙酸甲酯

【0272】 將2-胺基-5-溴-4-(三氟甲基)-1H-嘓啶-6-酮 (1 g, 3.88 mmol) 和2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷 (3.0 mL, 22.26 mmol) 在MeCN (10 mL) 中之混合物在100°C下加熱16 h。冷卻至室溫後，將混合物在減壓下蒸發，以給出N-(5-溴-6-側氧基-4-(三氟甲基)-1,6-二氫嘓啶-2-基)-2-氯亞胺醯乙酸甲酯 (1.35 g, 3.88 mmol)。將粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。LC/MS (ESI⁺) m/z = 348.0/350.0/351.9 [M+H]⁺。

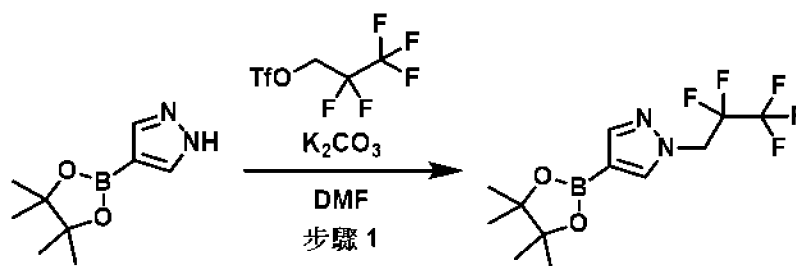
步驟2：6-溴-2-甲氧基-1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0273】 將粗N-(5-溴-6-側氧基-4-(三氟甲基)-1,6-二氫嘓啶-2-基)-2-氯亞胺鹽乙酸甲酯 (1.35 g, 3.88 mmol) 懸浮於NMP (13 mL) 中，並且添加四丁基碘化銨 (143.2 mg, 0.39 mmol) 和碳酸銨 (2.53 g, 7.75 mmol)。將所得的混合物在100℃下加熱1 h，然後冷卻至室溫。添加MeI

(0.27 mL, 4.26 mmol)，並且將反應物在40°C下攪拌16 h。將混合物用H₂O處理，並用EtOAc (2x) 萃取。將合併的有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗產物藉由快速層析法 (SiO₂, 0-60% EtOAc/環己烷) 進行純化，以給出6-溴-2-甲氧基-1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮。LC/MS (ESI⁺) m/z = 326.0/328.0 [M+H]⁺。

中間體24A

1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑

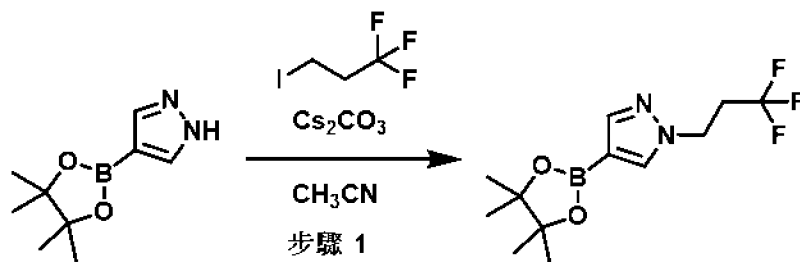


步驟1：1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑。

【0274】向可重新密封的小瓶中裝入4-吡唑硼酸酐酯 (0.5 g, 2.6 mmol) 碳酸鉀 (0.7 g, 5 mmol)、DMF (3 ml) 和2,2,3,3,3-五氟丙基三氟甲烷磺酸酯 (1.0 g, 3.5 mmol, 矩陣科學公司 (Matrix Scientific))。將反應混合物在80°C下加熱12 h。將反應混合物冷卻至室溫，並且在水和EtOAc之間分配。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾，並吸附到矽膠墊上。藉由快速層析法 (SiO₂, 0-60% EtOAc/庚烷) 進行純化，得到1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (289 mg, 0.9 mmol, 34%產率)，將其不經進一步純化即用於下一反應。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (s, 16H) 4.75 (t, J = 14.10 Hz, 2H) 7.80 (s, 1H) 7.84 (s, 1H)。

中間體25A

4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑

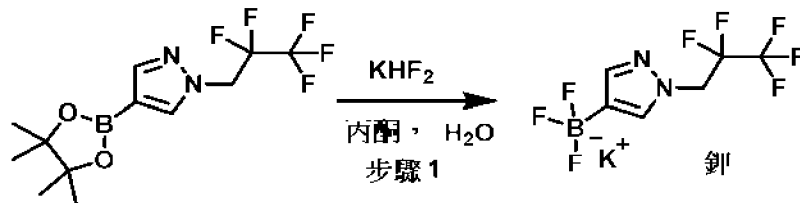


步驟1：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑

【0275】向可重新密封的小瓶中裝入4-吡唑硼酸酐酯（500 mg，2.6 mmol）、乙腈（5 mL）、碳酸銨（1.7 g，5.1 mmol）和1,1,1-三氟-3-碘丙烷（604 μ l，5.15 mmol，奧克伍德公司（Oakwood））。將反應混合物在80℃下加熱12 h。將反應混合物冷卻至室溫，並用EtOAc通過矽藻土墊過濾。將濾液用鹽水洗滌，並將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO₂，0-60% EtOAc/庚烷）進行純化，以得到4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑（137 mg，0.47 mmol，18%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (s, 13H) 2.74 (dt, J = 10.37, 7.36 Hz, 2H) 4.37 (t, J = 7.36 Hz, 2H) 7.71 (s, 1H) 7.81 (s, 1H)。

中間體26A

三氟-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡唑-4-基]硼酸鉀

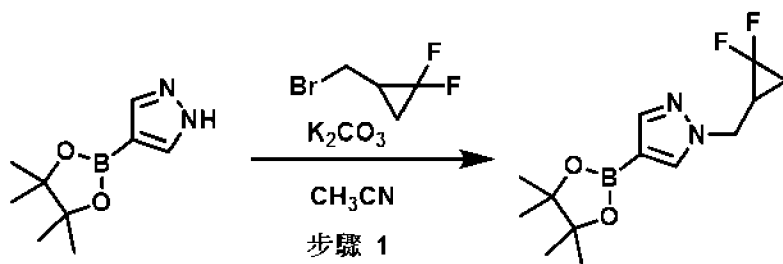


步驟1：三氟-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡唑-4-基]硼酸鉀

【0276】 將1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑（**中間體24A**，1.0 g，3.07 mmol）和氟氫化鉀（0.79 g，10.12 mmol）在丙酮（15 mL）和水（5 mL）中之混合物在室溫下攪拌2 h。將溶劑蒸發，將殘餘物懸浮於熱的丙酮（25 mL）中，並且過濾以去除不溶解的鹽。將溶劑蒸發，將殘餘物重新溶解於熱的丙酮中，冷卻至室溫，並使其靜止過夜。收集結晶產物，用冷丙酮洗滌並在真空下乾燥，以給出三氟-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡唑-4-基]硼酸鉀（270 mg，0.88 mmol，29%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.98 (t, J = 15.30 Hz, 2H), 7.03 - 7.33 (m, 2H)。

中間體27A

1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑



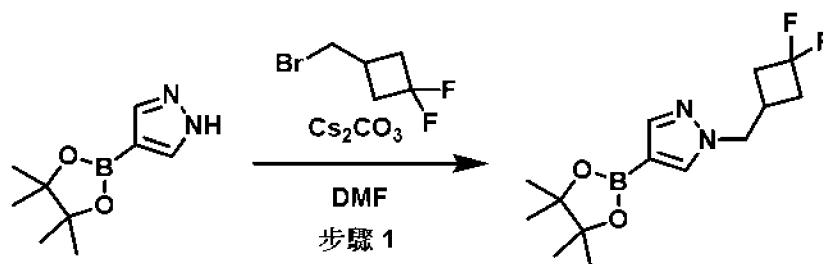
步驟1：1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑

【0277】 向可重新密封的小瓶中裝入4-吡唑硼酸酐酯（1 g，5.15 mmol）、碳酸鉀（1.42 g，10.3 mmol）、乙腈（20 ml）和2-(溴甲基)-1,1-二氟環丙烷（1.06 g，6.18 mmol）。將反應混合物在80°C下加熱4 h，然後冷卻至室溫並且過濾，用MeCN洗滌。將濾液在減壓下濃縮並且藉由快速層析法（SiO₂，0-50% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到呈無色油狀物的1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼

雜環戊烷-2-基)吡唑 (460 mg, 1.62 mmol, 31%產率)。LC/MS (ESI⁺)
m/z = 285.2 [M+H]⁺。

中間體28A

1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑

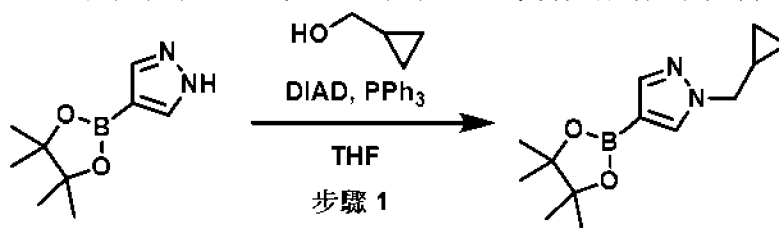


步驟1：1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑

【0278】 在0℃下，將3-(溴甲基)-1,1-二氟環丁烷 (195 mg, 1.05 mmol) 在DMF (0.6 mL) 中之溶液添加至4-吡唑硼酸酐酯 (200 mg, 1.03 mmol) 和碳酸銨 (537 mg, 1.65 mmol) 在DMF (1.4 ml) 中之攪拌懸浮液裡。將反應混合物在室溫下攪拌18 h，然後過濾，用EtOAc洗滌。將濾液用鹽水 (2x) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到呈無色油狀物的1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (270 mg, 0.9 mmol, 88%產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 299.1 [M+H]⁺。

中間體29A

1-(環丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑

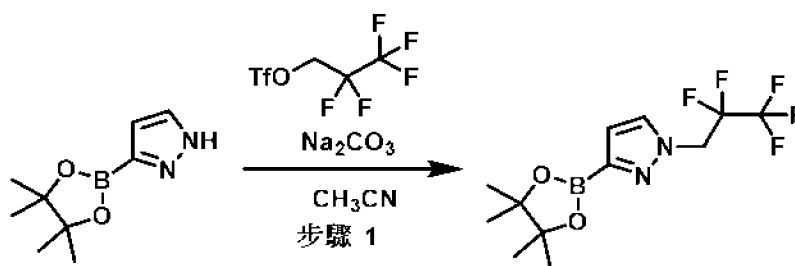


步驟1：1-(環丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑

【0279】在氮氣氛下，於0°C下，將環丙烷甲醇（0.89 g，12.37 mmol）逐滴添加至4-吡唑硼酸酐酯（2.0 g，10.31 mmol）、三苯基膦（2.7 g，10.31 mmol）和DIAD（2.0 mL，10.31 mmol）在THF（30 mL）中之攪拌溶液裡。使反應混合物升溫至室溫，並且攪拌24 h。將混合物在減壓下濃縮，添加環己烷，並且將所得沈澱物過濾出。將濾液蒸發，並將粗物質藉由快速層析法（SiO₂，0-50% EtOAc/環己烷）進行純化，得到呈白色固體的1-(環丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑（1.78 g，7.17 mmol，70%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 249.1 [M+H]⁺。

中間體30A

1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑



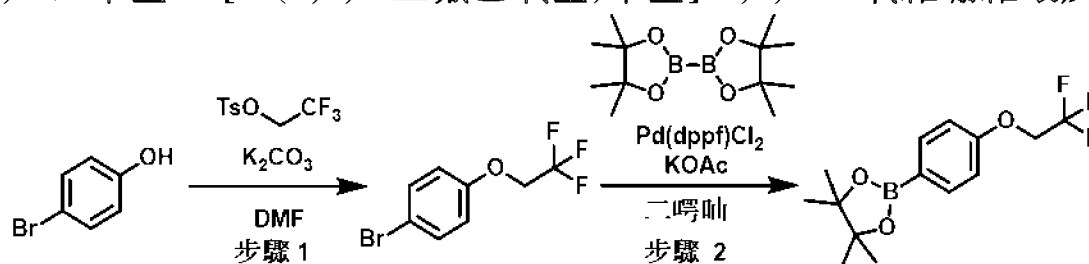
步驟1：1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑

【0280】向可重新密封的小瓶中裝入3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑（1.0 g，5.15 mmol）、碳酸鈉（1.09 g，10.31 mmol）、MeCN（5 mL）和2,2,3,3,3-五氟丙基三氟甲烷磺酸酯（1.32 mL，7.99 mmol）。將混合物在80°C下加熱20 h，然後冷卻至室

溫，並且在水和EtOAc之間分配。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發，以給出1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶（1 g，3.07 mmol，60%產率），將其不經進一步純化即用於下一反應。LC/MS (ESI⁺) m/z = 327.2 [M+H]⁺。

中間體31A

4,4,5,5-四甲基-2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷



步驟1：1-溴-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯

【0281】 在0℃下，將4-甲基苯磺酸 2,2,2-三氟乙酯（14.7 g，57.9 mmol）添加至4-溴苯酚（10 g，57.8 mmol）和碳酸鉀（39.9 g，289 mmol）在DMF（80 mL）中的攪拌混合物裡。將反應混合物在110℃下加熱16 h。在冷卻至室溫後，將混合物在水和EtOAc之間分配。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由快速層析法（SiO₂，50% EtOAc/環己烷）進行純化，得到1-溴-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯（10.9 g，42.73 mmol，74%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.78 (q, J = 8.88 Hz, 2H), 7.02 - 7.08 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 2H)。

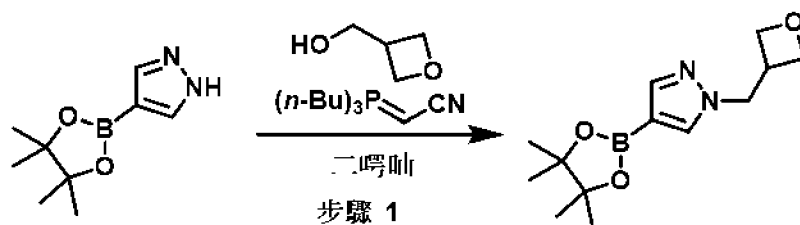
步驟2：4,4,5,5-四甲基-2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷

【0282】 將1-溴-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯（5.0 g，19.61 mmol）、雙(酞)二硼（5.48 g，21.57 mmol）、乙酸鉀（5.77 g，58.82 mmol）和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)（719 mg，0.98 mmol）在1,4-二

吡啶 (50 ml) 中之混合物用氮氣吹掃 5 min，然後在 110°C 下加熱 4 h。冷卻至室溫後，將混合物用 EtOAc 通過矽藻土墊進行過濾。將濾液在減壓下濃縮，並且將殘餘物藉由快速層析法 (SiO₂, 0-3% EtOAc/環己烷) 進行純化，以給出呈無色油狀物的 4,4,5,5-四甲基-2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 (2.76 g, 9.13 mmol, 47% 產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 303.1 [M+H]⁺。

中間體 32A

1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶

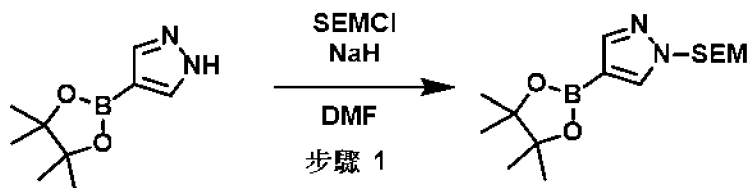


步驟 1：1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶

【0283】向微波小瓶中裝入 4-吡啶硼酸酯 (194 mg, 1 mmol)、氧雜環丁烷-3-基甲醇 (88 mg, 1 mmol)、2-三丁基磷鹽伸烷基乙腈 (0.52 ml, 2 mmol) 和 1,4-二噁啉 (3 mL)。將所得混合物在 150°C 下經歷微波輻射 45 min。在冷卻至室溫後，將混合物在水和 EtOAc 之間分配。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法 (SiO₂, 50%-90% EtOAc/環己烷) 進行純化，獲得呈棕色油狀物的 1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶 (270 mg, 1 mmol, 100% 產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 265.0 [M+H]⁺。

中間體 33A

三甲基-[2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-1-基]甲氧基]乙基]矽烷

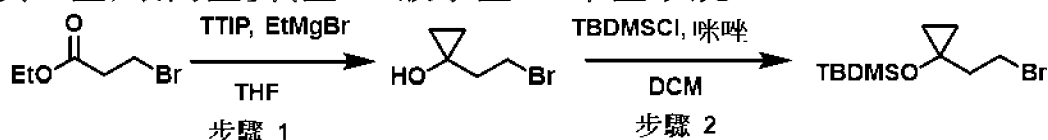


步驟1：三甲基-[2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-1-基]甲氧基]乙基]矽烷

【0284】在0℃下，將氫化鈉（礦物油中60%，309 mg，7.73 mmol）添加至4-吡啶硼酸酐酯（1 g，5.15 mmol）在無水DMF（10 mL）中之攪拌溶液裡。將混合物在0℃下攪拌5 min，然後在室溫下攪拌30 min。將混合物再次冷卻至0℃，並且添加2-(氯甲氧基)乙基-三甲基矽烷（1.19 mL，6.7 mmol）。使反應物達到室溫，並且攪拌4 h，然後倒入飽和水性NH₄Cl溶液中，並用EtOAc（2x）萃取。將合併的有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發。將粗物質藉由快速層析法（SiO₂，0-20% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到呈無色油狀物的三甲基-[2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-1-基]甲氧基]乙基]矽烷（830 mg，2.56 mmol，50%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 325.3 [M+H]⁺。

中間體34A

[1-(2-溴乙基)環丙基]氧基-三級丁基-二甲基矽烷



步驟1：1-(2-溴乙基)環丙-1-醇

【0285】將異丙醇鈦(IV)（3.14 g，11.05 mmol）添加至3-溴丙酸

乙酯 (2.0 g, 11.05 mmol) 在無水THF (40 mL) 中之溶液裡。將混合物冷卻至-5°C, 然後在2h的一段時間內逐滴添加乙基溴化鎂 (THF中1 M溶液, 24.3 mL, 24.31 mmol), 保持溫度低於4°C。將反應混合物在室溫下攪拌2 h, 然後用飽和水性NH₄Cl溶液淬滅, 並用EtOAc萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法 (SiO₂, 0-50% EtOAc/環己烷) 進行純化, 以得到呈棕色油狀物的1-(2-溴乙基)環丙-1-醇 (417 mg, 2.53 mmol, 23%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.61 - 0.53 (m, 2H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 2.15 (tt, J = 7.1, 0.6 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

步驟2: [1-(2-溴乙基)環丙基]氧基-三級丁基-二甲基矽烷

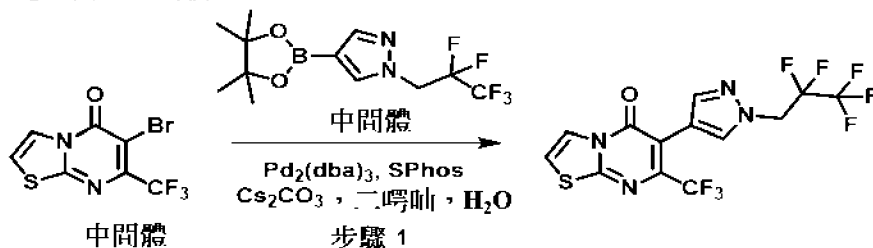
【0286】 在0°C下, 將三級丁基-氯-二甲基矽烷 (685.5 mg, 4.55 mmol) 分批添加至1-(2-溴乙基)環丙-1-醇 (417 mg, 2.53 mmol) 和咪唑 (344.0 mg, 5.05 mmol) 在DCM (10 mL) 中之混合物裡。將混合物在室溫下攪拌過夜, 然後在水和DCM之間分配。分離各相, 並且將有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法 (SiO₂, 100%環己烷) 進行純化, 以得到呈無色油狀物的[1-(2-溴乙基)環丙基]氧基-三級丁基-二甲基矽烷 (536 mg, 1.92 mmol, 76%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.12 (s, 6H), 0.54 - 0.48 (m, 2H), 0.80 - 0.73 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 2.06 (ddt, J = 8.1, 7.5, 0.7 Hz, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H)。

合成實例:

方法1

實例1: 6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]

噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

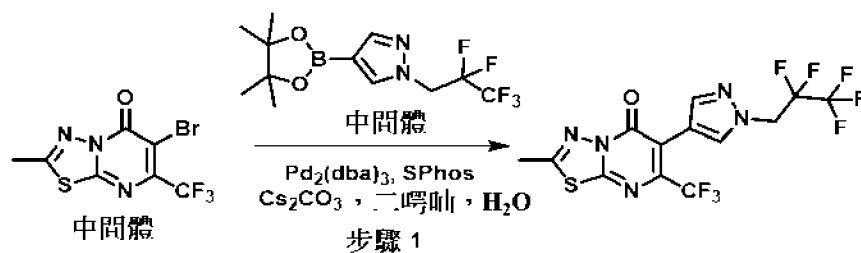


步驟1：6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]

噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0287】 向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體1A**，100 mg，0.33 mmol）、1,4-二噁啉（5.5 ml）、水（0.55 ml）、碳酸銨（274 mg，0.84 mmol）、1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑（**中間體24A**，142 mg，0.43 mmol）、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯（27 mg，0.07 mmol）和三(二亞苄基丙酮)二鈣(0)（31 mg，0.033 mmol）。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後在90℃下加熱2 h。將反應混合物冷卻至室溫並通過矽藻土墊過濾。將濾液在減壓下濃縮，並且藉由快速層析法（SiO₂，20%-100% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到呈白色固體的6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（95 mg，0.23 mmol，68%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 419.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, J = 4.82 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.27 (t, J = 15.02 Hz, 2H)。

實例2：2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



步驟 1：2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

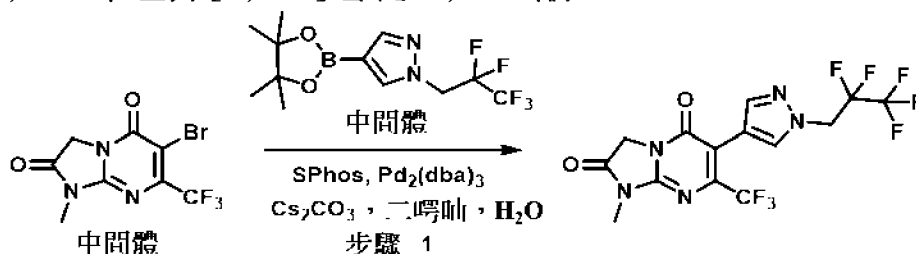
【0288】向加螺口蓋的小瓶中裝入 6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體 3A**，1.63 g，5.19 mmol）、1,4-二噁啉（15 mL）、水（3 mL）、碳酸銨（4.25 g，12.97 mmol）、1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑（**中間體 24A**，3.38 g，10.37 mmol）、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯（639 mg，1.56 mmol）和三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)（475 mg，0.52 mmol）。將混合物用氮氣吹掃 10 min，然後在 90°C 下加熱 5 h。冷卻至室溫後，將反應混合物在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（C18，含在水中之 3%-80% MeCN/0.1% 甲酸，隨後 SiO₂，10%-90% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到呈白色固體的 2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（1.10 g，2.55 mmol，49% 產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 434.17 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (s, 3H), 5.29 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)。

可替代地，可以如下製備實例 2：

【0289】向加螺口蓋的小瓶中裝入 6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體 3A**，105 mg，0.33 mmol）、1,4-二噁啉（0.8 mL）、水（0.2 mL）、碳酸銨（329 mg，1.00

mmol)、1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(中間體24A, 171 mg, 0.52 mmol)和氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)(34 mg, 0.04 mmol)。將混合物用氮氣吹掃10 min, 然後在110°C下加熱50 min。冷卻至室溫後, 將混合物在水和EtOAc之間分配。將有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法(SiO₂, 50%-100% EtOAc/環己烷)進行純化, 以得到2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮(108 mg, 0.25 mmol, 75%產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 434.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (s, 3H), 5.29 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)。

實例3：1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮



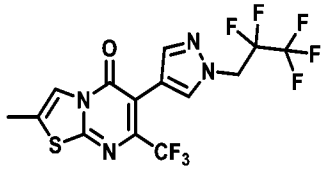
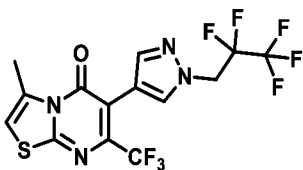
步驟1：1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

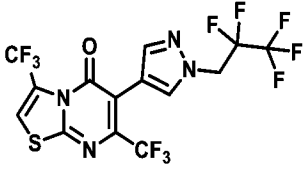
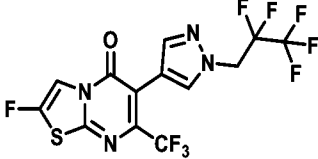
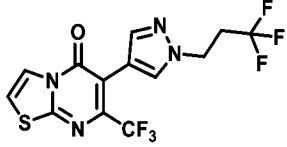
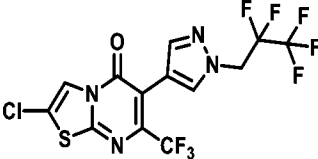
【0290】向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-1-甲基-7-(三氟甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮(中間體15A, 1.12 g, 3.34 mmol)、1,4-二噁啉(35 mL)、水(3.5 mL)、碳酸銨(2.74 g, 8.35 mmol)、1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(中間體24A, 2.18 g, 6.68 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基

聯苯（274 mg，0.67 mmol）和三(二亞苺基丙酮)二鈹(0)（306 mg，0.33 mmol）。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後在80℃下加熱2 h。冷卻至室溫後，將混合物用EtOAc通過矽藻土墊進行過濾。將濾液用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（SiO₂，0-50% EtOAc/環己烷，隨後C18，0-70%乙腈/水）進行純化，以得到呈白色固體的1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮（445 mg，1.03 mmol，31%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 432.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.12 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 5.27 (t, J = 14.96 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)。

【0291】 根據上文在方法1，步驟1中所述之過程如下製備下表7中列出的實例4-36。

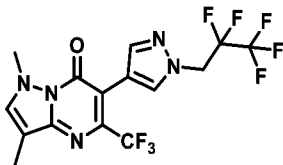
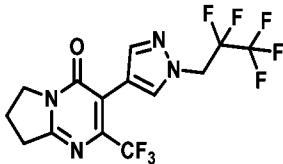
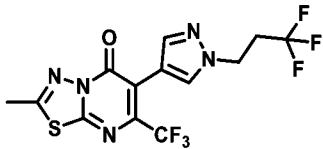
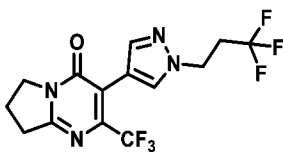
[表7]：

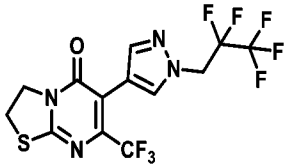
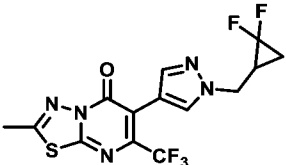
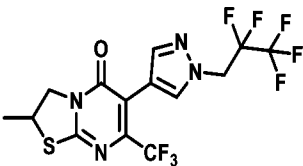
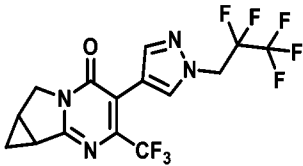
實例編號	化學結構	名稱	條件變化	試劑
4		2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90℃下加熱4 h。藉由快速層析法（SiO ₂ ，Cy/DCM/EtOAc 6：2：2）進行純化	6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（中間體1B）和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶（中間體24A）
5		3-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90℃下加熱2 h。藉由快速層析法（SiO ₂ ，10%-50% EtOAc/Cy）進行純化	6-溴-3-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（中間體1C）和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶（中間體24A）

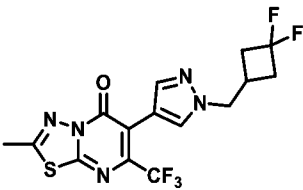
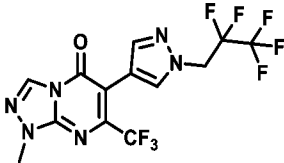
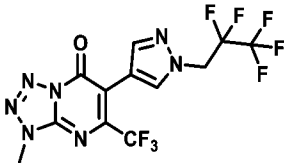
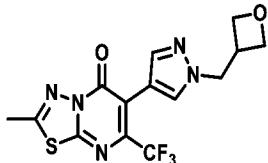
6		6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-3,7-雙(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90°C下加熱 2 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，0-20% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-3,7-雙(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮(中間體1D)和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧-2-基)吡唑雜環戊硼烷(中間體24A)
7		2-氟-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90°C下加熱 4 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，0-50% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-2-氟-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮(中間體1E)和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑(中間體24A)
8		7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90°C下加熱 6 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，0-80% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮(中間體1A)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑(中間體25A)
9		2-氯-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90°C下加熱 3 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，0-50% EtOAc/Cy， 隨後RP HPLC，40%-100% MeCN/ 在H ₂ O中0.1% HCOOH)進行純化	6-溴-2-氯-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮(中間體1F)和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑(中間體24A)

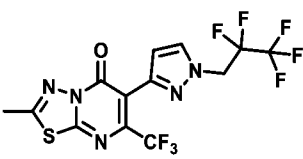
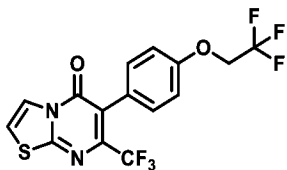
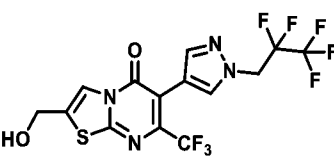
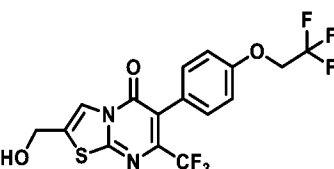
10		2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噁二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90°C下加熱 2 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，30%-50% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噁二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體2A) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑 (中間體25A)
11		2-環丙基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噁二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90°C下加熱 1 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，5%-80% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-2-環丙基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噁二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體1L) 和 1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)
12		2-環丙基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噁二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90°C下加熱 1 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，5%-80% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-2-環丙基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噁二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體1L) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑 (中間體25A)
13		2,3-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-(三氟甲基)-3H,7H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	在90°C下加熱 9 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，30%-100% EtOAc/Cy，隨後C18，5%-50% MeCN/在H ₂ O中0.1% HCOOH) 進行純化	6-溴-2,3-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮 (中間體5B) 和 1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)

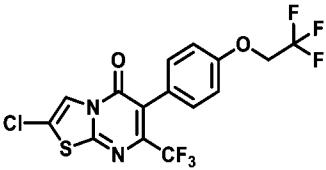
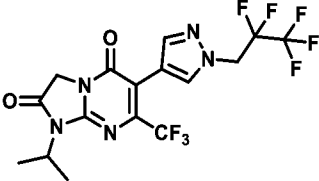
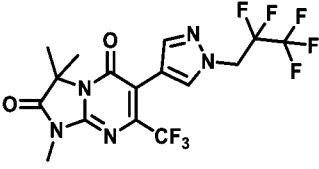
14		2,3-二甲基-5-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-3H,7H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	在90°C下加熱24 h。藉由快速層析法 (C18, 5%-50% MeCN/在H ₂ O中0.1% HCOOH, 隨後SiO ₂ , 0-5% MeOH/DCM) 進行純化	6-溴-2,3-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮 (中間體5B) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑雜環戊硼烷 (中間體25A)
15		7-乙基-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90°C下加熱1 h。藉由快速層析法 (C18, 5%-100% MeCN/在H ₂ O中0.1% HCOOH, 隨後SiO ₂ , 5%-80% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-7-乙基-2-甲基-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體1M) 和 1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)
16		1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-(三氟甲基)-1H,7H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	在80°C下加熱5 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-80% EtOAc/Cy, 隨後C18, 0-50% MeCN/H ₂ O) 進行純化	6-溴-1,2-二甲基-5-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮 (中間體1G) 和 1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧-2-基)吡唑雜環戊硼烷 (中間體24A)
17		1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-(三氟甲基)-1H,7H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	在80°C下加熱5 h。藉由快速層析法 [SiO ₂ , 0-100% (在EtOAc中10% MeOH) /Cy] 進行純化	6-溴-1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮 (中間體1H) 和 1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧-2-基)吡唑雜環戊硼烷 (中間體24A)

18		1,3-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-(三氟甲基)-1H,7H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	在80°C下加熱6 h。藉由快速層析法 [SiO ₂ ， 0-100% (在 EtOAc 中 10% MeOH) /Cy， 隨後 C18， 0-70% MeCN/H ₂ O)] 進行純化	6-溴-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮 (中間體1I) 和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧-2-基)吡唑雜環戊硼烷 (中間體24A)
19		3-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-2-(三氟甲基)-4H,6H,7H,8H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-4-酮	在90°C下加熱3 h。藉由快速層析法 (C18， 0-60% MeCN/在 H ₂ O 中 0.1% HCOOH， 隨後 SiO ₂ ， 0-40% EtOAc/Cy) 進行純化	3-溴-2-(三氟甲基)-7,8-二氫-6H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (中間體6A) 和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧-2-基)吡唑雜環戊硼烷 (中間體24A)
20		2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90°C下加熱5 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ， 10%-90% EtOAc/Cy， 隨後 C18， 5%-100% MeCN/在 H ₂ O 中 0.1% HCOOH) 進行純化	6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體3A) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑 (中間體25A)
21		2-(三氟甲基)-3-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-4H,6H,7H,8H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-4-酮	在90°C下加熱7 h。藉由快速層析法 (C18， 5%-50% MeCN/在 H ₂ O 中 0.1% HCOOH， 隨後 SiO ₂ ， 0-50% EtOAc/Cy) 進行純化	3-溴-2-(三氟甲基)-7,8-二氫-6H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (中間體6A) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑 (中間體25A)

22		6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-2H,3H,5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在80°C下加熱 5 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-80% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體11A) 和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)
23		6-{1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-2-甲基-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90°C下加熱 4 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 在EtOAc中20% Cy) 進行純化	6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體3A) 和1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體27A)
24		2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-2H,3H,5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在85°C下加熱 3 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-100% (在EtOAc中10% MeOH) /Cy) 進行純化	6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體8A) 和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)
25		8-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-9-(三氟甲基)-6,10-二氫雜三環[4.4.0.0 ^{2,4'}]癸-1(10),8-二烯-7-酮	在90°C下加熱 3 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-50% EtOAc/Cy, 隨後C18, 5%-60% MeCN/H ₂ O) 進行純化	3-溴-2-(三氟甲基)-6,6a,7,7a-四氫環丙烷[1,2]吡咯并[4,5-a]嘧啶-4-酮 (中間體7A) 和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)

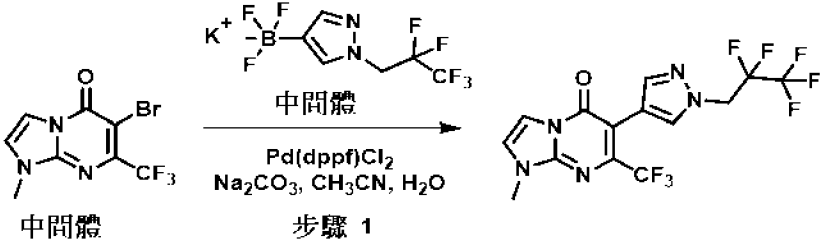
26		6-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-2-甲基-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90°C下加熱24 h。藉由快速層析法 (C18, 5%-80% MeCN/在H ₂ O中0.1% HCOOH, 隨後SiO ₂ , 在EtOAc中20% Cy) 進行純化	6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體3A) 和1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體28A)
27		1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5-酮	在85°C下加熱1 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-80% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-1-甲基-7-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5-酮 (中間體1J) 和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)
28		3-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-(三氟甲基)-3H,7H-[1,2,3,4]四唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	在85°C下加熱3 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-50% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-3-甲基-5-(三氟甲基)四唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮 (中間體1K) 和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)
29		2-甲基-6-{1-[(氧雜環丁烷-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90°C下加熱3 h。藉由快速層析法 (C18, 5%-60% MeCN/在H ₂ O中0.1% HCOOH, 隨後SiO ₂ , 0-5% MeOH/DCM) 進行純化	6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體3A) 和1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體32A)

30		2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-3-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90℃下加熱2 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，30%-80% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體3A) 和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體30A)
31		6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90℃下加熱3 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，20%-80% EtOAc/Cy，隨後C18，40%-80% MeCN/在H ₂ O中0.1% HCOOH) 進行純化	6-溴-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體1A) 和4,4,5,5-四甲基-2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 (中間體31A)
32		2-(羥甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90℃下加熱2 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，20%-80% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-2-(羥甲基)-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體4B) 和1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)
33		2-(羥甲基)-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在90℃下加熱2 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，20%-100% EtOAc/Cy，隨後C18，0-100% MeCN/在H ₂ O中0.1% HCOOH) 進行純化	6-溴-2-(羥甲基)-7-(三氟甲基)-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體4B) 和4,4,5,5-四甲基-2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 (中間體31A)

34		2-氯-6-[4-(2,2,2-三 氟乙氧基)苯基]-7- (三氟甲基)-5H-[1,3] 噻唑并[3,2-a]嘧啶- 5-酮	在90°C下加熱 3 h。藉由快 速層析法 (SiO ₂ ，0- 50% EtOAc/Cy， 隨後C18，0- 80% MeCN/在 H ₂ O中0.1% HCOOH)進 行純化	6-溴-2-氯-7-(三氟甲 基)-[1,3]噻唑并[3,2- a]嘧啶-5-酮 (中間 體1F) 和4,4,5,5-四甲基-2- [4-(2,2,2-三氟乙氧 基)苯基]-1,3,2-二氧 雜硼雜環戊烷 (中 間體31A)
35		6-[1-(2,2,3,3,3-五氟 丙基)-1H-吡唑-4- 基]-1-(丙-2-基)-7- (三氟甲基)- 1H,2H,3H,5H-咪唑 并[1,2-a]嘧啶-2,5-二 酮	在80°C下加熱 6 h。藉由快 速層析法 (SiO ₂ ，0- 60% EtOAc/Cy， 隨後C18，0- 70% MeCN/H ₂ O) 進行純化	6-溴-1-丙-2-基-7- (三氟甲基)-3H-咪 唑并[1,2-a]嘧啶- 2,5-二酮 (中間體 16A) 和1- (2,2,3,3,3-五氟丙 基)-4-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧雜硼 雜環戊烷-2-基)吡 唑 (中間體24A)
36		1,3,3-三甲基-6-[1- (2,2,3,3,3-五氟丙 基)-1H-吡唑-4-基]- 7-(三氟甲基)- 1H,2H,3H,5H-咪唑 并[1,2-a]嘧啶-2,5-二 酮	在80°C下加熱 16 h。藉由快 速層析法 (SiO ₂ ，0- 50% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-1,3,3-三甲基- 7-(三氟甲基)咪唑并 [1,2-a]嘧啶-2,5-二 酮 (中間體17A) 和1-(2,2,3,3,3-五氟 丙基)-4-(4,4,5,5-四 甲基-1,3,2-二氧雜 硼雜環戊烷-2-基)吡 唑 (中間體24A)

方法2

實例37：1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

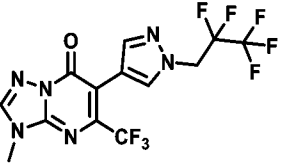


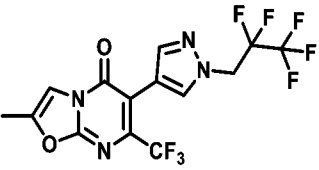
步驟1：1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0292】 向微波小瓶中裝入6-溴-1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體10A**，50 mg，0.17 mmol）、MeCN（2.3 mL）、碳酸鈉（含在水中之1 M溶液，0.42 mL，0.42 mmol）、三氟-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡啶-4-基]硼酸鉀（**中間體26A**，77.50 mg，0.25 mmol）和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)（12.40 mg，0.02 mmol）。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後在120℃下進行微波輻射30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫並且用EtOAc通過矽藻土墊過濾。將濾液用水和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO₂，0-100% EtOAc/環己烷，隨後C18，含在水中之0-70% MeCN）進行純化，以得到呈白色固體的1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（42 mg，0.10 mmol，44%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 416.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.74 (s, 3H), 5.24 (t, J = 14.96 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 7.88 (s, 1H)。

【0293】 根據上文在方法2，步驟1中所述之過程如下製備下表8中列出的**實例38-39**：

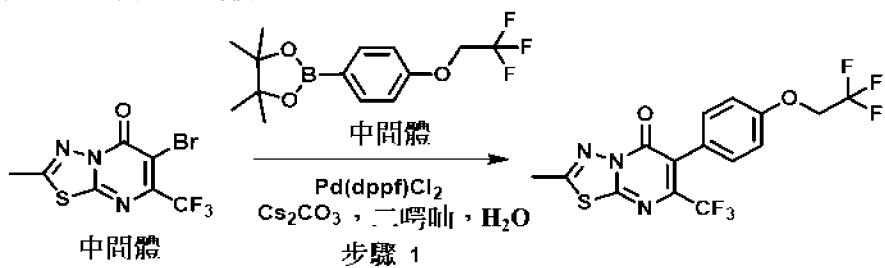
[表8]

實例編號	化學結構	名稱	條件變化	試劑
38		3-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-5-(三氟甲基)-3H,7H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	藉由快速層析法（SiO ₂ ，2%-5% MeOH/DCM，隨後RP HPLC，3%-100% 0.1% HCOOH，在MeCN中/0.1% HCOOH，在H ₂ O中）進行純化	6-溴-3-甲基-5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮（ 中間體5A ）和三氟-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡啶-4-基]硼酸鉀（ 中間體26A ）

