

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97110191

※ 申請日期： 97.3.21

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/4166 (2006.01,
C07D 233/70 (2006.01,
C07D 233/88 (2006.01,
A61P 25/28 (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

用於抑制 β -分泌酶之胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑酮化合物
AMINO-5-[4-(DIFLUOROMETHOXY)PHENYL]-5-PHENYL-
IMIDAZOLONE COMPOUNDS FOR THE INHIBITION OF
 β -SECRETASE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商惠氏

WYETH

代表人：(中文/英文)

威廉 H 柯南

CALNAN, WILLIAM H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州麥迪森市吉拉達田園路 5 號

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

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麥可 梭堤里歐司 馬拉瑪斯
MALAMAS, MICHAEL SOTIRIOS

2. 亞伯特 詹 羅比裘德
ROBICHAUD, ALBERT JEAN

3. 亞歷山德 麥克 波特
PORTE, ALEXANDER MICHAEL

4. 科伊 米歇爾 莫里斯
MORRIS, KOI MICHELE

5. 威廉 R 薩威比爾
SOLVIBILE, WILLIAM R.

6. 志音 金
KIM, JI-IN

國 籍：(中文/英文)

1.-6.均美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 03 月 23 日；60/896,707

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑酮化合物，其係為 β -分泌酶之抑制劑，含有此等衍生物之組合物與套件，及其製備方法，以及預防和治療與 β -澱粉狀蛋白沉積物及神經原纖維纏結有關聯疾病或病症之用途，包括阿耳滋海默氏病、三染色體21 (Down氏徵候簇)、具有Dutch-型澱粉樣變性病之遺傳性大腦出血(HCHWA-D)及其他神經變性病。

【先前技術】

β -澱粉狀蛋白沉積物與神經原纖維纏結係為與阿耳滋海默氏疾病有關聯之兩種主要病理學特徵表現(AD)。於臨床上，AD之特徵為記憶、認知力、推理、判斷及方向性之喪失。當此疾病進展時，亦受影響者為運動神經、感官及語言能力，直到多重認知功能之總體損害發生。此等認知力喪失係慢慢地發生，但典型上會導致嚴重損害，且最後在4-12年內死亡。

澱粉狀蛋白原斑點與血管澱粉狀蛋白血管病亦表現患有三染色體21 (Down氏徵候簇)、具有Dutch-型澱粉樣變性病之遺傳性大腦出血(HCHWA-D)及其他神經變性病之病患腦部之特徵。神經原纖維纏結亦發生於其他神經變性病中，包括引致癡呆症之病症(Varghese, J., 等人，醫藥化學期刊，2003, 46, 4625-4630)。

β -澱粉狀蛋白沉積物主要為A β 肽之聚集體，其依次為澱

粉狀蛋白先質蛋白質 (APP) 之蛋白水解產物。更明確言之， $A\beta$ 肽係由於 APP 在 C-末端被一或多種 γ -分泌酶，及在 N-末端被 β -分泌酶 (BACE) (亦稱為天門冬胺醯基蛋白酶) 之分裂所造成，作為 β -澱粉狀蛋白原途徑之一部份。

BACE 活性係直接與 $A\beta$ 肽自 APP 之產生有關聯 (Sinha, 等人, Nature, 1999, 402, 537-540)，且研究係漸增地指出 BACE 之抑制會抑制 $A\beta$ 肽之生產 (Roberds, S. L. 等人, 人類分子遺傳學, 2001, 10, 1317-1324)。

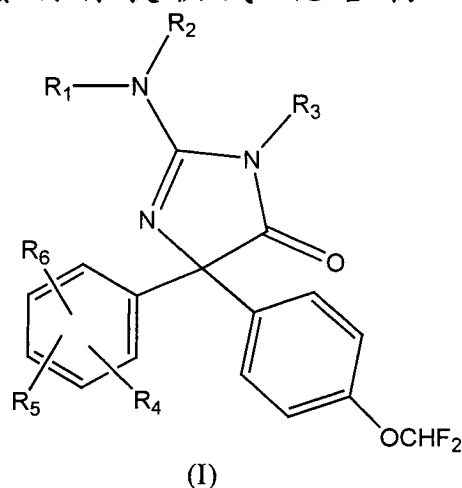
因此，本發明之一項目的係為提供方法、組合物及化合物，其係為 β -分泌酶之抑制劑，且可作為治療劑，在病患中用於治療、預防或改善其特徵為高 β -澱粉狀蛋白沉積物或 β -澱粉狀蛋白含量之疾病或病症。

本發明之一項特徵是所提供之化合物亦可用以進一步研究與闡明 β -分泌酶。

本發明之此等及其他目的與特徵，將藉由下文所提出之詳細說明而變得更為明瞭。

【發明內容】

於一方面，本發明係提供式 I 化合物



其中

R_1 與 R_2 各獨立為 H 或烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，各視情況經取代，或 R_1 與 R_2 可和彼等所連接之原子一起採用，形成視情況經取代之 5- 至 7-員環，視情況被另一個選自 O、N 或 S 之雜原子插入；

R_3 為 H 或烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，各視情況經取代；

R_4 、 R_5 及 R_6 各獨立為 H、鹵素、 NO_2 、 CN 、 COR_7 、 $\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{15}\text{COR}_{16}$ 、 OR_{14} 、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 SO_nR_{17} 或烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、環烷基或環雜烷基，各視情況經取代，或當被連接至相鄰碳原子時， R_4 與 R_5 可和彼等所連接之原子一起採用，以形成視情況經取代之 5- 至 7-員環，視情況含有一或兩個選自 O、N 或 S 之雜原子；

R_7 與 R_{17} 各獨立為 H、 NR_8R_9 或烷基、鹵烷基、烷氧烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基，各視情況經取代；

R_8 與 R_9 各獨立為 H 或烷基、烯基、炔基或環烷基，各視情況經取代，或 R_8 與 R_9 可和彼等所連接之原子一起採用，以形成視情況經取代之 5- 至 7-員環，視情況含有另一個選自 O、N 或 S 之雜原子；

R_{11} 、 R_{14} 及 R_{16} 各獨立為 H 或烷基、鹵烷基、烷氧烷基、烯基、炔基、環烷基、雜芳基或芳基，各視情況經取代；

R_{10} 與 R_{15} 各獨立為 H 或視情況經取代之烷基；且

R_{12} 與 R_{13} 各獨立為 H 或烷基、烯基、芳基或環烷基，各視情況經取代，或 R_{12} 與 R_{13} 可和彼等所連接之原子一起採

用，以形成視情況經取代之5-至7-員環，視情況含有另一個選自O、N或S之雜原子；或

其互變異構物，其立體異構物或其藥學上可接受之鹽。

在一項更特定具體實施例中，化合物為實例1-141之一。

本發明亦關於任何此等化合物供治療 β -澱粉狀蛋白沉積物與神經原纖維纏結之用途。此等化合物係特別可用於治療阿耳滋海默氏疾病、認知力減弱、Down氏徵候簇、HCHWA-D、認知力衰退、老年癡呆症、大腦澱粉狀蛋白血管病、變性癡呆症或其他神經變性病。

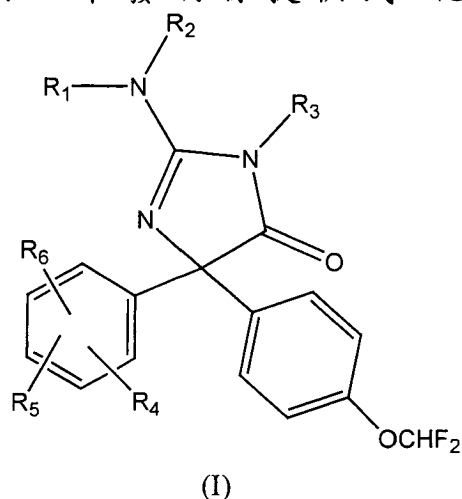
發明詳述

阿耳滋海默氏疾病(AD)為腦部之一種主要變性疾病，其在臨床上係藉由記憶、認知力、推理、判斷及感情安定性之漸進損失呈現，且逐漸導致深遠精神退化與死亡。AD之確實原因係為未知，但漸增之證據顯示澱粉狀蛋白 β 肽(A- β)在此疾病之發病原理中，係扮演一項中樞角色(D. B. Schenk; R. E. Rydel 等人，醫藥化學期刊，1995, 21, 4141，與D. J. Selkoe, 生理學回顧，2001, 81, 741)。患有AD之病患係顯示特徵性神經病理學標記物，譬如神經斑點(而在 β -澱粉狀蛋白血管病中，為於大腦血管中之沉積物)，以及在屍體剖檢時於腦部中檢出之神經原纖維纏結。A- β 為於AD腦中神經斑點之主要成份。此外， β -澱粉狀蛋白沉積物與血管 β -澱粉狀蛋白血管病亦表現出具有Down氏徵候簇、具有Dutch型澱粉樣變性病之遺傳性大腦出血及其他神經變性與引致癡呆症病症之個人之特徵。澱粉狀蛋白先質蛋白質(APP)之過度

表現，APP之改變分裂成A- β ，或在A- β 自病患腦部清除率上之降低，可增加A- β 於腦部中之可溶性或纖維狀形式之含量。 β -位置APP分裂酵素，BACE1，亦稱為美嗎普辛(memapsin)-2或Asp-2，係被確認於1999年(R. Vassar, B. D. Bennett, 等人, Nature, 1999, 402, 537)。BACE1為細胞膜結合之天門冬胺酸蛋白酶，具有 β -分泌酶之所有已知功能性質與特徵。BACE1或 β -分泌酶之低分子量、非肽、非受質相關抑制劑係經認真地尋求作為 β -分泌酶研究上之助劑，以及作為潛在治療劑兩者。

令人驚訝的是，目前已發現本發明化合物展現 β -分泌酶之抑制與BACE1之選擇性抑制。有利的是，該化合物可作為有效治療劑，在病患中用於治療、預防或改善其特徵為高 β -澱粉狀蛋白沉積物或 β -澱粉狀蛋白含量之疾病或病症。

因此，於一方面，本發明係提供式I化合物



其中

R₁與R₂各獨立為H或烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，各視情況經取代，或R₁與R₂可和彼等所連接之原

子一起採用，形成視情況經取代之5-至7-員環，視情況被另一個選自O、N或S之雜原子插入；

R_3 為H或烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，各視情況經取代；

R_4 、 R_5 及 R_6 各獨立為H、鹵素、 NO_2 、CN、 COR_7 、 $\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{15}\text{COR}_{16}$ 、 OR_{14} 、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 SO_nR_{17} 或烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、環烷基或環雜烷基，各視情況經取代，或當被連接至相鄰碳原子時， R_4 與 R_5 可和彼等所連接之原子一起採用，以形成視情況經取代之5-至7-員環，視情況含有一或兩個選自O、N或S之雜原子；

R_7 與 R_{17} 各獨立為H、 NR_8R_9 或烷基、鹵烷基、烷氧烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基，各視情況經取代；

R_8 與 R_9 各獨立為H或烷基、烯基、炔基或環烷基，各視情況經取代，或 R_8 與 R_9 可和彼等所連接之原子一起採用，以形成視情況經取代之5-至7-員環，視情況含有另一個選自O、N或S之雜原子；

R_{11} 、 R_{14} 及 R_{16} 各獨立為H或烷基、鹵烷基、烷氧烷基、烯基、炔基、環烷基、雜芳基或芳基，各視情況經取代；

R_{10} 與 R_{15} 各獨立為H或視情況經取代之烷基；且

R_{12} 與 R_{13} 各獨立為H或烷基、烯基、芳基或環烷基，各視情況經取代，或 R_{12} 與 R_{13} 可和彼等所連接之原子一起採用，以形成視情況經取代之5-至7-員環，視情況含有另一個選自O、N或S之雜原子；或

其互變異構物，其立體異構物或其藥學上可接受之鹽。

於本發明之另一方面，化合物係如式 I、II、IIA、IIB、III、IV、IVA、V、VI、VII、VIII、IXA 或 IXB 中所述，其條件是，該化合物不為下列化合物之任一種：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

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

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

3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)丙腈；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

N-(3-((4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺；

N-(3-((4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-

二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1Z)-3-甲氧基丙-1-烯-1-

基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟基己基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟基己基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}-正-丙基苯甲醯胺；

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(2,2,3,3-四氟基丙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-6-甲氧基-己-1-烯-1-基]-苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-羥基-戊-1-烯-1-基]-苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲

氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1,4-二羥基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸乙酯；

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸甲酯；

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)環丁基]醋酸甲酯；

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

甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1R)-1-氟基戊-4-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

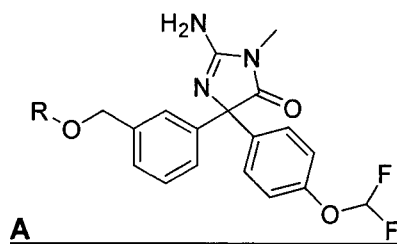
2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1R)-1-氟基丁-3-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)乙烷磺醯胺；

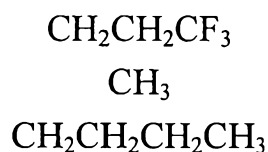
2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-羥基戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

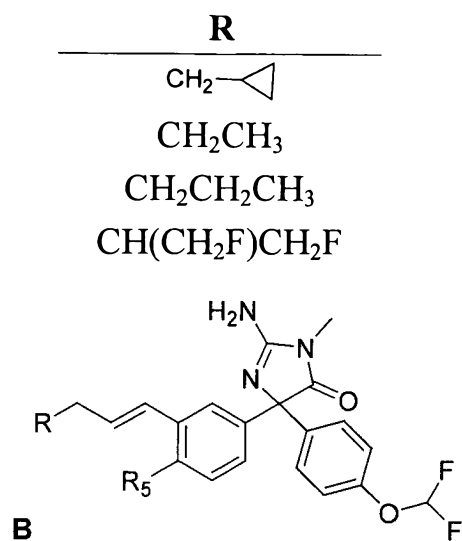
2-胺基-5-{3-[(E)-2-環丙基乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

且其條件是，該化合物並非如下列表(A-H)之任一個中所示：

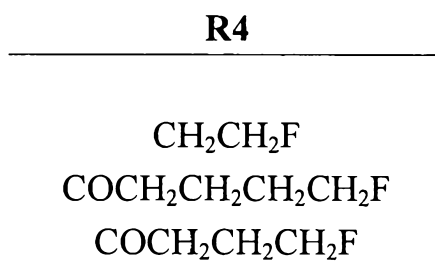
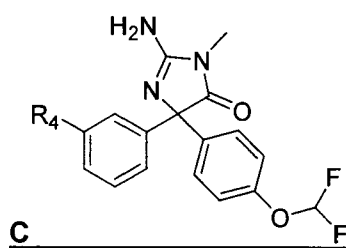


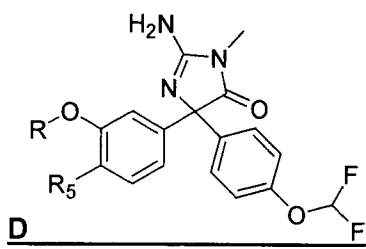
R



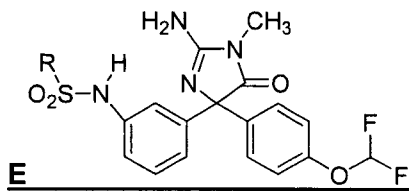


R	R5
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H
OCH_3	H
CH_2OCH_3	H
CH_2OH	H
CH_2F	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	H
CH_2F	F
CHF_2	H

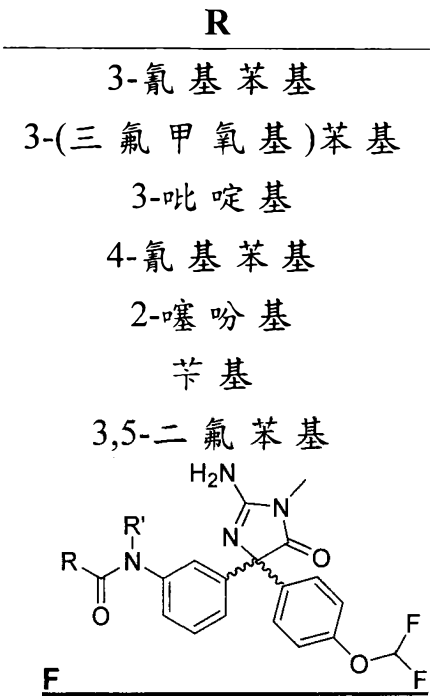




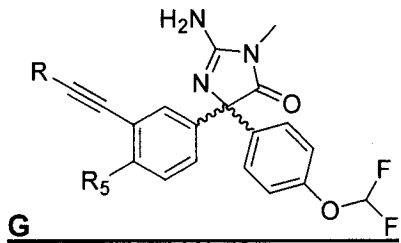
<u>R</u>	<u>R5</u>
CH ₂ —	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	H
CH ₂ CHF ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₅	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	H
CH ₂ CH ₂ CHF ₂	F
H ₂ C≡CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	F
CH ₂ CHF ₂	F
CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	H
(R)-CH ₂ (CH ₃)CH ₂ CH=CH ₂	H
(S)-CH ₂ (CH ₃)CH ₂ CH=CH ₂	H
CH ₂ =CHCH ₂ (CH ₃)CH ₂	H
CH ₃ C(=CH ₂)CH ₂ CH ₂	H
CH ₂ =CHCH ₂	H



<u>R</u>
3,4-二氟苯基
3-甲氧苯基
3-氯苯基
正-丙基



對掌性	R	R'
--	CH ₂ OCH ₃	H
--	CH ₂ OCH ₃	CH ₃
4-R	CH ₂ OCH ₃	H
4-S	CH ₂ OCH ₃	H

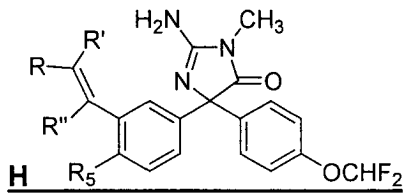


對掌性	R	R5
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ OH	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H
--	CH ₂ CH ₂ Cl	H
5-R	CH ₂ CH ₃	H

對掌性	R	R5
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_3$	H
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$	H
5-R	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$	H
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$	H
5-R	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$	H
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$	H
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{F}$	H
5-R	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{F}$	H
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$	F
5-R	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$	F
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{F}$	F
5-R	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{F}$	F
--	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_3$	H
--	$\text{CH}_2 \text{OCH}_3$	H
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_3$	H
5-R	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_3$	H
--	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{F}$	H
--	$\text{CH}_2 \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H
--	$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2 \text{CH}_3$	H
--	$\text{CH}_2 \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	H
--	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H
--	$\text{CH}_2 \text{CH}_3$	H
--	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_3$	H
--	環丙基	H
--	環己基	H
--	環戊基 甲基	H
--	環己基 甲基	H
5-S	$\text{CH}_2 \text{OCH}_3$	H
5-R	$\text{CH}_2 \text{OCH}_3$	H
--	$\text{CH}_2 \text{OCH}_3$	F
--	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_3$	F

對掌性	R	R5
--	CH ₂ OH	H
--	(s)-CH(OH)CH ₃	H
--	(R)-CH(OH)CH ₃	H
--	CH(OH)CH(CH ₃) ₂	H
--	1-羥基環戊基	H
--	1-羥基環己基	H
--	C(OH)(CH ₃) ₂	H
--	C(OH)(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H
--	H	H
--	(S)-CH(OH)C ₆ H ₅	H
5-S	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
5-R	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
5-S	CH ₂ OCH ₃	H
5-R	CH ₂ OCH ₃	H
--	CH ₃	F
--	CH ₃	H
5-R	(S)-CH(OH)CH ₃	H
5-S	(S)-CH(OH)CH ₃	H
5-R	CH ₃	H
5-S	CH ₃	H
5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H

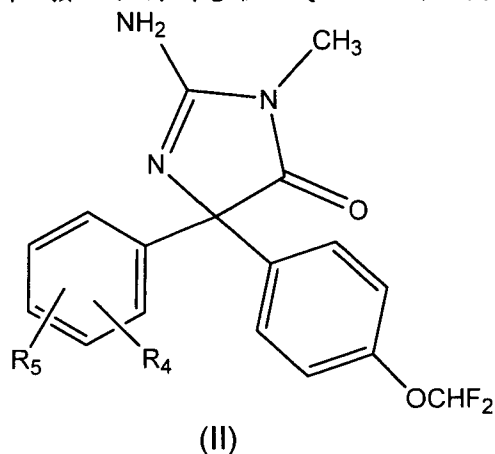
或



R	R'	R''	R5
CH ₃	H	H	H
CH ₃	H	H	F
H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	H	F

R	R'	R''	R5
H	H	CH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H	H	H
C ₆ H ₅	H	H	H
2,4-二 氟 苯 基	H	H	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
H	H	C ₆ H ₅	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H

於另一方面，本發明係提供式II化合物



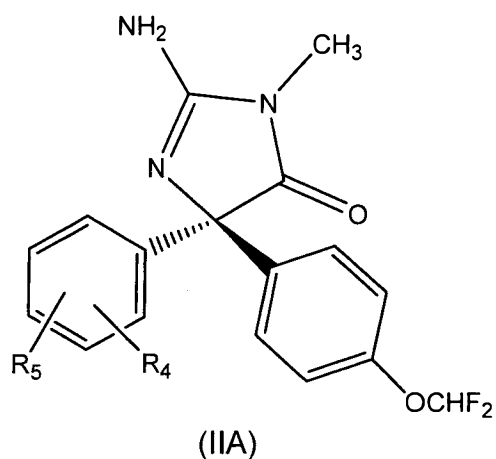
其中

R₄與R₅均如上文關於式I之定義，其附帶條件是，R₄與R₅中

只有一個可為氫；或

其互變異構物，其立體異構物或其藥學上可接受之鹽。

在某些具體實施例中，式II化合物為式IIA化合物



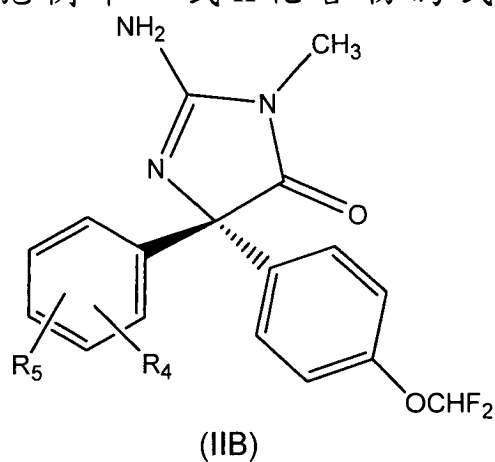
其中

R_4 與 R_5 均如上文關於式I之定義，其附帶條件是， R_4 與 R_5 中

只有一個可為氫；或

其互變異構物或其藥學上可接受之鹽。

在其他具體實施例中，式II化合物為式IIB化合物



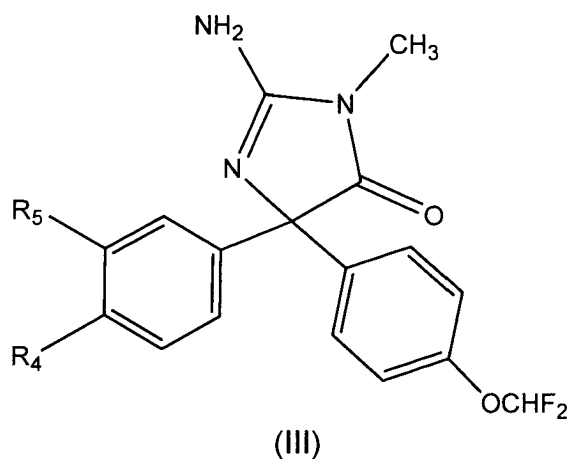
其中

R_4 與 R_5 均如上文關於式I之定義，其附帶條件是， R_4 與 R_5 中

只有一個可為氫；或

其互變異構物或其藥學上可接受之鹽。

於又另一方面，本發明係提供式III化合物



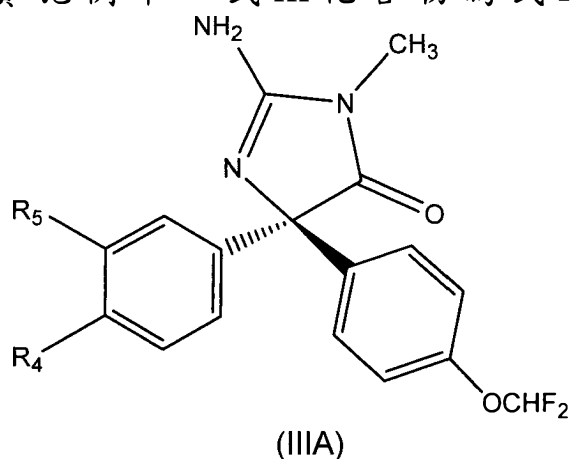
其中

R_4 與 R_5 均如上文關於式I之定義，其附帶條件是， R_4 與 R_5 中

只有一個可為氫；或

其互變異構物，其立體異構物或其藥學上可接受之鹽。

在某些具體實施例中，式III化合物為式IIIA化合物



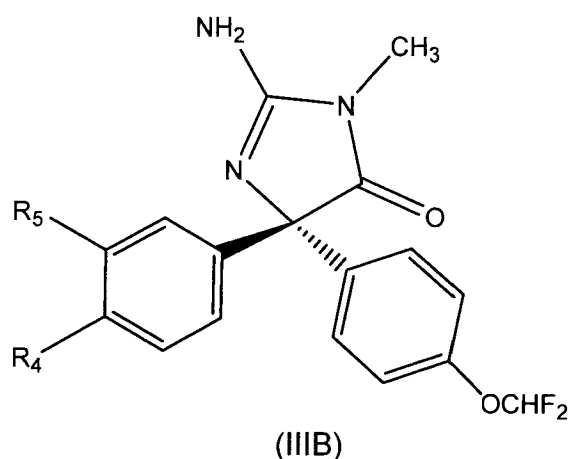
其中

R_4 與 R_5 均如上文關於式I之定義，其附帶條件是， R_4 與 R_5 中

只有一個可為氫；或

其互變異構物或其藥學上可接受之鹽。

在其他具體實施例中，式III化合物為式IIIB化合物



其中

R_4 與 R_5 均如上文關於式I之定義，其附帶條件是， R_4 與 R_5 中只有一個可為氫；或

其互變異構物或其藥學上可接受之鹽。

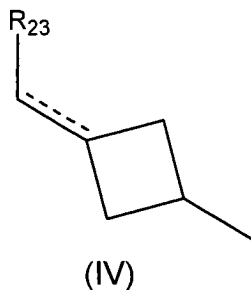
於進一步方面，本發明係提供式I、II、IIA、IIB、III、IIIA及/或IIIB化合物，其互變異構物及其藥學上可接受之鹽，其中：

- (1) R_4 為H或氟，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為烷基、鹵烷基、烯基或鹵烯基，各視情況經取代；
- (2) R_4 為H，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為被環烷基取代之烷基；
- (3) R_4 為H，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為被環丙基取代之烷基；
- (4) R_4 為H，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為視情況經取代之烯基；
- (5) R_4 為H，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為視情況經取代之鹵烷基；
- (6) R_4 為氟，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為視情況經取代之鹵

烷基；

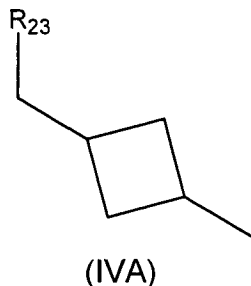
- (7) R_4 為 H，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為視情況經取代之鹵烯基；
- (8) R_4 為 H，且 R_5 為 NHR_{19} ，其中 R_{19} 為 H 或烷基、環烷基、烯基或芳基，各視情況經取代；
- (9) R_4 為 H，且 R_5 為 NHR_{19} ，其中 R_{19} 為被雜芳基取代之烷基；
- (10) R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為烷基、鹵烷基、環烷基、烷氧烷基、烯基、芳基或雜芳基，各視情況經取代；
- (11) R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為視情況經取代之烷基；
- (12) R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為視情況經取代之鹵烷基；
- (13) R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為視情況經取代之環烷基；
- (14) R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為視情況經取代之雜芳基；
- (15) R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為視情況經取代之雜芳基，含有一個 O 雜原子；
- (16) R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為視情況經取代之雜芳基，含有一個 S 雜原子；
- (17) R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為經稠合至芳基之雜芳基；

- (18) R_4 為 H，且 R_5 為 $\text{CH}_2\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ ，其中 R_{21} 與 R_{22} 係獨立為 H 或視情況經取代之烷基，或 R_{21} 與 R_{22} 可和彼等所連接之 N 原子一起採用，以形成視情況經取代之 5-員環；
- (19) R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為 烯基 或 鹵烯基，各視情況經取代；
- (20) R_4 為 氟，且 R_5 為視情況經取代之 烯基；
- (21) R_4 為 H，且 R_5 為視情況經取代之 鹵烯基；
- (22) R_4 為 H，且 R_5 為被環烷基取代之 鹵烯基；
- (23) R_4 為 H，且 R_5 為被環丙基取代之 鹵烯基；
- (24) R_4 為 H，且 R_5 為被環丙基取代之 鹵烯基，其中 鹵烯基 含有一個 氟 原子；
- (25) R_4 為 H，且 R_5 為視情況經取代之式 IV 基團



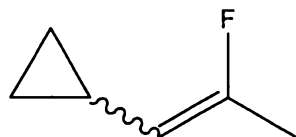
其中虛線表示選用雙鍵，且 R_{23} 為 鹵烷基 或 烷氧烷基，各視情況經取代，或 CO_2R_{24} ，其中 R_{24} 為 烷基；

- (26) R_4 為 H，且 R_5 為視情況經取代之式 IVA 基團



其中 R_{23} 為 鹵烷基；

- (27) R_4 為 H，且 R_5 為視情況經取代之式 V 基團



(V)

其中雙鍵可呈順式或反式組態；

- (28) R_4 與 R_5 係連接至相鄰碳原子，且係和彼等所連接之原子一起採用，以形成視情況經取代之 5-至 7-員環，含有一個 O 雜原子；

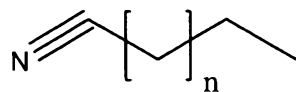
- (29) R_4 與 R_5 係連接至相鄰碳原子，且係和彼等所連接之原子一起採用，以形成視情況經取代之 5-員環，含有一個 O 雜原子；

- (30) R_4 為 H，且 R_5 為視情況經取代之環烷基；

- (31) R_4 為 OR_{25} ，其中 R_{25} 為視情況經取代之鹵烷基，且 R_5 為 H；

- (32) R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為烷基、鹵烷基、烷氧烷基、烯基、鹵烯基或炔基，各視情況經取代；

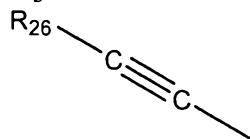
- (33) R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為視情況經取代之式 VI 基團



(VI)

其中 n 為 1-4 之整數；

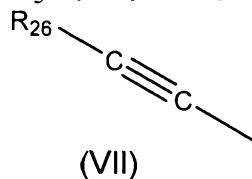
- (34) R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為式 VII 基團



(VII)

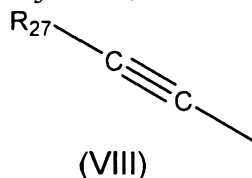
其中 R_{26} 為視情況經取代之環烷基；

(35) R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為式 VII 基團



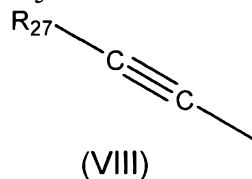
其中 R_{26} 為視情況經取代之環丙基；

(36) R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為式 VIII 基團



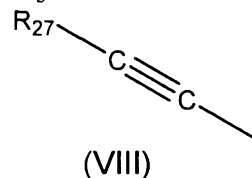
其中 R_{27} 為烷基、鹵烷基或烷氧烷基，各視情況經取代；

(37) R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為式 VIII 基團



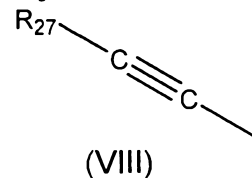
其中 R_{27} 為視情況經取代之烷基；

(38) R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為式 VIII 基團



其中 R_{27} 為視情況經取代之鹵烷基；

(39) R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為式 VIII 基團



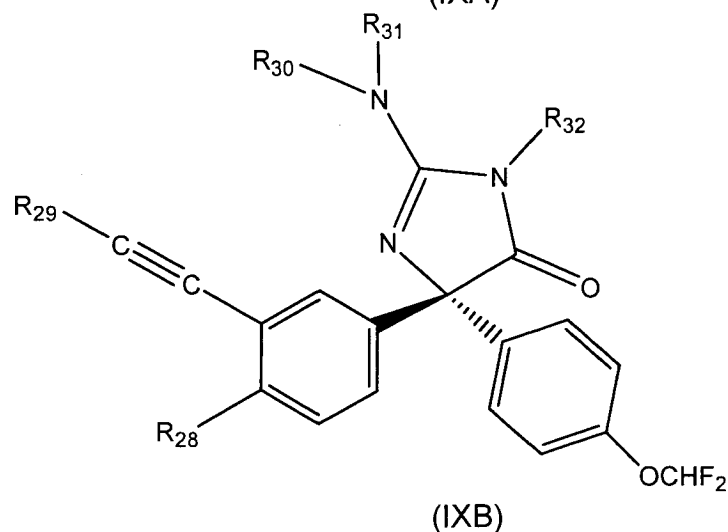
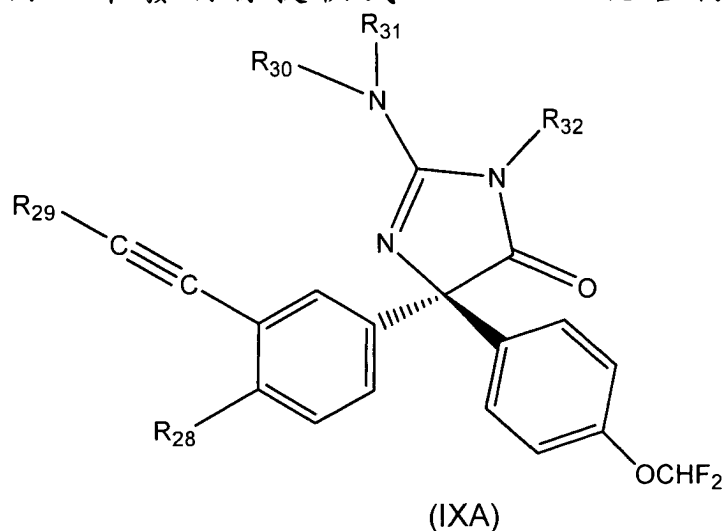
其中 R_{27} 為視情況經取代之烷氧烷基；或

(40) R_4 為視情況經取代之烷氧烷基，且 R_5 為 CN。

於一項具體實施例中，前文所提及之化合物係具有式

IIA。於另一項具體實施例中，前文所提及之化合物係具有式 IIIA。於一項具體實施例中，前文所提及之化合物係具有式 IIB。於另一項具體實施例中，前文所提及之化合物係具有式 IIIB。

於另一方面，本發明係提供式 IXA、IXB 化合物或其混合物



其中

R_{28} 為 H 或鹵素；

R_{29} 為烷基、鹵烷基、烷氧烷基或環烷基，各視情況經取代；

R_{30} 與 R_{31} 各獨立為 H 或烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜

芳基，各視情況經取代，或 R_{30} 與 R_{31} 可和彼等所連接之

原子一起採用，形成視情況經取代之 5-至 7-員環，視情

況被另一個選自 O、N 或 S 之雜原子插入；且

R_{32} 為 H 或烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，各視情況經取代。

於本發明之另一方面，化合物係選自包括：

(E)-2-胺基-5-[3-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(Z)-2-胺基-5-[3-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

(E)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(4-甲氧基丁-2-烯-2-基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

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

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

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

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

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

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

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-甲氧基環丁基]醋酸甲酯；

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸甲酯；

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

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

2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-甲基-5-鄰-甲苯基-3,5-二氫-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-(4-氟基-3-氟基甲基-苯基)-3-甲基-3,5-二氫-咪唑-4-酮；

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

4-{5-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-2-氟苯基}-丁腈；

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

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

5-(3-{(4S)-2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈；

5-(3-((4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基)苯基)戊腈；

(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(戊-4-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((R)-戊-4-烯-2-基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(4R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(2-甲基丁-3-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(3-甲基丁-3-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(R)-4-(3-(烯丙氧基)苯基)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

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

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

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

[3-(3-{2-胺基-4-[4(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二
氫-1H-咪唑-4-yl}苯基)亞環丁基]醋酸甲酯；

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二
氫-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸乙酯；

[3-(3-{2-胺基-4[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二
氫-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸甲酯；

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二
氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-甲氧基環丁基]醋酸甲酯；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-羥亞乙基)環丁
基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-氟基乙基)環丁
基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-甲氧基乙基)環
丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(四氫吡咯-1-基)甲基]苯基}-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-乙氧基-1-甲基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

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

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

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

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)乙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)丙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)丁醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)戊醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-氯基丙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二
氮-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-甲基丁醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二
氮-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲基丙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二
氮-1H-咪唑-4-基}苯基)環丙烷羧醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二
氮-1H-咪唑-4-基}苯基)環丁烷羧醯胺；

(2E)-N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基
-4,5-二氮-1H-咪唑-4-基}苯基)丁-2-烯醯胺；

N-(3-(2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二
氮-1H-咪唑-4-基)苯基)-3-甲基丁-2-烯醯胺；

(2E)-N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基
-4,5-二氮-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-苯基丙烯醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二
氮-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-呋喃醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二
氮-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-(苄氧基)乙醯胺；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(丙胺基)苯
基]-3,5-二氮-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-(丁基胺基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲
基-3,5-二氮-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(異丁基胺基)苯基]-3-
甲基-3,5-二氮-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

2-胺基-5-{3-[(2E)-丁-2-烯-1-基胺基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)苯甲醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,2,2-三氯乙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-溴基噻吩-2-羧醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯并呋喃-3-羧醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-羧醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)噻吩-2-羧醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-{3-[(Z)-2-環丙基-1-氟基乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-{3-[(E)-2-環丙基-1-氟基乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

- 5-(3-((4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈；
- 5-(3-((4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-氟基戊-4-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(1-氟基戊-4-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 4-(5-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}-2-氟苯基)丁腈；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟基-3-甲基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 5-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}-2-甲氧基苯甲腈；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(氟基甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(2-甲基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(5-氟基戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[3-(5-氟基戊-1-炔-1-基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-甲基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3,3-二氟丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-氟基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

(5S)-2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

(R,E)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(6-甲氧基己-1-烯基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

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

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

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-{[(1S)-1-甲基丁-3-烯-1-基]氧基}苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

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

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

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

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-甲氧基戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-4-氟基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；及

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-4-氟基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；或

其互變異構物；或

其藥學上可接受之鹽。

於本發明之另一方面，該化合物係選自包括：

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

2-胺基-5-(3-丁-3-烯-1-炔-1-基-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)

- 苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2-呋喃基甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- (5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- (5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- (5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- (5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-甲基苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-乙氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟基丙-1-炔-1-

基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

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

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

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

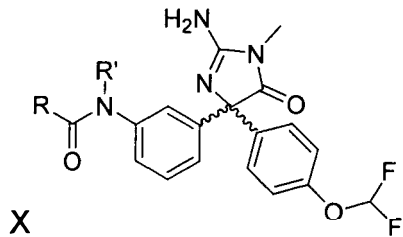
(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(3-氟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；及

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

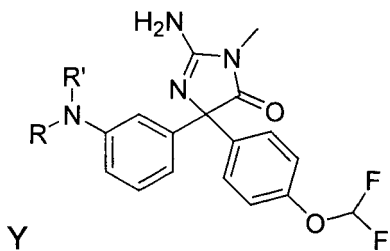
其互變異構物；或

其藥學上可接受之鹽。

於本發明之另一方面，該化合物係如下列表(I或J)之一中所示：



對掌性	R	R'
--	CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ Cl	H
--	CF ₃	H
--	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
--	CH(CH ₃) ₂	H
--	環丙基	H
--	環丁基	H
--	CH ₃ CH=CH	H
--	(CH ₃) ₂ C=CH	H
--	PhCH=CH	H
--	呋喃 -2-基	H
--	PhCH ₂ OCH ₂	H
--	Ph	H
--	Cl ₃ C	H
--	1-Ph-5-CF ₃ -吡唑 -4-基	H
--	1-(4-Cl-Ph)-5-CF ₃ -吡唑 -4-基	H
--	3-溴 -噻吩 -2-基	H
--	苯并呋喃 -3-基	H
--	苯并呋喃 -5-基	H
--	噻吩 -2-基	H



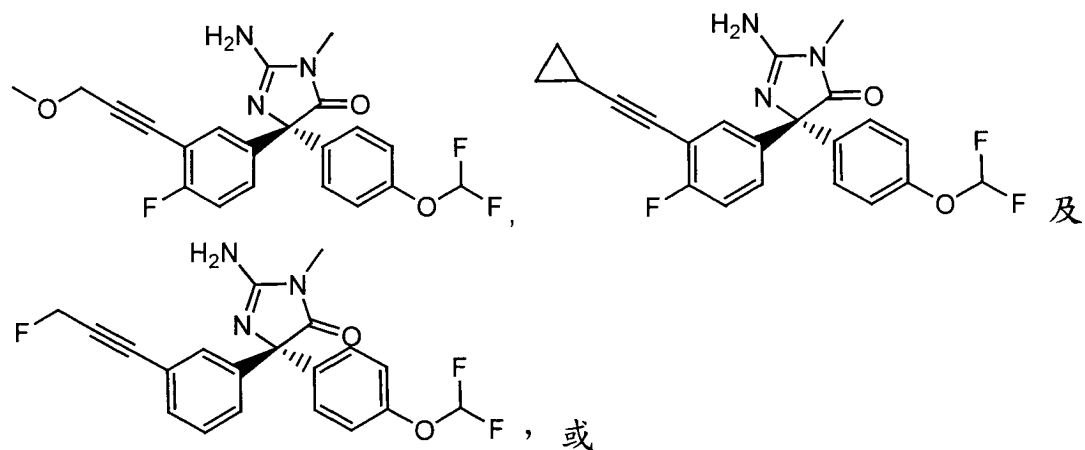
對掌性	R	R'
--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H
--	異丙基	H
--	環戊基	H
--	環己基	H
--	CH ₃ CH=CH	H
--	環丁基	H
--	呋喃-2-基-CH ₂	H

或

其互變異構物；或

其藥學上可接受之鹽。

於本發明之另一方面，該化合物係選自包括：



其互變異構物；或

其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，係提供式 IXA 或 IXB 化合物，其中 R₂₈ 為鹵素，且 R₂₉ 為視情況經取代之環烷基。於一項具體實施例中，R₂₈ 為氟。在某些具體實施例中，環烷基為 3-10 個碳原子之單環狀部份基團。在某些具體實施例中，環烷基為 3-5 個碳原子之單環狀部份基團。於一項具體實施例

中，環烷基為環丙基。在某些具體實施例中， R_{30} 、 R_{31} 及 R_{32} 各獨立為H或烷基。於一項具體實施例中， R_{30} 與 R_{31} 均為H，且 R_{32} 為烷基，例如甲基。於一項具體實施例中，化合物為式IXA化合物。於一項具體實施例中，化合物為式IXB化合物。於一項具體實施例中，係提供組合物，其包含式IXA與IXB化合物之混合物，例如外消旋混合物。

於一項具體實施例中，係提供式IXA或IXB化合物，其中 R_{28} 為H，且 R_{29} 為視情況經取代之環烷基。於一項具體實施例中， R_{28} 為氟。在某些具體實施例中，於 R_{29} 上之環烷基為3-10個碳原子之單環狀部份基團。在某些具體實施例中，於 R_{29} 上之環烷基為3-5個碳原子之單環狀部份基團。於一項具體實施例中，在 R_{29} 上之環烷基為環丙基。在某些具體實施例中， R_{30} 、 R_{31} 及 R_{32} 各獨立為H或烷基。於一項具體實施例中， R_{30} 與 R_{31} 均為H，且 R_{32} 為烷基，例如甲基。於一項具體實施例中，化合物為式IXA化合物。於一項具體實施例中，化合物為式IXB化合物。

於本文中所提供任何化學式之另一項具體實施例中， R_1 與 R_2 為H，且 R_3 為甲基。

於一項具體實施例中，係提供式IXA或IXB化合物，其中 R_{28} 為鹵素，且 R_{29} 為視情況經取代之烷基。於一項具體實施例中， R_{28} 為氟。在某些具體實施例中，於 R_{29} 上之烷基為1-12個碳原子之直鏈單價飽和烴部份基團。在其他具體實施例中，於 R_{29} 上之烷基為1-12個碳原子之分枝鏈單價飽和烴部份基團。例如，於 R_{29} 上之烷基可為1-5個碳原子或1-3

個碳原子之部份基團。在某些具體實施例中，於 R_{29} 上之烷基可為甲基。在某些具體實施例中， R_{30} 、 R_{31} 及 R_{32} 各獨立為H或烷基。於一項具體實施例中， R_{30} 與 R_{31} 均為H，且 R_{32} 為烷基，例如甲基。於一項具體實施例中，化合物為式IXA化合物。於一項具體實施例中，化合物為式IXB化合物。

應明瞭的是，請求項係涵蓋所有可能之立體異構物與前體藥物。再者，除非另有述及，否則各烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基係意欲被涵蓋為視情況經取代。

視情況經取代之部份基團可被一或多個取代基取代。視情況存在之取代基可為一或多種習用上被採用於醫藥化合物之發展者，或此種化合物之改質，以影響其結構/活性、持久性、吸收、安定性或其他有利性質。此種取代基之特殊實例包括鹵原子、硝基、氰基、氰硫基、氰氧基、羥基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、芳氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、甲醯基、羰基、烷氧羰基、羧基、烷醯基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、胺甲醯基、烷基醯胺基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、環烷基或環雜烷基，較佳為鹵原子、低碳烷基或低碳烷氧基，其中"低碳"係為1至4個碳原子。於一項具體實施例中，取代基可選自鹵基、氰基、羥基、烷基、烯基、炔基、烷氧基或環烷基。除非另有指明，否則典型上可存在0-4個取代基。當任何前述取代基表示或含有烷基取代基時，其可為線性或分枝狀，並可含有至高12個碳原子，較佳為至高6個碳原子，更佳為

至高4個碳原子。具有一或多個可取用氫原子之取代基可依次視情況帶有其他獨立經選擇之取代基，至最高三個階層之取代。例如，"視情況經取代之芳基"一詞係意謂芳基，其可視情況具有至高四個其氫原子，被如上文定義之取代基置換(意即第一階層之取代)，其中連接至芳基之各取代基可視情況具有至高四個其氫原子，被如上文定義之取代基置換(意即第二階層之取代)，及第二階層取代之各取代基可視情況具有至高四個其氫原子，被如上文定義之取代基置換(意即第三階層之取代)。

於本文中使用的"烷基"一詞包括直鏈與分枝鏈(除非另有定義)單價飽和烴部份基團，具有1-12個碳原子，較佳為1-6個碳原子(C_1 - C_6 烷基)，更佳為1-4個碳原子之"低碳"烷基。飽和烴烷基部份基團之實例包括但不限於化學基團，譬如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、第三-丁基、異丁基、第二-丁基；高碳同系物，譬如正-戊基、正-己基等。烷基可視情況經取代。適當烷基取代包括但不限於CN、OH、鹵素、烯基、炔基、環烷基、苯基、胺甲醯基、羰基、烷氧基或芳氧基。

於本文中使用的"鹵烷基"一詞係指 C_nH_{2n+1} 基團，具有一至 $2n+1$ 個鹵原子，其可為相同或不同。鹵烷基之實例包括 CF_3 、 CH_2Cl 、 C_2H_3BrCl 、 $C_3H_5F_2$ 或其類似物。同樣地，鹵烷氧基一詞係指 OC_nH_{2n+1} 基團，具有一至 $2n+1$ 個鹵原子，其可為相同或不同。鹵烷基較佳為 C_1 - C_6 鹵烷基。

於本文中使用的"烷氧烷基"一詞係指如前文定義之烷

基，被至少一個 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_6 烷氧基取代。

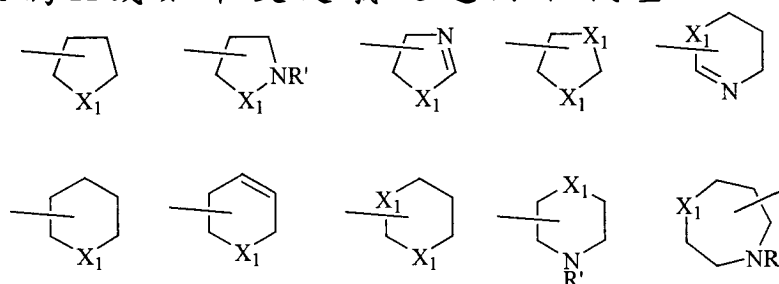
於本文中使用的"烯基"一詞，係指無論是直鏈或分枝鏈烴部份基團，含有至少一個雙鍵，且具有2-12個碳原子，較佳為2-6個碳原子(C_2 - C_6 烯基)，更佳為2-4個碳原子。此種烯基部份基團可為單或多不飽和，且可以E或Z組態存在。本發明化合物係意謂包括所有可能之E與Z組態。單或多不飽和烯基部份基團之實例包括但不限於化學基團，譬如乙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、巴豆基、2-異戊烯基、丁二烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)，及高碳同系物、異構物或其類似物。較佳烯基為 C_2 - C_6 烯基。

於本文中使用的"鹵烯基"一詞係指如前文定義之烯基，被一或多個可為相同或不同之鹵原子取代。

於本文中使用的"炔基"一詞係指具有一或多個碳-碳參鍵之烷基。炔基較佳係含有2至6個碳原子(C_2 - C_6 炔基)。炔基之實例包括但不限於乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。在一些具體實施例中，炔基可被至高四個如上文所述之取代基取代。較佳炔基為 C_2 - C_6 炔基。

於本文中使用的"環烷基"一詞係指3-10個碳原子之單環狀、雙環狀、三環狀、稠合、橋接或螺飽和碳環族部份基團(C_3 - C_{10} 環烷基)。環烷基部份基團之任何適當環位置可以共價方式連結至所定義之化學結構。環烷基部份基團之實例包括但不限於化學基團，譬如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、正萘基、金剛烷基、螺[4.5]癸基，及同系物、異構物或其類似物。

於本文中使用的"環雜烷基"一詞係指5-至7-員環烷基環系統，含有1、2或3個雜原子，其可為相同或不同，選自N、O或S，且視情況含有一個雙鍵。被包含在如本文指稱之術語中之舉例環雜烷基環系統係為下述環，其中 X_1 為 NR' 、O或S，且 R' 為H或如下文定義之選用取代基。



於本文中使用的"芳基"一詞係指芳族碳環狀部份基團，具有至高20個碳原子，例如6-20個碳原子，其可為單環(單環狀)或多環(雙環狀，至高三個環)，經稠合在一起或以共價方式連結。芳基部份基團之實例包括但不限於化學基團，譬如苯基、1-萘基、2-萘基、二氫萘基、四氫萘基、聯苯基、蒽基、菲基、蒾基、氫蒽基、次聯苯基、茚萘基、茚烯萘基等。在一些具體實施例中，"芳基"可被1-5個取代基取代。較佳芳基為 C_6 - C_{10} 芳基。

於本文中使用的"雜芳基"一詞係指芳族雜環狀環系統，例如具有5-20個環原子，其可為單環(單環狀)或多環(雙環狀，至高三個環)，經稠合在一起或以共價方式連結。雜芳基較佳為5-至6-員環。環可含有一至四個雜原子，選自氮、氧或硫，其中氮或硫原子係視情況經氧化，或氮原子係視情況經四級化。雜芳基部份基團之實例包括但不限於雜環，譬如呋喃、噻吩、吡咯、吡唑、咪唑、嘧啶、異嘧啶、

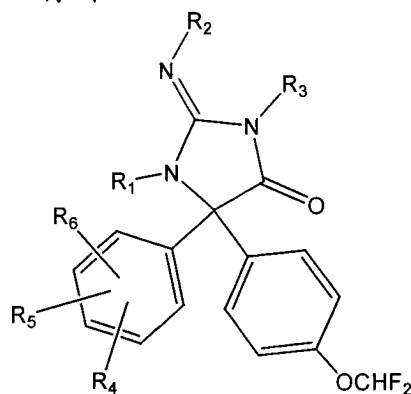
噻唑、異噻唑、1H-四唑、1,3,4-噁二唑、1H-1,2,4-三唑、1,3,4-三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、嗒嗪、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并噻吩、噻蒎、苯并咪唑、吲哚、吲唑、喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹噁啉、嘌呤、喋啶、9H-呋唑、 α -呋啉或其類似物。

