



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201630605 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：104139543

(22)申請日：中華民國 96 (2007) 年 10 月 25 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/46 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/4353 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D451/06 (2006.01)

C07D471/02 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D487/02 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

(30)優先權：2006/10/26

德國

10 2006 050 516.6

(71)申請人：拜耳智慧財產有限公司 (德國) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)
德國

(72)發明人：塞 德凱 THEDE, KAI (DE)；費 勒米 FLAMME, INGO (DE)；歐 伊米 OEHME, FELIX (DE)；艾 古登 ERGUEDEN, JENS-KERIM (DE)；思 都爾 STOLL, FRIEDERIKE (DE)；思 瑪雀 SCHUHMACHER, JOACHIM (DE)；威 爾德 WILD, HANNO (DE)；柯 何夫 KOLKHOF, PETER (DE)；貝 哈特 BECK, HARTMUT (DE)；克 登尼 KELDENICH, JOERG (DE)；艾 瑪汀 AKBABA, METIN (TR)；傑 思克 JESKE, MARIO (DE)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 188 頁

(54)名稱

經取代之二氫吡唑酮類及其用途

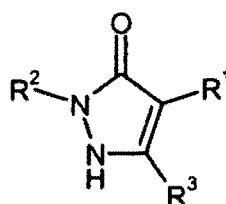
SUBSTITUTED DIHYDROPYRAZOLONES AND THEIR USE

(57)摘要

本申請係關於新穎的經取代二氫吡唑酮衍生物、其製備方法、其於治療及/或預防疾病之用途以及其用於製備供治療及/或預防疾病(特別是心血管疾病和血液疾病以及腎臟疾病)和供促進傷口癒合之醫藥品之用途。

The present application relates to novel substituted dihydropyrazolone derivatives, processes for their preparation, their use for treatment and/or prophylaxis of diseases and their use for the preparation of medicaments for treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular cardiovascular and hematological diseases and kidney diseases, and for promoting wound healing.

特徵化學式：



(I).

發明摘要

※ 申請案號：104139543 (102116012 分割)

※ 申請日：96.10.25 ※IPC 分類：

A61K-031/46(2006.01);A61K-031/4985(2006.01);A61K-031/506(2006.01);

A61K-031/4353(2006.01);A61K-031/5377(2006.01);C07D-401/14(2006.01);

【發明名稱】(中文/英文)

經取代之二氫吡唑酮類及其用途

SUBSTITUTED DIHYDROPYRAZOLONES AND THEIR USE

C07D-451/06(2006.01);C07D-471/02(2006.01);C07D-403/14(2006.01);

C07D-487/02(2006.01);C07D-417/14(2006.01);C07D-413/14(2006.01)

【中文】

本申請係關於新穎的經取代二氫吡唑酮衍生物、其製備方法、其於治療及/或預防疾病之用途以及其用於製備供治療及/或預防疾病(特別是心血管疾病和血液疾病以及腎臟疾病)和供促進傷口癒合之醫藥品之用途。

【英文】

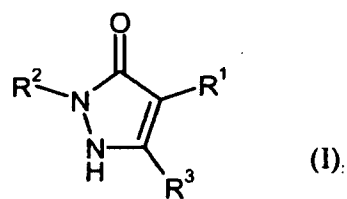
The present application relates to novel substituted dihydropyrazolone derivatives, processes for their preparation, their use for treatment and/or prophylaxis of diseases and their use for the preparation of medicaments for treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular cardiovascular and hematological diseases and kidney diseases, and for promoting wound healing.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

經取代之二氫吡唑酮類及其用途

SUBSTITUTED DIHYDROPYRAZOLONES AND THEIR USE

【技術領域】

本申請係關於新穎的經取代二氫吡唑酮衍生物、其製備方法、其於治療及/或預防疾病之用途以及其用於製備供治療及/或預防疾病(特別是心血管疾病和血液疾病以及腎臟疾病)和供促進傷口癒合之醫藥品之用途。

【先前技術】

人體或其組成之氧供應缺乏，因為其持續及/或其限度，而損傷組織體或其組成之正常的功能運作，或造成功能運作完全破壞稱為缺氧(hypoxia)。缺氧可因吸入之空氣中可利用的氧減少(例如於高海拔期間)、外部呼吸病症(例如肺功能運作受到妨礙或呼吸道阻塞所造成)、心輸出量減少(例如心功能不全、帶有肺栓塞之急性右心室超負荷)、血液氧運送能力太低(例如貧血或中毒，如一氧化碳中毒所造成)、局部受限於血流量降低而造成血管閉塞(典型地例如心缺血、下肢或腦缺血、糖尿病大血管及微血管病變)或亦因組織需氧量增加而造成[Eder, Gedigk (ed.), *Allgemeine Pathologie and pathologische Anatomie*, 33rd ed., Springer Verlag, Berlin, 1990]。

人體對急性或慢性地適應氧供應量減少之情況有一限定程度之能力。除了立即的反應外，其包括(尤其是)增加心輸出量及呼吸

輸出量及藉由植物性-神經控制機制之局部血管擴張，缺氧帶來了許多基因轉錄上之改變。此處基因產物之功能係用來補償氧氣缺乏。因此，數種糖解酵素之表現及葡萄糖轉運子 I 增加，而使得無氧性 ATP 產生增加並可能得以在氧缺乏下存活[Schmidt, Thews (ed.), *Physiologie des Menschen*, 27th ed., Springer Verlag, Berlin, 1997 ; Löffler, Petrides (ed.), *Biochemie and Pathobiochemie*, 7th ed., Springer Verlag, Berlin, 2003]。

再者缺氧導致血管表皮細胞生長因子 VEGF 之表現增加，因而刺激了缺氧組織中之血管再生(血管新生作用)。流經缺血組織之血液因此長期得以改善。在各種心血管疾病及血管阻塞疾病之情形下，此反調節作用顯然非常不適當。[參見：Simons and Ware, *Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease*, Nat. Rev. Drug. Discov. 2 (11), 863-71 (2003)]。

再者，就全身性缺血之情形，在腎的間質纖維母細胞中優先形成之胜肽赫爾蒙紅血球生成素(erythropoietin)表現增加。藉此刺激骨髓中紅血球之形成，而血液之氧運送能力因而增加。此效應已被表現優秀之運動員用於所謂的高原訓練(high altitude training)中。血液之氧運送能力降低，例如大量出血後所導致的貧血，通常造成了腎臟中紅血球生成素產生增加。就某些貧血之形式，此調節機制可能被擾亂或其正常值可能會往下降。因此，例如在患有腎功能不全之病患中，紅血球生成素的確係在腎薄壁細胞中產生，但對於血液之氧運送能力則量明顯地下降，其造成了所謂的腎貧血。腎貧血，特別是亦由腫瘤或 HIV 感染所造成之貧血，習知係以非經腸投予重組的人類紅血球生成素(rhEPO)來治療。對此

昂貴的治療，目前仍無可供口服的醫藥品之替代療法存在。[參見：Eckardt, *The potential of erythropoietin and related strategies to stimulate erythropoiesis*, Curr. Opin. Investig. Drugs 2(8), 1081-5 (2001)；Berns, *Should the target hemoglobin for patients with chronic kidney disease treated with erythropoietic replacement therapy be changed?*, Semin. Dial. 18 (1), 22-9 (2005)]。最近的研究證實，除了紅血球生成增加作用外，紅血球生成素對缺氧組織亦具有保護(抗凋亡)作用，特別是對各自獨立的心及腦。再者，根據最近的研究，以紅血球生成素治療降低了心功能不全患者平均罹病之嚴重度 [參見：Caiola 及 Cheng, *Use of erythropoietin in heart failure management*, Ann. Pharmacother. 38 (12), 2145-9 (2004)；Katz, *Mechanisms and treatment of anemia in chronic heart failure*, Congest. Heart. Fail. 10 (5), 243-7 (2004)]。

由缺氧所引起之上述基因具有共同的特性為，在缺氧下基因表現增加係由所謂的缺氧誘導因子(HIF)所造成。HIF 為一種異二聚體轉錄因子，其包含一 α 及一 β 亞單位。有三種 HIF α 同質體描述，其中 HIF-1 α 及 HIF-2 α 具高度同源性且對缺氧誘發基因表現很重要。 β 亞單位(其 2 種同質物已有描述)，亦稱為 ARNT(芳基烴受體核轉位子)，係以組成性表現，然而 α 亞單位之表現則依細胞中氧含量而定。在正常氧量下，HIF α 蛋白會多-泛素化，然後蛋白酶體性地降解。在缺氧下，此降解受到抑制，使得 HIF α 與 ARNT 二聚化並可活化其目標基因。於其目標基因之調控序列中，HIF 二聚體在此與所謂的缺氧反應元件(HRE)結合。功能性的 HRE 已在許多缺氧誘發基因之調控元件中偵測出(請參見：

Semenza, *Hypoxia-inducible factor 1 : oxygen homeostasis and disease pathophysiology*, Trends Mol. Med. 7 (8), 345-50 (2001) ; Wenger and Gassmann, *Oxygen(es) and the hypoxia-inducible factor-1*, Biol. Chem. 378 (7), 609-16 (1997)] 。

5 作為此 HIF α 調節基礎之分子機制經由數個獨立的研究團隊之努力已確立出。該機制係從各種物種中保存下來：HIF α 係藉由一種稱為 PHD 或 EGLN 之氧依賴脯胺醯基 4-羥化酶亞類，在二個特定的脯胺醯基上來羥基化(人類 HIF-1 α 亞單位之 P402 及 P564)。該 HIF 脯胺醯基 4-羥化酶為鐵依賴之 2-酮戊二酸轉化二氧
10 化酶[Epstein 等人, *C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation*, Cell 107 (1), 43-54 (2001) ; Bruick and McKnight, *A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF*, Science 294 (5545), 1337-40 (2001);Ivan 等人, *Biochemical purification and pharmacological inhibition of a mammalian prolyl hydroxylase acting on hypoxia-inducible factor*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (21), 13459-64 (2002)]。該等酵素係於 2001 年首次作為脯胺醯基羥化酶
15 [Aravind 及 Koonin, *The DNA-repair protein AlkB, EGL-9, and leprecan define new families of 2-oxoglutarate- and iron-dependent dioxygenases*, Genome Biol. 2 (3), research0007.1-0007.8, Epub 2001 Feb 19] 。

 pVHL 腫瘤抑制蛋白，與延長因子(elongin)B 及 C 共同形成所謂的 VBC 複合物，其能使 HIF α 亞單位適應 E3 泛素連接酶，與脯胺醯基羥化 HIF α 亞單位結合。因為 HIF α 亞單位之脯胺醯基 4-羥化作用及其隨後的降解的發生係作為細胞內濃縮氧氣之功

能，所以 HIF 脯胺醯基 4-羥化酶亦稱為細胞氧氣之感應器。這些
酵素之三種同質物已辨識出：EGLN1/PHD2、EGLN2/PHD1 及
EGLN3/PHD3。其中二種酵素(EGLN2/PHD1 及 EGLN3/PHD3)即使
在缺氧下亦能轉錄誘發出且可能主導著在慢性缺氧下所觀察到的
HIF α 量之降低。[參見：Schofield 及 Ratcliffe, *Oxygen sensing by HIF*
hydroxylases, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 5 (5), 343-54 (2004)]。

HIF 脯胺醯基 4-羥化酶之選擇性藥理抑制作用使得 HIF-依賴
的目標基因之基因表現增加，且因而有利於許多疾病症狀之治
療。就心血管系統疾病之情況，特而言之，改善此等疾病之方向，
係希望引發新血管及改變缺血器官從有氧性至無氧性 ATP 產生之
代謝狀況。改善慢性創傷之血管化，促進癒合的過程，特別是難
治療的下肢潰瘍及其他慢性皮膚創傷之情況。在某些疾病形式中
(特別是腎貧血之病患)引發內生性紅血球生成素，同樣為吾人鎖定
之治療目標。

迄今，在科學文獻中所描述的 HIF 脯胺醯基 4-羥化酶抑制劑
無法符合此等需求而得到醫藥品。這些競爭性的酮戊二酸類似物
(例如 N-草醯基甘胺酸)，其特徵為作用效力非常低，因此在活體
模型中，於誘發 HIF 目標基因上仍然無顯示作用。或彼等為鐵複
合劑(螯合劑)，例如去鐵胺(desferroxamine)，其係作為含鐵二氧化
酶之非專一抑制劑，且雖然其在活體中可誘發目標基因，例如紅
血球生成素，但明顯地因可用的鐵複合了而妨害了紅血球生成。

本發明之目標係提供可用於治療疾病，特別是心血管及血液
疾病之新穎的化合物。

在本發明內文中，化合物目前係描述用來作為 HIF 脯胺醯基

4-羥化酶之專一抑制劑並以此專一作用機制為基礎，於於活體中非經腸及口服給藥後，誘發 HIF 目標基因(例如紅血球生成素)及此生物學上的過程，藉此導致例如紅血球生成。

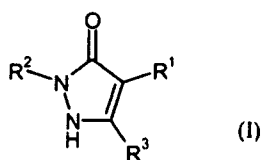
具有殺細菌及/或殺真菌作用之 2-雜芳基-4-芳基-1,2-二氫吡唑酮係揭示於 EP 165 448 及 EP 212 281 中。2-雜芳基-4-芳基-1,2-二氫吡唑酮作為脂氧化酶抑制劑供治療呼吸道、心血管及發炎疾病之用途，係申請於 EP 183 159 中。具有殺細菌活性之 2,4-聯苯-1,2-二氫吡唑酮係描述於 DE 2 651 008 中。特定 2-吡啶基-1,2-二氫吡唑酮之製備及藥理特性係記載於 *Helv. Chim. Acta* 49 (1), 272-280 (1966)中。WO 96/12706、WO 00/51989 及 WO 03/074550 申請具有二氫吡唑酮部分結構之化合物，而用於治療各種疾病，以及用於治療神經精神疾病之經羥基-和烷氧基取代之二吡唑係揭示於 WO 2006/101903 中。再者，用於治療疼痛及各種 CNS 疾病之經雜芳基取代之吡唑衍生物係描述於 WO 03/051833 及 WO 2004/089303 中。其間 WO 2006/114213 揭示了 2,4-二吡啶基-1,2-二氫吡唑酮作為 HIF 脯胺醯基 4-羥化酶之抑制劑。

化合物 3-甲基-1-(吡啶-2-基)-4-(1-吡啶-2-基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2H-3-吡唑啉-5(1H)-酮(其他名稱：5,5'-二甲基-2,2'-二-吡啶-2-基-1',2'-二氫-2H,3'H-3,4'-二吡唑-3'-酮)之 x-光晶體結構係記載於 *Acta Crystallogr., Section E : Structure Reports Online* E57 (11), o1126-o1127 (2001) [*Chem. Abstr.* 2001:796190]中。特定的 3',5'-二甲基-2-苯基-1'-(1,3-噻唑-2-基)-1'H,2H-3,4'-二吡唑-5'-醇衍生物之合成係描述於 *Indian J. Heterocyclic Chem.* 3 (1), 5-8 (1993)[*Chem. Abstr.* 1994:323362]中。個別的 4-(吡唑-5-基)-吡唑啉-5-酮衍生物之製備及

互變異構現象係記載於 *J. Heterocyclic Chem.* 27 (4), 865-870 (1990)[*Chem. Abstr.* 1991:428557]中。迄今，對於這些出版刊物中所提及之化合物之治療用途仍無描述。化合物 2-第三-丁基-1'-[4-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-3',5-二甲基-1'H,2H-3,4'-二吡唑-5'-醇在 WO 2007/008541 中係列為試驗化合物。

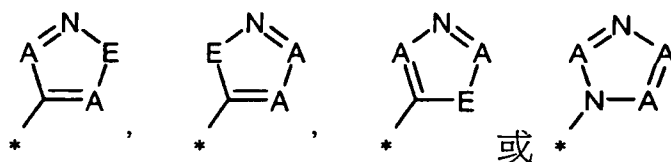
【發明內容】

本發明係提供通式(I)之化合物：



其中

R¹ 代表下式之雜芳基基團



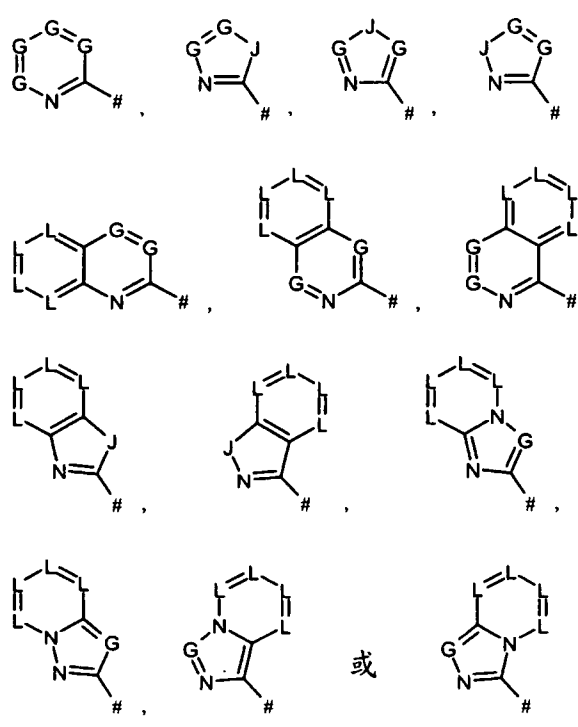
其中

* 係指與二氫吡唑酮環之連結點，

A 在每次個別發生時係指 C-R⁴或 N，其中最多二個環成員 A 同時代表 N，及

E 係指 O、S 或 N-R⁵，

R² 代表下式之雜芳基基團



其中

- # 係指與二氫吡唑酮環之連結點，
- G 在每次個別發生時係指 C-R⁶或 N，其中最多二個環成員 G 同時代表 N，
- J 係指 O、S 或 N-R⁷及
- L 在每次個別發生時係指 C-R⁸或 N，其中最多二個環成員 L 同時代表 N，

其中

R⁴、R⁶及 R⁸為相同或不同且在各個別的情形下係各自獨立地代表氫或由下列組成之群中選出之取代基：鹵素、氰基、硝基、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、4-至 10-員雜環烷基、苯基、5-或 6-員雜芳基、-C(=O)-R⁹、-C(=O)-OR¹⁰、-C(=O)-NR¹¹R¹²、-O-C(=O)-R¹³、-O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁶-C(=O)-R¹⁷、

-NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹ 、 -NR²⁰-C(=O)-NR²¹R²² 、
-NR²³-SO₂-R²⁴、 -SO₂-R²⁵、 -SO₂-NR²⁶R²⁷、 -OR²⁸、 -SR²⁹
及-NR³⁰R³¹， 其中

(i) (C₁-C₆)-烷基本身可以相同或不同的方式經由
下列組成之群中選出之基取代一至三次： 鹵
素、 氰基、 酮基、 (C₃-C₇)-環烷基、 4-至 10-員
雜環烷基、 苯基、 5-或 6-員雜芳基、 -C(=O)-R⁹、
-C(=O)-OR¹⁰、 -C(=O)-NR¹¹R¹²、 -O-C(=O)-R¹³、
-O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵ 、 -NR¹⁶-C(=O)-R¹⁷ 、
-NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹ 、 -NR²⁰-C(=O)-NR²¹R²² 、
-NR²³-SO₂-R²⁴、 -SO₂-R²⁵、 -SO₂-NR²⁶R²⁷、 -OR²⁸、
-SR²⁹ 及-NR³⁰R³¹，

其中於上文所提及之環烷基、 雜環烷基、 苯
基及雜芳基本身各可以相同或不同方式經下
列各基取代至高三次： 鹵素、 氰基、 (C₁-C₄)-
烷基、 三氟甲基、 羥基、 (C₁-C₄)-烷氧基、 三
氟甲氧基、 酮基、 胺基、 單-(C₁-C₄)-烷基胺基、
二-(C₁-C₄)-烷基胺基、 羥基羰基及/或(C₁-C₄)-
烷氧基羰基，

(ii) (C₃-C₇)-環烷基、 4-至 10-員雜環烷基、 苯基及
5-或 6-員雜芳基本身各可以相同或不同的方
式經由下列組成之群中選出之基取代一至三
次： (C₁-C₆)- 烷基、 鹵素、 氰基、 酮基、
-C(=O)-R⁹、 -C(=O)-OR¹⁰、 -C(=O)-NR¹¹ R¹²、

-O-C(=O)-R¹³ 、 -O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵ 、
-NR¹⁶-C(=O)-R¹⁷ 、 -NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹ 、
-NR²⁰-C(=O)-NR²¹R²²、-NR²³-SO₂-R²⁴、-SO₂-R²⁵、
-SO₂-NR²⁶R²⁷、-OR²⁸、-SR²⁹及-NR³⁰R³¹，

其中於上文所提及之烷基可本身以相同或不同方式經下列各基取代至高三次：鹵素、氰基、羥基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₃-C₇)-環烷基、4-至 7-員雜環烷基、苯基及/或 5-或 6-員雜芳基，

(iii) R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹³、R¹⁴、R¹⁷、R¹⁹、R²¹、R²⁴、
R²⁵、R²⁶、R²⁸、R²⁹及 R³⁰每次個別發生係各自獨立地代表由下列組成之群中選出之基：

氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、4-至 10-員雜環烷基、苯基及 5-或 6-員雜芳基、其中 (C₃-C₇)-環烷基、4-至 10-員雜環烷基、苯基及 5-或 6-員雜芳基本身各可以相同或不同方式經下列各基取代至高三次：鹵素、氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、三氟甲氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-烷氧基-羰基，及

(C₁-C₆)-烷基可以相同或不同方式經下列各基

取代一至三次：鹵素、氰基、羥基、三氟甲
氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基
胺基、二-(C₁-C₄)-烷基 胺基、羥基羰基、
(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₃-C₇)-環烷基、4-至 7-
員雜環烷基、苯基及/或 5-或 6-員雜芳基，

(iv) R¹²、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁸、R²⁰、R²²、R²³、R²⁷ 及 R³¹
每次個別發生係各自獨立地代表由下列組成
之群中選出之基：氫及(C₁-C₆)-烷基，

其中(C₁-C₆)-烷基可以相同或不同方式經下列
各基取代一至三次：鹵素、氰基、羥基、三
氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、胺基、單-(C₁-C₄)-
烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基 胺基、羥基羰基
及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，

及/或其中

(v) R¹¹ 和 R¹²、R¹⁴ 和 R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷、R¹⁸ 及 R¹⁹、R²⁰
和 R²¹、R²¹ 和 R²²、R²³ 和 R²⁴、R²⁶ 和 R²⁷ 以及 R³⁰
和 R³¹ 於各配對的情況下，可與其相鍵結之原
子共同形成一 5-或 6-員雜環烷基環，其可以
相同或不同方式經下列各基取代一至三次：
鹵素、氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、
(C₁-C₄)-烷氧基、三氟甲氧基、酮基、胺基、
單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥
基羰及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，及

R⁵ 及 R⁷ 為相同或不同且各自獨立地代表氫或由下列組

成之群中選出之取代基：(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、4-至 7-員雜環烷基、苯基及 5-或 6-員雜芳基，其中

- (i) (C₁-C₆)-烷基本身可以相同或不同方式經由下列組成之群中選出之基取代一至三次：鹵素、氰基、酮基、(C₃-C₇)-環烷基、4-至 7-員雜環烷基、苯基、5-或 6-員雜芳基、-C(=O)-R⁹、-C(=O)-OR¹⁰、-C(=O)-NR¹¹R¹²、-O-C(=O)-R¹³、-O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁶-C(=O)-R¹⁷、-NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹、-NR²⁰-C(=O)-NR²¹R²²、-NR²³-SO₂-R²⁴、-SO₂-R²⁵、-SO₂-NR²⁶R²⁷、OR²⁸、-SR²⁹及-NR³⁰R³¹，

其中於上文所提及之環烷基、雜環烷基、苯基及雜芳基本身各可以相同或不同方式經下列各基取代至高三次：鹵素、氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、三氟甲氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，及

- (ii) (C₃-C₇)-環烷基、4-至 7-員 雜環烷基、苯基及 5-或 6-員雜芳基本身各可以相同或不同方式經由下列組成之群中選出之基取代一至三次：(C₁-C₆)-烷基、鹵素、氰基、酮基、-C(=O)-R⁹、-C(=O)-OR¹⁰、-C(=O)-NR¹¹R¹²、

-O-C(=O)-R¹³ 、 -O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵ 、
-NR¹⁶-C(=O)-R¹⁷ 、 -NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹ 、
-NR²⁰-C(=O)-NR²¹R²² 、 -NR²³-SO₂-R²⁴ 、 -SO₂-R²⁵ 、
-SO₂-NR²⁶R²⁷ 、 OR²⁸ 、 SR²⁹ 及 -NR³⁰R³¹ ,

其中於上文所提及之烷基本身可以相同或不同方式經下列各基取代至高三次：鹵素、氰基、羥基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₃-C₇)-環烷基、4-至 7-員雜環烷基、苯基及/或 5-或 6-員雜芳基，

其中

- (a) R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹³、R¹⁴、R¹⁷、R¹⁹、R²¹、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁸、R²⁹ 及 R³⁰ 每次個別發生係各自獨立地代表由下列組成之群中選出之基：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、4-至 7-員雜環烷基、苯基及 5-或 6-員雜芳基，其中 (C₃-C₇)-環烷基、4-至 7-員雜環烷基、苯基及 5-或 6-員雜芳基本身各可以相同或不同方式經下列各基取代至高三次：鹵素、氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、三氟甲氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-烷氧基-羰基，及

(C₁-C₆)-烷基可以相同或不同方式經下列各基取代一至三次：鹵素、氰基、羥基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₃-C₇)-環烷基、4-至 7-員雜環烷基、苯基及/或 5-或 6-員雜芳基，

(b) R¹²、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁸、R²⁰、R²²、R²³、R²⁷ 及 R³¹ 每次個別發生係各自獨立地代表由下列組成之群中選出之基：氫及(C₁-C₆)-烷基，

其中(C₁-C₆)-烷基可以相同或不同方式經下列各基取代一至三次：鹵素、氰基、羥基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，及/或

(c) R¹¹和 R¹²、R¹⁴和 R¹⁵、R¹⁶和 R¹⁷、R¹⁸及 R¹⁹、R²⁰和 R²¹、R²¹和 R²²、R²³和 R²⁴、R²⁶和 R²⁷ 以及 R³⁰和 R³¹ 於各配對的情況下，可與其相鍵結之原子共同形成一 5-或 6-員雜環烷基環，其可以相同或不同方式經下列各基取代一至三次：鹵素、氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、三氟甲氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，及

R³ 代表氫、(C₁-C₆)-烷基或(C₃-C₇)-環烷基及其鹽類、溶劑化物和

鹽類之溶劑化物，

但下列化合物除外，

3-甲基-1-(吡啶-2-基)-4-(1-吡啶-2-基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2H-3-吡唑啉-5(1H)-酮，

5 3',5-二甲基-2-苯基-1'-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)-1'H,2H-3,4'-二吡唑-5'-醇，

3',5-二甲基-2-苯基-1'-(4-噻吩-2-基-1,3-噻唑-2-基)-1'H,2H-3,4'-二吡唑-5'-醇，

10 3',5-二甲基-1'-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-2-苯基-1'H,2H-3,4'-二吡唑-5'-醇，

2-(4-氯苯基)-3',5-二甲基-1'-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)-1'H,2H-3,4'-二吡唑-5'-醇及

2-第三-丁基-1'-[4-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-3',5-二甲基-1'H,2H-3,4'-二吡唑-5'-醇。

15 本發明化合物為式(I)化合物及其鹽類、溶劑化物和鹽類之溶劑化物、包含於下列所提的化學式之式(I)中之化合物及其鹽類、溶劑化物和鹽類之溶劑化物，以及包含於式(I)及下列所提及作為具體實例之化合物及其鹽類、溶劑化物和鹽類之溶劑化物，其中包含於式(I)中及下列所提及的化合物係尚未為鹽類、溶劑化物和

20 鹽類之溶劑化物。

本發明化合物，依照其結構，可以立體異構物之形式存在(鏡像異構物、非對映異構物)。因此本發明係包含鏡像異構物、非對映異構物及其特定之混合物。立體異構上純的成份可以已知之方法由此等鏡像異構物及/或非對映異構物之混合物中分離出。

當本發明化合物可以互化異構形式存在時，本發明係包含所有的互變異構形式。

在本發明內文中較佳之鹽類為本發明化合物之生理上可接受鹽類。亦包括本身不適合醫藥用途但可用於，例如分離或純化本發明化合物之鹽類。

本發明化合物之生理上可接受鹽類包括無機酸、羧酸及磺酸之酸加成鹽，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、延胡索酸、馬來酸及苯甲酸之鹽類。

本發明化合物之生理上可接受鹽類亦包括習用鹼之鹽類，例如(實例及較佳地)鹼金屬鹽類(例如鈉及鉀鹽)、鹼土金屬鹽類(例如鈣及鎂鹽)和衍生自氨或具有 1 至 16 個 C 原子之有機胺之銨鹽，例如(實例及較佳地)乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙基胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己基胺、二甲基胺基乙醇、普魯卡因(procaine)、二苯甲基胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、乙二胺及 N-甲基哌啶。

本發明內文中之溶劑化物係描述為經由與溶劑分子配位形成一固態或液態複合物之本發明化合物形式。水合物為一特定形式之溶劑化物，其中係與水發生配位。在本發明內文中，水合物為較佳的溶劑化物。

此外，本發明亦包括本發明化合物之前藥。術語「前藥」係包括其本身可能具生物活性或不具生物活性，但在其停留於體內期間可轉化(例如代謝或水解)為本發明化合物之化合物。

在本發明內文中，除非另有說明，否則取代基係具有下列意

義：

(C₁-C₆)-烷基及(C₁-C₄)-烷基在本發明內文中係分別代表具有 1 至 6 個、1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈烷基。具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈烷基為較佳。可提及之實例及較佳地有：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、1-乙基丙基、正戊基及正己基。

(C₁-C₆)-烷氧基及(C₁-C₄)-烷氧基在本發明內文中係分別代表具有 1 至 6 個及 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基。具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基為較佳。可提及之實例及較佳地有：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基及正己氧基。

單-(C₁-C₄)-烷基胺基及單-(C₁-C₄)-烷基胺基在本發明內文中係代表一胺基基團其帶有分別含 1 至 6 個及 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈烷基取代基。具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈單烷基胺基為較佳。可提及之實例及較佳地有：甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基、第三丁基胺基、正戊基胺基及正己基胺基。

二-(C₁-C₄)-烷基胺基及二-(C₁-C₄)-烷基胺基在本發明內文中係代表一胺基基團其帶有二個分別各含 1 至 6 個及 1 至 4 個碳原子之相同或不同的直鏈或支鏈烷基取代基。各情況下具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈二烷基胺基為較佳。可提及之實例及較佳地有：N,N-二甲基胺基、N,N-二乙基胺基、N-乙基-N-甲基胺基、N-甲基-N-正丙基胺基、N-異丙基-N-正丙基胺基、N,N-二異丙基胺基、N-正丁基-N-甲基胺基、N-第三丁基-N-甲基胺基、N-甲基-N-

正戊基胺基及 N-正己基-N-甲基胺基。

(C₁-C₆)-烷氧基羰基及(C₁-C₄)-烷氧基羰基在本發明內文中係代表分別具有 1 至 6 個及 1 至 4 個碳原子，經由一羰基連結之直鏈或支鏈烷氧基。在烷氧基基團中具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基羰基為較佳。可提及之實例及較佳地有：甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基及第三丁氧羰基。

(C₃-C₇)-環烷基及(C₃-C₆)-環烷基在本發明內文中係代表分別具有 3 至 7 個或 3 至 6 個環碳原子之單環飽和碳環基。可提及之實例及較佳地有：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