39		2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噁唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	在120℃下加熱1 h。藉由快速層析法（SiO ₂ ，30%-60% EtOAc/Cy）進行純化	6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3]噁唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（中間體12A）和三氟-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡唑-4-基]硼酸鉀（中間體26A）
----	---	---	---	--

方法3

實例40：2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



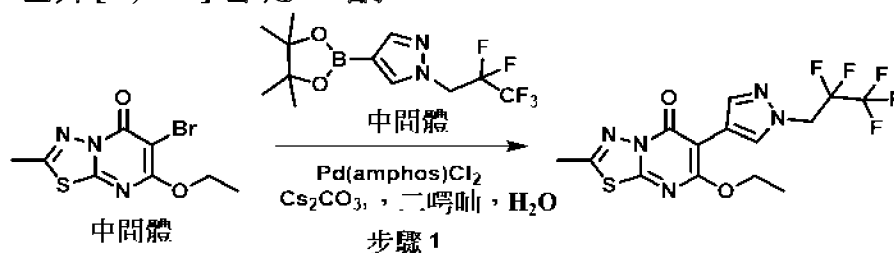
步驟1：2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0294】 向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（中間體3A，200 mg，0.64 mmol）、1,4-二噁唑（1.8 mL）、水（0.36 mL）、碳酸銫（622 mg，1.91 mmol）、4,4,5,5-四甲基-2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷（中間體31A，385 mg，1.27 mmol）和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)（70 mg，0.10 mmol）。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後在95℃下加熱45 min。將反應混合物冷卻至室溫並且用EtOAc通過矽藻土墊過濾。將濾液在減壓下濃縮，並且藉由快速層析法（SiO₂，0-100% EtOAc/環己烷，隨後C18，含在水中之0-50%乙腈/0.1%甲酸）進行純化，以得到2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（140 mg，0.34 mmol，54%產率）。

LC/MS (ESI⁺) m/z = 410.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (s, 3H), 4.82 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

方法4

實例41：7-乙氧基-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



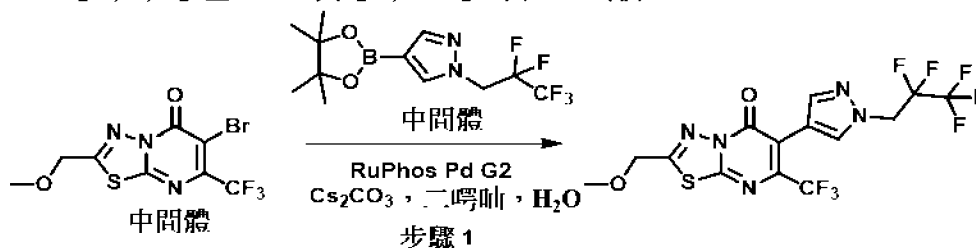
步驟1：7-乙氧基-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0295】 向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-7-乙氧基-2-甲基-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體9A**，40.0 mg，0.140 mmol）、1,4-二噁啉（1.4 mL）、水（0.28 mL）、碳酸銨（135 mg，0.41 mmol）、1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑（**中間體24A**，89.91 mg，0.280 mmol）和雙(二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II)（9.8 mg，0.01 mmol）。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後在100°C下加熱30 min。將反應混合物冷卻至室溫並且用EtOAc通過矽藻土墊過濾。將濾液在減壓下濃縮，並且藉由快速層析法（C18，含在水中之0-50%乙腈/0.1%甲酸）進行純化，以得到7-乙氧基-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（21 mg，0.051 mmol，37%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 410.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.73

(s, 3H), 4.50 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.28 (t, $J = 15.1$ Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H)。

方法5

實例42：2-(甲氧基甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



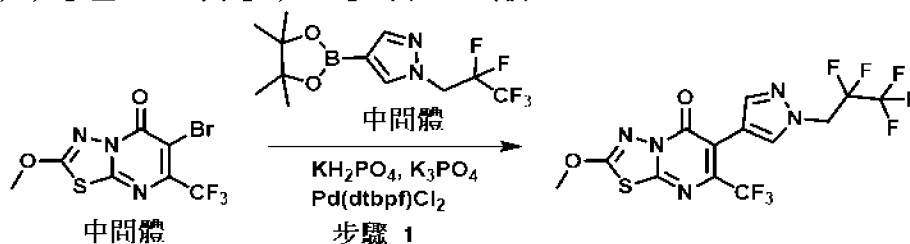
步驟1：2-(甲氧基甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0296】向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體 2A**，295 mg，0.86 mmol）、1,4-二噁啉（4.7 mL）、水（1.2 mL）、碳酸銨（843 mg，2.57 mmol）、1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶（**中間體24A**，608 mg，1.71 mmol）和氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)（100 mg，0.13 mmol）。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後在110°C下加熱1.5 h。冷卻至室溫後，將混合物在水和EtOAc之間分配，並且用EtOAc（2x）萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO₂，30%-80% EtOAc/環己烷，隨後C18，含在水中之20%-80%乙腈/0.1%甲酸）進行純化以得到呈白色固體的2-(甲氧基甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（224 mg，0.48 mmol，48%產率）。LC/MS

(ESI⁺) $m/z = 464.1$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.46 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 5.30 (t, $J = 15.10$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H)。

方法6

實例43：2-甲氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



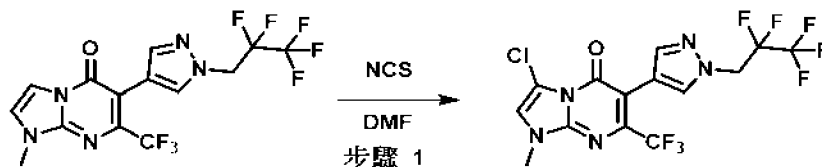
步驟1：2-甲氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0297】 將1,2-二甲氧基乙烷 (12.4 mL)、乙醇 (7.4 mL) 和水 (2.5 mL) 的混合物用氮氣吹掃10 min。添加6-溴-2-甲氧基-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體 4A, 121 mg, 0.36 mmol)、1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶 (中間體24A, 176 mg, 0.54 mmol)、磷酸二氫鉀 (50.5 mg, 0.37 mmol) 和磷酸三鉀 (79.4 mg, 0.37 mmol)，並且將混合物用氮氣吹掃10 min。添加[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (23.5 mg, 0.04 mmol)，並且將反應混合物在40°C下攪拌過夜。添加另外的1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶 (中間體24A, 176 mg, 0.54 mmol)、[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (23.5 mg, 0.04 mmol)、磷酸二氫鉀 (50.5 mg, 0.37 mmol) 和磷酸三鉀 (79.4 mg, 0.37 mmol)，並且繼續攪拌48 h。將反應混合物在EtOAc和H₂O之間分配，分離各相，並將有機相經Na₂SO₄

乾燥，過濾並濃縮。將粗物質藉由快速層析法（SiO₂，0-80% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到呈白色固體的2-甲氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（14 mg，0.031 mmol，9% 產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 449.9 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4.23 (s, 3H), 5.29 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)。

方法7

實例44：3-氯-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



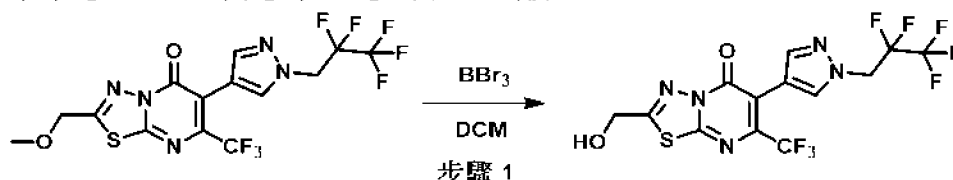
步驟1：3-氯-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0298】 將1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（實例37，24.9 mg，0.06 mmol）和N-氯代琥珀醯亞胺（9.6 mg，0.07 mmol）在DMF（0.6 mL）中之溶液在80℃下加熱1 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用EtOAc稀釋，並用水洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO₂，0-50% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到3-氯-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（9.3 mg，0.021 mmol，34% 產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 450.4/452.3 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.65 (s, 3H), 5.24 (t, J = 14.82 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.87 (s, 1H),

7.90 (s, 1H)。

方法8

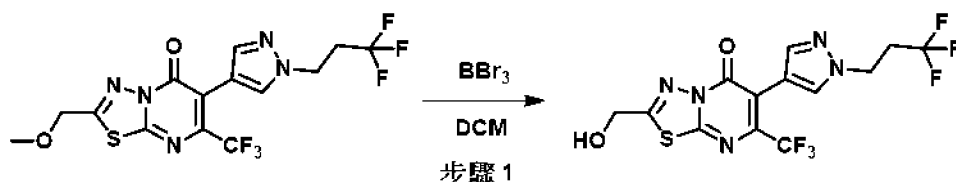
實例45：2-(羥甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：2-(羥甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0299】 將三溴化硼（在DCM中1 M溶液，1.9 mL，1.9 mmol）逐滴添加至2-(甲氧基甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（**實例42**，220 mg，0.47 mmol）在無水DCM（43 mL）中之攪拌溶液中，冷卻至0℃。將反應混合物在0℃下攪拌4 h，然後在室溫下攪拌過夜。將溶液冷卻至0℃，用飽和水性NaHCO₃溶液和鹽水處理，並用DCM（2x）萃取。將合併的有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（SiO₂，50%-70% EtOAc/環己烷，隨後C18，含在水中之5%-50%乙腈/0.1%甲酸）進行純化，以得到呈白色固體的2-(羥甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（160 mg，0.36 mmol，75%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 450.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.87 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.30 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 6.68 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H)。

實例46：2-(羥甲基)-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

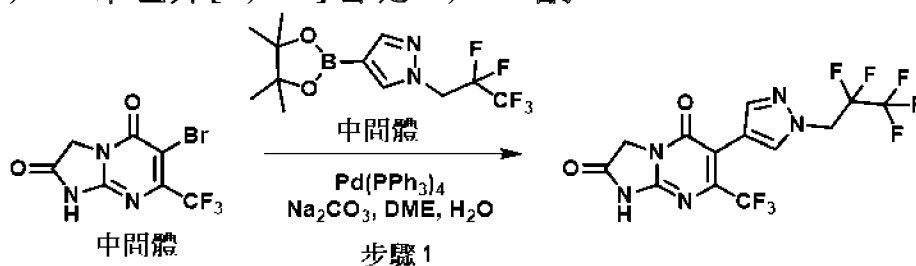


步驟 1： 2-(羥甲基)-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0300】 使用針對**實例45**，步驟1所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用2-(甲氧基甲基)-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（**實例10**）進行反應。將產物藉由快速層析法（C18，含在水中之5%-40%乙腈/0.1%甲酸，隨後SiO₂，70% EtOAc/環己烷）進行純化。LC/MS (ESI⁺) m/z = 414.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 - 3.06 (m, 2H), 4.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.87 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 6.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)。

方法9

實例 47： 6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮



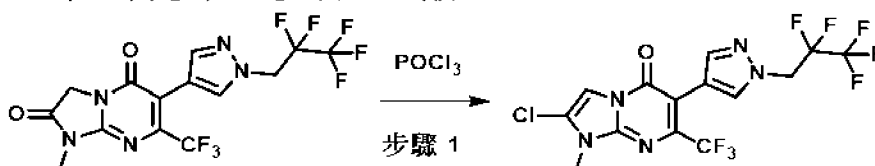
步驟 1： 6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

【0301】 向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-7-(三氟甲基)-1,3-二氫咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮（**中間體14A**，700 mg，1.9 mmol）、1,2-二甲氧基乙烷（24 mL）、水（3.7 mL），1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶 (中間體24A, 1.55 g, 4.75 mmol)、碳酸鈉 (604 mg, 5.7 mmol) 和四(三苯基膦)鈀(0) (329 mg, 0.29 mmol)。將反應混合物用氮氣吹掃10 min, 然後在100°C下加熱6 h。冷卻至室溫後, 將混合物用水稀釋, 用HCl 1 M水性溶液處理直到pH = 4, 並且用EtOAc萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法 (C18, 含在水中之0-40% MeCN/0.1% 甲酸) 進行純化, 以得到呈白色固體的6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮 (152 mg, 0.36 mmol, 19%產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 418.6 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.26 (t, J = 14.96 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H)。

方法11

實例48：2-氯-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

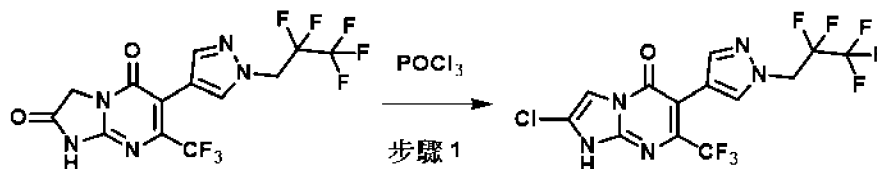


步驟1：2-氯-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0302】 將1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮 (實例3, 95.0 mg, 0.22 mmol) 在氯氧化磷(V) (2.18 mL, 23.35 mmol) 中之混合物在150°C下加熱3天。冷卻至室溫後, 將混合物倒入冰水中, 並用EtOAc (2x) 萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減

壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（SiO₂，0-50% EtOAc/環己烷）進行純化，以給出2-氯-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（19 mg，0.04 mmol，19%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 450.3/452.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.67 (s, 3H), 5.25 (t, J = 14.91 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.13 (s, 1H)。

實例49：2-氯-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

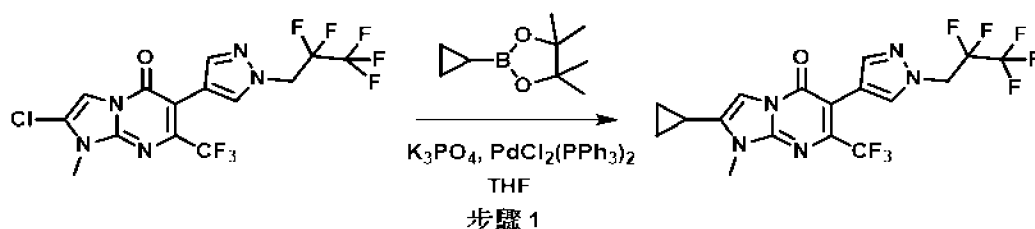


步驟1：2-氯-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0303】 使用針對**實例48**，步驟1所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮（**實例47**）進行反應，並且將混合物在90℃下加熱5 h。將產物藉由快速層析法進行純化（C18，含在水中之0-60% 乙腈/0.1% 甲酸）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 436.0/438.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.23 (t, J = 14.9 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.75 - 7.90 (m, 2H)。

方法11

實例50：2-環丙基-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

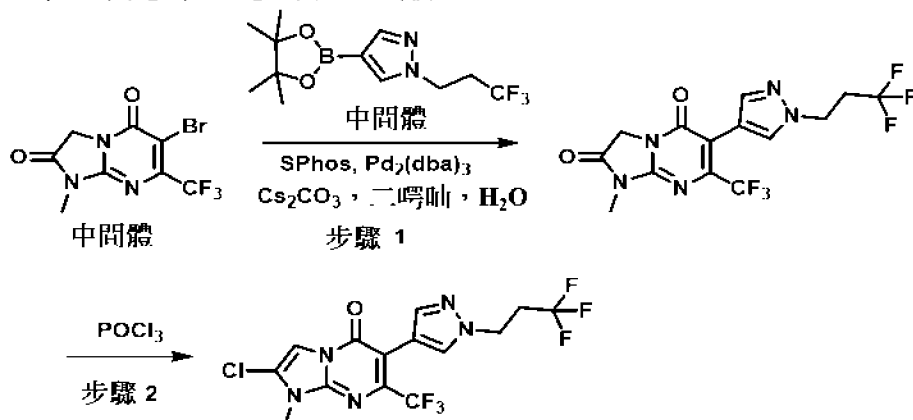


步驟1：2-環丙基-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0304】 向加螺口蓋的小瓶中裝入2-氯-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**實例 48**，20 mg，0.04 mmol）、THF（2.5 mL）、磷酸三鉀（18.9 mg，0.09 mmol）、2-環丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷（18.7 mg，0.11 mmol）和雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)（3.1 mg，0.004 mmol）。將混合物用氮氣吹掃，並且在75°C下加熱過夜。添加另外的2-環丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷（18.7 mg，0.11 mmol）、磷酸三鉀（18.9 mg，0.09 mmol）和雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)（3.1 mg，0.004 mmol），並且繼續加熱7 h。將反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，並用水和鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（C18，含在水中之5%-55% MeCN/0.1% 甲酸），隨後HPLC（40/60% v/v正己烷/乙醇）進行純化，以得到呈白色固體的2-環丙基-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（1 mg，0.002 mmol，5%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 456.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.78 - 0.83 (m, 2H), 1.11 - 1.12 (m, 1H), 1.11 - 1.18 (m, 1H), 1.76 - 1.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.79 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 2H)。

方法12

實例51：2-氯-1-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：1-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基]-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮

【0305】 使用針對**實例3**，步驟1所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用6-溴-1-甲基-7-(三氟甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮（**中間體15A**）和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡啶（**中間體25A**）進行反應。LC/MS (ESI⁺) m/z = 396.1 [M+H]⁺。

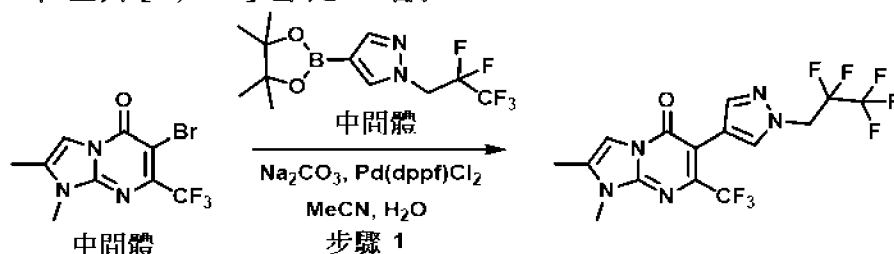
步驟2：2-氯-1-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0306】 使用針對**實例48**，步驟1所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用1-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基]-3H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮進行反應，並且將混合物在160℃下攪拌24 h。將產物藉由快速層析法（SiO₂，0-50% EtOAc/環己烷，隨後C18，0-60%乙腈/水）進行純化。LC/MS (ESI⁺) m/z = 414.1/416.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.88 (qt, J = 11.2, 6.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H),

4.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H)。

方法13

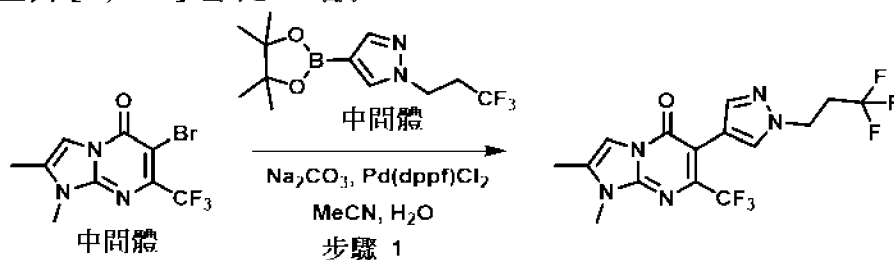
實例52：1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0307】向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體19A**，355 mg，1.14 mmol）、乙腈（14.2 mL）、水（3.6 mL）、碳酸鈉（303.4 mg，2.86 mmol）、1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑（**中間體24A**，560 mg，1.72 mmol）和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)（84 mg，0.11 mmol）。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後在110℃下加熱1 h。冷卻至室溫後，將混合物用EtOAc稀釋並用水和鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將所得的粗物質藉由快速層析法（SiO₂，0-100% EtOAc/環己烷，隨後C18，0-50% MeCN/水）進行純化，以得到呈白色固體的1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（155 mg，0.36 mmol，32%產率）。LC/MS (ESI⁺) $m/z = 430.3$ [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.65 (s, 3H), 5.24 (t, $J = 15.0$ Hz, 2H), 7.54 - 7.57 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.88 (s, 1H)。

實例53：1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

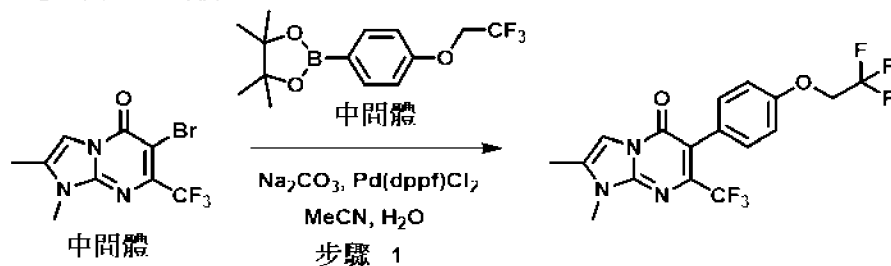


步驟1：1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0308】向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體19A**，100 mg，0.32 mmol）、乙腈（4 mL）、水（1 mL）、碳酸鈉（85.5 mg，0.81 mmol）、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑（**中間體25A**，140 mg，0.48 mmol）和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)（23.70 mg，0.03 mmol）。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後在110°C下加熱6 h。冷卻至室溫後，將混合物用EtOAc稀釋並用水和鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將所得的粗物質藉由快速層析法（SiO₂，0-100% EtOAc/環己烷，隨後C18，0-50% MeCN/水）進行純化，以得到呈白色固體的1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（30 mg，0.076 mmol，24%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 394.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.37 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.88 (qt, J = 11.2, 6.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (q, J = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H)。