於本文中使用的"鹵素"一詞係指氟、氯、溴及碘。

本發明化合物可使用技藝上明瞭之程序，被轉化成鹽，特別是藥學上可接受之鹽。與鹼之適當鹽係為例如金屬鹽，譬如鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如鈉、鉀或鎂鹽，或與氮或有機胺之鹽，譬如嗎福啉、硫代嗎福啉、六氫吡啶、四氫吡咯，單-、二-或三-低碳烷基胺，例如乙基-第三-丁基-、二乙基-、二異丙基-、三乙基-、三丁基-或二甲基丙胺，或單-、二-或三羥基低碳烷基胺，例如單-、二-或三乙醇胺。可進一步形成內鹽。不適合醫藥用途但可被採用於例如自由態化合物或其藥學上可接受鹽之單離或純化之鹽，亦包含在內。於本文中使用的"藥學上可接受鹽"一詞係指當本發明化合物含有鹼性部份基團時，衍生自有機與無機酸類之鹽，例如醋酸、丙酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯乙醇酸、蘋果酸、苯二甲酸、鹽酸、氫溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲烷磺酸、苯磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟腦磺酸，及同樣地已知之可接受酸類。當本發明化合物含有羧酸酯或酚性部份基團時，鹽亦可由有機與無機鹼形成，較佳為鹼金屬鹽，例如鈉、鋰或鉀，或能夠形成鹼加成鹽之類似部份基

團。

本發明化合物可以一或多種互變異構物存在。熟諳此藝者將明瞭的是，本發明化合物亦可以如下文關於式I化合物所示之互變異構物It存在。



(It)

互變異構物經常彼此以平衡存在。當此等互變異構物在環境與生理學條件下相互轉化時，其係提供相同有用之生物學作用。本發明包括此種互變異構物之混合物，以及個別互變異構物，例如式I、It、IIAt、IIBt化合物等。

本發明化合物可含有不對稱碳原子，且一些本發明化合物可含有一或多個不對稱中心，而因此可導致光學異構物與非對映異構物。雖然在本文某些化學式中顯示而未關於立體化學，但本發明包括此種光學異構物與非對映異構物；以及外消旋與經解析之對掌異構上純R與S立體異構物；以及R與S立體異構物之其他混合物，及其藥學上可接受之鹽。在立體異構物為較佳之情況下，可在一些具體實施例中提供實質上不含其相應之對掌異構物。因此，實質上不含相應對掌異構物之對掌異構物，係指經由分離技術單離或分離之化合物，或經製成不含其相應之對掌異構物。於

本文中使用的"實質上不含"係意謂化合物係由顯著較大比例之一種立體異構物所組成，較佳係低於約50%，更佳係低於約75%，而又更佳係低於約90%。

較佳式I化合物為其中 R_1 與 R_2 為H之化合物。另一組較佳化合物為其中 R_3 為 C_1 - C_4 烷基之式I化合物。亦較佳為以下之式I化合物，其中 R_4 、 R_5 及 R_6 各獨立為H、鹵素、 COR_7 、 OR_{14} 或烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、炔基或環烷基，各視情況經取代。

更佳之本發明化合物為其中 R_1 與 R_2 為H，且 R_3 為甲基之式I化合物。另一種組更佳本發明化合物為以下之式I化合物，其中 R_4 為H、 COR_7 、 OR_{14} 或烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、炔基或環烷基，各基團係視情況經取代；且 R_5 與 R_6 各獨立為H或鹵素。於一項具體實施例中， R_4 係視情況被一或多個選自烯基、炔基、鹵基、羥基、烷氧基或環烷基之基團取代。於另一項具體實施例中， R_4 係在苯環之3-位置上。

另一組更佳本發明化合物為以下之式I化合物，其中 R_1 與 R_2 為H； R_3 為甲基； R_4 為H、 COR_7 或烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、炔基或環烷基，各基團係視情況經取代； R_5 與 R_6 各獨立為H或鹵素；且 R_4 係在苯環之3-位置上。

本文中所述之舉例化合物包括：

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

(5-S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟基-3-丙-1-炔-1-基苯

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

二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-

二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟基丙基)苯基]-3-甲基

-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙基)苯基]-3-甲

基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟基丁基)苯基]-3-甲基

-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲

基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2-氟基乙基)苯基]-3-甲基

-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲

基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(2,2,2-三氟乙基)苯

基]-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3,3,3-三氟丙基)苯

基]-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯

基]-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-

二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

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

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

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

N-(3-{(4R)-2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺；

N-(3-{(4S)-2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺；

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

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

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

- 3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟基戊基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟基丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟基己基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-甲氧基丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1Z)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}-正-丙基苯甲醯胺；
- (1E)-3-氯基丙-1-烯基-2,5-二氯苯基砒；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(2-氟基乙氧基)甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(3,3,3-三氟丙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(甲氧基甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-{[2-氟基-1-(氟基甲基)乙氧基]甲基}苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(2,2,3,3-四氟基丙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

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

- 5-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈；
- 4-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)丁腈；
- 2-胺基-5-{3-[(1E)-4,4-二氟丁-1-烯-1-基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羥基己-4-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-6-甲氧基己-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-甲氧基戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[2-(甲氧基甲基)環丙基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-羥基戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-羥基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；
- 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[2-(2-甲氧基乙基)環丙基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-氟基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-氟基戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-4-氟基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯氧基)丁腈；

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

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

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

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

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

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

2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟基丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5R)-2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5S)-2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟基-3-戊-4-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯甲醛；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1,4-二羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5R)-2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)環丁基]醋酸甲酯；

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸甲酯；

或其互變異構物，其立體異構物或其藥學上可接受之鹽。

本文中所述之更多舉例化合物包括：

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

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

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

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

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

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

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

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

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(3S)-3-羥基丁-1-炔-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

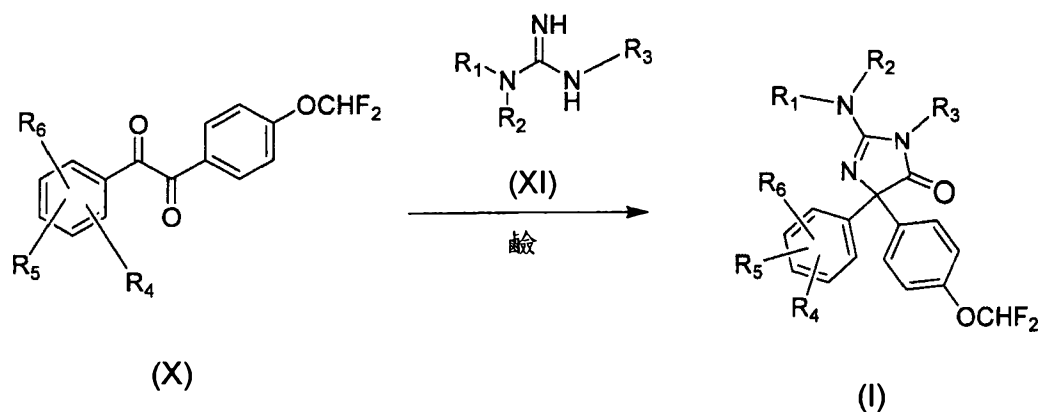
(5R)-2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

或其互變異構物，其立體異構物或其藥學上可接受之鹽。

其他舉例之化合物包括在實例 1-141 中所提出者。

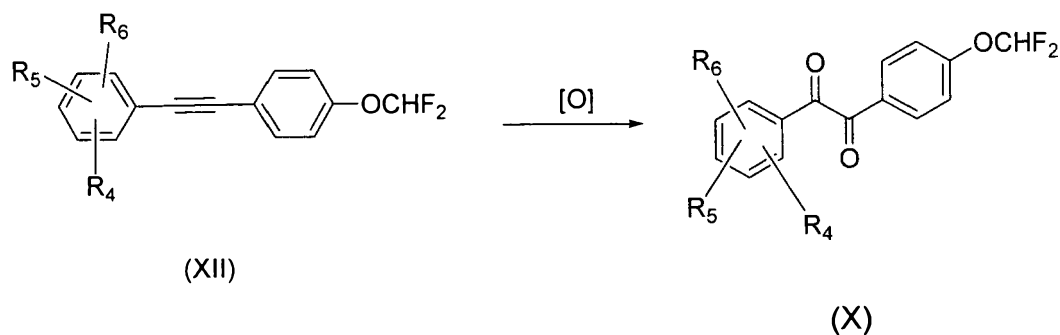
式 I 化合物 (及其他本文中所述者，包括式 II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA 及 IXB 化合物) 可使用習用合成方法製備，而若需要，則使用標準分離或單離技術。例如，式 I 化合物可經由使式 X 二酮與式 XI 胺基胍衍生物，於鹼譬如金屬碳酸鹽存在下反應而製成，獲得所要之式 I 化合物。反應係示於下文流程圖 I 中。

流程圖 I



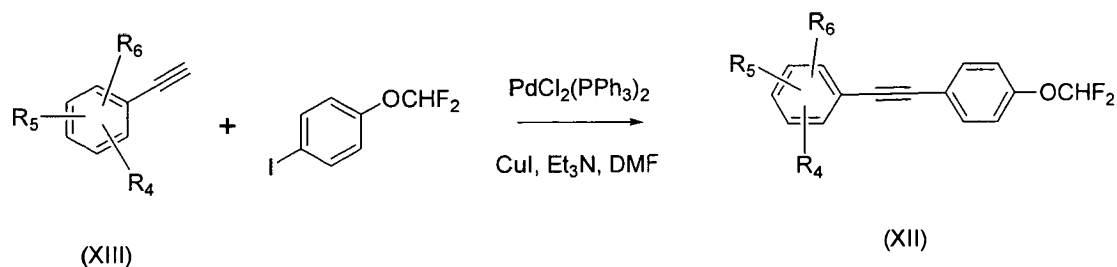
式 X 二酮化合物可經由使式 XII 炔烴，與氧化劑反應而製成，該氧化劑譬如 Pd(II)Cl₂/DMSO、N-溴基琥珀醯亞胺/DMSO、臭氧、過碘酸鈉與氧化鈣(IV)水合物、三氧化硫、KMnO₄、I₂/DMSO 或其組合，較佳為 KMnO₄ 與 I₂/DMSO。反應係顯示於流程圖 II 中。

流程圖 II



式 XII 炔烴化合物可經由使式 XIII 乙炔基苯化合物與 4-(二氟甲氧基)-1-碘苯，於 Pd 觸媒譬如二氯雙(三苯膦)鉑(II)與 CuI 存在下反應而製成，獲得所要之式 XII 苯基乙炔基苯化合物。反應係顯示於流程圖 III 中。

流程圖 III



有利的是，本發明化合物係充作BACE抑制劑，用於治療與以下疾病有關聯之 β -澱粉狀蛋白沉積物與神經原纖維纏結，譬如阿耳滋海默氏疾病、三染色體21 (Down氏徵候簇)、具有Dutch-型澱粉樣變性病之遺傳性大腦出血(HCHWA-D)及其他神經變性病。因此，本發明係提供調制BACE及治療、預防或改善與疾病或病症有關聯之 β -澱粉狀蛋白沉積物與神經原纖維纏結之方法，該疾病或病症譬如阿耳滋海默氏疾病、三染色體21 (Down氏徵候簇)、具有Dutch-型澱粉樣變性病之遺傳性大腦出血(HCHWA-D)或其他神經變性病。此種方法包括對患有或容易感染與過度BACE活性有關聯疾病或損傷之病患提供有效量之本發明化合物(例如式I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA及IXB化合物)。亦根據本發明，係提供一種在人類或其他哺乳動物中治療阿耳滋海默氏疾病及相關老年癡呆症之方法，其包括對人類或其他哺乳動物投予有效量之本發明化合物。

本發明亦提供一種在有需要之病患中治療相關於或伴隨著過度BACE活性之病症之方法，其包括對該病患提供治療上有效量之至少一種本發明化合物(例如式I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA及IXB化合物)。代表性病症包括阿耳

滋海默氏疾病、認知力減弱、Down氏徵候簇、HCHWA-D、認知力衰退、老年癡呆症、大腦澱粉狀蛋白血管病、變性癡呆症或其他神經變性病。某些此等疾病之特徵為 β -澱粉狀蛋白沉積物或神經原纖維纏結之產生。

本發明亦提供一種抑制BACE活性之方法，其包括對病患投予或使其受體接觸有效量之至少一種本發明化合物(例如式I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA及IXB化合物)。某些方法進一步包括測定BACE活性，無論是在該接觸步驟之前或之後。

本發明亦提供一種在哺乳動物中改善 β -澱粉狀蛋白沉積物或神經原纖維纏結之方法，其包括對該哺乳動物提供有效量之至少一種本發明化合物(例如式I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA及IXB化合物)。

亦提供一種在哺乳動物中改善阿耳滋海默氏疾病、認知力減弱、Down氏徵候簇、HCHWA-D、認知力衰退、老年癡呆症、大腦澱粉狀蛋白血管病、變性癡呆症或其他神經變性病之病徵之方法，其包括對該哺乳動物投予有效量之至少一種本發明化合物(例如式I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA及IXB化合物)。

進一步方法係在已知患有或懷疑處於患有以下疾病危險下之哺乳動物中預防阿耳滋海默氏疾病、認知力減弱、Down氏徵候簇、HCHWA-D、認知力衰退、老年癡呆症、大腦澱粉狀蛋白血管病、變性癡呆症或其他神經變性病。此等方法包括對該哺乳動物提供有效量之至少一種本發明

化合物(例如式I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA及IXB化合物)。

當根據本發明使用時，"提供"一詞，關於提供本發明所涵蓋之化合物或物質，係意謂無論是直接投予此種化合物或物質，或投予前體藥物、衍生物或類似物，其將在身體內形成有效量之化合物或物質。本發明亦涵蓋提供本發明化合物，以治療本文中所揭示而該化合物可用於治療之疾病狀態。

於本文中使用的"病患"一詞係指哺乳動物，較佳為人類。

於本文中使用的"投予"、"投藥"或"用藥"術語，係指無論是直接投予化合物或組合物至病患，或投予該化合物之前體藥物、衍生物或類似物至病患，其將在病患之身體內形成等量之活性化合物或物質。

於本文中使用的"有效量"、"治療上有效量"及"有效劑量"術語，係指化合物之量，當被投予病患時，其係有效至少部份改善(而在較佳具體實施例中為治癒)病患被懷疑患有之症狀。

應明瞭的是，本發明活性化合物之有效劑量可依所利用之特定化合物、投藥模式、被治療症狀之狀態及其嚴重性，以及相關於被治療個體之各種身體因素而改變。對治療阿耳滋海默氏疾病及其他相關老年癡呆症而言，通常當本發明化合物在日服劑量為每千克體重約0.1毫克至約1毫克，較佳係以每天二至六次之分離劑量投予，或以持續釋出形式，投予有需要之個體時，可獲得令人滿意之結果。對大

部份大型哺乳動物而言，總日服劑量為約3.5毫克至約140毫克，較佳為約3.5至約5毫克。在70公斤人類成人之情況中，總日服劑量一般為約7毫克至約70毫克，並可調整以提供最適宜治療結果。此服用法可經調整，以提供最適宜治療回應。

於一方面，本發明係針對組合物，其包含一或多種本發明化合物(例如式I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA及IXB化合物)及一或多種藥學上可接受之載劑。

本發明亦包含醫藥組合物，其包含本發明之化合物(例如式I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA及IXB化合物)及藥學上可接受之載劑。

於本文中使用的"載劑"一詞係涵蓋載劑、賦形劑及稀釋劑。載劑之實例係為熟諳此藝者所習知，且係根據可接受之醫藥程序製備，例如在Remington氏醫藥科學，第17版，Alfonoso R. Gennaro編著，Mack出版公司，Easton, PA (1985)中所述者，其係以全文併於本文供參考。藥學上可接受之載劑係為可與配方中之其他成份相容且為生物學上可接受者。

本發明化合物可以口服方式或非經腸方式投藥，純粹或併用習用醫藥載劑。可應用之固體載劑可包括一或多種物質，其亦可充作矯味劑、潤滑劑、增溶劑、懸浮劑、填料、助流劑、壓縮助劑、黏合劑或片劑崩解劑或包膠物質。其係以習用方式調配，例如以類似用於已知抗高血壓劑、利尿劑及 β -阻斷劑之方式。含有本發明活性化合物之口服配方可包括任何習用口服形式，包括片劑、膠囊、面頰形式、

錠劑、糖錠，及口服液體、懸浮液或溶液。在粉末中，載劑為細分固體，其係與細分活性成份混合。在片劑中，活性成份係與具有必要壓縮性質之載劑以適當比例混合，並壓實成所要之形狀與大小。粉末與片劑較佳係含有至高99%活性成份。

膠囊可含有活性化合物與惰性填料及/或稀釋劑之混合物，譬如藥學上可接受之澱粉(例如玉米、馬鈴薯或木薯澱粉)、糖類、人造增甜劑、粉末狀纖維素(譬如結晶性與微晶性纖維素)、麵粉、明膠、膠質等。

可使用之片劑配方可藉習用壓縮、濕式造粒或乾式造粒方法製成，且利用藥學上可接受之稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、崩解劑、表面改質劑(包括界面活性劑)、懸浮或安定劑，包括但不限於硬脂酸鎂、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、糖類、乳糖、糊精、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、微晶性纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、聚乙烷基四氫吡咯、海藻酸、阿拉伯膠、三仙膠(xanthan gum)、檸檬酸鈉、複合矽酸鹽、碳酸鈣、甘胺酸、蔗糖、花楸醇、磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、低熔點蠟類及離子交換樹脂。較佳表面改質劑包括非離子性與陰離子性表面改質劑。表面改質劑之代表性實例包括但不限於聚氧體(poloxamer) 188、氯化苄烷氧銨、硬脂酸鈣、鯨蠟硬脂基醇、鯨蠟聚乙二醇乳化用蠟、花楸聚糖酯類、膠態二氧化矽、磷酸鹽、十二基硫酸鈉、矽酸鎂鋁及三乙醇胺。此處之口服配方可利用標準延遲或按時釋

出配方，以改變活性化合物之吸收。口服配方亦可包括投予活性成份於水或果汁中，含有適當增溶劑或乳化劑，按需要而定。

液體載劑可用於製備溶液、懸浮液、乳化液、糖漿及酏劑。本發明之活性成份可被溶解或懸浮於藥學上可接受之液體載劑中，譬如水、有機溶劑、兩者之混合物，或藥學上可接受之油類或脂肪。液體載劑可含有其他適當醫藥添加劑，譬如增溶劑、乳化劑、緩衝劑、防腐劑、增甜劑、矯味劑、懸浮劑、增稠劑、著色劑、黏度調節劑、安定劑或滲透調節劑。供口服與非經腸投藥之液體載劑之適當實例包括水(特別是含有如上述之添加劑，例如纖維素衍生物，較佳為羧甲基纖維素鈉溶液)、醇類(包括單羥醇類與多羥醇類，例如二醇類)及其衍生物，以及油類(例如經分餾椰子油與花生油)。對非經腸投藥而言，載劑亦可為油性酯，譬如油酸乙酯與肉豆蔻酸異丙酯。無菌液體載劑係被使用於無菌液體形式組合物中，供非經腸投藥用。供加壓組合物用之液體載劑可為鹵化烴或其他藥學上可接受之推進劑。

液體醫藥組合物，其係為無菌溶液或懸浮液，可被例如肌內、腹膜腔內或皮下注射所利用。無菌溶液亦可以靜脈內方式投予。供口服投藥之組合物可呈無論是液體或固體形式。

醫藥組合物較佳係呈單位劑型，例如作成片劑、膠囊、粉末、溶液、懸浮液、乳化液、顆粒或栓劑。在此種形式

中，組合物係被再分成含有適當量活性成份之單位劑量；單位劑型可為包裝組合物，例如小包粉末、小玻璃瓶、安瓿瓶、預充填之注射器或含有液體之小藥囊。單位劑型可為例如膠囊或片劑本身，或其可為適當數目之任何此種組合物，呈包裝形式。此種單位劑型可含有約1毫克/公斤至約250毫克/公斤，且可以單一劑量或以兩個或多個分離劑量給予。此種劑量可以可用於引導本文之活性化合物至接受者血流之任何方式投予，包括以經口方式、經由植入物、非經腸方式(包括靜脈內、腹膜腔內及皮下注射)、直腸方式、陰道方式及經皮方式。此種投藥可使用本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，以洗劑、乳膏、泡沫、貼藥、懸浮液、溶液及栓劑(直腸與陰道)進行。

當被投予以治療或抑制特定疾病狀態或病症時，應明瞭的是，有效劑量可依所利用之特定化合物、投藥模式、被治療症狀之狀態及其嚴重性，以及相關於被治療個體之各種身體因素而改變。在治療應用時，本發明化合物係被提供至已經患有疾病之病患，其量足以治癒或至少部份改善該疾病之徵候及其併發症。足夠達成此情況之量係被定義為"治療上有效量"。欲被用於治療特定病例之劑量，必須主觀地由負責醫師決定。所涉及之變數包括特定病症，及病患之大小、年齡及回應型式。

在一些情況中，一般可能期望以氣溶膠形式直接投予化合物至氣道。關於藉由鼻內或枝氣管內吸入之投藥，可將本發明化合物調配成含水或部份含水溶液。

本發明化合物可以非經腸方式或腹膜腔內方式投予。此等活性化合物作為自由態鹼或藥學上可接受鹽之溶液或懸浮液，可在適合與界面活性劑譬如羥丙基纖維素混合之水中製成。分散液亦可在甘油、液態聚乙二醇及其在油類中之混合物內製備。在儲存與使用之一般條件下，此等製劑係含有防腐劑，以抑制微生物生長。

適合可注射用途之醫藥形式，包括無菌水溶液或分散液，及供無菌可注射溶液或分散液之臨時製備用之無菌粉末。在所有情況中，此形式必須是無菌，且必須是流體，達容易注射性存在之程度。其在製造與儲存條件下必須是安定的，且必須被保存以防止微生物譬如細菌與真菌之污染作用。載劑可為溶劑或分散媒質，含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液態聚乙二醇)，其適當混合物，及植物油。

本發明化合物可以經皮方式，利用經皮貼藥投予。對本揭示內容之目的而言，應明瞭經皮投藥係包括越過身體表面與身體通路之內襯包括上皮與黏膜組織之所有投藥。此種投藥可使用本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，以洗劑、乳膏、泡沫、貼藥、懸浮液、溶液及栓劑(直腸與陰道)進行。

經皮投藥可利用經皮貼藥達成，其含有活性化合物與載劑，該載劑對活性化合物呈惰性，對皮膚為無毒性，且允許經由皮膚輸送該藥劑供系統吸收至血流中。載劑可採取任何數目之形式，譬如乳膏與軟膏、糊劑、凝膠及閉塞裝

置。乳膏與軟膏可為黏稠液體或半固體乳化液，無論是油在水中型或水在油中型。包含可吸收粉末被分散於石油或親水性石油中而含有活性成份之糊劑亦可為適當。多種閉塞裝置可用以釋出活性成份至血流中，譬如半滲透性薄膜覆蓋含有活性成份之儲器，使用或未使用載劑，或含有活性成份之基質。其他閉塞裝置係為文獻上已知。

本發明化合物可以直腸方式或陰道方式投予，呈習用栓劑形式。栓劑配方可製自傳統物質，包括可可豆脂，添加或未添加蠟類以改變栓劑熔點，及甘油。亦可使用水溶性栓劑基料，譬如各種分子量之聚乙二醇。

在某些具體實施例中，本發明係針對前體藥物。各種形式之前體藥物係為此項技藝中已知，例如在Bundgaard (編著)，前體藥物之設計，Elsevier (1985)；Widder等人(編著)，酶學方法，第4卷，大學出版社 (1985)；Krogsgaard-Larsen等人(編著)，"前體藥物之設計與應用"，藥物設計與發展之教科書，第5章，113-191 (1991)，Bundgaard等人，藥物傳輸回顧期刊，8：1-38 (1992)，Bundgaard，醫藥科學期刊，77：285及其後文(1988)；及Higuchi與Stella (編著)前體藥物作為新穎藥物傳輸系統，美國化學學會(1975)中所討論者，其每一件係以其全文併於本文供參考。

應明瞭的是，此等化合物之劑量、服用法及投藥模式將根據病患及被治療個體而改變，且將接受所涉及執業醫師之判斷。一或多種本文化合物之投藥，較佳係於低劑量下開始，且被增加直到達成所要之作用為止。

為更清楚明瞭，且為更清楚地說明本發明，其特殊實例係於下文提出。下述實例僅只是說明例而已，應明瞭並非以任何方式限制本發明之範圍及其從屬之原理。

除非另有述及，否則所有份數均為重量份數。TEA、DMSO及DMF術語係個別指稱三乙胺、二甲亞砜及N,N-二甲基甲醯胺。EtOAc與THF術語係個別指稱乙二醇二甲基醚與四氫呋喃。NMR一詞係指稱質子核磁共振，而MS一詞係指稱質量光譜，其中(+)係指正模式，其係一般性地獲得M+1(或M+H)吸收，其中M=分子質量。所有化合物係至少藉由MS與NMR分析。

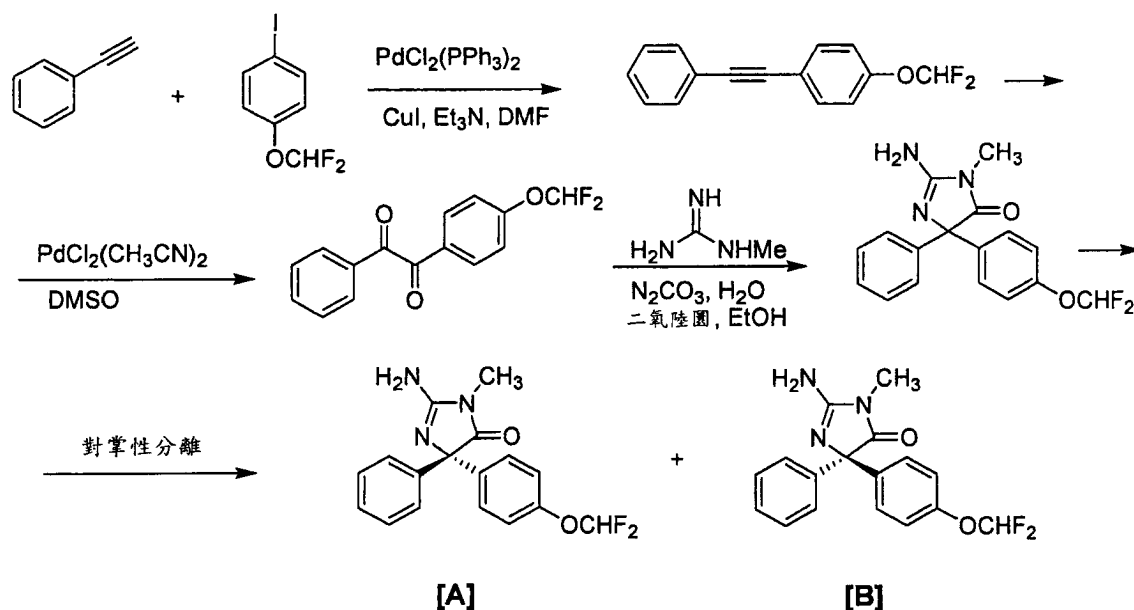
在化學圖中，Ph一詞表示苯基。

質子核磁共振光譜係在Bruker AVANCE 300光譜儀上，於300 MHz下，或於VARIAN 400光譜儀上，於400 MHz下獲得。光譜係以ppm (δ)表示，而偶合常數J值係以赫茲報告。使用四甲基矽烷作為內參考標準。質譜係在Perkin Elmer Sciex 100上獲得。

【實施方式】

實例1

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



步驟 a) 1-(二氟甲氧基)-4-(苯基乙炔基)苯

於乙炔基苯(1.9 克, 18.5 毫莫耳)、1-(二氟甲氧基)-4-碘苯(5 克, 18.5 毫莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(35 毫升)及三乙胺(12.8 毫升, 92.6 毫莫耳)之混合物中, 引進無水氫, 歷經 5 分鐘。接著, 將碘化銅(I) (1.85 毫莫耳, 351 毫克)與二氯雙(三苯膦)鈀(II) (1.11 毫莫耳, 0.71 克)添加至混合物中, 並將此新混合物在 60°C 下攪拌 3 小時。使混合物冷卻至室溫, 倒入水中, 並以乙醚萃取。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥。蒸發, 及在矽膠 (ISCO) 上純化, 使用己烷/EtOAc (100/1) 作為溶離溶劑, 獲得 1-(二氟甲氧基)-4-(苯基乙炔基)苯, 為透明油 (3.45 克, 76% 產率)。MS m/e M^+ 244; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.2 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 7.28-7.45 (m, 4H), 7.5-7.55 (m, 2H), 7.6 (d, $J = 7.78$ Hz, 2H).

步驟 b) 1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-苯基乙烷-1,2-二酮

於1-(二氟甲氧基)-4-(苯基乙炔基)苯(2.85克，11.68毫莫耳)
與二甲亞砜(40毫升)之混合物中，引進無水氫氣，歷經5分

鐘。然後，將雙(乙腈)二氯鉍(II) (1.16 毫莫耳，0.3 克) 添加至混合物中，並將此新混合物在 145°C 下攪拌 20 小時。使混合物冷卻至室溫，倒入水中，並以 EtOAc 萃取。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥。蒸發，及在矽膠 (ISCO) 上純化，使用己烷/EtOAc (30/1) 作為溶離溶劑，獲得 1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-苯基乙烷-1,2-二酮，為透明油 (2.92 克，91% 產率)。MS m/e M^+ 276; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.2 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 7.6 (m, 3H), 7.75 (t, $J = 8.54$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.54$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H).

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

於 1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-苯基乙烷-1,2-二酮 (3.7 克，13.4 毫莫耳)、二氧陸園 (180 毫升) 及 EtOH (240 毫升) 之混合物中，添加 1-甲基胍鹽酸鹽 (6.6 克，60.3 毫莫耳) 與 Na_2CO_3 (6.4 克，60.3 毫莫耳) 在 H_2O (20 毫升) 中之溶液。將此新混合物在 95 °C 下攪拌 3 小時。接著在真空下移除揮發性物質，並使殘留物溶於水中，且以 EtOAc 萃取。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥。蒸發，及在矽膠 (ISCO) 上純化，使用 MeOH/EtOAc (1/20) 作為溶離溶劑，獲得 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮，為白色固體 (3.65 克，94% 產率)。MS m/e $(M+H)^+$ 332; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.93 (s, 3H), 6.61 (brs, 2H), 7.1 (d, $J = 8.54$ Hz, 2H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.54$ Hz, 2H).

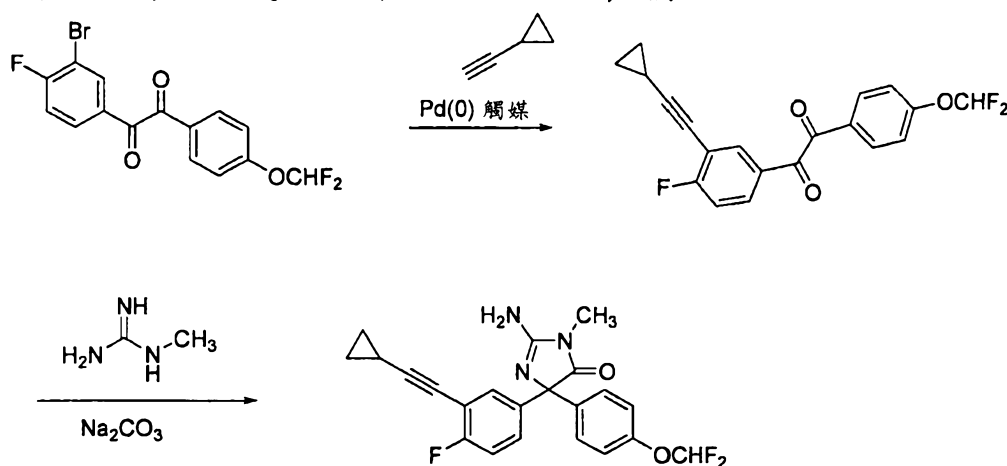
步驟 d) (5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基

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

將 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 之外消旋混合物藉由對掌性層析技術分離 (Chiralcel OJ, 0.46x10 公分, 使用在 85% 己烷中之 15% 乙醇與二乙胺作為流動相), 以產生兩種對掌異構物, 為白色固體; [A] (5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮, MS m/e (M+H)⁺ 332; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.93 (s, 3H), 6.61 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.54 Hz, 2H); [α]_D²⁵ = +20 (C = 1%, 在 MeOH 中) 與 [B] (5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮, MS m/e (M+H)⁺ 332; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.93 (s, 3H), 6.61 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.54 Hz, 2H); [α]_D²⁵ = -22 (C = 1%, 在 MeOH 中)。

實例 2

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



步驟 a) 1-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)-苯基]乙烷-1,2-二酮

使 1-(3-溴基-4-氟苯基)-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-乙烷-1,2-二酮 (2.1 克, 5.63 毫莫耳)、2,6-二甲基六氫吡啶 (10 毫升) 及 乙炔基環丙烷 (0.74 克, 11.27 毫莫耳) 之混合物以氫脫氣 5 分鐘。將反應混合物以肆(三苯膦)鉀 (0) (327 毫克, 0.28 毫莫耳) 處理, 在 80°C 下攪拌 5 小時, 冷卻至室溫, 倒入水中, 並以 EtOAc 萃取。合併萃液, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。所形成之殘留物藉由 ICSO 之純化 (己烷/EtOAc 5/1), 獲得 1-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮, 為黃色油固體 (1.37 克); MS m/e (M)⁺ 358.

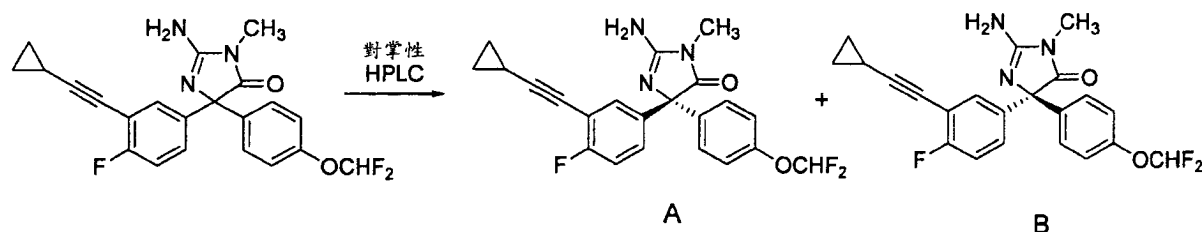
步驟 b) 2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

將 1-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮 (1.35 克, 3.97 毫莫耳)、乙醇 (30 毫升)、1-甲基胍鹽酸鹽 (0.65 克, 5.96 毫莫耳) 及 Na₂CO₃ (0.63 克, 5.96 毫莫耳) 之混合物在 95°C 下攪拌 2 小時, 冷卻至室溫, 及在真空中濃縮。使所形成之殘留物溶於水中, 並以 EtOAc 萃取。合併萃液, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。此殘留物於矽膠 (ISCO) 上之純化, 使用 CH₃OH/EtOAc (1/20) 作為溶離溶劑, 獲得標題產物, 為白色固體 (0.29 克), 藉 NMR 與質譜分析確認。MS m/e (M+H)⁺ 414

實例 3

(5R)-2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4(二氟甲氧基)

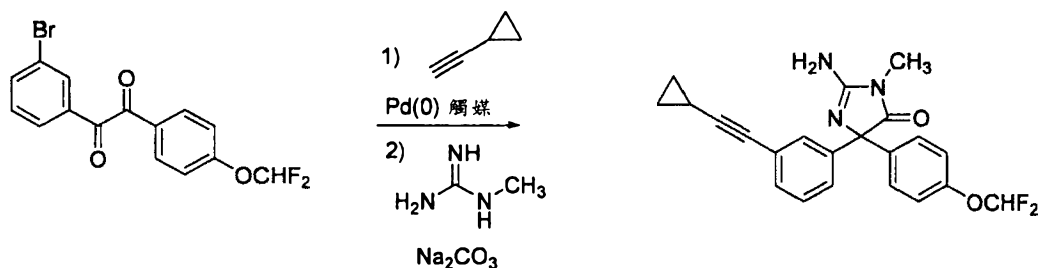
苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (A) 與 (5S)-2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (B) 之製備



將 2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 之外消旋混合物藉由對掌性層析技術分離 (Chiralcel AD, 5x50 公分, 使用在己烷/DEA 中之 10% (MeOH/EtOH-8/2)/DEA 作為流動相), 以產生標題產物, 為白色固體, 藉 NMR 與質譜分析確認。[A] (5R)-對掌異構物, MS m/e (M-H)⁺ 412; $[\alpha]_{25} = 6.2$ (C = 1%, 在 MeOH 中) 與 [B] (5S)-對掌異構物, MS m/e (M-H)⁺ 412; $[\alpha]_{25} = -8.2$ (C = 1%, 在 MeOH 中)。

實例 4

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

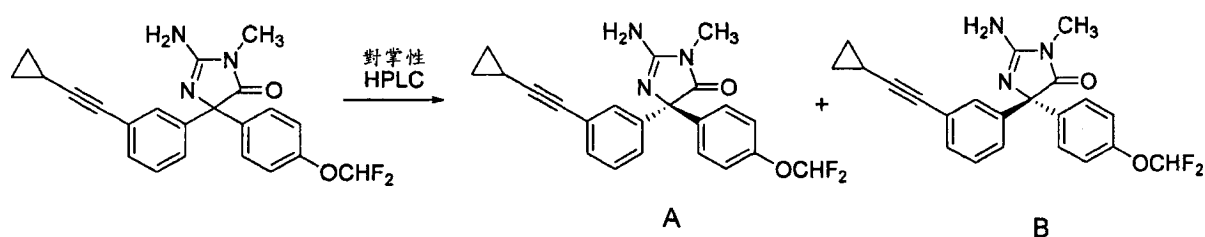


使用實例 2 中所述之基本上相同程序, 並於步驟 A 中採用 1-(3-溴苯基)-2-[4(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮, 獲得標題產物, 為白色固體, 藉 NMR 與質譜分析確認。MS m/e

$(M+H)^+$ 396.

實例 5

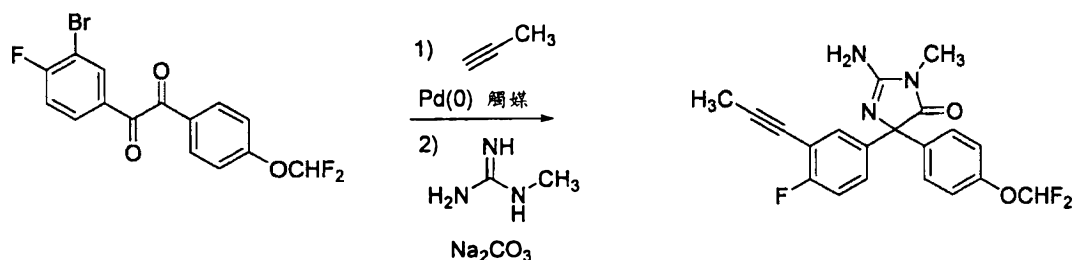
(5S)-2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)苯基]-5-[4(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (A) 與 (5R)-2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)苯基]-5-[4(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (B) 之製備



將 2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)苯基]-5-[4(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 之外消旋混合物藉由對掌性層析技術分離 (Chiralcel AD-H, 0.46x25 公分, 使用具有 0.1% DEA 之 10% CH₃OH/EtOH-8/2 作為流動相), 以產生標題產物, 為白色固體; [A] (5S)-對掌異構物, MS m/e $(M-H)^+$ 396; $[\alpha]_{25} = 12.4$ (C = 1%, 在 MeOH 中) 與 [B] (5R)-異構物, MS m/e $(M-H)^+$ 396; $[\alpha]_{25} = -13$ (C = 1%, 在 MeOH 中)。

實例 6

2-胺基-5-[4(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙-1-炔-1-基苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

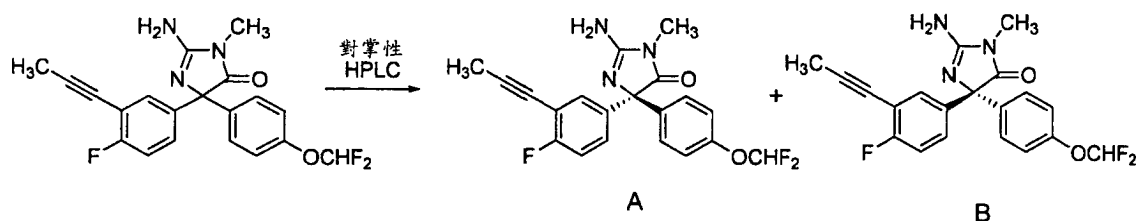


使用實例 2 中所述之基本上相同程序, 並於步驟 A 中, 採

用 1-(3-溴基-4-氟苯基)-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮與丙-1-炔，獲得標題產物，為白色固體，藉 NMR 與質譜分析確認。MS m/e $(M+H)^+$ 370.

實例 7

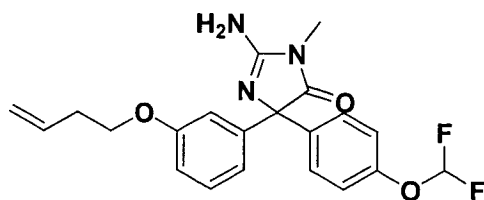
(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟基-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (A) 與 (5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟基-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (B) 之製備



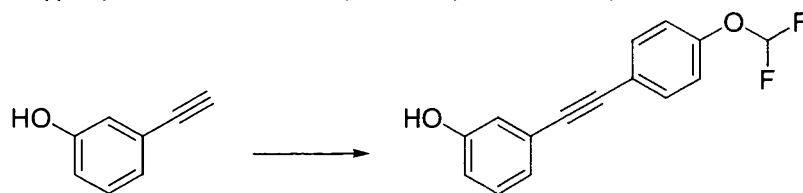
將 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟基-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 之外消旋混合物藉由對掌性層析技術分離 (Chiralcel AD 5x25 公分，使用在己烷與 0.1% DEA 中之 13% EtOH 作為流動相)，以產生標題產物，為白色固體；[A] (5S)-對掌異構物，MS m/e $(M-H)^+$ 396； $[\alpha]_{25} = 8.8$ (C = 1%，在 MeOH 中) 與 [B] (5R)-對掌異構物，MS m/e $(M-H)^+$ 396； $[\alpha]_{25} = -7$ (C = 1%，在 MeOH 中)。

實例 8

2-胺基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

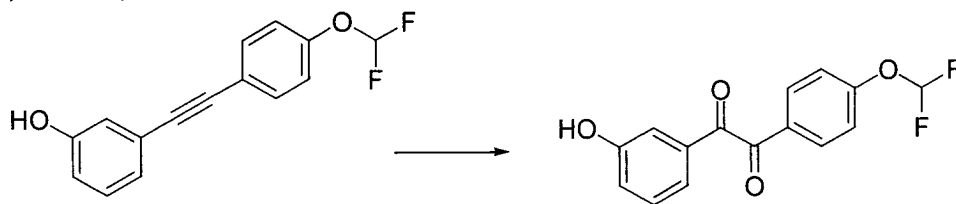


步驟 1) 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)酚



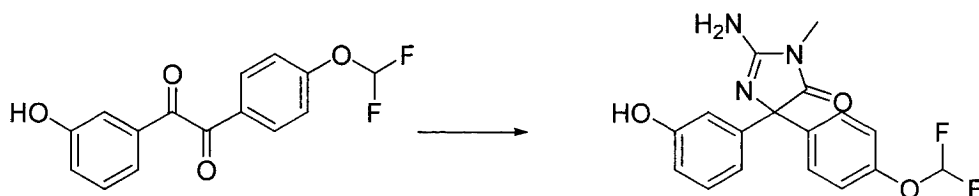
將 1-(二氟甲氧基)-4-碘苯 (0.300 克, 1.11 毫莫耳)、3-乙炔基酚 (0.252 克, 1.39 毫莫耳)、雙(三苯基膦基)氯化鈣 (II) (0.039 克, 55 微莫耳)、碘化銅 (I) (0.006 克, 32 微莫耳) 及三乙胺 (0.62 克, 6.11 毫莫耳) 在 DMF (4 毫升) 中之混合物於室溫下攪拌 3 小時。移除溶劑, 並使此物質吸附至矽藻土上, 及藉急驟式層析純化 (矽膠, 5:95 醋酸乙酯 / 己烷), 而得 1-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)酚 (0.25 克, 86%), 為灰白色固體。

步驟 2) 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥苯基)乙烷-1,2-二酮



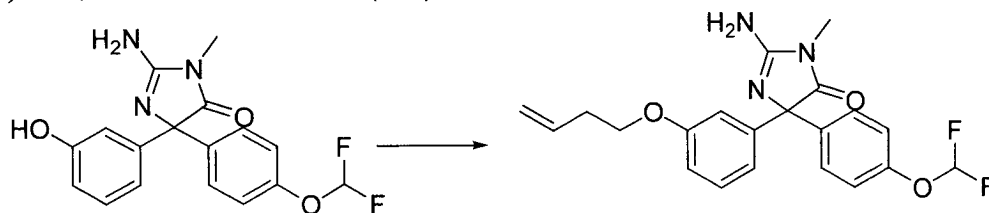
使 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)酚 (0.100 克, 0.38 毫莫耳) 溶於丙酮 (2 毫升) 中, 並添加至 NaHCO_3 (0.019 克, 0.23 毫莫耳) 與 MgSO_4 (0.069 克, 0.53 毫莫耳) 在 H_2O (2 毫升) 中之溶液內。以一份添加 KMnO_4 (0.134 克, 0.85 毫莫耳), 並將溶液攪拌 2 小時。添加 EtOAc, 且經過矽藻土墊過濾此混合物。將殘留溶液以 H_2O 、鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及移除溶劑, 而產生 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥苯基)乙烷-1,2-二酮, 為黃色固體 (0.11 克, 98%)。

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



使 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥苯基)乙烷-1,2-二酮 (0.11 克, 0.38 毫莫耳) 溶於乙醇 (5 毫升) 中。添加甲基胍鹽酸鹽 (0.052 克, 0.47 毫莫耳), 接著為碳酸鈉 (0.050 克, 0.47 毫莫耳)。將混合物在 85°C 下攪拌過夜 15 小時。移除溶劑, 並使此物質吸附至矽藻土上。藉由急驟式層析純化, 獲得 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羥苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮 (0.085 克, 64%)。

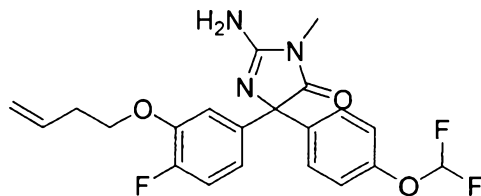
步驟 4) 2-氨基-4-(3-(丁-3-烯基氧基)苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮



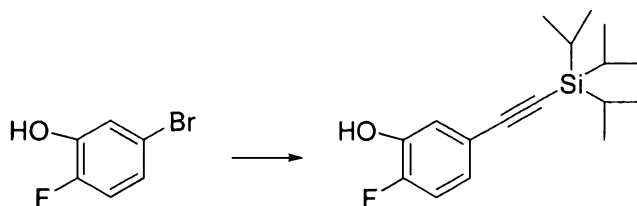
於 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羥苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮 (0.070 克, 0.20 毫莫耳)、丁-3-烯-1-醇 (0.023 克, 0.32 毫莫耳) 及 PS-PPh₃ (0.145 克, 0.32 毫莫耳, 2.2 毫莫耳/克) 在 THF (2 毫升) 中之溶液內, 逐滴添加 THF (0.5 毫升) 中之偶氮二羧酸二乙酯 (0.058 克, 0.38 毫莫耳)。將混合物在 60°C 下攪拌 4 小時。使溶液冷卻至室溫, 並過濾 PPh₃, 且以 CH₂Cl₂ 與 MeOH 洗滌。移除溶劑, 使殘留物質吸附至矽藻土上, 並藉急驟式層析純化 (15:1 CH₂Cl₂ : MeOH), 而產生 2-氨基-4-(3-(丁-3-烯基氧基)苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮 (0.051 克, 73%), 為灰白色泡沫物。

實例 9

2-胺基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

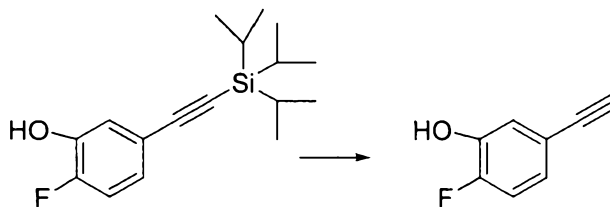


步驟 1) 2-氟基-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)酚



將乙炔基-三異丙基-矽烷(1.13 克，6.20 毫莫耳)、5-溴基-2-氟基酚(0.955 克，4.98 毫莫耳)、雙(三苯基膦基)氯化鈣(II)(0.105 克，0.15 毫莫耳)、碘化銅(0.039 克，0.205 毫莫耳)及三乙胺(2.9 克，28.7 毫莫耳)在 DMF (4.0 毫升)中之溶液於 CEM Explorer 中，在 80°C 下照射 30 分鐘。移除溶劑，並使產物藉急驟式層析純化，而產生 2-氟基-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)酚。

步驟 2) 5-乙炔基-2-氟基酚



使 2-氟基-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)酚溶於 THF 中，並添加氯化四丁基銨。將溶液在室溫下攪拌過夜。添加 Et₂O，並將溶液以 H₂O、鹽水洗滌，脫水乾燥，及移除溶劑。使用此物質，未進行任何進一步純化。

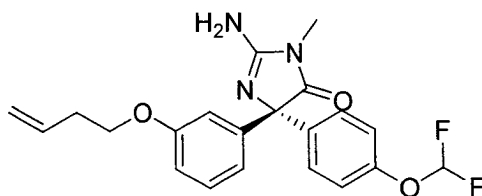
步驟3至6係以類似實例8之方式，在第一個步驟中，使用5-乙炔基-2-氟基酚替代3-乙炔基酚而完成。

實例 10

(5R)-與(5S)-2-胺基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

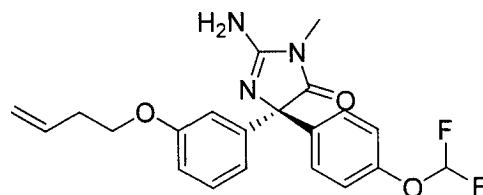
使用如實例8之相同化學，下列化合物係使用自2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羥苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮之對掌性分離所產生之光學活性酚製成：

實例 10A：



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

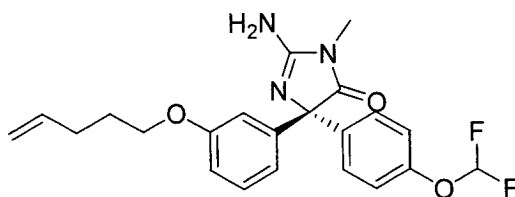
實例 10B：



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

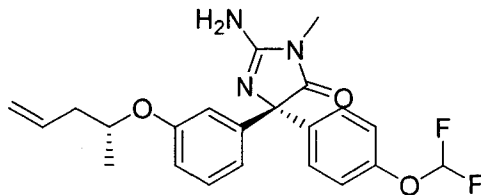
使用相同化學，製成下列化合物：

實例 10C：



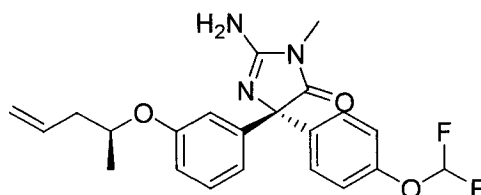
(R)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(戊-4-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮

實例 10D：



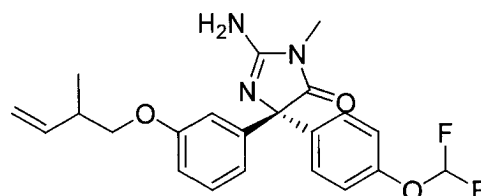
(R)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((R)-戊-4-烯-2-基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮

實例 10E：



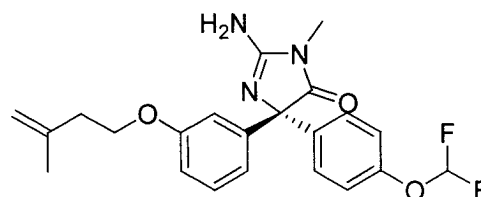
(R)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮

實例 10F：



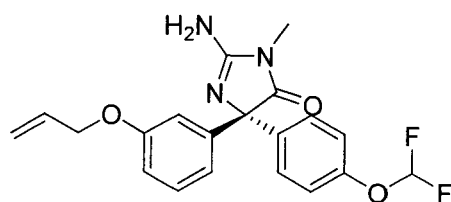
(4R)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(2-甲基丁-3-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮

實例 10G：



(R)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(3-甲基丁-3-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮

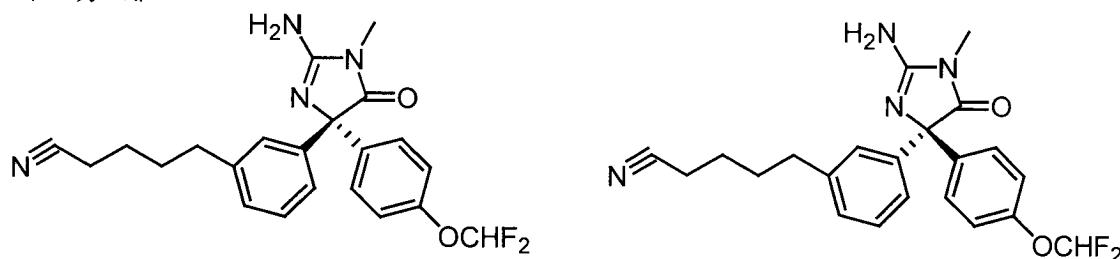
實例 10H:



(R)-4-(3-(烯丙氧基)苯基)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-5H-咪唑-5(4H)-酮

實例 11

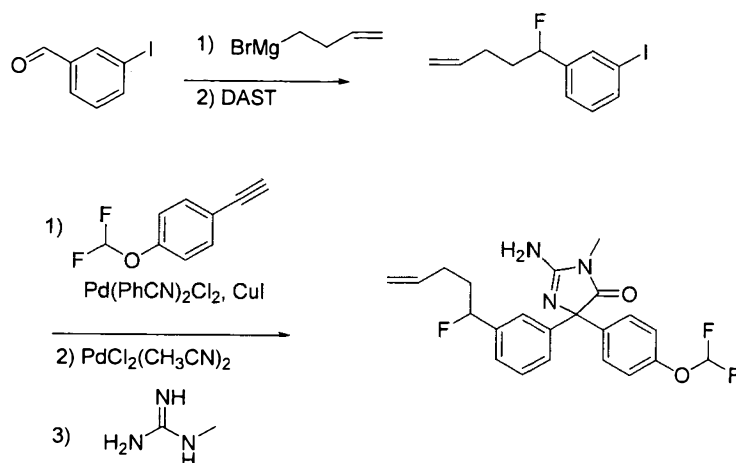
5-(3-((4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈與5-(3-((4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈之對掌性分離



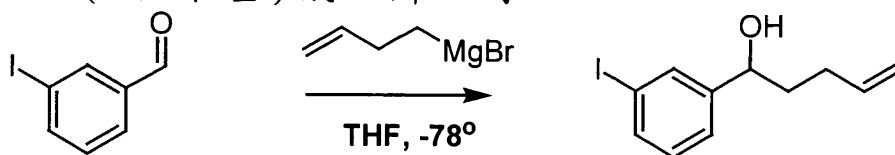
將5-(3-((4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈之對掌異構物(按實例83中所示製成)分離,獲得5-(3-((4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈[MS (ES+): 413 (M+H). OR = -20]與5-(3-((4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈[MS (ES+): 413 (M+H). OR = +22]。

實例 12

2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-咪唑-4-酮之製備

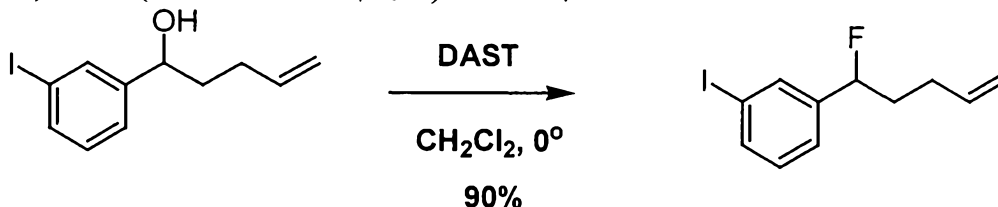


步驟 1) 1-(3-碘苯基)-戊-4-烯-1-醇



於 3-碘-苯甲醛 (3.0 克，12.93 毫莫耳) 在無水 THF (45 毫升) 中之經攪拌溶液內，在 -78°C 及氮氣下，添加 THF 中之 0.5M 3-丁烯基溴化鎂 (25.86 毫升，12.93 毫莫耳)，歷經 20 分鐘。將反應物攪拌 0.5 小時，並使其溫熱至 -30°C ，歷經 1 小時，然後，以飽和氯化銨 (20 毫升) 使反應淬滅。將反應物以水 (10 毫升) 稀釋，接著以醋酸乙酯 (2 x 50 毫升) 萃取。使萃液脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。藉急驟式層析純化 (5% 至 10% 醋酸乙酯 / 石油醚)，獲得標題化合物，為透明油 (3.5 克，95%)，並直接使用於下一步驟。

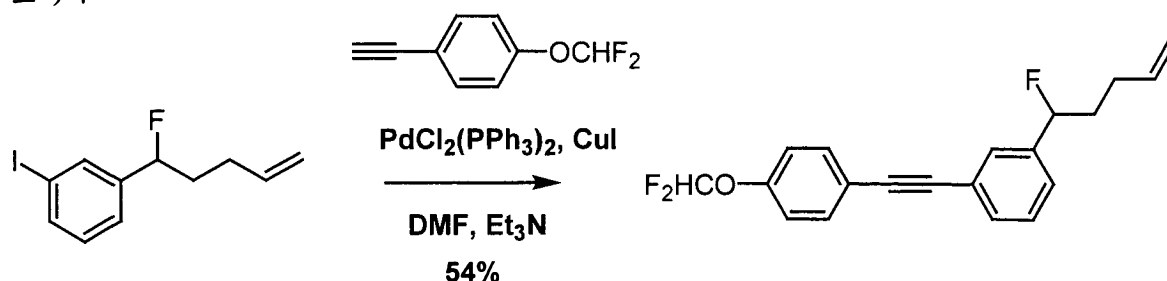
步驟 2) 1-(1-氟-戊-4-烯基)-3-碘-苯



於 1-(3-碘苯基)-戊-4-烯-1-醇 (0.51 克，1.77 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (10 毫升) 中之經攪拌溶液內，在 -78°C 及氮大氣下，

添加 DAST (0.28 毫升, 2.1 毫莫耳)。移除冷卻浴, 並使混合物溫熱至室溫, 歷經 1 小時, 然後, 以飽和碳酸氫鈉 (4 毫升) 使反應淬滅。使混合物於二氯甲烷與 H_2O 之間作分液處理, 並以二氯甲烷 (2 x 10 毫升) 萃取水層。以鹽水洗滌有機層, 且以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮成透明油 (0.46 克, 90%), 並直接使用於下一步驟。

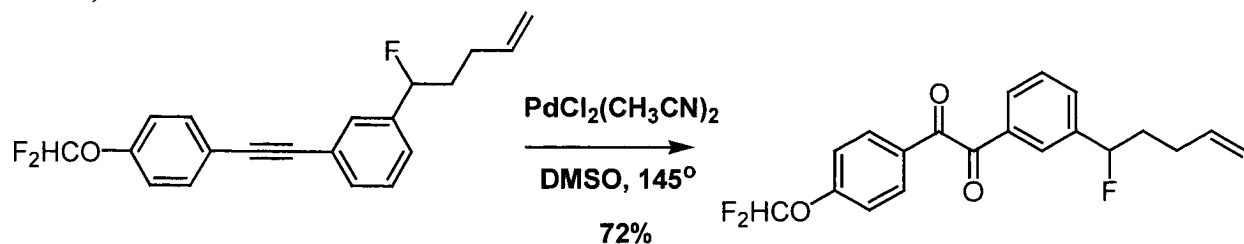
步驟 3) 1-[[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]-3-(1-氟基戊-4-烯-1-基)苯



於 1-(1-氟-戊-4-烯基)-3-碘-苯 (0.4 克, 1.38 毫莫耳) 在 DMF (6 毫升) 中之溶液內, 添加 TEA (0.96 毫升, 6.9 毫莫耳) 與 1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯 (0.233 克, 1.378 毫莫耳)。反應物係經由使氫起泡經過其間, 歷經 5 分鐘而被脫氣, 接著同時添加二氯雙(三苯基膦)鈀 (0.048 克, 0.069 毫莫耳) 與碘化銅 (0.013 克, 0.693 毫莫耳)。將反應混合物在 65°C 下加熱 15 分鐘。冷卻, 並以 0.1N HCl (15 毫升) 使反應淬滅。以 Et_2O (3 x 15 毫升) 萃取水溶液。將合併之有機萃液以鹽水 (20 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 及濃縮。使粗製物質藉層析純化 (2.5%-5% 醋酸乙酯/石油醚), 而得標題化合物 (0.246 克, 54%), 為稍微橘色油。藉 NMR 與質譜分析確認; MS (EI⁺): 330 (M⁺)

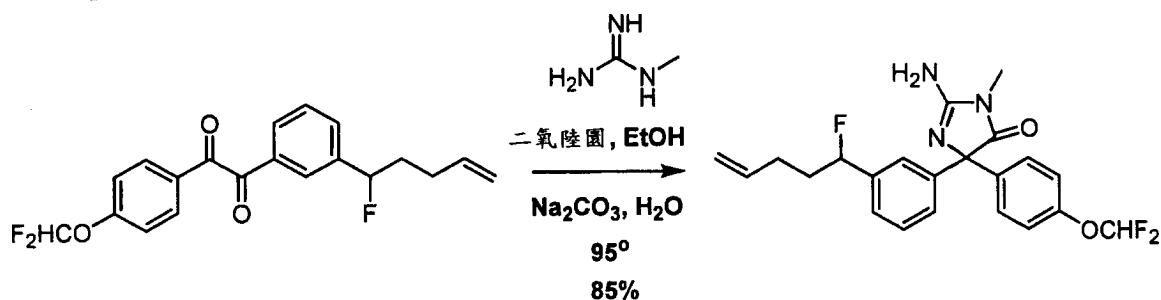
步驟 4) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-[3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-乙

烷-1,2-二酮



於 1-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}-3-(1-氟基戊-4-烯-1-基)苯 (0.240 克, 0.73 毫莫耳) 在無水 DMSO (3.0 毫升) 中之溶液內, 添加二氯雙(乙腈)鉀 (0.018 克, 0.073 毫莫耳), 並加熱至 145 °C, 歷經 6 小時。使混合物於醋酸乙酯與 H₂O 之間作分液處理, 並以醋酸乙酯 (15 毫升) 萃取水層。將合併之有機層以鹽水 (1 x 15 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及在減壓下濃縮。矽膠層析 (10-20% 醋酸乙酯 / 石油醚), 獲得標題化合物, 為透明油 (0.19 克, 72%), 將其直接使用於下一步驟。

步驟 5) 2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-咪唑-4-酮

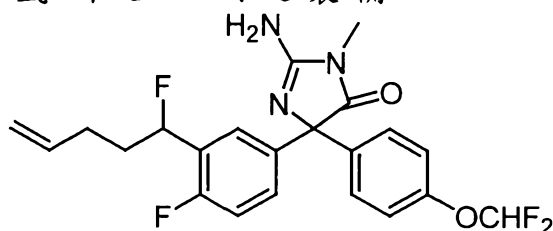


於 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-[3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-乙烷-1,2-二酮 (0.18 克, 0.5 毫莫耳)、二氧陸園 (4 毫升)、乙醇 (6.0 毫升) 及水 (1.0 毫升) 之混合物中, 添加 Na₂CO₃ (0.236 克, 2.23 毫莫耳) 與 1-甲基胍鹽酸鹽 (0.245 克, 2.23 毫莫耳)。將此新混合物在 95°C 下攪拌 3 小時。在真空下移除揮發性物質, 並使殘留物溶於水中, 且以醋酸乙酯 (3 x 20 毫升) 萃取。以鹽水

洗滌合併之有機層，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。矽膠層析(5-10%乙醇/二氯甲烷)，獲得標題化合物，為稍微白色泡沫物(0.176克，85%)，藉NMR與質譜分析確認；熔點：50-55°C。MS (ES⁺): 418 (M+H).

實例 13

2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[4-氟基-3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-咪唑-4-酮之製備

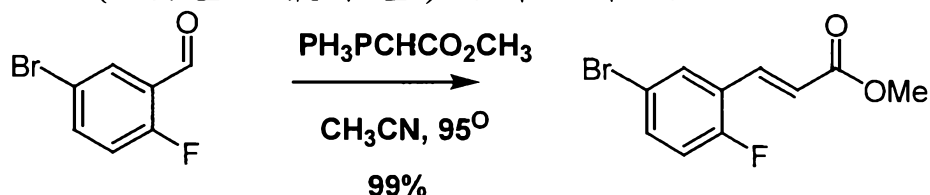


標題化合物係以如實例 12 步驟 1-5 中所述之實質上相同方式，自 2-氟基-5-碘-苯甲醛(1.0 克，4 毫莫耳)開始而製成，並藉 NMR 與質譜分析確認；熔點：50-55°C。MS (ES⁺): 436 (M+H).

實例 14

4-{5-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-2-氟苯基}-丁腈之製備

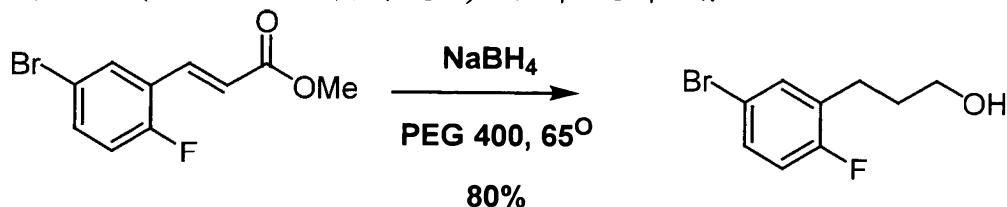
步驟 1) 3-(5-溴基-2-氟苯基)-丙烯酸甲酯



於 5-溴基-2-氟-苯甲醛(1.0 克，4.9 毫莫耳)在無水乙腈(20.0 毫升)中之溶液內，添加(三苯基亞正膦基)醋酸甲酯(3.3 克，9.0 毫莫耳)，並加熱至 95°C，歷經 12 小時。使混合物冷卻，過濾，及在減壓下濃縮。矽膠層析(5%醋酸乙酯/石油醚)，

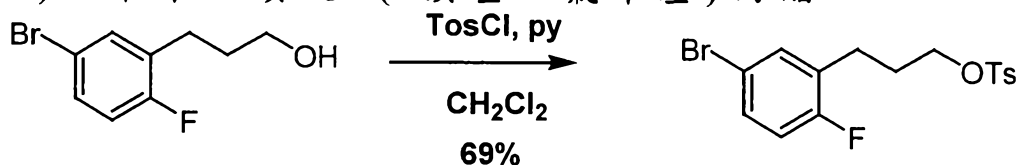
獲得標題化合物，為白色固體 (1.27 克，99%)，將其直接使用於下一步驟。

步驟 2) 3-(5-溴基-2-氟苯基)-丙烯酸甲酯



於 3-(5-溴基-2-氟苯基)-丙烯酸甲酯 (1.2 克，4.7 毫莫耳) 在 PEG 400 (20 毫升) 中之溶液內，分次添加硼氫化鈉 (0.53 克，14 毫莫耳)。於攪拌下，使溶液慢慢地來到 65°C (氫之釋出)，歷經 12 小時。將稀 HCl (10%) 逐滴添加至反應混合物中，並將產物以乙醚 (3 x 30 毫升) 萃取。以鹽水洗滌合併之有機層，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在減壓下濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化 (20-30% 醋酸乙酯 / 石油醚)，而得標題化合物 (0.872 克，80%)，為透明油，藉 NMR 與質譜分析確認；MS (EI⁺): 233 (M⁺)。

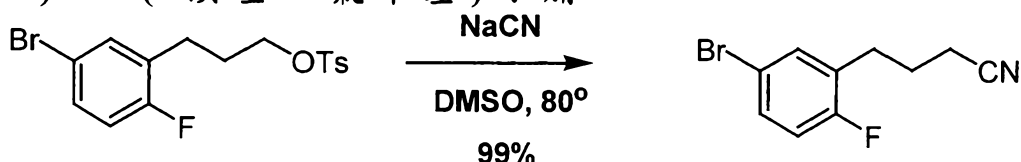
步驟 3) 甲苯-4-磺酸 3-(5-溴基-2-氟苯基)-丙酯



於 3-(5-溴基-2-氟苯基)-丙-1-醇 (0.53 克，2.3 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (10 毫升) 中之經攪拌溶液內，在 0°C 及氮大氣下，添加吡啶 (0.46 毫升，5.6 毫莫耳) 與氯化甲苯磺醯 (0.47 克，2.5 毫莫耳)。移除冷卻浴，並使混合物溫熱至室溫，歷經 12 小時，然後，以 2N HCl (6 毫升) 使反應淬滅。使混合物於二氯甲烷與 H₂O 之間作分液處理，並以二氯甲烷 (2 x 10 毫升)

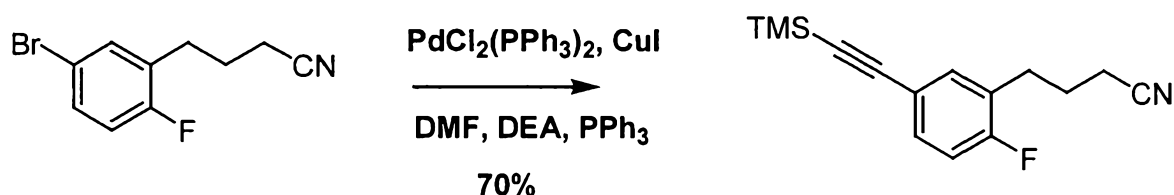
萃取水層。以鹽水洗滌有機層，且以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化(10-20% 醋酸乙酯/石油醚)，而得標題化合物(0.6 克，69%)，為透明油，藉 NMR 與質譜分析確認；MS (ES⁺): 403 (M+NH₄⁺)。

步驟 4) 4-(5-溴基-2-氟苯基)-丁腈



於甲苯-4-磺酸 3-(5-溴基-2-氟苯基)-丙酯(0.59 克，1.5 毫莫耳)在無水 DMSO (3.0 毫升)中之溶液內，添加氰化鈉(0.112 克，2.3 毫莫耳)，並加熱至 80°C，歷經 12 小時。使混合物冷卻，並於醋酸乙酯與 H₂O 之間作分液處理，且以醋酸乙酯(15 毫升)萃取水層。將合併之有機層以鹽水(1 x 15 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。矽膠層析(10-20% 醋酸乙酯/石油醚)，獲得標題化合物，為透明油(0.37 克，99%)，並直接使用於下一步驟。

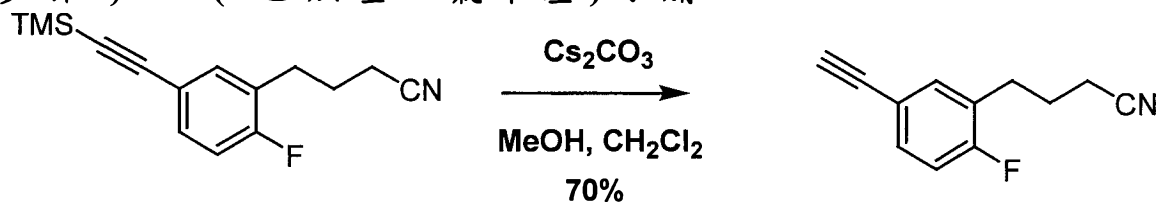
步驟 5) 4-(2-氟基-5-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-丁腈



於 4-(5-溴基-2-氟苯基)-丁腈(0.37 克，1.52 毫莫耳)在二乙胺(6 毫升)與 DMF (2 毫升)中之經攪拌溶液內，添加三苯膦(0.08 克，0.31 毫莫耳)、三甲基矽烷基乙炔(0.23 毫升，1.7 毫莫耳)、CuI (0.015 克，0.076 毫莫耳)及二氯雙(三苯基膦)鈀(0.054 克，0.076 毫莫耳)。將反應物在 85°C 下加熱 12 小時，然後冷卻至

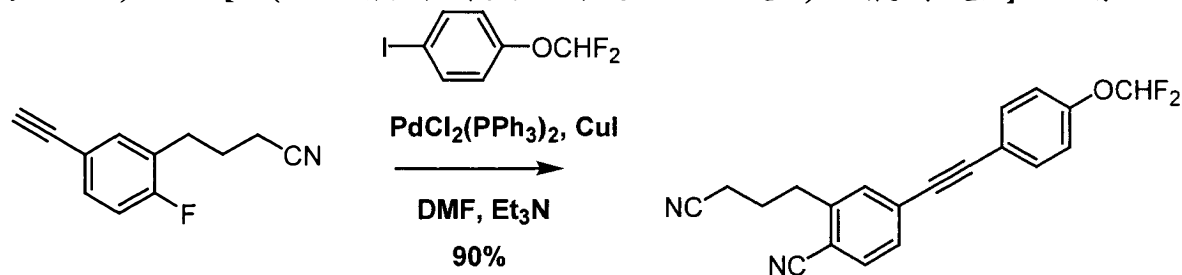
室溫。以醋酸乙酯(20 毫升)稀釋反應物，接著倒入 0.1N HCl (20 毫升)中，並以醋酸乙酯(3 x 50 毫升)萃取。將萃液以水(10 毫升)與鹽水(10 毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮。藉急驟式層析純化(5%至 10% 醋酸乙酯/石油醚)，獲得標題化合物，為透明油(0.28 克，70%)，藉 NMR 與質譜分析確認；MS (ES⁺): 260 (M+H).

步驟 6) 4-(5-乙炔基-2-氟苯基)-丁腈



於 4-(2-氟基-5-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-丁腈(0.27 克，1.04 毫莫耳)在無水二氯甲烷(2.5 毫升)與甲醇(2.5 毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸鉯(0.41 克，1.2 毫莫耳)，並在氮大氣下攪拌 2 小時。以乙醚(15 毫升)稀釋混合物，並於乙醚與 H_2O (10 毫升)之間作分液處理，且以乙醚(10 毫升)萃取水層，以鹽水洗滌，及以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。藉急驟式層析純化(5-10% 醋酸乙酯/石油醚)，獲得標題化合物，為褐色半固體(0.154 克，79%)，藉 NMR 與質譜分析確認。MS (EI⁺): 187 (M⁺).

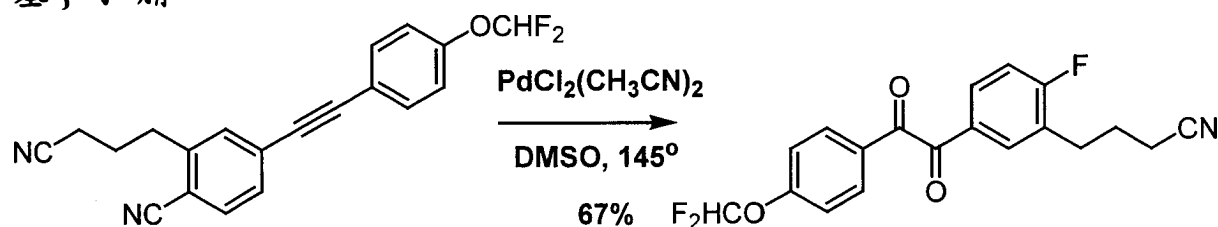
步驟 7) 4-[5-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-2-氟苯基]-丁腈



於 1-二氟甲氧基-4-碘-苯(0.21 克，0.79 毫莫耳)在 DMF (3.5 毫

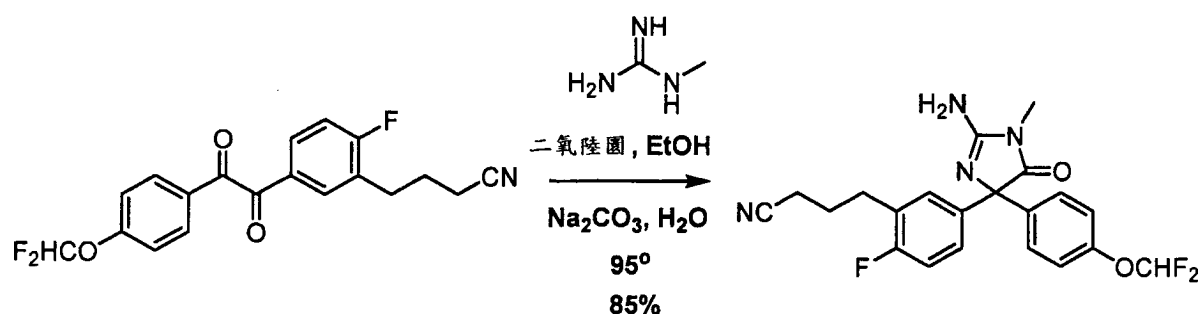
升)中之溶液內，添加 TEA (0.55 毫升，57.4 毫莫耳)與 4-(5-乙炔基-2-氟苯基)-丁腈(0.48 克，0.79 毫莫耳)。反應物係經由使氫起泡經過其間，歷經 5 分鐘而被脫氣，然後同時添加二氯雙(三苯基膦)鉀(0.028 克，0.04 毫莫耳)與碘化銅(0.008 克，0.57 毫莫耳)。將反應混合物在 65°C 下加熱 15 分鐘。冷卻，並以 0.1N HCl (10 毫升)使反應淬滅。以 Et₂O (3 x 10 毫升)萃取水層。以鹽水(25 毫升)洗滌合併之有機萃液，脫水乾燥(MgSO₄)，及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化(10-20% 醋酸乙酯/石油醚)，而得標題化合物(0.235 克，90%)，為褐色油，其係於靜置時固化，並藉 NMR 與質譜分析確認。MS (EI⁺): 329 (M⁺).

步驟 8) 4-{5-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-酮基-乙醯基]-2-氟苯基}-丁腈



標題化合物係以如實例 12 步驟 4 中所述之實質上相同方式，自 4-[5-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-2-氟苯基]-丁腈(0.23 克，0.7 毫莫耳)開始而製成，並以透明蠟狀固體獲得(0.17 克，67%)，且藉 NMR 與質譜分析確認。MS (ES⁻): 420 (M+CH₃COO⁻).

步驟 9) 4-{5-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-2-氟苯基}-丁腈

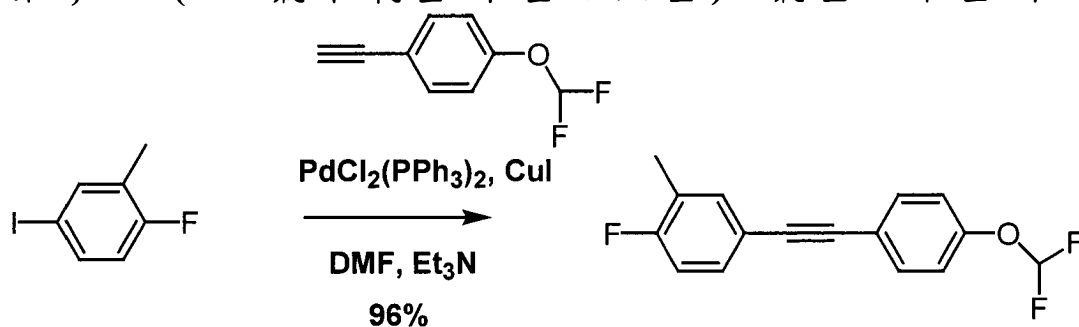


標題化合物係以如實例 12 步驟 5 中所述之實質上相同方式，自 4-{5-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-酮基-乙醯基]-2-氟苯基}-丁腈(0.16 克，0.44 毫莫耳)開始而製成，並以白色泡沫物獲得(0.156 克，85%)，且藉 NMR 與質譜分析確認。熔點：65-70 °C。HRMS (ESI+)：417.1534 (M+H).

實例 15

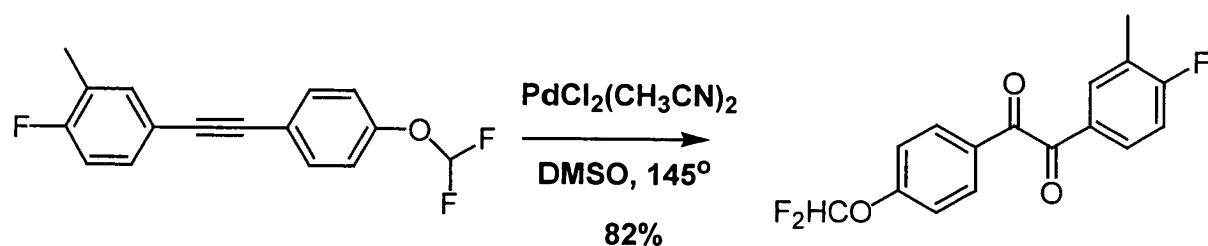
2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-(4-氟基-3-甲基-苯基)-3-甲基-3,5-二氫-咪唑-4-酮之製備

步驟 1) 4-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-1-氟基-2-甲基-苯



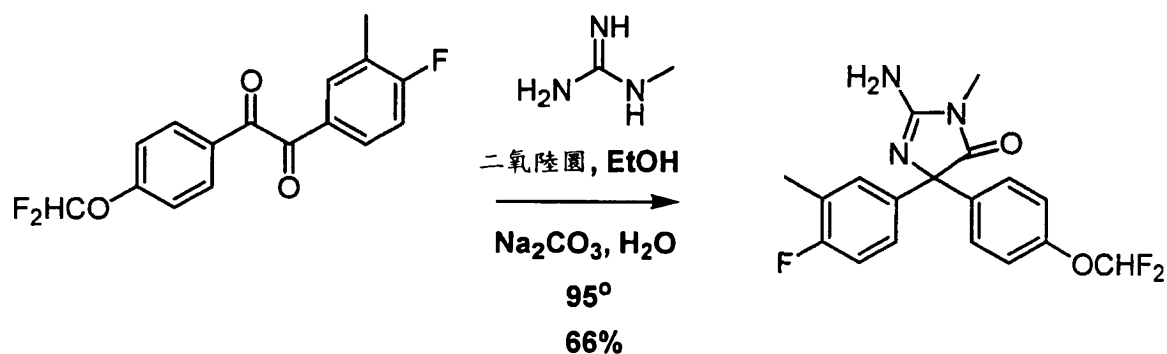
標題化合物係以如實例 12 步驟 3 中所述之實質上相同方式，自 1-氟基-4-碘基-2-甲基-苯(0.125 克，0.53 毫莫耳)與 1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯(0.09 克，0.53 毫莫耳)開始而製成，並以黃色半固體獲得(0.141 克，96%)，且藉 NMR 與質譜分析確認。MS (EI+)：276 (M+).

步驟 2) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-(4-氟基-3-甲基-苯基)-乙烷-1,2-二酮



標題化合物係以如實例 12 步驟 4 中所述之實質上相同方式，自 4-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-1-氟基-2-甲基-苯 (0.137 克，0.5 毫莫耳) 開始而製成，並以黃色固體獲得 (0.126 克，82%)，且藉 NMR 與質譜分析確認。熔點：77-78°C。MS (EI+)：308 (M+).

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

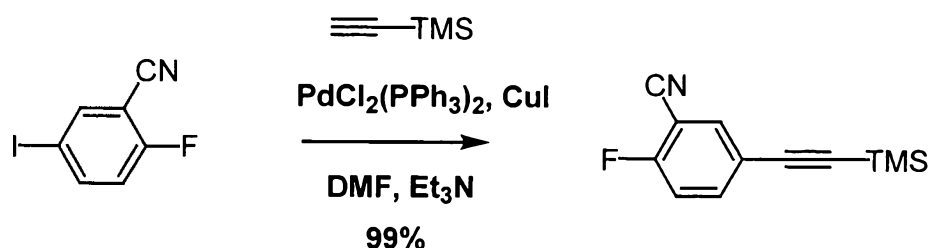


標題化合物係以如實例 12 步驟 5 中所述之實質上相同方式，自 1-(4-二氟甲氧基-3-甲基-苯基)-2-(4-氟基-3-甲基-苯基)-乙烷-1,2-二酮 (0.088 克，0.29 毫莫耳) 開始而製成，並以白色泡沫物獲得 (0.07 克，66%)，藉 NMR 與質譜分析確認。熔點：70°C。HRMS (ESI+)：364.1273 (M+H).

實例 16

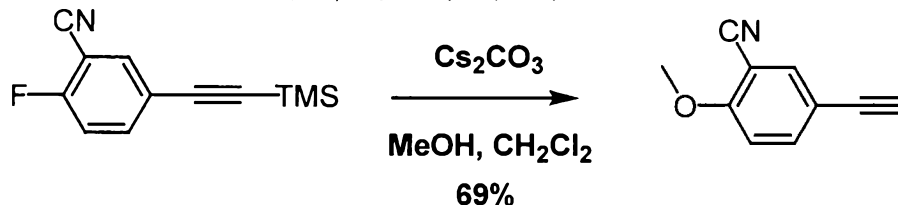
5-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-2-甲氧基-苯甲腈之製備

步驟 1) 2-氟基-5-三甲基矽烷基乙炔基-苯甲腈



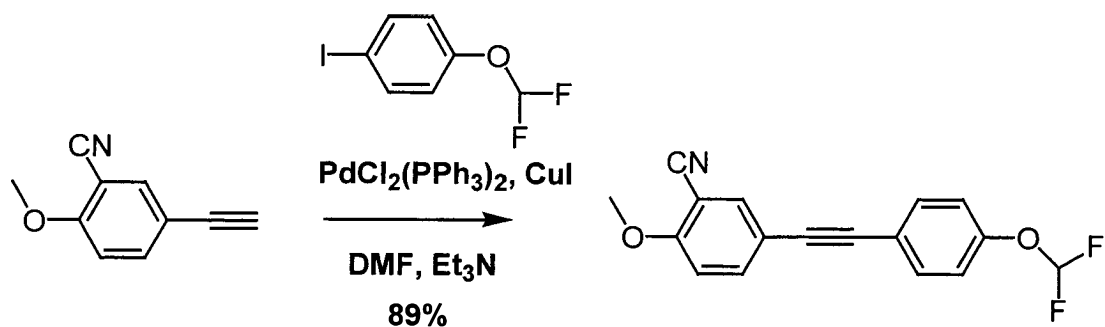
標題化合物係以如實例 1 步驟 3 中所述之實質上相同方式，自 2-氟基-5-碘-苯甲腈(1.0 克，4.14 毫莫耳)與乙炔基-三甲基-矽烷(0.487 克，4.97 毫莫耳)開始而製成，並以蠟狀褐色固體獲得(0.90 克，99%)，藉 NMR 與質譜分析確認。MS (EI+): 216 (M+).

步驟 2) 5-乙炔基-2-甲氧基-苯甲腈



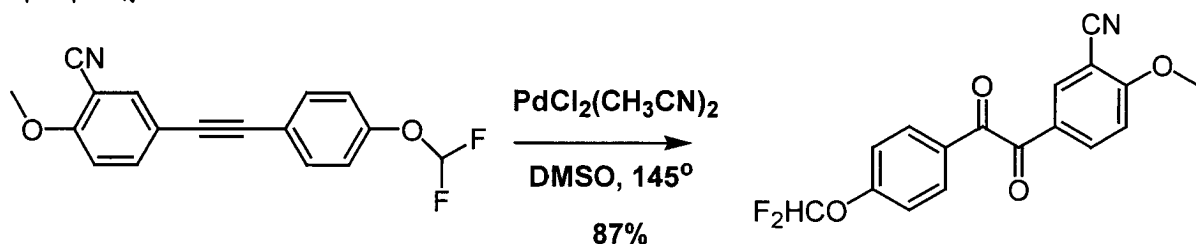
於 2-氟基-5-三甲基矽烷基乙炔基-苯甲腈(0.935 克，4.3 毫莫耳)在無水二氯甲烷(10 毫升)與甲醇(10 毫升)中之經攪拌溶液內，添加碳酸鉯(1.7 克，5.2 毫莫耳)，並在氮大氣下攪拌 2 小時。以乙醚(100 毫升)稀釋混合物，並於乙醚與 H_2O (100 毫升)之間作分液處理，且以乙醚(50 毫升)萃取水層，以鹽水洗滌，及以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。藉急驟式層析純化(20-30% 醋酸乙酯/石油醚)，獲得標題化合物，為黃褐色固體(0.468 克，69%)，藉 NMR 與質譜分析確認。熔點：100-101°C。MS (EI+): 157 (M+).

步驟 3) 5-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-2-甲氧基-苯甲腈



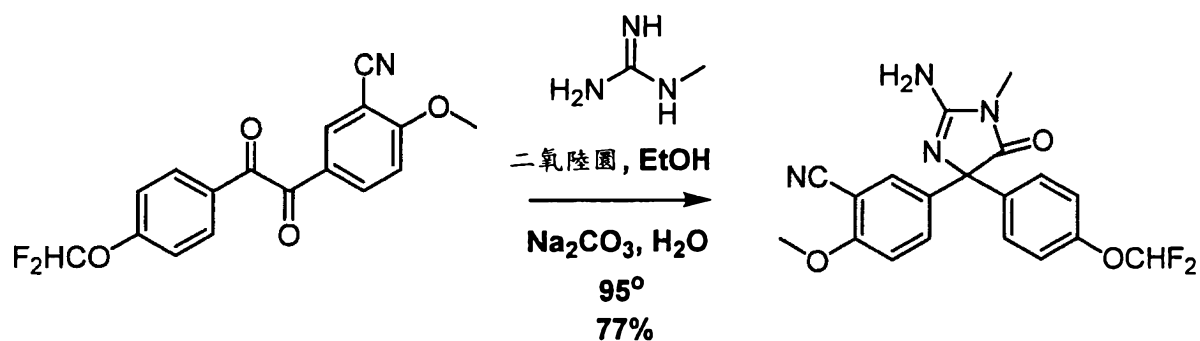
標題化合物係以如實例 12 步驟 3 中所述之實質上相同方式，自 1-二氟甲氧基-4-碘-苯 (0.17 克，0.64 毫莫耳) 與 5-乙炔基-2-甲氧基-苯甲腈 (0.10 克，0.64 毫莫耳) 開始而製成，並以淡褐色固體獲得 (0.170 克，89%)，藉 NMR 與質譜分析確認。MS (APPI+)：299 (M+)

步驟 4) 5-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-酮基-乙醯基]-2-甲氧基-苯甲腈



標題化合物係以如實例 12 步驟 4 中所述之實質上相同方式，自 5-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-2-甲氧基-苯甲腈 (0.16 克，0.53 毫莫耳) 開始而製成，並以黃褐色固體獲得 (0.24 克，87%)，藉 NMR 與質譜分析確認。熔點：150-155°C。MS (EI+)：331 (M+).

步驟 5) 5-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-2-甲氧基-苯甲腈

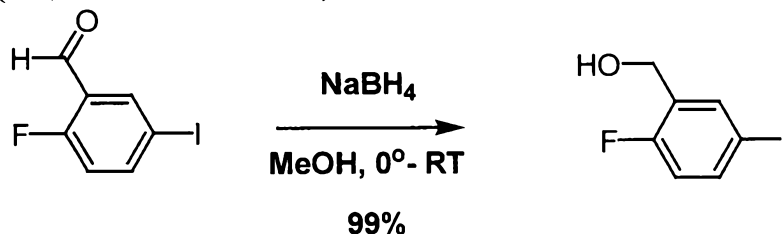


標題化合物係以如實例 12 步驟 5 中所述之實質上相同方式，自 5-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-酮基-乙醯基]-2-甲氧基-苯甲腈(0.099 克，0.30 毫莫耳)開始而製成，並以白色泡沫物獲得(0.089 克，77%)，藉 NMR 與質譜分析確認。熔點：104-105 °C。HRMS (ESI+)：387.1259 (M+H).

實例 17

2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-(4-氟基-3-氟基甲基-苯基)-3-甲基-3,5-二氫-咪唑-4-酮之製備

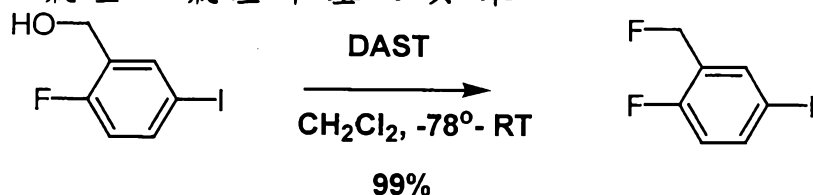
步驟 1) (2-氟基-5-碘苯基)-甲醇



於 2-氟基-5-碘-苯甲醛(1.0 克，4.0 毫莫耳)在 CH_3OH (10 毫升)中之冰冷溶液內，以二份添加 NaBH_4 (0.182 克，4.8 毫莫耳)，歷經 10 分鐘。將反應混合物攪拌 1 小時，及在真空中濃縮。使殘留物溶於 EtOAc (50 毫升)中，並相繼以 2 x H_2O (20 毫升)與鹽水(20 毫升)洗滌。使有機層脫水乾燥(MgSO_4)，及濃縮。使粗製物質藉急驟式層析純化(30% 醋酸乙酯/石油醚)，而得標題化合物(1.0 克，99%)，為白色固體，藉 NMR 與質譜分

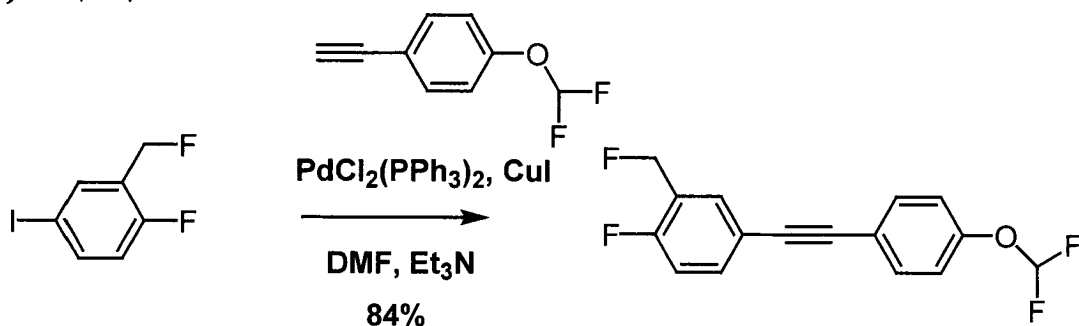
析確認。熔點：42°C。MS (EI+)：252 (M+).

步驟2) 1-氟基-2-氟基甲基-4-碘-苯



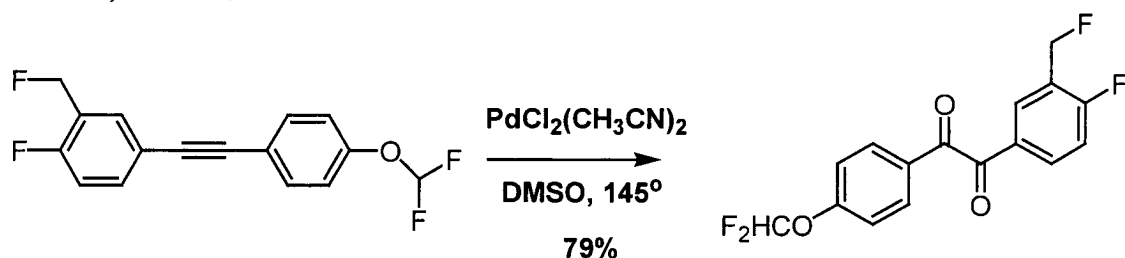
於(2-氟基-5-碘苯基)-甲醇(1.0克，3.97毫莫耳)在無水二氯甲烷(10毫升)中之經攪拌溶液內，在-78°C及氮大氣下，添加DAST(0.63毫升，4.76毫莫耳)。移除冷卻浴，並使混合物溫熱至室溫，歷經1小時，然後，以飽和碳酸氫鈉(4毫升)使反應淬滅。使混合物於二氯甲烷與H₂O之間作分液處理，並以二氯甲烷(2 x 10毫升)萃取水層。以鹽水洗滌有機層，且以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮成透明油(0.999克，99%)，並直接使用於下一步驟。

步驟3) 1-(二氟甲氧基)-4-[[4-氟基-3-(氟基甲基)苯基]乙炔基]-2-甲苯



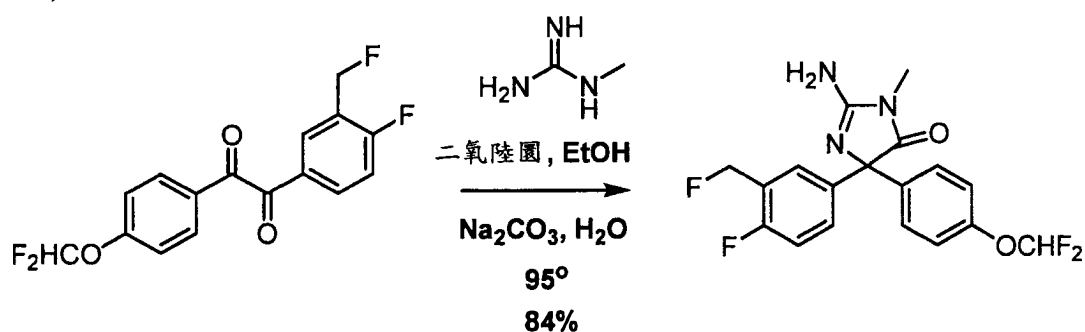
標題化合物係以如實例12步驟3中所述之實質上相同方式，自1-氟基-2-氟基甲基-4-碘-苯(0.211克，0.83毫莫耳)與1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯(0.14克，0.83毫莫耳)開始而製成，並以黃色半固體獲得(0.207克，84%)，藉NMR與質譜分析確認。MS (EI+)：294 (M+).

步驟4) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-(4-氟基-3-氟基甲基-苯基)-乙烷-1,2-二酮



標題化合物係以如實例12步驟4中所述之實質上相同方式，自1-(二氟甲氧基)-4-[[4-氟基-3-(氟基甲基)苯基]乙炔基]-2-甲苯(02克，0.68毫莫耳)開始而製成，並以黃色固體獲得(0.176克，79%)，藉NMR與質譜分析確認。熔點： $68-70^\circ\text{C}$ 。MS (EI+): 326 (M+).

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



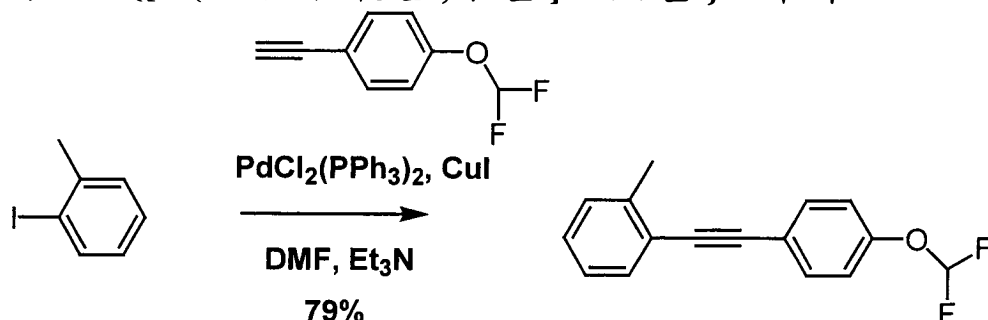
標題化合物係以如實例12步驟5中所述之實質上相同方式，自1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-(4-氟基-3-氟基甲基-苯基)-乙烷-1,2-二酮(0.12克，0.37毫莫耳)開始而製成，並以白色泡沫物獲得(0.12克，84%)，藉NMR與質譜分析確認。熔點： $70-73^\circ\text{C}$ 。HRMS (ESI+): 382.1172 (M+H).

實例 18

2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-甲基-5-鄰-甲苯基-3,5-二氫-咪

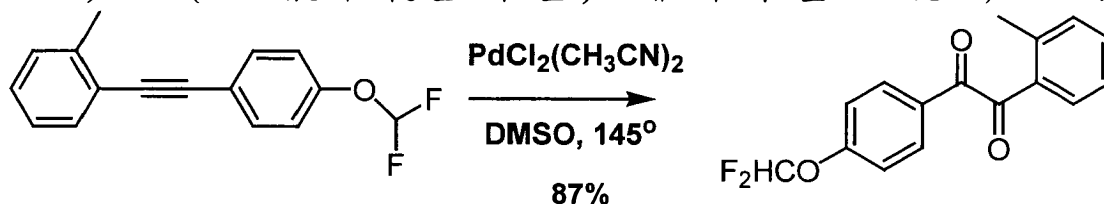
唑-4-酮之製備

步驟 1) 1-[[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]-2-甲苯



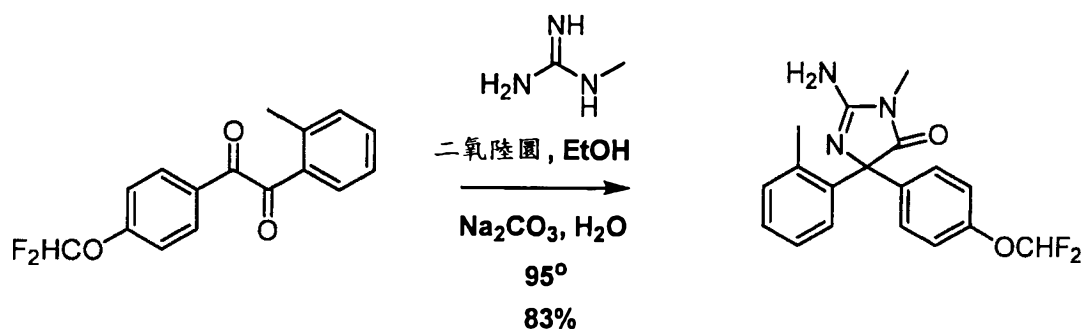
標題化合物係以如實例 12 步驟 3 中所述之實質上相同方式，自 1-碘基-2-甲基-苯 (0.15 克，0.69 毫莫耳) 與 1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯 (0.116 克，0.69 毫莫耳) 開始而製成，並以淡褐色油獲得 (0.141 克，79%)，藉 NMR 與質譜分析確認。MS (EI⁺): 258 (M⁺).

步驟 2) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-鄰-甲苯基-乙烷-1,2-二酮



標題化合物係以如實例 12 步驟 4 中所述之實質上相同方式，自 1-[[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]-2-甲苯 (0.85 克，0.33 毫莫耳) 開始而製成，並以黃色半固體獲得 (0.083 克，87%)，藉 NMR 與質譜分析確認。MS (EI⁺): 290 (M⁺).

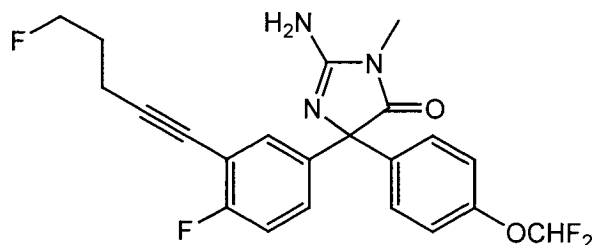
步驟 3) 2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-甲基-5-鄰-甲苯基-3,5-二氫-咪唑-4-酮



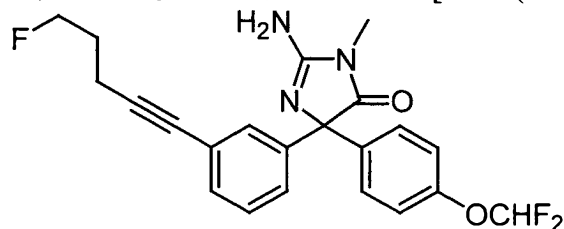
標題化合物係以如實例 12 步驟 5 中所述之實質上相同方式，自 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-鄰-甲苯基-乙烷-1,2-二酮(0.083 克，0.29 毫莫耳)開始而製成，並以白色泡沫物獲得(0.082 克，83%)，藉 NMR 與質譜分析確認。熔點：85-90°C。MS (ES-)：344 (M-H)。

實例 19

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



2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(5-氟基戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 [MS (ES+)：434 (M+H)].