4 至 10-員雜環烷基在本發明內文中係代表一單環或視需要雙環、飽和，或含有一個雙鍵及具有 4 至 10 個環原子之雜環基，其含有一或二個來自 N、O 及 S 組成之群之雜原子且係經由一環碳原子或(視需要)一環氮原子相連接。可提及之實例有：氮坦基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯啉基、吡咯啉基、吡啶啉基、二氮吡啶基、四氮呋喃基、四氮噻吩基、1,3-噁唑啉基、1,3-噻唑啉基、哌啶基、四氮吡啶基、哌嗪基、四氮哌喃基、二氮哌喃基、四氮硫哌喃基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、嗎啉基、噻嗎啉基、六氮氮呋基、六氮-1,4-二氮呋基、八氮吡辛基、八氮吡咯并[3,4-b]吡咯基、八氮異吲哚基、八氮吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氮吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氮吡咯并[1,2-a]吡嗪基、十氮異喹啉基、八氮吡啶并[1,2-a]吡嗪基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、3-氮雜雙環[3.2.0]庚烷基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基及 8-氧雜-氮雜雙環[3.2.0]辛烷基。在本發明內文中，具有總計 4 至 7 個環原子之單環、飽和 4-至 7-員雜環烷基，其含有一或二個來自 N、O 及/或 S 組成之群之

雜原子且係經由一環碳原子或(視需要)一環氮原子相連接者為較佳。可提及之實例有：氮坦基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯啉基、吡唑啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、1,3-噁唑啉基、哌啉基、哌嗪基、四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、嗎啉基、噻嗎啉基、六氫氮呋基及六氫-1,4-二氮呋基。具有總計 4 至 6 個環原子之 4-至 6-員雜環烷基，其含有一或二個來自 N 及/或 O 組成之群之雜原子，例如吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啉基、哌嗪基、四氫哌喃基及嗎啉基為特佳的。

5 或 6-員雜芳基在本發明內文中係代表具有總計分別 5 或 6 個環原子之芳香雜環基(雜芳香系)，其含有至高四個來自 N、O 及 S 組成之群之相同或不同的環雜原子且係經由一環碳原子或視需要經由一環氮原子相連接。可提及之實例有：呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啉基、嘧啉基、嗒嗪基、吡嗪基及三嗪基。5-或 6-員雜芳基，其具有至高三個來自 N、O 及 S 組成之群之環雜原子者，例如呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、異噁唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啉基、嘧啉基、嗒嗪基及吡嗪基為較佳的。

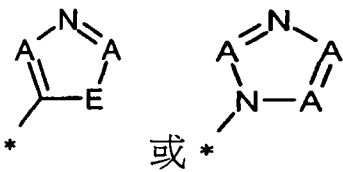
鹵素在本發明內文中包括氟、氯、溴及碘。氟、及溴為較佳的，而氟及氯為特佳的。

若本發明化合物中之基團為經取代時，除非另有說明，否則該等基團可經單或多取代。在本發明內文中，所有出現數次之基團，其定義係為各自獨立的。經一、二或三個相同或不同的取代

基取代為較佳的。經一或二個相同或不同的取代基取代為特佳的。

本發明內文中較佳的式(I)化合物為該等其中

R¹ 代表下式之雜芳基基團



其中

* 係指與二氫吡唑酮環之連結點，

A 在每次個別發生時係指 C-R⁴或 N，其中最多二個環成員
A 同時代表 N，其中

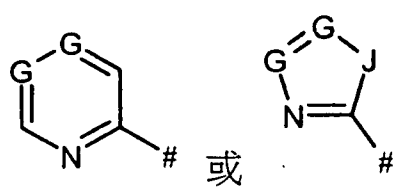
10 R⁴ 在每次個別發生時係各自獨立地代表氫或由下列
組成之群中選出之取代基：氟、氯、溴、氰基、硝
基、(C₁-C₆)-烷基、羥基、(C₁-C₆)-烷氧基、三氟甲
氧基、胺基、單-(C₁-C₆)-烷基胺、二-(C₁-C₆)-烷基胺
基、羥基羰基及(C₁-C₆)-烷氧基羰基，

15 其中所提及之(C₁-C₆)-烷基本身可以相同或不同方
式經下列各基取代至高三次：氟、氯、溴、氰基、
羥基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、胺基、單
-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基
及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，及

20 E 係指 O、S 或 N-R⁵，其中

R⁵ 代表氫或(C₁-C₆)-烷基，

R² 代表下式之雜芳基基團



其中

係指與二氫吡唑酮環之連結點，

G 在各情況下係指 C-R⁶或 N，其中二個環成員 G 中不超過一個係代表 N，其中

R⁶ 在各個別情況係各自獨立地代表氫或由下列組成之群中選出之取代基：氟、氯、溴、氰基、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₆)-環烷基、4-至 6-員雜環烷基、苯基、5-或 6-員雜芳基、-C(=O)-OR¹⁰、-C(=O)-NR¹¹R¹²、-O-C(=O)-R¹³、-O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁶-C(=O)R¹⁷、-NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹、-NR²⁰-C(=O)-NR²¹R²²、-NR²³-SO₂-R²⁴、-OR²⁸及-NR³⁰R³¹，其中

(i) (C₁-C₆)-烷基本身可以相同或不同方式經由下列組成之群中選出之基取代一至三次：氟、氯、溴、氰基、(C₃-C₆)-環烷基、4-至 6-員雜環烷基、苯基、5-或 6-員雜芳基、-C(=O)-OR¹⁰、-C(=O)-NR¹¹R¹²、-O-C(=O)-R¹³、-O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁶-C(=O)R¹⁷、-NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹、-NR²⁰-C(=O)-NR²¹R²²、-NR²³-SO₂-R²⁴、-OR²⁸及-NR³⁰R³¹，

其中於上文所提及之環烷基、雜環烷基、苯基及雜芳基本身各可以相同或不同方式經下

列各基取代至高二次：氟、氯、溴、氰基、
(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、三氟甲氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-
烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及
/或(C₁-C₄)-烷氧基-羰基，

(ii) (C₃-C₆)-環烷基、4-至 6-員雜環烷基、苯基及
5-或 6-員雜芳基本身各可以相同或不同方式
經下列各基取代一或二次：氟、氯、溴、氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-
烷氧基、三氟甲氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-
烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及
/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，

(iii) R¹⁰、R¹¹、R¹³、R¹⁴、R¹⁷、R¹⁹、R²¹、R²⁴、R²⁸ 及
R³⁰ 在每次個別發生係各自獨立地代表由下列
組成之群中選出之基：氫、(C₁-C₆)-烷基、
(C₃-C₆)-環烷基、4-至 6-員雜-環烷基、苯基及
5-或 6-員雜芳基，其中

(C₃-C₆)-環烷基、4-至 6-員雜環烷基、苯基及
5-或 6-員雜芳基本身各可以相同或不同方式
經下列各基取代至高三次：氟、氯、溴、氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-
烷氧基、三氟甲氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-
烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及
/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，及

(C₁-C₆)-烷基可以相同或不同方式經下列各基取代一至三次：氟、氯、溴、氰基、羥基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₃-C₆)-環烷基、4-至 6-員雜環烷基、苯基及/或 5-或 6-員雜芳基，

(iv) R¹²、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁸、R²⁰、R²²、R²³ 及 R³¹ 每次個別發生係各自獨立地代表由下列組成之群中選出之基：氫及(C₁-C₆)-烷基，

其中(C₁-C₆)-烷基可以相同或不同方式經下列各基取代一或二次：氟、氯、溴、氰基、羥基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，

及/或其中

(v) R¹¹ 和 R¹²、R¹⁴ 和 R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷、R¹⁸ 及 R¹⁹、R²⁰ 和 R²¹、R²¹ 和 R²²、R²³ 和 R²⁴ 以及 R³⁰ 和 R³¹ 於各配對的情況下，可與其相鍵結之原子共同形成一 5-或 6-員雜環烷基環，其可以相同或不同方式經下列各基取代一或二次：氟、氯、溴、氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、三氟甲氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，及

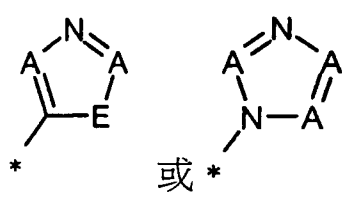
J 係指 O 或 S，及

R³ 代表氫或甲基，

以及其鹽類、溶劑化物和鹽類之溶劑化物。

本發明內文中較佳的式(I)化合物為該等其中

5 R¹ 代表下式之雜芳基基團



其中

* 係指與二氫吡唑酮環之連結點，

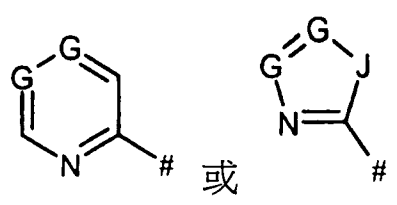
10 A 在每次個別發生時係指 C-R⁴或 N，其中最多其中一個環成員 A 係代表 N，其中

R⁴ 在每次個別發生係各自獨立地代表氫或由下列組成之群中選出之取代基：氟、氯、溴、氰基、硝基、(C₁-C₆)-烷基、羥基、(C₁-C₆)-烷氧基、三氟甲氧基、
15 胺基、單-(C₁-C₆)-烷基胺、二-(C₁-C₆)-烷基胺基、羥基羰基及(C₁-C₆)-烷氧基羰基，

其中所提之(C₁-C₆)-烷基本身可以相同或不同方式經下列各基取代至高三次：氟、羥基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、胺基、單-(C₁-C₄)-
20 烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，及

E 係指 O 或 S

R² 係指下式之雜芳基基團



其中

- 5
- # 係指與二氫吡啶酮環之連結點，
- G 在各情況下係指 C-R⁶或 N，其中二個環成員 G 中不超過一個係代表 N，其中
- R⁶ 在各個別情況係各自獨立地代表氫或由下列組成之群中選出之取代基：氟、氯、溴、氰基、硝基、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₆)-環烷基、4-至 6-員雜環烷基、苯基、5-或 6-員雜芳基、-C(=O)-OR¹⁰、-C(=O)-NR¹¹R¹²、-NR¹⁶-C(=O)R¹⁷、-NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹、-OR²⁸及-NR³⁰R³¹，其中
- (i) (C₁-C₆)-烷基本身可以相同或不同方式經由下列組成之群中選出之基取代一至三次：氟、(C₃-C₆)-環烷基、4-至 6-員雜環烷基、5-或 6-員雜芳基、-C(=O)-OR¹⁰、-C(=O)-NR¹¹R¹²、-NR¹⁶-C(=O)R¹⁷、-NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹、-OR²⁸及-NR³⁰R³¹，
- 其中於上文所提及之環烷基、雜環烷基及雜芳基本身各可以相同或不同方式經下列各基取代至高二次：氟、氯、溴、氰基、(C₁-C₄)-

烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、三
氟甲氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、
二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-
烷氧基-羰基，

5 (ii) (C₃-C₆)-環烷基、4-至 6-員雜環烷基、苯基及
5-或 6-員雜芳基本身可以相同或不同方式經
下列各基取代一或二次：氟、氯、溴、氰基、
(C₁-C₆)-烷基、羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、三氟甲
10 氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二
-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-烷氧
基-羰基，

其中(C₁-C₆)-烷基本身可以相同或不同方式經
下列各基取代至高三次：氟、羥基、(C₁-C₄)-
烷氧基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基 胺基、二
15 -(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基
羰基、(C₃-C₆)-環烷基、4-至 6-員雜環烷基、
苯基及/或 5-或 6-員雜芳基，

(iii) R¹⁰、R¹¹、R¹⁷、R¹⁹、R²⁸ 及 R³⁰ 在每次個別發生係
各自獨立地代表由下列組成之群中選出之
20 基：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₆)-環烷基、4-至 6-
員雜-環烷基，其中

(C₃-C₆)-環烷基、4-至 6-員雜環烷基本身每次
可以相同或不同方式經下列各基取代至高三
次：氟、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-

烷氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、
二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-
烷氧基羰基，及

(C₁-C₆)-烷基可以相同或不同方式經下列各基
取代一至三次：氟、羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、
胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺
基、羥基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₃-C₆)-
環烷基、4-至 6-員雜環烷基、苯基及/或 5-或
6-員雜芳基，

(iv) R¹²、R¹⁶、R¹⁸ 及 R³¹ 每次個別發生係各自獨立
地代表由下列組成之群中選出之基：氫及
(C₁-C₆)-烷基，

其中(C₁-C₆)-烷基可以相同或不同方式經下列
各基取代一或二次：氟、羥基、(C₁-C₄)-烷氧
基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-
烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰
基，

及/或其中

(v) R¹¹ 和 R¹²、R¹⁶ 和 R¹⁷、R¹⁸ 及 R¹⁹ 以及 R³⁰ 和 R³¹
於各配對的情況下，可與其相鍵結之原子共
同形成一 5-或 6-員雜環烷基環，其可以相同
或不同方式經下列各基取代一或二次：氟、
(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-烷氧
基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二

-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，及

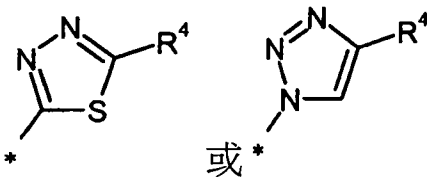
J 係指 O 或 S，及

R³ 代表氫，

5 以及其鹽類、溶劑化物和鹽類之溶劑化物。

本發明內文中特佳的式(I)化合物為該等其中

R¹ 代表下式之雜芳基基團

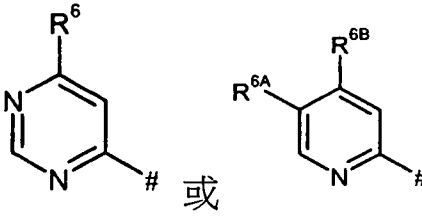


其中

10 * 係指與二氫吡唑酮環之連結點，及

R⁴ 係指氫、氟、氯、溴、氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基甲基、(C₁-C₄)-烷氧基、三氟甲氧基、羥基羰基或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，

R² 代表下式之雜芳基基團



15

其中

係指與二氫吡唑酮環之連結點，及

R⁶、R^{6A} 及 R^{6B} 為相同或不同並各自獨立地為氫或由下列組成之群中選出之取代基：氟、氯、溴、氰基、(C₁-C₆)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₆)-烷氧基、三氟甲氧基、胺基、

20

單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基、
(C₁-C₄)-烷氧基羰基、4-至 6-員 雜環烷基、苯基及 5-或
6-員 雜芳基，其中

(C₁-C₆)-烷基本身可經羥基、(C₁-C₄)-烷氧基或胺基取
代，及

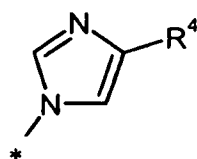
4-至 6-員雜環烷基、苯基及 5-或 6-員雜芳基本身各可
以相同或不同方式經下列各基取代一或二次：氟、氯、
溴、氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-烷
氧基、三氟甲氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、
二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰
基，及

R³ 代表氫，

及其鹽類、溶劑化物和鹽類之溶劑化物。

本發明內文中特佳的式(I)化合物為該等其中

R¹ 代表下式之雜芳基基團

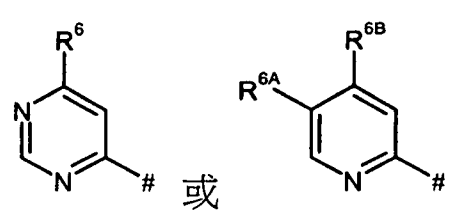


其中

* 係指與二氫吡唑酮環之連結點，

R⁴ 係指氫、氟、氯、溴、氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、
羥基甲基、(C₁-C₄)-烷氧基、三氟甲氧基、羥基羰基或
(C₁-C₄)-烷氧基羰基，

R² 代表下式之雜芳基基團



其中

係指與二氫吡啶酮環之連結點，及

R⁶、R^{6A}及 R^{6B} 為相同或不同並各自獨立地為氫或由下列組成之群中選出之取代基：氟、氯、溴、氰基、(C₁-C₆)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₆)-烷氧基、三氟甲氧基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基及 4-至 6-員雜環烷基，其中

(C₁-C₆)-烷基本身可經羥基、(C₁-C₄)-烷氧基或胺基取代，及

4-至 6-員雜環烷基本身可以相同或不同方式經下列各基取代一或二次：氟、氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，及

R³ 代表氫，

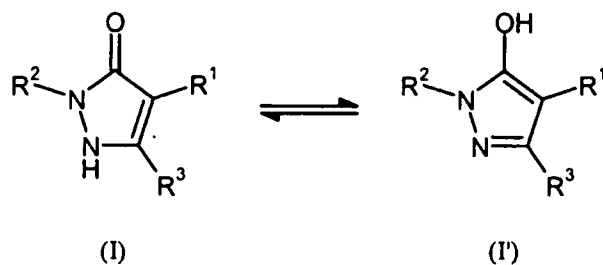
及其鹽類、溶劑化物和鹽類之溶劑化物。

以特定組合或較佳基團組合詳述之基團定義，若需要亦可以其他組合之基團定義(與所給予之特定基團組合無關)來替代。

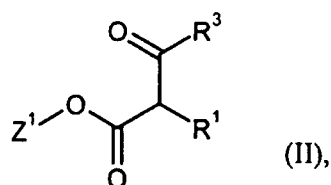
一或多個上述較佳範圍之組合為非常特佳。

本發明式(I)之 1,2-二氫吡啶-3-酮衍生物亦可為互變異構型之 1H-吡啶-5-醇形式(I')(參見下式 1)；此二種互變異構形式明確地係

方程式 1

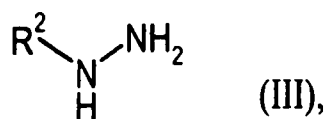


5 本發明亦提供製備本發明式(I)化合物之方法，其特徵為，將式(II)化合物

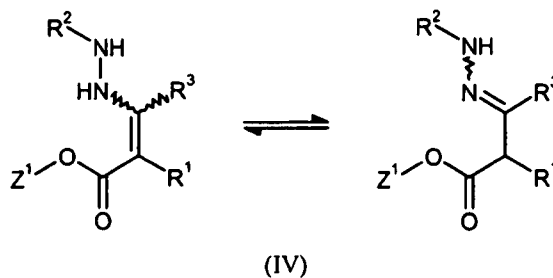


其中 R^1 及 R^3 具有上述之意義，及 Z^1 代表甲基或乙基，

10 於惰性溶劑中，視需要在酸的存在下，與式(III)化合物反應

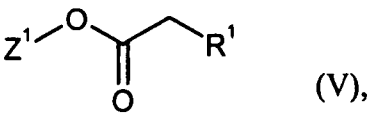


其中 R^2 具有上述之意義，
得到式(IV)化合物

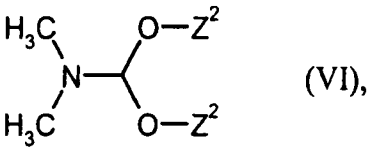


其中 Z¹、R¹、R² 及 R³ 具有上述之意義，
其在這些反應條件下已經環化，或於隨後的反應步驟在鹼的影響
下得到式(I)化合物，
且該式(I)化合物係視需要以對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸轉變為
5 彼等之溶劑化物、鹽類及/或鹽類之溶劑化物。

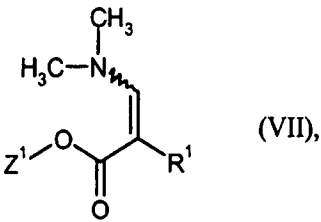
本發明之式(I)化合物，其中 R³ 係為氫，亦可以下列方法來製
備，其中係將式(V)化合物



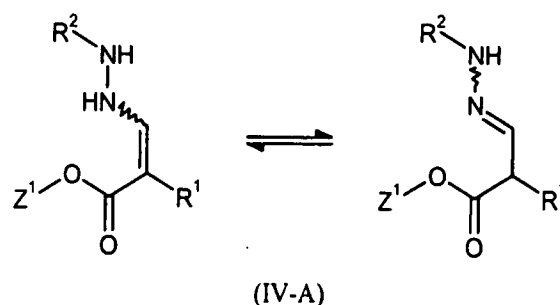
其中 Z¹ 及 R¹ 具有上述之意義，
10 先與式(VI)化合物物進行縮合反應，



其中
Z² 代表甲基或乙基，
得到式(VII)化合物，



其中 Z¹ 及 R¹ 具有上述之意義，
然後將其在酸的存在下與式(III)化合物反應，得到式(IV-A)化合
物，



其中 Z^1 、 R^1 及 R^2 具有上述之意義，

其在這些反應條件下已經環化，或於隨後的反應步驟在鹼的影響下得到式(I)化合物(其中 R^3 代表氫)。

5 另外的本發明化合物亦可藉由轉化個別取代基之功能基，特別是該等列於 R^1 及 R^2 下之功能基，由上述製程所得到之式(I)化合物開始來製備。這些轉化係以熟習本項技術者熟知之習用方法來進行，其包括，例如親核性或親電子取代、氧化、還原、氫化、過渡金屬催化偶合反應、烷化、醯化、胺化、酯化、酯裂解、醚化、醚裂解、形成醯胺、磺醯胺、
10 胺酯及脲，以及導入或移除暫時的保護基團之反應。

 適合製程步驟(II)+(III)→(IV)、(IV)→(I)、(VII)+(III) →(IV-A)及(IV-A)→(I)之惰性溶劑有，特別是醚類，例如乙醚、甲基第三丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃及二噁烷，或醇類例如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇及第三丁醇。使用甲醇、乙醇、
15 四氫呋喃或這些溶劑之混合物為較佳地。

 製程步驟(V)+(VI)→(VII)較佳地係以二甲基甲醯胺作為溶劑或亦可在過量的(VI)之存在下無另外的溶劑下進行。反應亦可視需要於微波照射下進行。該反應通常係在從+20°C 至+150°C 的溫度範圍中進行，較佳地於+80°C 至 120°C[亦參照 J.P. Bazureau 等人, *Synthesis* 1998, 967; *ibid.* 2001 (4),
20 581]。

製程步驟(II)+(III)→(IV)及(VII)+(III)→(IV-A)可視需要，有利地添加酸來進行。習知之無機或有機酸皆適用於此，例如鹽酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、對甲苯磺酸或樟腦-10-磺酸。使用乙酸，或特別是樟腦-10-磺酸或對甲苯磺酸為較佳地。

5 反應(II)+(III)→(IV)通常係在從 0°C 至+100°C 的溫度範圍中進行，較佳地於+10°C 至+50°C。反應(VII)+(III)→(IV-A)通常係在從+20°C 至+120°C 的溫度範圍中進行，較佳地於+50°C 至+100°C。

10 製程順序(II)+(III)→(IV)→(I)及(VII)+(III)→(IV-A)→(I)可在二階段反應製程中或以一鍋反應，無須分離各別的中間物階段(IV)或(IV-A)來進行。就後者條件變數，於微波照射下之組份反應為特別適合；此處之反應通常係在從+50°C 至+200°C 的溫度範圍中進行，較佳地於+100°C 至+180°C。

在某些情況下，(I)之環化亦恰好分別於製備(IV)或(IV-A)期間已發生；然後環化可視需要就地以鹼處理反應混合物而完成。

15 習用的無機或有機鹼皆適合作為此分開的環化步驟(IV)→(I)或(IV-a)→(I)之鹼。這些包括，特別是，鹼金屬氧化物，例如氫氧化鈉或氫氧化鉀，鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣或碳酸銨，鹼金屬醇化物，例如甲醇鈉或甲醇鉀、乙醇鈉或乙醇鉀，或第三丁醇鈉或第三丁醇鉀，或鹼金屬氫化物，
20 例如氫化鈉。較佳地係使用甲醇鈉或乙醇鈉。

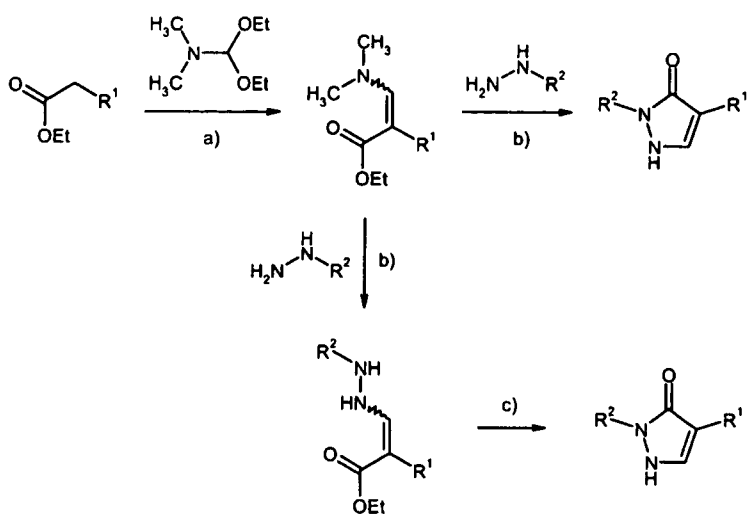
鹼引發反應(IV)→(I)或(IV-A)→(I)通常係在從 0°C 至+60°C 的溫度範圍中進行，較佳地於 0°C 至+30°C。

所有的製程步驟可在正常、升高或下降的壓力下進行(例如從 0.5 至 5 巴(bar))。一般，係使用正常壓力。

式(II)化合物可藉由文獻中羧酸酯 C-醯化之習用方法，從式(V)化合物來製備。式(III)、(V)及(VI)可從市面上購得或由文獻中得知，或可以類似文獻中所述之方法來製備。

本發明化合物之製備可由下列反應方程式 2 來說明：

5 方程式 2



[a) : DMF, 16 h, +100°C ; b) : 乙醇, 催化性樟腦-10-磺酸, 78°C ; c) : NaOEt, 乙醇, 1h, RT]。

10 本發明化合物顯示了意料之外、珍貴的藥理作用範圍。因此適合用作治療及/或預防人類和動物疾病之醫藥品。

本發明化合物為卓越的HIF脯胺醯基4-羥化酶之專一抑制劑。

15 依照本發明化合物之藥理特性為基礎，其可用於治療及/或預防心血管疾病，特別是心功能不全、冠心病、心絞痛、心肌梗塞、中風、動脈硬化、原發性、肺動脈性及惡性高血壓以及周圍動脈硬化閉塞性疾病。

本發明化合物進一步適合治療及/或預防血液形成疾病，例如原發性貧血、腎貧血及伴隨腫瘤疾病之貧血(特別是化療引發之貧血)、感染(特別是HIV感染)或另外的發炎疾病，例如類風濕性關節

炎。本發明化合物再者適合支援治療血液流失所造成之貧血、鐵缺乏之貧血、維生素缺乏之貧血(維生素B12缺乏或葉酸缺乏所造成)、先天性發育不全及再生性貧血或溶血性貧血，或支援治療鐵利用病症所造成之貧血(鐵利用障礙性貧血)或其他內分泌病症所造成之貧血(例如甲狀腺低下)。

此外，化合物適合用於以取得血液供手術前血液捐贈為目標，增加血比容。

本發明化合物再者可用於治療及/或預防手術相關情況之缺血及手術治療後其連續症狀，特別是使用心肺機介入心臟中(例如繞道手術、心瓣膜植入)、頸動脈介入、主動脈介入及以儀器打開或穿過頭骨蓋介入受術。再者該等化合物適合用於一般治療及/或預防以加速傷口癒合及縮短恢復期時間為目標之外科干預。

化合物再者適合用於治療及預防急性和遲滯性腦缺血狀態(例如中風、新生兒窒息)。

此外化合物可用於治療及/或預防癌症和用於治療及/或預防治療癌症過程所發生之健康狀態減損，特別是以細胞抑制劑、抗生素及放射線治療後。

此外化合物適合用於治療及/或預防風濕類型之疾病和其他屬於自體免疫類疾病之疾病形式，且特別是用於治療及/或預防在此等疾病的藥物治療過程中所發生之健康狀態減損。

本發明化合物再者可用於治療及/或預防眼部疾病(例如氫光眼)、腦部疾病(例如帕金森氏症、阿茲海默症、失智症、慢性疼痛感覺)、慢性腎疾病、腎功能不全及急性腎衰竭之疾病，以及促進傷口癒合。

再者化合物適合用於治療及/或預防一般的身體虛弱上至惡病質(cachexia)，特別是長期發生於較年長者。

此外化合物適合用於治療及/或預防性功能障礙。

5 再者化合物適合用於治療及/或預防糖尿病及其續發症狀，例如糖尿病性大血管及微血管病變、糖尿病腎病變及神經病變。

再者本發明化合物適合用於治療及/或預防纖維化疾病，例如心臟、肺及肝臟之纖維化疾病。

特而言之，本發明化合物亦適合用於預防及治療早產兒之視網膜病變(retinopathia prematurorum)。

10 本發明再者係提供本發明化合物於治療及/或預防疾病(特別是上述疾病)之用途。

本發明再者係提供本發明化合物於製備供治療及/或預防疾病(特別是上述疾病)之醫藥品之用途。

15 本發明再者係提供使用一有效量之至少一種本發明化合物，用於治療及/或預防疾病(特別是上述疾病)之方法。

20 本發明化合物可就本身單獨使用，或若需要與其他的活性化合物組合。本發明再者係提供包含至少一種本發明化合物及一或多種另外的活性化合物之醫藥品，特別是用於治療及/或預防上述之疾病。組合物中適合的活性化合物可提及之實例有：ACE抑制劑、血管收縮素II受體拮抗劑、 β -受體阻斷劑、鈣拮抗劑、PDE抑制劑、礦物類皮質激素受體拮抗劑、利尿劑、阿斯匹靈、鐵補充劑、維生素B12及葉酸補充劑、他汀類(statin)、毛地黃(地高辛(digoxin))衍生物、腫瘤化療劑及抗生素。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與ACE抑制劑

組合給藥，例如實例及較佳地有依拉普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、利辛普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、奎若普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或川哚普利(trandopril)。

5 在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與收縮素AII拮抗劑組合給藥，例如實例及較佳地有氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、巰沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)或恩布沙坦(embusartan)。

10 在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與 β -受體阻斷劑組合給藥，例如實例及較佳地有普萘洛爾(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、噻嗎洛爾(timolol)、吲哚洛爾(pindolol)、阿普洛爾(alprenolol)、氧烯洛爾(oxprenolol)、噴佈洛爾(penbutolol)、布拉洛爾(bupranolol)、美替洛爾(metipranolol)、納多洛爾(nadolol)、甲吲洛爾(mepindolol)、卡拉洛爾(carazalol)、索他洛爾(sotalol)、美托洛爾(metoprolol)、倍他洛爾(betaxolol)、塞利洛爾(celiprolol)、比索洛爾(bisoprolol)、卡替洛爾(carteolol)、艾司洛爾(esmolol)、拉貝洛爾(labetalol)、卡維地洛(carvedilol)、阿達洛爾(adaprolol)、蘭地洛爾(landiolol)、奈必洛爾(nebivolol)、依泮洛爾(epanolol)或布新洛爾(bucindolol)。

20 在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與鈣拮抗劑組合給藥，例如實例及較佳地有硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、維拉帕米(verapamil)或地爾硫卓(diltiazem)。

 在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與磷酸二酯酶(PDE)抑制劑組合給藥，例如實例及較佳地有米力農(mirinone)、氨

吡酮(amrinone)、匹莫苯(pimobendan)、西洛他唑(cilostazol)、西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)或他達那非(tadalafil)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與礦物類皮質激素受體拮抗劑組合給藥，例如實例及較佳地有螺內酯(spironolactone)、依普利酮(eplerenone)、坎利酮(canrenone)或坎利酸鉀(potassium canrenoate)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與利尿劑組合給藥，例如實例及較佳地有呋塞米(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、托拉塞米(torsemide)、苧氟噻嗪(bendroflumethiazide)、氯噻嗪(chlorothiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、泊利噻嗪(polythiazide)、三氯噻嗪(trichloromethiazide)、氯噻酮(chlorothalidone)、吲達帕胺(indapimide)、美托拉宗(metolazone)、喹噻酮(quinethazone)、乙醯唑胺(acetazolamide)、二氯苯磺胺(dichlorophenamide)、醋甲唑胺(methazolamide)、甘油、異山梨醇(isosorbide)、甘露醇、阿米洛利(amiloride)或氨苯蝶啶(triamterene)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與他汀類之HMG-CoA還原酶抑制劑組合給藥，例如實例及較佳地有洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、羅蘇伐他汀(rosuvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與腫瘤化療劑組合給藥，例如實例及較佳地有鉑複合物組成之群，例如順鉑