實例54：1,2-二甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-

咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



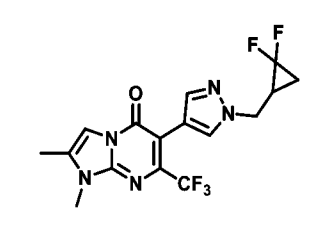
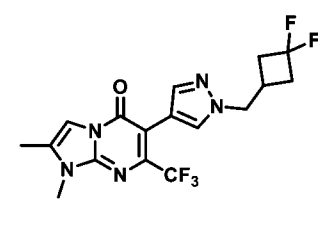
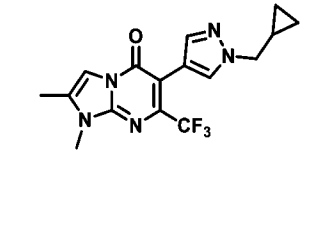
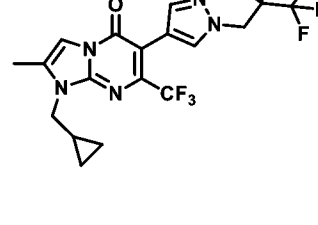
步驟1：1,2-二甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

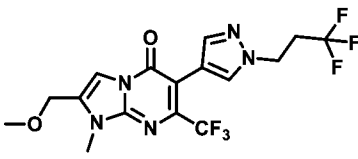
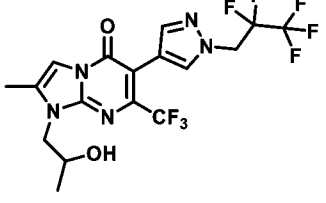
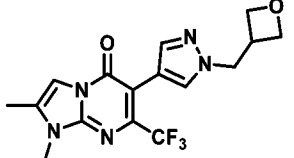
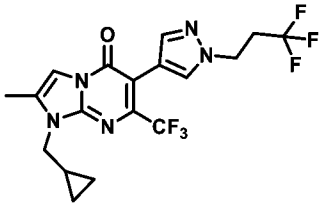
【0309】向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體19A**，60 mg，0.19 mmol）、乙腈（2.4 mL）、水（0.6 mL）、碳酸鈉（51.3 mg，0.48 mmol）、4,4,5,5-四甲基-2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷（**中間體31A**，58.5 mg，0.19 mmol）和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)（14.2 mg，0.02 mmol）。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後在110°C下加熱1 h。冷卻至室溫後，將混合物用EtOAc通過矽藻土墊進行過濾。將濾液在減壓下濃縮並且藉由快速層析法（SiO₂，0-10% EtOAc/環己烷，隨後C18，含在水中之0-50% MeCN/0.1%甲酸）進行純化，以得到呈白色固體的1,2-二甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（27 mg，0.067 mmol，34%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 406.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.80 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 7.03 - 7.11 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.1 Hz, 1H)。

【0310】根據上文在方法13，步驟1中所述之過程如下製備下**表9**中列出的**實例55-70**。

[表9]

實例編號	化學結構	名稱	方法變化	試劑
55		2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在110°C下MW輻射30 min。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-25% MeCN/DCM, 隨後C18, 0-55% MeCN/在H ₂ O中0.1% HCOOH) 進行純化	6-溴-2-(甲氧基甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體20A) 和 1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)
56		1-乙基-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在110°C下加熱1 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-25% MeCN/DCM) 進行純化	6-溴-1-乙基-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體19B) 和 1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)
57		1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在110°C下加熱30 min。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-25% MeCN/DCM, 隨後C18, 0-55% MeCN/在H ₂ O中0.1% HCOOH) 進行純化	6-溴-1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體19C) 和 1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)
58		2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(丙-2-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在110°C下加熱1 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-25% MeCN/DCM) 進行純化	6-溴-2-甲基-1-丙-2-基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體19D) 和 1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)

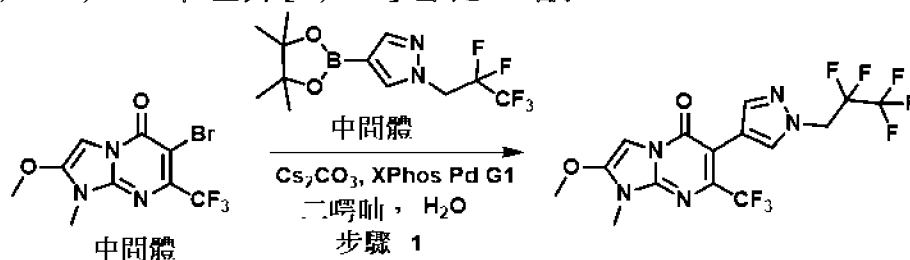
59		6-{1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在90℃下加熱4 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-5% MeOH/EtOAc) 進行純化	6-溴-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體19A) 和 1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體27A)
60		6-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在90℃下加熱18 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 50-100% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體19A) 和 1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體28A)
61		6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在90℃下加熱4 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-100% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體19A) 和 1-(環丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體29A)
62		1-(環丙基甲基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在110℃下加熱1 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-100% EtOAc/Cy, 隨後 C18, 0-70% MeCN/H ₂ O) 進行純化	6-溴-1-(環丙基甲基)-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體21B) 和 1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)

63		2-(甲氧基甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在110℃下MW輻射30 min。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-30% MeCN/DCM, 隨後C18, 0-50% MeCN/在H ₂ O中 0.1% HCOOH) 進行純化	6-溴-2-(甲氧基甲基)-1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體20A) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑 (中間體25A)
64		1-(2-羥基丙基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在110℃下加熱3 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-100% EtOAc/Cy, 隨後C18, 0-50% MeCN/H ₂ O) 進行純化	6-溴-1-(2-羥基丙基)-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體22A) 和 1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體24A)
65		1,2-二甲基-6-{1-[(氧雜環丁烷-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	1,4-二噁咻作為溶劑。在90℃下加熱24 h。藉由快速層析法 (C18, 5%-60% MeCN/在H ₂ O中 0.1% HCOOH, 隨後SiO ₂ , 0-5% MeOH/DCM) 進行純化	6-溴-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體19A) 和 1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體32A)
66		1-(環丙基甲基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	1,4-二噁咻作為溶劑。在110℃下加熱5 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-100% EtOAc/Cy, 隨後C18, 0-80% MeCN/在H ₂ O中 0.1% HCOOH) 進行純化	6-溴-1-(環丙基甲基)-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體21B) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑 (中間體25A)

67		1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	1,4-二噁咄作為溶劑。在110℃下加熱2 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-10% MeOH/DCM, 隨後C18, 0-30% MeCN/在H ₂ O中 0.1% HCOOH) 進行純化	6-溴-1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體21C) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑 (中間體25A)
68		1-(環丙基甲基)-2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	1,4-二噁咄作為溶劑。在110℃下加熱2 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-70% EtOAc/Cy, 隨後C18, 0-30% MeCN/在H ₂ O中 0.1% HCOOH) 進行純化	6-溴-1-(環丙基甲基)-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體21B) 和 4,4,5,5-四甲基-2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 (中間體31A)
69		1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	1,4-二噁咄作為溶劑。在110℃下加熱2 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-5% MeOH/DCM, 隨後C18, 0-30% MeCN/在H ₂ O中 0.1% HCOOH) 進行純化	6-溴-1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體21C) 和 4,4,5,5-四甲基-2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 (中間體31A)
70		1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-3-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	1,4-二噁咄作為溶劑。在90℃下加熱18 h。藉由快速層析法 (C18, 5%-100% MeCN/在H ₂ O中 0.1% HCOOH, 隨後SiO ₂ , 70%-100% EtOAc/Cy) 進行純化	6-溴-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體19A) 和 1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體30A)

方法15

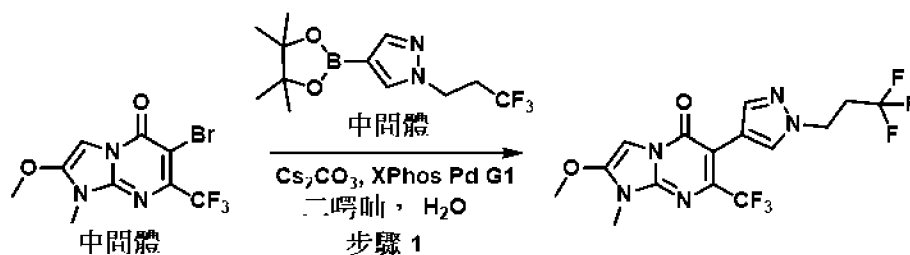
實例71：2-甲氧基-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：2-甲氧基-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0311】 向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-2-甲氧基-1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體23A**，70 mg，0.21 mmol）、1,4-二噁啉（1.75 mL）、水（0.35 mL）、碳酸銨（210 mg，0.64 mmol）、1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶（**中間體24A**，140 mg，0.43 mmol）和(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]氯化鈣(II)（16 mg，0.02 mmol）。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後在100℃下加熱20 min。冷卻至室溫後，將混合物用EtOAc通過矽藻土墊進行過濾。將濾液在減壓下濃縮，並且藉由快速層析法（SiO₂，0-60% MeCN/DCM）進行純化，以得到呈白色固體的2-甲氧基-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（40 mg，0.09 mmol，42%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 446.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.53 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.24 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)。

實例72：2-甲氧基-1-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

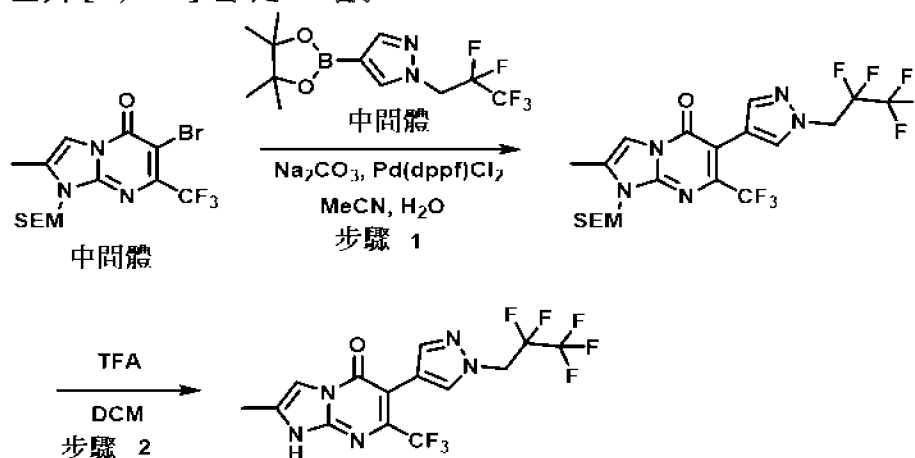


步驟1：2-甲氧基-1-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0312】 使用針對**實例71**，步驟1所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用6-溴-2-甲氧基-1-甲基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體23A**）和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑（**中間體25A**）進行反應。藉由快速層析法（SiO₂，0-60% MeCN/DCM，隨後SiO₂，在環己烷中20% EtOAc）進行純化。LC/MS (ESI⁺) m/z = 410.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.88 (qt, J = 11.2, 6.7 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.84 (s, 1H)。

方法15

實例73：2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1-(2-

三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

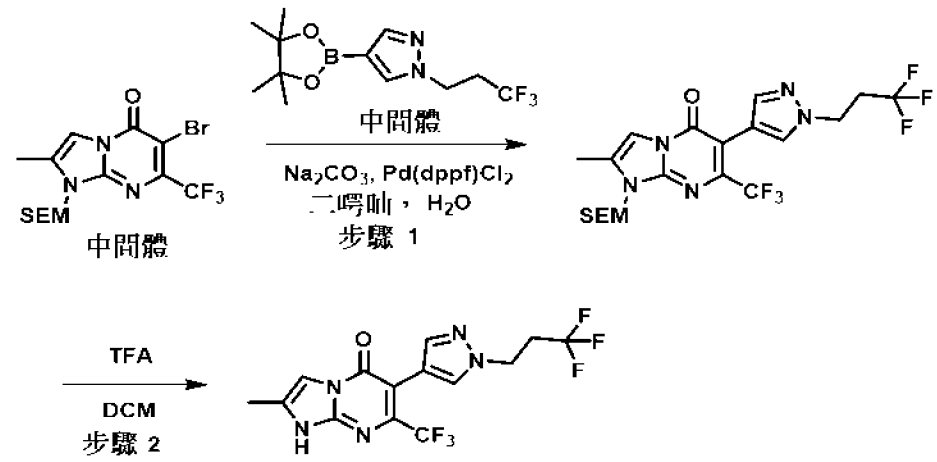
【0313】 向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體21A, 3 g, 7.04 mmol)、1,4-二噁咻 (100 mL)、碳酸鈉 (1 M水溶液, 21.11 mL, 21.11 mmol)、1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶 (中間體24A, 4.59 g, 14.07 mmol) 和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (516 mg, 0.7 mmol)。將混合物用氮氣吹掃10 min, 並且在110°C下加熱3 h。冷卻至室溫後, 將混合物用EtOAc通過矽藻土墊進行過濾。將濾液用水和鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空下蒸發。將粗物質藉由快速層析法 (SiO₂, 0-60% EtOAc/環己烷, 隨後C18, 0-80% MeCN/水) 進行純化, 以獲得2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (2.17 g, 3.978 mmol, 57%產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 546.0 [M+H]⁺。

步驟2: 2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0314】 將TFA (42 mL, 3.94 mmol) 添加至2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (2.17 g, 3.94 mmol) 在DCM (42 mL) 中之攪拌溶液中, 冷卻至0°C。將混合物在室溫下攪拌6 h, 然後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中, 用飽和水性NaHCO₃溶液和鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在真空下蒸發。添加Et₂O, 並將沈澱物藉由過濾收集, 並且在真空下乾燥, 以得到呈白色固體的2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五

氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮
(1.34 g , 3.23 mmol , 82% 產率) 。 LC/MS (ESI⁺) m/z = 416.0
[M+H]⁺ 。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 5.23
(t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.86 (s, 1H),
13.23 (br s, 1H) 。

**實例 74：2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-
1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮**



**步驟 1：2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基]-1-(2-三
甲基甲矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮**

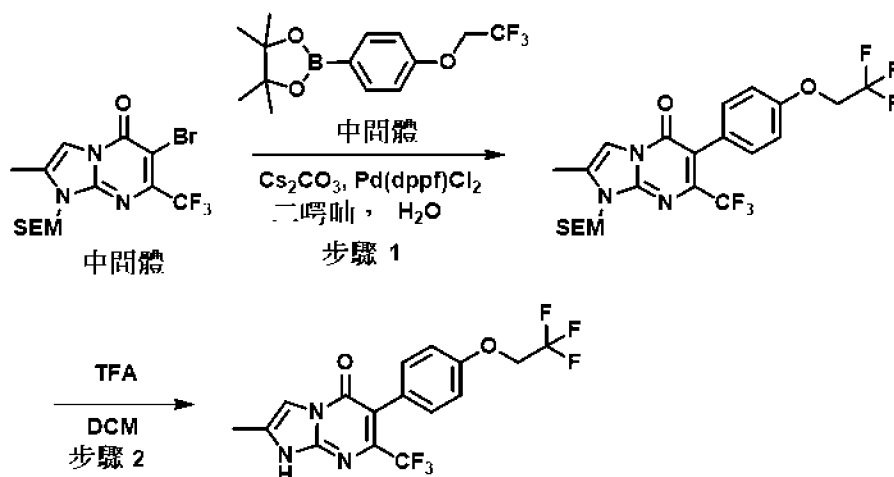
【0315】 向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1-(2-三
甲基甲矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (**中間體21A** , 1.11
g , 2.6 mmol) 、 1,4-二噁啉 (20 mL) 、 水 (7.8 mL) 、 碳酸鈉 (827.9
mg , 7.81 mmol) 、 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-
(3,3,3-三氟丙基)吡啶 (**中間體25A** , 1.51 g , 5.21 mmol) 和[1,1'-雙(二
苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (191 mg , 0.26 mmol) 。將混合物用氮氣吹
掃10 min , 然後在100℃下加熱3 h 。冷卻至室溫後 , 將混合物用EtOAc稀
釋並用水和鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥 , 過濾並且在真空下蒸
發。將粗物質藉由快速層析法 (SiO₂ , 0-60% EtOAc/環己烷) 進行純

化，以得到2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基]-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（502 mg，0.99 mmol，38%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 510.2 [M+H]⁺。

步驟2：2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0316】將TFA（2.0 mL，0 mmol）添加至2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基]-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（502 mg，0.99 mmol）在DCM（10 mL）中之攪拌溶液中，冷卻至0℃。將混合物在室溫下攪拌過夜，然後用EtOAc稀釋，用水和鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（SiO₂，0-100% EtOAc/環己烷，隨後C18，含在水中之0-50% MeCN/0.1%甲酸）進行純化，以得到呈白色固體的2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（225 mg，0.59 mmol，61%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 380.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (s, 3H), 2.80 - 2.94 (m, 2H), 4.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.49 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 13.21 (br s, 1H)。

實例75：2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

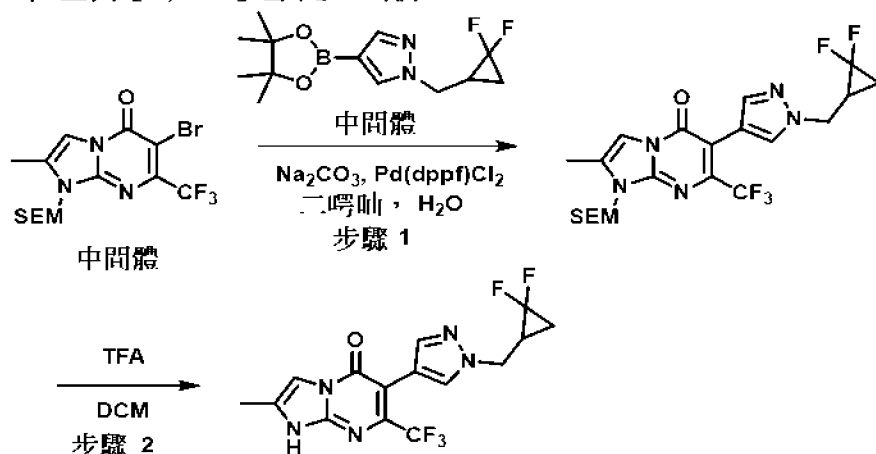
【0317】 向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**中間體21A**，200 mg，0.46 mmol）、1,4-二噁啉（3.6 mL）、水（2.0 mL）、碳酸銨（449.4 mg，1.38 mmol）、4,4,5,5-四甲基-2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷（**中間體31A**，278 mg，0.920 mmol）和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)（33.80 mg，0.05 mmol）。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後在110℃下加熱30 min。冷卻至室溫後，將混合物用EtOAc通過矽藻土墊進行過濾。將濾液在減壓下濃縮並且藉由快速層析法（SiO₂，0-50% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（160 mg，0.31 mmol，67%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 522.0 [M+H]⁺。

步驟2：2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0318】 將TFA（4.2 mL，54.54 mmol）添加至2-甲基-6-[4-

(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (165 mg, 0.32 mmol) 在DCM (3.1 mL) 中之攪拌溶液中，冷卻至0°C。將混合物在室溫下攪拌3 h，然後在減壓下蒸發，並且藉由快速層析法 (C18，含在水中之0-50% MeCN/0.1% 甲酸) 進行純化，以得到呈白色固體的2-甲基-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (52 mg, 0.13 mmol, 42% 產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 392.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 4.80 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 7.06 (br d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 13.13 (br s, 1H)。

實例76：6-{1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：6-[1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]吡唑-4-基]-2-甲基-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0319】向加螺口蓋的小瓶中裝入6-溴-2-甲基-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (中間體21A, 130 mg, 0.30 mmol)、1,4-二噁啉 (5 mL)、碳酸鈉 (1 M水溶液, 0.91 mL, 0.91 mmol)、1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡唑 (中間體27A, 173 mg, 0.61 mmol) 和

[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II) (22 mg, 0.03 mmol)。將混合物用氮氣吹掃10 min，然後在100°C下加熱3 h。冷卻至室溫後，將混合物用EtOAc通過矽藻土墊進行過濾。將濾液用水和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法 (SiO₂, 0-60% EtOAc/環己烷) 進行純化，以得到6-[1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]吡啶-4-基]-2-甲基-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (92 mg, 0.18 mmol, 60%產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 504.1 [M+H]⁺。

步驟2：6-{1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-1H-吡啶-4-基}-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0320】 將TFA (0.5 mL, 31.49 mmol) 添加至6-[1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]吡啶-4-基]-2-甲基-7-(三氟甲基)-1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (92 mg, 0.18 mmol) 在DCM (2 mL) 中之攪拌溶液中，冷卻至0°C。將混合物在室溫下攪拌過夜，然後添加0.1 mL 水，並且繼續攪拌3 h。將混合物用DCM稀釋，用水和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法 (SiO₂, 0-100% EtOAc/環己烷，隨後C18，含在水中之0-50% MeCN/0.1%甲酸) 進行純化，以得到呈白色固體的6-{1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-1H-吡啶-4-基}-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (25 mg, 0.07 mmol, 37%產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 374.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.48 (dtd, J = 13.5, 7.7, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 1.68 (tdd, J = 12.0, 12.0, 7.7, 4.9 Hz, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 4.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 13.20 (br s, 1H)。