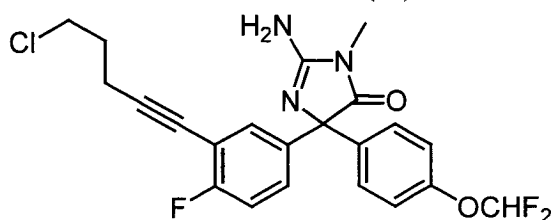


2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟基戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (B)

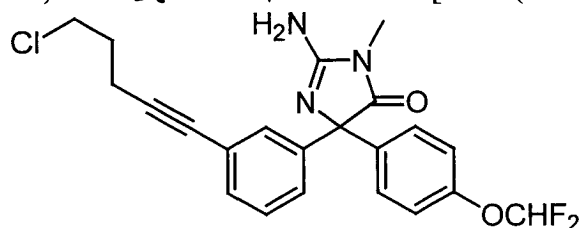
實例 20

2-胺基-5-[3-(5-氟基戊-1-炔-1-基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)

苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (A)



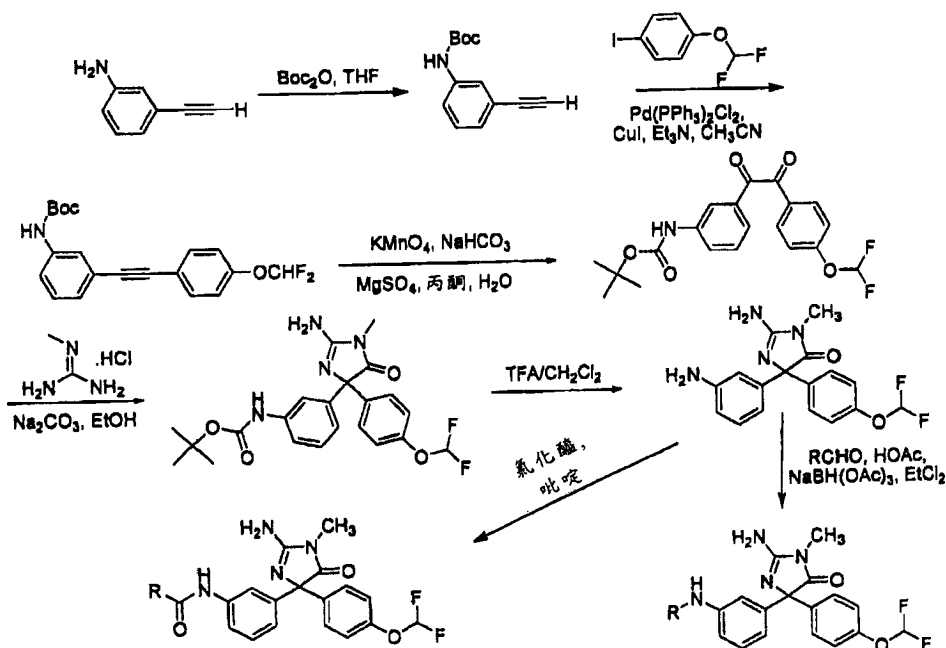
2-胺基-5-[3-(5-氯基戊-1-炔-1-基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 [MS (ES⁺): 450 (M+H)];



2-胺基-5-[3-(5-氯基戊-1-炔-1-基)-苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (B).

實例 21-51

2-胺基-4-(3-胺基苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮衍生物之製備



步驟 a) (3-乙炔基-苯基)-胺甲基酸第三-丁酯

將 3-乙炔基-苯胺 (25.0 克, 213 毫莫耳) 與 二碳酸二-第三-丁

酯(93.1 克, 427 毫莫耳)在 THF (427 毫升)中之溶液於 70°C 下加熱過夜。使反應物冷卻至室溫, 然後添加 3-二甲胺基-1-丙胺(32.1 克, 320 毫莫耳), 並將其在室溫下攪拌 1 小時。使反應物濃縮, 並溶於乙醚中, 以 1N HCl、鹽水、碳酸氫鈉、鹽水洗滌, 且以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 以提供標題化合物(45.0 克, 97%), 藉 NMR 與質譜分析作特徵鑒定。

步驟 b) [3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯

將(3-乙炔基-苯基)-胺甲基酸第三-丁酯(14.7 克, 67.7 毫莫耳)、1-二氟甲氧基-4-碘-苯(18.2 克, 67.7 毫莫耳)、NEt₃(47 毫升, 338 毫莫耳)、乙腈(225 毫升)、CuI (1.29 克, 6.77 毫莫耳)及 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.85 克, 4.05 毫莫耳)之混合物加熱至 60°C, 歷經 1 小時。以 EtOAc/ 己烷(1:10)稀釋反應物, 然後通過矽膠墊, 並濃縮, 且以層析純化, 使用己烷/醋酸乙酯(10:1)作為溶離溶劑, 獲得標題化合物(24.3 克, 100%), 藉 NMR 與質譜分析作特徵鑒定。

步驟 c) {3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-酮基-乙醯基]-苯基}-胺甲基酸第三-丁酯

將[3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯(21.6 克, 60.1 毫莫耳)、碳酸氫鈉(3.30 克, 39.0 毫莫耳)、硫酸鎂(10.9 克, 90.2 毫莫耳)在水(400 毫升)與丙酮(1200 毫升)中之混合物以過錳酸鉀(28.5 克, 180 毫莫耳)處理, 並將所形成之混合物在室溫下攪拌 1 小時。使反應混合物短暫地濃縮, 並以醋酸乙酯萃取。以己烷稀釋有機層, 然後通過矽

膠墊，及濃縮，以提供標題化合物(19.81克，84%)，藉 NMR 與質譜分析作特徵鑒定。

步驟 d) {3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯基}-胺甲基酸第三-丁酯

將 {3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-酮基-乙醯基]-苯基}-胺甲基酸第三-丁酯(19.8克，50.6毫莫耳)、N-甲基胍 HCl 鹽(6.65克，60.7毫莫耳)、碳酸鈉(8.05克，75.9毫莫耳)在乙醇(169毫升)中之混合物於回流下加熱3小時。將反應混合物以甲醇/二氯甲烷(1:10)稀釋，並通過矽膠墊，且濃縮，及以層析，使用甲醇/二氯甲烷(1:10)純化，獲得標題化合物(15.3克，68%)，藉 NMR 與質譜分析作特徵鑒定。

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

使 {3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯基}-胺甲基酸第三-丁酯(15.3克，34.3毫莫耳)溶於三氟醋酸/二氯甲烷(1:1) (20毫升)中，並將其攪拌4.5小時。添加另外之三氟醋酸(3.0毫升)，並將反應物再攪拌一小時，及濃縮。於殘留物中，添加 Na_2CO_3 ，接著以二氯甲烷萃取。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，以提供標題化合物(11.8克，99%)，藉 NMR 與質譜分析作特徵鑒定。MS (ES^+) m/e 347 (MH^+).

步驟 f1) N-(3-(2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基)苯基)乙醯胺鹽酸鹽

將 2-胺基-5-(3-胺基-苯基)-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-甲基-3,5-

二氫-咪唑-4-酮(88毫克, 0.25毫莫耳)、氯化乙醯(20毫克, 0.25毫莫耳)、NEt₃(51毫克, 0.51毫莫耳)在THF (2.5毫升)中之混合物於室溫下攪拌1小時, 濃縮, 並藉逆相HPLC純化, 接著以鹽酸處理, 以提供標題化合物(42毫克, 43%), 藉NMR與質譜分析作特徵鑒定。MS (ES⁺) m/e 389 (MH⁺).

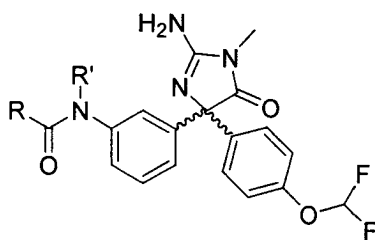
基本上使用此程序, 並採用所要之醯基鹵化物, 獲得表X上所示之化合物, 及藉NMR與質譜分析確認。

步驟 f2) 2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(丙胺基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮鹽酸鹽

將2-胺基-5-(3-胺基-苯基)-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-甲基-3,5-二氫-咪唑-4-酮(150毫克, 0.43毫莫耳)、丙醛(25毫克, 0.43毫莫耳)、三乙醯氧基硼氫化鈉(184毫克, 0.87毫莫耳)及醋酸(0.87毫莫耳)在二氯乙烷(4.3毫升)中之混合物於室溫下攪拌過夜。以二氯甲烷稀釋反應物, 並以碳酸鈉洗滌。濃縮有機層, 並藉逆相HPLC純化, 接著以鹽酸處理, 以提供標題化合物(122毫克, 73%), 藉NMR與質譜分析作特徵鑒定。MS (ES⁺) m/e 389 (MH⁺).

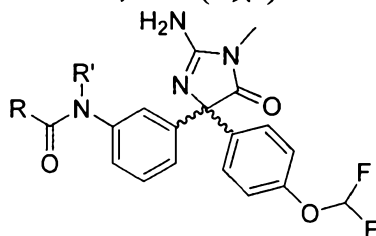
基本上使用此程序, 並採用所要之醛類, 獲得表X與Y上所示之化合物, 及藉NMR與質譜分析確認。

表 X



實例 編號	對掌性	R	R'	[M+H]	$[\alpha]_D^{25^*}$
21	--	CH ₂ CH ₃	H	403	
22	--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	417	
23	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	431	
24	--	CH ₂ CH ₂ Cl	H	437	
25	--	CF ₃	H	443	
26	--	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	431	

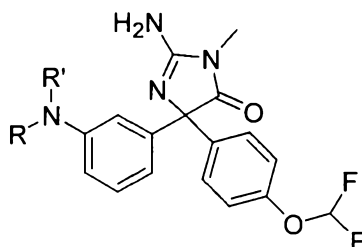
表 X (續)



實例 編號	對掌性	R	R'	[M+H]	$[\alpha]_D^{25^*}$
27	--	CH(CH ₃) ₂	H	417	
28	--	環丙基	H	415	
29	--	環丁基	H	429	
30	--	CH ₃ CH=CH	H	415	
31	--	(CH ₃) ₂ C=CH	H	429	
32	--	PhCH=CH	H	477	
33	--	呋喃-2-基	H	441	
34	--	PhCH ₂ OCH ₂	H	495	
35	--	Ph	H	451	
36	--	Cl ₃ C	H	491	
37	--	1-Ph-5-CF ₃ -吡啶 -4-基	H	585	
38	--	1-(4-Cl-Ph)-5-CF ₃ - 吡啶-4-基	H	619	
39	--	3-溴-噻吩-2-基	H	535	
40	--	苯并呋喃-3-基	H	491	

實例 編號	對掌性	R	R'	[M+H]	$[\alpha]_D^{25*}$
41	--	苯并呋喃-5-基	H	491	
42	--	噻吩-2-基	H	457	

表 Y



實例 編號	對掌性	R	R'	[M+H]	$[\alpha]_D^{25*}$
43	--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	389	
44	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	403	
45	--	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	403	
46	--	異丙基	H	389	
47	--	環戊基	H	415	
48	--	環己基	H	429	
49	--	CH ₃ CH=CH	H	401	
50	--	環丁基	H	401	
51	--	呋喃-2-基-CH ₂	H	427	

實例 52

(5S)-2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

將 2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之外消旋混合物藉對掌性 HPLC，使用管柱類型 Chiralcel AD，2 x 25 公分；流動相為在具有 0.1% 二乙胺之己烷中之 14% 乙醇，在 20 毫升 /

分鐘下分離，獲得標題S-異構物，為玻璃物質，藉NMR與質譜分析確認[熔點玻璃； $[\alpha]_{25}^D = -31.0^\circ$ (c = 1% 溶液，CHCl₃)；MS (ES) m/z 436.2]。

實例 53

(5S)-2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

使用如關於實例 80 所述之相同程序，惟使用 5-溴基-2-氟基酚作為起始物質，獲得外消旋 2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮，並藉NMR與質譜分析確認。

將 2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之外消旋混合物藉對掌性 HPLC，使用管柱類型 Chiralcel AD，5 x 50 公分；流動相為在具有 0.1% 二乙胺之己烷中之 15% 乙醇，在 100 毫升/分鐘下分離，獲得標題S-異構物，為玻璃物質，藉NMR與質譜分析確認[熔點玻璃； $[\alpha]_{25}^D = 16^\circ$ (c = 1%，MeOH)；MS (ES) m/z 454.0]。

實例 54

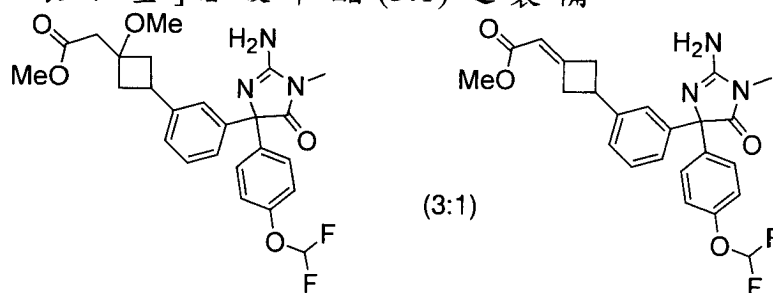
(5R)-2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

將 2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之外消旋混合物(於先前實例中所述之製備)藉對掌性 HPLC，使用管柱類型 Chiralcel AD，5 x 50 公分；流動相為在具有 0.1% 二乙胺

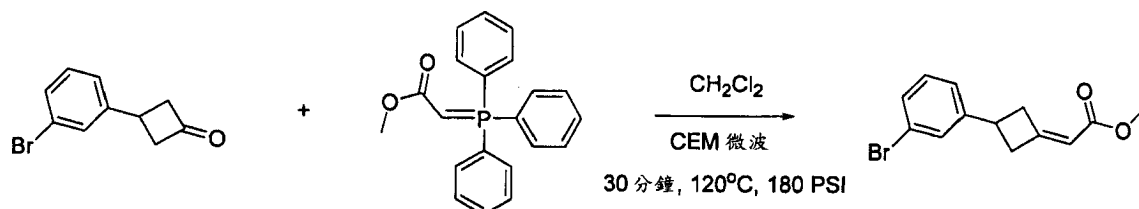
之己烷中之15%乙醇，在100毫升/分鐘下分離，獲得標題R-異構物，為玻璃物質，藉NMR與質譜分析確認[熔點玻璃； $[\alpha]_{25}^D = -14^\circ$ (c = 1%, MeOH)；MS (ES) m/z 454.0]。

實例 55

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-甲氧基環丁基]醋酸甲酯 - [3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸甲酯 (3:1) 之製備



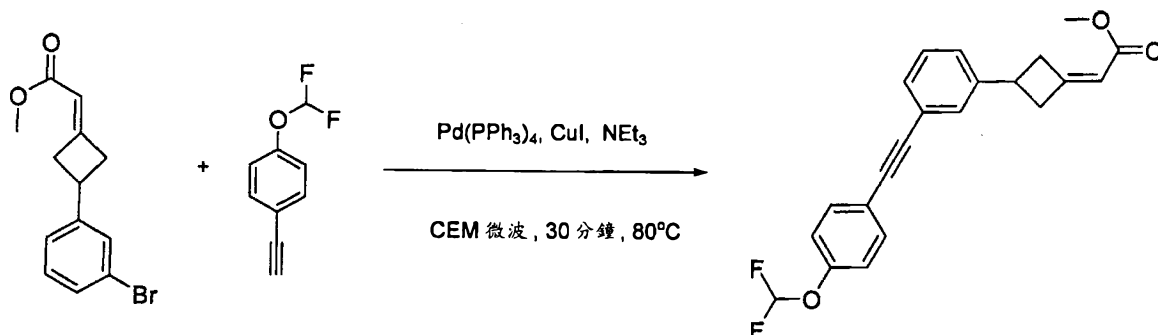
步驟 1) [3-(3-溴苯基)-亞環丁基]-醋酸甲酯



於 CEM 80 毫升微波容器中，使 3-(3-溴苯基)-環丁酮 (2.00 克，8.89 毫莫耳) 與三苯基-亞正膦基醋酸甲酯 (8.33 克，24.9 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (30 毫升) 中。將溶液在 CEM Discover™ 微波儀器中，於 120°C 下照射 30 分鐘。壓力達到最大值為 180 PSI。藉管柱層析純化 (恒定組成溶離；在己烷中之 10% 乙醚)，獲得 2.49 克無色油。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.90-3.00 (m, 1H) 3.02-3.14 (m, 1H) 3.17-3.28 (m, 1H) 3.46-3.58 (m, 1H) 3.62 (s, 3H) 3.63-3.71 (m, 1H) 5.74 (q, J = 3.0 Hz, 1H) 7.27-7.35 (m, 2H)

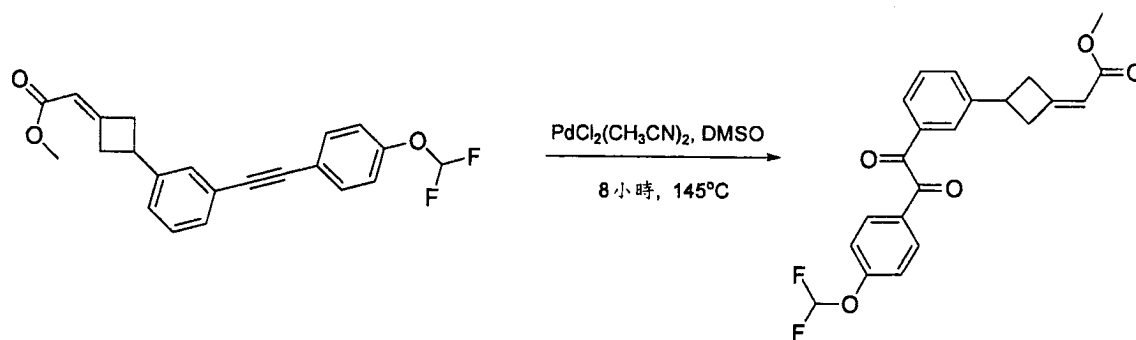
7.39-7.43 (m, 1H) 7.50 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H); MS (EI) m/z 280 $[M+]$.

步驟2) (3-{3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-酮基-乙醯基]-苯基}-環丁基)-醋酸甲酯



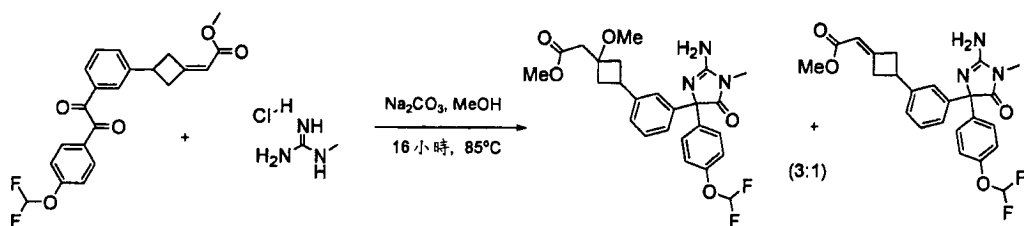
於 CEM 上方按扣微波小玻璃瓶中，將 1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯 (0.99 克，5.89 毫莫耳)、3-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-環丁酮 (1.422 克，5.06 毫莫耳)、碘化銅 (173 毫克，0.908 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀 (292 毫克，0.253 毫莫耳) 及三乙胺 (4.3 克，42.5 毫莫耳) 合併。將小玻璃瓶迅速地激烈攪拌，然後在 CEM ExplorerTM 微波儀器中，於 80°C 下照射 30 分鐘。藉管柱層析純化 (梯度液；在己烷中之 0%-10% EtOAc)，獲得琥珀色油 1.348 克 (72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.94-3.03 (m, 1H) 3.06-3.15 (m, 1H) 3.20-3.30 (m, 1H) 3.49-3.59 (m, 1H) 3.62 (s, 3H) 3.63-3.72 (m, 1H) 5.76 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H) 7.23 (dt, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 2H) 7.32 (t, $J = 73.7$ Hz, 1H) 7.34-7.44 (m, 3H) 7.47-7.50 (m, 1H) 7.62 (dt, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 2H); MS (ES) m/z 369.1 $[M+H]^+$

步驟3) (3-{3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-酮基-乙醯基]-苯基}-亞環丁基)-醋酸甲酯



於 250 毫升圓底燒瓶中，使 (3-{3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-酮基-乙醯基]-苯基}-環丁基)-醋酸甲酯 (1.348 克，3.66 毫莫耳) 溶於 DMSO (45 毫升) 中。添加雙(乙腈)二氯鉀，並將燒瓶加熱(油浴；145°C) 4 小時。添加更多雙(乙腈)二氯-鉀 (90 毫克)，並再持續加熱 4 小時。使粗製物質於水 (50 毫升) 與二氯甲烷之間作分液處理。合併二氯甲烷萃液 (2 x 50 毫升)，及在矽膠上濃縮。藉管柱層析純化(梯度液；在己烷中之 10-20% EtOAc)，獲得 1.17 克黃色油 (80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.90-3.02 (m, 1H) 3.05-3.16 (m, 1H) 3.22-3.28 (m, 1H) 3.49-3.59 (m, 1H) 3.62-3.64 (m, 3H) 3.72-3.82 (m, 1H) 5.73-5.77 (m, 1H) 7.39 (dt, J = 9.3, 2.5 Hz, 2H) 7.46 (t, J = 73.0 Hz, 2H) 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H) 7.72-7.80 (m, 2H) 7.85 (t, J = 1.9 Hz, 1H) 8.02 (dt, J = 9.4, 2.6 Hz, 2H) ; MS (ES) m/z 401.1 [M+H]⁺

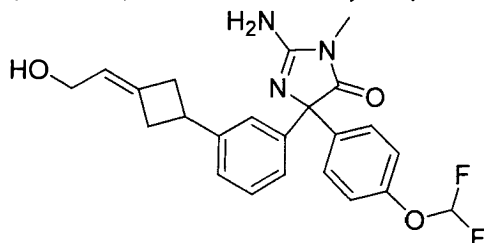
步驟 4) [3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-甲氧基環丁基]醋酸甲酯 - [3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸甲酯 (3:1)



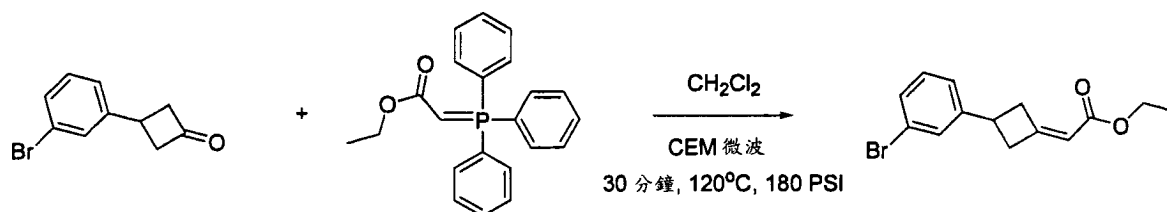
於250毫升圓底燒瓶中，使(3-{3-[2-(4-二氯甲氧基-苯基)-2-酮基-乙醯基]-苯基}-亞環丁基)-醋酸甲酯(0.34克，0.849毫莫耳)溶於乙醇(10毫升)中。添加甲基胍鹽酸鹽(0.186克，1.70毫莫耳)，接著為碳酸鈉(0.180克，1.70毫莫耳)。將混合物加熱(油浴；85°C) 16小時。藉迴轉式蒸發移除乙醇。使殘留物於水與氯仿之間作分液處理。使氯仿層以硫酸鈉脫水乾燥，及在矽膠上濃縮。企圖藉管柱層析純化(梯度液，鹼性氧化鋁；在己烷中之50-70% EtOAc)，產生0.300克油狀混合物，以二氯甲烷稀釋，並吸附至鹼性氧化鋁上。企圖藉管柱層析純化(梯度液，鹼性氧化鋁；在二氯甲烷中之0-10% 甲醇，回復不可分離之混合物0.164克，為白色固體(40%)；熔點58-60°C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), α,β -不飽和甲酯及其甲醇加成物(1:3)之混合物 δ ppm 2.01-2.16 (m, 2H) 2.83-3.05 (m, 1H) 2.97 (s, 3H) 3.10 (s, 甲醇加成物順/反之3H) 3.12-3.28 (m, 1H) 3.18 (s, 甲醇加成物順/反之3H) 3.39-3.54 (m, 1H) 3.56 (s, α,β -不飽和甲酯之3H) 3.60 (s, 甲醇加成物順/反之3H) 3.61 (s, 甲醇加成物順/反之3H) 5.66-5.74 (m, α,β -不飽和甲酯之1H) 6.67 (s, 2H) 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.16 (t, J = 74.2 Hz, 1H) 7.19-7.33 (m, 2H) 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H)；MS (ES) m/z 454.2 (α,β -不飽和甲酯) [M-H]⁻；MS (ES) m/z 486.2 (甲醇加成物) [M-H]⁻。

實例 56

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-羥亞乙基)環丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

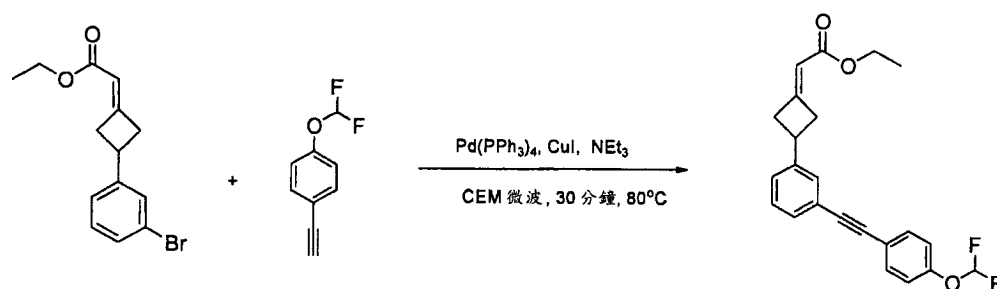


步驟 1) [3-(3-溴苯基)-亞環丁基]-醋酸乙酯



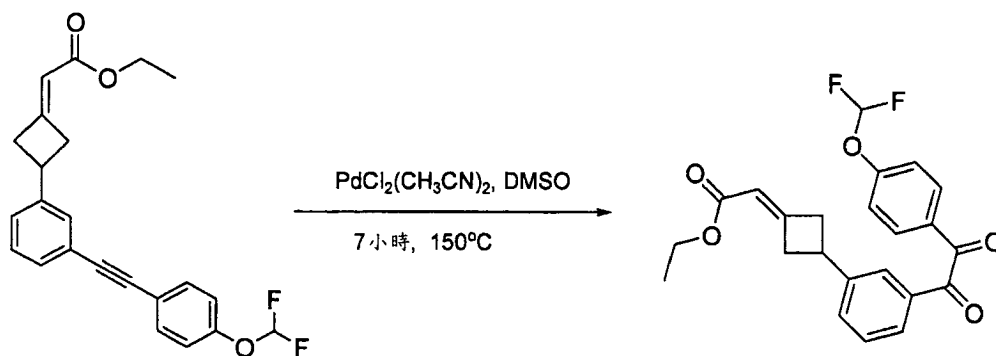
於 CEM 80 毫升微波容器中，使 3-(3-溴苯基)-環丁酮 (2.03 克，9.02 毫莫耳) 與三苯基-亞正磷基醋酸乙酯 (15.72 克，45.12 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (30 毫升) 中。將溶液在 CEM Discover™ 微波儀器中，於 120°C 下照射 30 分鐘。壓力達到最大值為 180 PSI。使產物藉管柱層析純化 (恒定組成；在己烷中之 10% 乙醚)，而得 2.37 克油狀物 (89%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H) 2.89-3.00 (m, 1H) 3.03-3.11 (m, 1H) 3.16-3.27 (m, 1H) 3.46-3.57 (m, 1H) 3.63 (q, J = 8.0 Hz, 1H) 4.08 (q, J = 7.0 Hz, 2H) 5.71 (q, J = 2.9 Hz, 1H) 7.25-7.35 (m, 2H) 7.39-7.43 (m, 1H) 7.48-7.52 (m, 1H)；MS (APPI) m/z 295 [M+H]⁺。

步驟 2) {3-[3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-亞環丁基}-醋酸乙酯



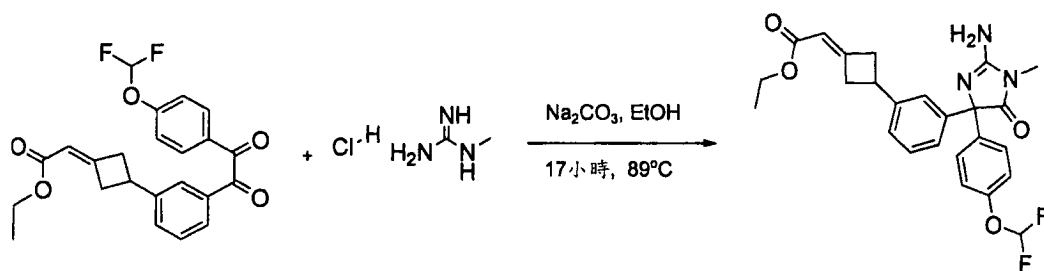
於 CEM 上方按扣微波小玻璃瓶中，將 1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯 (1.48 克，8.80 毫莫耳)、[3-(3-溴苯基)-亞環丁基]-醋酸乙酯 (2.00 克，6.78 毫莫耳)、碘化銅 (232 毫克，0.131 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀 (470 毫克，1155.56 克/莫耳，0.046 毫莫耳) 及 三乙胺 (20 克，198 毫莫耳) 合併。將加蓋之小玻璃瓶置於 CEM Explorer 微波儀器中，並在 80°C 下照射 30 分鐘。將粗製反應混合物與二氯甲烷洗液直接傾倒於矽膠上。藉管柱層析純化 (恒定組成；在己烷中之 5% EtOAc)，獲得油 1.42 克 (55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 2.94-3.03 (m, 1H) 3.06-3.16 (m, 1H) 3.19-3.28 (m, 1H) 3.49-3.60 (m, 1H) 3.62-3.72 (m, 1H) 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 5.68-5.78 (m, 1H) 7.06-7.32 (m, 3H) 7.39 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 3H) 7.46-7.52 (m, 1H) 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H)；MS (ES) m/z 383.1 [M+H]⁺.

步驟 3) (3-{3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-酮基-乙醯基]-苯基}-亞環丁基)-醋酸乙酯之合成



於 250 毫升圓底燒瓶中，使 {3-[3-(4-二氟甲氧基-苯基)乙炔基]-苯基]-亞環丁基}-醋酸乙酯 (1.22 克，3.21 毫莫耳) 溶於 DMSO (10 毫升) 中，添加雙(乙腈)二氯-鈹 (95 毫克，0.366 毫莫耳)，並將反應物於油浴 (150°C) 中加熱七小時。使反應物於水與二氯甲烷之間作分液處理。以二氯甲烷萃取水層，且使合併之有機層於矽膠上濃縮。使產物藉管柱層析純化 (梯度液；在己烷中之 0-100% EtOAc)，而得 0.888 毫克黃色油 L37285-40 (67%)。熔點：油；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (t, J = 8.2 Hz, 3H) 2.92-3.01 (m, 1H) 3.06-3.16 (m, 1H) 3.22-3.30 (m, 1H) 3.51-3.62 (m, 1H) 3.71-3.82 (m, 1H) 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H) 5.70-5.75 (m, 1H) 7.35-7.41 (m, 2H) 7.46 (t, J = 73.0 Hz, 1H) 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H) 7.72-7.76 (m, 1H) 7.77-7.80 (m, 1H) 7.85 (t, J = 1.7 Hz, 1H) 7.99-8.04 (m, 2H)；MS (ES) m/z 413.1 [M-H]⁻。

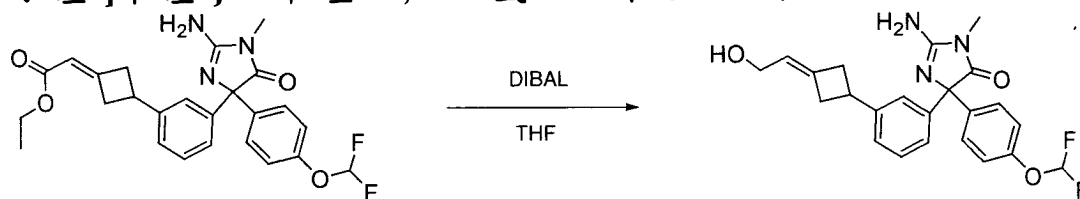
步驟 4) (3-{3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯基}-亞環丁基)-醋酸乙酯



於 250 毫升圓底燒瓶中，使 (3-{3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-酮基-乙醯基]-苯基}-亞環丁基)-醋酸乙酯 (0.845 克 2.04 毫莫耳) 溶於乙醇 (50 毫升) 中。添加甲基胍鹽酸鹽 (263 毫克，2.40 毫莫耳)，接著為碳酸鈉 (254 毫克，2.40 毫莫耳)。將混合物加熱 (油浴；89°C) 17 小時。使粗製反應物於矽膠上濃縮。

藉管柱層析純化(梯度液；在己烷中之50-100%醋酸乙酯)，獲得油性物質。使油性產物溶於乙醚中。在高真空下蒸發，獲得704毫克(74%)白色泡沫物固體。熔點78-80°C； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H) 2.78-2.89 (m, 1H) 2.97 (s, 3H) 3.02-3.07 (m, 1H) 3.16-3.26 (m, 1H) 3.45-3.53 (m, 1H) 3.55-3.66 (m, 1H) 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H) 5.64-5.75 (m, 1H) 6.67 (s, 2H) 7.05-7.11 (m, 2H) 7.16 (t, J = 74.2 Hz, 1H) 7.17-7.21 (m, 1H) 7.23-7.33 (m, 2H) 7.37 (s, 1H) 7.43-7.51 (m, 2H)；MS (ES) m/z 468.1 $[\text{M-H}]^-$.

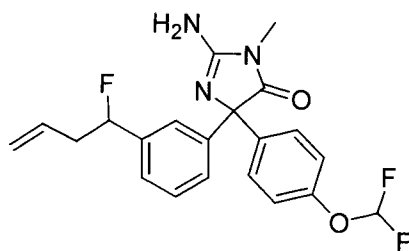
步驟5) 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-羥亞乙基)環丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



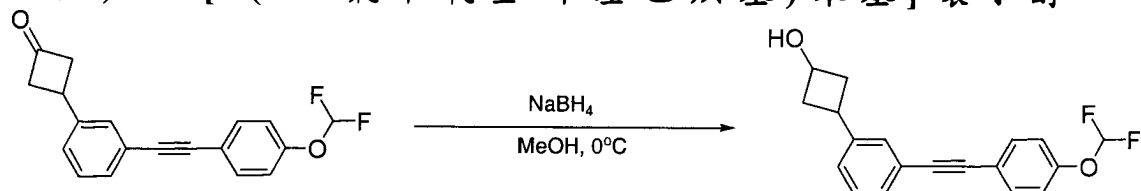
使(3-{3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯基}-亞環丁基)-醋酸乙酯(0.202克，0.430毫莫耳)溶於四氫呋喃(THF，2毫升)中，並於冰浴中急冷。於此溶液中，添加氫化二異丁基鋁(DIBAL)在THF中之1M溶液(11毫升)。將反應物於環境溫度下攪拌1小時，然後，以碎冰使反應淬滅，接著添加氯化鈉與氯化銨鹽。以乙醚萃取粗製混合物，並以硫酸鎂脫水乾燥，而產生黃色油33毫克(18%)；MS (ES) m/z 426.1 $[\text{M-H}]^-$.

實例 57

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-氟基丁-3-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

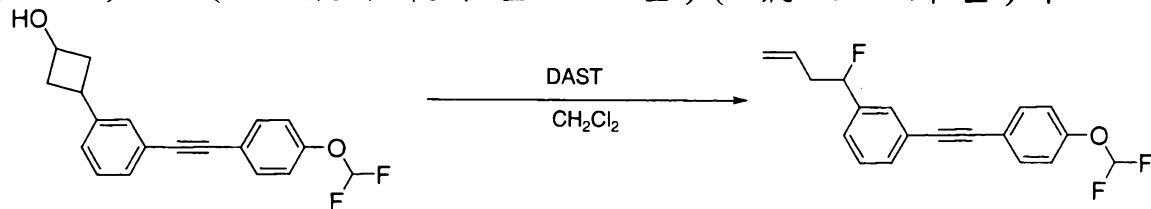


步驟 1) 3-[3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-環丁醇



使 3-[3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-環丁酮 (0.834 克, 2.67 毫莫耳) 溶於甲醇 (100 毫升) 中, 並於冰浴中急冷。20 分鐘後, 添加硼氫化鈉 (0.159 克, 4.02 毫莫耳), 並再持續攪拌 20 分鐘。添加水 (2 毫升), 並再持續攪拌 20 分鐘。使反應物藉迴轉式蒸發而濃縮, 並於水與二氯甲烷之間作分液處理。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥, 及濃縮成油 845 毫克 (定量); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.65-1.92 (m, 2H) 2.47-2.64 (m, 2H) 2.68-2.91 (m, 1H) 3.87-4.09 (m, 1H) 5.03 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H) 7.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H) 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 7.21-7.25 (m, 1H) 7.27-7.32 (m, 2H) 7.38 (s, 1H) 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

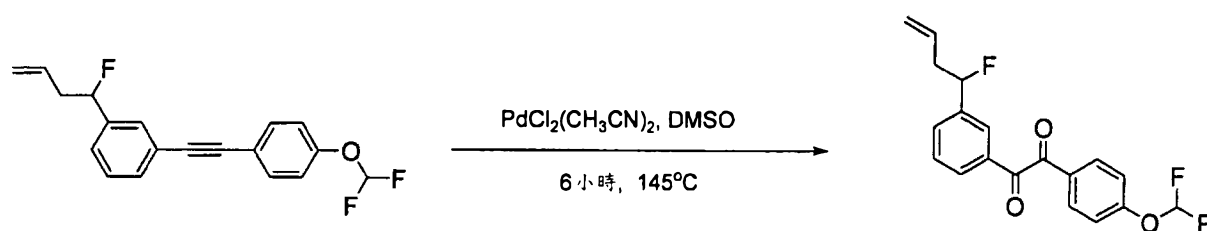
步驟 2) 3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-(1-氟-丁-3-烯基)-苯



使 3-[3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-環丁醇 (0.820 克, 2.61 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (10 毫升) 中, 並以 (二乙胺基) 三氟化硫 (DAST, 0.500 克, 3.20 毫莫耳) 處理。於藉薄層層析法 (TLC) 測定反應完成時, 使粗製物質吸附至矽膠上, 並藉管

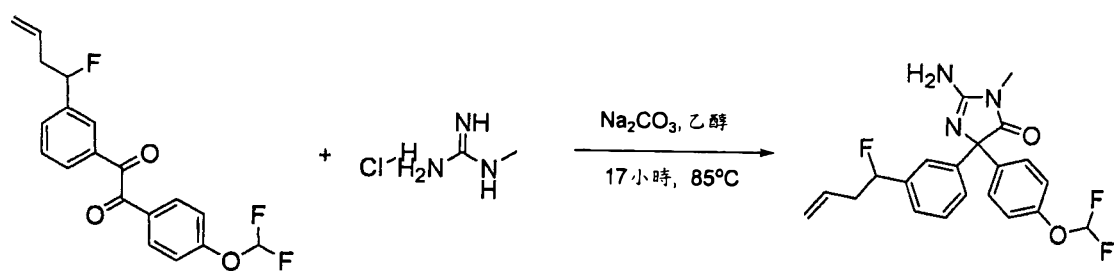
柱層析純化(梯度溶離; 在己烷中之0%-10% EtOAc), 而產生油狀物 267 毫克 (32%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.55-2.75 (m, 2H) 4.97-5.20 (m, 2H) 5.52-5.83 (m, 2H) 7.04-7.32 (m, 3H) 7.40-7.48 (m, 2H) 7.50-7.55 (m, 2H) 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); MS (EI) m/z 316 [M^+].

步驟3) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-[3-(1-氟-丁-3-烯基)-苯基]-乙烷-1,2-二酮



於 250 毫升圓底燒瓶中, 使 3-(4-二氟甲氧基苯基乙炔基)-(1-氟-丁-3-烯基)-苯 (0.267 克, 0.844 毫莫耳) 溶於 DMSO (5 毫升) 中。添加雙(乙醯-胺)二氯鈀 (28 毫克, 0.100 毫莫耳), 並將燒瓶加熱(油浴, 145°C) 14 小時。使粗製物質於水 (50 毫升) 與二氯甲烷之間作分液處理。合併二氯甲烷萃液 (2 x 50 毫升), 及在矽膠上濃縮。藉管柱層析純化(梯度液; 在己烷中之 20% 至 50% EtOAc), 獲得 0.120 克黃色油 (41%); ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 2.48-2.81 (m, 2H) 5.11 (s, 1H) 5.14 (dd, $J = 5.5$, 1.3 Hz, 1H) 5.41-5.63 (m, 1H) 5.70-5.85 (m, 1H) 6.61 (t, $J = 72.61$ Hz, 1H) 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H) 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H) 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H) 7.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H) 8.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H); MS (EI) m/z 348 [M^+].

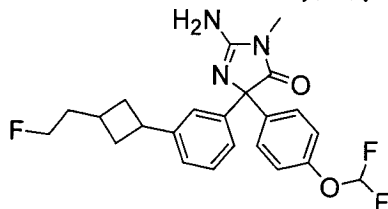
步驟4) 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-氟基丁-3-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



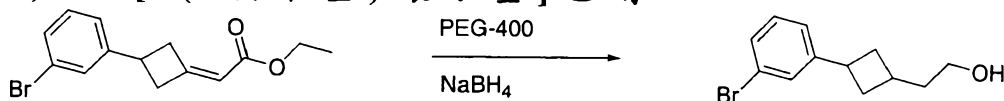
於 100 毫升圓底燒瓶中，使 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-[3-(1-氟-丁-3-烯基)-苯基]-乙烷-1,2-二酮 (0.120 克，0.344 毫莫耳) 溶於乙醇 (10 毫升) 中。添加甲基胍鹽酸鹽 (0.070 克，0.642 毫莫耳)，接著為碳酸鈉 (0.068 克，0.642 毫莫耳)。將混合物加熱 (油浴；89°C) 17 小時，冷卻至室溫，及在矽膠上濃縮。藉管柱層析純化 (梯度液；90-100% EtOAc/己烷，然後為 0-20% MeOH/EtOAc)，產生油狀物，使其溶於乙醚中，並以己烷沉澱，而產生 0.100 克白色物質 (72%)；熔點 49-51°C；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.93 (s, 3H) 5.00-5.10 (m, 2H) 5.40-5.61 (m, 1H) 5.63-5.78 (m, 1H) 6.66 (寬廣 s., 2H) 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.12 (t, J = 74.18, 1H) 7.18-7.22 (m, 1H) 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H) 7.36-7.45 (m, 4H)；MS (ES) m/z 402.1 [M-H]-

實例 58

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-氟基乙基)環丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備



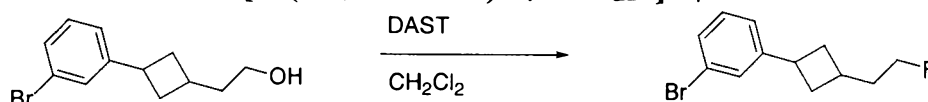
步驟 1) 2-[3-(3-溴苯基)-環丁基]-乙醇



使 [3-(3-溴苯基)-亞環丁基]-醋酸乙酯 (1.3 克，4.48 毫莫耳)

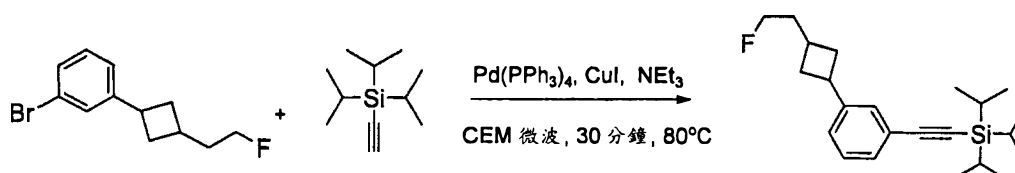
懸浮於聚(乙二醇)(平均MW 400, 15 毫升)中, 並分次添加硼氫化鈉(650 毫克, 17.2 毫莫耳)。使漿液溫熱至 67°C, 歷經一小時, 然後冷卻至室溫, 並於 2N 鹽酸與乙醚之間作分液處理。使醚萃液藉管柱層析純化(EtOAc, 在己烷中), 而得 584 毫克油狀物(52%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19-1.29 (m, 1H) 1.31-1.38 (m, 1H) 1.47-1.52 (m, 1H) 1.59-1.68 (m, 1H) 1.97-2.32 (m, 2H) 2.34-2.41 (m, 1H) 4.22-4.31 (m, 1H) 3.23-3.39 (m, 3H) 7.15-7.24 (m, 2H) 7.29-7.38 (m, 2H); MS (EI) m/z 254 [M+].

步驟 2) 1-溴基-3-[3-(2-氟-乙基)-環丁基]-苯



使 2-[3-(3-溴苯基)-環丁基]-乙醇(0.600 克, 2.35 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升)中, 並急冷至 -78°C。將溶液以(二乙胺基)三氟化硫(468 毫克, 2.88 毫莫耳)處理, 並藉 TLC 監測。將粗製反應物傾倒於矽膠上, 並藉管柱層析純化(在己烷中之 10% EtOAc), 而得 250 毫克油狀物(41%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65-1.79 (m, 2H) 1.83-2.09 (m, 2H) 2.14-2.34 (m, 2H) 2.37-2.44 (m, 1H) 3.27-3.63 (m, 1H) 4.27-4.52 (m, 2H) 7.16-7.24 (m, 2H) 7.29-7.40 (m, 2H); MS (EI) m/z 256 [M+].

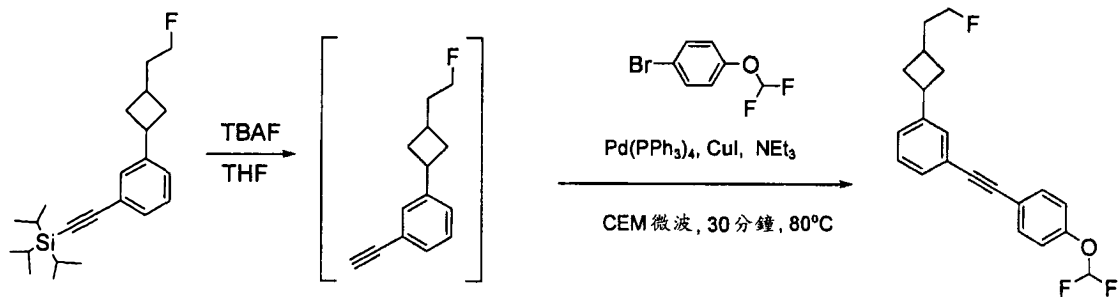
步驟 3) {3-[3-(2-氟-乙基)-環丁基]-苯基乙炔基}-三異丙基-矽烷



於 CEM 上方按扣微波小玻瓶中, 將 1-溴基-3-[3-(2-氟-乙基)-環丁基]-苯(0.250 克, 9.72 毫莫耳)、三異丙基矽烷基乙炔(0.22

克，1.21 毫莫耳)、碘化銅(7 毫克，0.178 毫莫耳)、肆(三苯
 膦)鉀(22 毫克，0.088 毫莫耳)及三乙胺(0.600 克，5.93 毫莫耳)
 合併。將小玻璃瓶迅速地激烈攪拌，然後在 CEM Explorer™ 微
 波儀器中，於 80°C 下照射 30 分鐘。藉管柱層析純化(己烷)，
 獲得油狀物 349 毫克。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (s,
 21H) 1.62-1.81 (m, 2H) 1.82-1.97 (m, 1H) 2.00-2.45 (m, 4H) NMR (400
 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.31-3.62 (m, 1H) 4.30-4.51 (m, 2H) 7.17-7.41
 (m, 4H); MS (EI) m/z 256 [M+].

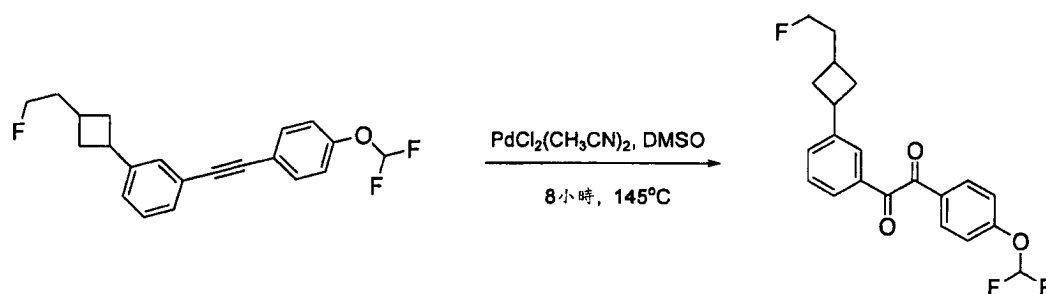
步驟4) 1-二氟甲氧基-4-{3-[3-(2-氟-乙基)-環丁基]苯基-乙炔基}苯



使 {3-[3-(2-氟-乙基)-環丁基]-苯基乙炔基}-三異丙基-矽烷 (349 毫克, 0.973 毫莫耳) 溶於 THF (2 毫升) 中, 並在室溫下, 以氟化四丁基銨 (TBAF) 在 THF 中之 1M 溶液 (2 毫升) 處理。將得自水溶液處理之粗產物置於 CEM 上方按扣微波小玻瓶中, 並將 1-溴基-4-二氟甲氧基苯 (300 毫克, 1.30 毫莫耳)、碘化銅 (35 毫克, 0.131 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀 (70 毫克, 0.060 毫莫耳) 及三乙胺 (4.3 克, 42.5 毫莫耳) 合併。將小玻瓶迅速地激烈攪拌, 然後在 CEM ExplorerTM 微波儀器中, 於 80°C 下照射 30 分鐘。藉管柱層析純化 (梯度液; 0%, 接著為 5% EtOAc, 在己烷中), 獲得油狀物 178 毫克 (53%)。¹H NMR (400

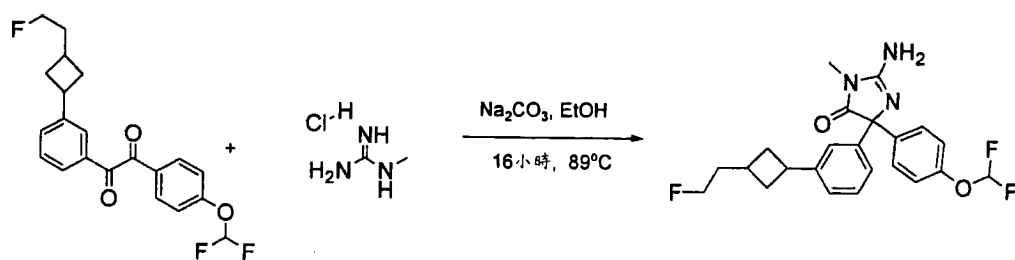
MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.68-1.80 (m, 2H) 1.85-2.11 (m, 2H) 2.17-2.36 (m, 2H) 2.38-2.43 (m, 1H) 3.28-3.65 (m, 1H) 4.24-4.52 (m, 2H) 7.01-7.47 (m, 5H) 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

步驟5) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-{3-[3-(2-氟-乙基)-環丁基]-苯基}-乙烷-1,2-二酮



於 250 毫升圓底燒瓶中，使 1-二氟甲氧基-4-{3-[3-(2-氟-乙基)-環丁基]苯基-乙炔基}苯 (178 毫克，0.517 毫莫耳) 溶於 DMSO (6 毫升) 中。添加雙(乙腈)二氯鉀 (22 毫克，0.085 毫莫耳)，並將燒瓶加熱(油浴；145°C) 8 小時。使粗製物質於水 (50 毫升) 與二氯甲烷之間作分液處理。合併二氯甲烷萃液 (2 x 50 毫升)，及在矽膠上濃縮。藉管柱層析純化(梯度液；在己烷中之 10-20% EtOAc)，獲得 86 毫克油狀物 (44%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.64-1.81 (m, 2H) 1.85-1.96 (m, 1H) 2.03-2.14 (m, 1H) 2.16-2.25 (m, 1H) 2.26-2.32 (m, 1H) 2.33-2.42 (m, 1H) 3.33-3.72 (m, 1H) 4.19-4.52 (m, 2H) 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 7.42 (t, $J = 73.02$ Hz, 1H) 7.51 (q, $J = 7.42$ Hz, 1H) 7.67 (m, 4H) 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

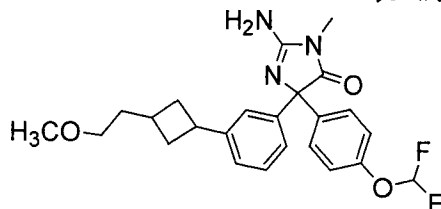
步驟6) 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-氟基乙基)環丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



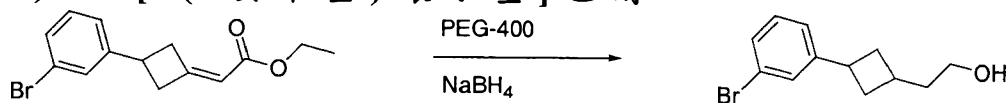
於 100 毫升圓底燒瓶中，使 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-{3-[3-(2-氟-乙基)-環丁基]-苯基}-乙烷-1,2-二酮 (70 毫克，0.183 毫莫耳) 溶於乙醇 (10 毫升) 中。添加甲基胍鹽酸鹽 (41 毫克，0.374 毫莫耳)，接著為碳酸鈉 (40 克，0.377 毫莫耳)。將混合物加熱 (油浴；89°C) 16 小時。使混合物於矽膠上濃縮。藉管柱層析純化 (EtOAc；然後為 10% EtOH/EtOAc)，產生油狀物 68 毫克 (84%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55-1.77 (m, 3H) 1.82-1.95 (m, 1H) 1.98-2.15 (m, 1H) 2.21-2.42 (m, 2H) 3.14-3.57 (m, 1H) 4.20-4.52 (m, 2H) 6.62 (寬廣 s., 2H) 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H) 7.09 (s, 1H) 7.12 (t, J = 74.18 Hz, 1H) 7.15-7.28 (m, 3H) 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H)；MS (ES) m/z 432.1 [M+H]⁺

實例 59

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-甲氧基乙基)環丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備



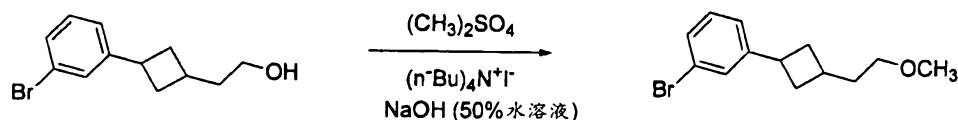
步驟 1) 2-[3-(3-溴苯基)-環丁基]-乙醇



使 [3-(3-溴苯基)-亞環丁基]-醋酸乙酯 (1.96 克，6.63 毫莫耳) 懸浮於聚(乙二醇) (平均 MW 400，40 毫升) 中，並分次添加

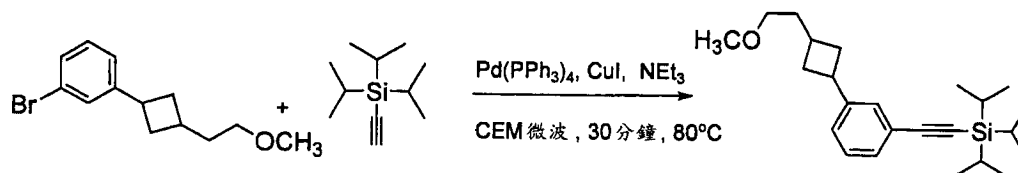
硼氫化鈉(1.00 克, 26.4 毫莫耳)。使漿液在 67°C 下溫熱過夜, 然後冷卻至室溫, 並於 2N 鹽酸與乙醚之間作分液處理。使醚萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 並藉管柱層析純化(50% EtOAc/己烷), 而得 512 毫克油狀物(30%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19-1.29 (m, 1H) 1.31-1.38 (m, 1H) 1.47-1.52 (m, 1H) 1.59-1.68 (m, 1H) 1.97-2.32 (m, 2H) 2.34-2.41 (m, 1H) 4.22-4.31 (m, 1H) 3.23-3.39 (m, 3H) 7.15-7.24 (m, 2H) 7.29-7.38 (m, 2H); MS (EI) m/z 254 [M+].