(cisplatin) 及卡鉑 (carboplatin)、烷化劑例如環磷醯胺 (cyclophosphamide) 及苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、抗代謝物例如 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil) 及甲氨蝶呤 (methotrexate)、拓撲異構酶 (topoisomerase) 抑制劑例如依托泊苷 (etoposide) 及喜樹鹼 (camptothecin)、抗生素例如多柔比星 (doxorubicin) 及柔紅黴素 (daunorubicin) 或激酶抑制劑例如索拉非尼 (sorafenib) 及舒尼替尼 (sunitinib)。

在本發明一較佳的實施例中，本發明化合物係與抗生素組合給藥，實例及較佳地有盤尼西林 (penicillins)、頭孢子菌素 (cephalosporins) 或奎諾酮類 (quinolones) 組成之群，例如環丙沙星 (ciprofloxacin) 及莫西沙星 (moxifloxacin)。

本發明再者係提供包含至少一種本發明化合物與習用上一或多種惰性、無毒、醫藥上適合的輔助物質，並用於上述目的之醫藥品。

本發明化合物可作用於全身及/或局部。其可以適合此目的之方式來給藥，例如口服、非經腸、肺部、鼻內、舌下、舌中、頰內、直腸、皮膚、皮膚滲透、結膜內、光學或植入或支架給藥。

就這些給藥路徑，本發明化合物可以適合的給藥形式來投予。

適合口服投予的為根據先前技藝操作，快速及/或以經修飾方式釋放本發明化合物，並包含晶體及/或非晶化及/或溶解形式之本發明化合物之給藥形式，例如錠劑(未包膜或膜衣錠，例如對抗胃液或以延遲方式溶解，或為不溶性及控制本發明化合物釋放之膜衣)，在口腔中快速溶解之錠劑或薄膜/薄片、薄膜/凍乾物、膠囊(例如硬式或軟式明膠膠囊)、糖衣錠、顆粒、丸劑、散劑、乳液、懸

浮液、氣霧劑或溶液。

非經腸給藥可以迂迴吸收步驟(例如靜脈內、動脈內、心肌內、脊髓內或腰髓內)，或包含吸收(例如肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹腔內)來進行。適合非經腸給藥之形式尤其是溶液、懸浮液、乳液、凍乾物或無菌散劑形式之注射或輸液調配物。

就其他給藥路徑，例如吸入之醫藥品形式(尤其是散劑吸入劑、氣霧劑)、鼻滴劑、溶液或噴霧、供舌中、舌下或頰內給藥之錠劑、薄膜/薄片或膠囊、栓劑、耳部及眼部製備物、陰部膠囊、水性懸浮液(乳液、震盪混合物)、親脂性懸浮液、軟膏、乳膏、透皮治療系統(例如貼布)、乳劑、糊劑、泡沫、灌注用散劑、植入物或支架皆為適合的。

口服或非經腸給藥為較佳的，特別是口服及靜脈給藥。

本發明化合物可轉變成上述之給藥形式。其可以本身已知之方法藉由與惰性、無毒、醫藥上適合的輔助物質混合來進行。這些輔助物質包括尤其是載劑物質(例如微晶纖維素、乳糖、甘露醇)、溶劑(例如液態聚乙二醇)、乳化劑及分散劑或濕潤劑(例如十二烷基硫酸鈉、油酸聚氧山梨醇酯)、結著劑(例如聚乙烯吡咯酮)、合成及天然聚合物(例如白蛋白)、安定劑(例如抗氧化劑，如抗壞血酸)、色素(例如無機色素，如氧化鐵)及風味及/或氣味矯正劑。

一般而言，在非經腸給藥的情況下，已證明有利的係給予約0.001至1 mg/kg體重之量，較佳地約0.01至0.5 mg/kg體重，以達到效果。在口服給藥的情況下，劑量係從約0.01至100 mg/kg體重，較佳得從約0.01至20 mg/kg體重，及非常特佳地從0.1至10 mg/kg體重。

除此之外，可能必需偏離上述之量，並特別依照體重、投藥路徑、對活性化合物之個體反應、調配物之性質及給藥進行之時間或間隔。因此，在某些情況下，給予低於上述之最小量可能就足夠，然而，在其他種情況下必須超過所提之上限。在投予相當大量的情況下，建議係將其分成數個個別劑量分散於一天中。

以下列具體實例說明本發明。本發明並不限於該等實例。

除非另有說明，否則下列試驗及實例中之百分比數據係為重量百分比；份數為以重量計之份數。溶劑比例、稀釋比例及液體/液體溶液之濃度數據在各案例中係與體積相關。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

A.實例

縮寫及字首:

aq.	溶液
cat.	催化性
d	天
DCI	直接化學電離(MS中)
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
of th.	理論值(產率)
El	電子撞擊游離(MS中)

	ESI	電噴灑離子化(MS中)
	Et	乙基
	GC-MS	氣相層析偶合質譜
	h	小時
5	HPLC	高壓、高效液相層析
	conc.	濃
	LC-MS	液相層析-偶合質譜
	Meth.	方法
	min	分鐘
10	MS	質譜
	NMR	核磁共振光譜
	Rt	滯留時間(HPLC 中)
	RT	室溫
	TFA	三氟乙酸
15	THE	四氫呋喃

LC-MS、GC-MS 及 HPLC 法：

方法 1 (LC-MS)：

儀器：Micromass Platform LCZ 帶有 HPLC Agilent Series 1100；管
柱：Thermo Hypersil GOLD 3 μ, 20 mm x 4 mm；溶離劑 A：1 L 水 +
20 0.5 ml 50%濃度甲酸，溶離劑 B：1 L 乙腈 + 0.5 ml 50 %濃度甲酸；
梯度：0.0 min 100 %A→0.2min 100%A→ 2.9 min30%A→3.1 min 10%
A→ 5.5 min 10% A；烘箱：50°C；流速：0.8 ml/min；UV 偵測：210
nm。

方法 2 (LC-MS) :

裝置型態 MS : Micromass ZQ ; 裝置型態 HPLC : HP 1100 Series ;
UV DAD ; 管柱 : Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3.00 mm ; 溶離
劑 A : 1 l 水 + 0.5 ml 50%濃度甲酸, 溶離劑 B : 1 l 乙腈 + 0.5 ml
5 50 %濃度甲酸 ; 梯度 : 0.0 min 90 % A $\rightarrow$ 2.5 min 30% A-4 3.0 min 5%
A $\rightarrow$ 4.5 min 5 % A ; 流速 : 0.0 min 1 ml/min $\rightarrow$ 2.5 min/3.0 min/4.5 min
2 ml/min ; 烘箱 : 50°C ; UV 偵測 : 210nm 。

方法 3 (LC-MS) :

10 儀器 : Micromass Quattro LCZ 帶有 HPLC Agilent Series 1100 ; 管
柱 : Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm ; 溶離
劑 A : 1 l 水 + 0.5 ml 50 %濃度甲酸, 溶離劑 B : 1 l 乙腈 + 0.5 ml
50%濃度甲酸 ; 梯度 : 0.0min 90% A $\rightarrow$ 2.5 min 30% A $\rightarrow$ 3.0 min 5%
A $\rightarrow$ 4.5 mm 5% A ; 流速 : 0.0 min 1 ml/min $\rightarrow$ 2.5 min/3.0 min/4.5 min
15 2 ml/min ; 烘箱 : 50°C ; UV 偵測 : 208 - 400 nm 。

方法 4 (LC-MS) :

裝置型態 MS : Micromass ZQ ; 裝置型態 HPLC : Waters Alliance
2795 ; 管柱 : Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4
20 mm ; 溶離劑 A : 1 l 水 + 0.5 ml 50%濃度甲酸, 溶離劑 B : 1 l 乙
腈 + 0.5 ml 50%濃度甲酸 ; 梯度 : 0.0 min 90% A-+ 2.5 min 30%
A $\rightarrow$ 3.0min 5% A $\rightarrow$ 4.5 min 5% A ; 流速 : 0.0 min 1 ml/min $\rightarrow$ 2.5
min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min ; 烘箱 : 50°C ; UV 偵測 : 210 nm 。

方法 5 (LC-MS) :

裝置型態 MS : Micromass ZQ ; 裝置型態 HPLC : HP 1100 Series ;
 UV DAD ; 管柱 : Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x
 4 mm ; 溶離劑 A : 1 L 水 + 0.5 ml 50%濃度甲酸, 溶離劑 B : 1 L
 乙腈 + 0.5 ml 50 %濃度甲酸 ; 梯度 : 0.0 min 90 % A $\rightarrow$ 2.5 min 30 %
 A $\rightarrow$ 3.0 min 5 % A $\rightarrow$ 4.5 min 5 % A ; 流速 : 0.0 min 1 ml/min $\rightarrow$ 2.5
 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min ; 烘箱 : 50°C ; UV 偵測 : 210 nm 。

方法 6 (LC-MS) :

裝置型態 MS : Waters ZQ ; 裝置型態 HPLC : Agilent 1100 Series ;
 UV DAD ; 管柱 : Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm ; 溶離
 劑 A : 1 L 水 + 0.5 ml 50 %濃度甲酸, 溶離劑 B : 1 L 乙腈 + 0.5 ml 50
 %濃度甲酸 ; 梯度 : 0.0 min 100% A $\rightarrow$ 3.0 min 10 % A $\rightarrow$ 4.0 min 10%
 A $\rightarrow$ 4.1 min 100% A ; 流速 : 2.5 ml/min ; 烘箱 : 55°C ; UV 偵測 :
 210 nm 。

方法 7 (LC-MS) :

裝置型態 MS : Micromass ZQ ; 裝置型態 HPLC : Waters Alliance
 2795 ; 管柱 : Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm
 x 4 mm ; 溶離劑 A : 1 L 水 + 0.5 ml 50%濃度甲酸, 溶離劑 B : 1 L
 乙腈 + 0.5 ml 50%濃度甲酸 ; 梯度 : 0.0 min 90 % A $\rightarrow$ 0.1 min 90 %
 A $\rightarrow$ 3.0 min 5% A $\rightarrow$ 4.0 min 5% A $\rightarrow$ 4.01 min 90% A ; 流速 : 2
 ml/min ; 烘箱 : 50°C ; UV 偵測 : 210 nm.

方法 8 (LC-MS) :

儀器：Micromass Quattro Micro MS帶有HPLC Agilent Series 1100；
管柱：Thermo Hypersil GOLD 3μ 20 mm x 4 mm；溶離劑A：1 L水
+ 0.5 ml 50 %濃度甲酸，溶離劑B：1 L乙腈 + 0.5 ml 50 %濃度甲
5 酸；梯度：0.0 min 100% A→3.0 min 10% A→4.0 min 10% A →4.01
min 100% A (流速 2.5 ml/min)→ 5.00 min 100% A；烘箱：50°C；
流速：2 ml/min；UV偵測：210 nm。

方法 9 (LC-MS) :

10 儀器：Micromass Quattro LCZ帶有HPLC Agilent Series 1100；管柱：
Phenomenex Synergi 2.5μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm；溶
離劑A：1 L水 + 0.5 ml 50%濃度甲酸，溶離劑B：1 L乙腈 + 0.5 ml
50%濃度甲酸；梯度：0.0 min 90 % A→ 0.1 min 90% A →3.0 min 5%
A→ 4.0 min 5% A→4.1 min 90% A；流速：2 ml/min；烘箱：50°C；
15 UV偵測：208 - 400 nm。

方法 10 (LC-MS) :

儀器：Micromass QuattroPremier 帶有Waters UPLC Acquity；管柱：
Thermo Hypersil GOLD 1.9μ 50 mm x 1 mm；溶離劑A：1 L水 + 0.5
20 ml 50%濃度甲酸，溶離劑B：1 L乙腈 + 0.5 ml 50%濃度甲酸；梯
度：0.0 min 90% A→ 0.1 min 90% A → 1.5 min 10% A → 2.2 min
10% A；流速：0.33 ml/min；烘箱：50°C；UV偵測：210 nm。

方法11 (HPLC) :

儀器：HP 1100 Series 帶有 DAD 偵測；管柱：Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m；溶離劑 A：5 ml HClO₄ (70 %濃度)/公升水，溶離劑 B：乙腈；梯度：0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 6.5 min 90% B → 6.7 min 2% B → 7.5 min 2% B；流速：0.75 ml/min；管柱溫度：30°C；UV 偵測：210 nm。

方法12 (HPLC)：

管柱：Kromasil 100 C18 5 μ m, 250 mm x 20 mm；溶離劑 A：0.2% 濃度三氟乙酸，溶離劑 B：乙腈；梯度：0.0 min 95% A → 10 min 5% A → 15 min 5% A → 15.1 min 95% A → 20 min 95% A；烘箱：30°C；流速：25 ml/min；UV 偵測：240 nm。

方法13 (LC-MS)：

儀器：Micromass Quattro LCZ 帶有 HPLC Agilent Series 1100；管柱：Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm；溶離劑 A：1 L 水 + 0.5 ml 50%濃度甲酸，溶離劑 B：1 L 乙腈 + 0.5 ml 50%濃度甲酸；梯度：0.0 min 90%A → 2 min 65% A → 4.5 min 5% A → 6 min 5% A；流速：2 ml/min；烘箱：40°C；UV 偵測：208 - 400 nm。

方法14 (GC-MS)：

儀器：Micromass GCT, GC6890；管柱：Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0.33 μ m；氦之恆流速：0.88 ml/min；烘箱：70°C；入口：250°C；梯度：70°C, 30°C/min → 310°C (保持 3 min)。

方法15 (製備式HPLC) :

管柱：Chromatorex C18 5 μm, 250 mm x 20 mm；溶離劑 A：0.1 %
濃度二異丙基乙基胺水溶液，溶離劑 B：乙腈；梯度：0.0 min 60%
A→4 min 60% A；烘箱：30°C；流速：25 ml/min；UV 偵測：260 nm。

5

方法 16 (製備式 LC-MS) :

儀器 MS：Waters ZQ 2000；儀器 HPLC：Agilent 1100, 2-管柱迴
路；自動取樣機：HTC PAL；管柱：YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm,
3.0 μm；溶離劑 A：水 + 0.1%甲酸，溶離劑 B：乙腈 + 0.1 %甲酸；
10 梯度：0.0 min 100% A → 0.2 min 95% A → 1.8 min 25% A → 1.9 min
10% A → 2.0 min 5% A → 3.2 min 5% A → 3.21 min 100% A → 3.35
min 100% A；烘箱：40°C；流速：3.0 ml/min；UV 偵測：210 nm。

10

方法 17 (製備式 HPLC) :

管柱：Kromasil 100 C18 5 μm, 250 mm x 20 mm；溶離劑 A：0.1%
濃度二異丙基乙基胺水溶液，溶離劑 B：乙腈；梯度：0.0 min 95%
A→ 10 min 65% A → 10.1 min 95% A → 15 min 95% A；烘箱：
40°C；流速：25 ml/min；UV 偵測：210 nm。

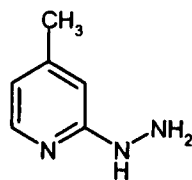
15

起始化合物及中間物：

實例 1A:

2-胼基-4-甲基吡啶

20



3.33 g (30.0 mmol) 2-氟-4-甲基吡啶先導入 40 ml 2-乙氧基乙醇中，將 14.6 ml (15.0 g, 300 mmol) 肼水合物加到溶液中並將混合物於沸點(150°C槽溫度)攪拌 16 h。之後，將反應溶液於旋轉蒸發器上濃縮，將殘餘物加入 100 ml 水並以乙酸乙酯萃取混合物(三次，每次 100 ml)。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將得到的殘餘物真空乾燥。

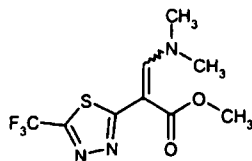
產率：1.90 g (51%之理論值)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.83 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

LC-MS (方法 1): R_t = 0.80 min; MS (ESI+): m/z = 124 [M+H]⁺。

實例 2A:

3-(二甲基氨基)-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]丙烯酸甲酯



將 3.05 g (13.5 mmol) 5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基乙酸乙酯 [製備請參見 DE 42 40 168-A1] 置於 6.9 ml (40.5 mmol) 二甲基甲醯胺二乙縮醛中於 100°C 加熱至隔夜。冷卻後，將混合物濃縮並將殘餘物以製備式 HPLC 純化 (RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度)。

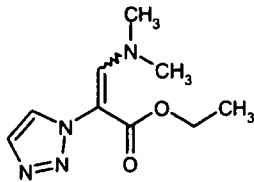
產率：2.8 g (74%之理論值)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.28 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.32 (s, 6H)。

LC-MS (方法 4) : R_t = 1.88 min ; MS (ESI+) : m/z = 282 [M+H]⁺。

5 **實例 3A:**

3-(二甲基胺基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烯酸乙酯



起始物之製備係類似2A由1.00 g (6.45 mmol) 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯開始來進行。

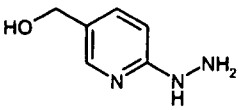
10 產率 : 1.4 g (100%之理論值)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.10 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.06 (br. s, 3H), 2.10 (br. s, 3H), 1.12 (t, 3H)。

LC-MS (方法 5) : R_t = 1.40 min ; MS (ESI+) : m/z = 211[M+H]⁺。

15 **實例 4A**

(6-胍基吡啶-3-基)甲醇



將220.0 g (1.5 mol)(6-氯吡啶-3-基)甲醇[Evans等人, *Organic Letters* **2001**, *19*, 3009-3012]先導入746 ml (767.1 g, 15.3 mol)胍水合物並將混合物於150°C槽溫度中攪拌5 h。將反應混合物真空濃縮，
20 將殘餘物於500 ml水處理及加入86.0 g (1.5 mol)氫氧化鉀。將混合

物攪拌15 min，然後於旋轉蒸發器上將水幾乎完全移除並將水之殘餘物與甲苯共沸數次蒸餾出。將油性殘餘物於乙醇中攪拌，將混合物冷卻至約10°C，將沉澱出的氯化鉀濾出，濃縮濾液，將乙醚加到殘餘物中並攪拌混合物。最後，將產物濾出，以乙醚清洗過濾器上的殘餘物並將結晶真空乾燥。

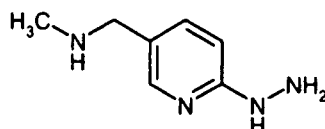
產率：149.0 g (68%之理論值)

LC-MS (方法1)： $R_t = 0.46$ min；MS (ESI+)： $m/z = 140$ [M+H]⁺；

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 7.91$ (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.94 (br. s, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 4.04 (br. s, 2H)。

實例5A

1-(6-胍基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺

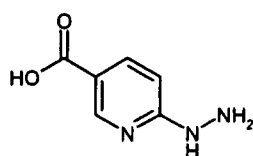


將1.0 g (6.4 mmol)1-(6-氯吡啶-3-基)-N-甲基甲胺 [製備請參見EP 0 556 684-A1]先導入1.5 ml (1.6 g, 31.9 mmol)胍水合物中並將混合物於150°C槽溫度於沸點中攪拌12 h。將冷卻的反應溶液濃縮並將殘餘物真空乾燥。得到1.1 g的標題化合物，其使用時不需進一步純化。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 0.52$ min；MS (ESI+)： $m/z = 153$ [M+H]⁺。

實例 6A

6-胍基菸鹼酸



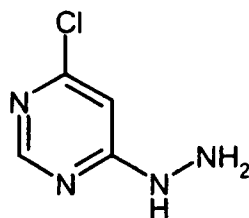
將5.0 g (31.7 mmol)6-氯菸鹼酸及30.9 ml (31.8 g, 634.7 mmol)肼水合物先導入10 ml乙醇中並將混合物於100°C槽溫度於沸點中攪拌16 h。將溶劑及過量的肼水合物於旋轉蒸發器上蒸餾出，將殘餘物於水中處理，然後加入1.8 g (31.7 mmol)氫氧化鉀並將混合物攪拌15 min。於旋轉蒸發器上將溶劑完全移除，將殘餘物真空乾燥，並得到7.5 g的粗產物，將其進一步反應。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.48$ min ; MS (ESI+) : $m/z = 154$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8.49$ (d, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.37 (br. s, 2H)。

實例 7A

4-氯-6-肼基嘧啶



將11.8 ml (12.1 g, 241.6 mmol)肼水合物於RT下逐滴加到20.0 g (134.3 mmol)4,6-二氯嘧啶之乙醇溶液中，同時攪拌。若在量取肼水合物期間溶液發生渾濁狀，則再加入乙醇(約400 ml)。隨後將反應溶液於RT攪拌12 h。就後續處理，係將已沉澱的固體濾出，將過濾器上的殘餘物以每次150 ml水清洗二次及以每次100 ml乙醚清洗二次，並將產物真空乾燥。由濃縮的母液中得到另外的晶體產物部份。

產率：16.8 g(87之理論值)

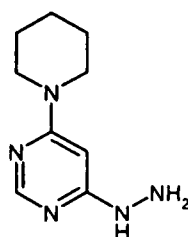
LC-MS (方法1)： $R_t = 1.17$ min；MS (ESI+)： $m/z = 145$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： $\delta = 8.81$ (s, 1H), 8.17 (br. s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.48 (br. s, 2H)。

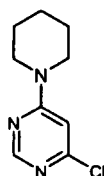
5

實例 8A

4-胍基-6-哌啶-1-基嘧啶



階段 a)：4-氯-6-哌啶-1-基嘧啶



10

將10.0 g (67.1 mmol)4,6-二氯嘧啶及5.7 g (67.1 mmol) 哌啶之100 ml水混合物於115°C槽溫度中攪拌16 h。冷卻至室溫後，將沉澱濾出，以水清洗並真空乾燥。

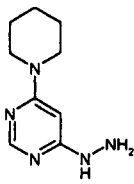
產率：6.4 g(47%之理論值)

15

LC-MS (方法 4)： $R_t = 2.16$ min；MS (ESI+)： $m/z = 198$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： $\delta = 8.29$ (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.65-3.58 (m, 4H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 4H)。

階段 b) 4-胍基-6-哌啶-1-基嘧啶



將17.7 ml (18.2 g, 364.2 mmol)胍水合物於RT下逐滴加到6.0 g (30.4 mmol)4-氯-6-哌啶-1-基嘧啶之50 ml乙醇溶液中，同時攪拌。隨後將反應溶液於80°C攪拌16 h。就後續處理，係將混合物真空濃縮，將殘餘物於水中攪拌，將已沉澱的固體濾出，將過濾器上的殘餘物以每次150 ml水清洗二次及以每次100 ml乙醚清洗二次，並將產物真空乾燥。

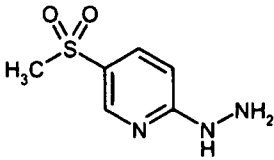
產率：4.0 g (69%之理論值)

LC-MS (方法 1)：R_t = 2.06 min；MS (ESI+)：m/z = 194 [M+H]⁺;

¹H-MR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 7.91 (s, 1H), 7.54 (br. s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.11 (br. s, 2H), 3.50-3.47 (m, 4H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 4H)。

實例 9A

2-胍基-5-(甲基磺醯基)吡啶



將1.7 ml (1.7 g, 34.0 mmol)胍水合物加到2.0 g (8.5 mmol) 2,5-雙-(甲基磺醯基)吡啶[Woods等人, J. 雜cycl. Chem. 1984, 21, 97-101]之15 ml乙醇溶液中並將混合物回流攪拌4 h。後續的處理，係將反應溶液冷卻至15°C，將已沉澱的固體濾出，將過濾器上的殘餘物

以乙醇及乙醚清洗，並將產物真空乾燥。

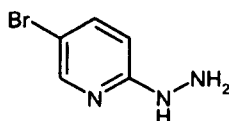
產率：1.4 g (89%之理論值)

LC-MS (方法1)： $R_t = 0.51$ min；MS (ESI+)： $m/z = 188$ [M+H]⁺；

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.56$ (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.11 (s, 3H)。

實例 10A

5-溴-2-胍基吡啶



將9.3 ml (9.5 g, 190.2 mmol)胍水合物於RT下加到1.8 g (9.5 mmol)5-溴-2-氯吡啶之25 ml乙醇溶液中，同時攪拌，然後將混合物於90°C攪拌46 h。並將反應混合物真空濃縮後，將殘餘物置於水中攪拌並將固體濾出，以水及乙醚清洗並真空乾燥。

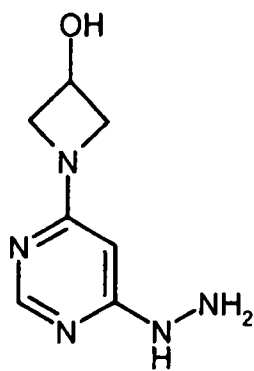
產率：0.8 g (44%之理論值)

LC-MS (方法8)： $R_t = 0.50$ min；MS (ESI+)： $m/z = 188$ [M+H]⁺；

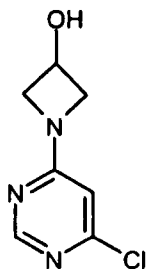
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.02$ (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.16 (s, 2H)。

實例11A

1-(6-胍基嘧啶-4-基)氮唑-3-醇



階段 a) : 1-(6-氯嘧啶-4-基)氮坦-3-醇



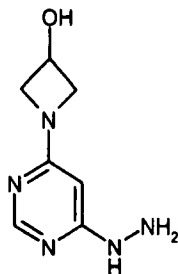
5

將7.2 g (48.7 mmol)2,4-二氯嘧啶先導入140 ml水中。加入5.3 g (48.7 mmol)3-羥基氮坦鹽酸鹽及48.7 ml 1N氫氧化鈉溶液，並將混合物於90°C攪拌72 h (可察覺到2,4-二氯嘧啶揮發及以晶體形式沉澱在冷凝器上)。真空移除溶劑並將殘餘物乾燥，得到10.4 g的粗產物，將其反應無需進一步純化。

10

LC-MS (方法 10) : $R_t = 0.36$ min ; MS (ESI+) : $m/z = 186$ [M+H]⁺;
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8.29$ (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H) 。

階段 b) 1-(6-胍基嘧啶-4-基)氮坦-3-醇



將 960 mg (5.2 mmol) 1-(6-氯嘓啶-4-基)肼-3-醇及 2.5 ml (51.7 mmol) 肼水合物先導入 10 ml 乙醇及 10 ml THF 之混合物中。反應係於單模微波(CEM Explorer)中於 130°C 進行 1 h。將混合物濃縮至約 20-50% 之原來的液體體積，並留在 RT 下放置 48 h。將上清液從形成的固體中倒出，並以每次 1.5 ml 冷乙醇將固體清洗三次。將其於高真空下乾燥。

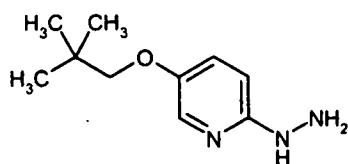
產率：300 mg (32 % 之理論值)

LC-MS (方法 8)：R_t = 0.23 min；MS (ESI+)：m/z = 182 [M+H]⁺;

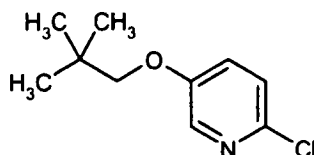
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 7.88 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.68 (br. s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.55 (br. s, 1H), 4.18-4.06 (m, 4H), 3.65-3.60 (m, 2H)。

實例 12A

5-(2,2-二甲基丙氧基)-2-肼基吡啶



階段 a)：2-氯-5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶



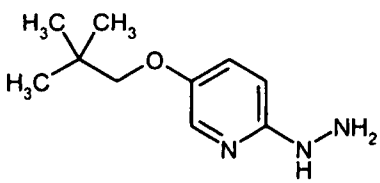
將 5.2 g (40.0 mmol) 6-氯吡啶-3-醇、11.9 g (60.0 mmol) 1-碘-2,2-二甲基丙烷、19.6 g (60.0 mmol) 碳酸銨及 120 ml 二乙二醇二甲基醚分成相同大小五等份，並分次於單模微波(CEM Explorer)中於

160°C 反應 4 h。之後，將得到的五份反應混合物組合，過濾出固體並以二乙二醇二甲基醚清洗，將濾液及清洗液組合。移除大多數的溶劑並將 300 ml 水加到濃縮的溶液中(約 50 ml)。將混合物攪拌 30 min 並將得到的固體濾出，以水清洗一次並於高真空下乾燥。

5 產率：7.0 g (88%之理論值)

LC-MS (方法 8)：R_t = 2.47 min；MS (ESI+)：m/z = 200 [M+H]⁺;
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ = 8.05 (d, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.03 (s, 9H)。

10 階段 b) 5-(2,2-二甲基丙氧基)-2-肼基吡啶



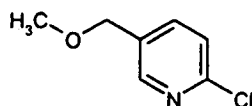
將 6.2 g (30.8 mmol)2-氯-5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶與 60 ml (1.2 mol)肼水合物共同分成相同大小四等份，並於各等份中加入 10 ml 乙醇。將各等份於單模微波(CEM Explorer)中於 170°C (200 watt)各反應 12 h。之後，將四份混合物組合並移除溶劑。將殘餘物以乙酸乙酯處理並將混合物各以飽和的碳酸氫鈉溶液及飽和的氯化鈉溶液清洗一次。將混合物以硫酸鎂乾燥並真空移除溶劑。

15 產率：6.0 g (76%之理論值)

20 LC-MS (方法8)：R_t = 1.28 min；MS (ESI+)：m/z = 196 [M+H]⁺;
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ = 7.84 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.54 (br. s, 1H), 3.80 (br. s, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)。

實例 13A

2-氯-5-(甲氧基甲基)吡啶



將 2.6 g (23.0 mmol)第三丁醇鉀溶於 50 ml THF 中。加入 3.0 g (20.9 mmol)(6-氯吡啶-3-基)甲醇並將混合物於 RT 攪拌 15 min。然後加入 4.4 g (31.3 mmol)碘甲烷並將混合物攪拌約 30 min 直到放熱反應稍微減退。移除溶劑，將殘餘物置於二氯甲烷中處理並將混合物以水清洗二次。將混合物以硫酸鎂乾燥並濃縮，將殘餘次以管柱層析於矽膠上純化(Biotage 層析，移動相：環己烷/乙酸乙酯 85:15)。

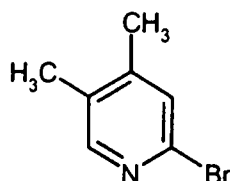
產率：2.2 g (68%之理論值)

LC-MS (方法1)： $R_t = 2.62$ min；MS (ESI+)： $m/z = 158$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)： $\delta = 8.34$ (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.41 (s, 3H)。

實例 14A

2-溴-4,5-二甲基吡啶



將 71.3 g(0.8 mol)2-(二甲基胺基)-乙醇先導入 500 ml 正己烷中並將混合物冷卻至 0°C 。緩慢加入 1.0 公升(1.6 mol)正丁基鋰溶液

(1.6 M 之正己烷溶液) 並將混合物於 0°C 攪拌 15 min。然後逐滴加入 17.9 g (166.7 mmol) 3,4-二甲基吡啶之 500 ml 正己烷溶液並將混合物於 0°C 攪拌 1 h。隨後冷卻至 -78°C 並加入 331.7 g (1.0 mol) 四溴甲烷之 1.0 公升 THE 溶液。隨後將反應溶液於 -78°C 攪拌 1 h, 5 之後讓其升溫至 RT。再次冷卻至 0°C 並逐滴緩慢加入 1.5 公升的水。進行相分離並以水清洗有機相, 以硫酸鎂乾燥並真空濃縮。將殘餘物先於約 1 kg 矽膠上預純化(移動相: 環己烷/乙酸乙酯 9:1, 然後 7:3)。將含產物之溶離份組合並真空濃縮。然後將殘餘物再次於矽膠上純化(移動相: 環己烷/乙酸乙酯 9:1)。此方法得到之產物含約 10% 的區域異構物 2-溴-3,4-二甲基吡啶。
10