方法16

實例77：1-(²H₃)甲基-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：1-(²H₃)甲基-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0321】將氫化鈉（在礦物油中60%，8.7 mg，0.22 mmol）添加至2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（實例73，75 mg，0.18 mmol）在無水DMF（1.9 mL）中之攪拌溶液中，冷卻至0°C。將混合物在室溫下攪拌15 min，然後添加三氘(碘)甲烷（12 μL，0.20 mmol），並將反應混合物在室溫下攪拌1 h。添加飽和水性NH₄Cl溶液，並將混合物用EtOAc萃取。將有機相用鹽水（2x）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（C18，含在水中之5%-80% MeCN/0.1%甲酸）進行純化，以給出呈白色固體的1-(²H₃)甲基-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（43 mg，0.099 mmol，55%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 433.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 5.23 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.95 (m, 1H)。

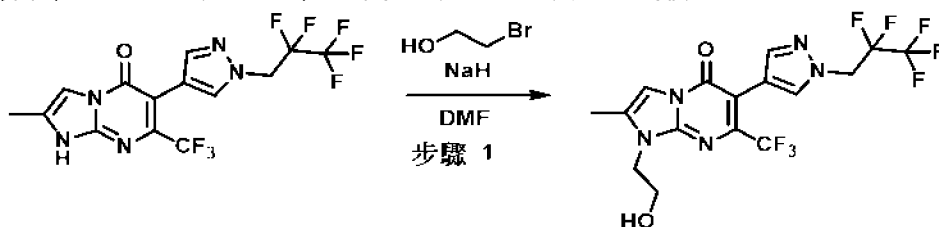
實例78：1-(²H₃)甲基-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：1-(²H₃)甲基-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0322】 使用針對**實例77**，步驟1所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**實例74**）進行反應，並將反應混合物在室溫下攪拌4 h。藉由快速層析法（SiO₂，0-100% EtOAc/環己烷）進行純化。LC/MS (ESI⁺) m/z = 397.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.37 (s, 3H), 2.80 - 2.99 (m, 2H), 4.43 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H)。

實例79：1-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：1-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

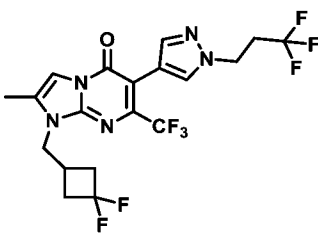
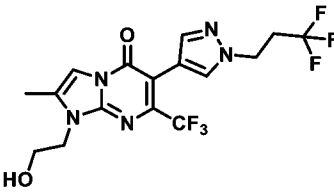
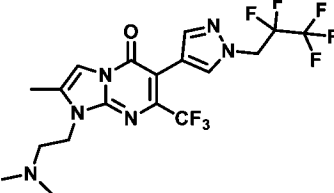
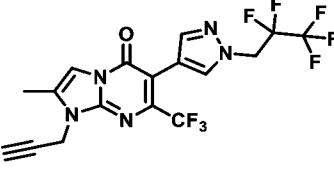
【0323】 將氫化鈉（在礦物油中60%，12 mg，0.29 mmol）添加至2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**實例73**，100 mg，0.24 mmol）在無水DMF（4 mL）中之攪拌溶液中，冷卻至0°C。在室溫下攪拌15 min後，添加2-溴乙醇（0.1 mL，1.44 mmol），並將混合物在70°C下加熱16 h。添加飽和水

性NH₄Cl溶液，並將混合物用EtOAc萃取。將有機相用鹽水（2x）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（SiO₂，10%-70% EtOAc/環己烷，隨後C18，含在水中之5%-80% MeCN/0.1%甲酸）進行純化，以得到呈白色固體的1-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（36 mg，0.08 mmol，33%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 460.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.75 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (m, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)。

【0324】 根據上文在方法16，步驟1中所述之過程如下製備下表10中列出的實例80-85。

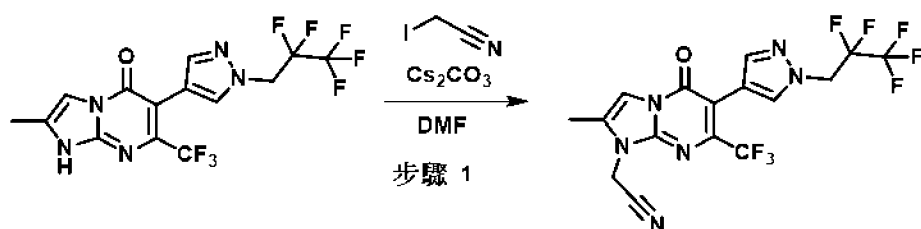
[表10]：

實例編號	化學結構	名稱	方法變化	試劑
80		2-甲基-5-側氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-1-甲酸甲酯	在室溫下攪拌5 h。藉由快速層析法（SiO ₂ ，0-100% EtOAc/Cy，隨後C18，0-50% MeCN/H ₂ O）進行純化	2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（實例73）和碳氯酸甲酯
81		1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在70℃下加熱24 h。藉由快速層析法（SiO ₂ ，0-100% EtOAc/Cy，隨後C18，0-50% MeCN/H ₂ O）進行純化	2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（實例74）和1-溴甲基-2,2-二氟環丙烷

82		1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在70°C下加熱16 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 10%-100% EtOAc/Cy , 隨後SiO ₂ , 50%-100% EtOAc/Cy) 進行純化	2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (實例74) 和3-(溴甲基)-1,1-二氟環丁烷
83		1-(2-羥基乙基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在70°C下加熱16 h。藉由快速層析法 (C18 , 5%-80% MeCN/在H ₂ O中0.1% HCOOH , 隨後SiO ₂ , 100% EtOAc) 進行純化	2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (實例74) 和2-溴乙醇
84		1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在60°C下加熱6 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-10% MeOH/DCM , 隨後C18 , 0-20% MeCN/在H ₂ O中0.1% HCOOH) 進行純化	2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (實例73) 和2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽
85		2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(丙-2-炔-1-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在70°C下加熱24 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ , 0-100% EtOAc/Cy , 隨後C18 , 0-100% MeCN/在H ₂ O中0.1% HCOOH) 進行純化	2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (實例73) 和3-溴-1-丙炔

方法17

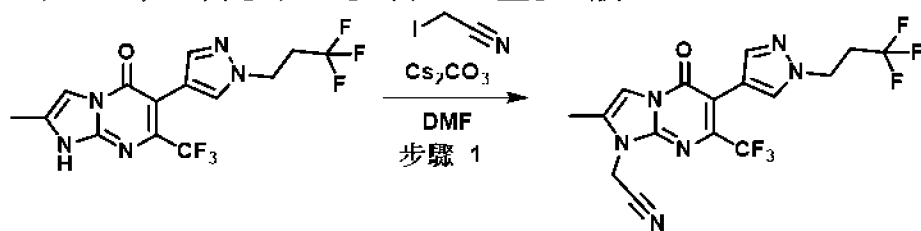
實例86：2-{2-甲基-5-側氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-1-基}乙腈



步驟1：2-[2-甲基-5-側氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-1-基]乙腈

【0325】將碘乙腈（18 μ L，0.24 mmol）添加至2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**實例73**，100 mg，0.22 mmol）和碳酸銫（144 mg，0.44 mmol）在DMF（1.85 mL）中之攪拌溶液中，冷卻至0 $^{\circ}$ C。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後用冰水稀釋，並用EtOAc（2x）萃取。將合併的有機相用水和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。將粗物質藉由快速層析法（SiO₂，0-100% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到呈白色固體的2-[2-甲基-5-側氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-1-基]乙腈（40 mg，0.09 mmol，40%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 455.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 5.25 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.67 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H)。

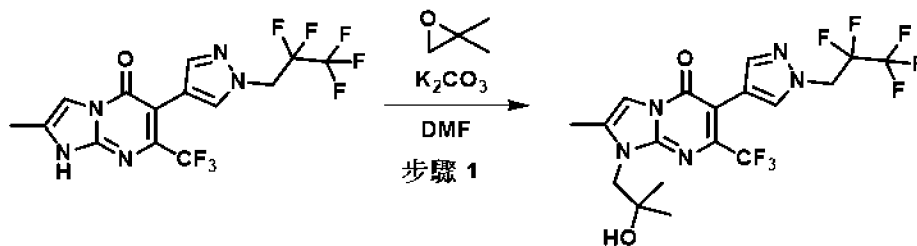
實例87：2-[2-甲基-5-側氧基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-1-基]乙腈



步驟1：2-[2-甲基-5-側氧基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-1-基]乙腈

【0326】將碘乙腈（13 μL ，0.17 mmol）添加至2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（實例74，60 mg，0.16 mmol）和碳酸鉀（103 mg，0.32 mmol）在DMF（1.2 mL）中之攪拌溶液中，冷卻至0°C。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後用0.5 M水性HCl溶液淬滅並用EtOAc（2x）萃取。將合併的有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾，在減壓下蒸發。將粗物質藉由快速層析法[SiO₂，0-5%（在MeCN中0.1%甲酸）/DCM]進行純化，以得到呈白色固體的2-[2-甲基-5-側氧基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-1-基]乙腈（40 mg，0.096 mmol，60%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 419.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.88 (qt, J = 11.2, 6.7 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.65 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H)。

實例88：1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

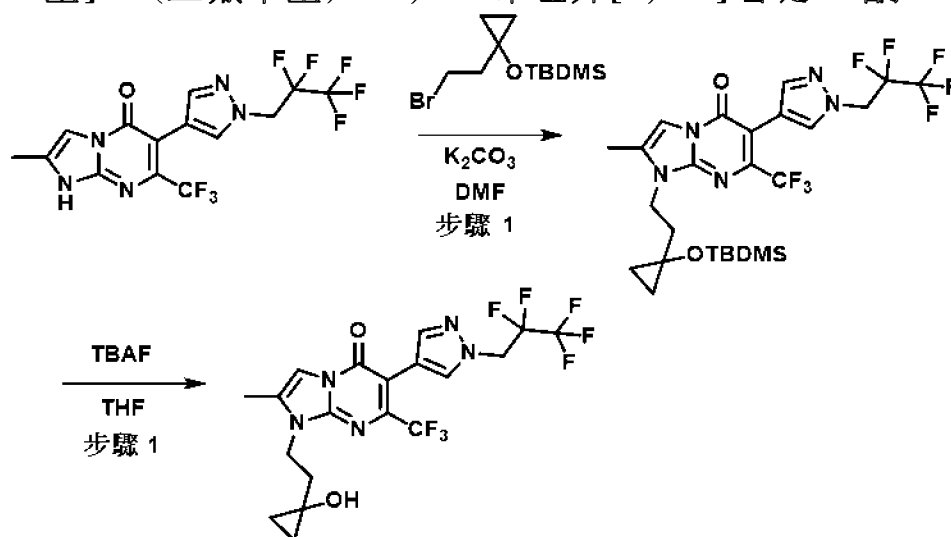


步驟1：1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0327】使用針對實例86，步驟1所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（實例73）、碳酸鉀和2,2-二甲基

環氧乙烷進行反應，並將混合物在110°C下加熱16 h。將產物藉由快速層析法（SiO₂，80%-100% EtOAc/環己烷，隨後C18，含在水中之0-100% 乙腈/0.1% 甲酸）進行純化。LC/MS (ESI⁺) m/z = 488.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (s, 6H), 2.44 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 5.23 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H)。

實例89：1-[2-(1-羥基環丙基)乙基]-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：1-[2-[1-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丙基]乙基]-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0328】 使用針對實例86，步驟1所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（實例73）、碳酸鉀和[1-(2-溴乙基)環丙基]氧基-三級丁基-二甲基矽烷（中間體34A）進行反應，並將混合物在80°C下加熱16 h。將產物藉由快速層析法（SiO₂，0-40% EtOAc/環己烷）進行純化。LC/MS (ESI⁺) m/z = 614.2 [M+H]⁺。

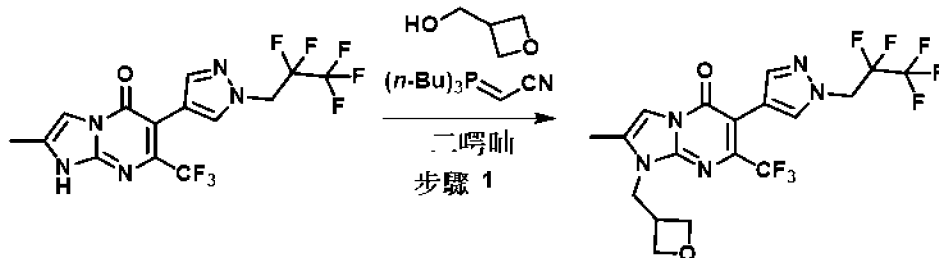
步驟2：1-[2-(1-羥基環丙基)乙基]-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-

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

【0329】 將1-[2-[1-[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基環丙基]乙基]-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (134 mg, 0.22 mmol) 和四丁基氟化銨 (在THF中1 M, 0.66 mL, 0.66 mmol) 在無水THF (5 mL) 中之混合物在室溫下攪拌30 min。添加水，並且將混合物用EtOAc萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗物質藉由快速層析法 (SiO₂, 10%-100% EtOAc/環己烷) 進行純化，以得到呈白色固體的1-[2-(1-羥基環丙基)乙基]-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (65 mg, 0.13 mmol, 60%產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 500.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.21 - 0.28 (m, 2H), 0.47 - 0.55 (m, 2H), 1.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 4.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 5.18 - 5.31 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)。

方法18

實例90：2-甲基-1-[(氧雜環丁烷-3-基)甲基]-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

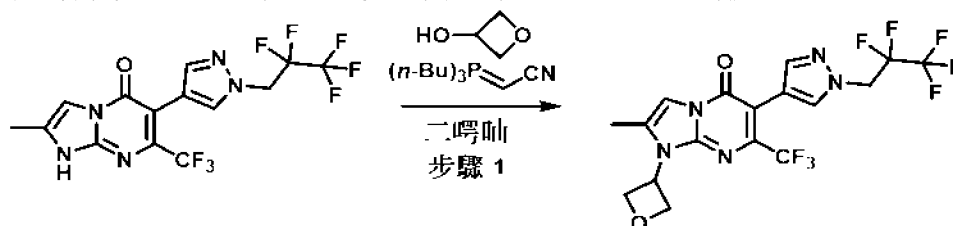


步驟1：2-甲基-1-[(氧雜環丁烷-3-基)甲基]-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0330】 向微波小瓶中裝入2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-

吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (實例73, 50 mg, 0.12 mmol)、1,4-二噁唑 (0.5 mL)、氧雜環丁烷-3-基甲醇 (13 mg, 0.14 mmol) 和2-三丁基膦烯乙腈 (58 mg, 0.24 mmol)。將溶液用氮氣吹掃5 min, 然後在150°C下進行微波輻射持續1 h。冷卻至室溫後, 將混合物用水稀釋, 並用EtOAc (2x) 萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空下濃縮。將粗物質藉由快速層析法 (SiO₂, 10%-40% EtOAc/環己烷, 隨後C18, 含在水中之20%-100% MeCN/0.1%甲酸) 進行純化, 以得到呈白色固體的2-甲基-1-[(氧雜環丁烷-3-基)甲基]-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (13 mg, 0.027 mmol, 22%產率)。LC/MS (ESI⁺) m/z = 486.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.40 - 3.54 (m, 1H), 4.44 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.63 (dd, J = 7.7, 6.3 Hz, 2H), 5.23 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (br q, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)。

實例91：2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：2-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0331】 使用針對實例90, 步驟1所述之過程, 進行以下修改來製備標題化合物：用2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三

氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**實例73**）和3-氧雜環丁烷醇進行反應。藉由快速層析法（SiO₂，80%-100% EtOAc/環己烷）進行純化。LC/MS (ESI⁺) m/z = 472.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 4.89 (dd, J = 8.1, 7.1 Hz, 2H), 5.24 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 5.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 5.68 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (br q, J = 1.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H)。

方法19

實例92：1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-硫酮



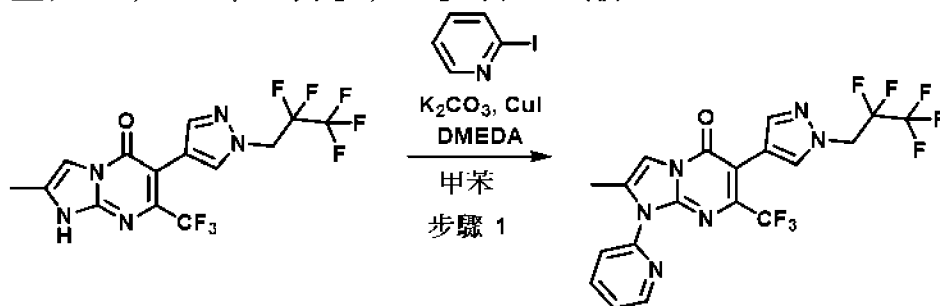
步驟1：1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-硫酮

【0332】 將1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**實例52**，70 mg，0.16 mmol）和勞森（Lawesson）試劑（2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫代二磷雜環丁烷-2,4-二硫酮，78.4 mg，0.2 mmol）在THF（0.58 mL）中之混合物加熱至回流持續16 h。冷卻至室溫後，將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（C18，含在水中之0-100% MeCN/0.1%甲酸，隨後SiO₂，0-60% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到呈黃色固體的1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-硫酮（22 mg，0.05 mmol，31%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 446.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.48 (d, J = 0.8

Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.24 (t, $J = 14.7$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 1H)。

方法20

實例93：2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1-(吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1-(吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0333】向加螺口蓋的小瓶中裝入2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（實例73，200 mg，0.47 mmol）、甲苯（2.6 mL）、碳酸鉀（161 mg，1.17 mmol）、2-碘吡啶（75 μL ，0.7 mmol）、碘化銅(I)（22.2 mg，0.12 mmol）和*N,N'*-二甲基乙烯二胺（25.14 μL ，0.23 mmol）。將混合物用氮氣流吹掃5 min，並在120°C下加熱16 h。添加更多的2-碘吡啶（50 μL ，0.47 mmol）、碘化銅(I)（18 mg，0.09 mmol）和*N,N'*-二甲基乙烯二胺（19 μL ，0.18 mmol），並繼續加熱24 h。冷卻至室溫後，將混合物用EtOAc通過矽藻土墊進行過濾。將濾液用水和鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將粗物質藉由快速層析法（ SiO_2 ，10%-50% EtOAc/環己烷，隨後C18，含在水中之10%-80% MeCN/0.1%甲酸）進行純化，以得到呈白色固體的2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1-(吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（34

第 158 頁(發明說明書)

mg，0.07 mmol，15%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 493.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.36 (s, 3H), 5.25 (t, J = 14.9 Hz, 2H), 7.59 - 7.67 (m, 2H), 7.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.18 (td, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.67 - 8.74 (m, 1H)。

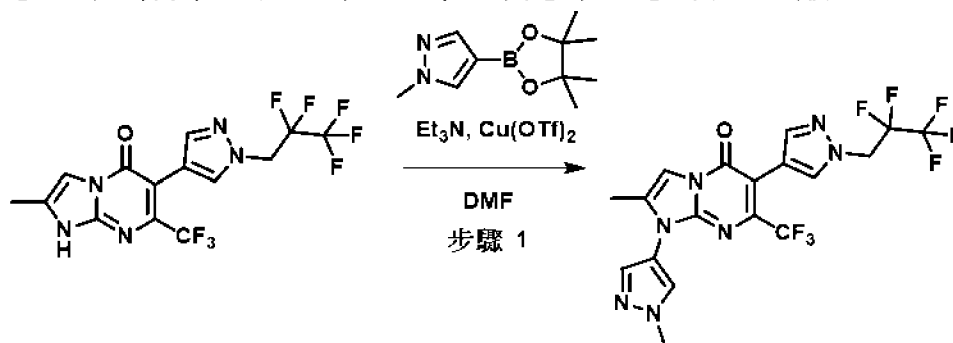
【0334】 根據上文在方法20，步驟1中所述之過程如下製備下表11中列出的實例94-96。

[表11]：

實例編號	化學結構	名稱	方法變化	試劑
94		2-甲基-1-(吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在120°C下加熱22 h。藉由快速層析法（C18，0-60% MeCN/在H ₂ O中0.1% HCOOH，隨後SiO ₂ ，0-50% EtOAc/Cy）進行純化	2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（實例74）和2-碘吡啶
95		2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在120°C下加熱16 h。藉由快速層析法（SiO ₂ ，0-20% EtOAc/Cy，隨後C18，0-60% MeCN/ H ₂ O）進行純化	2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（實例73）和2-碘吡啶
96		2-甲基-1-(6-甲基吡啶-2-基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在120°C下加熱16 h。藉由快速層析法（SiO ₂ ，40%-80% EtOAc/Cy）進行純化	2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（實例73）和2-碘-6-甲基吡啶（康比布科公司（Combiblocks Inc.））