步驟 2) 1-溴基-3-[3-(2-甲氧基-乙基)-環丁基]-苯



使 2-[3-(3-溴苯基)-環丁基]-乙醇(0.500 克, 1.96 毫莫耳)溶於乙醚(7 毫升)中, 且與碘化四丁基銨(75 毫克, 0.203 毫莫耳)、氫氧化鈉水溶液(5 克, 50% 重量/重量, 62.5 毫莫耳)及硫酸二甲酯(0.50 毫升, 5.27 毫莫耳)合併。將混合物於環境溫度下攪拌過夜, 然後以乙醚稀釋, 並傾析。使上層清液於矽膠上濃縮, 並藉管柱層析純化(在己烷中之 25% 乙醚), 而得 389 毫克油狀物(74%)。將此物質使用於下一步驟, 無需進一步特徵鑒定。

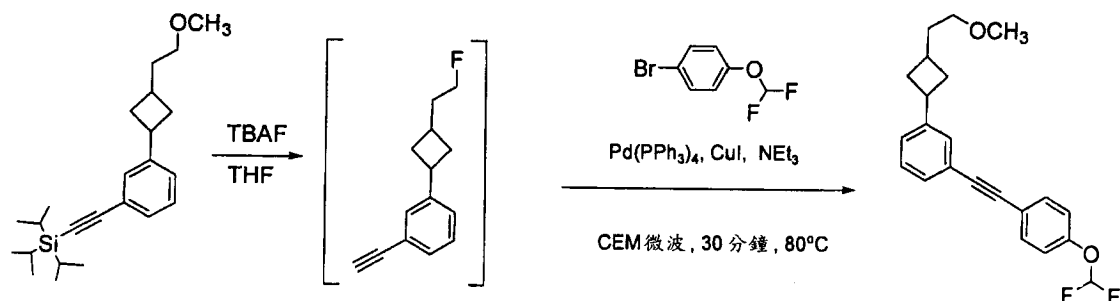
步驟 3) {3-[3-(2-甲氧基-乙基)-環丁基]-苯基乙炔基}-三異丙基-矽烷



於 CEM 上方按扣微波小玻瓶中, 將 1-溴基-3-[3-(2-甲氧基-乙基)-環丁基]-苯(0.340 克, 1.28 毫莫耳)、三異丙基矽烷基乙

炔(0.29 克, 1.12 毫莫耳)、碘化銅(9 毫克, 0.178 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(29 毫克, 0.088 毫莫耳)及三乙胺(1.30 克, 12.8 毫莫耳)合併。將小玻璃瓶迅速地激烈攪拌, 然後在 CEM Explorer™ 微波儀器中, 於 80°C 下照射 30 分鐘。藉管柱層析純化(己烷), 獲得油狀物 375 毫克(80%)。將此物質使用於下一步驟, 無需進一步特徵鑒定。

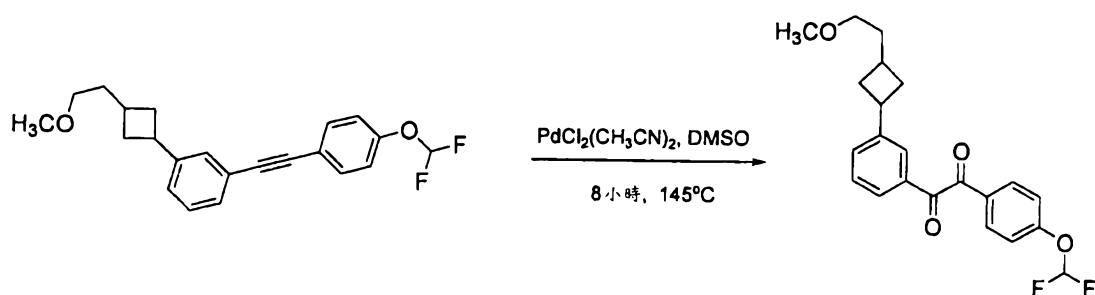
步驟 4) 1-二氟甲氧基-4-{3-[3-(2-甲氧基-乙基)-環丁基]苯基-乙炔基}苯



使 {3-[3-(2-甲氧基-乙基)-環丁基]-苯基乙炔基}-三異丙基-矽烷(1.00 克, 2.70 毫莫耳)溶於 THF (5 毫升)中, 並在室溫下, 以氟化四丁基銨(TBAF)在 THF 中之 1M 溶液(5 毫升)處理。將得自水溶液處理之粗產物置於 CEM 上方按扣微波小玻璃瓶中, 且與 1-溴基-4-二氟甲氧基苯(1.20 克, 5.38 毫莫耳)、碘化銅(70 毫克, 0.262 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(140 毫克, 0.120 毫莫耳)及三乙胺(5.8 克, 98 毫莫耳)合併。將小玻璃瓶迅速地激烈攪拌, 然後在 CEM Explorer™ 微波儀器中, 於 80°C 下照射 30 分鐘。藉管柱層析純化(梯度液; 在己烷中之 0%-10% EtOAc), 獲得油狀物 882 毫克(46%)。將此物質使用於下一步驟, 無需進一步特徵鑒定。

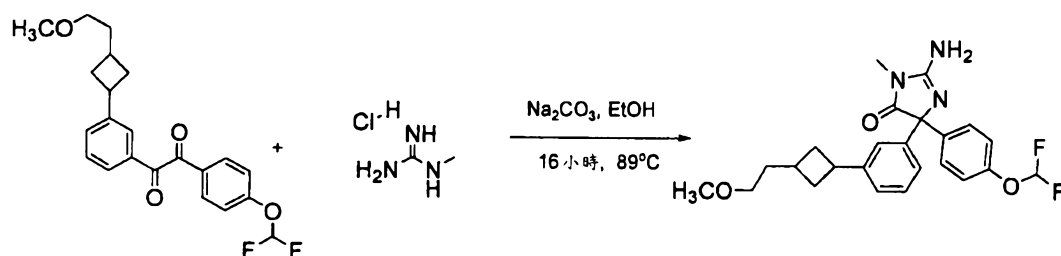
步驟 5) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-{3-[3-(2-甲氧基-乙基)-環丁

基]-苯基}-乙烷-1,2-二酮



於 250 毫升圓底燒瓶中，使 1-二氟甲氧基-4-{3-[3-(2-甲氧基-乙基)-環丁基]苯基-乙炔基}苯 (440 毫克，1.23 毫莫耳) 溶於 DMSO (10 毫升) 中。添加雙(乙腈)二氯鉀 (44 毫克，0.170 毫莫耳)，並將燒瓶加熱(油浴；145°C) 6 小時。使粗製物質於水 (50 毫升) 與二氯甲烷之間作分液處理。合併二氯甲烷萃液 (2 x 50 毫升)，及在矽膠上濃縮。藉管柱層析純化(梯度液；在己烷中之 0-5-22% EtOAc)，獲得 474 毫克油狀物 (21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55-1.60 (m, 1H) 1.62-1.70 (m, 1H) 1.72-1.77 (m, 1H) 2.03-2.44 (m, 4H) 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.42 (t, J = 73.02 Hz, 1H) 7.51 (q, J = 7.57 Hz, 1H) 7.61-7.74 (m, 3H) 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H)；MS (ES) m/z 387.1 [M-H]-

步驟 6) 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-甲氧基乙基)環丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

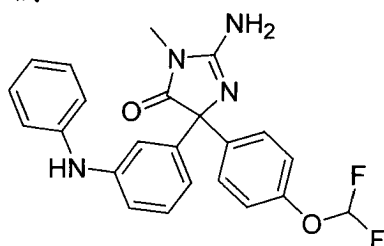


於 100 毫升圓底燒瓶中，使 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-{3-[3-(2-甲氧基-乙基)-環丁基]-苯基}-乙烷-1,2-二酮 (463 毫克，1.19 毫莫耳) 溶於乙醇 (50 毫升) 中。添加甲基胍鹽酸鹽 (265 毫克，

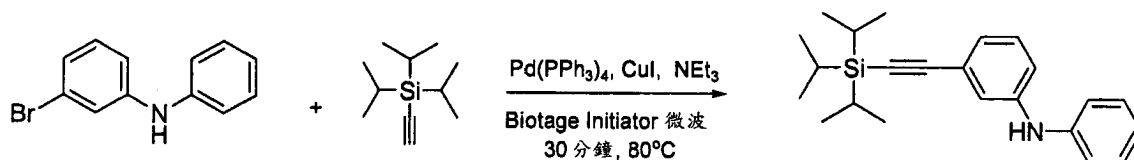
2.42 毫莫耳)，接著為碳酸鈉(260 克，2.45 毫莫耳)。將混合物加熱(油浴；89°C) 16 小時。使混合物於矽膠上濃縮。藉管柱層析純化(10-100% EtOAc/己烷；然後為 0-10% MeOH/EtOAc)，產生油狀物 380 毫克(72%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51-1.75 (m, 3H) 1.94-2.38 (m, 4H) 2.93 (s, 3H) 3.16 (s, 3H) 3.19-3.36 (m, 3H) 6.72 (寬廣 s., 2H) 7.02-7.11 (m, 1H) 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.12 (t, J = 74.1 Hz, 1H) 7.14-7.27 (m, 3H) 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H)；MS (ES) m/z 444.2 [M+H]⁺

實例 60

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



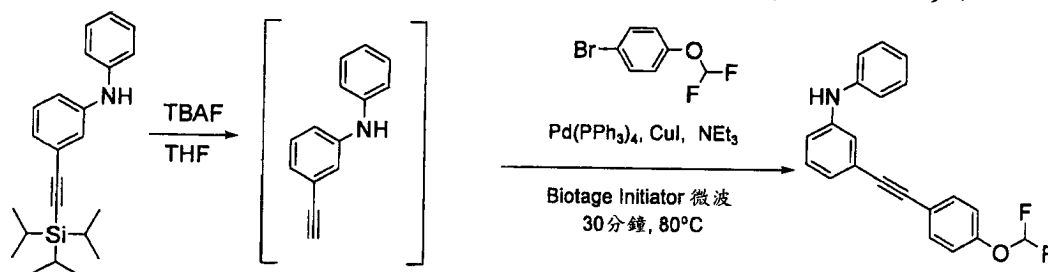
步驟 1) 苯基-{3-[(三異丙基矽烷基)-乙炔基]-苯基}-胺



將 3-溴基二苯胺(636 毫克，2.56 毫莫耳)、三異丙基矽烷基乙炔(0.46 克，2.56 毫莫耳)、碘化銅(20 毫克，0.356 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(60 毫克，0.176 毫莫耳)及三乙胺(3.40 克，3.36 毫莫耳)區分至兩個 Biotage 微波處理小玻瓶(0.5-2.0 毫升)中。將小玻瓶迅速地激烈攪拌，然後在 Biotage InitiatorTM微波儀器中，於 80°C 下照射 30 分鐘。將微波反應物再合併，及藉管柱層析純化(5% EtOAc/己烷)，而得油狀物 698 毫克

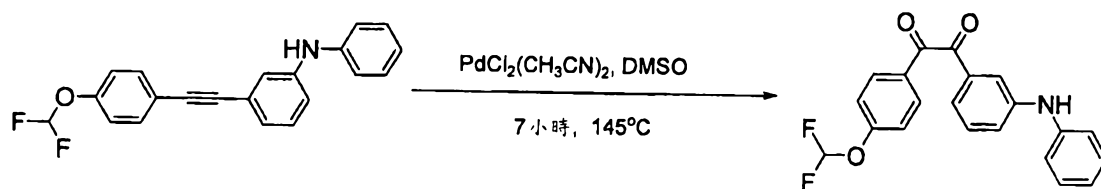
(78%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05 (s, 21H) 6.82-6.86 (m, 2H) 7.00-7.12 (m, 4H) 7.15-7.28 (m, 3H) 8.23 (s, 1H); MS (ES) m/z 350.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步驟2) 1-苯胺基-3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]苯



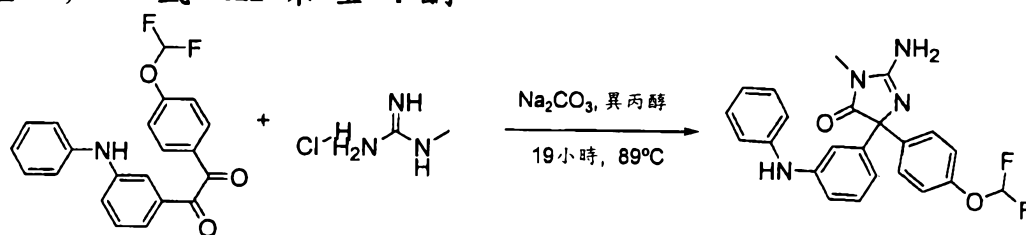
使苯基-3-[(三異丙基矽烷基)-乙炔基]-苯基}-胺(441毫克, 1.26毫莫耳)溶於THF(2毫升)中, 並在室溫下, 以氟化四丁基銨(TBAF)在THF中之1M溶液(2毫升)處理。將得自水溶液處理之粗產物(250毫克, 1.29毫莫耳)引進至Biotage微波處理小玻璃瓶(0.5-2.0毫升), 且與1-溴基-4-二氟甲氧基苯(700毫克, 3.13毫莫耳)、碘化銅(40毫克, 0.210毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(80毫克, 0.069毫莫耳)及三乙胺(2.74克, 27毫莫耳)合併。將小玻璃瓶迅速地捲曲加蓋, 激烈攪拌, 然後在Biotage InitiatorTM微波儀器中, 於80°C下照射30分鐘。藉管柱層析純化(梯度液; 在己烷中之0-10% EtOAc), 獲得油狀物229毫克(53%)。將此物質使用於後續氧化作用, 無需進一步特徵鑒定。

步驟3) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3-苯基胺基-苯基)-乙烷-1,2-二酮



於 50 毫升圓底燒瓶中，使 1-苯胺基-3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]-乙炔基]苯 (0.229 克，0.68 毫莫耳) 溶於 DMSO (7 毫升) 中。添加雙(乙腈)二氯-鈀 (22 毫克，0.084 毫莫耳)，並將燒瓶加熱七小時 (油浴 145°C)。將反應物以水 (50 毫升) 稀釋，以二氯甲烷 (3 x 50 毫升) 萃取，以硫酸鎂脫水乾燥，及在矽膠上濃縮。管柱層析 (在己烷中之 5-35% EtOAc)，獲得 0.250 克油狀物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.86-6.90 (m, 1H) 7.01-7.08 (m, 2H) 7.20-7.23 (m, 3H) 7.35 (q, J = 4.9 Hz, 2H) 7.38-7.40 (m, 2H) 7.42 (t, J = 73.0 Hz, 1H) 7.47-7.53 (m, 1H) 7.95 (q, J = 4.9 Hz, 2H) 8.50 (s, 1H); MS (ES) m/z 366.1 [M-H]-

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

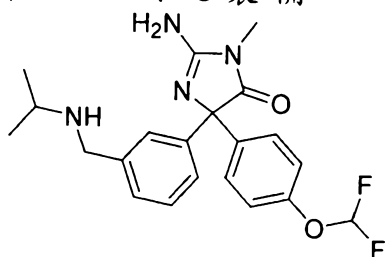


於 100 毫升圓底燒瓶中，使 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3-苯基胺基-苯基)-乙烷-1,2-二酮 (0.250 克，0.680 毫莫耳) 溶於乙醇 (30 毫升) 中。添加甲基胍鹽酸鹽 (0.154 克，1.41 毫莫耳)，接著為碳酸鈉 (0.151 克，105.99 克/莫耳，1.42 毫莫耳)。將混合物加熱 (油浴 89°C) 19 小時。使粗製反應物於矽膠上直接濃縮，並藉管柱層析純化 [梯度液 (在己烷中之 70-100% EtOAc)]，而

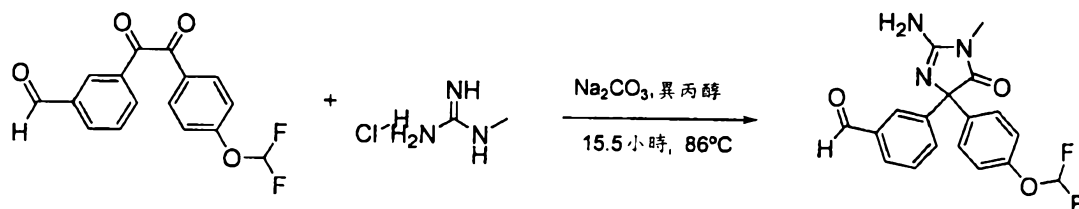
得殘留物 95 毫克 (33%)。使殘留物再溶於乙醚/己烷中，濃縮兩次，然後置於真空下，而得白色固體 67 毫克。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.95 (s, 3H) 6.63 (寬廣 s., 2H) 6.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H) 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H) 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 6.94-7.33 (m, 9H) 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 8.16 (s, 1H); MS (ES) m/z 421.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$

實例 61

2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[3-(異丙基胺基-甲基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-咪唑-4-酮之製備



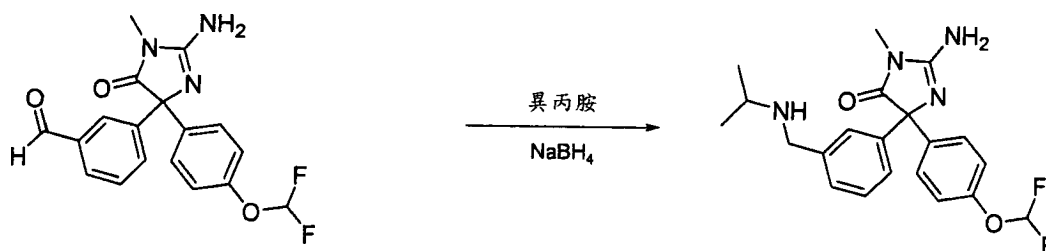
步驟 1) 3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛



於 50 毫升圓底燒瓶中，使 3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-酮基-乙醯基]-苯甲醛 (96 毫克，0.320 毫莫耳) 溶於異丙醇 (20 毫升) 中。添加甲基胍鹽酸鹽 (0.071 克，0.700 毫莫耳)，接著為碳酸鈉 (0.070 克，105.99 克/莫耳，0.71 毫莫耳)。將混合物加熱 (油浴 86°C) 15 1/2 小時，冷卻至環境溫度，及在矽膠上濃縮。藉管柱層析純化 [階層梯度液 (在己烷中之 70% EtOAc, EtOAc, 然後為 20% MeOH/EtOAc-100%)]，獲得 0.105 克白色固體 (93%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.96 (s, 3H) 6.76 (寬

廣 s., 2H) 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 7.15 (t, $J = 74.12$ Hz, 1H) 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H) 7.75 (dq, $J = 11.0, 3.1$ Hz, 2H) 7.96 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H) 9.93 (s, 1H).

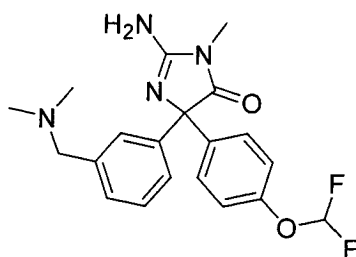
步驟 2) 2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[3-(異丙基胺基-甲基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-咪唑-4-酮



於小玻璃瓶(2毫升)中，裝填3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛(27.9毫克，77.6微莫耳)。於其中添加一半異丙胺(10毫克，0.169毫莫耳)在甲醇(1毫升)中之溶液。在攪拌兩小時後，添加硼氫化鈉(7.4毫克)，接著，再20分鐘後，添加1N氫氧化鈉(1毫升)，並以乙醚萃取混合物。使含醚層藉迴轉式蒸發而濃縮，以甲醇稀釋，及再濃縮(重複三次)。最後，使油狀殘留物再溶於乙醚/己烷中，並濃縮兩次，然後置於真空下，而得白色泡沫物29毫克(93%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.92 (d, $J = 6.26$ Hz, 6H) 1.63-1.68 (m, 1H) 2.59-2.63 (m, 1H) 2.93 (s, 3H) 3.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H) 6.60 (寬廣 s., 2H) 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 7.12 (t, $J = 74.18$ Hz, 1H) 7.15-7.18 (m, 2H) 7.22 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H) 7.35 (s, 1H) 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); MS (ES) m/z 401.2 [M-H]-

實例 62

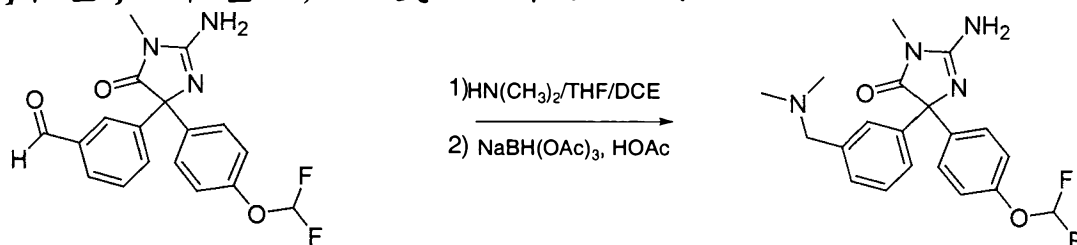
2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(二甲胺基)-甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備



步驟 1) 3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛

如同實例 61 步驟 1。

步驟 2) 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(二甲胺基)-甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

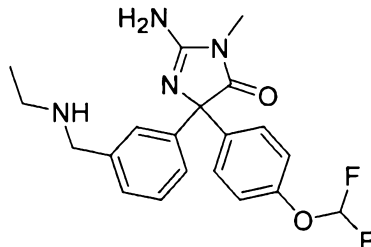


於小玻璃瓶(10 毫升)中，裝填 3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛(69 毫克，192 微莫耳)與 1,2-二氯乙烷(DCE，1 毫升)。於其中添加二甲胺在 THF 中之 2M 溶液(1 毫升)。在室溫下攪拌過夜後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(58 毫克，270 微莫耳)，然後為 1 滴冰醋酸(~12 毫克)，接著，再 20 小時後，添加 1N 氫氧化鈉(1 毫升)，並以乙醚萃取混合物。使含醚層藉迴轉式蒸發而濃縮，以甲醇稀釋，及再濃縮(重複三次)。最後，使油狀殘留物再溶於乙醚/己烷中，並濃縮兩次，然後置於真空下，而得白色泡沫物 32 毫克(43%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.04 (s, 6H) 2.93 (s, 3H) 3.26 (s, 2H, 被溶劑部份遮蔽) 6.62 (寬廣 s., 4H) 7.04-7.09 (m, 3H) 7.12 (t, J = 74.18 Hz, 1H) 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H) 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H) 7.35 (s, 1H) 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H); MS (APPI) m/z

389 [M+H]⁺

實例 63

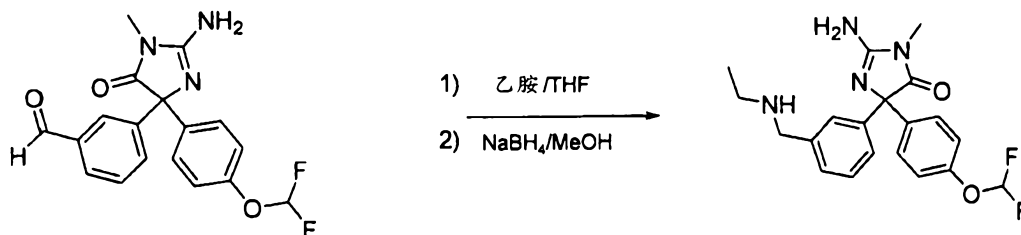
2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(乙胺基)甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備



步驟 1) 3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛

如同實例 61 步驟 1。

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

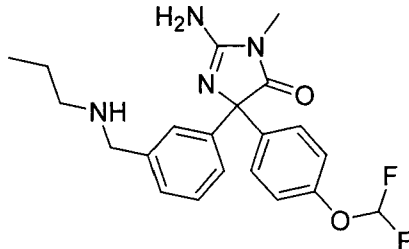


於小玻瓶(2 毫升)中，裝填 3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛(68 毫克，189 微莫耳)與 THF (0.5 毫升)。於其中添加乙胺在 THF 中之 2M 溶液(100 微升)。在攪拌過夜後，添加甲醇(1 毫升)與硼氫化鈉(11 毫克)，接著，再一小時後，添加 1N 氫氧化鈉(1 毫升)，並以乙醚萃取混合物。使含醚層藉迴轉式蒸發而濃縮，以甲醇稀釋，及再濃縮(重複三次)。最後，使油狀殘留物再溶於乙醚/己烷中，並濃縮兩次，然後置於真空下，而得白

色泡沫物 61 毫克 (83%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) 2.38-2.44 (m, 2H, 被溶劑部份遮蔽) 2.93 (s, 3H) 3.56 (s, 2H) 6.61 (寬廣 s., 2H) 6.66 (寬廣 s., 1H) 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 7.12 (t, $J = 74.18$ Hz, 1H) 7.14-7.28 (m, 3H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); MS (APPI) m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 64

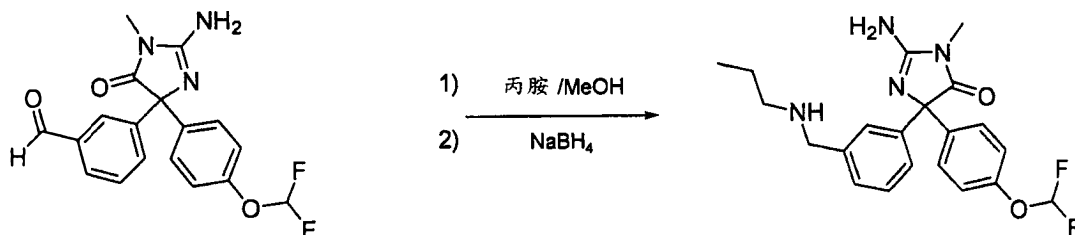
2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(丙胺基)-甲基]苯基}-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備



步驟 1) 3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛

如同實例 61 步驟 1。

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

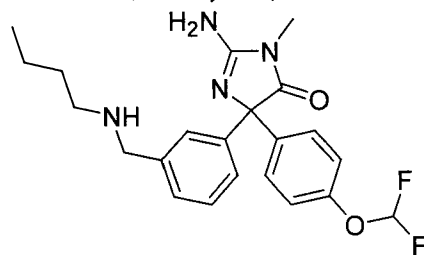


於小玻璃瓶 (2 毫升) 中，裝填 3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛 (32.7 毫克，91.0 微莫耳)。於其中添加五分之一丙胺 (31 毫克，0.524 毫莫耳) 在甲醇 (2.50 毫升) 中之溶液。在攪拌兩小時後，添加硼

氫化鈉(8.7 毫克)，接著，再一小時後，添加 1N 氫氧化鈉(1 毫升)，並以乙醚萃取混合物。使含醚層藉迴轉式蒸發而濃縮，以甲醇稀釋，及再濃縮(重複三次)。最後，使油狀殘留物再溶於乙醚/己烷中，並濃縮兩次，然後置於真空下，而得白色泡沫物 29 毫克(78%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79 (t, J = 7.3 Hz, 3H) 1.29-1.39 (m, 2H) 2.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H) 2.93 (s, 3H) 3.57 (s, 2H) 6.62 (寬廣 s., 2H) 6.67 (寬廣 s., 1H) 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.13 (t, J = 74.12 Hz, 1H) 7.14-7.25 (m, 3H) 7.35 (s, 1H) 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H); MS (APPI) m/z 403 [M+H]⁺

實例 65

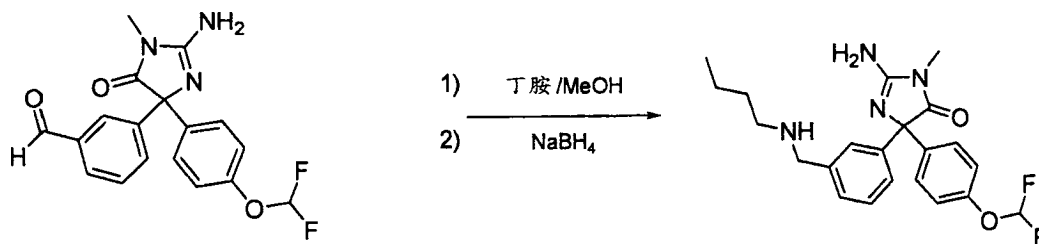
2-胺基-5-{3-[(丁基胺基)甲基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備



步驟 1) 3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛

如同實例 61 步驟 1。

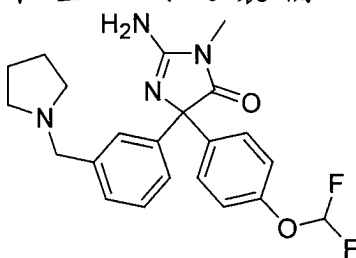
步驟 2) 2-胺基-5-{3-[(丁基胺基)甲基]苯基}-5-[4-(二氟-甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



於小玻璃瓶(10 毫升)中，裝填 3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛(90 毫克，250 微莫耳)與甲醇(2 毫升)。於其中添加丁胺(20 毫克，273 微莫耳)。在室溫下攪拌過夜後，添加硼氫化鈉(24 毫克)，接著，再 4 小時後，添加 1N 氫氧化鈉(1 毫升)，並以乙醚萃取混合物。使含醚層藉迴轉式蒸發而濃縮，以甲醇稀釋，及再濃縮(重複三次)。最後，使油狀殘留物再溶於乙醚/己烷中，並濃縮兩次，然後置於真空下，而得白色泡沫物 78 毫克(75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.76-0.83 (m, 3H) 1.21 (五重峰, J = 7.9 Hz, 2H) 1.31 (五重峰, J = 6.3 Hz, 2H) 2.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H) 2.93 (s, 3H) 3.56 (s, 2H) 6.61 (寬廣 s., 4H) 6.67 (寬廣 s., 1H) 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.12 (t, J = 74.18 Hz, 1H) 7.13-7.27 (m, 3H) 7.37 (s, 1H) 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H); MS (APPI) m/z 417 [M+H]⁺

實例 66

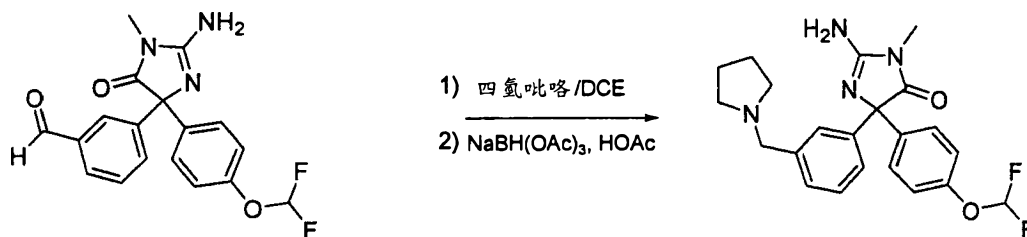
2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(四氫吡咯-1-基甲基)苯基]-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備



步驟 1) 3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛

如同實例 61 步驟 1。

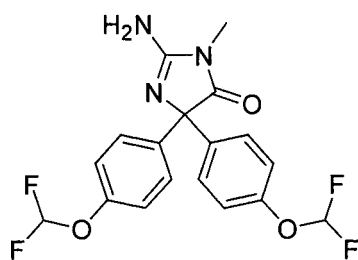
步驟 2) 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(四氫吡咯-1-基甲基)苯基]-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



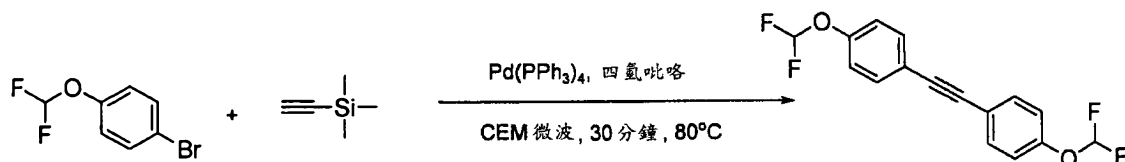
於小玻璃瓶(10 毫升)中，裝填 3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛(69 毫克，192 微莫耳)與 1,2-二氯乙烷(DCE，1 毫升)。於其中添加三分之一之四氫吡咯(41 毫克，0.576 毫莫耳)在 1,2-二氯乙烷(3.00 毫升)中之溶液。在室溫下攪拌過夜後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(58 毫克，270 微莫耳)，然後為 1 滴冰醋酸(~12 毫克)，接著，再 20 小時後，添加 1N 氫氧化鈉(1 毫升)，並以乙醚萃取混合物。使含醚層藉迴轉式蒸發而濃縮，以甲醇稀釋，及再濃縮(重複三次)。最後，使油狀殘留物再溶於乙醚/己烷中，並濃縮兩次，然後置於真空下，而得白色泡沫物 66 毫克(82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.61 (t, J = 3.4 Hz, 4H) 2.32 (t, J = 6.5 Hz, 4H) 2.93 (s, 3H) 3.44 (s, 2H) 6.62 (寬廣 s, 3H) 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.08-7.11 (m, 1H) 7.12 (t, J = 74.18 Hz, 1H) 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H) 7.25 (t, J = 4.6 Hz, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H); MS (ES) m/z 413.3 [M-H]-

實例 67

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

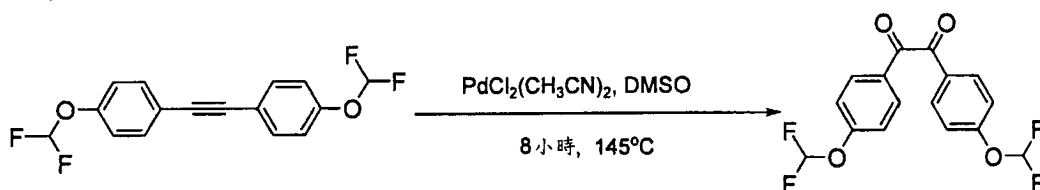


步驟 1) 雙(4-二氟甲氧基)乙炔



於 CEM 上方按扣微波小玻璃瓶(10 毫升)中，將三甲基矽烷基乙炔(0.220 克，3.29 毫莫耳)、4-溴基-1-二氟甲氧基苯(1.00 克，4.48 毫莫耳)、肆(三苯基-膦)鈀(36 毫克，0.0302 毫莫耳)及四氫吡咯(1 毫升，12 毫莫耳)合併。將反應小玻璃瓶置於 CEM ExplorerTM 微波中，並在 80°C 下照射 30 分鐘。將粗製反應混合物直接傾倒於矽膠上，並藉管柱層析純化(己烷)，產生 0.350 克透明油(50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.19 (q, J = 4.56 Hz, 4H) 7.58 (t, J = 73.65 Hz, 2H) 7.58 (q, J = 4.87 Hz, 4H); MS (EI) m/z 310 [M⁺.]

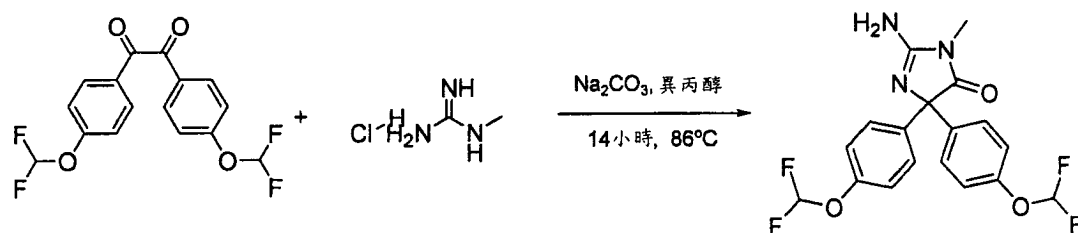
步驟 2) 1,2-雙-(4-二氟甲氧基)-乙烷-1,2-二酮



於 50 毫升圓底燒瓶中，使雙(4-二氟甲氧基)乙炔(0.311 克，1.00 毫莫耳)溶於 DMSO (10 毫升)中。添加雙(乙腈)二氯-鈀(30 毫克，0.116 毫莫耳)，並將燒瓶加熱 8 小時(油浴 145°C)。以水(50 毫升)稀釋反應物，以二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取，以硫酸鎂脫水乾燥，及在矽膠上濃縮。管柱層析(在己烷中

之 25% EtOAc), 獲得 0.219 克黃色固體 (64%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.34 (q, J = 4.87 Hz, 4H) 7.58 (t, J = 72.96 Hz, 2H) 7.97 (q, J = 4.95 Hz, 4H); MS (EI) m/z 342 M⁺.

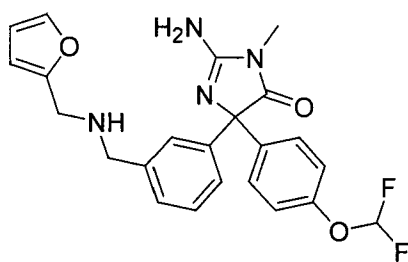
步驟 3) 2-胺基-5,5-雙[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



於 100 毫升圓底燒瓶中，使 1,2-雙-(4-二氟甲氧基)-乙烷-1,2-二酮 (0.205 克，0.600 毫莫耳) 溶於異丙醇 (10 毫升) 中。添加甲基胍鹽酸鹽 (0.098 克，0.894 毫莫耳)，接著為碳酸鈉 (0.095 克，105.99 克 / 莫耳，0.896 毫莫耳)。將混合物加熱 (油浴 85 °C) 14 小時。於旋轉蒸發下移除異丙醇，並使殘留物於水與氯仿之間作分液處理。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在矽膠上濃縮。藉管柱層析純化 [梯度液 (在己烷中之 70-100% EtOAc)]，獲得 0.141 克透明油。使此油再溶於乙醚中，及濃縮兩次，然後置於真空下，而得白色泡沫物 141 毫克 (59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.93 (s, 3H) 6.65 (寬廣 s., 2H) 7.06 (d, J = 8.81 Hz, 4H) 7.12 (t, J = 74.12 Hz, 2H) 7.42 (d, J = 8.58 Hz, 4H); MS (APPI) m/z 398 [M+H]⁺

實例 68

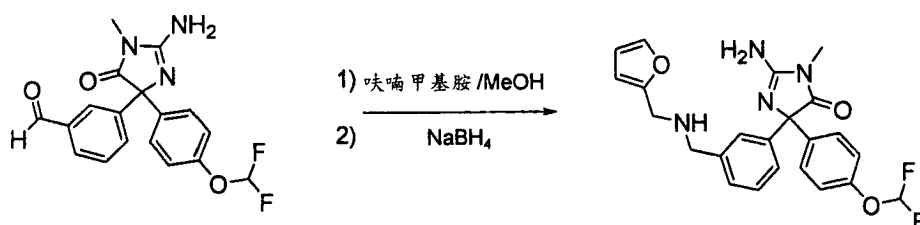
2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-[[2-呋喃基甲基]-胺基]甲基)苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備



步驟 1) 3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛

如同實例 61 步驟 1。

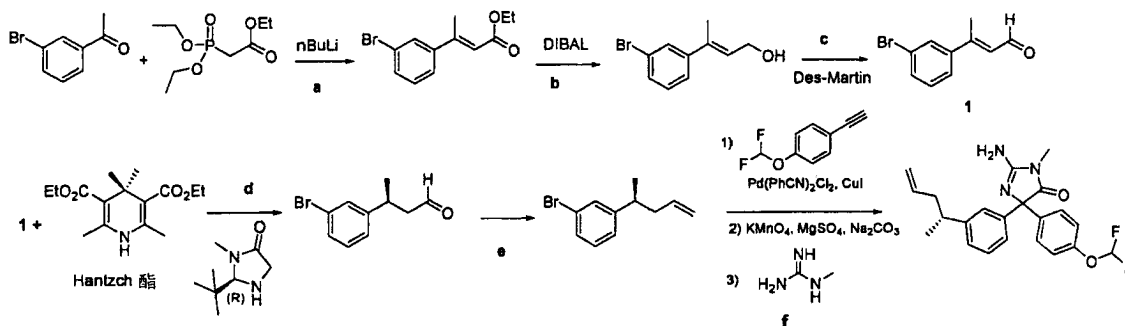
步驟 2) 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-[(2-呋喃基甲基)-胺基]甲基)苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮



於小玻璃瓶(2毫升)中，裝填 3-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛(110毫克，306微莫耳)。於其中添加甲醇(1毫升)中之呋喃甲基胺(30毫克，308微莫耳)。在室溫下攪拌過夜後，添加硼氫化鈉(29毫克)，接著，再90分鐘後，添加1N氫氧化鈉(1毫升)，並以乙醚萃取混合物。使含醚層藉迴轉式蒸發而濃縮，以甲醇稀釋，及再濃縮(重複三次)。最後，使油狀殘留物再溶於乙醚/己烷中，並濃縮兩次，然後置於真空下，而得白色泡沫物96毫克(71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.94 (s, 3H) 3.56 (寬廣 s., 4H) 6.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H) 6.68 (寬廣 s., 1H) 6.34 (t, J = 2.4 Hz, 1H) 6.64 (s, 2H) 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.13 (t, J = 74.18 Hz, 1H) 7.15-7.28 (m, 3H) 7.37 (s, 1H) 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.51 (t, J = 1.4 Hz, 1H); MS (ES) m/z 439.2 [M-H]-

實例 69

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1R)-1-氟基戊-4-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備



步驟 a) (3-溴苯基)-丁-2-烯酸乙酯

於膾酸基醋酸三乙酯(6.19克, 27.6毫莫耳)在THF(70毫升)中之經攪拌溶液內, 在 -78°C 下, 以少量分次添加己烷中之nBuLi (1.6N, 18毫升, 29毫莫耳)。將混合物於此溫度下再攪拌30分鐘後, 添加3-溴苯乙酮(5克, 25.1毫莫耳), 並將反應物在 -78°C 下攪拌30分鐘。使反應混合物溫熱至室溫, 並攪拌18小時。於減壓下移除溶劑, 而得油狀物。將己烷(250毫升)添加至此粗產物中, 並攪拌10分鐘。移除所形成之沉澱物, 及使濾液在減壓下濃縮, 而得粗產物, 將其直接使用於下一步驟(獲得E與Z之混合物, 其中主要異構物為E)。

步驟 b) (3-溴苯基)-2-丁烯-1-醇

在已溶於己烷(650毫升)中之酯(5.4克, 20毫莫耳)之經攪拌溶液內, 在 -40°C 下, 逐滴添加DIBALH(45毫升, 1.0M, 在己烷中), 並攪拌, 直到溫度達到 5°C 為止。以洛瑟爾鹽之10%水溶液(50毫升)使反應混合物淬滅, 並再攪拌2小時。過濾此鹽, 且以水洗滌有機殘留物, 脫水乾燥(MgSO_4), 及

在減壓下移除溶劑。使粗產物藉急驟式層析純化(30% EtOAc 與己烷)，而得4克醇，其係為透明油。

步驟 c) (3-溴苯基)-丁-2-烯醛

於(E)-3-(3-溴苯基)-丁-2-烯-1-醇(1.03克，4.54毫莫耳)在DCM(10毫升)中之溶液內，在0°C下，添加 Dess-Martin 過碘烷(2.11克，5毫莫耳)。將所形成之懸浮液溫熱至23°C，並攪拌約30分鐘。直到反應已完成為止，藉TLC。將混合物倒入含有Na₂S₂O₃ (1克)之50毫升飽和NaHCO₃水溶液中。將此混合物激烈攪拌，直到兩層變成透明為止。以DCM萃取(2x)水層，且使合併之有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(10% EtOAc/己烷)，而得標題化合物，為白色固體(910毫克，89%產率)，其係為~5:1比例之E:Z異構物。

步驟 d) (S)-3-(3-溴苯基)-丁醛

(關於 α,β -不飽和醛之有機催化還原作用之程序。參考：MacMillan 等人 JACS 2004, 127 (1), 32)

在已溶於5毫升甲苯中之(3-溴苯基)-丁-2-烯醛(225毫克，1毫莫耳)溶液(0.2M)內，添加(R)-2-第三-丁基-3-甲基四氫咪唑-4-酮之三氯醋酸鹽(64毫克，0.2毫莫耳)與Hantzsch酯(304毫克，1.2毫莫耳)。將所形成之黃色懸浮液於室溫下攪拌，直到反應藉TLC測定為完成止。在反應完成時，混合物為淡黃色之均勻溶液。然後，以醚稀釋反應混合物，並通過矽膠短墊片。使所形成之溶液於真空下濃縮，並藉急驟式層析純化。反應物之ee並未測定，但根據參考資料，對掌

異構物比例係藉由 GLC，使用 Bodman ChiralDEX β -DM 管柱，在 90°C 等溫線下測定。在 -30°C 下攪拌 23 小時，或在室溫下 1 小時後，關於未經取代苯基所報告之 e.e.，在 JACS 2004, 127 (1), 32 (表 1 登錄行 8) 中為 93% ee。

(R)-3-(3-溴苯基)-丁醛係使用觸媒之 S-異構物，使用上述之類似有機催化還原作用程序製成。

步驟 e) (S)-4-(3-溴苯基)-1-戊烯

於碘化甲基三苯基磷(1.58 克，3.9 毫莫耳)在 THF (15 毫升)中之懸浮液內，在 0°C 下，以少量分次添加己烷中之 nBuLi (2.5N，1.5 毫升，3.87 毫莫耳)，歷經 5 分鐘。將所形成之橘色混合物於此溫度下再攪拌 45 分鐘，並將醛(0.8 克，3.56 毫莫耳)逐滴添加於 3.4 毫升 THF 中。然後，使反應物溫熱至室溫，並攪拌 18 小時。以飽和 NH₄Cl 使反應淬滅，分離液層，並使水層飽和，添加 NH₄Cl，且分離液層。將水層以醚洗滌 (2x)，及使合併之有機層在減壓下濃縮，而得產物，使其藉急驟式層析純化 (10% EtOAc 與己烷)，而產生透明油。

(R)-4-(3-溴苯基)-1-戊烯係使用相同條件製成。

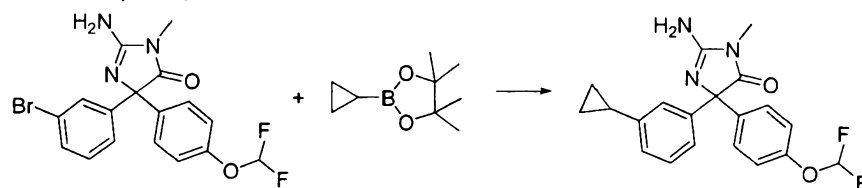
步驟 f) 2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((R)-戊-4-烯-2-基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮

使用實例 83 步驟 f、g 及 h 中所述之基本上相同程序，並採用 (S)-4-(3-溴苯基)-1-戊烯作為起始物質，獲得標題產物，及藉 NMR 與質譜分析確認。

實例 70

2-胺基-4-(3-環丙基苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪

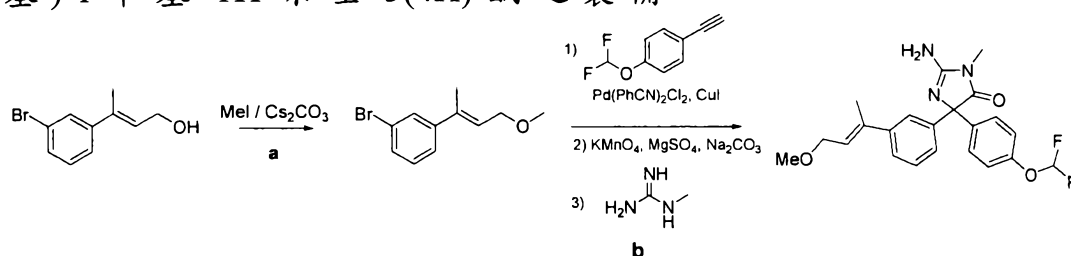
唑-5(4H)-酮之製備



於含有 4 毫升 1:1:3 比例之 EtOH: 水: 1,2-二甲氧基乙烷中之 2-氨基-4-(3-溴苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮 (103 毫克, 0.25 毫莫耳) 與環丙基二羥基硼烷品可酯 (84 毫克, 0.5 毫莫耳) 之微波容器內, 添加鈇 (0) 肆與碳酸鈉水溶液 (400 微升之 2N 溶液)。將反應混合物在 CEM 微波中, 於 165°C (40 mW 功率) 下加熱 8 分鐘。過濾反應混合物, 並於 DCM 與水之間作分液處理。將水層以 DCM 萃取, 且使合併之有機層脫水乾燥 (MgSO₄), 及在減壓下濃縮, 而得粗產物, 使其藉逆層析純化 (MH+ 372.4)。

實例 71

(E)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(4-甲氧基丁-2-烯-2-基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮之製備



3-(3-溴苯基)丁-2-烯-1-醇 (上述) 係使用所述之標準條件 (實例 81 與 82) 烷基化, 獲得無論是 1-溴基-3-(4-甲氧基丁-2-烯-2-基) 苯或 (E)-1-溴基-3-(4-乙氧基丁-2-烯-2-基) 苯。然後, 使用實例 83 步驟 f、g 及 h 中所述之基本上相同程序, 並採用無論是 1-溴基-3-(4-甲氧基丁-2-烯-2-基) 苯或 (E)-1-溴基-3-(4-乙氧

基丁-2-烯-2-基)苯作為起始物質，獲得標題產物，及藉 NMR 與質譜分析確認 (MH+ 416.4 對甲基醚與 MH+430.5 對乙醚)。

實例 72

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

步驟 1) ((3-乙基苯基)乙炔基)三甲基矽烷

於 100 毫升圓底燒瓶中，添加 DMF (54.0 毫升) 中之 1-溴基-3-乙苯 (5 克，27.0 毫莫耳)、乙炔基三甲基矽烷 (4.58 毫升，32.4 毫莫耳) 及三乙胺 (18.83 毫升，135 毫莫耳)，獲得黃色溶液。於 25°C 下添加雙三苯膦二氯鈣 (0.948 克，1.351 毫莫耳) 與碘化銅 (I) (0.515 克，2.70 毫莫耳)。反應物最初為橘色，逐漸變暗成黑色。將反應物攪拌 2 小時。使反應物於醚 (400 毫升) 與 2M HCl (300 毫升) 之間作分液處理。將有機層以 2M HCl (300 毫升)、水 (2 x 300 毫升) 及鹽水 (300 毫升) 洗滌。使有機物以 Na₂SO₄ 脫水乾燥。將粗製物藉急驟式層析純化 (100% 己烷)，而得 ((3-乙基苯基)乙炔基)三甲基矽烷 (3.17 克，15.66 毫莫耳，58.0% 產率)，為橘色油。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15-7.40 (m, 4H), 2.56 (q, J = 7.49 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.19 (s, 9H).