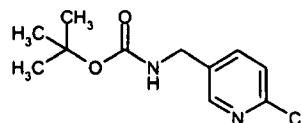
產率: 6.7 g (20% 之理論值)

GC-MS (方法 14): $R_t = 4.24$ min; MS (ESI+): $m/z = 187$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.07$ (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。
15

實例 15A

[(6-氯吡啶-3-基)甲基]胺甲酸第三丁基酯



將 25.0 g (175.3 mmol) 5-胺基甲基-2-氯嘧啶先導入 175 ml 二氯甲烷中。加入 175 ml 10% 濃度氫氧化鈉以及逐滴加入 38.3 g (175.3 mmol) 二碳酸二第三丁基酯之 175 ml 二氯甲烷溶液。將混合物於 RT 攪拌 16 h。然後以 175 ml 二氯甲烷稀釋, 將有機層分離出並以 175 ml 二氯甲烷萃取水層。將組合的有機層以硫酸鎂乾燥並濃
20

縮。將產物於高真空下乾燥。

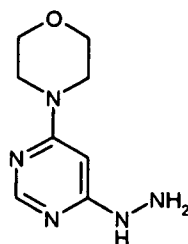
產率：42.0 g (99%之理論值)

LC-MS (方法 7)： $R_t = 1.58$ min；MS (ESI+)： $m/z = 243$ [M+H]⁺；

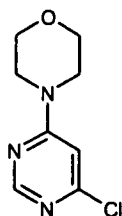
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)： $\delta = 8.31$ (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.99 (br. s, 1H), 4.30 (d, 2H), 1.46 (s, 9H)。

實例 16A

4-(6-胍基嘧啶-4-基)嗎啉



階段 a)：4-(6-氯嘧啶-4-基)嗎啉



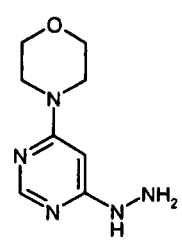
將 45.0 g (302.1 mmol) 4,6-二氯嘧啶先導入 450 ml 水中。加入 26.3 g (302.1 mmol) 嗎啉並將混合物於 90°C 攪拌 16 h。之後，冷卻至 0°C 並將形成的沉澱濾出。以 50 ml 水清洗沉澱一次並風乾。

產率：51.0 g (85%之理論值)

LC-MS(方法 4)： $R_t = 1.09$ min；MS (ESI+)： $m/z = 200$ [M+H]⁺；

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.35$ (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.62 (s, 8H)。

階段 b) 4-(6-胍基嘧啶-4-基)嗎啉



5

將 53.0 g (2.7 mmol)4-(6-氯嘧啶-4-基)嗎啉先導入 260 ml 乙醇中。加入 132.9 g (2.7 mol)胍水合物並將混合物回流攪拌 16 h。之後，冷卻至 RT 並以蒸餾移除約一半的溶劑。將混合物冷卻至 0°C 並將形成的固體過濾出。以冷乙醇清洗並將固體先風乾，然後再真空乾燥。

產率：35.0 g (68%之理論值)

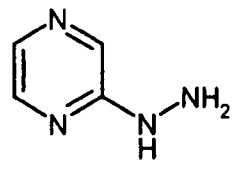
LC-MS (方法 1)：R_t = 0.17 min；MS (ESI+)：m/z = 196 [M+H]⁺;

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 7.94 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.66-3.60 (m, 4H), 3.45-3.37 (m, 4H)。

實例 17A

2-胍基吡啶



15

將 20.0 g (174.6 mmol)2-氯吡啶逐滴加到 60.0 ml (61.7 g, 1.2 mol)胍水合物中。將混合物於 120°C 槽溫度中攪拌 45 min。就後續處理，係將冷卻的反應混合物留於 2°C 下放置 12 h，將已沉澱的晶體濾出，並將過濾器上的殘餘物以石油醚清洗二次。然後將殘餘物以甲苯再結晶。

20

產率：6.5 g (34%之理論值)

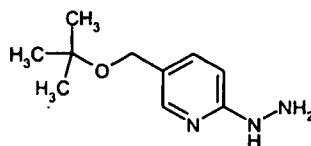
LC-MS (方法1)： $R_t = 0.49$ min；MS (ESI+)： $m/z = 111$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.11$ (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 4.29 (br. s, 2H)。

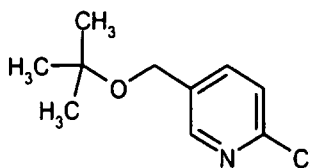
5

實例18A

5-(第三丁氧基甲基)-2-肼基吡啶



階段 a)：5-(第三丁氧基甲基)-2-氯吡啶



10

將 7.2 g (50.0 mmol) (6-氯吡啶-3-基) 甲醇先導入 50 ml 二氯甲烷中。加入 25.1 g (115.0 mmol) 二碳酸二第三丁酯及 1.2 g (5.0 mmol) 過氯酸鎂並將混合物於 40°C 攪拌 24 h。然後冷卻至 RT，另再加入 12.5 g (87.1 mmol) 二碳酸二第三丁酯及 600 mg (2.7 mmol) 過氯酸鎂並將混合物再次回流攪拌 2.5 h。再次加入 12.5 g (87.1 mol) 二碳酸二第三丁酯並將混合物另再回流攪拌 3 h。之後，以二氯甲烷稀釋並以水清洗一次及以飽和的氯化鈉溶液清洗一次。將混合物以硫酸鎂乾燥並濃縮，以及將殘餘物以管柱層析於矽膠上純化 (移動相：環己烷/乙酸乙酯 85:15)。

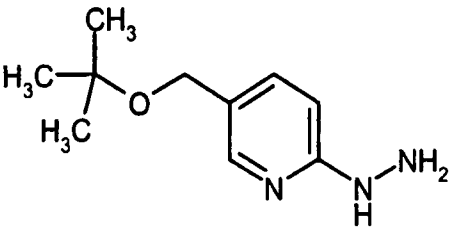
15

20

產率：7.9 g (79%之理論值)

LC-MS (方法10) : $R_t = 1.12 \text{ min}$; MS (ESI+) : $m/z = 200 [M+H]^+$;
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 8.36 \text{ (d, 1H)}$, 7.78 (dd, 1H) , 6.98 (d, 1H) , 4.45 (s, 2H) , 1.22 (s, 9H) 。

5 階段 b) 5-(第三丁氧基甲基)-2-肼基吡啶



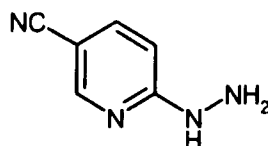
10 將 7.9 g (39.6 mmol)5-(第三丁氧基甲基)-2-氯吡啶與 19.8 g (395.6 mmol)肼水合物共同分成相同大小的三等份並於各等份加入 15 ml 乙醇。將各等份置於單模微波(CEM Explorer)中於 170°C 反應 4 h。之後，將三份混合物組合並移除溶劑。將殘餘物置於乙酸乙酯中處理，並將混合物以飽和的碳酸氫鈉溶液清洗一次。以乙酸乙酯萃取水層一次。將二個乙酸乙酯層組合並以飽和的氯化鈉溶液清洗一次。將混合物以硫酸鎂乾燥並移除溶劑。將得到的
15 殘餘物置於石油醚中攪拌並將固體濾出。

產率 : 1.6 g (21%之理論值)

LC-MS (方法10) : $R_t = 0.77 \text{ min}$; MS (ESI+) : $m/z = 196 [M+H]^+$;
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 8.08 \text{ (s, 1H)}$, 7.50 (dd, 1H) , 6.68 (d, 1H) , 5.77 (br. s, 1H) , 4.32 (s, 2H) , 3.80 (br. s, 2H) , 1.28 (s, 9H) 。

實例 19A

6-胼基吡啶-3-甲腈



將 2.0 g (14.4 mmol) 6-氯菸鹼酸胼於 7.0 ml (7.3 g, 144.4 mmol) 胼水合物中於 100°C 槽溫度攪拌 15 min。將冷卻至 RT 之反應混合物，以水稀釋並於 RT 攪拌 30 min。將分開的沉澱濾出，以水清洗過濾器上的殘餘物並將結晶風乾至隔夜，及以乙酸乙酯再結晶。

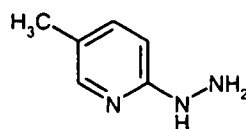
產率：1.5 g (80%之理論值)

LC-MS (方法 1)：R_t = 0.51 min；MS (ESI+)：m/z = 135 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 8.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.42 (s, 1H)。

實例 20A

2-胼基-5-甲基吡啶



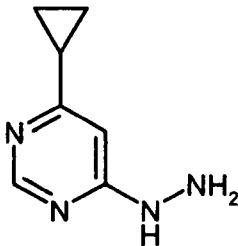
將 1.0 g (7.8 mmol) 2-氯-5-甲基吡啶於 5.7 ml (5.9 g, 117.6 mmol) 胼水合物中回流攪拌 12 h。將 10 ml 乙二醇單乙基醚加到冷卻的反應混合物中，然後於旋轉蒸發器上完全移除溶劑。重複此操作步驟二次，然後將二氯甲烷加入殘餘物中，濾出沉澱，將濾液真空濃縮並將殘餘物真空乾燥。

LC-MS(方法 8)：R_t = 0.35 min；MS (ESI+)：m/z = 124 [M+H]⁺。

實例 21A

4-環丙基-6-肼基嘧啶

5



10

將 1.6 g (6.9 mmol)4-氯-6-環丙基嘧啶[FR 1 519 069 (1966)；*Chem. Abstr.* 71, 49965y, 1969]及 3.4 ml (3.5 g, 69.0 mmol)肼水合物於 90°C 槽溫度攪拌 16 h。將乙二醇單乙基醚基加到冷卻的反應混合物中並將混合物真空濃縮。重複此操作一次。然後將殘餘物於矽膠 60 上層析(移動相：乙腈/水 8:2)。

產率：0.8 g (69%之理論值)

GC-MS (方法14)：R_t = 5.72 min；MS (ESI+)：m/z = 151 [M+H]⁺；

15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.33 (br. s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.85 (br. s, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 4H)。

列於下表 1 之化合物係以類似方法由所述的分離物根據下列說明所製備：

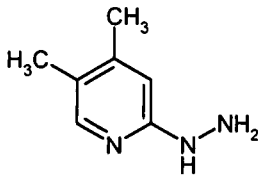
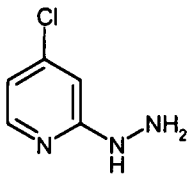
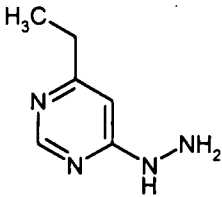
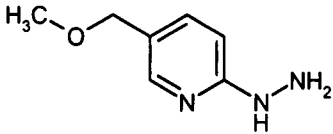
20

係使用肼水合物或 1 M 肼之 THF 溶液。反應亦可在單模微波 (CEM Explore 或 Emrys Optimizer)中進行，典型地係在乙醇或 THF 中於 150°C 進行約 15 min 至 4 h 的時間。純化係如實例 9A 之製備所述或以類似方法來進行，例如以水清洗沉澱出的固體並以乙酸

乙酯再結晶，或與乙酸乙酯或石油醚攪拌。過量的胼水合物可藉由例如於乙酸乙酯中處理粗產物，並以飽和的碳酸氫鈉溶液清洗混合物來移除。

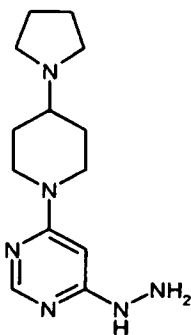
表 1

實例 編號	結 構	分離物; 類似[實例]之製 備; 產率 (%之理論值)	MS (ESI)[M+H] ⁺ ; LC-MS/GC-MS (方法)	H-NMR (400 MHz)
22A		6-氯菸鹼酸第三 丁酯 [19A] 93 %	m/z = 210; R _t = 2.28 min (1)	(DMSO-d ₆) : δ = 8.48 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).
23A		5-溴-2-氯-4-甲基 吡啶 [5A] 67 %	m/z = 202; R _t = 0.86 min (8)	(DMSO-d ₆) : δ = 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.51 (br. s, 1H), 4.11 (br.s, 2H), 2.22 (s, 3H).
24A		15A [19A] 37 %	m/z = 239; R _t = 1.00 min (8)	
25A		2-氯-4-(三氟-甲 基)吡啶 [19A] 91%	m/z = 178; R _t = 0.27 min (10)	(CDCl ₃) : δ = 8.23 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.30 (br. s, 1H), 3.75 (br.s, 2H).

實例 編號	結 構	分離物; 類似[實例]之製 備; 產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS/GC-MS (方法)	¹ H-NMR (400 MHz)
26A		14A [19A] 65 %	m/z = 138; R _t = 0.75 min (8)	(CDCl ₃) : δ = 7.86 (s,1H), 6.51 (s, 1H), 5.61 (br. s, 1H), 3.72 (br. s, 2H), 2.20 (s,3H), 2.12 (s, 3H).
27A		2,4-二氯-吡啶 [19A] 47%	m/z = 144; R _t = 0.23 min (8)	
28A		4-氯-6-乙基-嘧啶 [US 5,468,751] [19A]	m/z = 139; R _t = 4.94 min (14)	
29A		13A [19A] 45 %	m/z = 154; R _t = 0.20 min (6)	(CDCl ₃) : δ = 8.08 (d,1H), 7.50 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.98 (br. s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.72 (br. s, 2H), 3.35 (s, 3H).

實例 30A

4-胥基-6-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)嘧啶



將 2.0 g (13.8 mmol)從實例 7A 得來之化合物與 4.3 g (27.7 mmol)4-吡咯啉-1-基吡啶之混合物於 20 ml 水中在 100°C 攪拌 16 h。將沉澱出的固體濾出，先以乙醇清洗然後以乙醚清洗，以及真空乾燥。

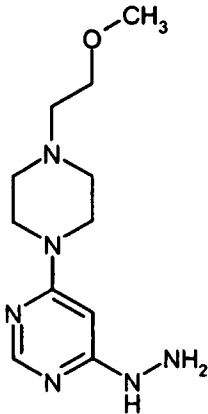
產率：3.0 g (82%之理論值)

LC-MS (方法8)：R_t = 0.21 min；MS (ESI+)：m/z = 263 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 7.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.17-4.07 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.39-1.24 (m, 2H)。

實例31A

4-胍基-6-[4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基]嘧啶



將 1.0 g (6.9 mmol)從實例 7A 得來之化合物與 1.1 g (7.6 mmol)1-(2-甲氧基乙基)哌啶於 10 ml 水中在 100°C 攪拌 2 h。另再加入 0.9 g (6.2 mmol)1-(2-甲氧基乙基)哌啶並將反應混合物於 100°C 攪拌 16 h。真空濃縮後，將殘餘物置於乙腈中攪拌。將沉澱出的固體濾出，先以乙醇清洗然後以乙醚清洗，及真空乾燥。

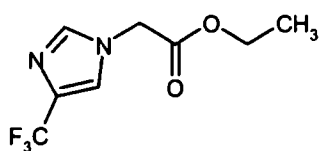
產率：0.8 g (42%之理論值)

LC-MS (方法8)： $R_t = 0.22$ min；MS (ESI+)： $m/z = 253$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 7.93$ (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.50-3.40 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.47-2.39 (m, 4H)。

實例 32A

[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]乙酸乙酯



將 2.0 g (14.7 mmol)4-(三氟甲基)-1H-咪唑先導入 5.5 ml (4.7 g, 14.7 mmol)21%濃度的乙醇鈉之乙醇溶液中，並加入 1.8 ml (2.7 g, 16.2 mmol)溴乙酸乙酯。將反應混合物於 RT 攪拌 16 h。就後續處理係將沉澱出的固體濾出，以乙醇清洗過濾器上之殘餘物並將濾液真空濃縮。將異丙醚加到殘餘物中，再次過濾混合物，將濾液再次於旋轉蒸發器濃縮並將殘餘物真空乾燥。得到的產物為二種區域異構物之 9:1 混合物，並將其進一步反應。

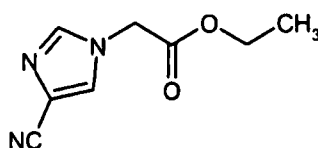
產率：3.3 g (95%之理論值)

LC-MS (方法1)： $R_t = 1.75$ min + 1.80 min；MS (ESI+)： $m/z = 223$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), [5.07 (s, 2H)], 4.18 (q, 2H), [4.12 (q, 2H)], 1.22 (t, 3H), [1.19 (t, 3H)]。

實例33A

[4-氰基-1H-咪唑-1-基]乙酸乙酯



將 3.3 g (35.3 mmol)1H-咪唑-4-甲腈[Matthews 等人., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3228-3231]先導入 13.2 ml (11.5 g, 35.3 mmol)21%濃度的乙醇鈉之乙醇溶液中，並加入 4.3 ml (6.5 g, 38.9 mmol)溴乙酸乙酯。將反應混合物於 RT 攪拌 16 h。就後續處理係將沉澱出的固體濾出，以乙醇清洗過濾器上之殘餘物並將濾液真空濃縮。將異丙醚加到殘餘物中，再次過濾混合物，將濾液再次於旋轉蒸發器濃縮並將殘餘物真空乾燥。

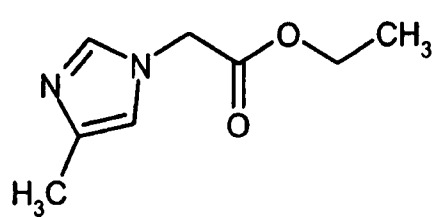
產率：3.8 g (60%之理論值)

LC-MS (方法1) : R_t = 1.17 min ; MS (ESI+) : m/z = 180 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 1.22 (t, 3H)。

實例34A

(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙酸乙酯



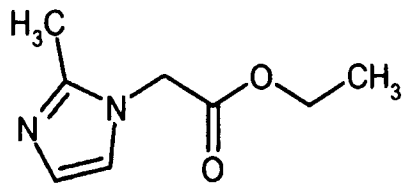
將 4.4 g (53.6 mmol)4-甲基-1H-咪唑先導入 20.0 ml (17.4 g, 53.6 mmol)21%濃度的乙醇鈉之乙醇溶液中，並加入 6.5 ml (9.8 g, 58.9 mmol)溴乙酸乙酯。將反應混合物於 RT 攪拌 16 h。就後續處理係將沉澱出的固體濾出，以乙醇清洗過濾器上之殘餘物並將濾液真空濃縮。將殘餘物以管柱層析於矽膠上純化(移動相：乙腈/水 9:1)。得到的產物為二種區域異構物之 3:2 混合物，並將其進一步反應。

產率：1.8 g (20%之理論值)

LC-MS (方法1)：R_t = 1.02 min；MS (ESI+)：m/z = 169 [M+H]⁺;
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 7.48 (s, 1H), [7.52 (s, 1H)], 6.82 (s, 1H), [6.64 (s, 1H)], 4.86 (s, 2H), [4.88 (s, 2H)], 4.22-4.11 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), [2.06 (s, 3H)], 1.25-1.19 (m, 3H)。

實例35A

2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙酸乙酯



將 2.0 g (24.4 mmol)2-甲基-1H-咪唑先導入 9.1 ml (7.9 g, 24.4 mmol)21%濃度的乙醇鈉之乙醇溶液中，並加入 2.9 ml (4.5 g, 26.8

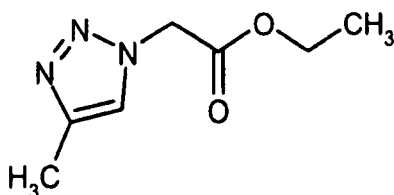
mmol)溴乙酸乙酯。將反應混合物於 RT 攪拌 16 h。就後續處理係將沉澱出的固體濾出，以乙醇清洗過濾器上之殘餘物並將濾液真空濃縮。將殘餘物置於異丙醚中攪拌，再次過濾混合物並將濾液再次真空濃縮。

5 產率：2.9 g (70%之理論值)

LC-MS (方法1)： $R_t = 0.49$ min；MS (ESI+)： $m/z = 169$ $[M+H]^+$ 。

實例36A

(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯



10 將 2.0 g (14.2 mmol)(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸溶於 30 ml 乙醇中並加入 10 滴濃硫酸。將反應混合物於 RT 攪拌 16 h。就後續處理係將混合物真空濃縮，將乙酸乙酯加入殘餘物中並以半濃縮碳酸氫鈉溶液清洗懸浮液。將有機層以硫酸鎂乾燥，於旋轉蒸發器上完全移除溶劑並將固體真空乾燥。

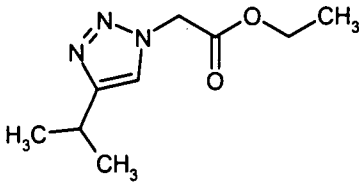
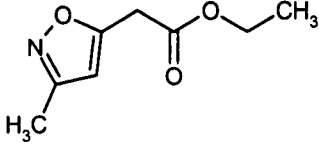
15 產率：1.5 g (61%之理論值)

LC-MS (方法 1)： $R_t = 2.33$ min；MS (ESI+)： $m/z = 170$ $[M+H]^+$ ；

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： $\delta = 7.82$ (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.21 (t, 3H)。

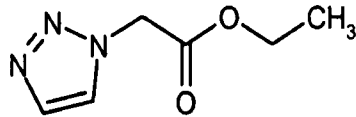
表 2 所列之化合物係類似實例 36A 由所述之分離物所製備：

20 表 2

實例 編號	結構	分離物; 產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS/GC-MS (方法)	¹ H-NMR (400 MHz)
37A		(4-異丙基-1H- 1,2,3-三唑-1- 基)-乙酸 100 %	m/z = 198; R _t = 1.68 min (4)	δ = 7.84 (s, 1H), 5.32(s, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.02- 2.98 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 9H).
38A		(3-甲基-異噁 唑-5-基)-乙酸 80%	m/z = 170; R _t = 2.70 min (1)	δ = 6.28 (s, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

實例 39A

2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯



5 將 129.2 g (5.6 mol) 鈉緩慢地加到 4.0 公升乙醇中。然後加入
400.0 g (5.6 mol) 1,2,3-1H-三唑並於 20-25°C 之內部溫度下逐滴加入
623 ml (938.2 g, 5.6 mol) 溴乙酸乙酯。將反應混合物於 RT 攪拌 48
h。將沉澱出的固體濾出，真空移除乙醇並再次將混合物過濾。將
殘餘物置於乙酸乙酯中處理，將混合物過濾並再次真空濃縮，及
10 將殘餘物於 30 cm 管柱以蒸餾純化。於 140°C 的槽溫度，60-115°C
的上方溫度及 1 毫巴(mbar)壓力下得到產物。

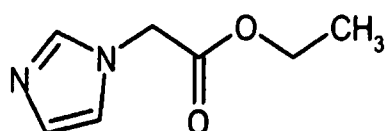
產率：440.0 g (50%之理論值)

HPLC (方法 11) : $R_t = 1.58$ min;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.71$ min ; MS (ESI+) : $m/z = 156$ $[M+H]^+$ 。

實例 40A

5 1H-咪唑-1-基乙酸乙酯



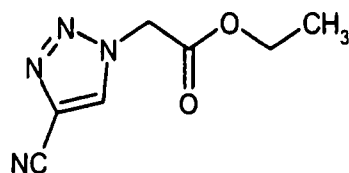
將 118.2 g (5.1 mol) 鈉緩慢地加到 2.5 公升乙醇中。然後加入 350.0 g (5.1 mol) 咪唑並於 20-25°C 之內部溫度下逐滴加入 570 ml (858.6 g, 5.1 mol) 溴乙酸乙酯。將混合物於 RT 攪拌 24 h。將沉澱出的固體濾出，真空移除乙醇並再次將混合物過濾。將殘餘物於矽膠上以管柱層析純化(移動相：乙酸乙酯)。

產率：639.0 g (81%之理論值)

GC-MS (方法 14) : $R_t = 4.55$ min ; MS (ESI+) : $m/z = 155$ $[M+H]^+$ 。

15 實例 41A

(4-氰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯



將 4.1 g (31.9 mmol) 疊氮基乙酸乙酯及 2.8 g (31.9 mmol) 2-氯丙烯腈於 32 ml 水中於 80°C 槽溫度下攪拌 16 h。冷卻至室溫後，以 1N 鹽酸將溶液酸化並以乙酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥，

過濾並真空濃縮。將 50 ml 乙醇及 10 滴濃硫酸加到殘餘物中並將混合物回流攪拌 16 h。就後續處理，係將反應混合物濃縮，將乙酸乙酯加到殘餘物中，以半濃縮的碳酸氫鈉清洗懸浮液並將有機層以硫酸鈉乾燥。於旋轉蒸發器上完全移除溶劑並將固體真空乾燥。

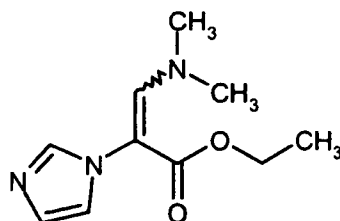
產率：1.5 g (25%之理論值)

LC-MS (方法7)： $R_t = 0.96$ min；MS (ESI+)： $m/z = 181$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 9.06$ (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 1.22 (t, 3H)。

實例 42A

3-(二甲基氨基)-2-(1H-咪唑-1-基)丙烯酸乙酯



將 38.0 g (244.9 mmol)從實例 39A 得來之化合物於 126 ml (108.1 g, 734.7 mmol)二甲基甲醯胺二乙縮醛於 90°C 槽溫度下攪拌 16 h。冷卻後，將混合物濃縮，將殘餘次以異丙醚攪拌並將固體濾出，最後以異丙醚清洗。

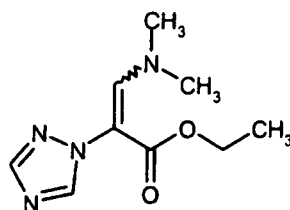
產率：49.0 g (95%之理論值)

LC-MS (方法4)： $R_t = 2.42$ min；MS (ESI+)： $m/z = 211$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 7.52$ (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 2.63 (br. s, 6H), 1.12 (t, 3H)。

實例43A

3-(二甲基氨基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸乙酯



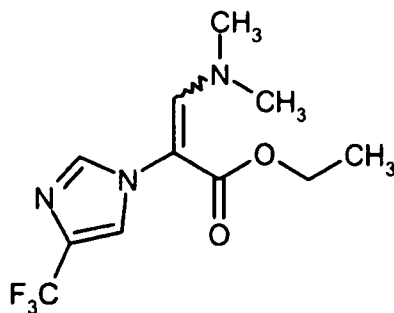
5 將 1.9 g (9.8 mmol)[1,2,4]-三唑-1-基乙酸乙酯[Ainsworth 等人, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 621-623]及 3.6 ml (2.9 g, 19.6 mmol)二甲基甲醯胺二乙縮醛於 100°C 槽溫度下攪拌 12 h。就後續處理係將冷卻的反應溶液於旋轉蒸發器上濃縮並將殘餘物真空乾燥。

產率：2.3 g (90%純度, 100%之理論值)

10 LC-MS (方法1)： $R_t = 2.32$ min；MS (ESI+)： $m/z = 211$ [M+H]⁺；¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.48$ (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.04 (br. s, 3H), 2.25 (br. s, 3H), 1.12 (t, 3H)。

實例44A

15 3-(二甲基氨基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]丙烯酸乙酯



將 38.0 g (170.8 mmol)從實例 32A 得來之化合物及 58.5 ml

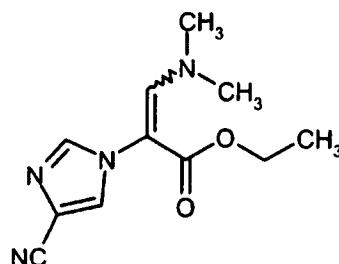
(50.3 g, 341.6 mmol)二甲基甲醯胺二乙縮醛於 100°C 槽溫度下攪拌 16 h。就後續處理係將冷卻的反應溶液於旋轉蒸發器上濃縮並將殘餘物真空乾燥。

產率：49.5 g (97%之理論值)

- 5 LC-MS (方法8)： $R_t = 1.68$ min；MS (ESI+)： $m/z = 278$ [M+H]⁺；
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 7.81$ (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 2.68 (br. s, 6H), 1.13 (t, 3H)。

實例45A

- 10 3-(二甲基胺基)-2-[4-氰基-1H-咪唑-1-基]丙烯酸乙酯



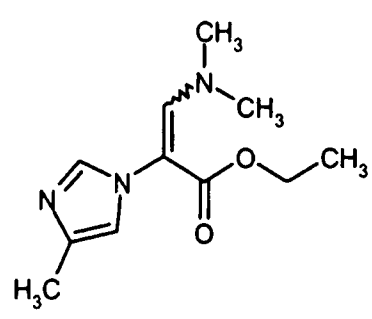
將 3.8 g (21.4 mmol)從實例 33A 得來之化合物及 7.4 ml (6.3 g, 42.8 mmol)二甲基甲醯胺二乙縮醛於 100°C 槽溫度下攪拌 16 h。就後續處理係將冷卻的反應溶液於旋轉蒸發器上濃縮並將殘餘物真空乾燥。

15 產率：5.0 g (73%純度, 73%之理論值)

- LC-MS (方法1)： $R_t = 2.69$ min；MS (ESI+)： $m/z = 235$ [M+H]⁺；
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.13$ (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 2.69 (br. s, 6H), 1.12 (t, 3H)。

實例46A

3-(二甲基胺基)-2-[4-甲基-1H-咪唑-1-基]丙烯酸乙酯



將 310 mg (1.5 mmol, 80%純度)從實例 34A 得來之化合物及 0.5 ml (434 mg, 3.0 mmol)二甲基甲醯胺二乙縮醛於 100°C 槽溫度下攪拌 16 h。就後續處理係將冷卻的反應溶液於旋轉蒸發器上濃縮並將殘餘物真空乾燥。得到的產物為二種區域異構物之 3:2 混合物，並將其進一步反應。

產率：329 mg (99%之理論值)

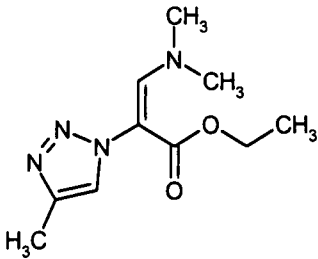
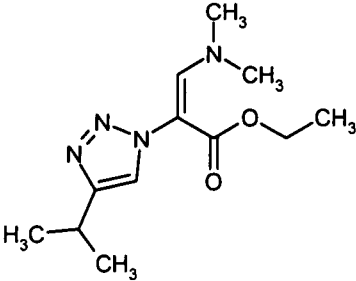
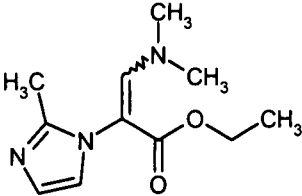
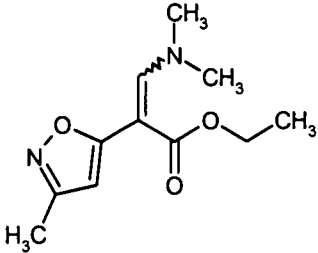
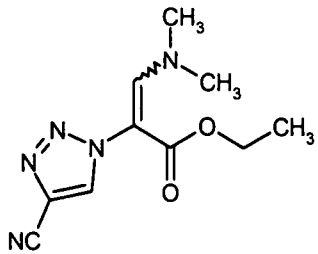
LC-MS (方法 1)：R_t = 2.05 min；MS (ESI+)：m/z = 224 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 7.50 (s, 1H), [7.58 (s, 1H)], 7.32 (d, 1H), [7.38 (d, 1H)], 6.73 (s, 1H), [6.66 (s, 1H)], 4.04-3.98 (m, 2H), 2.64 (br. s, 6H), 2.08 (s, 3H), [1.97 (s, 3H)], 1.12 (t, 3H)。

表 3 中所列之化合物係類似實例 43A 由所述之分離物及二甲基甲醯胺二乙縮醛所製備：

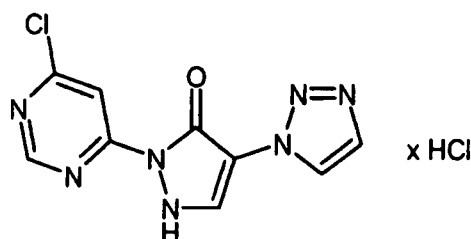
表 3

實例 編號	結構	分離物; (%之理論值)	MS (ESI)[M+H] ⁺ ; LC-MS (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
----------	----	-----------------	--	--

實例 編號	結構	分離物; (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
47A		36A	m/z = 225; R _t = 2.59 min (1)	δ = 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.05 (br. s, 3H), 2.12 (br. s, 3H), 1.13 (t, 3H).
48A		37A	m/z = 253; R _t = 3.00 min (1)	δ = 7.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.08 (br. s, 3H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.09 (br. s, 3H), 1.23 (d, 6H), 1.13 (t, 3H).
49A		35A	m/z = 224; R _t = 2.03 min (1)	
50A		38A 75 %	m/z = 225; R _t = 2.91 min (1)	δ = 7.64 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 2.81 (br. s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).
51A		41A	m/z = 236; R _t = 1.34 min (8)	δ = 9.14 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.04 (q, 2H), 3.15 (br. s, 3H), 2.18 (br. s, 3H), 1.13 (t, 3H).