方法21

實例97：2-甲基-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

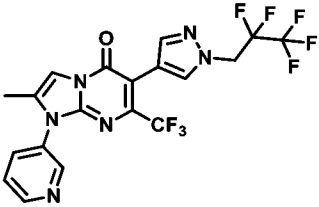
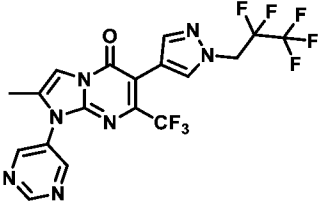
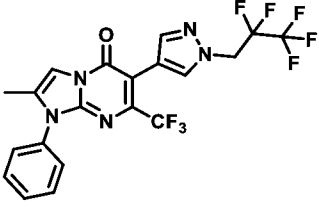
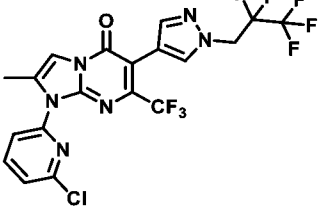


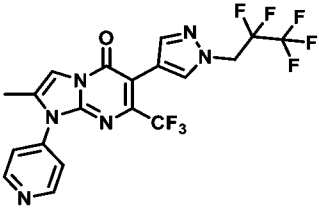
步驟1：2-甲基-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0335】 將三乙胺（48 μ L，0.34 mmol）、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶（38.7 mg，0.19 mmol）和三氟甲烷磺酸銅（56.0 mg，0.16 mmol）添加至2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（實例73，70 mg，0.16 mmol）在DMF（3.2 mL）中之溶液裡。將混合物在室溫下在空氣的存在下攪拌16 h，然後用EtOAc稀釋，並用10% NH_4OH 水溶液和鹽水洗滌。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（ SiO_2 ，30%-70% EtOAc/環己烷，隨後C18，含在水中之5%-80%乙腈/0.1%甲酸）進行純化，以得到呈白色固體的2-甲基-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（25 mg，0.05 mmol，33%產率）。LC/MS (ESI⁺) m/z = 496.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.25 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.24 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.74 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H)。

【0336】 根據上文在方法21，步驟1中所述之過程如下製備下表12中列出的實例98-102。

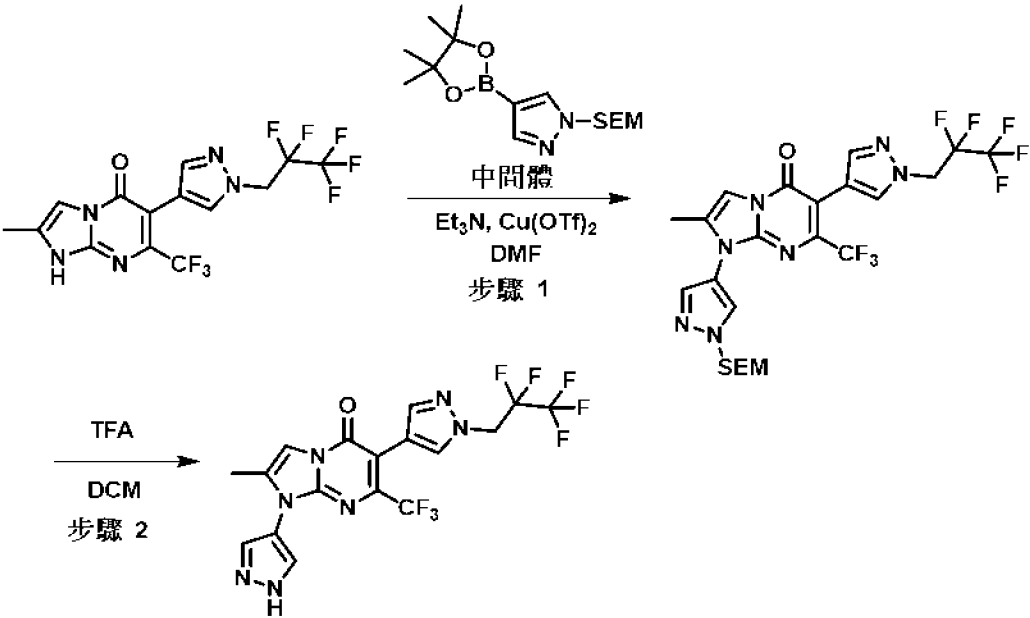
[表12]：

實例編號	化學結構	名稱	方法變化	試劑
98		2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在室溫下在空氣的存在下攪拌5 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，0-100% EtOAc/Cy，隨後 SiO ₂ ，0-50% MeCN/EtOAc) 進行純化	2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (實例 73) 和 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶
99		2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(嘧啶-5-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在室溫下在空氣的存在下攪拌16 h。藉由快速層析法 (C18，20%-100% MeCN/在 H ₂ O 中 0.1% HCOOH，隨後 SiO ₂ ，50%-90% EtOAc/Cy) 進行純化	2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (實例 73) 和 5-嘧啶硼酸
100		2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-苯基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在室溫下在空氣的存在下攪拌16 h。藉由快速層析法 (C18，0-60% MeCN/在 H ₂ O 中 0.1% HCOOH，隨後 SiO ₂ ，0-80% EtOAc/Cy) 進行純化	2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (實例 73) 和 苯基硼酸
101		1-(6-氯吡啶-2-基)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在室溫下在空氣的存在下攪拌36 h。藉由快速層析法 (SiO ₂ ，0-100% EtOAc/Cy，隨後 C18，10%-100% MeCN/在 H ₂ O 中 0.1% HCOOH) 進行純化	2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮 (實例 73) 和 6-氯吡啶-2-硼酸酐酯

102		2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(吡啶-4-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	在室溫下在空氣的存在下攪拌40 h。藉由快速層析法（SiO ₂ ，50% EtOAc/Cy）進行純化	2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（ 實例 73 ）和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶
-----	---	--	---	---

方法22

實例103： 2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(1H-吡唑-4-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1： 2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)吡唑-4-基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0337】 使用針對**實例97**，步驟1所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（**實例73**）和三甲基-[2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-1-基]甲氧基]乙基]矽烷（**中間體33A**）進行反應，並且將混合物在室溫下在空氣的存在下攪拌

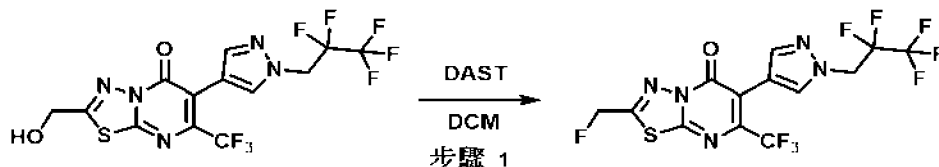
16 h。將產物藉由快速層析法（SiO₂，30%-70% EtOAc/環己烷）進行純化。LC/MS (ESI⁺) m/z = 612.4 [M+H]⁺。

步驟2：2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1-(1H-吡啶-4-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

【0338】 使用針對**實例73**，步驟2所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)吡啶-4-基]咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮進行反應，並且將混合物在室溫下攪拌24 h。將產物藉由快速層析法（C18，含在水中之5%-80%乙腈/0.1%胺）進行純化。LC/MS (ESI⁺) m/z = 482.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.26 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 5.25 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.66 - 8.50 (m, 2H), 7.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 13.40 (br s, 1H)。

方法23

實例104：2-(氟甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



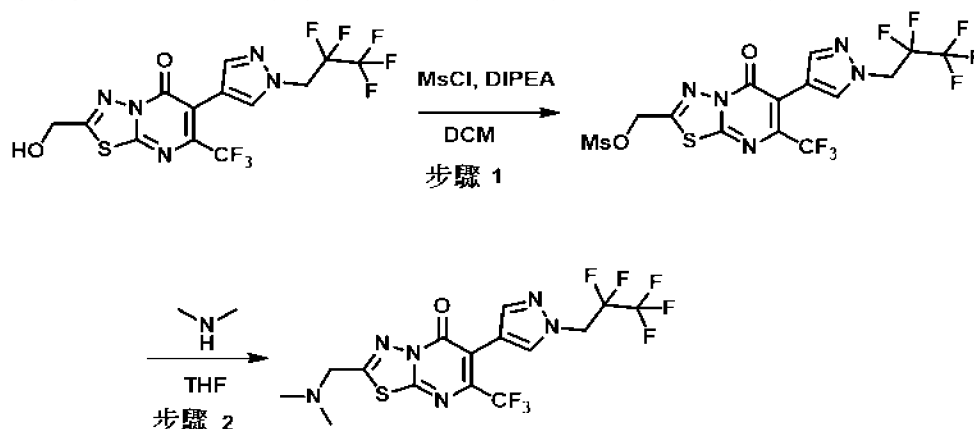
步驟1：2-(氟甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0339】 在-78℃下，將2-(羥甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（**實例45**，55.0 mg，0.12 mmol）添加至(二乙基胺基)三氟化硫（20 μL，0.16 mmol）在無水DCM（1 mL）中之攪拌溶液裡。使反應混合物在10 h內達

到室溫，然後將其在DCM和水之間分配。將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（C18，含在水中之40%-80%乙腈/0.1%甲酸）進行純化，以得到呈白色固體的2-(氟甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（15 mg，0.033 mmol，27%產率）。LC/MS (ESI+) m/z = 452.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.30 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 5.91 (d, J = 45.6 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.08 (s, 1H)。

方法24

實例105：2-[(二甲基胺基)甲基]-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：[5-側氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-2-基]甲基 甲烷磺酸酯

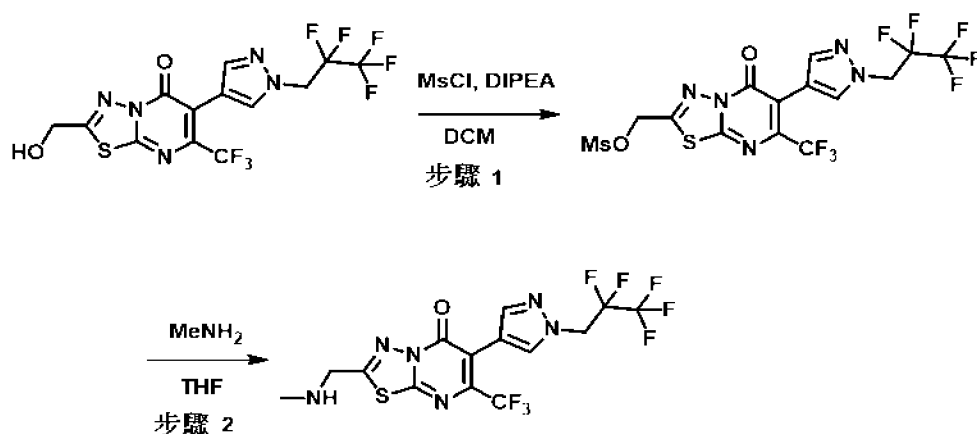
【0340】 在0℃下，將*N,N*-二異丙基乙基胺（87 μ L，0.50 mmol）和甲磺醯氯（16 μ L，0.20 mmol）依次添加至2-(羥甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（**實例45**，75.0 mg，0.17 mmol）在DCM（1.25 mL）中之溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，然後添加10% NaHCO₃水溶液。分離各相，並將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以

得到[5-側氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-2-基]甲基甲烷磺酸酯 (88 mg, 0.17 mmol, 100% 產率), 將其不經進一步純化即用於下一步驟。LC/MS (ESI+) m/z = 528.2 $[M+H]^+$ 。

步驟2：2-[(二甲基胺基)甲基]-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0341】 在室溫下，將*N*-甲基甲胺（在THF中2 M溶液，0.42 mL，0.83 mmol）添加至[5-側氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-2-基]甲基甲烷磺酸酯（88.0 mg，0.17 mmol）在無水THF（0.7 mL）中之攪拌溶液裡。將反應混合物在75°C下加熱16 h，然後冷卻至室溫，用DCM稀釋並用鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由快速層析法（SiO₂，50%-80% EtOAc/環己烷，隨後SiO₂，20%-50% EtOAc/環己烷）進行純化，以得到呈白色固體的2-[(二甲基胺基)甲基]-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮（20 mg，0.042 mmol，25%產率）。LC/MS (ESI+) m/z = 477.2 $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.35 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 5.30 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)。

實例106：2-[(甲基胺基)甲基]-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮



步驟1：[5-側氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-2-基]甲基甲烷磺酸酯

【0342】 使用針對**實例105**，步驟1所述之過程製備標題化合物。

LC/MS (ESI+) $m/z = 528.2 [M+H]^+$ 。

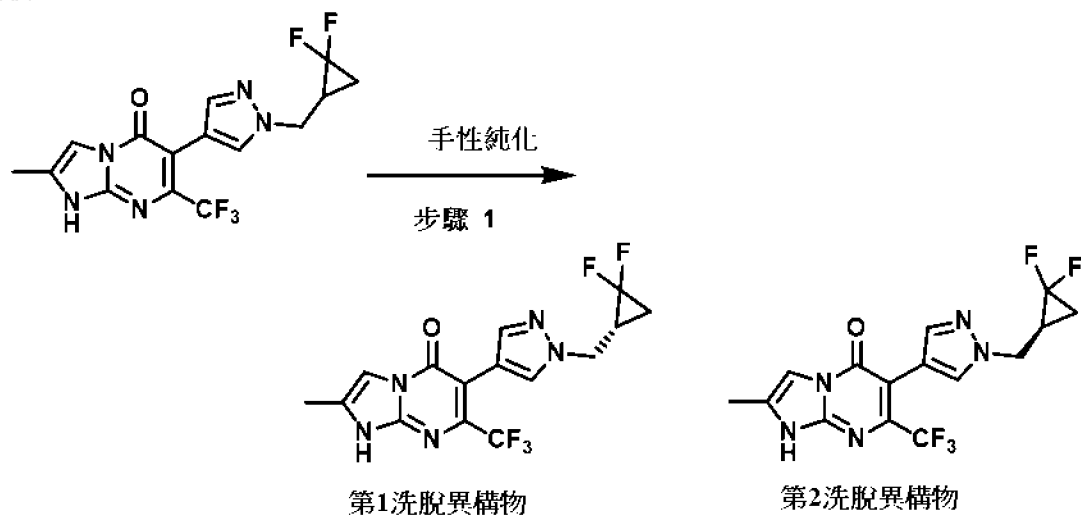
步驟2：2-[(甲基胺基)甲基]-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮

【0343】 使用針對**實例105**，步驟2所述之過程，進行以下修改來製備標題化合物：用[5-側氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-2-基]甲基 甲烷磺酸酯和甲胺（在THF中2 M溶液）進行反應，並將反應混合物在室溫下攪拌48 h。藉由快速層析法（ SiO_2 ，50%-100% EtOAc/環己烷，隨後 SiO_2 ，80%-100% EtOAc/環己烷）進行純化。LC/MS (ESI+) $m/z = 463.1 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.83 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 3.77 (s, 2H), 5.27 (t, $J = 14.9$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)。

方法25

實例107和108：6-(1-[(1R)-2,2-二氟環丙基]甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮和6-(1-[(1S)-2,2-二氟環丙基]甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧

啉-5-酮



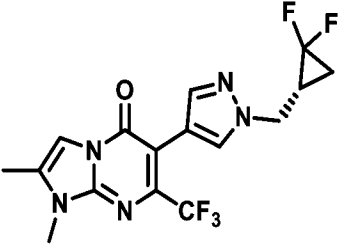
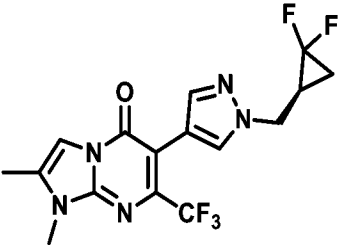
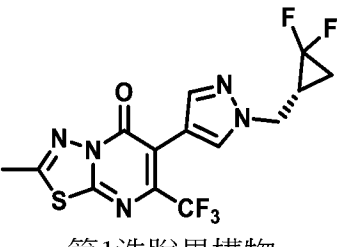
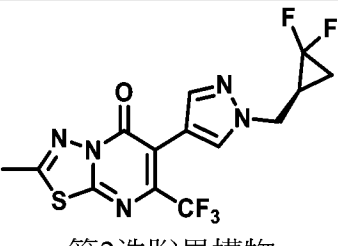
步驟1：6-(1-[(1R)-2,2-二氟環丙基]甲基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮和6-(1-[(1S)-2,2-二氟環丙基]甲基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

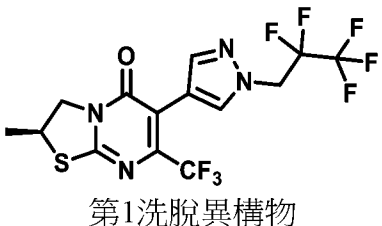
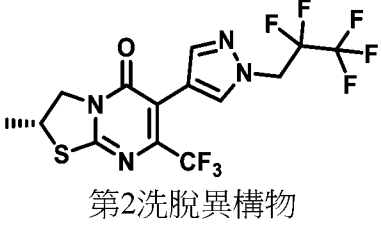
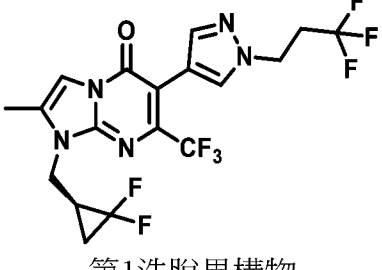
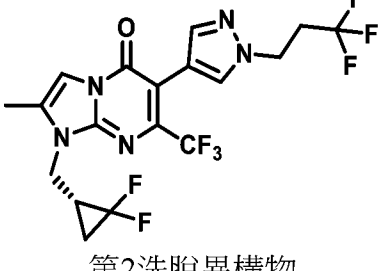
【0344】 將6-{1-[(2,2-二氟環丙基)甲基]-1H-吡啶-4-基}-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮（實例76，19 mg，0.05 mmol）的外消旋混合物藉由手性SFC（Chiralcel OD-H層析柱，25 x 0.46 cm，5 μm，10%（EtOH + 0.1%異丙基胺）/CO₂，流速2.5 ml/min，120 巴）進行純化，以獲得兩個峰：第1洗脫異構物（5.5 mg，0.015 mmol）和第2洗脫異構物（6 mg，0.016 mmol）。異構物的立體化學被任意指定為作為第1洗脫異構物的6-(1-[(1R)-2,2-二氟環丙基]甲基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮和作為第2洗脫異構物的6-(1-[(1S)-2,2-二氟環丙基]甲基)-1H-吡啶-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮。第1洗脫異構物：LC/MS (ESI⁺) m/z = 374.1 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 1.40 (dtd, J = 13.4, 7.8, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 1.55 - 1.66 (m, 1H), 2.22 (ddq, J = 13.0, 11.4, 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 4.25 - 4.41 (m, 2H), 7.39 (d, J

= 1.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (s, 1H) 。第2洗脫異構物：LC/MS (ESI+) m/z = 374.1 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 1.36 - 1.46 (m, 1H), 1.56 - 1.66 (m, 1H), 2.22 (ddq, J = 13.1, 11.5, 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 4.18 - 4.46 (m, 2H), 7.39 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (s, 1H) 。

【0345】 根據上文在方法25，步驟1中所述之過程如下獲得在下表13中列出的實例109-116。

[表13]：

實例編號	化學結構	名稱	外消旋SM/分離條件
109	 第1洗脫異構物	6-(1-{{(1R)-2,2-二氟環丙基}甲基}-1H-吡唑-4-基)-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	實例59 /手性HPLC：Chiralcel OD-H層析柱，25 x 0.46 cm，5 μm，60/40 %v/v正己烷/（EtOH + 0.1%異丙基胺），1 ml/min
110	 第2洗脫異構物	6-(1-{{(1S)-2,2-二氟環丙基}甲基}-1H-吡唑-4-基)-1,2-二甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	實例59 /手性HPLC：Chiralcel OD-H層析柱，25 x 0.46 cm，5 μm，60/40 %v/v正己烷/（EtOH + 0.1%異丙基胺），1 ml/min
111	 第1洗脫異構物	6-(1-{{(1R)-2,2-二氟環丙基}甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	實例23 /手性HPLC：Chiralpak IC層析柱，25 x 0.46 cm，5 μm，50/50 %v/v正己烷/（EtOH + 0.1%異丙基胺），1 ml/min
112	 第2洗脫異構物	6-(1-{{(1S)-2,2-二氟環丙基}甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	實例23 /手性HPLC：Chiralpak IC層析柱，25 x 0.46 cm，5 μm，50/50 %v/v正己烷/（EtOH + 0.1%異丙基胺），1 ml/min