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

於 100 毫升圓底燒瓶中，放置 ((3-乙基苯基)乙炔基)三甲基矽烷 (3.17 克，15.66 毫莫耳)，並添加 MeOH (31.3 毫升)，獲得黃色溶液。添加碳酸鉀 (21.65 克，157 毫莫耳)，並將反應物於 25°C 下攪拌 1 小時。使反應物於水 (200 毫升) 與己烷 (200 毫

升)之間作分液處理。將有機物質以水(100毫升)與鹽水(100毫升)洗滌。使有機物以 Na_2SO_4 脫水乾燥。移除溶劑，提供1-乙基-3-乙炔基苯(2.24克，17.21毫莫耳，110%產率)，為深褐色油，將其以本身使用，無需進一步純化。

使用如實例1步驟a-c之基本上相同程序，獲得外消旋2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-乙基苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮。MS m/e ($M+H$)⁺ 360.0.

實例 73

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-乙氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

步驟 1) 3-溴苯基乙炔

於2個一升燒瓶之每一個中，裝填 K_2CO_3 (68克，493毫莫耳)、大磁攪拌棒及MeOH(250毫升)。於兩種反應混合物上開始攪拌，且一旦實現將其攪拌，而無任何問題，立即將3-溴苯基三甲基矽烷基乙炔(12.5克，49.3毫莫耳，10.5毫升)添加至各反應容器中，並使混合物回流過夜。過濾反應混合物，且以MeOH洗滌濾餅。使合併之濾液在真空中濃縮，以己烷稀釋，並以水洗滌兩次。使有機層濃縮，而得黃色油。急驟式層析(SiO_2 ，己烷)，提供9.1克，50%標題化合物，為無色至淡黃色油。 ^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 3.08 (s, 1H); 7.16 (t, 1H, $J = 7.89$ Hz); 7.38 (dt, 1H, $J = 7.77$ Hz, 2.44 Hz); 7.44-7.47 (m, 1H); 7.61 (t, 1H, $J = 1.68$ Hz).

步驟 2) 1-溴基-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯

在室溫下，於3-溴苯基乙炔(9.1克，50.26毫莫耳)、TEA(22.4

克，221 毫莫耳，30.8 毫升)、雙(三苯膦)二氯鈰(II) (1.41 克，2.01 毫莫耳)及 CuI (230 毫克，1.2 毫莫耳)在 DMF (60 毫升)中之溶液內，添加 4-碘基(二氟甲氧基)苯(10.85 克，40.21 毫莫耳)。在添加完成後，反應混合物已變溫熱。將混合物攪拌 4 小時，然後，使混合物在 EtOAc 與水之間分配。分離水層，並以 EtOAc 萃取兩次。使合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及於 40 克矽藻土上濃縮。急驟式層析(SiO₂，己烷)，獲得 12 克，92% 標題化合物，為黃色油，在未受干擾，歷經三天後，其已結晶成固體。¹H NMR 500 MHz (DMSO-d₆) δ 7.34 (dt, 2H, J = 8.92 Hz, 4.70 Hz); 7.42 (t, 1H, 72.99 Hz); 7.54 (t, 1H, J = 7.88 Hz); 7.85-7.88 (m, 1H); 7.94-7.97 (m, 1H); 8.00 (dt, 1H, J = 8.93 Hz, 4.87 Hz); 8.04 (t, 1H, J = 1.80 Hz).

步驟 3) 1-(3-溴苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮

於得自前一步驟之炔烴(10 克，31 毫莫耳)在無水 DMSO (125 毫升)中之溶液內，添加雙(乙腈)二氯鈰(II) (803 毫克，3.1 毫莫耳)，並將混合物在 145°C 下加熱過夜。將已冷卻之反應混合物倒入水中，並以 EtOAc 萃取。分離水層，且以 EtOAc 萃取兩次。將合併之有機層以水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在 40 克矽藻土上濃縮。急驟式層析(SiO₂，1:9 EtOAc:己烷至 25:75 EtOAc:己烷)，產生 7.8 克，70% 標題化合物，為橘黃色固體。MS (+ESI): 355 m/z ([M+H]⁺).

步驟 4) 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(4-羥基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮

將二氧陸圓經由使 N₂ 起泡經過其間，歷經至少 15 分鐘，

而被脫氣。於 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (575毫克, 1.5毫莫耳)、 CuI (571毫克, 3.0毫莫耳)、三丁基膦(在己烷中之10重量%溶液, 197毫克, 0.974毫莫耳, 197微升)在經脫氣之二氧陸園(15毫升)中之混合物內, 添加二異丙基胺(1.82克, 18毫莫耳, 2.5毫升)、得自前一步驟之酮(5.32克, 15毫莫耳)及4-丁炔-1-醇(1.31克, 18.75毫莫耳, 1.42毫升)。將混合物於 N_2 及室溫下攪拌過夜。以水稀釋混合物, 並以 EtOAc 萃取。將水層以 EtOAc 再萃取2次。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在20克矽藻土上濃縮。急驟式層析(SiO_2 , 1:9 EtOAc : 己烷至1:1 EtOAc : 己烷), 產生3.45克, 66%標題化合物, 為橘黃色固體。MS (-ESI): m/z 403.2 ($[\text{M}+\text{CH}_3\text{COO}]^-$).

步驟5) 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(4-乙氧基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮

於得自前一步驟之醇(344毫克, 1.0毫莫耳)在 DCM (5毫升)中之溶液內, 添加四丁基溴化銨(64毫克, 0.2毫莫耳), 接著為2.5N NaOH (5毫升)。添加碘化乙烷(3.9克, 2.0毫升, 25毫莫耳), 並將混合物於室溫下激烈攪拌2天, 然後按下述處理。將反應混合物以水與 DCM 稀釋, 並分離有機層。將水層以 DCM 萃取一次, 且以水洗滌合併之有機層, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在1.5克矽藻土上濃縮。急驟式層析(SiO_2 , 1:9 EtOAc : 己烷至1:1 EtOAc : 己烷), 產生100毫克, 26%標題化合物, 為黃色油。MS (+APPI): m/z 373 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

步驟6) 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-乙氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

於得自前一步驟之二酮(100毫克，0.268毫莫耳)與1-甲基胍HCl(44毫克，0.402毫莫耳)在200P EtOH(600微升)中之混合物內，添加Na₂CO₃(43毫克，0.402毫莫耳)。將反應混合物在90°C下加熱1小時，然後冷卻至室溫。過濾混合物，並將得自反應之固體以EtOH洗滌。使濾液於500毫克矽藻土上濃縮。急驟式層析(SiO₂，DCM至1:9 MeOH: DCM)，獲得油狀物，使其溶於最少量之DCM中。將己烷添加至此油中，並於真空中移除大部份溶劑，無需加熱，直到泡沫物出現為止，接著移除其餘溶劑，並加熱(加熱浴之溫度約40°C)。產生29.7毫克，26%標題化合物，為米黃色泡沫物。MS(+ESI): m/z 428 ([M+H]⁺).

實例 74

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

步驟 1) 1-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-甲苯

在室溫下，於3-溴苯基乙炔(2.5克，21.5毫莫耳)、TEA(9.57克，94.6毫莫耳，13.2毫升)、雙(三苯膦)二氯鉍(II)(603毫克，0.86毫莫耳)及CuI(98毫克，0.516毫莫耳)在DMF(26毫升)中之溶液內，添加4-碘基(二氟甲氧基)苯(4.64克，17.2毫莫耳)。在添加完成後，反應混合物已變溫熱。將混合物攪拌4小時，然後，使混合物在EtOAc與水之間分配。分離水層，並以EtOAc萃取兩次。使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及於20克矽藻土濃縮。急驟式層析(SiO₂，己烷)，獲得2.4克暗橘色油(成份A)與1.44克深紅色油(成份B)。成份A

(SiO₂，己烷)與成份B (SiO₂，己烷)個別之急驟式層析，產生3.2克，72%標題化合物，為淡桃色油。MS (+ESI): m/z 345 ([M+H]⁺).

步驟2) 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-間-甲苯基乙烷-1,2-二酮

於得自前一步驟之炔烴(3.2克，12.4毫莫耳)在無水DMSO(50毫升)中之溶液內，添加雙(乙腈)二氯鉀(II)(322毫克，1.24毫莫耳)，並將混合物在145°C下加熱4小時。將已冷卻之反應混合物倒入水中，並以EtOAc萃取。分離水層，且以EtOAc萃取兩次。將合併之有機層以水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在11克矽藻土上濃縮。急驟式層析(SiO₂，1:9 EtOAc:己烷至25:75 EtOAc:己烷)，產生3.32克，92%標題化合物，為橘紅色固體。MS (-ESI): m/z 289 ([M-H]⁻).

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

於得自前一步驟之二酮(1.45克，5毫莫耳)與1-甲基胍HCl(821毫克，7.5毫莫耳)在200P EtOH(10毫升)中之混合物內，添加Na₂CO₃(795毫克，7.5毫莫耳)。將反應混合物在90°C下加熱1小時，然後冷卻至室溫。使反應混合物在真空中濃縮，而得半固體。使此物質溶於DCM中，此時造成黃色溶液，且無機鹽係被留置於燒瓶之底部。將此溶液與留置於燒瓶中固體之DCM沖洗液部份合併，及急驟式層析(SiO₂，1:9 MeOH: DCM)，而產生1.04克，60%標題化合物，為米黃色泡沫物。MS (+ESI): m/z 346 ([M+H]⁺).

實例 75

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟基-3-丙-1-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮(A)、2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮(B)及2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮(C)之製備

步驟 a) 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟基-3-丙-1-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

使1-(3-溴基-4-氟苯基)-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮(1.5克, 4.0毫莫耳)、二乙氧基乙烷(25毫升)及三丁基(丙-1-烯-1-基)錫烷之混合物於氫氣下脫氣5分鐘, 並以二氯雙(三-鄰-甲苯基膦)鈦(II) (251毫克, 0.018毫莫耳)處理。將反應混合物攪拌15小時, 倒入水中, 並以醋酸乙酯萃取。合併萃液, 以MgSO₄脫水乾燥, 及在真空中濃縮。所形成之殘留物藉由ICSO之純化(EtOAc/己烷1/10), 獲得標題產物, 為黃色固體(1.2克); MS m/e (M)⁺ 334.

步驟 b) 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮與-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

使用實例84步驟B中所述之基本上相同程序, 產生異構混合物(Z-與E-異構物, 以約1:1比例), 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫

-4H-咪唑-4-酮，將其藉 HPLC (C18，5x25 公分)，使用在 10 mM NH_4OAc 中之 72% MeOH 分離，而產生 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；MS m/e $(M+H)^+$ 390 與 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；MS m/e $(M+H)^+$ 390 異構物，為白色固體。

實例 76

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (A) 與 (5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (B) 之製備

將 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 之外消旋混合物藉由對掌性層析技術分離 (Chiralcel OJ，2x25 公分，使用己烷/DEA 中之 5% (MeOH/EtOH-8/2) DEA 作為流動相)，以產生兩種對掌異構物，為白色固體；[A] (5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮，MS m/e $(M+H)^+$ 390； $[\alpha]_{25} = 14.4$ ($C = 1\%$ ，在 MeOH 中) 與 [B] (5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮，MS m/e $(M+H)^+$ 390； $[\alpha]_{25} = -14.8$ ($C = 1\%$ ，在 MeOH 中)。

實例 77

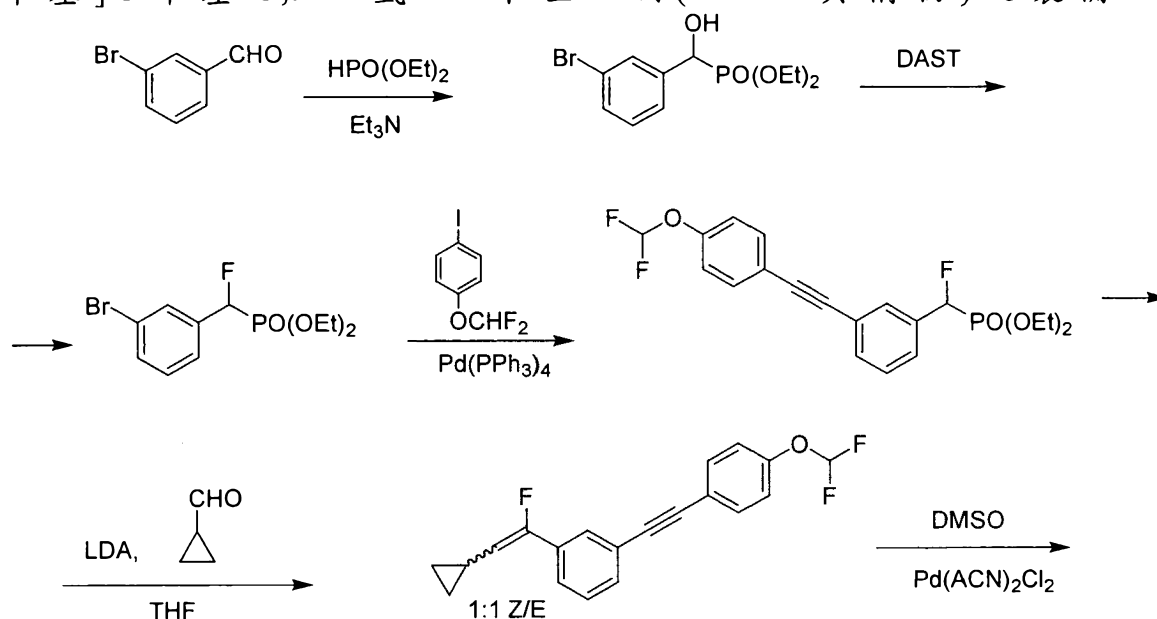
(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (A) 與 (5R)-2-胺基

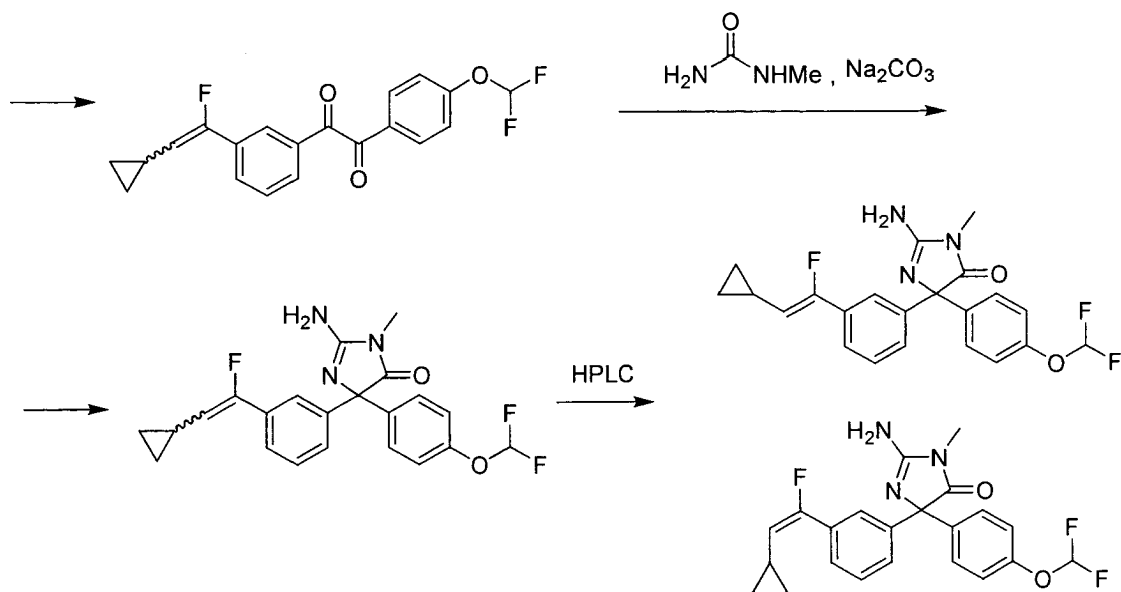
-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮(B)之製備

將2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之外消旋混合物藉由對掌性層析技術分離(Chiralcel OJ, 2x25 公分, 使用在己烷/DEA 中之 5% (MeOH/EtOH-8/2) DEA 作為流動相), 以產生兩種對掌異構物, 為白色固體; [A] (5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮, MS m/e (M-H)⁺ 388; [α]₂₅ = 17.4 (C = 1%, 在 MeOH 中) 與 [B] (5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮, MS m/e (M-H)⁺ 388; [α]₂₅ = -17.8 (C = 1%, 在 MeOH 中)

實例 78

2-胺基-5-[3-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮(1:1 Z/E 異構物)之製備





步驟 a) [(3-溴苯基)(羥基)甲基]亞膦酸二乙酯

於 3-溴基苯甲醛 (20 克，108.1 毫莫耳) 與膦酸二乙酯 (14.2 克，108.1 毫莫耳) 之混合物中，添加三乙胺 (0.44 克，4.32 毫莫耳)，並將混合物在 40°C 下攪拌 72 小時。藉由 ISCO 純化 (己烷/EtOAc 1/1)，獲得 [(3-溴苯基)(羥基)甲基]亞膦酸二乙酯 (32.62 克)；MS m/e (M)⁺ 322.

步驟 b) [(3-溴苯基)(氟基)甲基]亞膦酸二乙酯

於 [(3-溴苯基)(羥基)甲基]亞膦酸二乙酯 (30 克) 與 CH₂Cl₂ (120 毫升) 之冷混合物中，添加二乙胺基三氟化硫 (16.44 克，101.53 毫莫耳)，並將混合物攪拌 2 小時。然後，將混合物倒入水中，並以 NaHCO₃ 與鹽水洗滌。藉由 ISCO 純化 (己烷/EtOAc 1/1)，獲得 [(3-溴苯基)(氟基)甲基]亞膦酸二乙酯 (22.6 克)；MS m/e (M+H)⁺ 325.

步驟 c) [(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)(氟基)甲基]亞膦酸二乙酯

使 [(3-溴苯基)(氟基)甲基]亞膦酸二乙酯 (5.5 克，17.0 毫莫耳)

耳)、2,6-二甲基六氫吡啶(10 毫升)及 1-(二氟甲氧基)-4-乙炔基苯(3.38 克, 20.4 毫莫耳)之混合物以氫脫氣 5 分鐘。然後添加肆(三苯膦)鈀(0)(983 毫克, 0.85 毫莫耳), 並將混合物在 80°C 下攪拌 5 小時。將混合物倒入水中, 並以 EtOAc 萃取。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥。蒸發, 及藉由 ICSO 純化(己烷/EtOAc 1/1), 獲得 [(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)(氟基)甲基]亞膦酸二乙酯(3.6 克), 為透明油; MS m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 413.

步驟 d) 1-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)-3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯 1:1 Z/E 異構物

於 [(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)(氟基)甲基]亞膦酸二乙酯(2.0 克, 4.08 毫莫耳)與 THF (20 毫升)之冷溶液中, 逐滴添加 LDA (14.64 毫升, 1.0M)。將混合物攪拌 30 分鐘, 然後添加環丙烷羧甲醛(410 毫克, 5.8 毫莫耳), 並使混合物回復至室溫, 且攪拌 24 小時。接著添加 HCl (5 毫升, 2N), 並將混合物攪拌 30 分鐘, 倒入水中, 並以 EtOAc 萃取。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥。蒸發, 及藉由 ICSO 純化(己烷/EtOAc 20/1), 獲得 1-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)-3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯 1:1 Z/E 異構物, 為黃色油(0.72 克); MS m/e (M)⁺ 328.

步驟 e) 1-[3-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮 1:1 Z/E 異構物

使 1-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)-3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯(0.1 克, 0.3 毫莫耳)與 DMSO (1 毫升)之混合物以氫脫氣 5 分鐘。然後添加雙(乙腈)二氟鈀(II)(7.8 毫克, 0.03 毫莫耳),

並將混合物在 145°C 下攪拌 8 小時。接著，將混合物倒入水中，並以 EtOAc 萃取。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥。蒸發，及藉由 ICSO 純化 (己烷/EtOAc 4/1)，獲得 1-[3-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮 1:1 Z/E 異構物 (78 毫克)；MS m/e (M)⁺ 360.

步驟 f) 2-胺基-5-[3-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 1:1 Z/E 異構物

將 1-[3-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮 (400 毫克，1.1 毫莫耳)、乙醇 (10 毫升)、1-甲基胍鹽酸鹽 (0.18 克，1.67 毫莫耳) 及 Na_2CO_3 (0.18 克，1.67 毫莫耳) 之混合物在 95°C 下攪拌 2 小時。接著，在真空下移除揮發性物質，並使殘留物溶於水中，且以 EtOAc 萃取。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥。蒸發，及在矽膠 (ISCO) 上純化，使用己烷/EtOAc (1/1) 作為溶離溶劑，獲得 2-胺基-5-[3-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮，為白色固體 1:1 Z/E 異構物 (0.32 克)。MS m/e (M-H)⁺ 414.

實例 79

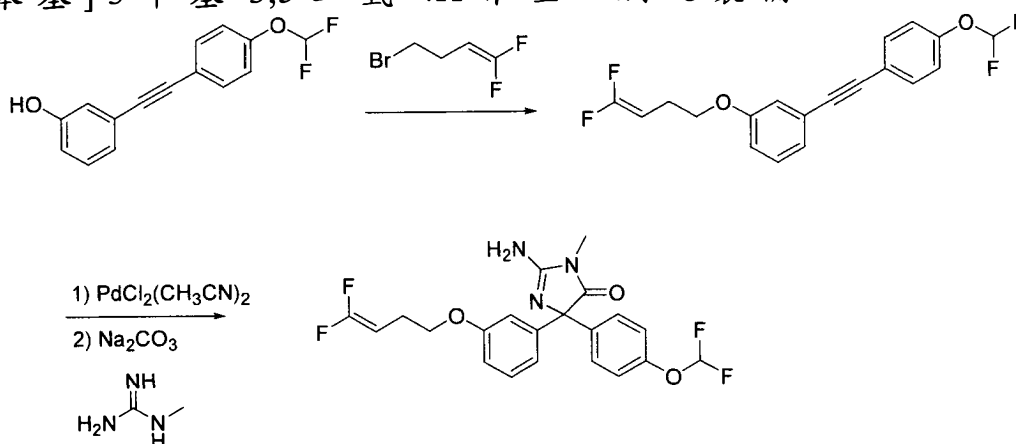
2-胺基-5-{3-[(Z)-2-環丙基-1-氟基乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (A) 與 2-胺基-5-{3-[(E)-2-環丙基-1-氟基乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (B) 之製備

將異構混合物 (Z-與 E-異構物 1:1 比例) 2-胺基-5-[3-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二

氫 -4H-咪唑 -4-酮藉 HPLC (Primesphere C18 , 5x25 公分) , 使用水 /TFA 中之 45% ACN 分離 , 獲得 2-胺基 -5-{3-[(E)-2-環丙基 -1-氟基 乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑 -4-酮 ; MS m/e (M-H)⁺ 414 與 2-胺基 -5-{3-[(Z)-2-環丙基 -1-氟基 乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑 -4-酮 ; MS m/e (M-H)⁺ 414 , 為白色固體。

實例 80

2-胺基 -5-{3-[(4,4-二氟丁 -3-烯 -1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑 -4-酮之製備



步驟 a) 1-(4,4-二氟丁 -3-烯基氧基)-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-苯

將 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)酚 (900 毫克) 、 碳酸鉀 (636 毫克) 、 Aliquat 336 (4 滴) 、 碘化鈉 (觸媒) 及 4-溴基 -1,1-二氟 -1-丁烯 (591 微升) 在 甲基乙基酮 中之混合物置於壓力容器中 , 於 80°C 下加熱 15 小時 , 冷卻至室溫 , 以二氯甲烷稀釋 , 及過濾。在真空中濃縮濾液。使所形成之殘留物藉急驟式層析純化 (矽膠 , 溶離劑 : 2.5% 醋酸乙酯 / 己烷 , 而得 1-(4,4-二氟丁 -3-烯基氧基)-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)-乙炔基)苯 , 560

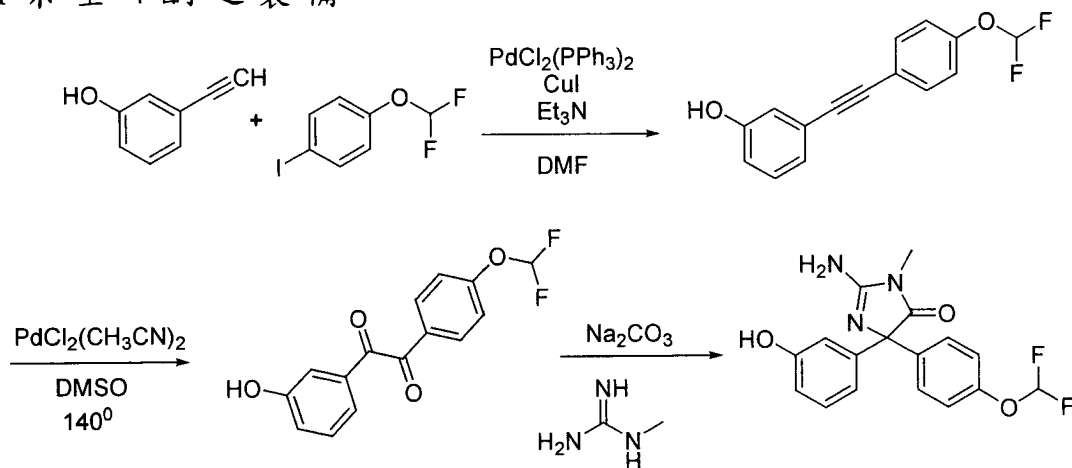
毫克 (46.2% 產率) ; $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d_1) : δ 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.52 (t, $J = 73.5$ Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H) 及 2.47 (m, $J = 6.4$ Hz, 2H) ; MS (ES pos) m/z 350.

步驟 b) 2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟-甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

使用實例 1 步驟 b 及 c 中所述之基本上相同程序，並採用 1-(4,4-二氟丁-3-烯基氧基)-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-苯作為起始物質，獲得標題化合物，為白色固體，熔點 127-128 $^{\circ}\text{C}$ ，藉 NMR 與質譜分析確認。MS (ES) m/z 436.1.

實例 81

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



步驟 a) 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)酚

將 4-(二氟甲氧基)碘化苯 (4.70 克) 在經脫氧之二甲基甲醯胺中之溶液以反式-二氯雙(三苯膦)鈀(II) (244 毫克) 與碘化銅(II) (66 毫克)，接著以三乙胺 (7.52 毫升) 處理，於氮大氣下攪拌 5 分鐘。以 3-羥苯基乙炔 (2.467 克) 處理，於氮大氣下攪

拌16小時，倒入醋酸乙酯中，並以0.05N HCl與水洗滌。使有機相以MgSO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物層析，矽膠，40%醋酸乙酯/己烷作為溶離劑，而得3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)酚，為黃褐色固體5.40克；¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.64 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.86 (m, 1H) 及 6.77 (m, 1H); MS (ES neg) m/z 260.

步驟 b) 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥苯基)乙烷-1,2-二酮

將3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)酚(5.0克)與二氯雙(乙腈)鈣(II) (0.50克)及二甲亞碲之混合物在140°下加熱4小時，冷卻至室溫，倒入水中，充分攪拌10分鐘，並以氯仿萃取。使合併之萃液以MgSO₄脫水乾燥，並蒸發成暗色油。使此油藉急驟式層析純化(矽膠)，使用階層梯度溶離(10%醋酸乙酯/己烷至20%醋酸乙酯/己烷)，獲得1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥苯基)乙烷-1,2-二酮，為淡黃色蠟狀固體2.75克；¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.25 (m, 2H) 及 7.12 (m, 1H); MS (ES neg) m/z 292.

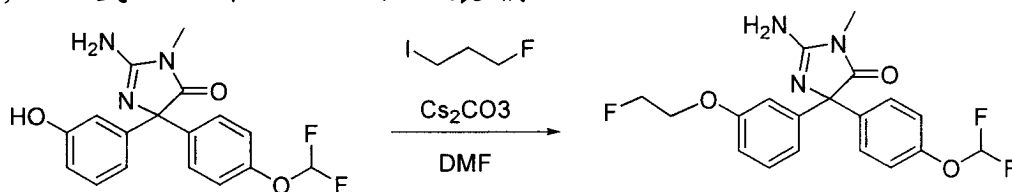
步驟 c) 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-羥苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

將1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥苯基)乙烷-1,2-二酮(2.75克)、N-甲基胍鹽酸鹽(1.237克)及碳酸鈉(2.20克)在乙醇中之混合物於85°C下加熱8小時，冷卻至室溫，及在真空中蒸發。使所形成之殘留物於水與氯仿之間作分液處理。分離

有機相，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發成淡褐色油。使此油藉急驟式層析純化(矽膠)，使用階層梯度溶離(100% 氯仿至 15% 甲醇/氯仿)，而得標題化合物，為白色泡沫狀玻璃物質 2.20 克； ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.24 (bs, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 74.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.57 (bs, 2H) 及 6.56 (m, 1H)；MS (APPI) m/z 348.

實例 82

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟基丙-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

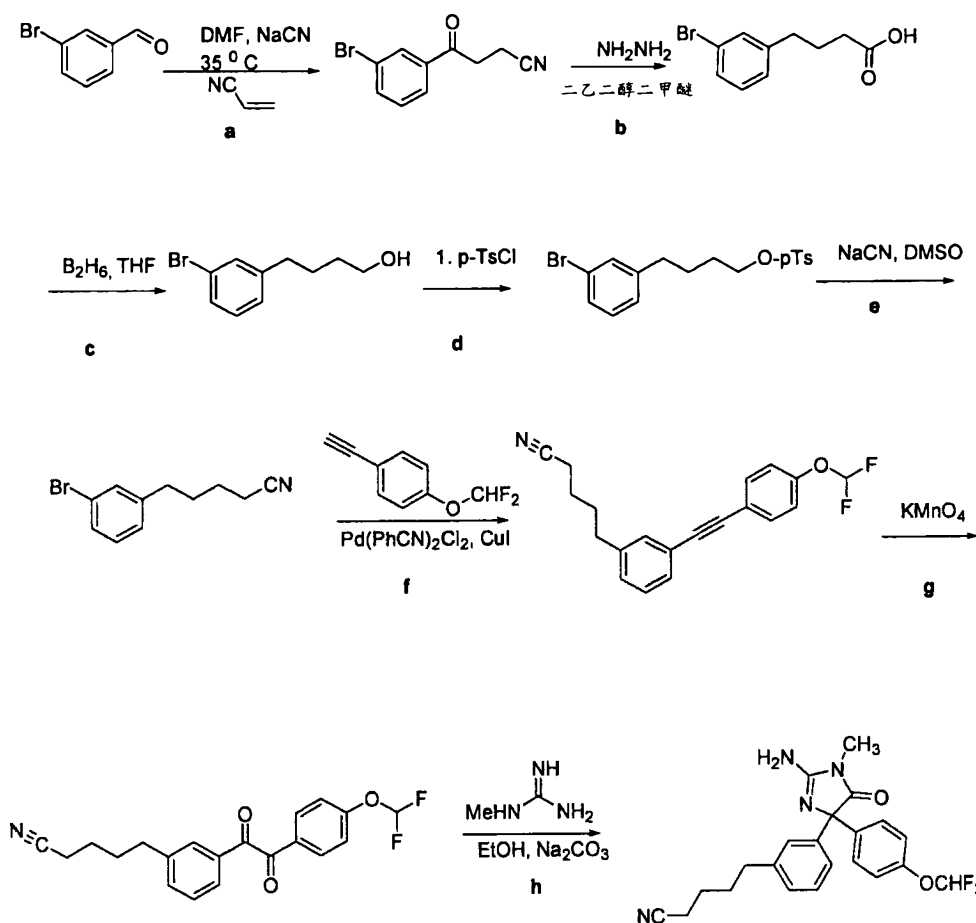


將 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-羥苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮(197 毫克)、1-碘基-3-氟基丙烷(127 毫克)及碳酸鉀(240 毫克)在無水 DMF 中之混合物於室溫及氮大氣下攪拌 16 小時，以氯仿稀釋，攪拌 5 分鐘，並經過玻璃纖維 3.1 微米注射濾器過濾。蒸發濾液，使所形成之殘留物藉 HPLC 純化；CN 結合之液相預備管柱，梯度溶離(80% A/20% B 至 20% A/80% B，A = 己烷；B = (20% 甲醇/80% 二氯甲烷)，而得透明油。使此油自溫熱醋酸乙酯/己烷結晶，而得標題化合物，為白色結晶，熔點 $161-162^\circ\text{C}$ ；藉 NMR 與質譜分析確認。MS (APPI) m/z 408.

實例 83

5-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫

-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈之製備



步驟 a) 4-(3-溴苯基)-4-酮基-丁腈

將粉末氰化鈉(1.23克，25毫莫耳)在DMF中之混合物以3-溴-苯甲醛在DMF中之溶液慢慢地處理，在35°C下攪拌3小時，冷卻至室溫，倒入冷0.5N HCl溶液中，並以乙醚萃取。合併萃液，以飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。將所形成之殘留物在乙醚中研製，及過濾。使濾餅乾燥，而得4-(3-溴苯基)-4-酮基-丁腈，為黃色固體(4克，58%產率)。m/e (M)⁺ 237. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.7 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.5 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.5 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.9 (ddd, J = 7.9, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.0 (ddd, J = 7.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.1 (t, J = 1.7 Hz, 1H).

步驟 b) 4-(3-溴苯基)丁酸

標題化合物係以實質上如(實例1步驟c)中所述之相同方式製成，並以淡褐色油獲得(2.85克，93%產率)。m/e (M-H)⁺ 241。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.7-1.8 (m, 2H), 2.2 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.6 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.2-7.2 (m, 1H), 7.3 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.4-7.4 (m, 1H), 7.4-7.4 (m, 1H), 12.1 (s, 1H).

步驟 c) 4-(3-溴苯基)丁-1-醇

將4-(3-溴苯基)丁酸(2.85克，11.7毫莫耳)在THF中之冷(0℃)溶液以B₂H₆-THF之溶液(35毫升)慢慢地處理，於室溫下攪拌18小時，倒入冰/水中，以2.5N NaOH鹼化至pH = 11，並以CH₂Cl₂萃取。合併萃液，以鹽水洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。所形成之殘留物藉管柱層析之純化，使用己烷/CH₂Cl₂/MeOH (4/4.5/0.5)作為溶離溶劑，獲得4-(3-溴苯基)丁-1-醇，為無色油(1.9克，70%產率)。

m/e (M)⁺ 228；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.3-1.4 (m, 2H) 1.5-1.6 (m, 2H), 2.55-2.59 (m, 2H), 3.3-3.38 (m, 2H), 4.3 (t, J = 7.5, 1H), 7.2-7.2 (m, 1H), 7.3 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.4-7.4 (m, 1H), 7.4-7.4 (m, 1H).

步驟 d) 甲苯-4-磺酸4-(3-溴苯基)丁酯

將4-(3-溴苯基)丁-1-醇(1.08克，4.7毫莫耳)與氯化對-甲苯磺醯(1.2克，6.3毫莫耳)在THF中之冷(0℃)溶液以三乙胺(1.8毫升，12.3毫莫耳)慢慢地處理，於室溫下攪拌4小時，倒入冷飽和NH₄Cl水溶液中，並以醚萃取。合併有機萃液，以鹽水洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。所形成之殘留物於矽膠(ISCO)上之純化，使用(己烷/EtOAc 9.5/0.5)作為

溶離溶劑，獲得甲苯-4-磺酸 4-(3-溴苯基)-丁酯，為無色油 (2.4 克，76% 產率)。m/e ($M+NH_4$)⁺ 400.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.4-1.6 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 4.0 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.2 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.3-7.3 (m, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.4-7.5 (m, J = 8.6 Hz, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H).

步驟 e) 5-(3-溴苯基)戊腈

將甲苯-4-磺酸 4-(3-溴苯基)丁酯 (2.3 克，6 毫莫耳) 與粉末狀氰化鈉 (0.65 克，13 毫莫耳) 在 DMSO 中之混合物加熱至高達 80°C，攪拌 1.5 小時，並藉 NMR 監測。當反應已完成時，使反應混合物冷卻至室溫，以 H₂O 稀釋，並以 CH₂Cl₂ 萃取。以鹽水洗滌合併之有機萃液，以 MgSO₄ 脫水乾燥，及在真空中濃縮。此殘留物於矽膠 (ISCO) 上之純化，使用 (己烷/EtOAc 9.5/0.5) 作為溶離溶劑，獲得 5-(3-溴苯基)戊腈，為無色油 (1.12 克，78% 產率)。m/e (M)⁺ 237; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.63-2.65 (m, 2H), 2.75-2.78 (m, 2H), 2.35-2.38 (m, 2H), 2.60-2.63 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H).

步驟 f) 5-[3-(4-二氟甲氧苯基乙炔基)苯基]戊腈

使用實例 1 步驟 a 中所述之基本上相同程序，獲得 5-[3-(4-二氟甲氧苯基乙炔基)苯基]戊腈，為淡褐色油 (0.54 克，88% 產率)。m/e (M+H)⁺ 326. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.5-1.6 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H), 2.5 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.6 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.3 (dd, J = 73.7 Hz, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.3 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.4-7.4 (m, 1H), 7.4-7.4 (m, 1H).

步驟 g) 5-{3-[2-(4-二氟甲氧苯基)-2-酮基-乙醯基]苯基}戊腈

使用實例 85 步驟 e 中所述之基本上相同程序，獲得 5-{3-[2-(4-二氟甲氧基)-2-酮基-乙醯基]苯基}戊腈，為淡黃色油 (0.46 克，77% 產率)。m/e (M+H)⁺ 358；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20 ppm, 1.6-1.8 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 2.6-2.9 (m, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 6.6 (t, J = 72.7 Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 2H) 7.4-7.6, (m, 2H) 7.6-7.9, (m, 2H), 7.9-8.2 (m, 2H).

步驟 h) 5-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈

使用實例 1 步驟 c 中所述之基本上相同程序，獲得標題產物，為白色固體 0.23 克 (43% 產率)，熔點 65°C；m/e (M+H)⁺ 413 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 1.4-1.6 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.5 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.9 (s, 3H), 6.6 (bs., 2H), 7.1 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.0-7.1 (m, 3H), 7.2 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.2-7.2, (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H).

實例 84

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

步驟 a) 1-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮

使 1-(3-溴基-4-氟苯基)-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮 (2.1 克，5.63 毫莫耳)、2,6-二甲基六氫吡啶 (10 毫升) 及乙炔基環丙烷 (0.74 克，11.27 毫莫耳) 之混合物以氫脫氣 5 分鐘。然後添加肆(三苯膦)鉀 (0) (327 毫克，0.28 毫莫耳)，並將混合物在 80°C 下攪拌 5 小時。將混合物倒入水中，並以 EtOAc 萃取。使有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥。蒸發，及藉由 ICSO 純化 (己

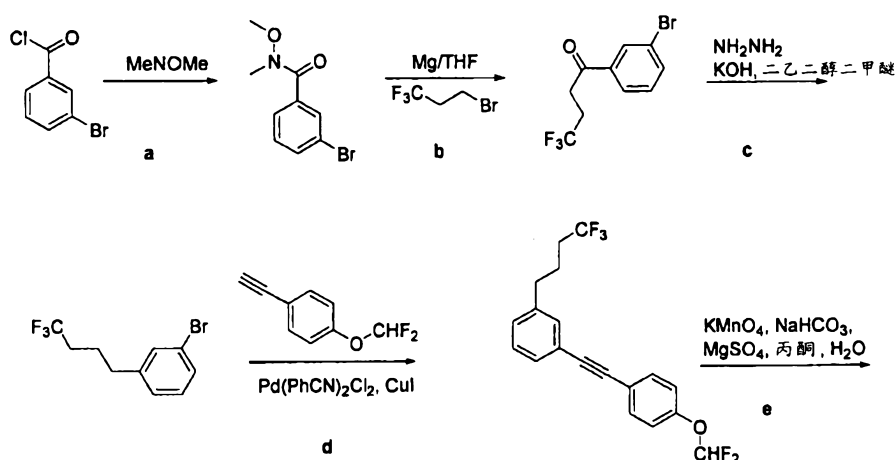
烷/EtOAc 5/1)，獲得1-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮，為黃色油固體(1.37克)；MS m/e (M)⁺ 358.

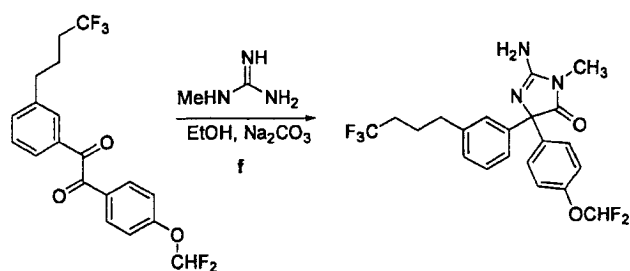
步驟 b) 2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

將1-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮(1.35克，3.97毫莫耳)、乙醇(30毫升)、1-甲基胍鹽酸鹽(0.65克，5.96毫莫耳)及Na₂CO₃(0.63克，5.96毫莫耳)之混合物在95°C下攪拌2小時。接著，在真空下移除揮發性物質，並使殘留物溶於水中，且以EtOAc萃取。使有機萃液以MgSO₄脫水乾燥。蒸發，及在矽膠(ISCO)上純化，使用MeOH/EtOAc (1/20)作為溶離溶劑，獲得2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮，為白色固體(0.29克)。MS m/e (M+H)⁺ 414.

實例 85

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備





步驟 a) 3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺

將氯化 3-溴基苯甲醯 (20 克, 91.1 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 中之溶液逐滴添加至 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽 (33.6 克, 319 毫莫耳)、二異丙基胺 (98 毫升, 551 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 中之冷 (0°C) 溶液內, 歷經 1 小時。在室溫下持續攪拌 30 分鐘, 然後於真空下濃縮。使所形成之殘留物於水中分散, 並以乙醚萃取。合併有機萃液, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使此殘留物於矽膠 (ISCO) 上純化, 使用己烷/EtOAc (4/1) 作為溶離溶劑, 獲得 3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺, 為淡黃色固體 (20 克, 89% 產率)。m/e $(\text{M}+\text{H})^+$ 244. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.21 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H).

步驟 b) 1-(3-溴苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-酮

將三氟甲基乙烷-溴化鎂 (經由使 Mg 與 1-溴基-2-三氟甲基乙烷在 THF 中一起回流 2 小時而製成; 4.6 克 = 25.82 毫莫耳) 在 THF 中製成之溶液慢慢添加至 3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (3.5 克, 14.3 毫莫耳) 在 THF 中之冷 (0°C) 溶液內。在室溫下持續攪拌 1 小時, 以冷飽和 NH_4Cl 水溶液使反應淬滅, 以 1N HCl 酸化, 並以乙醚萃取。合併有機萃液, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠 (ISCO) 上純化, 使

用己烷/EtOAc (10/1) 作為溶離溶劑，獲得 1-(3-溴苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-酮，為無色油 (3.1 克，77% 產率)。m/e (M-H)⁻ 279, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.5-2.6 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 7.5 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H), 8.1 (t, J = 1.7 Hz, 1H).

步驟 c) 1-溴基-3-(4,4,4-三氟-丁基)-苯

將 1-(3-溴苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-酮 (3.1 克，11 毫莫耳) 與二乙二醇二甲醚之混合物以胼單水合物 (5.5 克，110.3 毫莫耳) 處理，並在 100°C 下攪拌 2 小時，然後以粉末 KOH (3.1 克，55.1 毫莫耳) 處理。在 150°C 下持續攪拌 6 小時。使混合物冷卻至室溫，倒入冰/水之混合物中，並以乙醚萃取。合併萃液，以 MgSO₄ 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠 (ISCO) 上純化，使用己烷作為溶離溶劑，獲得 1-溴基-3-(4,4,4-三氟-丁基)-苯，為無色油 (2.4 克，88% 產率)。m/e (M)⁺ 266；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.7-1.8 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H), 2.6 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.2-7.25 (m, 2H), 7.3-7.35 (m, 1H), 7.4 (s, 1H)

步驟 d) 1-二氟甲氧基-4-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基乙炔基]苯

使用實例 1 步驟 a 中所述之基本上相同程序，獲得 1-二氟甲氧基-4-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基乙炔基]苯，為無色油 (0.19 克，30% 產率)。m/e (M)⁺ 354；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.74-1.78 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 2H), 2.62-2.66 (t, J = 7.65 Hz, 2H), 7.17-7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23-7.39 (m, 5H), 7.56-7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

步驟 e) 1-(4-二氟甲氧基)-2-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]乙烷-1,2-二酮

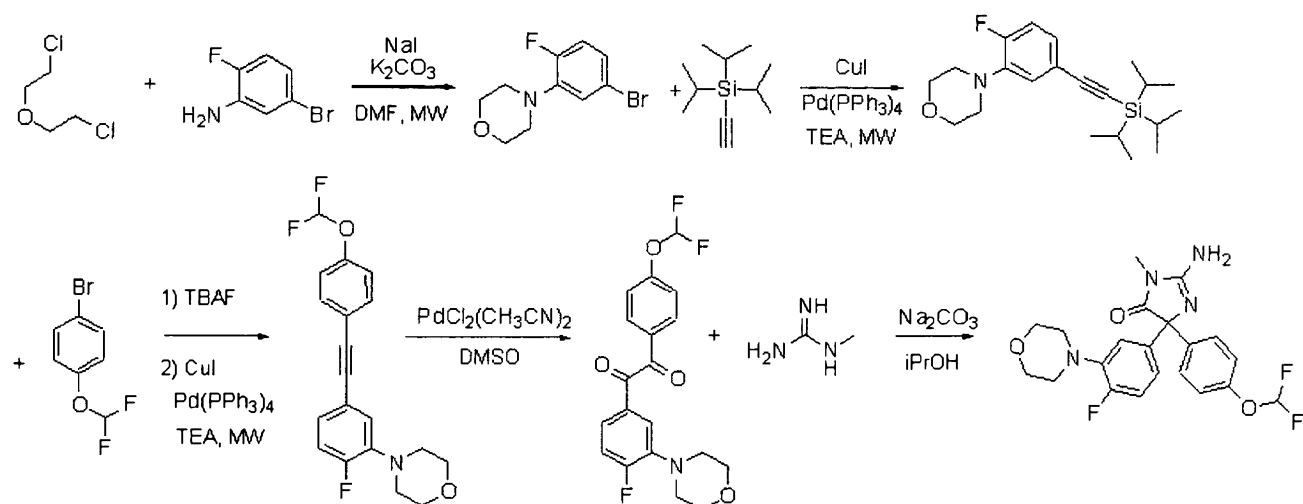
將 1-二氟甲氧基-4-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基乙炔基]-苯 (7.62 毫莫耳) 在丙酮中之溶液以 MgSO_4 (1.83 克, 15.25 毫莫耳), 接著以 NaHCO_3 (0.38 克, 4.57 毫莫耳) 在 H_2O 與 KMnO_4 (2.41 克, 15.24 毫莫耳) 中之水溶液處理。將此懸浮液攪拌 20 小時, 以 H_2O 與醚稀釋, 並經過 solka flocc 之墊片過濾。以醚萃取濾液。以鹽水洗滌萃液, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 而得 1-(4-二氟甲氧基)-2-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]乙烷-1,2-二酮, 為黃色油。m/e (M-H)⁺ 385; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.8-1.9 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.7 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.6 (t, J = 72.6 Hz, 1H), 7.2-7.2 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H), 8.0-8.0 (m, 2H).

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

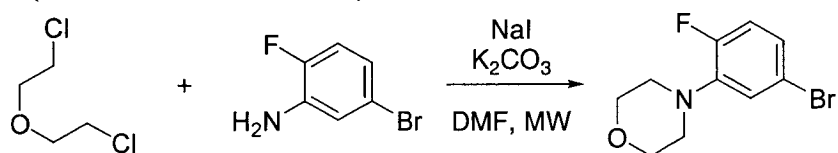
使用實例 1 步驟 c 中所述之基本上相同程序, 獲得標題產物, 為白色固體 0.11 克 (55% 產率), 熔點 70°C; m/e (M-H)⁺ 440.1; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.64-1.68 (dd, J = 7.9 Hz, 2H), 2.16-2.19 (m, 2H), 2.54-2.58 (t, J = 7.76 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.61 (bs, 2H), 6.93 + 7.3 (s, 1H), 7.04-7.06 (d, J = 8.81 Hz, 2H), 7.18-7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.40-7.42 (d, J = 8.81 Hz, 2H).