實例 52A

2-(6-氯嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽
酸鹽



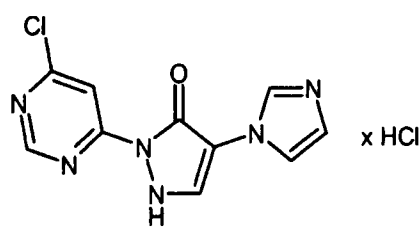
5 將 10.0 g (47.7 mmol)從實例 3A 得來之化合物及 8.3 g (57.1 mmol)從實例 7A 得來之化合物先導入 100 ml 乙醇中並加入 1.5 ml (2.2 g, 19.0 mmol)TFA。將混合物回流攪拌 12 h。然後將過量的 4M 氯化氫之二噁烷溶液加入冷卻的反應混合物中，藉由攪拌約 1 h 萃取混合物，將沉澱出的晶體濾出並以二噁烷及乙醇清洗過濾器上的殘餘物。將此法中得到之中間產物溶於 150 ml 乙醇，加入 50 ml 的 25%濃度甲醇鈉之甲醇溶液並將混合物於 RT 攪拌 2 h。然後將反應混合物以 1N 鹽酸調整至 pH 5 並於 RT 下另再攪拌 2 h 萃取，將固體濾出，以乙醇清洗過濾器上的殘餘物並將產物真空乾燥。

15 產率：7.0 g (49%之理論值)

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.20 min；MS (ESI+)：m/z = 264 [M+H]⁺。

實例 53A

2-(6-氯嘧啶-4-基)-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽

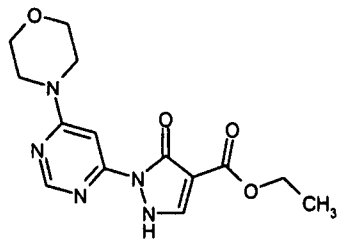


將 10.0 g(47.8 mmol)從實例 42A 得來之化合物及 8.3 g (57.3 mmol)從實例 7A 得來之化合物先導入 100 ml 乙醇中並加入 1.5 ml(2.2 g, 19.0 mmol)TFA。將混合物回流攪拌 12 h。將沉澱出的晶體濾出並以乙醇清洗過濾器上的殘餘物，將此中間產物真空乾燥至隔夜。然後懸浮於 20 ml 甲醇中，加入 100 ml 的 4 M 氫氯酸之二噁烷溶液並隨後將混合無於 RT 下攪拌 1 h。將固體濾出，以二噁烷、乙酸乙酯及異丙醚清洗過濾器上的殘餘物並將產物真空乾燥。

產率：4.6 g (32%之理論值)
HPLC(方法 11)：R_t = 2.81 min；MS (ESI+)：m/z = 263 [M+H]⁺;
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 9.46 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H)。

實例 54A

2-(6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)-3-酮基-2,3-二氫-1H-吡唑 4-乙酯



將 1.4 g (10.0 mmol)碳酸鉀溶於 50 ml 水中。將 2.0 g (10.0 mmol)從實例 16A 得來之化合物及 2.2 g (10.0 mmol)乙氧基基伸甲基丙二

酸二乙酯 加到此溶液中，然後將混合物於 100°C 攪拌 2 h。讓其冷卻至 RT 並將固體濾出，以水清洗以及於高真空下乾燥。

產率：2.4 g (75%之理論值)

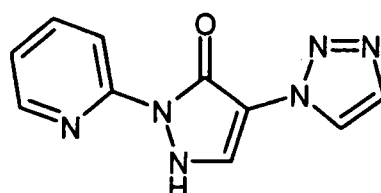
LC-MS (方法 8)： $R_t = 1.31$ min；MS (ESI+)： $m/z = 320$ [M+H]⁺;

5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.30$ (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.75-3.61 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 4H), 1.18 (t, 3H)。

具體實例：

實例 1

10 2-吡啶-2-基-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



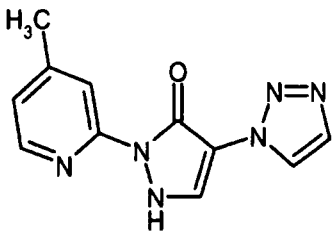
將 250 mg (1.19 mmol)從實例 3A 得來之化合物、108 mg (0.99 mmol)2-胼基吡啶及 23 mg (99 μ mol)樟腦-10-磺酸溶於 5 ml 無水乙醇中，並將混合物加熱回流至隔夜。每次另再加入 108 mg (0.99 mmol)2-胼基吡啶總計四次，並將混合物另再加熱回流直到由實例 15 3A 得來之化合物完全轉化。冷卻後，將反應混合物以製備式 HPLC 純化數次(RP 18 管柱；移動相：添加 0.1%濃鹽酸之乙腈/水梯度)並得到 6 mg (2%之理論值)之標題化合物。

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.52$ (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29-8.23 (m, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H)。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.17 \text{ min}$; MS (ESI+) : $m/z = 229 [M+H]^+$ 。

實例 2

2-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(1H-1,2,3 -三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-
5 酮



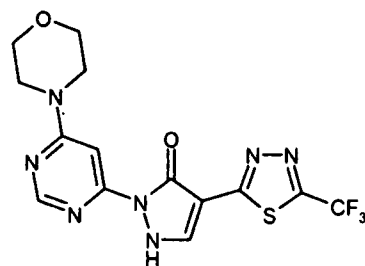
將 250 mg (1.19 mmol)從實例 3A 得來之化合物、122 mg (0.99 mmol)從實例 1A 得來之化合物及 23 mg (99 μmol)樟腦-10-磺酸溶於 5 ml 無水乙醇中並將混合物加熱回流至隔夜。之後，讓反應混合物冷卻並以製備式 HPLC 預純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度)及隨後以快速層析於矽膠上純化(移動相：二氯甲烷/甲醇梯度)。以製備式 HPLC 重新再純化 HPLC (RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度)，最後得到 21 mg(9%之理論值)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 8.42 \text{ (s, 1H)}$, 8.38 (d, 1H) , 8.29 (s, 1H) , 8.09 (s, 1H) , 7.90 (s, 1H) , 7.27 (d, 1H) , 2.46 (s, 3H) 。

LC-MS (方法 4) : $R_t = 1.05 \text{ min}$; MS (ESI+) : $m/z = 243 [M+H]^+$ 。

實例 3

2-(6-嗎啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



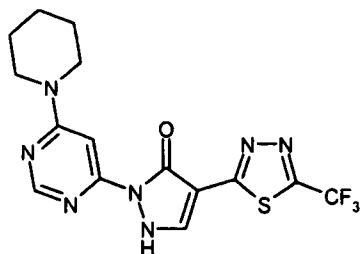
將 2.43 g (8.62 mmol)從實例 2A 得來之化合物、1.53 g 從實例 16A 得來之化合物及 182 mg (784 μ mol)樟腦-10-磺酸溶於 35 ml 無水甲醇中。並將混合物加熱回流至隔夜。冷卻後，將混合物濃縮，將殘餘物再次置於 325 ml 甲醇中處理，加入 0.5 ml (8.62 mmol)的 25%濃度甲醇鈉之甲醇溶液並將混合物再次加熱回流至隔夜。冷卻後，將形成的沉澱抽氣過濾出，以乙醚清洗，並懸浮於少許的水中，加入過量的 1M 鹽酸並將懸浮液再次濃縮。以水及乙醚清洗殘餘物並乾燥。得到 1.34 g (43%之理論值)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ = 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.84-3.70 (m, 8H)。

LC-MS (方法 4) : R_t = 1.68 min ; MS (ESI+) : m/z = 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 4

2-(6-哌啶-1-基-嘓啶-4-基)-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻唑-2-基]-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



將 240 mg (854 μ mol)從實例 2A 得來之化合物、150 mg (776 μ mol)從實例 8A 得來之化合物及 18 mg (78 μ mol)樟腦-10-磺酸溶於

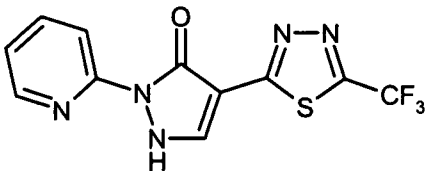
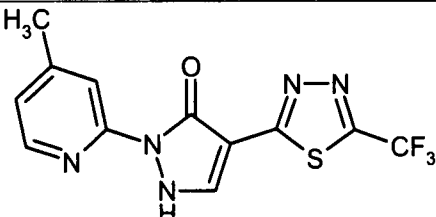
3 ml 無水乙醇中，並將混合物加熱回流至隔夜。冷卻後，加入 64 mg (931 μmol)乙醇鈉並將混合物於 RT 下另再攪拌至隔夜。將形成的沉澱抽氣過濾出，以乙醇及乙醚清洗並乾燥。將濾液濃縮並以製備式 HPLC 純化殘餘物(RP18 管柱；移動相：乙腈/水梯度)。將此法得到的二項中間產物部分共同懸浮 5 ml 甲醇中，加入 15 mg (278 μmol)甲醇鈉並將混合物加熱回流至隔夜。冷卻後，將反應混合物以製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度)，並得到 26 mg (8%之理論值)之標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.33 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.63-3.58 (m, 4H), 1.68-1.51 (m, 6H)。

LC-MS (方法 3) : R_t = 2.23 min ; MS (ESI+) : m/z = 398 [M+H]⁺。

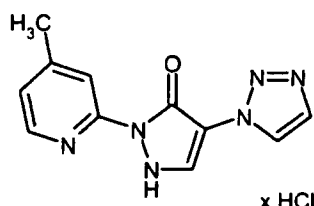
表 4 中所列之化合物係類似實例 4 從對應的分離物所製備：

表 4

實例編號	結構	分離物; 產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
5		2A; 33 %	m/z = 314; 1.60 min (4)	δ = 8.38 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H).
6		2A, 1A; 36 %	m/z = 328; 1.71 min (4)	δ = 8.21 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 2.35 (s, 3H).

實例 7

2-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-
酮鹽酸鹽



將 3.7 g (17.6 mmol)從實例 3A 得來之化合物及 2.6 g (21.1 mmol)從實例 1A 得來之化合物溶於 100 ml 無水乙醇中，並加入 0.7 ml (1.0 g, 8.8 mmol) TFA。將混合物於 100°C 槽溫度下攪拌 16 h。之後，冷卻至 RT 並真空濃縮。將殘餘物溶於 35 ml 乙腈中並於 RT 下加入 9 ml (35.2 mmol)的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液。將沉澱分離出並以 35 ml 乙腈清洗。以異丙醚清洗固體，然後於 10 ml 甲醇加熱至 40°C，加入 10 ml 乙酸乙酯，將混合物過濾並以 5 ml 的 1:1 之甲醇和乙酸乙酯混合物以及 2 ml 乙酸乙酯清洗產物。

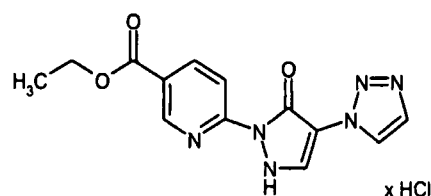
產率：2.0 g (40%之理論值)

LC-MS (方法2)：R_t = 1.05 min；MS (ESI+)：m/z = 243 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.42-8.40 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 2.46 (s, 3H)。

實例8

6-[5-酮基-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,5-二氫-1H-吡唑-1-基]菸鹼酸乙
酯鹽酸鹽



將 227 mg (1.1 mmol)從實例 3A 得來之化合物、245 mg (1.1 mmol)6-胼基菸鹼酸乙酯[製備請參見 WO 2006/114213]及 50 mg (0.2 mmol)樟腦-10-磺酸製於 6 ml 乙醇中回流下攪拌 3 h。之後，另將 490 mg (2.2 mmol)6-胼基菸鹼酸乙酯及 37 mg (0.2 mmol)對甲苯磺酸加到冷卻的反應混合物中，並將 mmol)6-胼基菸鹼酸乙酯及 37 mg (0.2 mmol)對甲苯磺酸混合，於沸點下攪拌 1 天。就後續處理係將反應混合物真空濃縮並將殘餘物以製備式 HPLC 層析(方法 12)。將 4 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到由 HPLC 分離所得來之凍乾的三氟乙酸鹽中，將此懸浮液部分濃縮，將固體濾出，以乙醚清洗過濾器上之殘餘物，並將產物真空乾燥。

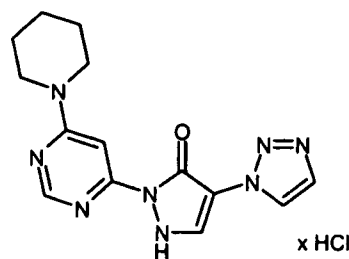
產率：139 mg (38%之理論值)

LC-MS (方法1)： $R_t = 2.88$ min；MS (ESI+)： $m/z = 301$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： $\delta = 9.00$ (s, 1H), 8.60-8.57 (m, 1H), 8.53-8.46 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.38 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)。

實例 9

2-(6-哌啶-1-基嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



將 400 mg (1.8 mmol)從實例 3A 得來之化合物、338 mg (1.8 mmol)從實例 8A 得來之化合物及 60 mg (0.4 mmol)對甲苯磺酸先導入 2 ml THE 及 2 ml 乙醇混合物中，並將混合物於單模微波(Emrys Optimizer)中於 140°C 反應 1 h。將冷卻的反應混合物真空濃縮並將 2 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液、乙醚及乙腈加到殘餘物中。將分離的沉澱過濾出並將過濾器上的殘餘物以製備式 HPLC 層析 (RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度於水中添加 0.1%甲酸)。將 4 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到由此得到的凍乾甲酸鹽中，將懸浮液部分濃縮，濾出固體，將過濾器上的殘餘物以乙醚清洗並將產物真空乾燥。

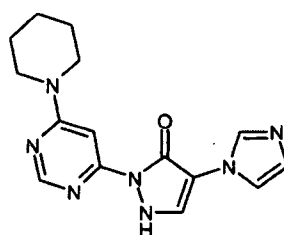
產率：75 mg (12%之理論值)

LC-MS (方法1)： $R_t = 2.75$ min；MS (ESI+)： $m/z = 313$ $[M+H]^+$ ；

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： $\delta = 8.51$ (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.59 (s, 9H)。

實例10

4-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-哌啶-1-基嘧啶-4-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



將 5.5 g (26.3 mmol)從實例 42A 得來之化合物及 6.1 g (31.5 mmol) 從實例 8A 得來之化合物溶於 55 ml 乙酸乙酯中，並加入 1.2 g (10.5 mmol)對甲苯磺酸。將混合物物加熱回流並於此溫度攪拌 16 h。冷卻至 RT 後，將沉澱濾出並以乙酸乙酯清洗。將固體溶於 50 ml 水並以 1 N 鹽酸將溶液調整至 pH 7。將沉澱濾出，以水及異丙醚清洗，最後以無水的五氧化二磷乾燥。

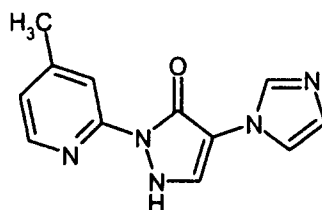
產率：7.8 g (95%之理論值)

LC-MS (方法1)： $R_t = 2.32$ min；MS (ESI+)： $m/z = 312$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 9.42$ (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 1.74-1.52 (m, 6H)。

實例11

4-(1H-咪唑-1-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



將 200 mg (1.0 mmol)從實例 42A 得來之化合物及 118 mg (1.0 mmol)從實例 1A 得來之化合物溶於 2 ml 乙醇中，並加入 44 mg (0.2 mmol)樟腦-10-磺酸。將混合物加熱回流 16 h，然後濃縮並將殘餘

物以製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度於水中添加 0.1%甲酸)。

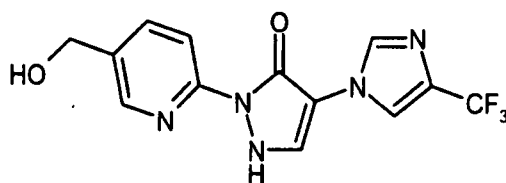
產率：4 mg (2%之理論值)

LC-MS (方法 1)：R_t = 1.94 min；MS (ESI+)：m/z = 242 [M+H]⁺;

5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.34 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。

實例12

10 2-[5-(羥基甲基)吡啶-2-基]-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氫-3H-吡啶-3-酮



15 將 1.0 g (3.6 mmol)從實例 44A 得來之化合物及 502 mg (3.6 mmol)從實例 4A 得來之化合物溶於 1 ml 冰乙酸中並將混合物於 RT 攪拌 16 h。之後，再次加入 200 mg (1.4 mmol)從實例 4A 得來之化合物並將混合物於 RT 另再攪拌 20 h。將反應混合物置於 5 ml 乙酸乙酯中處理，以稀碳酸氫鈉水溶液將混合物調整至 pH 7。將水層真空濃縮，將 1.5 ml (4.0 mmol)21%濃度乙醇鈉之乙醇溶液加到殘餘物中，並將混合物於 RT 攪拌 4 h。將沉澱濾出並以乙醇清洗。

20

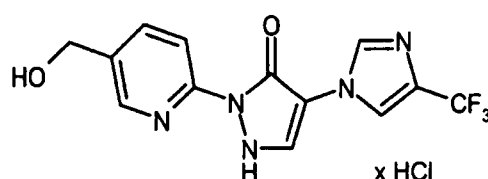
產率：111 mg (9%之理論值)

LC-MS (方法4)：R_t = 1.70 min；MS (ESI+)：m/z = 326 [M+H]⁺;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.44 (s, 1H), 8.39-8.21 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 5.41 (t, 1H), 4.58 (d, 2H)。

實例 13

2-[5-(羥基甲基)吡啶-2-基]-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氫-3H-吡啶-3-酮鹽酸鹽



將 7.5 g (27.0 mmol)從實例 44A 得來之化合物及 3.9 g (27.0 mmol)從實例 4A 得來之化合物溶於 50 ml 乙醇中，並加入 1.3 g (5.4 mmol)樟腦-10-磺酸，以及將混合物於 RT 攪拌 16 h。將 1.5 g (5.4 mmol)從實例 44A 得來之化合物及 0.8 g (5.4 mmol)從實例 4A 得來之化合物另再溶於 10 ml 乙醇中，加入 0.2 g (1.1 mmol)對甲苯磺酸並將混合物於 RT 攪拌 16 h。之後，將二項混合物組合，將混合物真空濃縮，並將殘餘物以管柱層析於矽膠上純化(移動相：乙腈/水 4:1)。移除溶劑後，加入 2 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液，將混合物真空濃縮並將殘餘物乾燥。

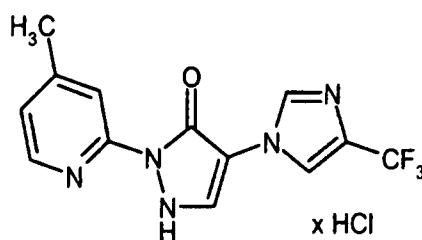
產率：1.5 g (14%之理論值)

HPLC (方法 11) : R_t = 3.38 min ; MS (ESI+) : m/z = 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.43 (s, 1H), 8.39-8.21 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 5.48-5.38 (m, 1H), 4.57 (d, 2H)。

實例 14

2-(4-甲基吡啶-2-基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



將 4.1 g (13.4 mmol) 從實例 44A 得來之化合物、1.9 g (15.7 mmol) 從實例 1A 得來之化合物及 0.5 g (2.7 mmol) 對甲苯磺酸置於 8 ml THF 及 12 ml 乙醇混合物中，於單模微波(Emrys Optimizer)中以 160°C 反應 1 h。真空移除所有的揮發組成物後，將乙酸乙酯及水加到殘餘物中。將有機層分離出，以飽和的氯化鈉溶液清洗，以硫酸鎂乾燥以及將乾燥劑濾出。將濾液真空濃縮並將粗產物以製備式 HPLC 純化(方法 15)。將 5 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到所得到的凍乾物中，將混合物部分濃縮，將懸浮液於乙腈及乙醚中攪拌，將晶體濾出，以正戊烷清洗過濾器上的殘餘物並將產物真空乾燥。

產率：0.4 g (9%之理論值)

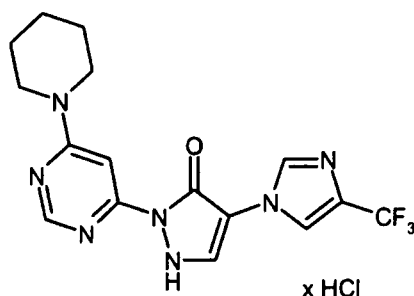
LC-MS (方法 1)：R_t = 3.11 min；MS (ESI+)：m/z = 310 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.37 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 2.44 (s, 3H)。

實例 15

2-(6-哌啶-1-基嘧啶-4-基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氫

-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



將 200 mg (0.7 mmol)從實例 44A 得來之化合物、139 mg (0.7 mmol)從實例 8A 得來之化合物及 24 mg (0.1 mmol)對甲苯磺酸置於 3 ml THF 中於單模微波(Emrys Optimizer)以 160°C 反應 1 h。真空
5 移除所有的揮發組成物後，將殘餘物以製備式 HPLC 層析(RP-18 管柱；溶離劑：乙腈/水梯度於水中添加 0.1%甲酸)。將 2 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷及乙醚溶液加到濃縮的產物餾份中，將沉澱出的晶體濾出，以乙醚清洗過濾器上的殘餘物並將產物真空乾燥。

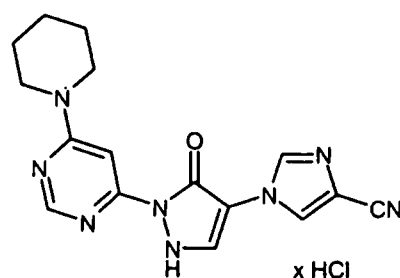
10 產率：72 mg (24%之理論值)

LC-MS (方法1)：R_t = 3.29 min；MS (ESI+)：m/z = 380 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.58 (s, 9H)。

實例16

1-[3-酮基-2-(6-哌啶-1-基嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基]-1H-咪唑-4-甲腈鹽酸鹽



將 200 mg (0.9 mmol)從實例 45A 得來之化合物及 165 mg (0.9 mmol)從實例 8A 得來之化合物溶於 2 ml 乙醇中，並加入 29 mg (0.2 mmol)對甲苯磺酸。將混合物於 90°C 攪拌 48 h。冷卻至 RT 後，將反應混合物濃縮並將殘餘物以製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度於水中添加 0.1%甲酸)。將過量的 4 N 氯化氫之二噁烷及乙醚溶液加到濃縮的產物餾份中，將沉澱的晶體濾出，以乙醚清洗過濾器上的殘餘物並將產物真空乾燥。

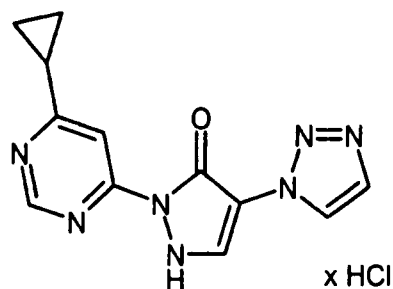
產率：18 mg (6%之理論值)

HPLC (方法11)： $R_t = 3.64$ min；MS (ESI+)： $m/z = 337$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.49$ (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.75-3.65 (m, 4H), 1.73-1.51 (m, 6H)。

實例17

2-(6-環丙基嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



將 280 mg (1.3 mmol)從實例 3A 得來之化合物及 200 mg (1.3 mmol)從實例 37A 得來之化合物溶於 2 ml 乙醇中，並加入 21 μ l (30 g, 0.3 mmol) TFA。將反應混合物回流攪拌 12 h。冷卻至 RT 後，將反應溶液以製備式 HPLC 直接層析(RP18 管柱；移動相：添加 0.1%甲酸之乙腈/水梯度)。標題化合物(為游離鹼)由此於產物餾份中部分沉澱出。將沉澱濾出，以乙醚清洗過濾器上的殘餘物並將過量的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到濾液中。於 RT 下攪拌萃取混合物，將沉澱出的固體濾出，以乙醚清洗過濾器上的殘餘物並將產物真空乾燥。

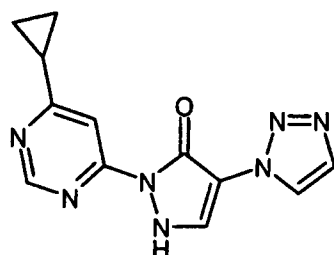
產率：16 mg (4%之理論值)

HPLC (方法11)： R_t = 3.11 min;

^1H -MR (400 MHz, DMSO- d_6)： δ = 8.90 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 1.17-1.05 (m, 4H)。

實例 18

2-(6-環丙基嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



將 280 mg (1.3 mmol)從實例 3A 得來之化合物及 200 mg (1.3 mmol)從實例 37A 得來之化合物溶於 2 ml 乙醇中，並加入 21 μ l (30 g, 0.3 mmol)TFA。將混合物回流攪拌 12 h。冷卻至 RT 後，將反應

溶液以製備式 HPLC 直接層析(RP 18 管柱；移動相：添加 0.1% 甲酸之乙腈/水梯度)。標題化合物由此於產物餾份中部分沉澱出。將固體濾出並真空乾燥。

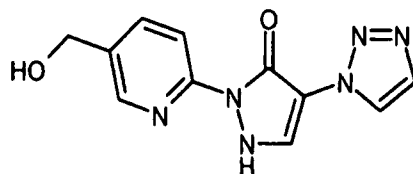
產率：5 mg (1.3%之理論值)

5 HPLC(方法11)： $R_t = 3.10$ min;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： $\delta = 8.89$ (s, 1H), 8.59-8.55 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.25-2.23 (m, 1H), 1.17-1.05 (m, 4H)。

10 實例19

2-[5-(羥基甲基)吡啶-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



15 將 15.1 g (71.9 mmol)從實例 3A 得來之化合物及 10.0 g (71.9 mmol)從實例 4A 得來之化合物溶於 375 ml 乙醇中，並加入 1.7 g (7.2 mmol)樟腦-10-磺酸。將混合物加熱回流 16 h。冷卻至 RT 後，將反應混合物濃縮並將殘餘物以管柱層析於矽膠上純化(移動相：二氯甲烷/甲醇 9:1，然後 1:1)。將產物餾份真空濃縮並將殘餘物置於異丙醚中攪拌，過濾並真空乾燥。

20 產率：1.0 g (5%之理論值)

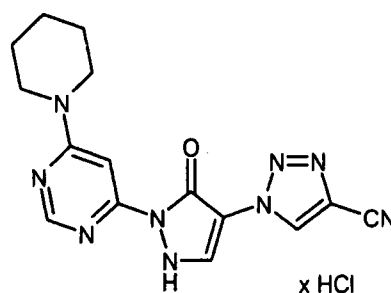
LC-MS (方法1)： $R_t = 2.14$ min；MS (ESI+)： $m/z = 259$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： $\delta = 8.46$ (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s,

1H), 8.23 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 4.58 (s, 2H)。

實例20

5 1-[3-酮基-2-(6-哌啶-1-基嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈鹽酸鹽



10 將 400 mg (1.7 mmol)從實例 51A 得來之化合物及 328 mg (1.7 mmol)從實例 8A 得來之化合物溶於 4 ml 乙醇中，並加入 59 mg (0.3 mmol)對甲苯磺酸。將混合物置於單模微波(Emrys Optimizer)中於 120°C 反應 1 h。冷卻至 RT 後，將反應混合物濃縮並將殘餘物以製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：添加 0.1%甲酸水溶液之乙腈/水梯度)。藉由添加 0.2 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液將由此得到的甲酸鹽轉變為鹽酸鹽。

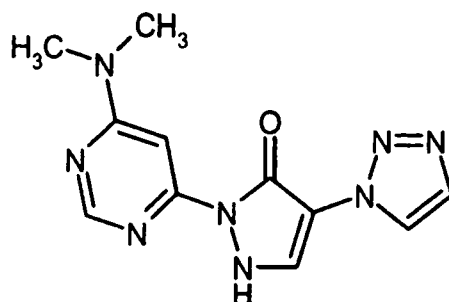
15 產率：4 mg (1%之理論值)

LC-MS (方法 8)： $R_t = 1.73$ min；MS (ESI+)： $m/z = 338$ $[M+H]^+$ ；

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： $\delta = 9.35$ (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.75-3.65 (m, 4H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 4H)。

實例21

2-[6-(二甲基胺基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



將 3.7 g (16.5 mmol)從實例 3A 得來之化合物、2.4 g 從實例 7A 得來之化合物及 0.6 g (3.3 mmol)對甲苯磺酸置於 10 ml 乙醇及 5 ml THE 混合物中，於單模微波(Emrys Optimizer)以 140°C 反應 1 h。將由此分離出的沉澱濾出，以乙醇及乙醚混合物清洗過濾器上的殘餘物並將產物真空乾燥。

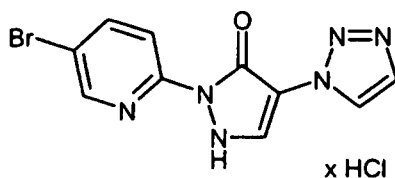
產率：0.8 g (17%之理論值)

LC-MS (方法10)：R_t = 0.47 min；MS (ESI+：m/z = 273 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.21 (s, 6H)。

實例22

2-(5-溴吡啶-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



將 280 mg (1.3 mmol)從實例 3A 得來之化合物、250 mg (1.3 mmol)從實例 10A 之化合物及 46 mg (0.3 mmol)對甲苯磺酸之 5 ml THF 混合物置於單模微波(Emrys Optimizer)中於 170°C 反應 30 min。將 2 ml 甲酸加到反應溶液後，將沉澱的固體濾出，以 3 ml 的 4N 氯化氫之二噁烷溶液攪拌，再次過濾，以乙醚清洗並真空乾燥。

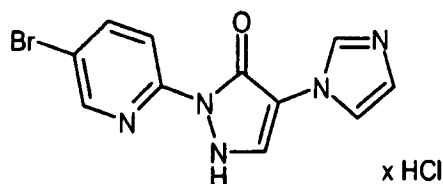
產率：181 mg (40%之理論值)

LC-MS (方法8)：R_t = 1.50 min；MS (ESI+)m/z = 306 [M+H]⁺;

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33-8.25 (m, 2H), 7.90 (s, 1H)。

實例23

2-(5-溴吡啶-2-基)-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



將 278 mg (1.3 mmol)從實例 42A 得來之化合物、250 mg (1.3 mmol)從實例 8A 得來之化合物及 46 mg (0.3 mmol)對甲苯磺酸之 5 ml THF 混合物置於單模微波(Emrys Optimizer)中於 170°C 反應 30 min。冷卻至 RT 後，將反應混合物濃縮，並以製備式 HPLC 純化殘餘物(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度於水中添加 0.1%甲酸)。藉由添加 2 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液將由此得到的甲酸鹽轉變為鹽酸鹽。以乙醚清洗產物並真空乾燥。

產率：60 mg (13%之理論值)