113	 第1洗脫異構物	(2S)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-2H,3H,5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	實例24/手性SFC： Chiralcel OD-H層析柱，25 x 0.46 cm，5 μm，20% (EtOH + 0.1% 異丙基胺) /CO ₂ ，2.5 ml/min，120巴
114	 第2洗脫異構物	(2R)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-2H,3H,5H,6H,7H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮	實例24/手性SFC： Chiralcel OD-H層析柱，25 x 0.46 cm，5 μm，20% (EtOH + 0.1% 異丙基胺) /CO ₂ ，2.5 ml/min，120巴
115	 第1洗脫異構物	1-{[(1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	實例81/手性HPLC： Chiralpak AS-H層析柱，25 x 0.46 cm，5 μm，65/35 %v/v正己烷/(2-丙醇 + 0.1% 異丙基胺)，1 ml/min
116	 第2洗脫異構物	1-{[(1R)-2,2-二氟環丙基]甲基}-2-甲基-7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮	實例81/手性HPLC： Chiralpak AS-H層析柱，25 x 0.46 cm，5 μm，65/35 %v/v正己烷/(2-丙醇 + 0.1% 異丙基胺)，1 ml/min

[表14]：分析數據

實例編號	LRMS: m/z (ESI, +ve離子): (M+H) ⁺	NMR
4	433.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.49 (br. s., 3H), 5.28 (t, J = 14.96 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.99 (q, J = 1.40 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H)
5	433.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.70 (s, 3H), 5.27 (t, J = 14.96 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)
6	487.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 5.29 (t, J = 14.96 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)
7	437.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 4.82 (t, J = 13.72 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
8	383.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.81 - 2.97 (m, 2H), 4.46 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.72 (d, J = 4.70 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.70 Hz, 1H)。
9	453.3/455.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 5.27 (t, J = 14.92 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H)

10	428.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.90 (qt, J = 11.21, 6.79 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 4.48 (t, J = 6.72 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)
11	460.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.13 - 1.19 (m, 2H), 1.30 - 1.39 (m, 2H), 2.61 (tt, J = 8.24, 4.77 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 14.87 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)
12	424.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.13 - 1.18 (m, 2H), 1.30 - 1.36 (m, 2H), 2.60 (tt, J = 8.23, 4.80 Hz, 1H), 2.82 - 2.99 (m, 2H), 4.47 (t, J = 6.72 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)
13	431.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.56 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 5.26 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)
14	395.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.55 (s, 3H), 2.89 (qt, J = 11.2, 6.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)
15	394.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 5.26 (t, J = 15.2 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)
16	430.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.46 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 5.23 (t, J = 14.9 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)
17	416.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.42 (s, 3H), 4.80 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
18	430.3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.29 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 4.30 (s, 3H), 4.80 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.45 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
19	403.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.19 (quin, J = 7.7 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.99 - 4.15 (m, 2H), 5.27 (t, J = 15.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)
20	398.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.76 (s, 3H), 2.90 (qt, J = 11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)
21	367.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.15 - 2.22 (m, 2H), 2.88 (br d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.02 - 4.07 (m, 2H), 4.45 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)
22	421.0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 3.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.79 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
23	392.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 2.20 (tq, J = 12.1, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 4.25 - 4.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
24	435.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 12.9, 7.4 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
25	415.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.88 - 0.97 (m, 1H), 1.37 (td, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 2.27 - 2.34 (m, 1H), 2.66 - 2.74 (m, 1H), 4.01 - 4.18 (m, 2H), 5.26 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)
26	406.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.38 - 2.48 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 4.32 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)

27	417.0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 4.04 (s, 3H), 4.81 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 8.66 (s, 1H)
28	418.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.11 (s, 3H), 5.29 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)
29	372.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.76 (s, 3H), 3.38 - 3.49 (m, 1H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.64 (dd, J = 7.8, 6.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)
30	434.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.77 (s, 3H), 5.24 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
31	395.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.82 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H)
32	449.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.39 (br s, 1H), 4.81 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 4.90 (br s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.96 (t, J = 1.1 Hz, 1H)
33	425.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.34 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.40 (m, 1H), 4.40 - 4.45 (m, 1H), 4.89 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.95 (s, 1H)
34	429.0/431.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.82 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 2H), 8.45 (s, 1H)
35	460.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.44 (d, J = 7.02 Hz, 6H), 4.32 - 4.60 (m, 3H), 5.27 (t, J = 14.91 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)
36	460.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.81 (s, 6H), 3.32 (s, 3H), 4.79 (t, J = 13.81 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H)
38	417.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.71 (s, 3H), 5.26 (t, J = 14.96 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.02 (s, 1H)
39	417.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.41 (d, J = 1.37 Hz, 3H), 5.27 (t, J = 14.96 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.37 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H)
55	460.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.80 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (s, 2H)
56	444.5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.33 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.41 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 5.24 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)
57	474.0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.43 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.72 - 3.81 (m, 2H), 4.31 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.79 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.73 (s, 2H)
58	458.5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.42 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 4.74 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 1H)
59	388.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.55 - 1.66 (m, 1H), 2.12 - 2.27 (m, 1H), 2.41 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.20 - 4.29 (m, 1H), 4.29 - 4.38 (m, 1H), 7.42 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (s, 1H)

60	402.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 0.37 - 0.44 (m, 2H), 0.64 - 0.71 (m, 2H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 2.41 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.42 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
61	352.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 0.37 - 0.44 (m, 2H), 0.64 - 0.71 (m, 2H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 2.41 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.42 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)
62	470.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.45 - 0.58 (m, 4H), 1.24 - 1.34 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 4.02 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.24 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)
63	424.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 2.81 (qt, J = 10.4, 7.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.38 - 4.45 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.67 (s, 1H)
64	474.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.40 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.88 - 3.97 (m, 1H), 4.03 - 4.16 (m, 2H), 5.00 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)
65	368.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.37 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.37 - 3.47 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.40 - 4.47 (m, 4H), 4.64 (dd, J = 7.7, 6.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H)
66	434.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.45 - 0.56 (m, 4H), 1.21 - 1.32 (m, 1H), 2.44 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.88 (qt, J = 11.2, 6.9 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.59 - 7.62 (m, 1H), 7.84 (s, 1H)
67	451.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.20 (s, 6H), 2.41 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.61 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.98 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H)
68	446.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.43 - 0.60 (m, 4H), 1.19 - 1.37 (m, 1H), 2.44 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 4.03 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.80 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H)
69	463.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.21 (s, 6H), 2.42 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.62 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.80 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.1 Hz, 1H)
70	430.2	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.38 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.19 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
80	474.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.48 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.26 (t, J = 14.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.70 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H)
81	470.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52 - 1.79 (m, 2H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 2.42 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.88 (qt, J = 11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.37 (m, 2H), 4.43 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)

82	484.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.42 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.46 - 2.64 (m, 2H), 2.67 - 2.87 (m, 5H), 4.26 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.37 - 4.45 (m, 2H), 7.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)
83	424.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.40 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.76 - 3.00 (m, 2H), 3.75 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51 - 7.66 (m, 1H), 7.84 (s, 1H)
84	487.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.21 (br s, 6H), 2.42 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.63 (br dd, J = 3.6, 1.9 Hz, 2H), 4.12 - 4.31 (m, 2H), 5.24 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H)
85	454.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.46 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.54 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 5.24 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H)
94	457.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.36 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.79 - 3.00 (m, 2H), 4.44 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 1H), 7.84 - 7.94 (m, 2H), 8.18 (td, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H)
95	494.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.41 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 5.26 (t, J = 14.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.82 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H)
96	507.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.35 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 5.25 (br t, J = 14.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H)
98	493.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.24 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 5.25 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.07 - 8.16 (m, 1H), 8.79 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H)
99	494.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.31 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 5.26 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.86 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)
100	492.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.19 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 5.25 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.69 (m, 6H), 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.92 (m, 1H)
101	527.1/529.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.40 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 5.26 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H)
102	493.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.29 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 5.25 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 2H), 7.81 - 7.86 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.82 - 8.92 (m, 2H)
109	388.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.30 (dtd, J = 13.1, 7.8, 7.8, 3.7 Hz, 1H), 1.53 - 1.67 (m, 1H), 2.19 (ddq, J = 12.9, 11.4, 7.4, 7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.17 - 4.40 (m, 2H), 7.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 2H)

110	388.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.24 - 1.38 (m, 1H), 1.49 - 1.74 (m, 1H), 2.10 - 2.29 (m, 1H), 2.41 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.17 - 4.43 (m, 2H), 7.42 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.75 (m, 2H)
111	392.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 2.20 (tq, J = 12.1, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 4.25 - 4.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
112	392.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 2.20 (tq, J = 12.1, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 4.25 - 4.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
113	435.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 4.11 (sxt, J = 6.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.25 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 12.9, 7.2 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
114	435.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.06 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 12.8, 7.3 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)
115	470.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52 - 1.79 (m, 2H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 2.42 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.88 (qt, J = 11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.37 (m, 2H), 4.43 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)
116	470.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52 - 1.79 (m, 2H), 2.27 - 2.40 (m, 1H), 2.42 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.88 (qt, J = 11.2, 6.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.37 (m, 2H), 4.43 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)

生物學評估

【0346】 在本節中提供的是本文提供的具體實例的生物學評估。參見表15-18.

使用DGLA-CoA和花生四烯酸-CoA質譜測定對δ-5-去飽和酶抑制活性進行體外測量

【0347】 製備過表現D5D的HEK293 6E細胞的膜製劑，其中總蛋白濃度為5.6 mg/mL。在含有連續稀釋的測試化合物的測定平板中，將儲備D5D膜製劑稀釋於D5D測定緩衝液（25 mM 2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙烷二醇，pH 7.5，含有10 mM MgCl₂、1 mM辛基葡萄糖苷（西格瑪奧德里奇公司（SigmaAldrich）O-8001）、1 mM三(2-羧乙基)膦鹽酸鹽（西格瑪奧德里奇公司646547））至最終D5D膜濃度為10 μg/mL。向15 μL的此D5D製劑中添加在相同D5D測定緩衝液中的15 μL底物溶液（0.25 mM

NADH（菸鹼胺腺嘌呤二核苷酸，羅氏診斷公司（Roche Diag.）10107735001）、0.25 mM三磷酸腺苷（西格瑪奧德里奇公司A-3377）、0.05 mM輔酶A水合物（西格瑪奧德里奇公司C-4282）和0.01 mM DGLA（二高-g-亞麻酸，西格瑪公司E-4504）。在環境溫度下孵育一小時後，添加乙腈（30 µL）以淬滅反應，並且將板在3,000 rpm下離心10 min。質譜分析關於與ABSciex API4000三重四級杆質譜儀耦合的Rapidfire 360 SPE系統，使用C18 SPE柱（G9203-80105），其中以負離子模式電離（溶劑A = 100%水；溶劑B = 100%乙腈，每種溶劑含有5 mM乙酸銨）。DGLA-CoA和花生四烯酸-CoA分別藉由在m/z 526.6和525.6下的雙電荷母離子的多反應監測（MRM）進行檢測。

【0348】 抑制%被表示為在不存在酶的情況下，獲得的最大抑制值的百分比，根據以下公式： $\%抑制 = 100 - (100 * (S_x - S_c)/(S_o - S_c))$ 。S_x係來自未知樣本的值，S_o係來自單獨的DMSO的值，並且S_c係來自無酶的孔的值。對於CRC分析，使用XLfit（IDBS，吉爾福德，英國），用4參數邏輯斯諦（Logistic）模型或S型劑量回應模型分析抑制%。測試項目的效能被表示為IC₅₀ nM，對應於能夠抑制50%的酶最大響應的測試項目濃度。IC₅₀值係藉由至少兩個獨立運行確定的平均值。

【0349】 已經用以上所述之體外測定產生了**表15**中呈現的結果。該測定可以用於測試本文所述之任何化合物，從而對化合物抑制D5D的能力進行評估和表徵。

[表15]

實例編號	D5D IC ₅₀ (uM)
1	0.0038
2	0.0196
3	0.0257
4	0.0178

5	0.482
6	0.271
7	0.0013
8	0.0046
9	0.0064
10	0.0274
11	0.133
12	0.248
13	0.249
14	1.43
15	1.51
16	9.41
17	0.363
18	3.63
19	0.0463
20	0.0329
21	0.235
22	0.0143
23	0.158
24	0.168
25	0.354
26	0.104
27	0.0026
28	0.0060
29	1.58
30	17.9
31	0.0023
32	0.0456
33	0.0009
34	0.0048
35	0.118
36	> 67
37	0.0115
38	0.0673
39	0.0188
40	0.224
41	0.877
42	0.0274
43	0.0340
44	3.21
45	0.0211
46	0.0361
47	4.95
48	0.0068
49	0.331
50	0.120
51	0.0368
52	0.0475
53	0.0064
54	0.0171

55	0.210
56	0.0343
57	0.146
58	0.0315
59	0.011
60	0.0578
61	0.0737
62	0.0029
63	0.160
64	0.239
65	0.815
66	0.0066
67	1.48
68	0.356
69	13.5
70	5.15
71	0.0328
72	0.135
73	0.0357
74	0.0047
75	0.0063
76	0.026
77	0.024
78	0.028
79	0.0117
80	0.0547
81	0.105
82	2.03
83	0.0115
84	0.193
85	0.0071
86	0.0109
87	0.0037
88	0.631
89	0.0533
90	0.105
91	0.0101
92	0.132
93	0.678
94	0.777
95	0.247
96	0.0194
97	0.0293
98	2.40
99	36.1
100	4.12
101	0.397
102	8.40
103	0.301
104	0.100

105	10.5
106	61.5
107	0.0125
108	0.0120
109	0.0286
110	0.0241
111	0.452
112	0.861
113	0.0118
114	0.0494
115	0.039
116	1.17

δ-5-去飽和酶抑制活性的體內測量

【0350】 使用飲食誘導的肥胖（DIO；傑克遜實驗室（Jackson Laboratories），品系編號3800050）小鼠來篩選測試化合物之藥效學（PD）活性。通常，向14至24週齡DIO小鼠投與測試化合物，該測試化合物配製在具有2%羥丙基甲基纖維素（HPMC）和1% Tween80的媒介物中。藉由口服強飼，以單劑量（30 mg/kg）根據體重對動物給藥，用於進行PD研究。屍檢包括用於PUFA分析的血漿收集。在96孔板中，將稀釋於替代基質（在杜爾貝科（Dulbecco）磷酸鹽緩衝鹽水中的65 g/l牛血清白蛋白）中的10 µl血漿或標準品與10 µl內標物（100 µM α-亞麻酸-d₁₄（ALA-d₁₄，卡曼化學公司（Cayman Chemical）））混合。將100 µl的2N NaOH添加至混合物，用於隨後在65°C下皂化1小時。然後將混合物用50 µl甲酸酸化，隨後連續兩次進行己烷萃取。添加己烷（500 µl），並且藉由渦旋將混合物充分混合，隨後以4,000 rpm離心15 min。將己烷相轉移至新的1 ml 96孔板，並且將剩餘的水層用己烷萃取。將有機萃取物合併，並藉由將板放置在55°C下、於氮氣下將溶劑去除。將250 µl的90%甲醇添加至板中，隨後渦旋2分鐘。將200 µl的樣本轉移至新的96孔聚丙烯板中。將樣本在LC-MS/MS上分析以下PUFA：花生四烯酸（AA），二高-γ-亞麻酸（DGLA），使用ALA-d₁₄作為內標物。對LC-MS/MS方法的

描述：將5 µl的樣本注入到Poroshell 120 EC-C18（3.0 x 50 mm，1.9 µm）id層析柱上。流動相係對於流動相A為含有5 mM乙酸銨的20%乙腈，對於流動相B為含有2 mM乙酸銨的99.8%乙腈。LC梯度為按0.5 mL/分鐘的流速，11.30 min時長的方法，由以下組成：0% B至45% B，從0至2.25 min，隨後45% B至71% B，從6.0至9.5 min，隨後71%B至95% B，從9.5至9.6 min；然後，系統從9.6 min至10.10 min保持在95% B，並且從10.20 min至11.30 min在該方法結束時恢復到0% B。藉由使用SCIEX Analyst軟體對PUFA峰面積進行定量。為確定D5D抑制的程度，藉由將AA含量（滯留時間8.25 min）除以DGLA含量（滯留時間9.31 min）來計算產物/底物比率AA/DGLA比率。計算測試化合物投與組的AA/DGLA比率相對於媒介物投與組的相對降低，並用作D5D抑制程度的指標。

【0351】 該過程用於使用多不飽和脂肪酸（PUFA）的變化來顯示本文提供的化合物抑制體內D5D酶活性。

【0352】 在以上所述之體內方案中使用本文所述之某些化合物獲得表16中呈現的結果。

[表16]

實例編號	平均% D5D抑制，表示為血漿內源性AA/DGLA比率
2	66
48	68
52	74

在飲食誘導的肥胖（DIO）小鼠中對D5D抑制劑的評估

【0353】 雄性C57BL/6J DIO小鼠（傑克遜實驗室，庫存編號：380050）被飼餵高脂肪飲食（研究飲食公司（Research Diets, Inc.），D12492）持續12週。所有動物自由獲得水和食物。在實驗開始之前的三天使動物適應口服給藥。根據體重、脂肪量、瘦體重和血糖濃度將動物隨

機分組（8至10隻動物/組）。每天兩次向動物口服以下任一項：媒介物（含在水中之2%羥丙基甲基纖維素和1% tween 80）、按10 mg/kg或30 mg/kg的**實例2**（配製含在水中的2%羥丙基甲基纖維素和1% tween 80），或按3 mg/kg或10 mg/kg的**實例45**（配製含在水中的2%羥丙基甲基纖維素和1% tween 80）。如**表17**和**表18**所示，在指定時間測量三天平均（**實例2**）或每天平均（**實例45**）的食物消耗量。在第78天（**實例2**）和第22天（**實例45**）確定身體成分（EchoMRI）。對於**實例2**，在第81天進行非禁食採血；立即測量血糖，並從剩餘血液中產生血漿樣本並用於測量DGLA和AA濃度。在第84天，進行4小時的禁食採血，並從血液中產生血漿樣本並用於測量膽固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白（LDL）膽固醇、胰島素和脂肪因子（脂聯素、瘦素和抵抗素）水平。對於**實例45**，在第25天採集4小時禁食的血液樣本，並立即測量血糖並將由剩餘血液產生的血漿樣本用於測量膽固醇、甘油三酯、LDL膽固醇、胰島素、DGLA和AA濃度。在研究結束時，記錄肝、附睪的白色脂肪組織、腹股溝的白色脂肪組織、腸系膜（僅**實例2**）白色脂肪組織的重量。使用GraphPad Prism v 7.04對數據進行分析。所有數據呈現在**表17**和**表18**中。

【0354】與媒介物對照相比，D5D抑制劑在實驗過程中劑量依賴性地導致體重減輕（**表17**和**表18**）。屍檢時，脂肪量減少，連同腹股溝、附睪和腸系膜白色脂肪組織（WAT）重量持續。D5D抑制劑可降低血糖和血漿胰島素水平，以及降低血漿膽固醇和甘油三酯。藉由觀察血漿DGLA的增加和血漿AA的減少來建立靶標參與的證據。

[表17]

	測量日	媒介物	實例2	實例2
劑量 (mg/kg)			10	30
體重 (g)	84	53.1 ± 1.1	38.1 ± 1.0*	32.3 ± 0.9*
血糖 (mg/dL)	81	201.6 ± 10.2	165.3 ± 4.6*	152.1 ± 6.1*
胰島素 (ng/mL)	84	15.8 ± 2.3	1.8 ± 0.3*	1.4 ± 0.2*
膽固醇 (mg/dL)	84	341.3 ± 17.2	224.5 ± 7.3*	207.5 ± 4.8*
LDL膽固醇 (mg/dL)	84	110.2 ± 9.5	85.9 ± 3.8*	80.6 ± 3.9*
甘油三酯 (mg/dL)	84	29.9 ± 3.6	14.3 ± 1.2*	12.8 ± 1.0*
脂肪量 (g)	78	22.9 ± 0.6	11.4 ± 0.6*	5.7 ± 0.6*
瘦體重 (g)	78	29.5 ± 0.7	26.4 ± 0.6*	26.1 ± 0.4*
食物消耗量 (g/天)	0-2	2.7 ± 0.1	2.5 ± 0.2	2.5 ± 0.2
食物消耗量 (g/天)	70-72	2.8 ± 0.1	2.5 ± 0.1*	2.7 ± 0.1
肝臟重量 (g)	84	2.7 ± 0.2	3.0 ± 0.2	3.2 ± 0.1
腹股溝的WAT (g)	84	2.7 ± 0.1	1.2 ± 0.1*	0.5 ± 0.1*
附睪的WAT (g)	84	1.5 ± 0.2	1.2 ± 0.1	0.75 ± 0.1*
腸系膜WAT (g)	84	1.1 ± 0.1	0.4 ± 0.0*	0.2 ± 0.0*
DGLA (μg/mL)	81	80.0 ± 4.4	167.8 ± 11.1*	137.7 ± 6.5 *
AA (μg/mL)	81	175.2 ± 7.7	14.5 ± 0.9*	10.7 ± 0.6*
脂聯素 (ng/mL)	84	42.0 ± 23.0	48.3 ± 17.7	51.0 ± 24.4
瘦素 (ng/mL)	84	21.9 ± 6.2	10.7 ± 3.6	3.2 ± 1.6
抵抗素 (ng/mL)	84	1.7 ± 0.4	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.2

*P < 0.05，相對於媒介物，用鄧尼特事後檢驗（Dunnett's posthoc test）單因素方差分析

[表18]

	測量日	媒介物	實例45	實例45
劑量 (mg/kg)			3	10
體重 (g)	27	49.8 ± 2.7	47.8 ± 2.8	43.8 ± 3.1*
血糖 (mg/dL)	25	203.9 ± 21.1	176.1 ± 9.4	156.1 ± 19.8*
胰島素 (ng/mL)	25	11.1 ± 2.2	7.2 ± 1.8	5.2 ± 0.7*
膽固醇 (mg/dL)	25	218.0 ± 29.3	160.4 ± 43.7*	162.8 ± 10.0*
LDL膽固醇 (mg/dL)	25	146.5 ± 22.4	130.6 ± 25.1	129.0 ± 15.7
甘油三酯 (mg/dL)	25	43.3 ± 6.6	32.6 ± 5.2*	26.3 ± 5.5*
脂肪量 (g)	22	21.4 ± 1.6	19.7 ± 2.2	16.9 ± 2.3*
瘦體重 (g)	22	27.1 ± 1.4	27.4 ± 1.5	26.7 ± 1.1
食物消耗量 (g/天)	0	2.6 ± 0.2	2.5 ± 0.3	2.6 ± 0.3
食物消耗量 (g/天)	7	2.8 ± 0.3	3.0 ± 0.3	2.6 ± 0.3
食物消耗量 (g/天)	14	3.0 ± 0.2	2.7 ± 0.3	2.4 ± 0.2*
食物消耗量 (g/天)	21	2.9 ± 0.2	2.7 ± 0.2	2.5 ± 0.2*
食物消耗量 (g/天)	27	2.8 ± 0.3	2.5 ± 0.2	2.4 ± 0.2

肝臟重量 (g)	27	2.0 ± 0.5	2.6 ± 0.4*	2.6 ± 0.5*
腹股溝的WAT (g)	27	2.7 ± 0.3	2.2 ± 0.5*	1.9 ± 0.2*
附睪的WAT (g)	27	1.9 ± 0.3	1.8 ± 0.3	1.7 ± 0.3
DGLA (μg/mL)	25	61.3 ± 22.4	286.9 ± 47.7*	212.6 ± 23.7*
AA (μg/mL)	25	791.6 ± 175.5	88.6 ± 18.9*	38.2 ± 3.6*

*P < 0.05，相對於媒介物，用鄧尼特事後檢驗（Dunnett's posthoc test）單因素方差分析

參考文獻

Baugh SD *et al.*, Design, synthesis, and in vivo activity of novel inhibitors of delta-5 desaturase for the treatment of metabolic syndrome, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25 (18): 3836-3839 (2015).