實例 86

2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(4-氟基-3-嗎福啉基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮之製備

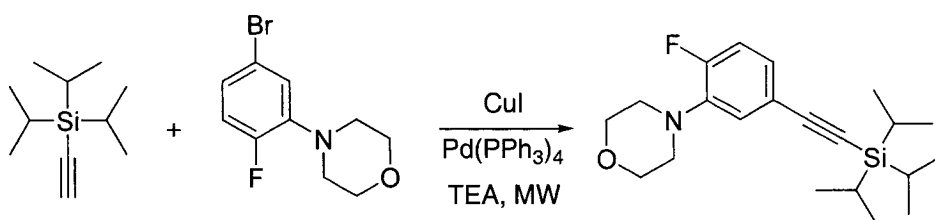


步驟 1：4-(5-溴基-2-氟苯基)嗎福啉之合成



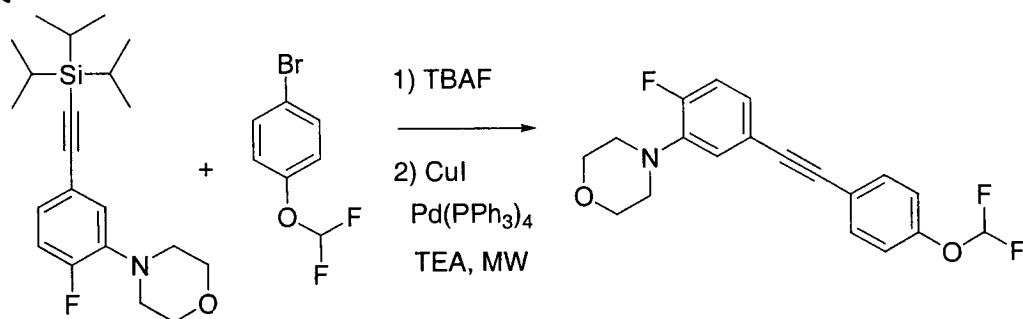
於裝有磁攪拌棒(3 x 10 毫米)之 CEM 上方按扣微波小玻璃瓶(10 毫升)中，添加二甲基甲醯胺(6.5 毫升)中之 5-溴基-2-氟苯胺(1.00 克，5.26 毫莫耳)、碘化鈉(2.37 克，15.8 毫莫耳)、碳酸鉀(1.45 克，10.5 毫莫耳)及 2-氯乙基醚(1.30 克，9.09 毫莫耳)。將反應物加蓋，並在 CEM Explorer 微波中，於 120°C 下照射 4 小時，然後強制空氣冷卻。藉管柱層析純化[預設梯度液(ISCO); EtOAc/己烷]，獲得 397 毫克(29%)油狀物；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.00 (t, J = 1.7 Hz, 4H) 3.69-3.73 (m, 4H) 7.10-7.15 (m, 3H)；MS (EI) m/z 259.0 [M+.]。

步驟 2：4-(2-氟基-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)苯基)嗎福啉之合成



於裝有磁攪拌棒(3 x 10 毫米)之 CEM 上方按扣微波小玻璃瓶(10 毫升)中，添加三乙胺(1.5 毫升)中之 4-(5-溴基-2-氟苯基)嗎福啉(390 毫克，1.50 毫莫耳)。在室溫下添加碘化銅(12 毫克，0.060 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(35 毫克，0.030 毫莫耳)及三異丙基矽烷基-乙炔(0.390 毫克，2.14 毫莫耳)。將反應物加蓋，並在 CEM Explorer 微波中，於 80°C 下照射 30 分鐘，然後強制空氣冷卻。使粗製物質裝填至矽膠上，並以二氯甲烷溶出。藉層析純化(己烷)，獲得 540 毫克油狀物(定量)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06-1.10 (m, 21H) 3.00 (t, J = 4.6 Hz, 4H) 3.71 (t, J = 4.6 Hz, 4H) 7.01 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H) 7.08 (ddd, J = 4.9, 2.9, 2.6 Hz, 1H) 7.11-7.18 (m, 1H)；MS (ES) m/z 362.2 [M+H]⁺

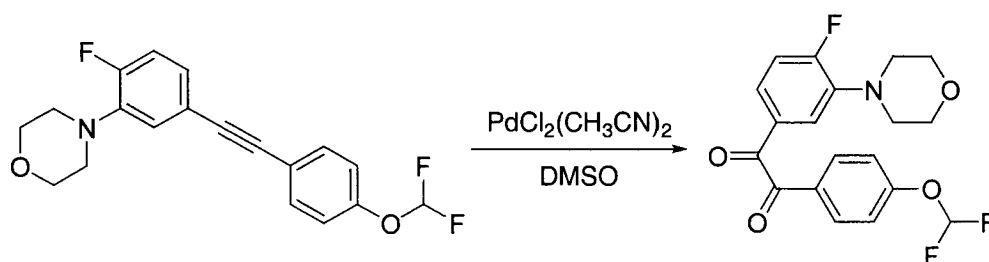
步驟 3: 4-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-2-氟苯基)嗎福啉之合成



在室溫下，於 25 毫升圓底燒瓶中，裝填 4-(2-氟基-5-((三異丙基矽烷基-)乙炔基)苯基)嗎福啉(0.540 克，1.50 毫莫耳)，以四氫呋喃(THF，1.5 毫升)稀釋。添加氟化四丁基銨在 THF 中之 1M 溶液(2.0 毫升)。在 105 分鐘反應後，使混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，分離，以硫酸鈉脫水乾燥，及藉迴轉式蒸發而濃縮成油狀物，產生 0.305 克 4-(5-乙炔基-2-氟苯基)嗎福啉。

於裝有磁自旋葉片之 0.5-2 毫升 Biotage 圓錐形微波小玻璃瓶中，使 4-(5-乙炔基-2-氟苯基)嗎福啉 (540 毫克，1.50 毫莫耳) 溶於三乙胺 (1.5 毫升) 中。添加碘化銅 (54 毫克，0.283 毫莫耳) 與 肆 (三苯膦) 鈀 (105 毫克，0.091 毫莫耳)。最後添加 1-溴基-4-(二氟甲氧基) 苯 (0.750 克，3.36 毫莫耳)，將小玻璃瓶以鐵弗龍隔片覆蓋，將鋁蓋捲曲在適當位置上，並將此組裝設定於 Biotage Emrys 微波儀器上，以在 80°C 下照射 30 分鐘。將粗製反應物以乙醚稀釋，以飽和氯化銨洗滌，並經由管柱層析，於 Yamazen W-Prep 2XY 上，使用己烷中之 25% EtOAc 純化。藉迴轉式蒸發而濃縮，獲得 500 毫克油狀物 (96%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.03 (t, J = 4.6 Hz, 4H) 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H) 7.13-7.14 (m, 1H) 7.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H) 7.17-7.19 (m, 2H) 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.24 (t, J = 73.8 Hz, 1H) 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H); MS (ES) m/z 348.2 [M+H]⁺

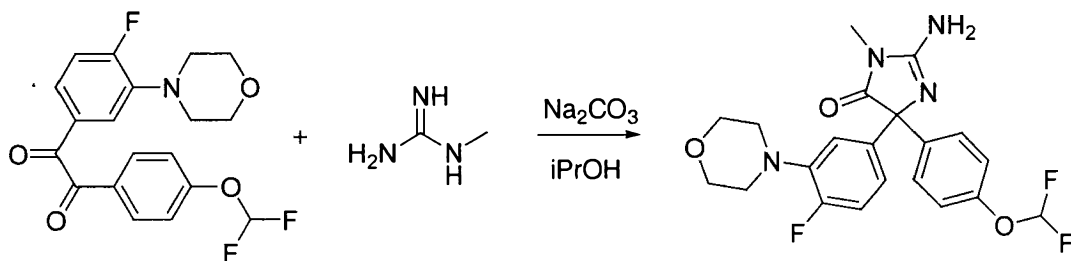
步驟 4：1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟基-3-嗎福啉基苯基)乙烷-1,2-二酮之合成



於 50 毫升圓底燒瓶中，使 4-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-2-氟苯基)嗎福啉 (500 毫克，1.44 毫莫耳) 與二氯雙(乙腈)鈀 (47 毫克，0.181 毫莫耳) 溶於 DMSO (10 毫升) 中，以氬噴射 15 分鐘。將混合物加熱 (油浴 145°C) 1 小時。於稍微冷卻後，

將混合物傾倒於矽膠上。藉層析純化(己烷中之25%醋酸乙酯)，獲得200毫克油狀物(37%)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.07 (t, J = 4.6 Hz, 4H) 3.74 (t, J = 4.6 Hz, 4H) 7.34-7.40 (m, 1H) 7.46 (t, J = 72.8 Hz, 1H) 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.48 (td, J = 4.2, 2.1 Hz, 1H) 7.59 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H) 8.00 (q, J = 4.9 Hz, 2H)；MS (ES) m/z 380.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

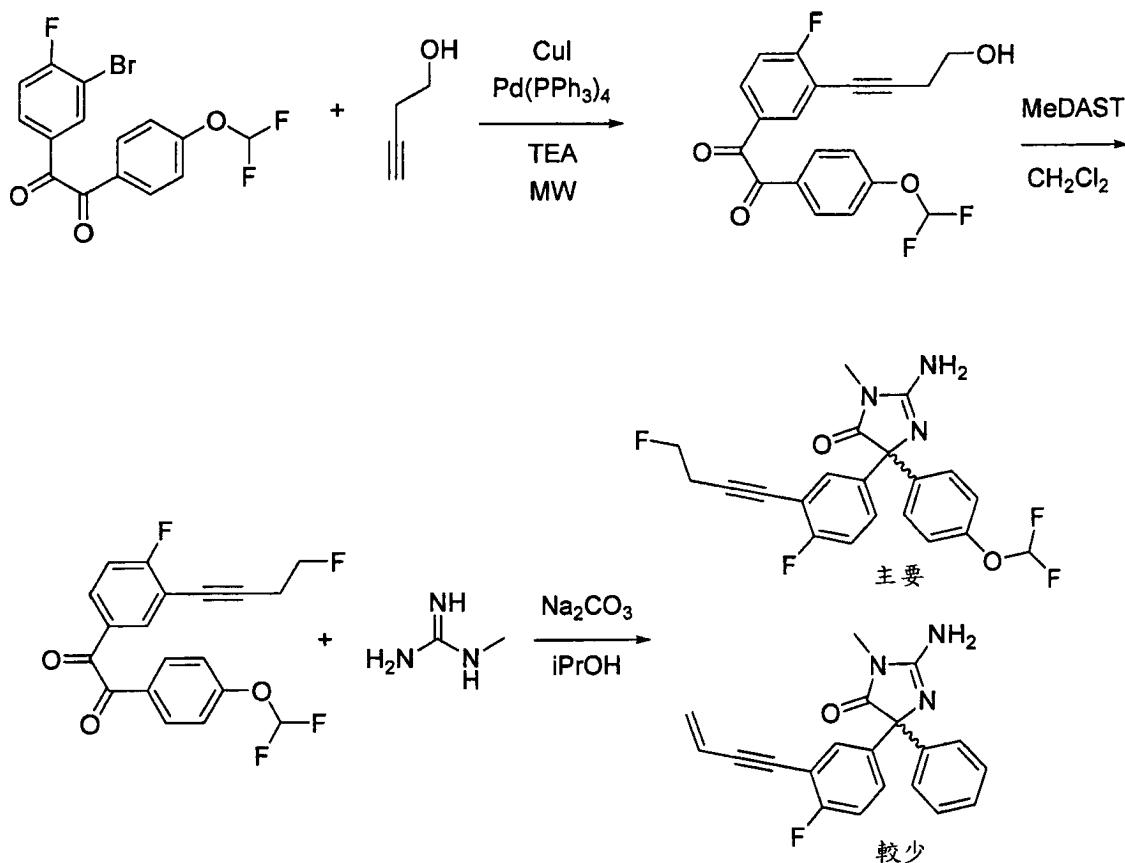
步驟5: 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(4-氟基-3-嗎福啉基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮之合成



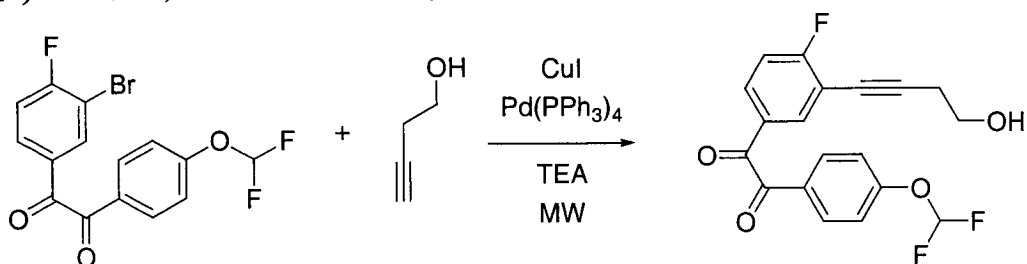
於50毫升圓底燒瓶中，使1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟基-3-嗎福啉基苯基)乙烷-1,2-二酮(0.197克，0.519毫莫耳)溶於異丙醇(23毫升)中。添加甲基胍鹽酸鹽(84毫克，0.766毫莫耳)，接著為碳酸鈉(83毫克，0.783毫莫耳)。將混合物加熱(油浴 86°C) 11小時。藉迴轉式蒸發移除異丙醇，並將殘留物轉移至矽膠，使用醋酸乙酯。藉管柱層析純化[階層梯度液；EtOAc，5% MeOH/EtOAc，然後為10% MeOH/EtOAc]，獲得油狀物。使此油再溶於乙醚中，以己烷稀釋，及濃縮兩次，而得白色泡沫物123毫克(55%)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.92 (t, J = 4.6 Hz, 4H) 2.96 (s, 3H) 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H) 6.69 (br s., 2H) 7.03-7.10 (m, 2H) 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.15 (t, J = 74.2 Hz, 1H) 7.15-7.18 (m, 1H) 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H)；MS (ES) m/z 435.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 87

2-胺基-4-(3-(4-氟基-3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-炔基)-4-氟苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮之製備



步驟 1：1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟基-3-(4-羥基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮之合成



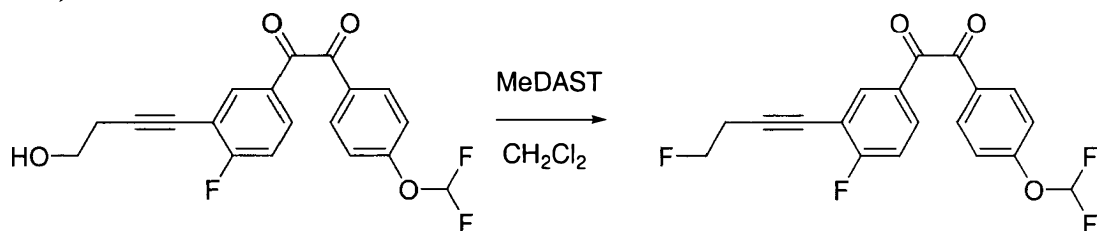
於裝有磁自旋葉片之 0.5-2 毫升 Biotage 圓錐形微波小玻璃瓶中，使 1-(3-溴基-4-氟苯基)-2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙烷-1,2-二酮 (100 毫克，0.268 毫莫耳) 溶於三乙胺 (1.25 毫升) 中。添加碘化銅 (10 毫克，0.052 毫莫耳) 與肆(三苯膦)鉀 (20 毫克，0.017

毫莫耳)。最後添加丁-3-炔-1-醇(100毫克, 1.04毫莫耳), 將小玻璃瓶以鐵弗龍隔片覆蓋, 使鋁蓋捲曲在適當位置上, 並將此組裝設定於Biotage Emrys微波儀器上, 以在80°C下照射一小時。將粗製反應物以乙醚(60毫升)稀釋, 以飽和氯化銨(2 x 30毫升)洗滌, 並經由管柱層析, 於Yamazen W-Prep 2XY上純化, 使用兩步驟自動梯度溶離: 100% 己烷(4分鐘)至18% EtOAc (12分鐘), 保持4分鐘, 然後至80% EtOAc (16分鐘), 保持15分鐘。將所形成之油在高真空下放置過夜, 而得80毫克米黃色固體(82%)。

按比例放大: 重複上述方法, 使用10倍試劑量在20毫升Biotage微波小玻璃瓶中, 獲680毫克(70%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.57 (t, J = 6.7 Hz, 2H) 3.55 (q, J = 6.7 Hz, 2H) 4.88 (t, J = 5.7 Hz, 1H) 7.42 (t, J = 73.02 Hz, 1H) 7.34 (q, J = 4.9 Hz, 2H) 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H) 7.91-8.02 (m, 2H) 7.99 (d, J = 9.04 Hz, 2H); MS (EI) m/z 362 [M^+].

步驟2: 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟基-3-(4-氟基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮之合成

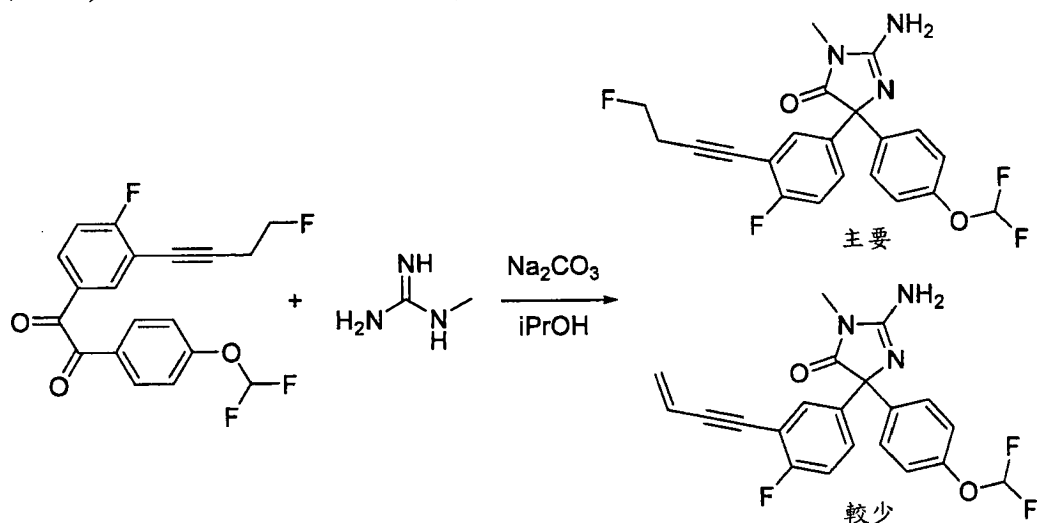


於100毫升圓底燒瓶中, 使1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-[4-氟基-3-(4-炔基-丁-1-炔基)-苯基]-乙烷-1,2-二酮(0.670克, 1.85毫莫耳)溶於二氯甲烷(40毫升)中, 並急冷至-78°C。將添加之(二甲胺基)三氟化硫(MeDAST; 2.99克, 22.4毫莫耳)經由注射器

注射引進。30分鐘後，移除乾冰浴。於環境溫度下2小時後，將粗製反應物小心地倒入含有200cc碎冰與碳酸氫鈉之500毫升燒杯中。以乙醚嘗試之乙醚萃取係造成乳化液。添加氯化鈉，以使乳化液破碎。使有機層濃縮成殘留物，並直接裝填於80克層析管柱頂部上。純化[YAMAZEN W-Prep 2XY，使用自動梯度溶離：3% EtOAc/己烷(保持4分鐘)至24% EtOAc(在12分鐘內)，保持8分鐘]，獲得油狀物，其係開始固化成蠟狀物360毫克(53%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H) 2.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H) 4.55 (dt, $J = 41.8, 5.9$ Hz, 2H) 7.34 (q, $J = 4.9$ Hz, 2H) 7.43 (t, $J = 73.02$ Hz, 1H) 7.50 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H) 7.94-8.02 (m, 4H).

步驟3：2-胺基-4-(3-(丁-3-烯-1-炔基)-4-氟苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮之合成



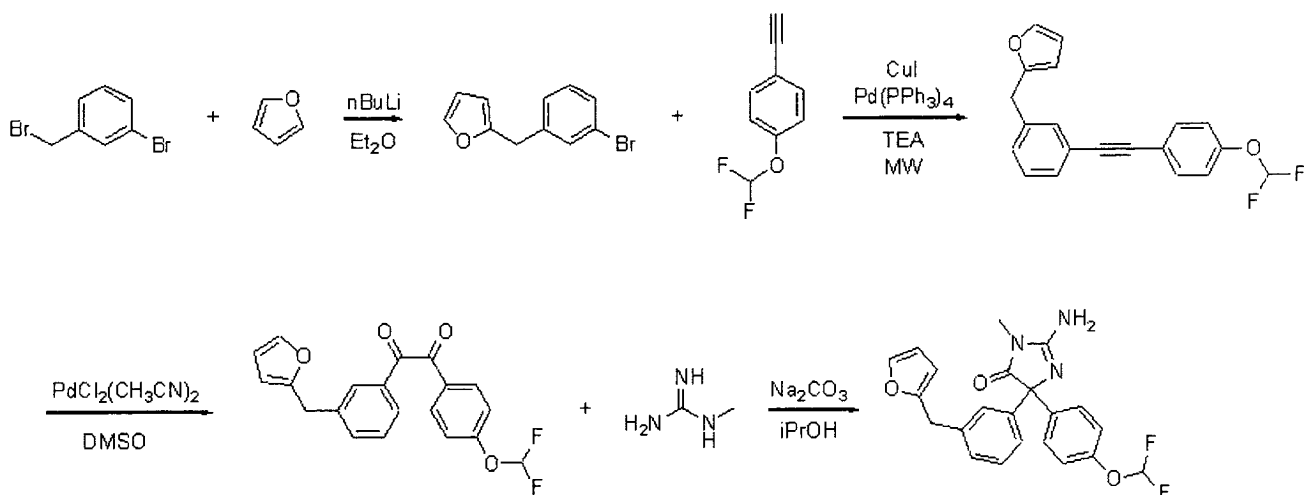
使1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟基-3-(4-氟基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮(0.220克，0.443毫莫耳)溶於異丙醇(20毫升)中。添加甲基胍鹽酸鹽(138毫克，1.26毫莫耳)，接著為碳酸鈉(136毫克，1.28毫莫耳)。將混合物加熱(油浴 86°C) 16

小時。藉迴轉式蒸發移除異丙醇，並將殘留物轉移至矽膠，使用醋酸乙酯。藉管柱層析純化[100% EtOAc]，獲得混合物。將2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(4-氟基-3-(4-氟基丁-1-炔基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮與2-胺基-4-(3-(丁-3-烯-1-炔基)-4-氟苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮之混合物(360毫克)藉HPLC層析(Luna CN, 5 x 25公分)分離，以在己烷中之20%乙醇(0.1%二乙胺)溶離，以提供較少產物，吸收峰1(RT=7.7分鐘)2-胺基-4-(3-(丁-3-烯-1-炔基)-4-氟苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮，為油狀物(100毫克)。使此油再溶於乙醚中，以己烷稀釋，及濃縮兩次，而得白色泡沫物(25毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.94 (s, 3H) 5.69 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H) 5.80 (dd, J = 17.6, 1.9 Hz, 1H) 6.15 (dd, J = 17.6, 11.1 Hz, 1H) 6.74 (寬廣 s., 2H) 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H) 7.17 (t, J = 74.2 Hz, 1H) 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H) 7.40-7.50 (m, 3H) 7.54 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H); MS (ES) m/z 400.1 [M+H]⁺

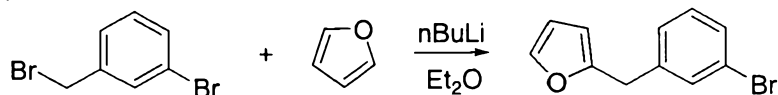
主要產物為吸收峰2 (RT=10.2分鐘) 2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(4-氟基-3-(4-氟基丁-1-炔基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮(260毫克)，以外消旋油單離；MS (ES) m/z 420.1 [M+H]⁺

實例 88

2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(呋喃-2-基甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮之製備



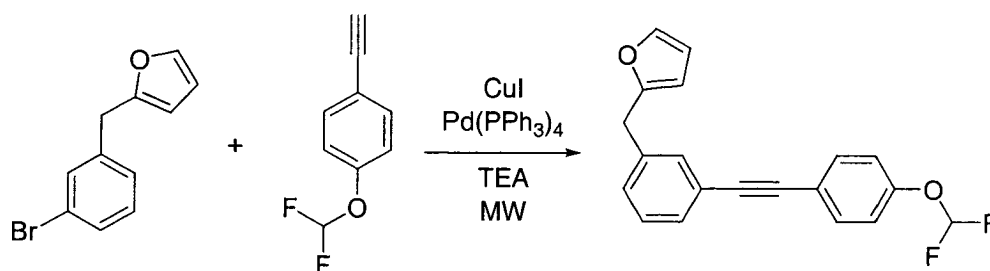
步驟 1：2-(3-溴基苄基)呋喃之合成



[參考資料：Harold Hart，於 *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5073 中]。

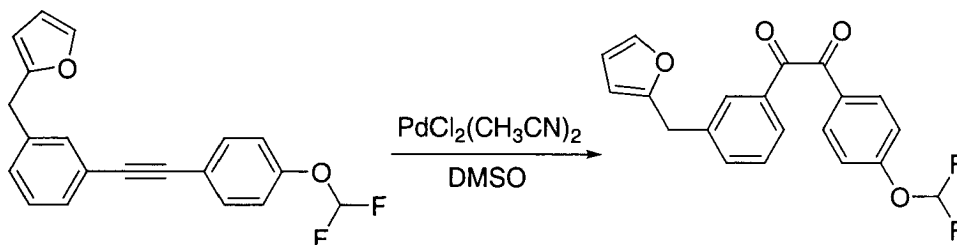
以類似方式製成(惟3-溴基溴化苄起始物質除外)。於呋喃(3.40克，50.0毫莫耳)在乙醚(100毫升)中之溶液內，在0℃下添加29毫升n-BuLi(1.6M，在己烷中)。使溶液溫熱至環境溫度，然後加熱至回流，歷經4小時。使溶液冷卻至0℃，並逐滴添加3-溴基溴化苄(11.0克，44.0毫莫耳)在乙醚(40毫升)中之溶液。使反應混合物回復至回流，歷經16小時。於冷卻後，將混合物傾倒於碎冰上。使含醚層以硫酸鎂脫水乾燥，濃縮，及裝填至矽膠上。藉層析純化(己烷)，獲得1.00克油狀物(8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.98 (s, 2H) 6.16 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H) 6.36 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H) 7.21-7.29 (m, 2H) 7.39-7.43 (m, 2H) 7.53 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H); MS (EI) m/z 236.0 [M⁺].

步驟 2：2-(3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苄基)呋喃之合成



於裝有磁攪拌棒(3 x 10 毫米)之 CEM 上方按扣微波小玻璃瓶(10 毫升)中，添加三乙胺(1.5 毫升)中之 2-(3-溴基苄基)呋喃(385 毫克，1.62 毫莫耳)。在室溫下添加碘化銅(80 毫克，0.40 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(140 毫克，0.121 毫莫耳)及 1-(二氟甲氧基)-4-乙炔基苯(0.270 毫克，1.60 毫莫耳)。將反應物加蓋，並在 CEM Explorer 微波中，於 80°C 下照射 30 分鐘，然後強制空氣冷卻。使粗製物質裝填至矽膠上。藉層析純化(在己烷中之 2% EtOAc)，獲得 0.317 克油狀物(61%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.99 (s, 2H) 6.16 (dd, J = 3.1, 0.8 Hz, 1H) 6.37 (dd, J = 3.1, 2.0 Hz, 1H) 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.28 (ddd, J = 7.5, 1.6, 1.6 Hz, 1H) 7.31 (t, J = 73.7 Hz, 1H) 7.34-7.42 (m, 3H) 7.53 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H) 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H); MS (EI) m/z 324.0 [M⁺].

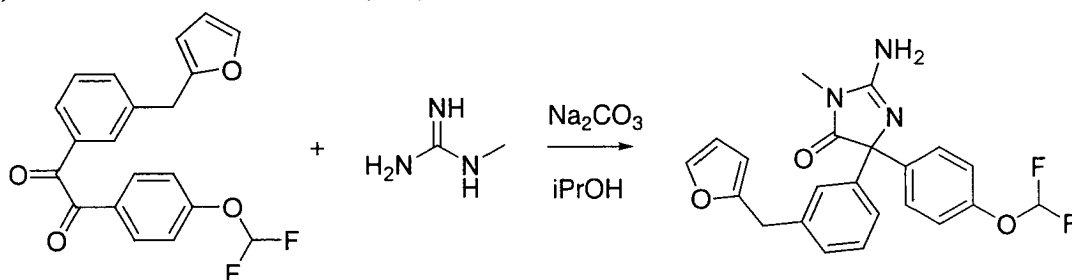
步驟 3: 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(呋喃-2-基甲基)苯基)乙烷-1,2-二酮之合成



使 DMSO (10 毫升)中之 2-(3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苄基)呋喃(300 毫克，0.925 毫莫耳)與二氯雙(乙腈)鈀(41 毫克，0.158 毫莫耳)以氬噴射 15 分鐘。將混合物加熱(油浴 145

°C) 4 小時。於稍微冷卻後，將混合物傾倒於碎冰上，以二氯甲烷萃取，以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，濃縮，及裝填至矽膠上。藉層析純化(在己烷中之5%醋酸乙酯，接著為在己烷中之10%醋酸乙酯)，獲得73毫克黃色油(22%)。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.09 (s, 2H) 6.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H) 6.36 (dd, J = 3.1, 2.0 Hz, 1H) 7.37 (q, J = 4.9 Hz, 2H) 7.45 (t, J = 73.0, 1H) 7.52 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H) 7.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H) 7.63-7.66 (m, 1H) 7.75 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H) 7.80 (t, J = 1.5 Hz, 1H) 7.99 (q, J = 4.9 Hz, 2H); MS (EI) m/z 356.0 [M^+].

步驟4：2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(呋喃-2-基甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮之合成

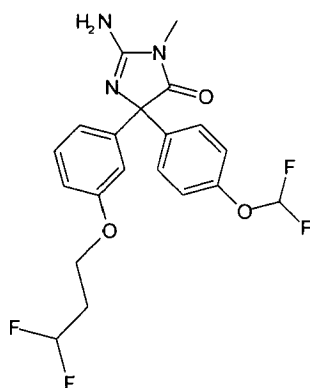


使1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(呋喃-2-基甲基)苯基)乙烷-1,2-二酮(70毫克，0.196毫莫耳)溶於異丙醇(10毫升)中。添加甲基胍鹽酸鹽(32毫克，0.296毫莫耳)，接著為碳酸鈉(31毫克，0.292毫莫耳)。將混合物加熱(油浴86°C)16小時。藉迴轉式蒸發移除異丙醇，並將殘留物轉移至矽膠，使用醋酸乙酯。藉管柱層析純化[階層梯度液；100% EtOAc，接著為10% MeOH/EtOAc]，獲得油狀物。使此油再溶於乙醚中，以己烷稀釋，及濃縮兩次，而得白色泡沫物67毫克(83%)；
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.96 (s, 3H) 3.90 (s, 2H) 6.06 (dd,

$J = 3.2, 0.7 \text{ Hz}$, 1H) 6.33 (dd, $J = 3.0, 1.9 \text{ Hz}$, 1H) 6.65 (寬廣 s., 2H) 7.04-7.09 (m, 1H) 7.08 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H) 7.15 (t, $J = 73.9 \text{ Hz}$, 1H) 7.21 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H) 7.28-7.31 (m, 1H) 7.32-7.35 (m, 1H) 7.44 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H) 7.49 (dd, $J = 1.9, 0.9 \text{ Hz}$, 1H); MS (ES) m/z 412.2 $[M+H]^+$

實例 89

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備



步驟 1：1-溴基-3-(丁-3-烯基氧基)苯

於 3-溴酚 (8.65 克，50 毫莫耳) 在無水 DMF (200 毫升) 中之溶液內，添加 Cs_2CO_3 (17.9 克，55 毫莫耳)，接著為 4-溴基-1-丁烯 (7.42 克，5.58 毫莫耳，55 毫莫耳；關於最良好結果，烯烴應為無色)。將混合物在 50°C 下攪拌過夜，冷卻至室溫，並倒入水 (700 毫升) 中。添加 EtOAc 與另外之水，並分離有機層。將水層以 EtOAc 萃取。以水 (3 x 500 毫升) 洗滌合併之有機層，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 11.24 克褐紅色油，為粗製物質。使此物質吸附至矽藻土 (50 克) 上。急驟式層析 (SiO_2 ，1% EtOAc 99% 己烷至 5:95 EtOAc：己烷)，提供 3.68 克，31% 標題化合物，為淡黃色油。

^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 2.51 (四重峰, $J = 6.68$ Hz, 2H); 3.97 (t, $J = 6.67$ Hz, 2H); 5.12 (m, 2H); 5.85 (m, 1H); 6.78-6.81 (m, 1H); 7.01-7.12 (m, 3H)

步驟 2：3-(3-溴基苯氧基)丙醛

於得自前一步驟之 1-溴基-3-(丁-3-烯基氧基)苯 (3.6 克, 15.85 毫莫耳) 在 THF (335 毫升) 中之溶液內, 添加水 (125 毫升)。使溶液冷卻至 0°C , 並添加 NaIO_4 (10.17 克, 47.56 毫莫耳), 接著為 OsO_4 (3.5 毫升, 4 重量%, 在水中)。將混合物在 0°C 下攪拌 4 小時, 然後, 使混合物溫熱至室溫過夜, 無需攪拌。過濾混合物, 並將留下之固體以少量水洗滌。以 EtOAc 稀釋濾液, 並將兩相混合物倒入分液漏斗中。分離水層, 且以 EtOAc 萃取一次, 以鹽水洗滌合併之有機層, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而產生 4.1 克紫色油。使此油吸附至 18 克矽藻土上, 且迅速急驟式層析 (SiO_2 , 1:9 EtOAc: 己烷), 提供 2.75 克, 75% 標題化合物, 為褐橘色油。

MS (EI): m/z 228 (M^+);

步驟 3：1-溴基-3-(3,3-二氟丙氧基)苯

於得自前一步驟之 3-(3-溴基苯氧基)丙醛 (275 毫克, 1.2 毫莫耳) 在 DCM (2.4 毫升) 中之經冷卻 (-20°C) 溶液內, 添加 (二乙胺基)三氟化硫 (DAST; 406 毫克, 330 微升, 2.52 毫莫耳)。將反應混合物在此溫度下攪拌 1.5 小時, 於此段時間後, 在反應物之 tlc 上之 DNP 染料顯示所有起始醛已被用盡。使反應混合物溫熱至室溫, 及在 1.2 克矽藻土上濃縮。急驟式層析 (SiO_2 , 1% EtOAc 99% 己烷至 5:95 EtOAc: 己烷), 提供 227 毫克,

75% 標題化合物，為無色油。

MS (EI): m/z 250 (M^+);

步驟 4: ((3-(3,3-二氟丙氧基)苯基)乙炔基)三甲基矽烷

使得自前一步驟之 1-(3,3-二氟丙氧基)-3-乙炔基苯 (2.3 克，9.16 毫莫耳)、三甲基乙炔 (1.34 克，1.94 毫莫耳，13.74 毫莫耳)、TEA (4.63 克，6.38 毫升，45.8 毫莫耳) 及 DMF (20.5 毫升) 之溶液以氮脫氣 30 分鐘，然後添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (321 毫克，0.458 毫莫耳) 與 CuI (174 毫克，0.916 毫莫耳)。將混合物在 65 °C 下加熱，直到藉 TLC 觀察不再有起始溴化物為止 (約 6 小時)。將已冷卻之反應混合物以 EtOAc 與水稀釋。分離水層，並以 EtOAc 萃取兩次。將合併之有機層以水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在 10 克矽藻土上濃縮。急驟式層析 (SiO_2 ，1% EtOAc 99% 己烷至 3% EtOAc 97% 己烷)，提供 2.14 克，87% 標題化合物，為褐色油。

MS (EI): m/z 268 (M^+);

步驟 5: 1-(3,3-二氟丙氧基)-3-乙炔基苯

在室溫下，於得自前一步驟之 ((3-(3,3-二氟丙氧基)苯基)乙炔基)三甲基矽烷 (2.1 克，7.82 毫莫耳) 在 MeOH (19.5 毫升) 中之溶液內，添加 K_2CO_3 (10.81 克，78.2 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 1.5 小時，然後，將其以水與 EtOAc 稀釋。分離水層，並以 EtOAc 萃取一次。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得褐色油。使此油吸附至矽藻土 (8 克) 上。急驟式層析 (SiO_2 ，1% EtOAc 99% 己烷至 3% EtOAc 97% 己烷)，提供 1.31 克，85% 標題化合物，為黃色油。

MS (EI): m/z 196 (M^{+});

步驟 6: 1-(二氟甲氧基)-4-((3-(3,3-二氟丙氧基)苯基)乙炔基)-2-甲苯

此化合物係以類似實例 89 步驟 4 之方式製成，使用得自前一步驟之 1-(3,3-二氟丙氧基)-3-乙炔基苯 (650 毫克，3.13 毫莫耳)、1-(二氟甲氧基)-4-碘基-2-甲苯 (818 毫克，2.88 毫莫耳)、TEA (1.45 克，2.0 毫升，14.5 毫莫耳)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (101 毫克，0.144 毫莫耳) 與 CuI (16.4 毫克，0.0864 毫莫耳) 及 DMF (4.4 毫升)，以提供標題化合物，為黃色油。

MS (EI): m/z 352 (M^{+});

步驟 7: 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3,3-二氟丙氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮

於得自前一步驟之 1-(二氟甲氧基)-4-((3-(3,3-二氟丙氧基)苯基)乙炔基)-2-甲苯 (675 毫克，2.0 毫莫耳) 在 DMSO (8 毫升) 中之溶液內，添加 $PdCl_2(ACN)_2$ (52 毫克，0.20 毫莫耳)，並將混合物加熱至 130°C 過夜。將已冷卻之反應混合物倒入水中，並以 EtOAc 萃取。分離水層，且以 EtOAc 萃取兩次。將合併之有機層以水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在 4 克矽藻土上濃縮。急驟式層析 (SiO_2 ，1:9 EtOAc: 己烷至 25:75 EtOAc: 己烷)，提供 677 毫克，91% 標題化合物，為橘色油。

MS (-ESI): m/z 369 ($[M-H]^{-}$)

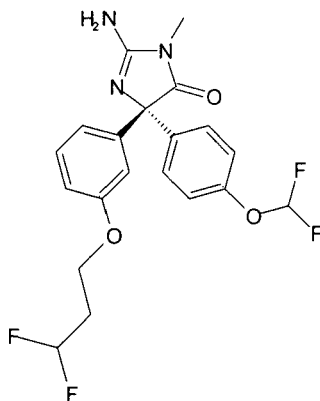
步驟 8: 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

於得自前一步驟之 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3,3-二氟丙

氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮(670毫克, 1.81毫莫耳)在200P EtOH (5.2毫升)中之溶液內, 添加1-甲基胍鹽酸鹽(297毫克, 2.71毫莫耳)與 Na_2CO_3 (288毫克, 2.71毫莫耳)。將混合物在 90°C 下加熱1小時, 並冷卻至室溫, 在真空中, 於6克矽藻土上濃縮, 提供433毫克黃褐色泡沫物。藉 ^1H NMR, 其係為標題化合物之醋酸鹽。使泡沫物溶於DCM中, 並以飽和 NaHCO_3 洗滌, 以釋出自由態鹼。其係造成335毫克, 43%標題化合物, 為淡黃色泡沫物。MS (+ESI): m/z 426.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

實例 90

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

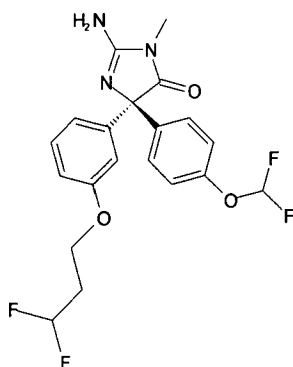


將得自實例 89 步驟 8 之化合物藉對掌性 HPLC 分離 (Chiralcel OD-H, 2 x 25 公分; 15% IPA, 在具有 DEA 添加劑之己烷中), 以提供標題化合物, 為白色泡沫物。

MS (+ESI): m/z 426.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

實例 91

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

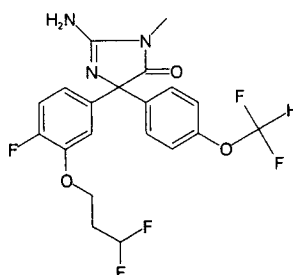


將得自實例 89 步驟 8 之化合物藉對掌性 HPLC 分離 (Chiralcel OD-H, 2 x 25 公分; 15% IPA, 在具有 DEA 添加劑之己烷中), 以提供標題化合物, 為白色泡沫物。

MS (+ESI): m/z 426.1 ($[M+H]^+$)

實例 92

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備



步驟 1: 4-溴基-2-(丁-3-烯基氧基)-1-氟基苯

於 5-溴基-2-氟基酚 (19.63 克, 102.8 毫莫耳) 在 DMF (410 毫升) 中之溶液內, 添加 Cs_2CO_3 (40.19 克, 123.36 毫莫耳, 1.2 當量), 接著為 4-溴基-1-丁烯 (15.26 克, 11.48 毫升, 113.06 毫莫耳, 1.1 當量)。將混合物在 50 與 60°C 間之溫度下攪拌過夜。然後, 將另外量之 Cs_2CO_3 與溴基烯烴 ((20.1 克, 0.6 當量) 與 (7.53 克, 5.74 毫升, 0.55 當量)) 個別添加至反應混合物中, 並持續加熱過夜。使混合物冷卻至室溫, 並以水稀釋。以 EtOAc 萃取

含水混合物，並分離水層，且以 EtOAc 萃取一次。將合併之有機層以水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在 50 克矽藻土上濃縮。急驟式層析 (SiO_2 ，己烷至 30% EtOAc 70% 己烷)，提供 11.87 克，47% 標題化合物，為無色至淡黃色油。

^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 2.51 (四重峰, $J = 6.68$ Hz, 2H); 4.10 (t, $J = 7.19$ Hz, 2H); 5.12 (ddd; $J = 1.13$ Hz, 13.70 Hz, 27.40 Hz, 2H); 5.85 (m, 1H); 6.80 (dd, $J = 1.68$ Hz, 7.36 Hz, 1H); 7.00-7.06 (m, 2H); 7.07-7.12 (m, 1H)

步驟 2：3-(5-溴基-2-氟基苯氧基)丙醛

於得自前一步驟之 4-溴基-3-(丁-3-烯基氧基)-1-氟基苯 (11.85 克，48.35 毫莫耳) 在 THF (1025 毫升) 中之溶液內，添加水 (683 毫升)。使溶液冷卻至 0°C ，並添加 NaIO_4 (31.0 克，145.0 毫莫耳)，接著為 OsO_4 (6.1 毫升，4 重量%，在水中)。將混合物在 0°C 下攪拌 4 小時，然後，使混合物溫熱至室溫過夜，無需攪拌。過濾混合物，並將留下之固體以 THF 洗滌。以冰水稀釋濾液，並以 EtOAc 萃取。若必要，則使用鹽水以分離液層。分離水層，並以 EtOAc 再一次萃取。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中，於溫度 $\leq 25^\circ\text{C}$ 下濃縮，而得綠褐色油。將此油於高真空下放置半小時，獲得 6.39 克粗產物，藉 ^1H NMR，其係含有呈 60:19 莫耳比例之所要產物與 EtOAc。標題化合物之實際產量為 5.74 克，93%。將此物質以本身使用。

^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 2.96 (td, $J = 1.16$ Hz, 6.15 Hz, 2H); 4.32 (t, $J = 6.15$ Hz, 2H); 6.89-6.96 (m, 1H); 7.00-7.04 (m, 1H); 7.10 (dd, J

= 2.32 Hz, 7.42 Hz, 1H)

步驟3：4-溴基-2-(3,3-二氟丙氧基)-1-氟基苯

於得自前一步驟之3-(5-溴基-2-氟基苯氧基)丙醛(5.74克，23.23毫莫耳)在DCM(46.5毫升)中之經冷卻(-20°C)溶液內，添加DAST(6.39毫升，48.8毫莫耳)。將反應混合物在-20°C下攪拌1.5小時，然後，使其溫熱至室溫。使混合物於36克矽藻土上直接濃縮。急驟式層析(SiO₂，1% EtOAc 99% 己烷至5% 己烷 95% EtOAc)，提供4.1克，65%標題化合物，為黃色油。

MS (EI): m/z 268 (M⁺);

步驟4：((3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基)乙炔基)三甲基矽烷

此化合物係以類似實例89步驟4之方式製成，使用得自前一步驟之4-溴基-2-(3,3-二氟丙氧基)-1-氟基苯(2.69克，10毫莫耳)、三甲基矽烷基乙炔(1.47克，15毫莫耳，2.1毫升)、TEA(5.06克，50毫莫耳，7.0毫升)、PdCl₂(PPh₃)₂(350毫克，0.5毫莫耳)與CuI(190毫克，1.0毫莫耳)及DMF(20毫升)，提供2.0克橘色油。藉¹H NMR，此油為標題化合物與起始溴化物之6:4混合物。此混合物藉層析為不可分離，故以本身繼續進行。藉NMR，標題化合物之產率為43%。

步驟5：2-(3,3-二氟丙氧基)-4-乙炔基-1-氟基苯

在室溫下，於得自前一步驟之粗製((3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基)乙炔基)三甲基矽烷(2.0克)在MeOH(17.5毫升)中之溶液內，添加K₂CO₃(9.65克，69.8毫莫耳)。將反應混合物攪拌1.5小時，然後過濾混合物。以MeOH洗滌濾餅，並使合併之濾液於10克矽藻土上濃縮。急驟式層析(SiO₂，1% EtOAc

99% 己烷至 5:95 EtOAc：己烷)，提供 700 毫克，76% 標題化合物，為淡黃色油。

MS (EI): m/z 214 (M^+);

步驟 6：4-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-2-(3,3-二氟丙氧基)-1-氟基苯

於得自前一步驟之 2-(3,3-二氟丙氧基)-4-乙炔基-1-氟基苯 (700 毫克，3.27 毫莫耳)、TEA (1.82 克，2.5 毫升，17.99 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (114 毫克，0.163 毫莫耳) 及 CuI (19 毫克，0.098 毫莫耳) 之混合物中，添加 4-碘基(二氟甲氧基)苯 (707 毫克，2.61 毫莫耳)。將反應混合物於氮氣及 35-40°C 下加熱 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫，然後倒入水中。將含水混合物以 EtOAc 萃取三次，並使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在 10 克矽藻土上濃縮。急驟式層析 (SiO_2 ，1% EtOAc 99% 己烷至 5:95 EtOAc：己烷)，提供 738 毫克，79% 標題化合物，為淡黃色油。

^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 2.29-2.42 (m, 2H); 4.19 (t, $J = 6.03$ Hz, 2H); 6.09 (tt, $J = 4.71$ Hz, 56.05 Hz, 1H); 6.51 (t, $J = 73.49$ Hz, 1H); 7.00-7.10 (m, 3H); 7.47-7.50 (m, 1H)

步驟 7：1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基)乙烷-1,2-二酮

此化合物係以類似實例 89 步驟 7 之方式製成，使用得自前一步驟之 4-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-2-(3,3-二氟丙氧基)-1-氟基苯 (735 毫克，2.06 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{ACN})_2$ (54 毫克，0.206 毫莫耳) 及 DMSO (8.25 毫升)，提供 697 毫克，87% 標題化

合物，為黃色固體。

MS (+ESI): m/z 389 ($[M+H]^+$);

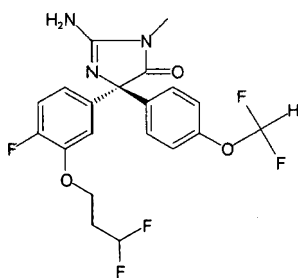
步驟 8: 2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮

此化合物係以類似實例 89 步驟 8 之方式製成，使用得自前一步驟之 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基)乙烷-1,2-二酮 (672 毫克，1.73 毫莫耳)、1-甲基胍鹽酸鹽 (284 毫克，2.59 毫莫耳)、 Na_2CO_3 (275 毫克，2.59 毫莫耳) 及 $iPrOH$ (5.0 毫升)，提供 380 毫克，50% 標題化合物，為米黃色泡沫物。

MS (+ESI): m/z 441 ($[M+H]^+$);

實例 93

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備



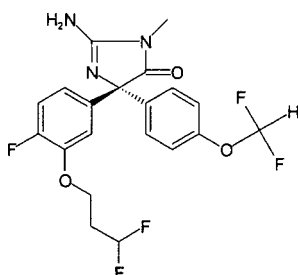
將得自實例 92 步驟 8 之化合物藉對掌性 HPLC 分離 (Chiralcel AD 5 x 50 公分；在己烷/DEA 添加劑中之 15% EtOH)，以提供標題化合物，為白色泡沫物。

MS (+ESI): m/z 441 ($[M+H]^+$);

實例 94

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟

苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

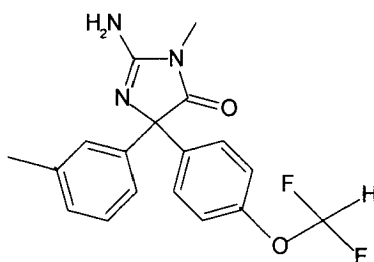


將得自實例 92 步驟 8 之化合物藉對掌性 HPLC 分離 (Chiralcel AD 5 x 50 公分；在己烷/DEA 添加劑中之 15% EtOH)，以提供標題化合物，為白色泡沫物。

MS (+ESI): m/z 441 ($[M+H]^+$);

實例 95

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



步驟 1: 1-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-甲基

於 4-碘基(二氟甲氧基)苯(4.64 克，17.2 毫莫耳)在 DMF (26 毫升)中之溶液內，添加 TEA (9.57 克，13.2 毫升，94.6 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (603 毫克，0.86 毫莫耳)、CuI (98 毫克，0.516 毫莫耳)及 3-乙炔基甲苯(2.5 克，2.78 毫升，0.90 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 4 小時，然後，將其倒入水中，並 EtOAc 稀釋。分離水層，且以 EtOAc 再萃取兩次。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在 20 克矽藻土上濃縮。急驟式

層析(SiO_2 ，己烷)，獲得1.44克深紅色油與2.44克暗橘色油。使兩種溶離份個別再層析，提供3.2克，72%標題化合物，為淡桃色油。

^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 2.33 (s, 3H); 6.50 (t, $J = 73.6$ Hz, 1H); 7.06 (d, $J = 8.81$ Hz, 2H); 7.12 (d, $J = 6.83$ Hz, 1H); 7.20 (d, $J = 7.53$ Hz, 1H); 7.30 (d, $J = 7.76$ Hz, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.47-7.51 (m, 2H)

步驟2：1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-間-甲苯基乙烷-1,2-二酮

此化合物係以類似實例89步驟7之方式製成，使用得自前一步驟之1-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-甲苯(3.2克，12.4毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{ACN})_2$ (322毫克，1.24毫莫耳)及DMSO(50毫升)，提供3.32克，92%標題化合物，為橘色油。將反應物在 145°C 下加熱4小時。

MS (-ESI): m/z 289 ($[\text{M}-\text{H}]^-$);

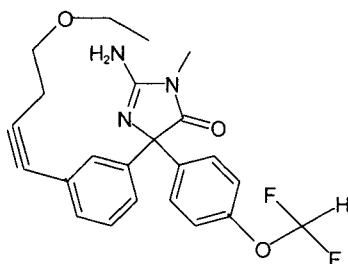
步驟3：2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-甲基苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

此化合物係以類似實例89步驟8之方式製成，使用得自前一步驟之1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-間-甲苯基乙烷-1,2-二酮(1.45克，5.0毫莫耳)、1-甲基胍鹽酸鹽(821毫克，7.5毫莫耳)、 Na_2CO_3 (795毫克，7.5毫莫耳)及EtOH(10毫升)，提供1.04克，60%標題化合物，為米黃色泡沫物。

MS (+ESI): m/z 346 ($[\text{M}+\text{H}]^+$);

實例96

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



步驟 1：1-溴基-3-乙炔基苯

於兩個 1 升燒瓶之每一個中，裝填 K_2CO_3 (68 克，493.7 毫莫耳)，大磁攪拌棒及 MeOH (250 毫升)。開始攪拌，且一旦將反應混合物攪拌，而無任何問題，立即將 ((3-溴苯基)乙炔基)三甲基矽烷 (12.5 克，49.4 毫莫耳，10.5 毫升) 添加至各反應容器中，並使反應混合物回流過夜。過濾已冷卻之反應混合物，並以 MeOH 洗滌濾餅。以水稀釋濾液，且以己烷 (至少 500 毫升) 洗滌三次。濃縮合併之有機層，而得黃色油，使其吸附至 50 克矽藻土上。急驟式層析 (SiO_2 ，己烷)，提供 9.1 克，50% 標題化合物，為無色至淡黃色油。

^1H NMR 500 MHz ($CDCl_3$) δ 3.08 (s, 3H); 7.16 (t, $J = 7.89$ Hz, 1H); 7.38 (dt, $J = 2.44$ Hz, 7.77 Hz, 1H); 7.61 (t, $J = 1.68$ Hz, 1H)

步驟 2：1-溴基-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯

於 1-溴基-3-乙炔基苯 (9.1 克，50.26 毫莫耳)、TEA (22.38 克，30.8 毫升，221.1 毫莫耳)、 $PdCl_2(ACN)_2$ (1.41 克，2.01 毫莫耳) 及 DMF (60 毫升) 之混合物中，添加 4-碘基(二氟甲氧基)苯 (10.85 克，40.21 毫莫耳)。在添加完成後，反應混合物變得溫熱。將混合物攪拌 4 小時。然後，將其倒入水中，並 EtOAc 稀釋。分離水層，且以 EtOAc 萃取兩次。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在 40 克矽藻土上濃縮。急驟式