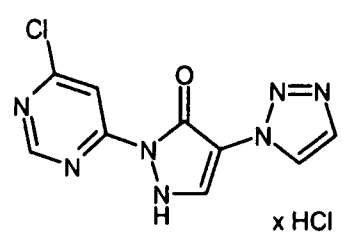
LC-MS (方法8)：R_t = 1.04 min；MS (ESI+)：m/z = 307 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 9.49 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39-8.25 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)。

5

實例24

2-(6-氯嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽
酸鹽



10 將 1.1 ml (1.6 g, 13.8 mmol)TFA 加到 7.3 g (34.6 mmol)從實例
3A 得來之化合物及 6.0 g (41.5 mmol)從實例 7A 得來之化合物之
70 ml 乙醇混合物中，並將混合物於 100°C 攪拌 20 h。將沉澱的固
體濾出並將濾液真空濃縮。將殘餘物懸浮於 100 ml 乙醇中，加入
30 ml 的 30%濃度甲醇鈉之甲醇溶液並將混合物於 RT 攪拌 1.5 h。
15 加入 42 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液(pH = 5-6)及攪拌 30 min
後，將固體濾出，先以乙醇清洗然後以乙醚清洗，以及真空乾燥。
於乙醇及乙腈中攪拌數次進行進一步之純化。然後加入 10 ml 的 4
N 氯化氫之二噁烷溶液並將混合物於 RT 攪拌 16 h。將產物濾出，
先以乙腈清洗，然後以乙醚清洗並真空乾燥。

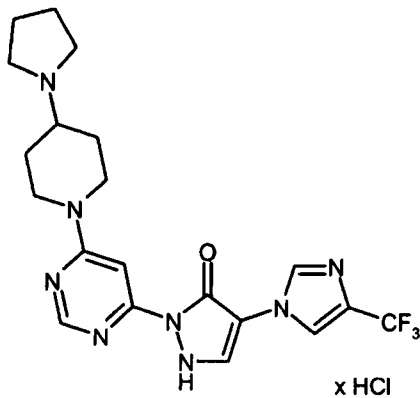
20 產率：7.9 g (76%之理論值)

LC-MS (方法8)：R_t = 1.20 min；MS (ESI+)：m/z = 264 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.97 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89 (s, 1H) 。

實例 25

5 2-[6-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)嘧啶-4-基]-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



10 將 76 μl (112 mg, 1.0 mmol)TFA 加到 683 mg (2.5 mmol) 從實例 44A 得來之化合物及 711 mg (2.7 mmol)從實例 30A 得來之化合物之 10 ml 乙醇混合物中，並將混合物於 100°C 攪拌 16 h。添加 10 ml 甲酸後，將反應溶液以製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度於水中添加 0.1%甲酸)。藉由添加 2 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液將得到的甲酸鹽轉變為鹽酸鹽。將其以乙醚清洗並真空乾燥。

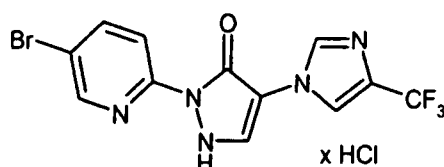
15 產率：315 mg (25%之理論值)

LC-MS (方法 10) : R_t = 0.65 min ; MS (ESI+) : m/z = 449 [M+H]⁺;
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 11.42 (br. s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.51 (br. s, 2H), 3.53-3.37 (m, 4H), 3.13-2.97 (m, 4H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.03-1.68 (m,

5H)。

實例 26

2-(5-溴吡啶-2-基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氫-3H-吡
5 唑-3-酮鹽酸鹽



將 369 mg (1.3 mmol)從實例 44A 得來之化合物、250 mg (1.3
mmol)從實例 10A 得來之化合物及 46 mg (0.3 mmol)對甲苯磺酸之
5 ml THE 混合物置於單模微波(Emrys Optimizer)中於 170°C 反應 30
10 min。添加 2 ml 甲酸至反應溶液後，將沉澱的固體濾出，以 3 ml
的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液攪拌，再次過濾，先以乙腈清洗然後
以乙醚清洗並真空乾燥。

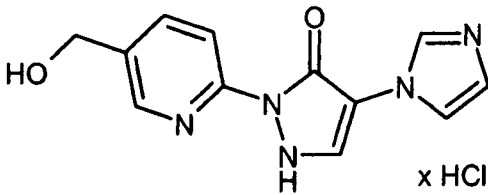
產率：163 mg (30%之理論值)

LC-MS (方法10)： $R_t = 1.06$ min；MS (ESI+)： $m/z = 374$ [M+H]⁺；

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.65$ (s, 1H), 8.45 (s, 1H),
8.38-8.23 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H)。

實例27

2-[5-(羥基甲基)吡啶-2-基]-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-
20 酮鹽酸鹽



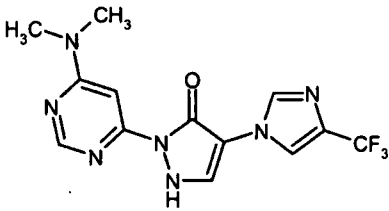
將 200 mg (1.0 mmol)從實例 42A 得來之化合物及 133 mg (1.0 mmol)從實例 4A 得來之化合物溶於 2 ml 乙醇中，並加入 44 mg (0.2 mmol)樟腦-10-磺酸。將混合物回流攪拌 12 h。將冷卻的反應混合
5 物真空濃縮。以製備式 HPLC 純化二次後(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1%甲酸)，將 1 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到產物餾份中，將混合物攪拌 1 h，於旋轉蒸發器上完全移除溶劑並將殘餘物真空乾燥。

產率：86 mg (31%之理論值)

10 LC-MS (方法1)：R_t = 1.77 min；MS (ESI+)：m/z = 258 [M+H]⁺；
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 9.50 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 3.58 (s, 2H)。

實例28

15 2-[6-(二甲基胺基)嘧啶-4-基]-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



將 8.3 g (27.7 mmol)從實例 44A 得來之化合物、4.0 g (27.7 mmol)從實例 7A 得來之化合物及 1.0 g (5.5 mmol)對甲苯磺酸置於 10 ml

乙醇及 5 ml THE 混合物中，於單模微波(Emrys Optimizer)以 140°C 反應 1 h。將分離的沉澱濾出，以乙醇及乙醚之混合物清洗過濾器上的殘餘物並將產物真空乾燥。

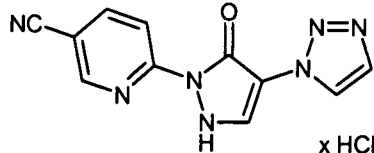
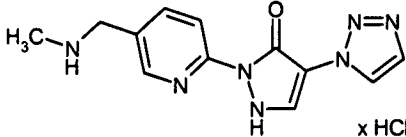
產率：1.3 mg (14%之理論值)

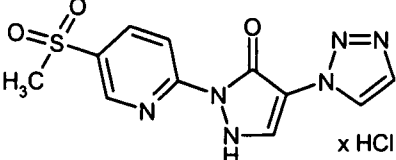
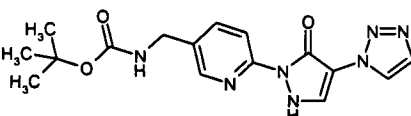
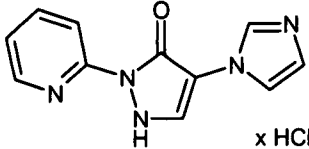
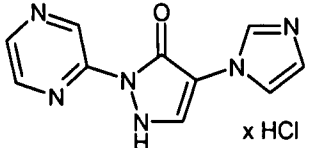
5 LC-MS (方法10)：R_t = 0.84 min；MS (ESI+)：m/z = 340 [M+H]⁺;
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.54 (s, 6H)。

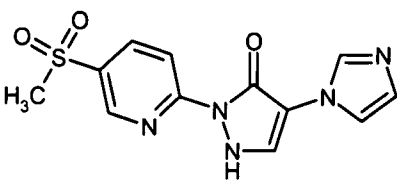
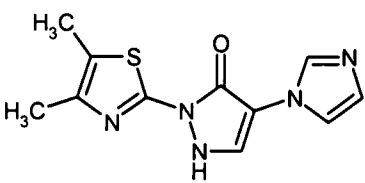
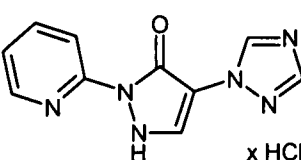
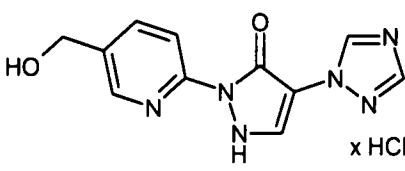
表5中所列之化合物係類似所給的實例由對應的分離物所製備：

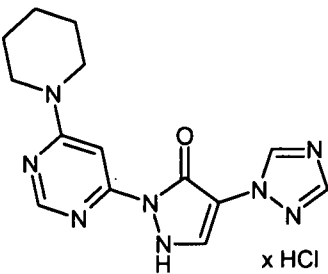
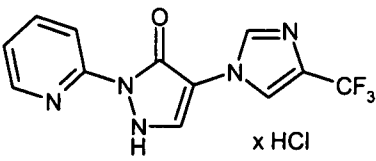
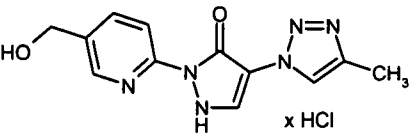
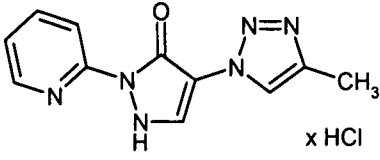
10

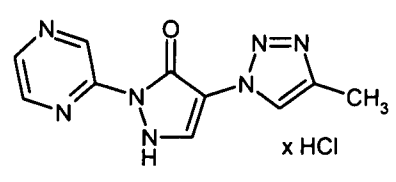
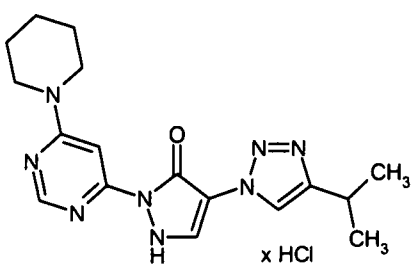
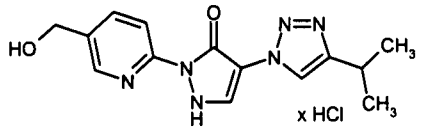
表 5

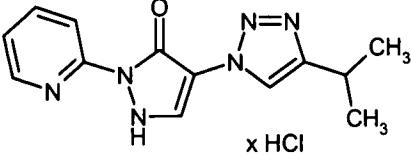
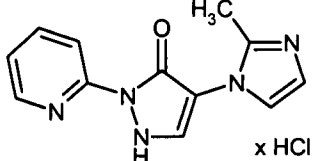
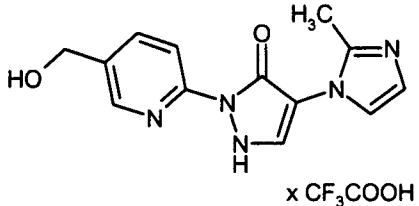
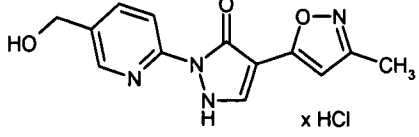
實例編號	結構	分離物; 類似[實例]之製備; 產率 (%之理論值)	MS (ESI)[M+H] ⁺ ; LC-MS/HPLC R(方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
29		3A, 19A [16] 11%	m/z = 254; 2.41 min (方法 1)	δ = 9.00 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58- 8.41 (m, 3H), 7.91 (s, 1H).
30		3A, 5A [16] 1 %	m/z = 272; 1.77 min (方法 1)	δ = 9.45-9.21 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.52- 8.41 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.23- 4.20 (m, 2H), 2.61- 2.56 (m, 3H).

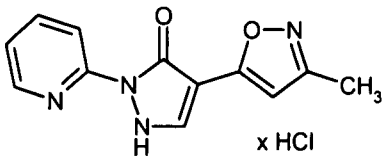
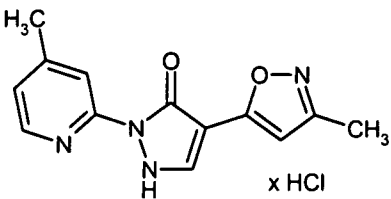
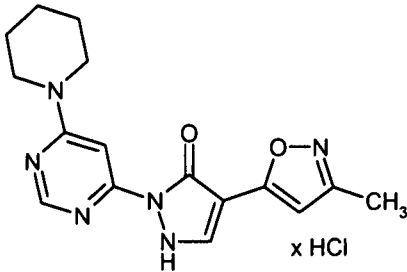
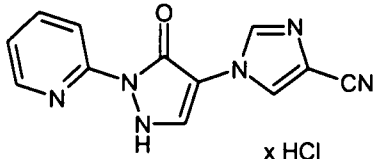
實例 編號	結構	分離物; 類似[實例]之製 備; 產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS/HPLC R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
31		3A, 9A [16] 70 %	m/z = 307; 2.30 min (方法 1)	δ = 8.98 (d, 1H), 8.70- 8.55 (m, 2H), 8.52 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 3.36 (s, 3H).
32		3A, 24A [16] 3 %	m/z = 358; 0.91 min (方法 10)	δ = 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 4.19 (d, 2H), 1.39 (s, 9H).
33		42A [27] 34 %	m/z = 228; 1.76 min (方法 1)	δ = 8.49 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.03 (dt, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (dt, 1H), 7.16 (s, 1H).
34		42A, 17A [27] 3 %	m/z = 229; 0.53 min (方法 1)	δ = 9.55 (s, 1H), 8.75-8.55 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

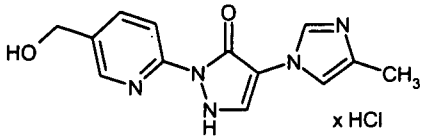
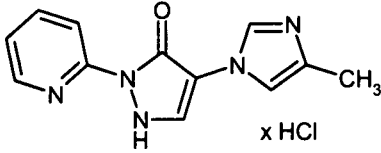
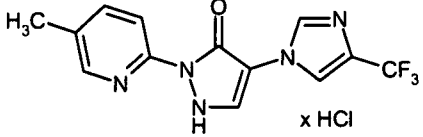
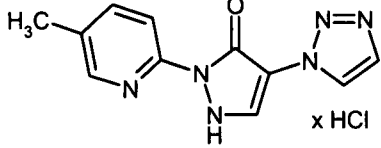
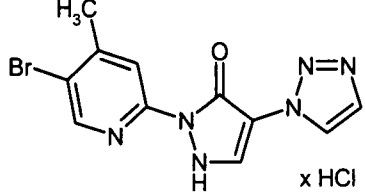
實例 編號	結構	分離物; 類似[實例]之製 備; 產率 (%之理論值)	MS (ESI)[M+H] ⁺ ; LC-MS/HPLC R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
35		42A, 9A [16] 48 %	m/z = 306; 1.90 min (方法 1)	δ = 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (dd, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.12 (s, 3H).
36		42A [27] 10 %	m/z = 262; 2.08 min (方法 1)	δ = 9.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
37		43A [27] 35 %	m/z = 229; 2.20 min (方法 1)	δ = 8.88 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.32- 8.23 (m, 2H), 8.08 (t, 1 H), 7.39 (t,1H).
38		43A, 4A [27] 8 %	m/z = 259; 2.09 min (方法 1)	δ = 8.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32- 8.11 (m, 3H), 8.07- 7.92 (m, 1H), 4.58 (s, 2H).

實例 編號	結構	分離物; 類似[實例]之製 備; 產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS/HPLC R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
39		43A, 8A [27] 8 %	m/z = 313; 2.70 min (方法 1)	δ = 8.92 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 4H), 1.73- 1.64 (m, 2H), 1.60- 1.55 (m, 4H).
40		44A [27] 5%	m/z = 296; 1.96 min (方法 4)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.42-8.22 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.39 (t, 1H).
41		20A, 4A [27] 9 %	m/z = 273; 2.33 min (方法 1)	δ = 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).
42		20A [27] 6 %	m/z = 243; 2.50 min (方法 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.40 (dd,

實例 編號	結構	分離物; 類似[實例]之製 備; 產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS/HPLC R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
				1H), 2.31 (s, 3H).
43		20A [27] 23 %	m/z = 244; 2.25 min (方法 1)	δ = 9.54 (s, 1H), 8.65-8.61 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 2.32 (s, 3H).
44		48A, 8A [27] 12 %	m/z = 355; 3.88 min (方法 11)	δ = 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.75-3.71 (m, 4H), 3.07- 3.03 (m, 1H), 1.73- 1.52 (m, 6H), 1.28 (d, 6H).
45		48A, 4A [27] 15 %	m/z = 301; 2.71 min (方法 1)	δ = 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.09-3.06 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

實例 編號	結構	分離物; 類似[實例]之製 備; 產率 (%之理論值)	MS (ESI)[M+H] ⁺ ; LC-MS/HPLC R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
46	 <chem>CC(C)C1=CN=CN=C1N2C(=O)N(c3ccncc3)C=C2</chem> x HCl	48A [27] 11%	m/z = 271; 2.70 min (方法 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.41 (dd, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).
47	 <chem>Cc1ccncc1N2C(=O)N(c3ccncc3)C=C2</chem> x HCl	49A [27] 5 %	m/z = 242; 1.85 min (方法 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 2.58 (s, 3H).
48	 <chem>COc1ccncc1N2C(=O)N(c3cc(CO)ccn3)C=C2</chem> x CF ₃ COOH	49A, 4A [27] 1 %	m/z = 272; 0.47 min (方法 1)	
49	 <chem>CC1=CN=C(N1C2=CC(=O)N(c3cc(CO)ccn3)C=C2)C(=O)O</chem> x HCl	50A, 4A [27] 5 %	m/z = 273; 2.63 min (方法 1)	δ = 8.43 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 2H), 8.03 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

實例 編號	結構	分離物; 類似[實例]之製 備; 產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS/HPLC R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
50		50A [27] 19 %	m/z = 243; 2.88 min (方法 1)	δ = 8.49 (d, 1H), 8.29-8.18 (m, 2H), 8.09 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.26 (s, 3H).
51		50A, 1A [27] 14 %	m/z = 257; 2.95 min (方法 1)	δ = 8.24 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
52		50A, 8A [27] 1 %	m/z = 327; 1.82 min (方法 8)	δ = 8.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.72-1.53 (m, 6H).
53		45A [27] 3 %	m/z = 253; 2.51 min (方法 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.39 (t, 1H).

實例 編號	結構	分離物; 類似[實例]之製 備; 產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS/HPLC R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
54		46A, 4A [27] 7 %	m/z = 272; 1.92 min (方法 1)	
55		46A [27] 9 %	m/z = 242; 1.91 min (方法 1)	δ = 9.42 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 2.36 (s, 3H).
56		44A, 20A [16] 35 %	m/z = 310; 1.87 min (方法 8)	δ = 8.34 (d, 2H), 8.19-8.15 (m, 3H) 7.88 (d, 1H), 2.35 (s, 3H).
57		3A, 20A [16] 26 %	m/z = 243; 1.27 min (方法 8)	δ = 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).
58		3A, 23A [16] 10 %	m/z = 321; 0.93 min (方法 10)	δ = 8.61 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

實例 62

CC(C)(C)OC(=O)c1ccc2nc3c(ncn3C2)c4ccn4
x HCl

將 3.2 g (15.0 mmol)從實例 3A 得來之化合物先導入 100 ml 乙醇中。加入 3.1 g (15.0 mmol)從實例 22A 得來之化合物及 571 mg (3.0 mmol)對甲苯磺酸單水合物，並將混合物回流攪拌 16 h。然後將混合物濃縮並將殘餘物以製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1%TFA)。將含產物之餾份組合，移除大多數的溶劑並將形成的固體過濾出。將其於高真空下乾燥然後加入 4N 氯化氫之二噁烷溶液。將混合物於 RT 攪拌 1 h 並將固體濾出及於高真空下乾燥。

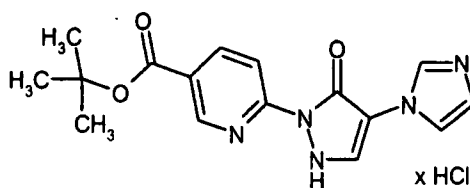
產率：1.6 g (28%之理論值)

LC-MS (方法1)： $R_t = 3.32$ min；MS (ESI+)： $m/z = 329$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： $\delta = 8.94$ (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50-8.40 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 1.58 (s, 9H)。

實例63

6-[4-(1H-咪唑-1-基)-5-酮基-2,5-二氫-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸第三丁酯鹽酸鹽



將 3.1 g (15.0 mmol)從實例 42A 得來之化合物先導入 100 ml 乙醇中。加入 3.1 g (15.0 mmol)從實例 22A 得來之化合物及 571 mg (3.0 mmol)對甲苯磺酸單水合物並將混合物先於 RT 攪拌 16 h。隨後另再回流攪拌 24 h 然後移除溶劑。將殘餘物以製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1%TFA)。將產物餾

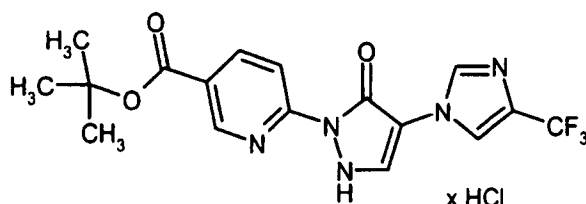
份組合並移除大部分包含在其中的乙腈。將剩餘的溶液凍乾。將 4N 氯化氫之二噁烷溶液加到此凍乾物中並將混合物於 RT 攪拌 1 h。將固體濾出並於高真空下乾燥。

產率：1.3 g (23%之理論值)

- 5 LC-MS (方法 7)： $R_t = 0.99$ min；MS (ESI+)： $m/z = 328$ [M+H]⁺；
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 9.55$ (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53-8.42 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 1.58 (s, 9H)。

實例64

- 10 6-{5-酮基-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-2,5-二氫-1H-吡唑-1-基} 吡啶-3-羧酸第三丁酯鹽酸鹽



- 15 將 4.2 g (15.0 mmol)從實例 44A 得來之化合物先導入 100 ml 乙醇中。加入 3.1 g (15.0 mmol)從實例 22A 得來之化合物及 571 mg (3.0 mmol)對甲苯磺酸單水合物並將混合物於 RT 攪拌 16 h。然後
 20 移除溶劑並將殘餘物以製備式 HPLC 純(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將產物餾份組合並移除大部分包含在其中的乙腈及一些水。將形成的固體濾出並風乾。然後加入 20 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液並將混合物於 RT 攪拌 1 h。將固體濾出並再次經由製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將產物餾份組合，加入 1N 鹽酸並將混合物冷

凍乾燥。

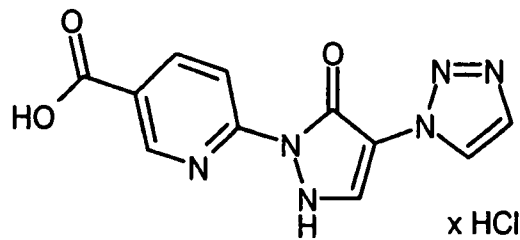
產率：750 mg (12%之理論值)

LC-MS (方法7)：R_t = 2.10 min；MS (ESI+)：m/z = 396 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.93 (s, 1H), 8.59-8.38 (m, 3H),
8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 1.59 (s, 9H)。

實例 65

6-[5-酮基-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,5-二氫-1,5-二氫-1H-吡唑-1-基]
吡啶-3-羧酸鹽酸鹽



將 50 mg (0.1 mmol)從實例 62A 得來之化合物溶於 1 ml 的 1:1
二氯甲烷及 TFA 混合物中並將混合物於 RT 攪拌 1 h。將反應溶液
真空濃縮，將殘餘物懸浮於 2 ml 1N 鹽酸中，然後將懸浮液冷凍
乾燥。

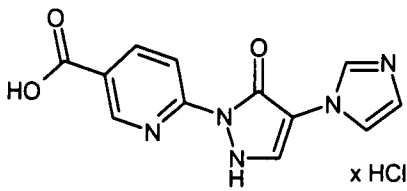
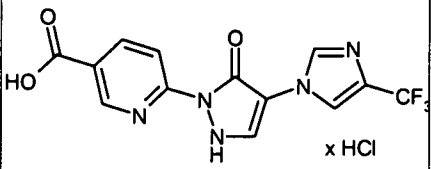
產率：42 mg (99%之理論值)

LC-MS (方法 9)：R_t = 0.82 min；MS (ESI+)：m/z = 273 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.99 (s, 1H), 8.53 (s, 1H),
8.51-8.41 (m, 3H), 7.91 (s, 1H)。

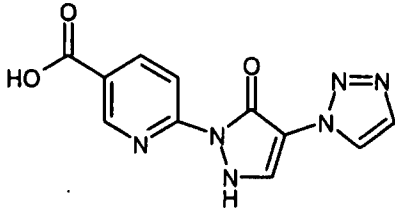
表 6 所列之目標化合物之製備係類似化合物 65 來進行：

表 6

實例 編號	結 構	分離物; 產率 (%-理論值)	MS (ESI)[M+H] ⁺ ; LC-MS/HPLC R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
66		63 98%	m/z = 272; 1.87 min (方法 1)	δ = 13.50 (br. s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.98 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H).
67		64 92 %	m/z = 340; 1.90 min (方法 4)	δ = 8.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

實例 68

6-[5-酮基-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,5-二氫-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸



將 491 mg (1.8 mmol, 80%純度)從實例 3A 得來之化合物及 289 mg (1.6 mmol)6-胼基菸鹼酸乙酯[製備請參見 WO 2006/114213]於 10 ml 乙酸中在 RT 係攪拌 12 h。之後，再次將 120 mg (0.7 mmol)6-胼基菸鹼酸乙酯加到反應混合物中並將混合物再次於 RT 攪拌 13 h。於 RT 另再留置 2 天後，將反應溶液真空濃縮，將殘餘物置於

乙酸乙酯中處理，將混合物以飽和的碳酸氫鈉溶液清洗中和並將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並於旋轉蒸發器上濃縮。將此法中得到的中間產物溶於 10 ml 乙醇，加入 0.3 ml (1.8 mmol) 的 30% 濃度
5 甲醇鈉之甲醇溶液並將混合物於 RT 攪拌 17 h。將反應溶液以 1N 鹽酸調整至 pH 5，並隨後於 RT 另再攪拌 2 h。將其真空濃縮，於殘餘物中加入乙腈，將分離的沉澱過濾出及以乙醚清洗過濾器上的殘餘物並真空乾燥。將 9.4 ml 0.1M 氫氧化鉀之乙醇溶液加到此法所得到的酯中並將混合物於 RT 攪拌 16 h。以 1N 鹽酸將反應溶液調整至 pH 2，於旋轉蒸發器上移除溶劑，以水處理殘餘物並以
10 乙酸乙酯萃取混合物。將沉澱的結晶過濾出，以乙醚清洗過濾器上的殘餘物並將產物真空乾燥。

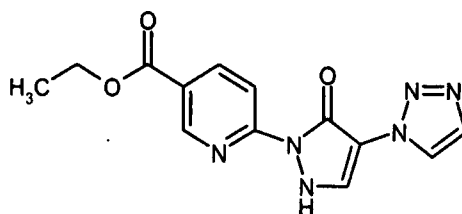
產率：32 mg (7%之理論值)

LC-MS (方法1)： $R_t = 2.31$ min；MS (ESI+)： $m/z = 273$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： $\delta = 13.49$ (br. s, 1H), 9.00 (s, 1H),
15 8.71-8.33 (m, 4H), 8.41 (s, 1H)。

實例69

6-[5-酮基-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,5-二氫-1H-吡唑-1-基]菸鹼酸乙
酯



將 2.7 g (13.1 mmol) 實例化合物 3A、2.0 g (13.1 mmol) 實例化

合物 6A 及 1.1 g (6.5 mmol)對甲苯磺酸於 50 ml 乙醇中回流攪拌 16 h。將 50 ml DMF 加到冷卻的反應混合物中然後於 130°C 槽溫度另再攪拌 10 h。將反應溶液真空濃縮並將 10 ml 乙醇及 1 ml 濃硫酸加到殘餘中。隨後將混合物於沸點攪拌 12 h。將水加到冷卻的反應混合物中，將固體濾出，以乙醇清洗過濾器上的殘餘物並將產物真空乾燥。

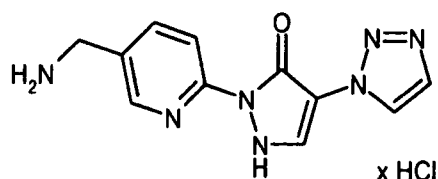
產率：0.14 g (3%之理論值)

LC-MS (方法9)： $R_t = 2.89$ min；MS (ESI+)： $m/z = 300$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： $\delta = 9.00$ (s, 1H), 8.57-8.54 (m, 1H), 8.53-8.46 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.38 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)。

實例 70

2-[5-(胺基甲基)吡啶-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



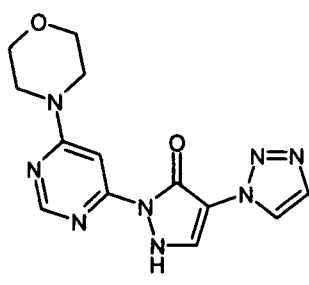
將 83 mg (0.2 mmol)實例化合物 32 置於 5 ml 的 4M 氯化氫之二噁烷溶液中於 RT 攪拌 2 h。之後，將混合物真空濃縮並將殘餘物以製備式 HPLC 層析(RP 18 管柱；梯度：乙腈/水添加 0.1% TFA)。將組合的產物餾份濃縮並將 2 ml 1N 鹽酸加到殘餘物中。將生成的懸浮液冷凍乾燥。將凍乾物置於乙醇中攪拌，濾出固體並將晶體真空乾燥。

產率：10mg(14%之理論值)

LC-MS (方法8) : $R_t = 0.76 \text{ min}$; MS (ESI+) : $m/z = 258 [M+H]^+$;
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 8.64 \text{ (s, 1H)}$, 8.53 (s, 3H) , 8.47 (s, 2H) , 8.31 (s, 1H) , 8.18 (s, 1H) , 7.91 (s, 1H) , $4.12\text{-}4.10 \text{ (m, 2H)}$ 。

5 **實例71**

2-(6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



10 將 1.9 g (8.8 mmol)從實例 3A 得來之化合物及 1.9 g (9.7 mmol) 從實例 16A 得來之化合物先導入 25 ml 乙酸乙酯並於 RT 下加入 504 mg (4.4 mmol) TFA。將混合物回流攪拌 16 h，然後冷卻至 5°C 及隨後另再攪拌 2 h。將形成的固體濾出，以乙酸乙酯清洗並先風乾之後再於高真空下乾燥。得到 1.7 g 的產物。

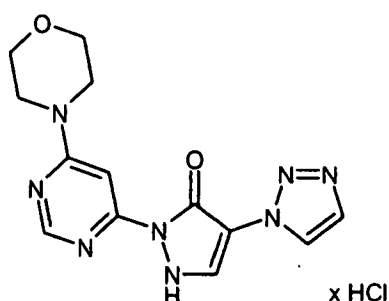
15 將母液與清洗液組合並移除溶劑。根據 LC-MS，該殘餘物(2.4 g)仍含有中間物 2-(6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)肼基]-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-烯酸乙酯 (環化之中間物階段)，將其直接用於製備實例 72(參見實例 72)。

產率：1.7 g (61%之理論值)

20 LC-MS (方法9) : $R_t = 0.90 \text{ min}$; MS (ESI+) : $m/z = 315 [M+H]^+$;
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 8.42 \text{ (s, 1H)}$, 8.38 (s, 1H) , 8.01 (s, 1H) , 7.73 (s, 1H) , 7.70 (s, 1H) , $3.71\text{-}3.65 \text{ (m, 4H)}$, $3.57\text{-}3.51 \text{ (m, 4H)}$ 。