Chopra M *et al.*, A global response to a global problem: the epidemic of overnutrition, *Bull. World Health Organ.* 80: 952-958 (2002).

Di Marzo V and Matias I, Endocannabinoid control of food intake and energy balance, *Nat. Neurosci.* 8 (5): 585-589 (2005).

Dupuis J, New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk, *Nat. Genet.* 42 (2): 105-116 (2010).

Fumagalli M *et al.*, Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation, *Science* 349 (6254): 1343-1347 (2015).

Haidar YM and Cosman BC, Obesity epidemiology, *Clin. Colon Rectal Surg.* 24: 205-210 (2011).

Harizi H *et al.*, Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology, *Trends Mol. Med.* 14 (10): 461-469 (2008).

Kroeger J and Schulze MB, Recent insights into the relation of delta5 desaturase and delta6 desaturase activity to the development of type 2 diabetes, *Curr. Opin. Lipidol.* 23 (1): 4-10 (2012).

Mendis S *et al.*, World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries, *J. Hypertens.* 25: 1578-1582 (2007).

Merino DM *et al.*, Genetic variation in lipid desaturases and its impact on the development of human disease, *Lipids Health Dis.* 9: 63 (2010).

Merino DM *et al.*, Polymorphisms in FADS1 and FADS2 alter desaturase activity in young Caucasian and Asian adults, *Mol. Genet. Metab.* 103 (2): 171-178 (2011).

Miyahisa I *et al.*, T-3364366 Targets the Desaturase Domain of Delta-5 Desaturase with Nanomolar Potency and a Multihour Residence Time, *ACS Med. Chem. Lett.* 7 (9): 868-872 (2016).

Monteiro CA *et al.*, Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull. World Health Organ.* 82: 940-946 (2004).

Obukowicz MG *et al.*, Novel, selective delta6 or delta5 fatty acid desaturase inhibitors as antiinflammatory agents in mice, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 287 (1): 157-166 (1998).

Powell DR *et al.*, Fatty acid desaturase 1 knockout mice are lean with improved glycemic control and decreased development of atheromatous plaque, *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 9: 185-199 (2016).

Tosi F *et al.*, Delta-5 and delta-6 desaturases: crucial enzymes in polyunsaturated fatty acid-related pathways with pleiotropic influences in health and disease, *Adv. Exp. Med. Biol.* 824: 61-81 (2014).

Willer CJ *et al.*, Discovery and refinement of loci associated with lipid levels, *Nat. Genet.* 45 (11): 1274-1283 (2013).

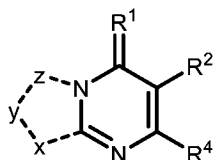
Yashiro H *et al.*, A Novel Selective Inhibitor of Delta-5 Desaturase Lowers Insulin Resistance and Reduces Body Weight in Diet-Induced Obese C57BL/6J Mice, *PLoS One* 11 (11): e0166198 (2016).

【0355】 本文引用的所有參考文獻（例如科學出版物或專利申請出版物）均藉由引用以其全文併入本文，並且就所有目的而言達到的程度就像每個參考文獻均被明確地且單獨地指示為所有目的藉由引用以其全文併入。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有式I之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，



I

其中  基團與其所附接的N原子和C原子一起形成5員環，其中該環係芳香族、不飽和、部分飽和或飽和；

x、y和z獨立地選自CR、CRR'、N、NR''、O、S(O)_n、C=O、C=S和C=NH；

每個R和R'獨立地選自H、鹵素、-OH、-CN、-CO(C₁₋₄烷基)、-S(O)_n(C₁₋₄烷基)、-COOH、-COO(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CO(二C₁₋₄烷基胺基)、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基、-NH(COC₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)C(=O)F、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)、C₁₋₄氘烷基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₄雜環烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄氘烷氧基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基；

其中該C₁₋₄烷基基團視需要被1至4個F取代或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；

其中該C₁₋₄烷氧基基團視需要被1至4個獨立選擇的鹵素取代，或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；

其中該-CH₂(C₃₋₅環烷基)、C₃₋₄雜環烷基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基基團視需要被1至4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；並且

其中第一CR或CRR'基團的R以及第二CR或CRR'基團的R，如果存在，與其等所附接的原子一起形成C₃₋₅碳環；

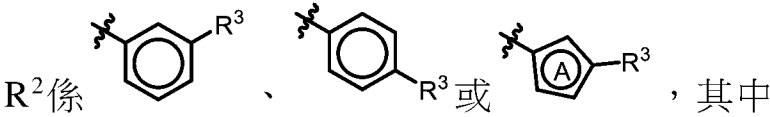
其中若y為CRR'，則R及R'獨立地選自H及C₁₋₄烷基；

每個R''獨立地選自H、-OH、-CO(C₁₋₄烷基)、-S(O)_n(C₁₋₄烷基)、-COO(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CO(二C₁₋₄烷基胺基)、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)、C₁₋₄氘烷基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₄雜環烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基；

其中該C₁₋₄烷基基團視需要被1至4個F取代或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；並且

其中該-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、C₃₋₄雜環烷基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基基團視需要被1至4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、-NH₂、C₁₋₄烷基胺基、二C₁₋₄烷基胺基和-S(O)_n(C₁₋₄烷基)；

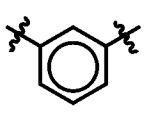
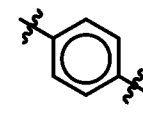
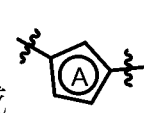
R¹係O、S或NH；



環A係5員雜芳基，其包含一個選自N、S和O的雜原子以及視需要一個或兩個另外的N原子，其中該5員雜芳基的剩餘環原子係碳，其

中

- i) 環A經由C原子與二環核心附接，並且R³經由N原子附接；或
- ii) 環A經由N原子與二環核心附接，並且R³經由C原子附接；或
- iii)環A經由C原子與二環核心附接，並且R³經由C原子附接；

並且其中R²的 、或 部分進一步視需要被

一個或兩個獨立選擇的取代基R^{3'}取代；

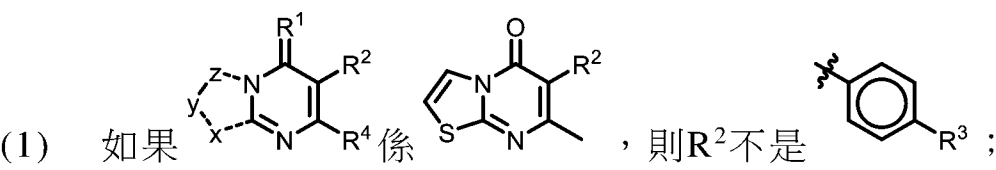
R³係C₁₋₆烷基、C₃₋₅環烷基、C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二C₁₋₆烷基胺基、-S(O)_n(C₁₋₆烷基)、-CH₂(C₃₋₅環烷基)、-OCH₂(C₃₋₅環烷基)、-NHCH₂(C₃₋₅環烷基)、-S(O)_nCH₂(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)或苯基；其中該C₁₋₆烷基、C₃₋₅環烷基、C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二C₁₋₆烷基胺基、-S(O)_n(C₁₋₆烷基)、-CH₂(C₃₋₅環烷基)、-OCH₂(C₃₋₅環烷基)、-NHCH₂(C₃₋₅環烷基)和-S(O)_nCH₂(C₃₋₅環烷基)基團視需要被1-9個鹵素原子取代，並且視需要被-CN取代，並且其中該苯基視需要被1-3個取代基取代，該取代基選自鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基和C₁₋₄鹵代烷氧基；

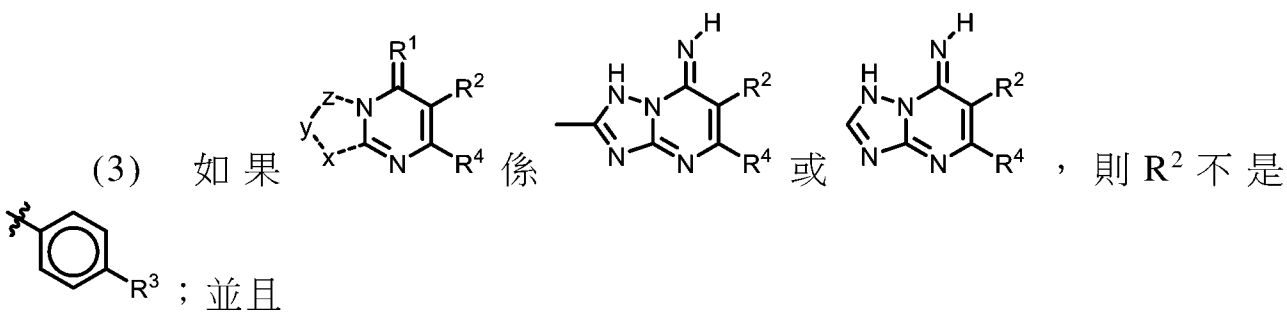
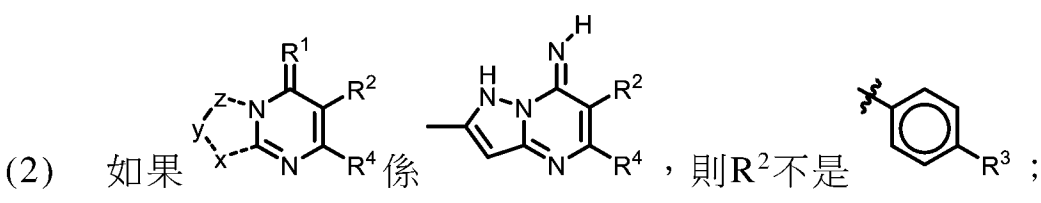
R^{3'}獨立地是鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄鹵代烷氧基；

R⁴係C₁₋₃烷基、C₁₋₄鹵代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵代烷氧基、C₃₋₅環烷基或C₃₋₅環鹵代烷基；

n係0、1或2；並且

m係1或2；條件是





(4) 如果R、R'或R''中的任一者係苯基，則R³不是未經取代的C₁₋₆烷基，並且R³不是C₁₋₂烷氧基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中該化合物不是

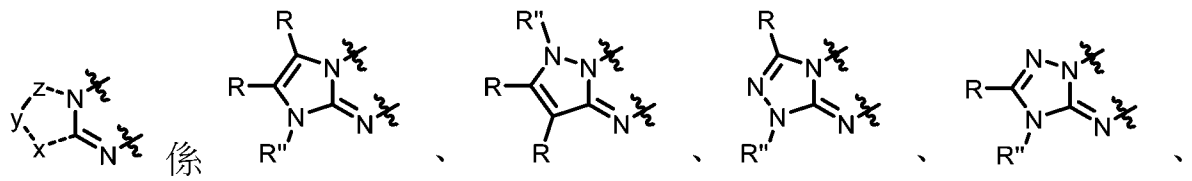
1,3,3-三甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮；

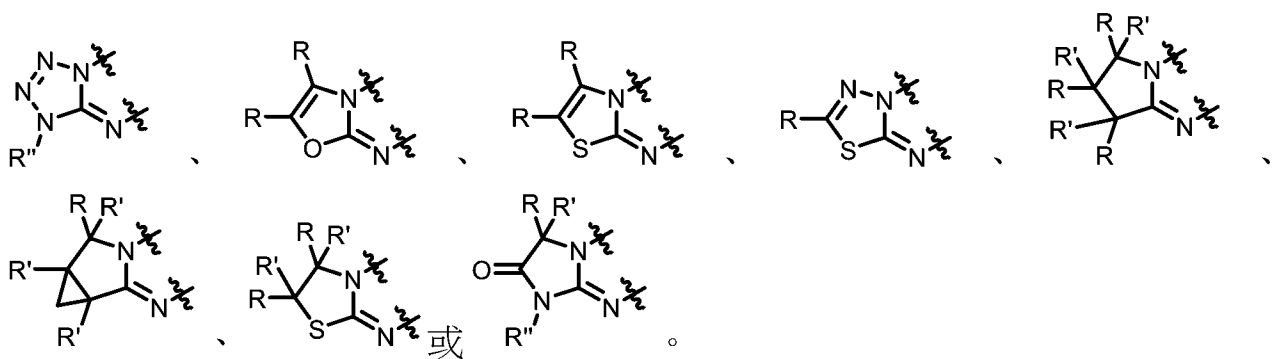
2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-(嘧啶-5-基)-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；或

2-[(甲基胺基)甲基]-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡唑-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中





【請求項4】

如請求項1之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

每個R和R'，如果存在，獨立地選自H、鹵素、-COO(C₁₋₄烷基)、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)、C₁₋₄氘烷基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₄雜環烷基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基；

其中該C₁₋₄烷基基團視需要被1至4個F取代或視需要被選自以下的取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基胺基和二C₁₋₄烷基胺基；並且

其中該-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、5員雜芳基和6員雜芳基基團視需要被1至4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、-OH和C₁₋₄烷基。

【請求項5】

如請求項1之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

每個R''，如果存在，獨立地選自H、-COO(C₁₋₄烷基)、C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、-CH₂(C₃₋₅雜環烷基)、C₁₋₄氘烷基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₄雜環烷基、C₂₋₄炔基、苯基、5員雜芳基和6員雜芳基；

其中該C₁₋₄烷基基團視需要被1至4個F取代或視需要被選自以下的

取代基取代：-OH、-CN、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基胺基和二C₁₋₄烷基胺基；並且

其中該-(CH₂)_m(C₃₋₅環烷基)、5員雜芳基和6員雜芳基基團視需要被1至4個取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、-OH和C₁₋₄烷基。

【請求項6】

如請求項1之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

第一CR或CRR'基團的R以及第二CR或CRR'基團的R，如果存在，與其等所附接的原子一起形成環丙基。

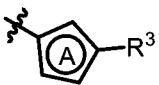
【請求項7】

如請求項1之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R¹係O或S。

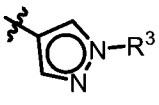
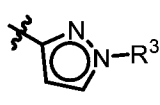
【請求項8】

如請求項1之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R²係 ，其中A係含有兩個N原子的5員雜芳基。

【請求項9】

如請求項1之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R²係  或 。

【請求項10】

如請求項1之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之

藥學上可接受的鹽，其中

R^3 係 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烷氧基、 $-CH_2(C_{3-5}$ 環烷基)、 $-OCH_2(C_{3-5}$ 環烷基)、 $-CH_2(C_{3-5}$ 雜環烷基)或苯基；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烷氧基、 $-CH_2(C_{3-5}$ 環烷基)和 $-OCH_2(C_{3-5}$ 環烷基)基團視需要被1-9個鹵素原子取代，並且視需要被 $-CN$ 取代，並且其中該苯基視需要被一個鹵素取代基取代。

【請求項11】

如請求項1之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^3 係 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烷氧基、 $-CH_2(C_{3-5}$ 環烷基)或 $-CH_2(C_{3-5}$ 雜環烷基)；其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烷氧基和 $-CH_2(C_{3-5}$ 環烷基)基團視需要被1-9個鹵素原子取代。

【請求項12】

如請求項1之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

R^4 係 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-5} 環烷基。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

n 係0。

【請求項14】

如請求項1至12中任一項之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

n 係1。

【請求項15】

如請求項1至12中任一項之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

n係2。

【請求項16】

如請求項1至12中任一項之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

m係1。

【請求項17】

如請求項1至12中任一項之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中

m係2。

【請求項18】

如請求項1之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中該化合物係

6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻啉并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二啉并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪啉并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻啉并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

3-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-3,7-雙(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-氟-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

7-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-氯-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2,3-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-5-(三氟甲基)-3H,7H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

2,3-二甲基-5-(三氟甲基)-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-3H,7H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

1,2-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-5-(三氟甲基)-1H,7H-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-5-(三氟甲基)-1H,7H-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

1,3-二甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-5-(三氟甲基)-1H,7H-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

3-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-2-(三氟甲基)-4H,6H,7H,8H-吡咯并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

2-(三氟甲基)-3-[1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-4H,6H,7H,8H-

吡咯并[1,2-a]嘧啶-4-酮；

6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-2H,3H,5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-2H,3H,5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

8-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-9-(三氟甲基)-6,10-二氮雜三環[4.4.0.0^{2,4}]癸-1(10),8-二烯-7-酮；

1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-5-酮；

3-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-5-(三氟甲基)-3H,7H-[1,2,3,4]四唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-3-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-(羥甲基)-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-(羥甲基)-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-氯-6-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1-(丙-2-基)-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮；

3-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-5-(三氟甲基)-3H,7H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3]噁唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,2H,3H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2,5-二酮；

2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-1-苯基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

(2R)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-2H,3H,5H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；或

(2S)-2-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-2H,3H,5H,6H,7H-[1,3]噻唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮。

【請求項19】

如請求項1之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，其中該化合物係

2-甲氧基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-5H-[1,3,4]噻二唑并[3,2-a]嘧啶-5-酮；

2-氯-1-甲基-6-[1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1H-吡啶-4-基]-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；

6-(1-{[(1R)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡啶-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；或

6-(1-{[(1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡啶-4-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮。

【請求項20】

一種藥物組成物，其包含如請求項1至19中任一項之化合物或其互變異構物、或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的賦形劑。

【請求項21】

一種如請求項1至19中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽或如請求項20之藥物組成物之用途，其係用作製備藥物。

【請求項22】

一種以如請求項1至19中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽或如請求項20之藥物組成物在製備用於減輕個體(subject)體重的藥物上之用途。

【請求項23】

一種以如請求項1至19中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽或如請求項20之藥物組成物在製備用於治療代謝疾患的藥物上之用途。

【請求項24】

一種以如請求項1至19中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽或如請求項20之藥物組成物在製備用於治療糖尿病的藥物上之用途。

【請求項25】

一種以如請求項1至19中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽或如請求項20之藥物組成物在製備用

於降低個體(subject)身體質量指數的藥物上之用途。

【請求項26】

一種以如請求項1至19中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽或如請求項20之藥物組成物在製備用於治療心血管疾患的藥物上之用途。

【請求項27】

一種以如請求項1至19中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽或如請求項20之藥物組成物在製備用於治療肥胖的藥物上之用途。

【請求項28】

一種以如請求項1至19中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽或如請求項20之藥物組成物在製備用於治療血脂異常的藥物上之用途。

【請求項29】

一種以如請求項1至19中任一項之化合物或其互變異構物或該化合物或該互變異構物之藥學上可接受的鹽或如請求項20之藥物組成物在製備用於治療非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的藥物上之用途。