層析(SiO_2 , 己烷), 提供 12 克, 92% 標題化合物, 為黃色油, 其係於靜置時結晶成黃色固體。

^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 6.51 (t, $J = 73.49$ Hz, 1H); 7.08 (dd, $J = 1.27$ Hz, 7.65 Hz, 2H); 7.19 (t, $J = 7.89$ Hz, 1H); 7.40-7.46 (m, 2H); 7.47-7.51 (m, 1H); 7.64 (t, $J = 1.63$ Hz, 1H)

步驟 3: 1-(3-溴苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮

此化合物係以類似實例 89 步驟 7 之方式製成, 使用得自前一步驟之 1-溴基-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯 (10.0 克, 30.95 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{ACN})_2$ (803 毫克, 3.10 毫莫耳) 及 DMSO (125 毫升), 提供 7.8 克, 70% 標題化合物, 為橘黃色固體。將反應物在 145°C 下加熱過夜。

MS (+ESI): m/z 356.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$);

步驟 4: 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(4-羥基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮

於二氯鈹(II)雙(苯甲腈) (575 毫克, 1.5 毫莫耳)、CuI (571 毫克, 3.0 毫莫耳)、三丁基膦(在己烷中之 10 重量% 溶液, 197 微升, 0.974 毫莫耳) 及 5 毫升經脫氣 1,4-二氧陸園之混合物中, 添加二異丙基胺 (1.82 克, 2.5 毫升, 18.0 毫莫耳) 與得自前一步驟之 1-(3-溴苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮 (5.32 克, 15.0 毫莫耳) 在經脫氣 1,4-二氧陸園 (10 毫升) 中之溶液。將反應混合物於氮氣及室溫下攪拌。以水稀釋混合物, 並以 EtOAc 萃取三次。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在 20 克矽藻土上濃縮。急驟式層析(SiO_2 , 1:9 EtOAc: 己烷至 1:1 EtOAc: 己烷), 提供 3.67 克, 66% 標題化合

物，為橘黃色固體。

MS (+ESI): m/z 345 ($[M+H]^+$);

步驟5: 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(4-甲氧基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮

於得自前一步驟之1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(4-羥基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮(344毫克, 1.0毫莫耳)在DCM(5毫升)中之溶液內, 添加四丁基溴化銨(64毫克, 0.2毫莫耳), 接著為NaOH(2.5N, 5毫升)。添加碘化乙烷(3.9克, 2.0毫升, 25毫莫耳), 並將混合物激烈攪拌2天, 然後按下述處理。將反應混合物以水與DCM稀釋。分離水層, 並以DCM萃取一次。將合併之有機層以水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得油狀物。急驟式層析(SiO_2 , 1:9 EtOAc: 己烷至1:1 EtOAc: 己烷), 提供100毫克, 26%標題化合物, 為黃色油。

MS (+APPI): m/z 373 ($[M+H]^+$);

步驟6: 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-乙氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

此化合物係以類似實例89步驟8之方式製成, 使用得自前一步驟之1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(4-甲氧基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮(100毫克, 0.268毫莫耳)、1-甲基胍鹽酸鹽(44毫克, 0.402毫莫耳)、 Na_2CO_3 (43毫克, 0.402毫莫耳)及EtOH(600微升), 提供30毫克, 26%標題化合物, 為米黃色泡沫物。

MS (+ESI): m/z 428.1 ($[M+H]^+$);

實例 97

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

步驟 1 - 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-羥丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮

將 1-(3-溴苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮 (0.500 克, 1.41 毫莫耳)、丙-2-炔-1-醇 (0.395 克, 7.04 毫莫耳)、雙(三苯基磷基)氯化鈣 (II) (0.099 克, 0.14 毫莫耳)、碘化銅 (I) (0.021 克, 0.11 毫莫耳) 及三乙胺 (0.62 克, 6.11 毫莫耳) 在 CH_3CN (3 毫升) 中之混合物於 60°C 下攪拌過夜。移除溶劑, 並使此物質吸附至矽藻土上, 及藉急驟式層析純化 (矽膠, 25:75 醋酸乙酯/己烷), 而得 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-羥丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮 (0.326 克, 70%), 為灰白色固體。

步驟 2 - 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-氟基丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮

使 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-羥丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮 (0.298 克, 0.90 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (3.0 毫升) 中, 並冷卻至 -78°C 。添加 DAST (0.160 克, 0.99 毫莫耳), 並使溶液慢慢溫熱至室溫。在室溫下 1 小時後, 添加 NaHCO_3 之飽和溶液, 並以 CH_2Cl_2 萃取混合物。將 CH_2Cl_2 以 H_2O 與鹽水洗滌。使溶液脫水乾燥 (MgSO_4), 並使此物質藉急驟式層析純化, 而產生 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-氟基丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮 (0.232 克, 77%)。

步驟 3 - 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟基丙-1-炔-1-

基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

使 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-氟基丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮 (0.206 克, 0.59 毫莫耳) 溶於乙醇 (5 毫升) 中。添加甲基胍鹽酸鹽 (0.081 克, 0.74 毫莫耳), 接著為碳酸鈉 (0.78 克, 0.74 毫莫耳)。將混合物在 85°C 下攪拌過夜 15 小時。移除溶劑, 並使此物質吸附至矽藻土上。藉急驟式層析純化, 獲得 (矽膠, 10/1 CH₂Cl₂/MeOH) 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮 (0.165 克, 69%)。

實例 98

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

此物質係以類似 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之方式, 於步驟 1 中, 經由使 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-羥丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮與丁-3-炔-1-醇偶合, 合成而得。

MS (ES) m/z 400.2; MS (ES) m/z 460.2;

實例 99

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

此物質係以類似 2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之方式, 於步驟 1 中, 經由使 1-(3-溴基-4-氟苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮與丙-2-炔-1-醇偶合, 合成而得。

MS (ES) m/z 404.2 ; MS (ES) m/z 809.4 ;

實例 100

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

標題化合物係經過2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之對掌性分離而達成。

$[\alpha]_D^{25} = +4.0^\circ$ (c = 1% 溶液, MeOH) ;

MS (ES) m/z 386.2 ; MS (ES) m/z 773.4 ;

實例 101

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

標題化合物係經過2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之對掌性分離而達成。

$[\alpha]_D^{25} = 07-0282\text{-POR}$;

MS (ES) m/z 386.2 ; MS (ES) m/z 773.4 ;

實例 102

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

此物質係以類似2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之方式，於步驟1中，經由使1-(3-溴基-4-氟苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮與丁-3-炔-1-醇偶合，合成而得。

MS (ES) m/z 418.2 ; MS (ES) m/z 837.4 ;

實例 103

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(4-氟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

標題化合物係經過2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(4-氟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之對掌性分離而達成。

$[\alpha]_D^{25} = +7.00^\circ$ (c = 1% 溶液, MeOH) ;

MS (ES) m/z 418.1 ; MS (ES) m/z 837.3 ;

實例 104

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(4-氟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

標題化合物係經過2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(4-氟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之對掌性分離而達成。

$[\alpha]_D^{25} = -12.0^\circ$ (c = 1% 溶液, MeOH) ;

MS (ES) m/z 418.1 ; MS (ES) m/z 837.3 ;

實例 105

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

標題化合物係經過2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之對掌性分離而達成。

MS (ES) m/z 400.1 ; MS (ES) m/z 801.2 ;

實例 106

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之製備

標題化合物係經過2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之對掌性分離而達成。

MS (ES) m/z 402.1 ; MS (ES) m/z 803.1 ;

實例 107

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

標題化合物係經過2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(3-氟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之對掌性分離而達成。

MS (ES) m/z 404.1 ; MS (ES) m/z 809.2 ;

實例 108

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

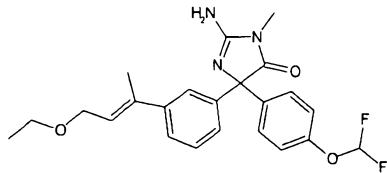
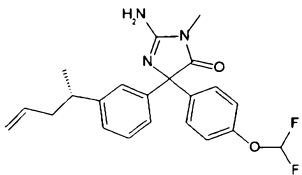
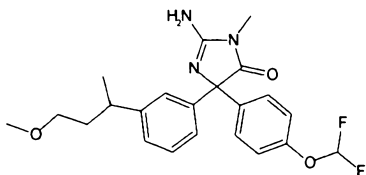
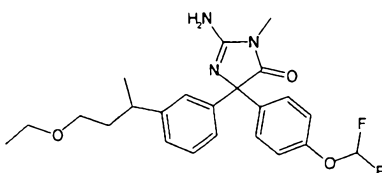
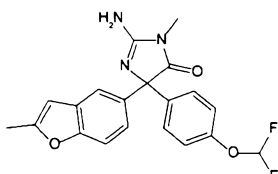
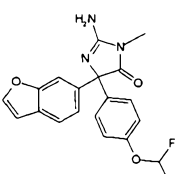
標題化合物係經過2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(3-氟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮之對掌性分離而達成。

MS (ES) m/z 406.1 ; MS (ES) m/z 447.2.

實例 109-141

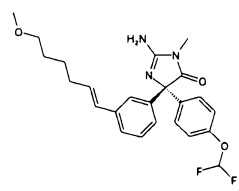
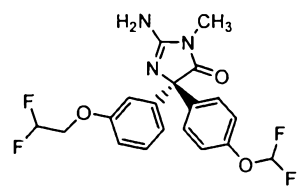
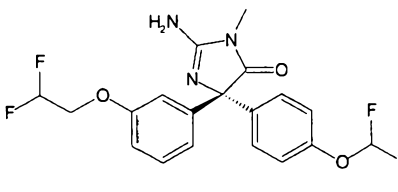
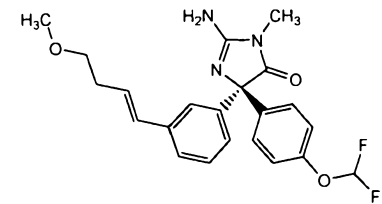
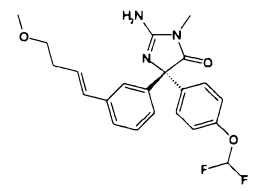
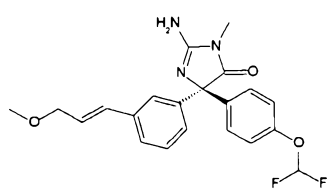
實例 109-141 係根據實例 1-108 中所提供之合成操作法製成。許多化合物係根據生物學實例篩選關於生物學活性。

顯示活性，其中：A = $\leq 0.01 \mu\text{M}$ - $0.10 \mu\text{M}$ ；B = $0.11 \mu\text{M}$ - $1.00 \mu\text{M}$ ；及 C = $>1.00 \mu\text{M}$ 。

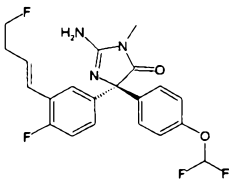
實例編號	化合物	名稱	BACE1 IC50 (μM)
109		2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-乙氧基-1-甲基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮	B
110		2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(1S)-1-甲基丁-3-烯-1-基]苯基}-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮	B
111		2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基-1-甲基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮	C
112		2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-乙氧基-1-甲基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮	C
113		2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(2-甲基-1-苯并呋喃-5-基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮	C
114		2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(2-甲基-1-苯并呋喃-5-基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮	B

115		2-氨基-5-(3-氨基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C
116		N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)乙酰胺	B
117		N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-羧酰胺	A
118		(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C
119		(5S)-2-氨基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C
120		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基戊-4-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	-
121		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-己-5-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A

122		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-氟基-1-甲基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	-
123		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3,3-二氟丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	-
124		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-氟基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	-
125		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-己-5-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	-
126		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-己基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	B
127		(5R)-2-氨基-5-[3-(環丙基甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A
128		(5S)-2-氨基-5-[3-(環丙基甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C

129		(R,E)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(6-甲氧基己-1-烯基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮	A
130		(5S)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	-
131		(5R)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A
132		(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	-
133		(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A
134		(S,E)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(3-甲氧基丙-1-烯基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮	C

135		(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A
136		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟基-3-异丙氧基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	B
137		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(2-氟基乙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	B
138		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A
139		(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-甲氧基戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A
140		(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-4-氟基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C

141		(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-4-氟基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮	A
-----	---	---	---

生物學實例

待測化合物之 BACE1 結合親和力之評估

螢光動力學檢測

最後檢測條件：10 nM 人類 BACE1 (或 10 nM 老鼠 BACE1, 1.5 nM 人類 BACE2), 25 μ M 受質 (WABC-6, MW 1549.6, 得自 AnaSpec), 緩衝劑：50 mM 醋酸 Na, pH 4.5, 0.05% CHAPS, 25% PBS, 室溫。醋酸 Na 係得自 Aldrich, 目錄 #24,124-5, CHAPS 係得自 Research Organics, 目錄 #1304C 1X, PBS 係得自 Mediatech (Cellgro), 目錄 #21-031-CV, 肽受質 AbzSEVNLDAEFRDpa 係得自 AnaSpec, 肽名稱：WABC-6。

儲備液受質 (AbzSEVNLDAEFRDpa) 濃度之測定：~25 mM 儲備溶液係在 DMSO 中使用肽重量與 MW 製成，並在 1X PBS 中稀釋至 ~25 μ M (1:1000)。濃度係藉由在 354 毫微米下之吸光率，使用消光係數 ϵ 為 $18172 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 測定，儲備液受質之濃度係經校正，並將受質儲備液以小液份儲存於 -80°C 中。

[受質儲備液] = $\text{ABS}^{354 \text{ 毫微米}} \times 10^6 / 18172$ (以 mM 表示)

消光係數 $\epsilon^{354 \text{ 毫微米}}$ 係修改自 TACE 肽受質，其具有相同淬滅子-螢光團對。

儲備液酵素濃度之測定：各酵素之儲備液濃度係使用對 hBACE1 與 MuBACE1 之 ϵ 為 $64150 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ，對 hBACE2 為 62870

$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ，在 6M 胍鹽鹽酸鹽 (得自 Research Organics，目錄 #5134G-2)，pH ~ 6 中，藉由在 280 毫微米下之吸光率測得。各酵素之消光係數 $\epsilon^{280\text{毫微米}}$ 係以已知胺基酸組成，及關於 Trp ($5.69 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) 與 Tyr ($1.28 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) 殘基之已發表消光係數 (*Anal. Biochem.* 182, 319-326) 為基礎計算而得。

稀釋與混合步驟：總反應體積：100 微升

製備緩衝劑 A (66.7 mM 醋酸 Na, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) 中之 2X 抑制劑稀釋液，

製備緩衝劑 A (66.7 mM 醋酸 Na, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) 中之 4X 酵素稀釋液，

製備 1X PBS 中之 100 μM 受質稀釋液，及

將 50 微升 2X 抑制劑、25 微升 100 μM 受質添加至 96-井板 (得自 DYNEX 技術，VWR#：11311-046) 之各井中，接著立即添加 25 微升 4X 酵素 (添加至該抑制劑與受質混合物中)，並起始螢光讀數。

螢光讀數：於 λ_{ex} 320 毫微米與 λ_{em} 420 毫微米下之讀數，係每 40 秒取得，在室溫下歷經 30 分鐘，並測定受質分裂速率 (v_i) 之線性斜率。

% 抑制之計算：

$$\% \text{ 抑制} = 100 * (1 - v_i / v_0)$$

v_i ：於抑制劑存在下之受質分裂速率

v_0 ：於抑制劑不存在下之受質分裂速率

IC₅₀ 測定：

$$\% \text{ 抑制} = ((B * \text{IC}_{50}^n) + (100 * I_0^n)) / (\text{IC}_{50}^n + I_0^n)$$

(#39 型，得自 Excel 中之 LSW 工具棒，其中 B 為得自酵素對照組之 % 抑制，其應接近 0)。將 % 抑制對抑制劑濃度 (I_0) 作圖，並將數據吻合至上述方程式，以對各化合物獲得 IC_{50} 值與 Hill 數值 (n)。較佳係測試至少 10 種不同抑制劑濃度。

結果係顯示在活性表中。

關於活性表

A = $\leq 0.01 \mu\text{M}$ - $0.10 \mu\text{M}$

B = $0.11 \mu\text{M}$ - $1.00 \mu\text{M}$

C = $>1.00 \mu\text{M}$

活性表

實例 編號	BACE1 $IC_{50} \mu\text{M}$
1A	B
1B	C
2	A
3A	A
3B	C
4	A
5A	B
5B	A
6	B
7A	C
7B	A
8	-
9	-
10A	-
10B	-
10C	A
10D	A

實 例 編 號	BACE1 IC ₅₀ μM
10E	B
10F	A
10G	A
10H	A
11	A
12	A
13	B
14	A
15	B
16	C
17	B
18	C
19A	-
20A	A
21	B
22	B
23	B
24	B
25	A
26	A
27	B
28	B
29	B
30	B
31	C
32	B
33	A
34	B
35	B
36	A

實 例 編 號	BACE1 IC ₅₀ μM
37	-
38	-
39	A
40	A
41	-
42	B
43	A
44	A
45	A
46	B
47	A
48	B
49	B
50	B
51	A
52	C
53	-
54	A
55	B
56	C
57	B
58	B
59	B
60	B
61	B
62	C
63	B
64	B
65	B
66	C

實 例 編 號	BACE1 IC ₅₀ μM
67	C
68	B
69	B
70	C
71	B
72	A
73	A
74	B
75A	B
75B	B
75C	C
76A	C
76B	C
77A	C
77B	A
78	B
79A	A
79B	B
80	-
81	-
82	-
83	-
84	-
85	-
86	B
87	A
88	B
89	A
90	A
91	C

實 例 編 號	BACE1 IC ₅₀ μM
92	A
93	B
94	A
95	B
96	A
97	A
98	A
99	A
100	A
101	C
102	A
103	C
104	A
105	C
106	A
107	A
108	C

五、中文發明摘要：

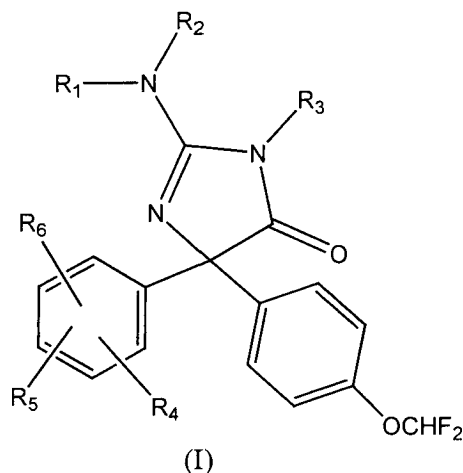
本發明係提供化合物，及其用於抑制 β -分泌酶 (BACE) 及治療 β -澱粉狀蛋白沉積物與神經原纖維纏結之方法。

六、英文發明摘要：

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

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物



其中

R_1 與 R_2 各獨立為 H 或烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，各視情況經取代，或 R_1 與 R_2 可和彼等所連接之原子一起採用，形成視情況經取代之 5-至 7-員環，視情況含有另一個選自 O、N 或 S 之雜原子；

R_3 為 H 或烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，各視情況經取代；

R_4 、 R_5 及 R_6 各獨立為 H、鹵素、 NO_2 、CN、 COR_7 、 $\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{15}\text{COR}_{16}$ 、 OR_{14} 、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 SO_nR_{17} 或烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、環烷基或環雜烷基，各視情況經取代，或當被連接至相鄰碳原子時， R_4 與 R_5 可和彼等所連接之原子一起採用，以形成視情況經取代之 5-至 7-員環，視情況含有一或兩個選自 O、N 或 S 之雜原子；

n 為 0, 1 或 2；

R_7 與 R_{17} 各獨立為 H、 NR_8R_9 或烷基、鹵烷基、烷氧烷基、烯基、炔基、環烷基或芳基，各視情況經取代；

R_8 與 R_9 各獨立為H或烷基、烯基、炔基或環烷基，各視情況經取代，或 R_8 與 R_9 可和彼等所連接之原子一起採用，以形成視情況經取代之5-至7-員環，視情況含有另一個選自O、N或S之雜原子；

R_{11} 、 R_{14} 及 R_{16} 各獨立為H或烷基、鹵烷基、烷氧烷基、烯基、炔基、環烷基、雜芳基或芳基，各視情況經取代；

R_{10} 與 R_{15} 各獨立為H或視情況經取代之烷基；且

R_{12} 與 R_{13} 各獨立為H或烷基、烯基、芳基或環烷基，各視情況經取代，或 R_{12} 與 R_{13} 可和彼等所連接之原子一起採用，以形成視情況經取代之5-至7-員環，視情況含有另一個選自O、N或S之雜原子；

或其互變異構物，其立體異構物或其藥學上可接受之鹽；

其條件是，該化合物不選自包括：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-(3-{(4R)-2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺；

N-(3-{(4S)-2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺；

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

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

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

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

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

2-胺基-5-[3-(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮

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

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

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

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

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

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

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟基己基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟基己基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}-正-丙基苯甲醯胺；

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(2,2,3,3-四氟基丙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-6-甲氧基-己-1-烯-1-基]-苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-羥基-戊-1-烯-1-基]-苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-戊-4-烯-1-基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1,4-二羥基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2,2-二甲基-3-酮基環丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸乙酯；

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸甲酯；

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)環丁基]醋酸甲酯；

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

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1R)-1-氟基戊-4-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

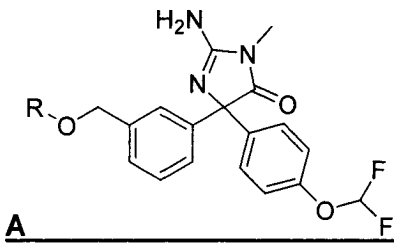
2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1R)-1-氟基丁-3-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)乙烷磺醯胺；

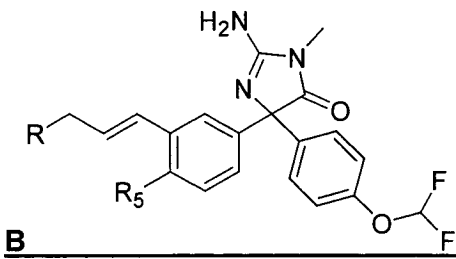
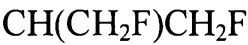
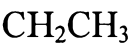
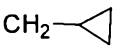
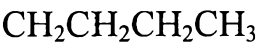
2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-羥基戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

且其條件是，該化合物並非如下列表(A-H)之任一個中所示：

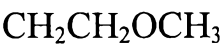


R



R

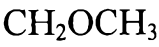
R5



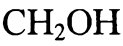
H



H



H

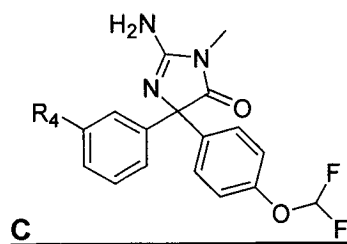


H

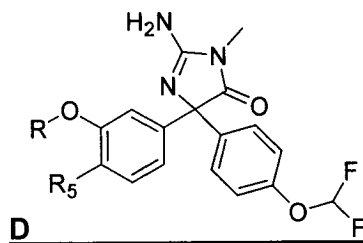
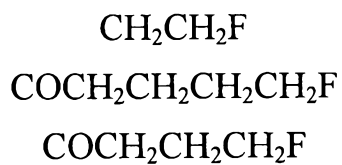


H

R	R5
CH ₂ CH ₂ F	H
CH ₂ F	F
CHF ₂	H

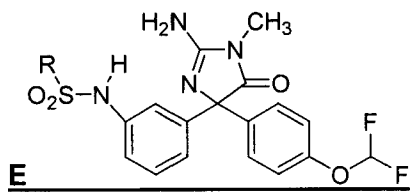


R4

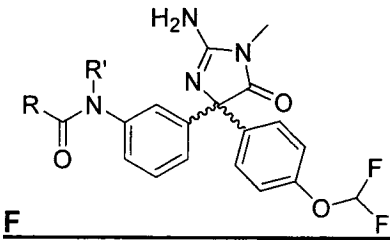


R	R5
CH ₂ - 	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	H
CH ₂ CHF ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₅	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	H

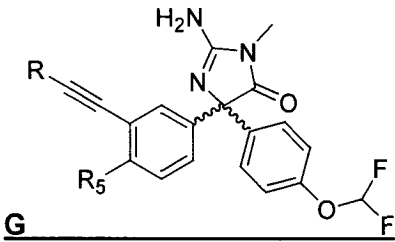
R	R5
CH ₂ CH ₂ CHF ₂	F
H ₂ C≡CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	F
CH ₂ CHF ₂	F
CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	H
CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	H
(R)-CH ₂ (CH ₃)CH ₂ CH=CH ₂	H
(S)-CH ₂ (CH ₃)CH ₂ CH=CH ₂	H
CH ₂ =CHCH ₂ (CH ₃)CH ₂	H
CH ₃ C(=CH ₂)CH ₂ CH ₂	H
CH ₂ =CHCH ₂	H



R
3,4-二 氟 苯 基
3-甲 氧 苯 基
3-氯 苯 基
正 - 丙 基
3-氟 基 苯 基
3-(三 氟 甲 氧 基)苯 基
3-吡 啶 基
4-氟 基 苯 基
2-噻 吩 基
苄 基
3,5-二 氟 苯 基



對掌性	<u>R</u>	<u>R'</u>
--	CH ₂ OCH ₃	H
--	CH ₂ OCH ₃	CH ₃
4-R	CH ₂ OCH ₃	H
4-S	CH ₂ OCH ₃	H

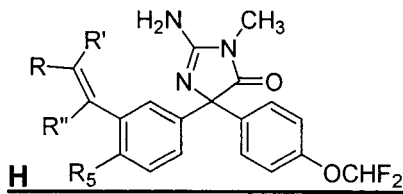


對掌性	<u>R</u>	<u>R5</u>
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ OH	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H
--	CH ₂ CH ₂ Cl	H
5-R	CH ₂ CH ₃	H
5-S	CH ₂ CH ₃	H
5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H
5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H

對掌性	R	R5
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$	H
5-R	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$	H
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$	H
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{F}$	H
5-R	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{F}$	H
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$	F
5-R	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$	F
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{F}$	F
5-R	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{F}$	F
--	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_3$	H
--	$\text{CH}_2 \text{OCH}_3$	H
5-S	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_3$	H
5-R	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_3$	H
--	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{F}$	H
--	$\text{CH}_2 \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H
--	$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2 \text{CH}_3$	H
--	$\text{CH}_2 \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	H
--	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H
--	$\text{CH}_2 \text{CH}_3$	H
--	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_3$	H
--	環丙基	H
--	環己基	H
--	環戊基甲基	H
--	環己基甲基	H
5-S	$\text{CH}_2 \text{OCH}_3$	H
5-R	$\text{CH}_2 \text{OCH}_3$	H
--	$\text{CH}_2 \text{OCH}_3$	F
--	$\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_3$	F

對掌性	R	R5
--	CH ₂ OH	H
--	(S)-CH(OH)CH ₃	H
--	(R)-CH(OH)CH ₃	H
--	CH(OH)CH(CH ₃) ₂	H
--	1-羥基環戊基	H
--	1-羥基環己基	H
--	C(OH)(CH ₃) ₂	H
--	C(OH)(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H
--	H	H
--	(S)-CH(OH)C ₆ H ₅	H
5-S	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
5-R	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
5-S	CH ₂ OCH ₃	H
5-R	CH ₂ OCH ₃	H
--	CH ₃	F
--	CH ₃	H
5-R	(S)-CH(OH)CH ₃	H
5-S	(S)-CH(OH)CH ₃	H
5-R	CH ₃	H
5-S	CH ₃	H
5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H

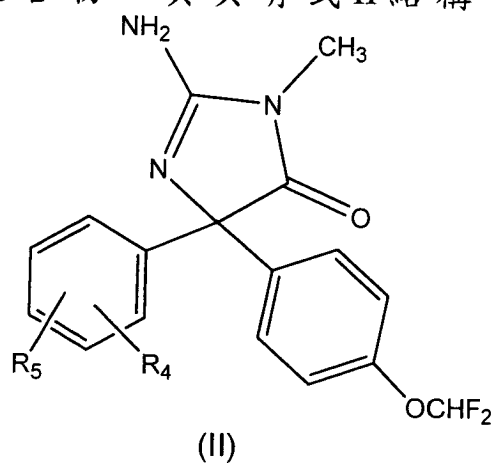
或



R	R'	R''	R5
CH ₃	H	H	H

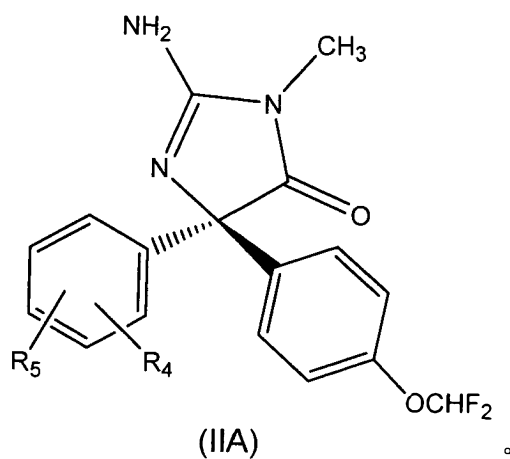
R	R'	R''	R5
CH ₃	H	H	F
H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	H	F
H	H	CH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H	H	H
C ₆ H ₅	H	H	H
2,4-二 氟 苯 基	H	H	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
H	H	C ₆ H ₅	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H 。

2. 如請求項1之化合物，其具有式II結構

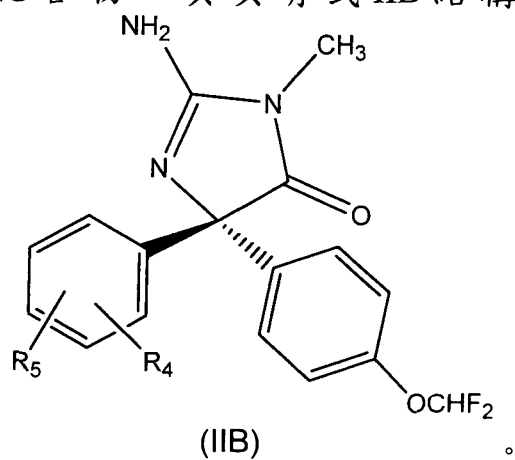


其中 R₄ 與 R₅ 中只有一個可為氫。

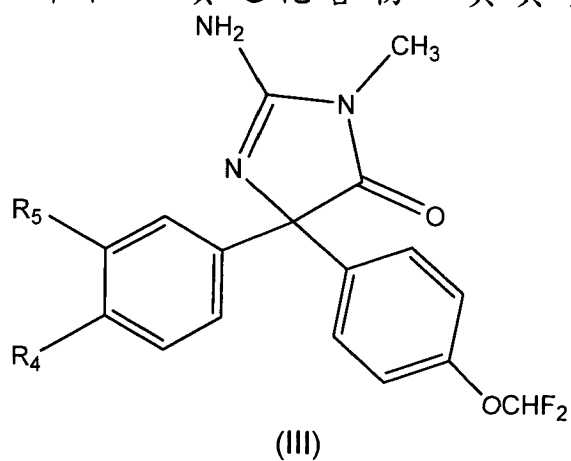
3. 如請求項2之化合物，其具有式IIA結構



4. 如請求項2之化合物，其具有式 IIB 結構

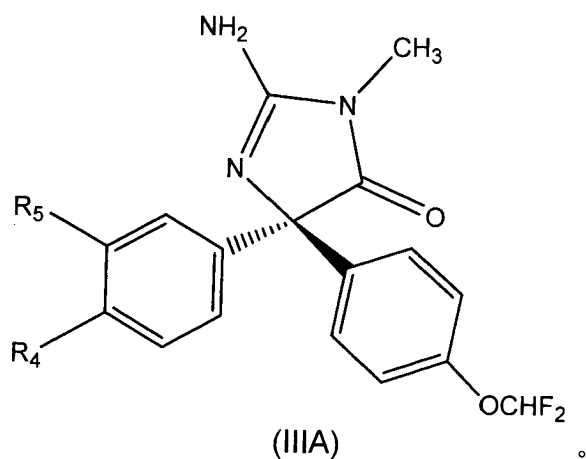


5. 如請求項1至4中任一項之化合物，其具有式 III 結構

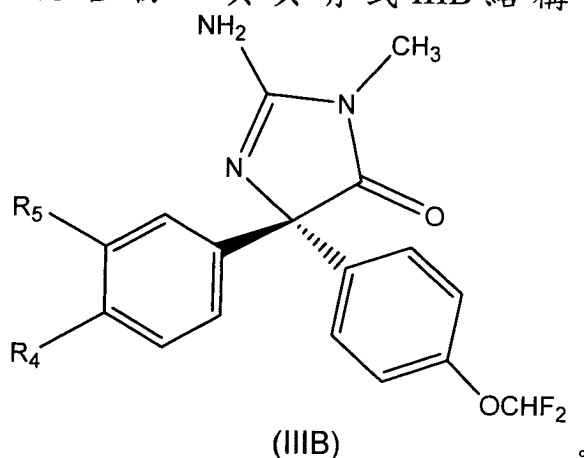


其中 R_4 與 R_5 中只有一個可為氫。

6. 如請求項5之化合物，其具有式 IIIA 結構



7. 如請求項5之化合物，其具有式 IIIB 結構



8. 如上述請求項中任一項之化合物，其中：

R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為烷基、鹵烷基、烯基或鹵烯基，各視情況經取代；或

R_4 為 H，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為被環烷基取代之烷基；或

R_4 為 H，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為被環丙基取代之烷基；或

R_4 為 H，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為視情況經取代之烯基；或

R_4 為 H，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為視情況經取代之鹵烷基；或

R_4 為 氟，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為視情況經取代之鹵烷基；或

R_4 為 H，且 R_5 為 OR_{18} ，其中 R_{18} 為視情況經取代之鹵烯基；或

R_4 為 H，且 R_5 為 NHR_{19} ，其中 R_{19} 為 H 或烷基、環烷基、烯基或芳基，各視情況經取代；或

R_4 為 H，且 R_5 為 NHR_{19} ，其中 R_{19} 為被雜芳基取代之烷基；或

R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為烷基、鹵烷基、環烷基、烷氧烷基、烯基、芳基或雜芳基，各視情況經取代；或

R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為視情況經取代之烷基；或

R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為視情況經取代之鹵烷基；或

R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為視情況經取代之環烷基；或

R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為視情況經取代之雜芳基；或

R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為視情況經取代之雜芳基，含有一個 O 雜原子；或

R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為視情況經取代之雜芳基，含有一個 S 雜原子；或

R_4 為 H，且 R_5 為 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 為經稠合至芳基之雜

芳基；或

R_4 為 H，且 R_5 為 $\text{CH}_2\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ ，其中 R_{21} 與 R_{22} 係獨立為 H 或視情況經取代之烷基，或 R_{21} 與 R_{22} 可和彼等所連接之 N 原子一起採用，以形成視情況經取代之 5-員環；或

R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為 烯基或 鹵烯基，各視情況經取代；或

R_4 為 氟，且 R_5 為視情況經取代之烯基；或

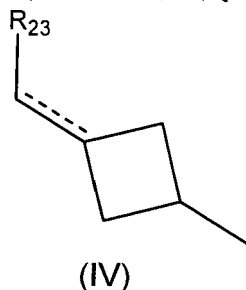
R_4 為 H，且 R_5 為視情況經取代之鹵烯基；或

R_4 為 H，且 R_5 為被環烷基取代之鹵烯基；或

R_4 為 H，且 R_5 為被環丙基取代之鹵烯基；或

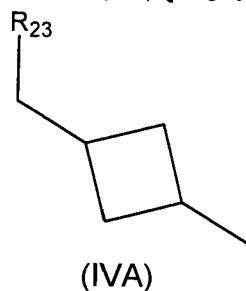
R_4 為 H，且 R_5 為被環丙基取代之鹵烯基，其中鹵烯基含有一個氟原子；或

R_4 為 H，且 R_5 為視情況經取代之式 IV 基團



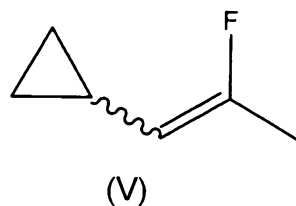
其中虛線表示選用雙鍵，且 R_{23} 為鹵烷基或烷氧烷基，各視情況經取代，或 CO_2R_{24} ，其中 R_{24} 為烷基；或

R_4 為 H，且 R_5 為視情況經取代之式 IVA 基團



其中 R_{23} 為鹵烷基；或

R_4 為 H，且 R_5 為視情況經取代之式 V 基團



其中雙鍵可呈順式或反式組態；或

R_4 與 R_5 係連接至相鄰碳原子，且係和彼等所連接之原子一起採用，以形成視情況經取代之 5-至 7-員環，含有一個 O 雜原子；或

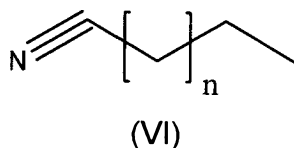
R_4 與 R_5 係連接至相鄰碳原子，且係和彼等所連接之原子一起採用，以形成視情況經取代之 5-員環，含有一個 O 雜原子；或

R_4 為 H，且 R_5 為視情況經取代之環烷基；或

R_4 為 OR_{25} ，其中 R_{25} 為視情況經取代之鹵烷基，且 R_5 為 H；

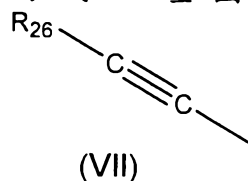
R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為烷基、鹵烷基、烷氧烷基、烯基、鹵烯基或炔基，各視情況經取代；或

R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為視情況經取代之式 VI 基團



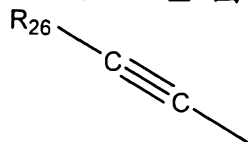
其中 n 為 1-4 之整數；或

R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為式 VII 基團



其中 R_{26} 為視情況經取代之環烷基；或

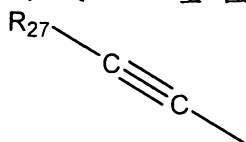
R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為 式 VII 基團



(VII)

其中 R_{26} 為視情況經取代之環丙基；或

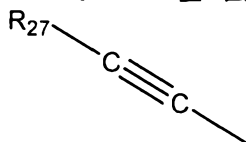
R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為 式 VIII 基團



(VIII)

其中 R_{27} 為烷基、鹵烷基或烷氧烷基，各視情況經取代；或

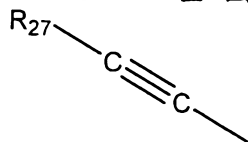
R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為 式 VIII 基團



(VIII)

其中 R_{27} 為視情況經取代之烷基；或

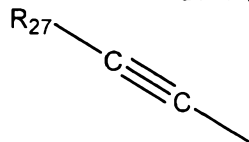
R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為 式 VIII 基團



(VIII)

其中 R_{27} 為視情況經取代之鹵烷基；或

R_4 為 H 或 氟，且 R_5 為 式 VIII 基團

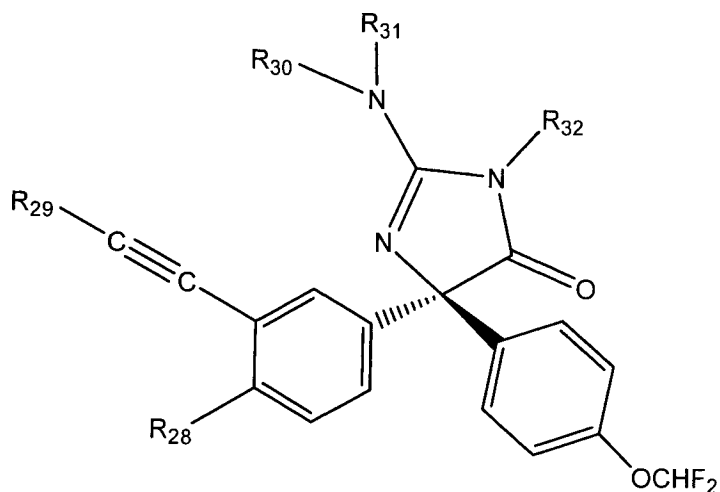


(VIII)

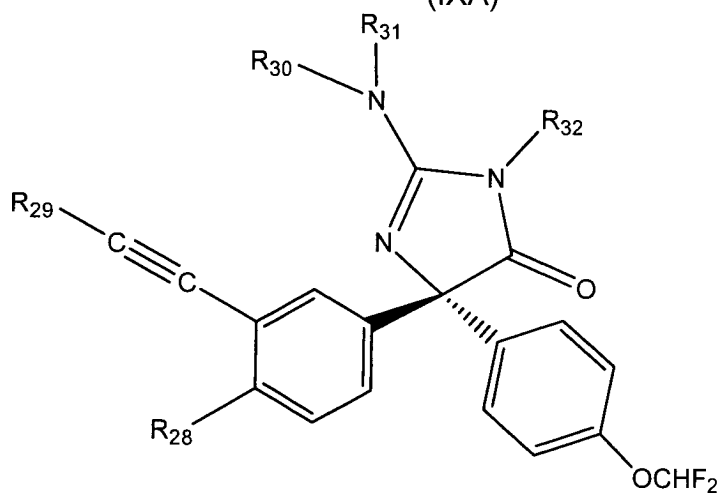
其中 R_{27} 為視情況經取代之烷氧烷基；或

R_4 為視情況經取代之烷氧烷基，且 R_5 為 CN。

9. 一種式 IXA、IXB 化合物或其混合物



(IXA)



(IXB)

其中

R_{28} 為 H 或鹵素；

R_{29} 為烷基、鹵烷基、烷氧烷基或環烷基，各視情況經取代；

R_{30} 與 R_{31} 各獨立為 H 或烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，各視情況經取代，或 R_{30} 與 R_{31} 可和彼等所連接之原子一起採用，形成視情況經取代之 5- 至 7- 員環，視情況含有另一個選自 O、N 或 S 之雜原子；且

R_{32} 為 H 或烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，各視情況經取代。

10. 如請求項 9 之化合物，其中 R_{28} 為鹵素，且 R_{29} 為視情況經

取代之環烷基。

11. 如請求項 9 或 10 之化合物，其中 R_{28} 為氟。
12. 如請求項 9-11 中任一項之化合物，其中環烷基為 3-5 個碳原子之單環狀部份基團。
13. 如請求項 9-12 中任一項之化合物，其中 R_{30} 、 R_{31} 及 R_{32} 各獨立為 H 或烷基。
14. 如請求項 13 之化合物，其中 R_{30} 與 R_{31} 均為 H，且 R_{32} 為烷基。
15. 如請求項 9 之化合物，其中 R_{28} 為 H，且 R_{29} 為視情況經取代之環烷基。
16. 如請求項 1-8 中任一項之化合物，其中 R_1 與 R_2 為 H。
17. 如請求項 1-8 及 16 中任一項之化合物，其中 R_3 為 C_1 - C_4 烷基。
18. 如請求項 1-8 及 16-17 中任一項之化合物，其中 R_4 、 R_5 及 R_6 各獨立為 H、鹵素、 COR_7 、 OR_{14} 或烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、炔基或環烷基，各視情況經取代。
19. 如請求項 1-8 及 16-18 中任一項之化合物，其中 R_3 為甲基。
20. 如請求項 1-8 及 16-19 中任一項之化合物，其中 R_5 與 R_6 各獨立為 H 或鹵素。
21. 如請求項 1-8 及 16-20 中任一項之化合物，其中 R_4 為 H、 COR_7 、 OR_{14} 或烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、炔基或環烷基，各視情況經取代；且 R_4 係在苯環之 3-位置上。
22. 如請求項 6 或 7 之化合物，其中 R_5 與 R_6 各獨立為 H 或鹵素。
23. 如請求項 1 之化合物，其係選自包括：

(E)-2-胺基-5-[3-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲

氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(Z)-2-胺基-5-[3-(2-環丙基-1-氟基乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

(E)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(4-甲氧基丁-2-烯-2-基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

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

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

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

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

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

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

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-甲氧基環丁基]醋酸甲酯；

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二

氮-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸甲酯；

2-胺基-5-[3-(5-氟基戊-1-炔-1-基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氮-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(5-氟基戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氮-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-甲基-5-鄰-甲基-3,5-二氮-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-(4-氟基-3-氟基甲基-苯基)-3-甲基-3,5-二氮-咪唑-4-酮；

5-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氮-1H-咪唑-4-基]-2-甲氧基-苯甲腈；

4-{5-[2-胺基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氮-1H-咪唑-4-基]-2-氟苯基}-丁腈；

2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[4-氟基-3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氮-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氮-咪唑-4-酮；

5-(3-{(4S)-2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氮-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈；

5-(3-{(4R)-2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氮-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈；

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

(R)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((R)-戊-4-烯

-2-基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮；

(R)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(5S)-2-胺基-5-[3-(環丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4(二氟甲氧

基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸甲酯；

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸乙酯；

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)亞環丁基]醋酸甲酯；

[3-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-甲氧基環丁基]醋酸甲酯；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-羥亞乙基)環丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-氟基乙基)環丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-甲氧基乙基)環丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

苯基}-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

苯基}-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(四氫吡咯-1-基甲基)苯基]-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-乙氧基-1-甲基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(1R)-1-甲基丁

-3-烯-1-基]苯基}-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)乙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)丙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)丁醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)戊醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-氯基丙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-甲基丁醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲基丙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二

氮-1H-咪唑-4-基}苯基)環丙烷羧醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氮-1H-咪唑-4-基}苯基)環丁烷羧醯胺；

(2E)-N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氮-1H-咪唑-4-基}苯基)丁-2-烯醯胺；

N-(3-(2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-5-酮基-4,5-二氮-1H-咪唑-4-基)苯基)-3-甲基丁-2-烯醯胺；

(2E)-N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氮-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-苯基丙烯醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氮-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-呋喃醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氮-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-(苄氧基)乙醯胺；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(丙胺基)苯基]-3,5-二氮-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-(丁基胺基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氮-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(異丁基胺基)苯基]-3-甲基-3,5-二氮-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(異丙基胺基)苯基]-3-甲基-3,5-二氮-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-(環戊基胺基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氮-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[3-(環己基胺基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲

基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-{3-[(2E)-丁-2-烯-1-基胺基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)苯甲醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,2,2-三氯乙醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-溴基噻吩-2-羧醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯并呋喃-3-羧醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-羧醯胺；

N-(3-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二

氫-1H-咪唑-4-基}苯基)噻吩-2-羧醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟基-3-丙-1-炔-1-

基苯基)-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-{3-[(Z)-2-環丙基-1-氟基乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-{3-[(E)-2-環丙基-1-氟基乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-氟基戊-4-烯-1-基)苯

基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

4-(5-{2-胺基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-咪唑-4-基}-2-氟苯基)丁腈；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-己-5-烯-1-基苯基)-3-甲

基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-氟基-1-甲基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3,3-二氟丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-氟基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

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

(5S)-2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

(R,E)-2-胺基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(6-甲氧基己-1-烯

基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

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

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

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-{[(1S)-1-甲基丁-3-烯-1-基]氧基}苯基)-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

(5R)-5-[3-(烯丙氧基)苯基]-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯

基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

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

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

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

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-甲氧基戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-4-氟基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；及

(5S)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟基-3-[(1E)-4-氟基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；或
其互變異構物；或

其藥學上可接受之鹽。

24. 如請求項1之化合物，其係選自包括：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

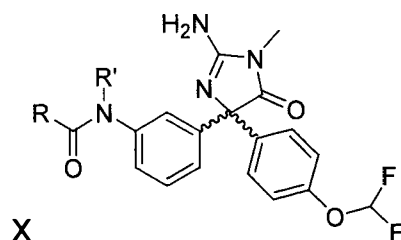
(5R)-2-胺基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟基-3-(3-氟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氫-4H-咪唑-4-酮；及

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

其互變異構物；或

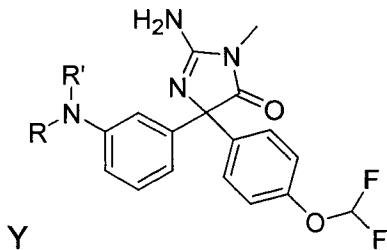
其藥學上可接受之鹽。

25. 如請求項1之化合物，其中該化合物係如下列表(X或Y)之一所示：



對掌性	R	R'
--	CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H

對掌性	R	R'
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ Cl	H
--	CF ₃	H
--	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH(CH ₃) ₂	H
--	環丙基	H
--	環丁基	H
--	CH ₃ CH=CH	H
--	(CH ₃) ₂ C=CH	H
--	PhCH=CH	H
--	呋喃 -2-基	H
--	PhCH ₂ OCH ₂	H
--	Ph	H
--	Cl ₃ C	H
--	1-Ph-5-CF ₃ -吡啶 -4-基	H
--	1-(4-Cl-Ph)-5-CF ₃ -吡啶 -4-基	H
--	3-溴 -噻吩 -2-基	H
--	苯并呋喃 -3-基	H
--	苯并呋喃 -5-基	H
--	噻吩 -2-基	H



對掌性	R	R'
--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H

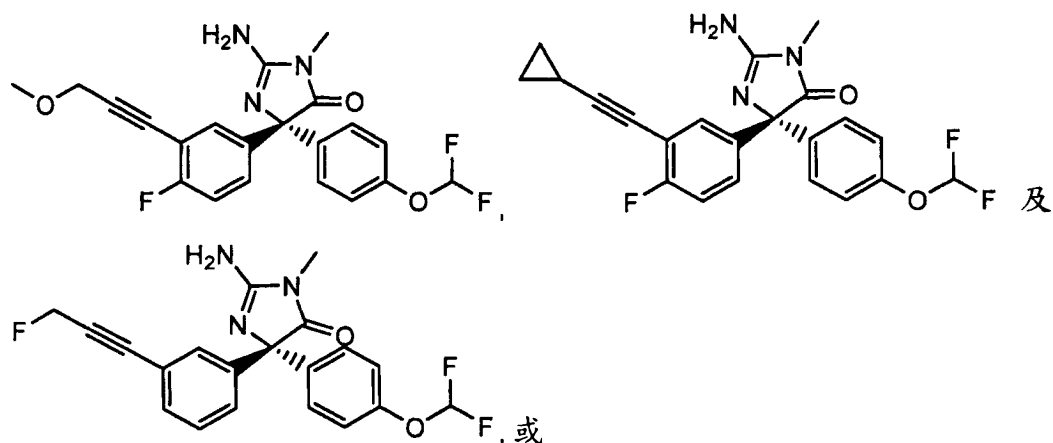
對掌性	R	R'
--	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H
--	異丙基	H
--	環戊基	H
--	環己基	H
--	CH ₃ CH=CH	H
--	環丁基	H
--	呋喃-2-基-CH ₂	H

或

其互變異構物；或

其藥學上可接受之鹽。

26. 如請求項1之化合物，其係選自包括：



其互變異構物；或

其藥學上可接受之鹽。

27. 一種在有需要之病患中治療與過度BACE活性有關聯疾病或病症之方法，其包括對該病患提供治療上有效量之如請求項1-26中任一項之化合物。

28. 如請求項27之方法，其中該疾病或病症係選自包括：阿耳滋海默氏病；認知力減弱；Down氏徵候簇；HCHWA-D；認

知力衰退；老年癡呆症；大腦澱粉狀蛋白血管病；及神經變性病。

29. 如請求項 27 之方法，其中該疾病或病症之特徵為 β -澱粉狀蛋白沉積物或神經原纖維纏結之產生。

30. 一種調制 BACE 活性之方法，其包括使其受體與有效量之如請求項 1-26 中任一項之化合物接觸。

31. 一種在有需要之病患中治療阿耳滋海默氏病之方法，其包括對該病患提供有效量之如請求項 1-26 中任一項之化合物。

32. 一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，及有效量之如請求項 1-26 中任一項之化合物。

33. 如請求項 1-26 中任一項之化合物，其係用於治療與過量 BACE 活性有關聯之病症。

34. 如請求項 33 之化合物，其中該疾病或病症係選自包括：阿耳滋海默氏病；認知力減弱；Down 氏徵候簇；HCHWA-D；認知力衰退；老年癡呆症；大腦澱粉狀蛋白血管病；及神經變性病。

35. 如請求項 33 之化合物，其中該疾病或病症之特徵為 β -澱粉狀蛋白沉積物或神經原纖維纏結之產生。

36. 如請求項 1-26 中任一項之化合物，其係用於調制 BACE 之活性，其包括使其受體與有效量之如請求項 1-26 中任一項之化合物接觸。

37. 如請求項 1-26 中任一項之化合物，其係用於治療阿耳滋海默氏病。

38. 一種如請求項 1-26 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療與過量 BACE 活性有關聯之病症。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