實例72

2-(6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑
-3-酮鹽酸鹽



第 1 批：將 7.5 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到 1.7 g (5.4 mmol)從實例 71 得來之化合物中。將混合物於 RT 攪拌，加入 5 ml 二噁烷並將混合物於 RT 攪拌 16 h。將固體濾出，並以 5 ml 二噁烷清洗。將混合物於真空下乾燥 16 h，然後加入 10 ml 甲醇並將混合物於 RT 攪拌 1 h。將固體濾出，以 4 ml 甲醇清洗並於高真空下乾燥。得到 1.6 g 標題化合物。

第 2 批：如下得到另量的標題化合物：將於合成實例化合物 71 期間，由母液得來之殘餘物(2.4 g)，其含有環化作用之開環中間物狀態 3-[2-(6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)肼基]-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-烯酸乙酯，溶於 12 ml 乙醇中並於 RT 加入 1.5 ml 30%濃度的甲醇鈉之甲醇溶液，同時攪拌。隨後將混合物於 RT 攪拌 45 min，然後以 2N 鹽酸調整至 pH 5 並隨後於 RT 另再攪拌 16 h。將混合物冷卻至 10°C 並將固體濾出及以 3.5 ml 二噁烷清洗。將混合物於高真空下乾燥 16 h，然後加入 5 ml 甲醇並隨後將混合物於 RT 攪拌 1 h。將固體濾出，以 2 ml 甲醇清洗並於高真空下乾燥，於此

法得到另外 997 mg 的標題化合物。

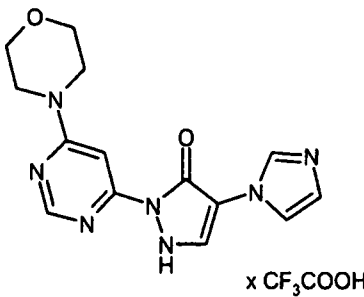
產率：共為2.6 g (83%之理論值)

LC-MS (方法6)：R_t = 0.89 min；MS (ESI+)：m/z = 315 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.71 (s, 8H)。

實例73

4-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮
三氟酸鹽



將 209 mg (1.0 mmol)從實例 42A 得來之化合物溶於 7 ml THF 中。於 RT 下加入 195 mg (1.0 mmol)從實例 16A 得來之化合物及 38 mg (0.2 mmol)對甲苯磺酸單水合物，然後將混合物置於單模微波(CEM Explorer)中於 150°C 反應 1 h。然後將得到的混合物直接以 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。

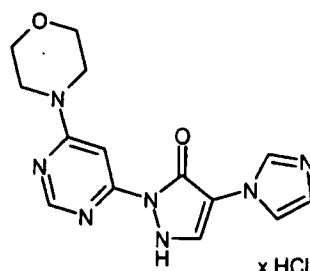
產率：71 mg (17%之理論值)

LC-MS (方法1)：R_t = 2.03 min；MS (ESI+)：m/z = 314 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 9.38 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.72 (s, 8H)。

實例74

4-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



將 0.5 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到 60 mg (0.1 mmol)從實例 73A 得來之化合物並將混合物於 RT 攪拌 1 h。將固體濾出，每次以 0.5 ml 二噁烷清洗二次並隨後真空乾燥。

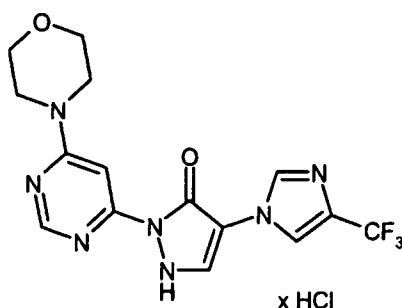
產率：46 mg (94%之理論值)

LC-MS (方法1)： $R_t = 0.91$ min；MS (ESI+)： $m/z = 314$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： $\delta = 9.46$ (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.73 (s, 8H)。

實例 75

2-(6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



將 309 mg (1.0 mmol)從實例 44A 得來之化合物溶於 7 ml THF

中。於 RT 加入 195 mg (1.0 mmol) 從實例 16A 得來之化合物及 38 mg (0.2 mmol) 對甲苯磺酸單水合物然後將混合物置於單模微波 (CEM Explorer) 中於 150°C 反應 1 h。隨後將得到的混合物直接以製備式 HPLC 純化 (RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將得到的產物餾份組合並移除溶劑。將 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到殘餘物中。將混合物於 RT 攪拌 1 h 並將固體濾出，以及於高真空下乾燥。

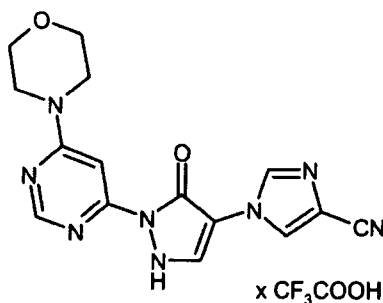
產率：77 mg (19% 之理論值)

LC-MS (方法 7)： $R_t = 1.31$ min；MS (ESI+)： $m/z = 382$ $[M+H]^+$ ；

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： $\delta = 8.53$ (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.67 (s, 8H)。

實例 76

1-[2-(6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)-3-酮基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基]-1H-咪唑-4-甲腈三氟乙酸鹽



將 976 mg (純度 72 %, 3.0 mmol) 從實例 45A 得來之化合物先導入 20 ml THF 中。加入 586 mg (3.0 mmol) 從實例 16A 得來之化合物及 114 mg (0.6 mmol) 對甲苯磺酸單水合物然後將混合物置於單模微波 (CEM Explorer) 中於 150°C 反應 1 h。然後將反應混合物

先以層析於矽膠上預純化(Biotage 層析；移動相：二氯甲烷/甲醇 10:1 添加少許氨水溶液)。然後將此法所得到的粗產物再以製備式 HPLC 純化二次(RP18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將 HPLC 層析之產物餾份組合，加入相同體積的水並進行冷凍乾燥。

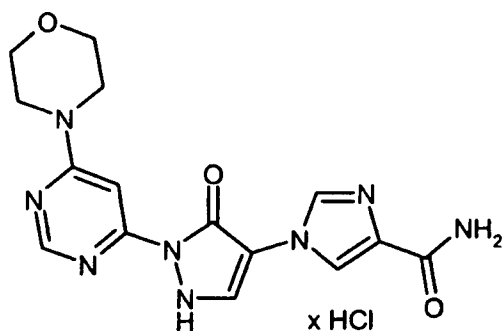
產率：11 mg (1%之理論值)

LC-MS (方法4)： $R_t = 1.54$ min；MS (ESI+)： $m/z = 339$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.53$ (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.70-3.64 (m, 8H)。

實例77

1-[2-(6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)-3-酮基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基]-1H-咪唑-4-甲醯胺鹽酸鹽



將 976 mg (純度 72 %, 3.0 mmol)從實例 45A 得來之化合物先導入 20 ml THF 中。加入 586 mg (3.0 mmol)從實例 16A 得來之化合物及 114 mg (0.6 mmol)對甲苯磺酸單水合物然後將混合物置於單模微波(CEM Explorer)中於 150°C 反應 1 h。將反應混合物先以層析於矽膠上預純化(Biotage 層析；移動相：二氯甲烷/甲醇 10:1 添加少許氨水溶液)。然後將此法所得到的粗產物再以製備式

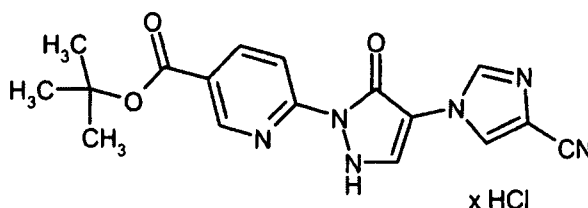
HPLC 純化二次(RP18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將 HPLC 層析之產物餾份組合，將混合物真空濃縮，將殘餘物置於 1M 鹽酸中處理，並將溶液冷凍乾燥。

產率：14 mg (1.2%之理論值)

5 LC-MS (方法10)： $R_t = 0.47$ min；MS (ESI+)： $m/z = 357$ [M+H]⁺；¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 9.20$ (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (br. s, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.72 (s, 8H)。

10 實例78

6-[4-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)-5-酮基-2,5-二氫-1H-吡啶-1-基]吡啶-3-羧酸第三丁酯鹽酸鹽



15 將 500 mg (純度 72 %, 1.5 mmol)從實例 45A 得來之化合物先導入 11 ml THF 中。加入 322 mg (1.5 mmol)從實例 22A 得來之化合物及 58 mg (0.3 mmol)對甲苯磺酸單水合物並將混合物置於單模微波(CEM Explorer)中於 150°C 反應 3 h。之後，將混合物直接以製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將產物餾份組合，加入 1N 氯化氫之二噁烷溶液並將混合物於 RT 攪拌 1 h。將沉澱濾出，以每次 0.5 ml 二噁烷清洗二次並於高真空下乾燥。

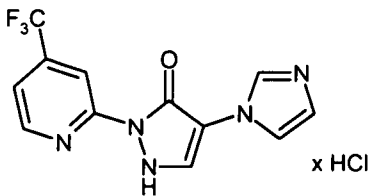
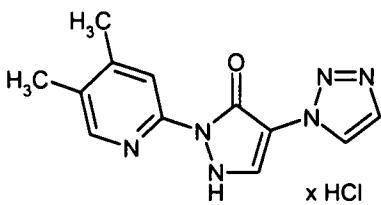
產率：144 mg (24%之理論值)

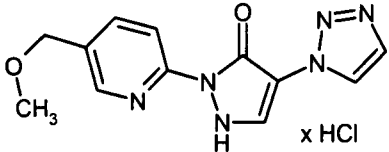
LC-MS (方法 8)：R_t = 2.10 min；MS (ESI+)：m/z = 353 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.94 (s, 1H), 8.54-8.42 (m, 4H), 8.20 (s, 1H), 1.58 (s, 9H)。

5 表 7 中所列之化合物係類似所給的實例由對應的分離物所製備。亦可應用甲苯-4-磺酸單水合物取代樟腦-10-磺酸。

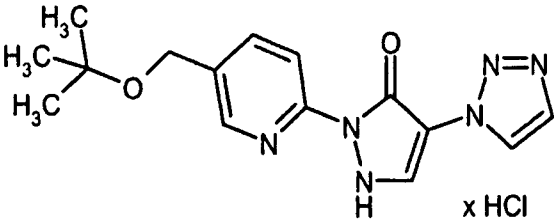
表 7

實例 編號	結構	分離物; 類似[實例]之製 備; 產率 (%之理論值)	MS (ESI)[M+H] ⁺ ; LC-MS/HPLC R _t (方法)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
79		42A, 25A [16] 64 %	m/z = 296; 0.92 min (方法 4)	(400 MHz) : δ = 9.55 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.70 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H).
80		44A, 26A [16] 27 %	m/z = 257; 1.32 min (方法 8)	(400 MHz) : δ = 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

實例 編號	結構	分離物; 類似[實例]之製 備; 產率 (%之理論值)	MS (ESI)[M+H] ⁺ ; LC-MS/HPLC R _t (方法)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
81		3A, 29A [16] 85 %	m/z = 273; 0.64 min (方法 10)	(500 MHz) : δ = 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

實例 82

2-[5-(第三丁氧基甲基)吡啶-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二
氫-3H-吡啶-3-酮鹽酸鹽



5

將 631 mg (3.0 mmol)從實例 3A 得來之化合物及 586 mg (3.0 mmol)從實例 3A 得來之化合物先導入 10 ml 乙醇中。加入 114 mg (0.6 mmol)對甲苯磺酸單水合物並將混合物於 RT 下攪拌 16 h。然後移除溶劑並將殘餘物以製備式 HPLC 純化(RP18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1 % TFA)。將產物餾份組合並濃縮，以及將殘餘物於高真空下乾燥。加入 10 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液，並將混合物於 RT 下攪拌 1 h。將固體濾出，以第三丁基甲基醚清

10

洗並於高真空下乾燥。

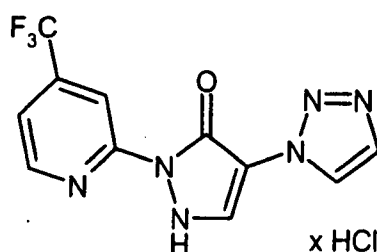
產率：260 mg (25%之理論值)

LC-MS (方法8)： $R_t = 1.77$ min；MS (ESI+)： $m/z = 315$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.47$ -8.42 (m, 2H), 8.35 (s, 1H),
8.22 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.25 (s, 9H)。

實例83.

4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1,2-二氫-3H-吡
唑-3-酮鹽酸鹽



將 631 mg (3.0 mmol)從實例 3A 得來之化合物及 531 mg (3.0 mmol)從實例 25A 得來之化合物先導入 10 ml 乙醇中。加入 114 mg (0.6 mmol)對甲苯磺酸單水合物並將混合物於 RT 下攪拌 16 h。然後將其濃縮並將殘餘物以製備式 HPLC 純化(RP18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將產物餾份組合，移除溶劑並將殘餘物於高真空下乾燥。加入 20 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液並將混合物於 RT 下攪拌 1 h。將固體濾出，以第三丁基甲基醚清洗並於高真空下乾燥。

產率：231 mg (23%之理論值)

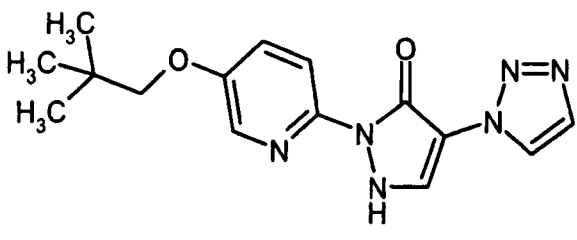
LC-MS(方法8)： $R_t = 1.65$ min；MS(ESI+)： $m/z=297$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.81$ (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s,

1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, 1H)。

實例 84

2-[5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二
5 氫-3H-吡唑-3-酮



將 171 mg (0.8 mmol)從實例 3A 得來之化合物及 455 mg (純度
35 %, 0.8 mmol)從實例 12A 得來之化合物先導入 7 ml 乙醇中。加
入 31 mg (0.2 mmol)對甲苯磺酸單水合物並將混合物回流攪拌 64
10 h。之後，將其濃縮並將殘餘物以製備式 HPLC 純化(RP18 管柱；
移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將產物餾份組合，移除溶
劑並將殘餘物於高真空下乾燥。

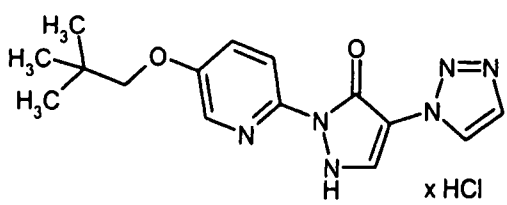
產率：28 mg (11%之理論值)

LC-MS(方法10)：R_t = 1.17 min；MS (ESI+)：m/z = 315 [M+H]⁺;

15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s,
1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.90 (s, 1 H), 7.69 (dd, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.02
(s, 9H)。

實例85

20 2-[5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫
-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



將 2 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到 22 mg (0.1 mmol)從實例 84 得來之化合物中並將混合物於 RT 下攪拌 1 h。將固體濾出並於高真空下乾燥。

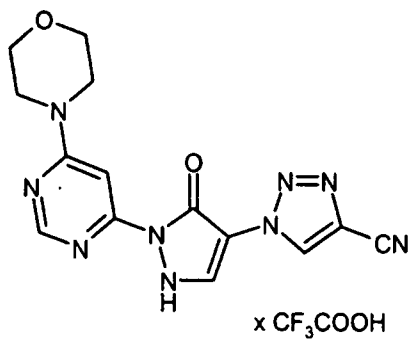
5 產率：17 mg (97%之理論值)

LC-MS (方法10)：R_t = 1.17 min；MS (ESI+)：m/z = 315 [M+H]⁺;
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)。

10

實例86

1-[2-(6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)-3-酮基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸鹽



15

將 250 mg (1.1 mmol)從實例 41A 得來之化合物、207 mg (1.1 mmol)從實例 16A 得來之化合物及 40 mg (0.2 mmol)對甲苯磺酸單水合物先導入 10 ml THF。將混合物置於單模微波(CEM Explorer)

中先於 120°C 反應 3.5 h 然後再於 130°C 反應 4 h。讓混合物冷卻製 RT，加入 5 ml 乙腈並將混合物留置 24 h。將上清液倒出並將沉澱以乙腈清洗一次。將清洗液與倒出的上清液組合並將混合物濃縮。將此法中得到的殘餘物以製備式 HPLC 純化(RP18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將含有產物之餾份組合並濃縮。將固體殘餘物置於少許第三丁基甲基醚及數滴的乙腈中攪拌二次。每次都將上清液倒出，最後將固體於高真空下乾燥。

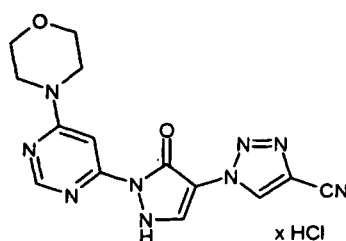
產率：15 mg (3%之理論值)

LC-MS (方法4)： $R_t = 1.57$ min；MS (ESI+)： $m/z = 340$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.58$ (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.80-3.63 (m, 8H)。

實例87

1-[2-(6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)-3-酮基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈鹽酸鹽



將 3 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到 18 mg (0.04 mmol)從實例 86 得來之化合物並將混合物於 RT 下攪拌 1 h。將固體濾出，以第三丁基甲基醚清洗並於高真空下乾燥。

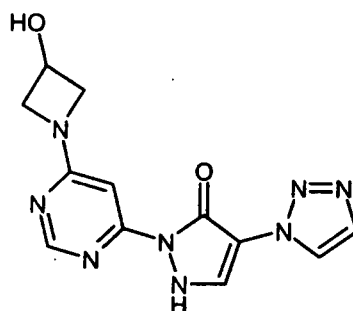
產率：15 mg (97%之理論值)

LC-MS (方法8)： $R_t = 1.38$ min；MS (ESI+)： $m/z = 340$ [M+H]⁺;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.82-3.57 (m, 8H)。

實例88

2-[6-(3-羥基氮坦-1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



將 348 mg (1.7 mmol)從實例 3A 得來之化合物及 300 mg (1.7 mmol)從實例 11 來之化合物先導入 6 ml THF 及 6 ml 乙醇之混合物中。加入 63 mg (0.3 mmol)對甲苯磺酸單水合物並將混合物置於單模微波(CEM Explorer)中於 130°C 反應 1.5 h。讓混合物冷卻至 RT，另將 50 mg 從實例 3A 得來之化合物及一小撮的對甲苯磺酸單水合物加到混合物中，並將混合物於 150°C 加熱 1 h。讓其冷卻至室溫並將液體從固體中倒出，以及將固體以 THF 清洗數次(第 1 批固體)。將倒出的上清液及清洗溶液組合，將混合物濃縮並將 5 ml 乙醇和 5 ml THF 液以及一小撮的對甲苯磺酸單水合物加到所得到的殘餘物中。將混合物再次置於單模微波(CEM Explorer)中於 150°C 反應 2 h。讓其冷卻至 RT 並將形成的固體過濾出(第 2 批固體)。將濾液濃縮，於殘餘物中加入 3 ml DMSO 並將殘餘物以製備式 HPLC 進行純化(RP18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1%

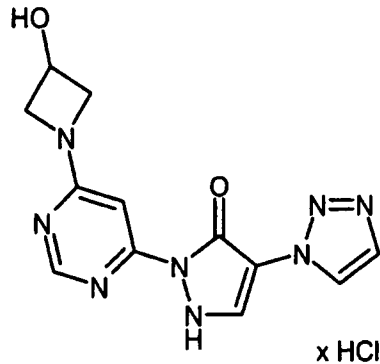
TFA)。將含有產物之餾份組合並濃縮。將殘餘物溶於乙醇中，加入少許 THF 並將混合物濃縮，有沉澱形成。將固體濾出並以 THF 清洗(第 3 批固體)。將所得到的三批固體組合並將此混合物於高真空下乾燥。

5 產率：108 mg (22%之理論值)
LC-MS (方法 8)：R_t = 1.00 min；MS (ESI+)：m/z = 301 [M+H]⁺;
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.69-4.49 (m, 1H), 4.41-4.33 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H)。

10

實例 89

2-[6-(3-羥基氮坦-1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽

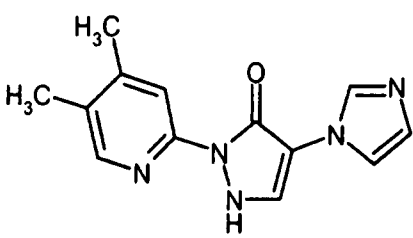


15 將 3 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到 105 mg (0.4 mmol)從實例 88A 得來之化合物中並將混合物於 RT 下攪拌 1 h。將固體濾出，以第三丁基甲基醚清洗並於高真空下乾燥。
產率：117 mg (99%之理論值)
LC-MS(方法8)：R_t = 0.99 min；MS (ESI+)：m/z = 301 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 2H)。

5 **實例90**

2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



10 將 262 mg (1.3 mmol)從實例 42A 得來之化合物及 172 mg (1.3 mmol)從實例 26A 得來之化合物先導入 5 ml 乙醇中。加入 48 mg (0.3 mmol)對甲苯磺酸單水合物並將混合物於 RT 下攪拌 24 h。然後將混合物冷卻至 RT，在此期間有產物結晶出。將晶體濾出並各以乙醇及石油醚清洗一次。隨後將產物於高真空下乾燥。

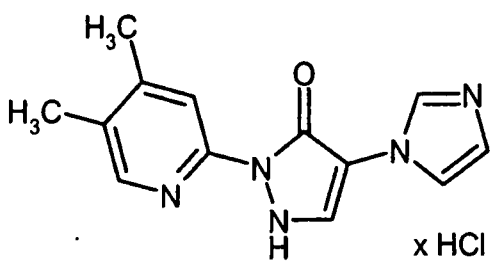
產率：65 mg (20%之理論值)

LC-MS (方法8)：R_t = 0.92 min；MS (ESI+)：m/z = 256 [M+H]⁺;

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

實例91

2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮
20 鹽酸鹽



將 5 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到 200 mg (0.5 mmol)從實例 90A 得來之化合物中並將混合物於 RT 下攪拌 1 h。然後將固體濾出，各以二噁烷及第三丁基甲基醚清洗一次並於高真空下乾燥。

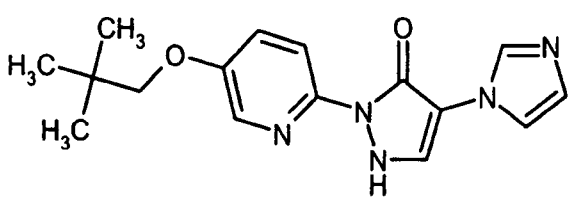
產率：117 mg (74%之理論值)

LC-MS (方法10)：R_t = 0.28 min；MS (ESI+)：m/z = 256 [M+H]⁺;

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 9.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

實例92

2-[5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-2-基]-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



將 233 mg (1.0 mmol, 純度 90 %)從實例 42A 得來之化合物先導入 4 ml 乙醇中。加入 260 mg (1.0 mmol, 純度 75 %)從實例 12A 得來之化合物及 38 mg (0.2 mmol)對甲苯磺酸單水合物並將混合物回流攪拌 16 h。然後讓混合物冷卻至 RT，將沉澱的固體濾出並

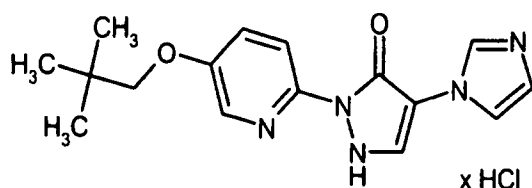
以少許的乙醇清洗，以及將固體於高真空下乾燥。將過濾的母液經由製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)，得到另量的目標化合物。

產率：264 mg (78%之理論值)

- 5 LC-MS (方法10)： $R_t = 0.88$ min；MS (ESI+)： $m/z = 314$ [M+H]⁺；
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.22$ -8.08 (m, 4H), 7.67-7.62 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)。

實例93

- 10 2-[5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-2-基]-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



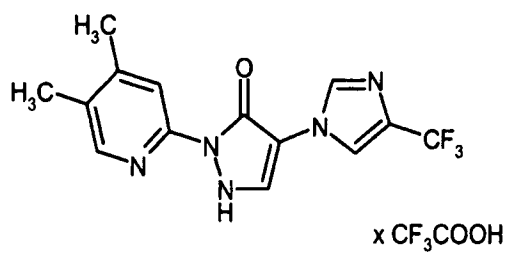
- 15 將 5 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到 200 mg (0.638 mmol) 從實例 92 得來之化合物中並將混合物於 RT 下攪拌 30 min。隨後將固體濾出，以二噁烷清洗一次及以第三丁基甲基醚清洗二次並隨後於高真空下乾燥。

產率：129 mg (64%之理論值)

- LC-MS (方法 10)： $R_t = 0.87$ min；MS (ESI+)： $m/z = 314$ [M+H]⁺；
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 9.52$ (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.18-8.15 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71-7.68 (dd, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)。
- 20

實例94

2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮三氟乙酸鹽



5

10

15

將 347 mg (1.3 mmol)從實例 44A 得來之化合物及 171 mg (1.3 mmol)從實例 26A 得來之化合物先導入 5 ml 乙醇中。加入 48 mg (0.3 mmol)對甲苯磺酸單水合物並將混合物回流攪拌 16 h。將反應溶液以製備式 HPLC 純化(RP18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將含產物之餾份組合並部分濃縮。將固體濾出，以水清洗並於高真空下乾燥。

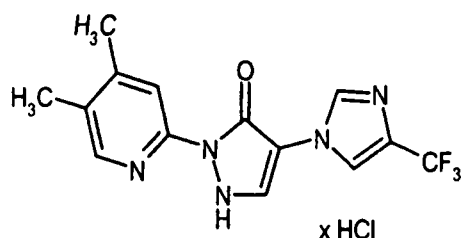
產率：84 mg (15%之理論值)

LC-MS (方法8)：R_t = 1.88 min；MS (ESI+)：m/z = 324 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

實例95

2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



將 2.5 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到 80 mg (0.2 mmol)從實例 49 得來之化合物中並將混合物於 RT 下攪拌 1 h。將固體濾出，各以二噁烷及第三丁基甲基醚清洗一次並隨後於高真空下乾燥。

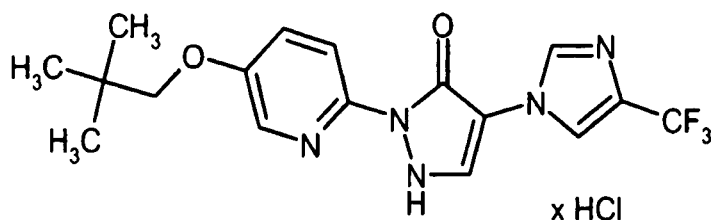
產率：65 mg (99%之理論值)

LC-MS (方法10)： $R_t = 1.03$ min；MS (ESI+)： $m/z = 324$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.27$ (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

實例96.

2-[5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-2-基]-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



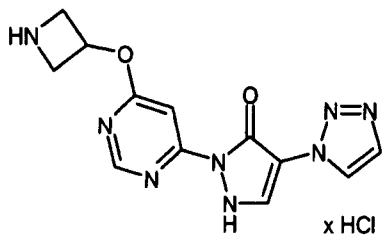
將 308 mg (1.0 mmol, 純度 90%)從實例 44A 得來之化合物先導入 4 ml 乙醇中。加入 260 mg (1.0 mmol, 純度 75 %)從實例 12A 得來之化合物及 38 mg (0.2 mmol)對甲苯磺酸單水合物並將混合物回流攪拌 16 h。之後，將其濃縮並將殘餘物經由製備式 HPLC

純化(RP18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將含產物之餾份組合並移除溶劑。將 5 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到殘餘物中並將混合物攪拌 30 min。將固體濾出並於高真空下乾燥。

5 產率：140 mg (34%之理論值)
LC-MS (方法10)：R_t = 1.38 min；MS (ESI+)：m/z = 382 [M+H]⁺；
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.29 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 4H), 7.71-7.68 (dd, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)。

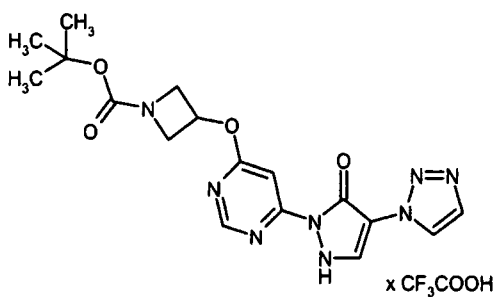
10 **實例97**

2-[6-(氮呔-3-基氧基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



階段 a):

15 3-({6-[5-酮基-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,5-二氫-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}氧基)氮呔 1-第三丁基三氟乙酸鹽



將 345 mg (2.0 mmol)3-羟基氮呔 1-第三丁酯先導入 15 ml 二噁

烷中。於 RT 下加入 1 ml (2.0 mmol) 的 2 M 磷腈(phosphazene)鹼 P2-第三丁基之 THE 溶液。隨後將混合物於 RT 下攪拌 15 min 並加入 350 mg (1.3 mmol) 從實例 52A 得來之化合物。然後將混合物置於單模微波(CEM Explorer)中於 120°C 反應 1 h。過濾將固體分離出，將反應溶液濃縮並隨後將殘餘物以製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將含產物之餾份組合並部分濃縮。將固體濾出，以水清洗並於高真空下乾燥。

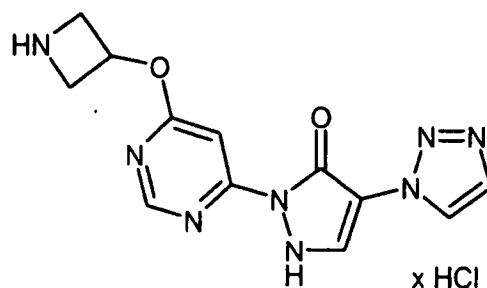
產率：82 mg (12%之理論值)

LC-MS (方法 10)：R_t = 0.98 min；MS (ESI+)：m/z = 401 [M+H]⁺；

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.47-5.38 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

階段 b)

2-[6-(氮呔-3-基氧基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



將 60 mg (0.2 mmol) 3-({6-[5-酮基-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,5-二氫-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}氧基)氮呔-1-第三丁酯懸浮於 2 ml 二氯甲烷中。加入 1 ml TFA 並將混合物於 RT 下攪拌 1 h。之後，

將混合物濃縮並將殘餘物於高真空下乾燥。然後將 3 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到殘餘物中並將混合物於 RT 下攪拌 1 h。然後將固體濾出，各以二噁烷及第三丁基甲基醚清洗一次並於高真空下乾燥。

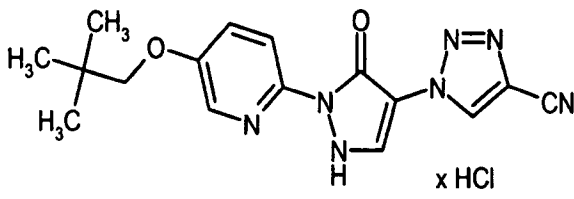
5 產率：54 mg (97%之理論值)

LC-MS (方法 8)：R_t = 0.80 min；MS (ESI+)：m/z = 301 [M+H]⁺；
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 9.50 (br. s, 1H), 9.37 (br. s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 4.18-4.07 (m, 2H)。

10

實例98

1-{2-[5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-2-基]-3-酮基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基}-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈鹽酸鹽



15 將 150 mg (0.6 mmol)從實例 41A 得來之化合物先導入 2.5 ml 乙醇中。加入 166 mg (0.6 mmol, 純度 75 %)從實例 12A 得來之化合物及 24 mg (0.1 mmol)對甲苯磺酸單水合物並將混合物回流攪拌 16 h。將反應溶液直接以製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將含產物之餾份組合並濃縮。

20 將 1 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到所得到的殘餘物中並將混合物於 RT 下攪拌 1 h。將混合物濃縮並將殘餘物於高真空下乾燥。

產率：3 mg (1%之理論值)

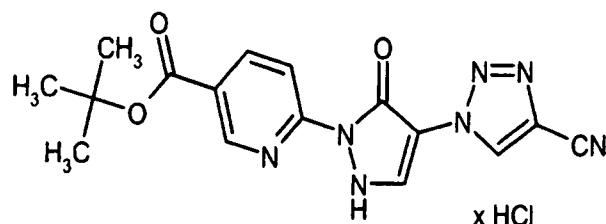
LC-MS (方法8)： $R_t = 2.42$ min；MS (ESI+)： $m/z = 340$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： $\delta = 9.39$ (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.03 (s, 9H)。

5

實例99

6-[4-(4-氰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-酮基-2,5-二氫-1H-吡唑-1-基]吡啶 3-第三丁酯鹽酸鹽



10

將 150 mg (0.6 mmol)從實例 41A 得來之化合物先導入 2.5 ml 乙醇中。加入 178 mg (0.6 mmol)從實例 22A 得來之化合物及 24 mg (0.1 mmol)對甲苯磺酸單水合物並將混合物回流攪拌 16 h。將反應溶液直接以製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將含產物之餾份組合，將混合物濃縮並將殘餘物於高真空下乾燥。將 5 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液加到所得到的殘餘物中並將混合物於 RT 下攪拌 30 min。將固體濾出，以第三丁基甲基醚清洗並於高真空下乾燥。

15

產率：21 mg (8%之理論值)

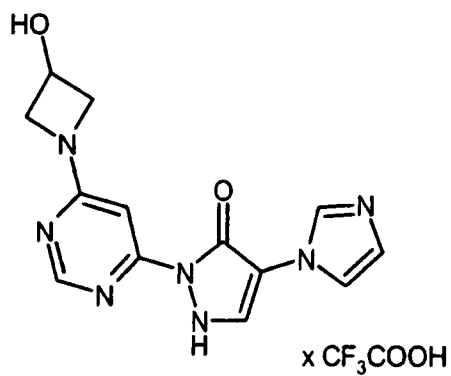
LC-MS (方法7)： $R_t = 1.96$ min；MS (ESI+)： $m/z = 354$ $[M+H]^+$;

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： $\delta = 9.39$ (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 1.58 (s, 9H)。

實例100

2-[6-(3-羥基氮坦-1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮三氟乙酸鹽



5

10

15

將 400 mg (1.3 mmol)從實例 53A 得來之化合物、518 mg (4.0 mmol)*N,N*-二異丙胺及 293 mg (2.6 mmol)氮坦-3-醇鹽酸鹽懸浮於 8 ml 乙醇中。將混合物置於單模微波(CEM Explorer)中於 120°C 反應 30 min。過濾後，將反應溶液經由製備式 HPLC 純化(RP18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將含產物之餾份濃縮並將殘餘物於 5 ml 第三丁基甲基醚及 10 ml 甲醇中攪拌，然後抽氣過濾。之後，將其再次以製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將含產物之餾份組合，將混合物濃縮並將殘餘物於高真空下乾燥。

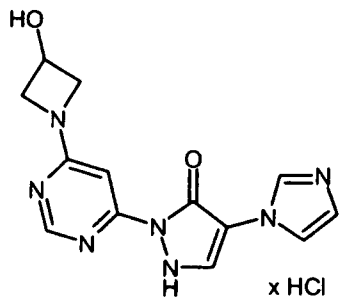
產率：115 mg (21%之理論值)

LC-MS (方法8)：R_t = 0.80 min；MS (ESI+)：m/z = 300 [M+H]⁺;

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 9.38 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.80 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H)。

實例101

2-[6-(3-羥基氮坦- 1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



5

將 100 mg (0.2 mmol) 從實例 100 得來之化合物與 3 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液攪拌。將固體濾出，以第三丁基甲基醚清洗二次並於高真空下乾燥。

產率：78 mg (96%之理論值)

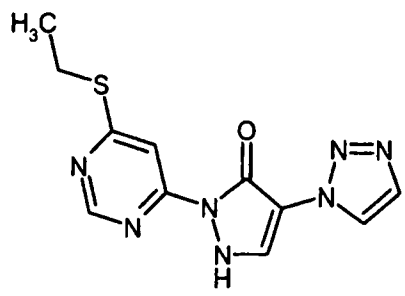
10

LC-MS (方法 8)：R_t = 0.80 min；MS (ESI+)：m/z = 300 [M+H]⁺;
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 9.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H)。

15

實例102

2-[6-(乙基硫基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



145

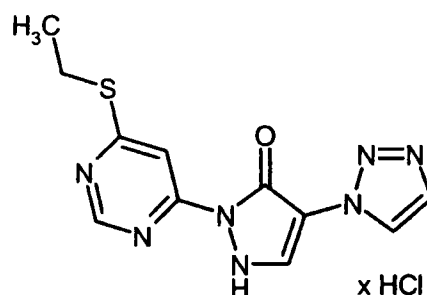
5

產率：39 mg (18%之理論值)

10

實例103

15



20

產率：36 mg (90%之理論值)

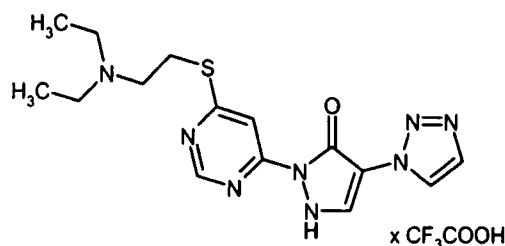
LC-MS (方法10)： $R_t = 0.80$ min；MS (ESI+)： $m/z = 290$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 8.90$ (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.21 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)。

5

實例104

2-(6-{[2-(二乙基胺基)乙基]硫基}嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮三氟乙酸鹽



10

將 200 mg (0.7 mmol)從實例 52A 得來之化合物於氫氣下溶於 2 ml DMF。逐滴加入 131 mg (1.0 mmol)2-(二乙基胺基)乙硫醇並將混合物冷卻至 0°C。加入 35 mg (0.8 mmol, 60%濃度之礦物油溶液)氫化鈉並讓將混合物升溫至 RT 以及於 RT 下攪拌 2.5 h。隨後緩慢地加入 3 ml 水並將混合物攪拌 15 min。將沉澱濾出並將濾液濃縮。將此法所得到之殘餘物經由製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。

15

產率：129 mg (41%之理論值)

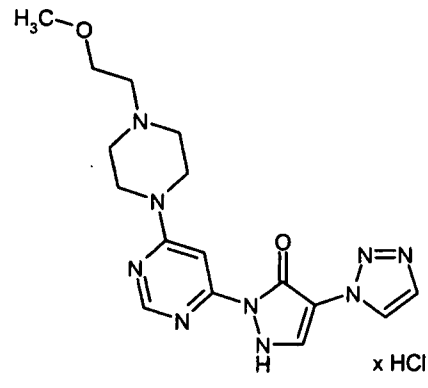
LC-MS (方法10)： $R_t = 0.29$ min；MS (ESI+)： $m/z = 361$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： $\delta = 9.42$ (br. s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 6H)。

20

實例105

2-{6-[4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基}-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽



將 500 mg (2.4 mmol)從實例 3A 得來之化合物、600 mg (2.4 mmol) 從實例 31A 得來之化合物及 82 mg (0.5 mmol)對甲苯磺酸先導入 8 ml THE 中並將混合物置於單模微波(Emrys Optimizer)中於 170°C 反應 30 min。冷卻至 RT 後，將殘餘物直接以製備式 HPLC 純化(RP 18 管柱；移動相：乙腈/水梯度於水中添加 0.1%甲酸)。藉由添加 4 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液將由此得到的甲酸鹽轉變為鹽酸鹽。以乙醚清洗產物並真空乾燥。

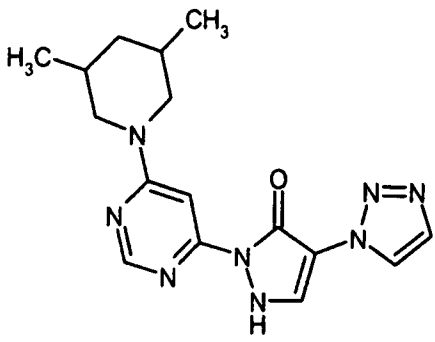
產率：212 mg (20%之理論值)

LC-MS (方法 11)：R_t = 2.79 min；MS (ESI+)：m/z = 372 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 11.28 (br. s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.64-4.43 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 5H), 3.23-3.08 (m, 2H)。

實例 106

2-[6-(3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二
氫-3H-吡唑-3-酮



將 2.9 g (9.6 mmol)從實例 52A 得來之化合物溶於 40 ml DMF
中並得到一儲存溶液。

將 23 mg (0.1 mmol)3,5-二甲基哌啶先導入 200 μ l DMF 中，並
連續加入 400 μ l (0.1 mmol)實例化合物 52A 之儲存溶液及 35 mg
(0.3 mmol)碳酸鉀。將反應混合物於 100°C 下攪拌 16 h。就後續的
處理，係將懸浮液過濾並將濾液以製備式 LC-MS(方法 16)層析。
將產物餾份真空濃縮並將殘餘物乾燥。

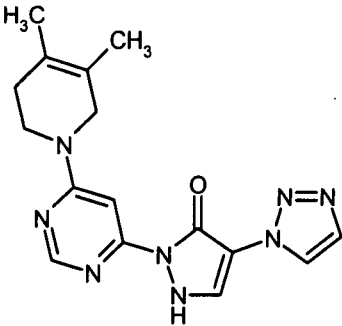
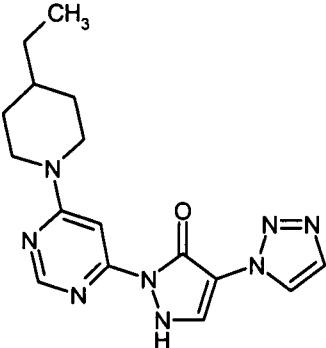
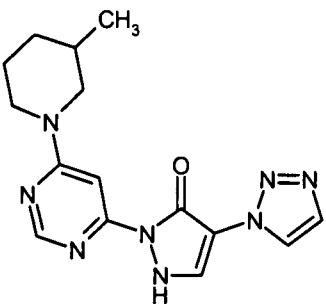
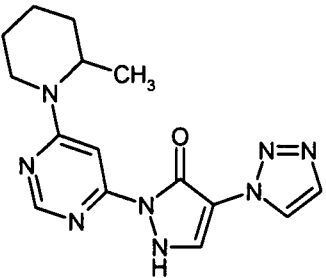
產率：3 mg (10%之理論值)

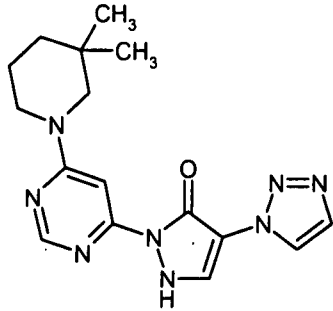
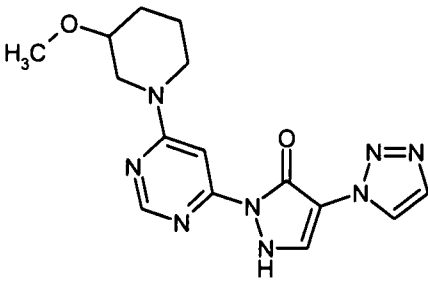
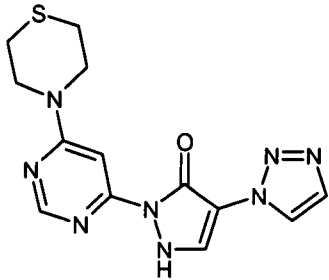
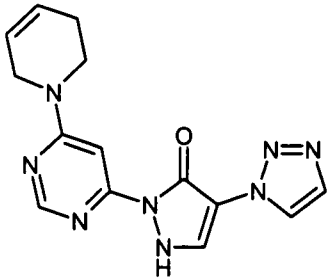
LC-MS (方法 16)：R_t = 1.90 min；MS (ESI+)：m/z = 341 [M+H]⁺。

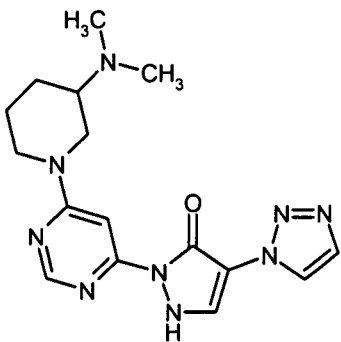
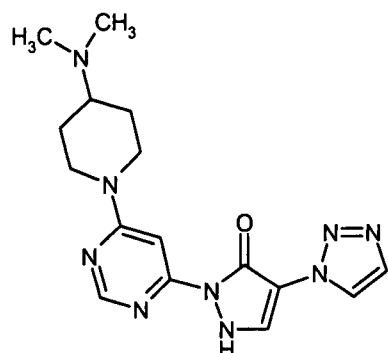
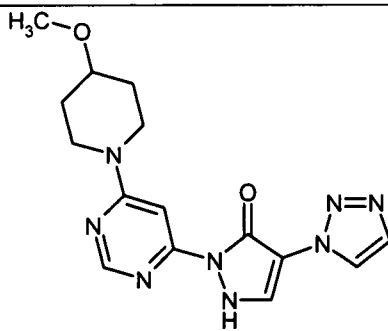
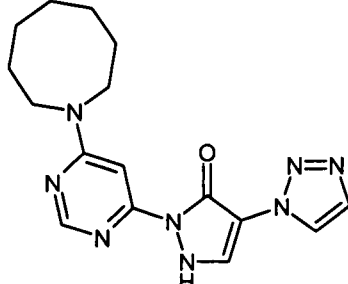
表 8 中所列之化合物係類似實例 106 之操作說明由 0.1 mmol
實例化合物 52A 及 0.1 mmol 對應的二級胺所製備：

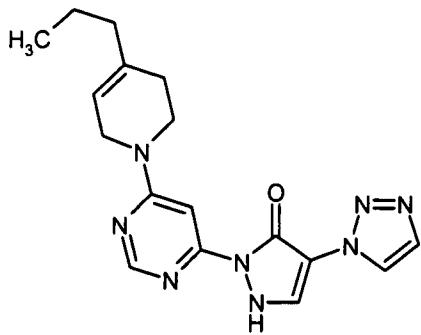
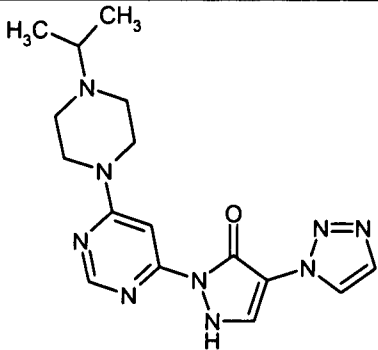
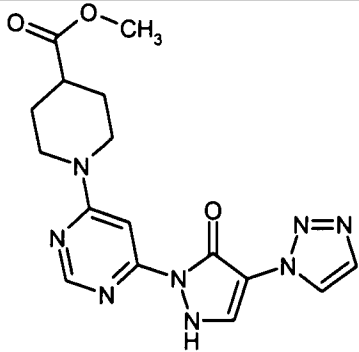
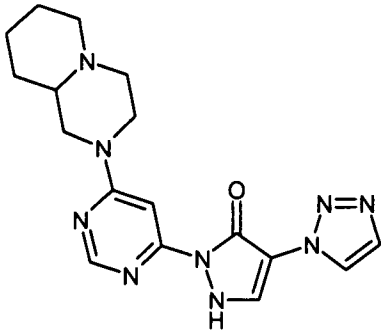
表 8

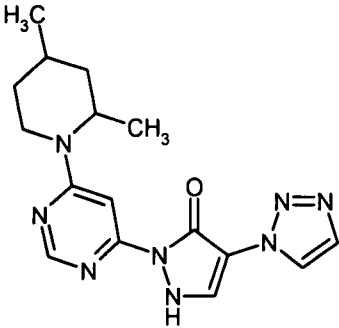
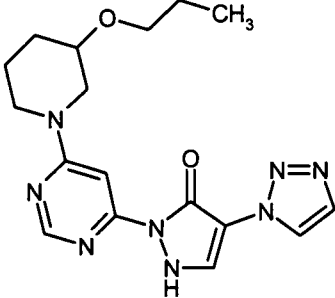
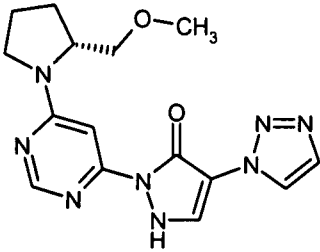
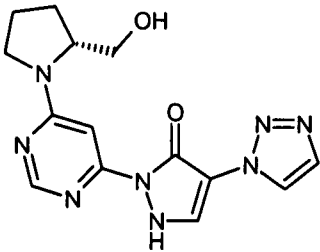
實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS：R _t (方法 16)
----------	----	---------------	--

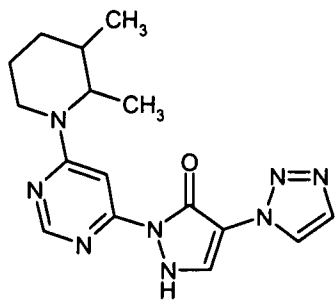
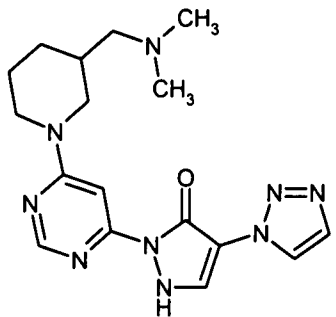
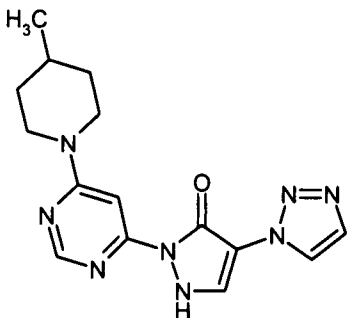
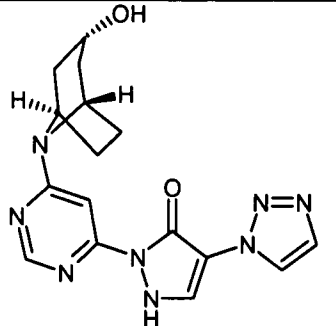
實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
107		2%	m/z = 339 ; 1.88 min
108		1%	m/z = 341 ; 1.91 min
109		7%	m/z = 327 ; 1.77 min
110		5%	m/z = 327 ; 1.77 min

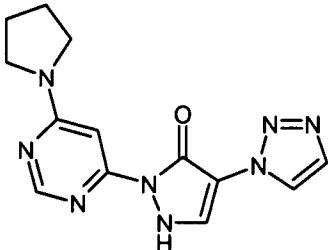
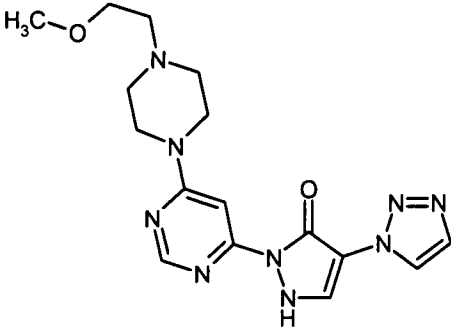
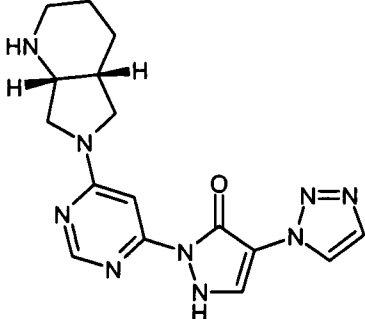
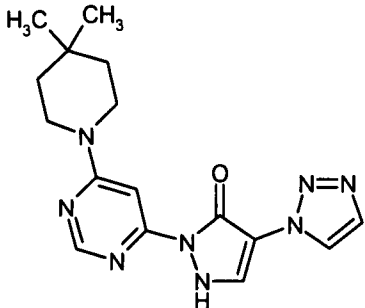
實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
111		4%	m/z = 341 ; 1.82 min
112		5 %	m/z = 343 ; 1.54 min
113		5 %	m/z = 331 ; 1.58 min
114		5 %	m/z = 311 ; 1.63 min

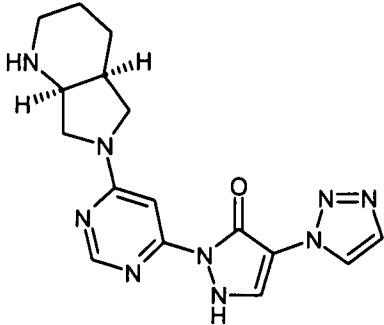
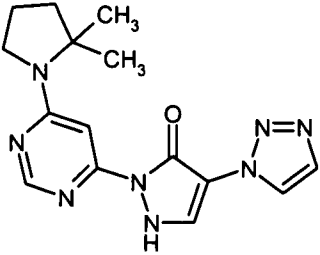
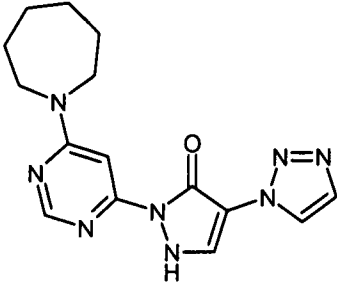
實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESI)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
115		2 %	m/z = 356 ; 1.18 min
116		7 %	m/z = 356 ; 1.18 min
117		6 %	m/z = 343 ; 1.53 min
118		7 %	m/z = 341 ; 1.82 min

實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESI)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
119		9%	m/z=353;2.01 min
120		9 %	m/z = 356 ; 1.18 min
121		8 %	m/z = 371 ; 1.60 min
122		9 %	m/z = 368 ; 1.18 min

實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
123		2 %	m/z = 341 ; 1.81 min
124		10 %	m/z = 371 ; 1.79 min
125		7 %	m/z = 343 ; 1.57 min
126		2%	m/z = 329 ; 1.39 min

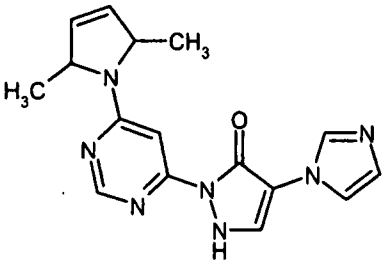
實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R(方法 16)
127		3 %	m/z = 341 ; 1.88 min
128		4 %	m/z = 370 ; 1.22 min
129		7 %	m/z = 327 ; 1.78 min
130		10 %	m/z = 371 ; 1.79 min

實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
131		3 %	m/z = 299 ; 1.51 min
132		3 %	m/z = 372 ; 1.15 min
133		9 %	m/z = 354 ; 1.18 min
134		11 %	m/z = 341 ; 1.87 min

實例編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R(方法 16)
135		5 %	m/z = 354 ; 1.18 min
136		2 %	m/z = 327 ; 1.79 min
137		6 %	m/z = 327 ; 1.73 min

實例 138

2-[6-(2,5-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



將 2.9 g (9.6 mmol)從實例 53A 得來之化合物溶於 40 ml DMF

中並得到一儲存溶液。

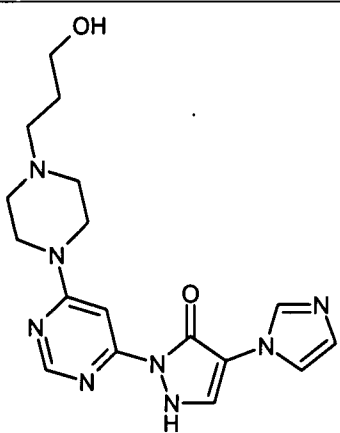
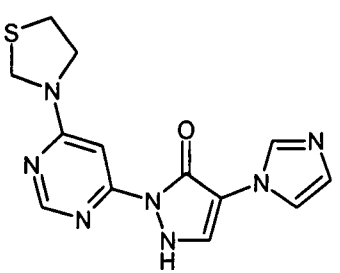
將 19 mg (0.1 mmol)2,5-二甲基-2,5-二氫-1H-吡咯先導入 200 μ l DMF 中，並連續加入 400 μ l (0.1 mmol)實例化合物 52A 之儲存溶液及 35 mg (0.3 mmol)碳酸鉀。將反應混合物於 100°C 下攪拌 16 h。就後續的處理，係將懸浮液過濾並將濾液以製備式 LC-MS(方法 16)層析。將產物餾份真空濃縮並將殘餘物乾燥。

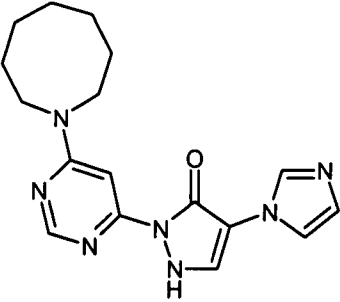
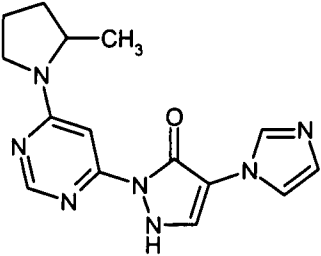
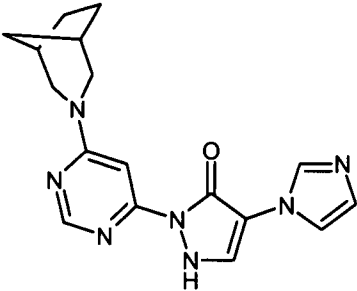
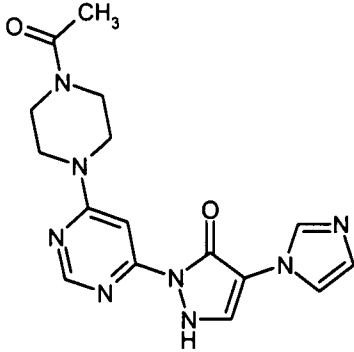
產率：5 mg (16%之理論值)

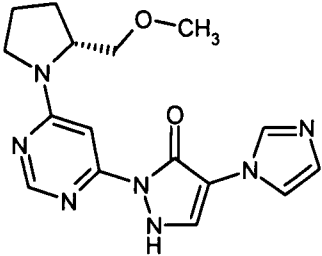
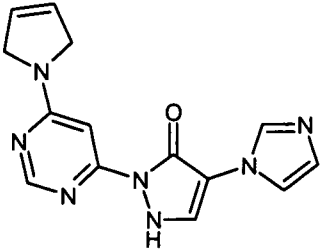
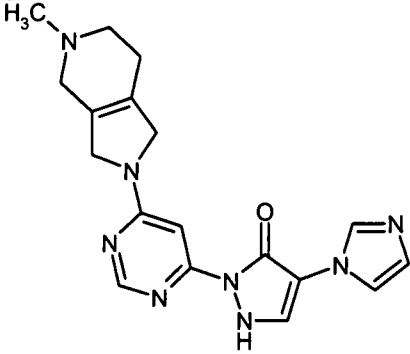
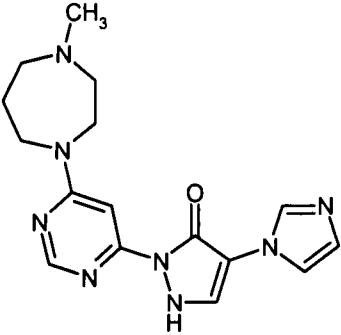
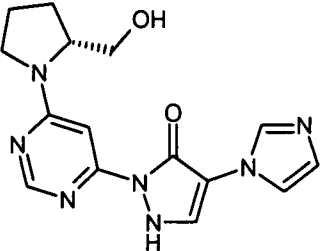
LC-MS (方法 16)：R_t = 1.42 min；MS (ESI+)：m/z = 324 [M+H]⁺。

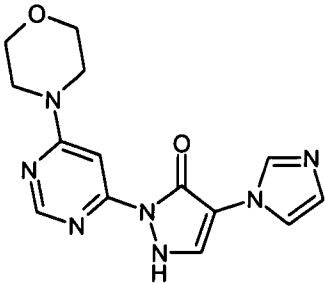
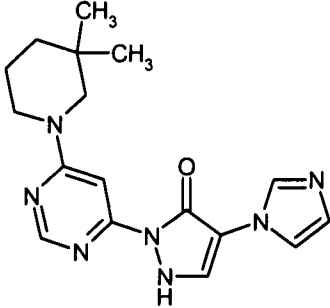
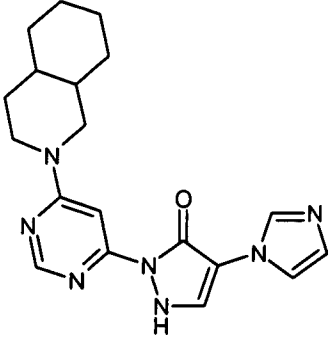
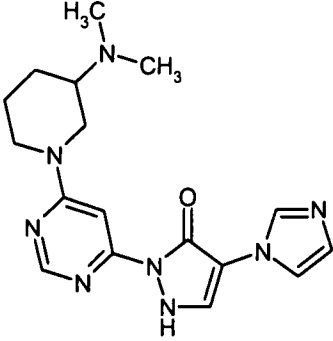
表 9 中所列之化合物係類似實例 140 之操作說明由 0.1 mmol 實例化合物 53A 及 0.1 mmol 對應的二級胺所製備：

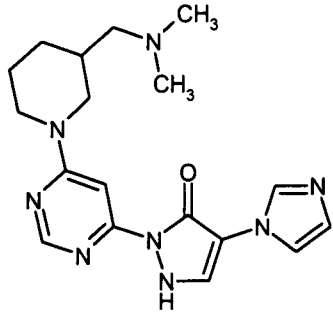
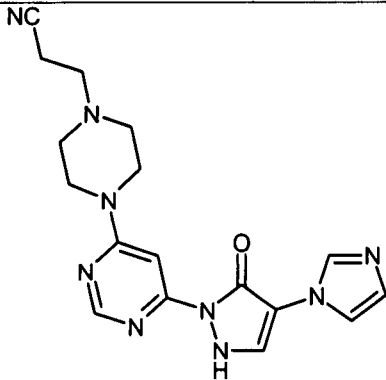
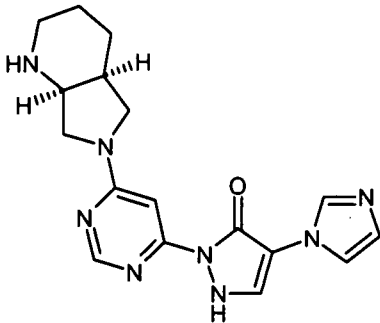
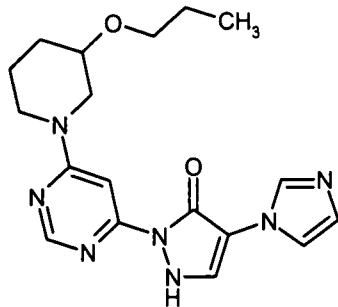
表 9

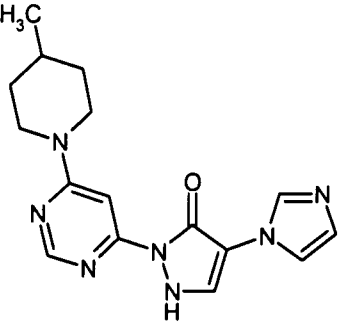
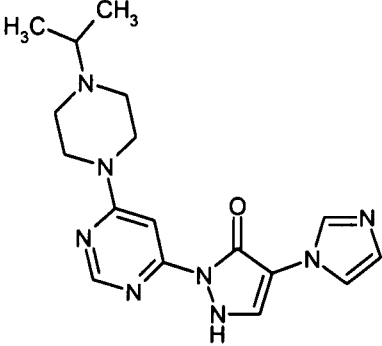
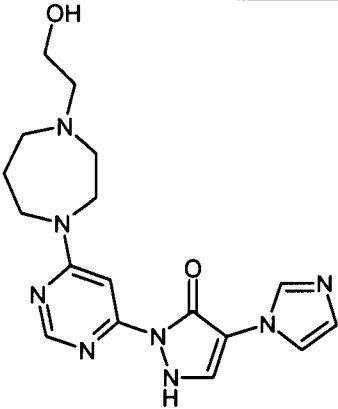
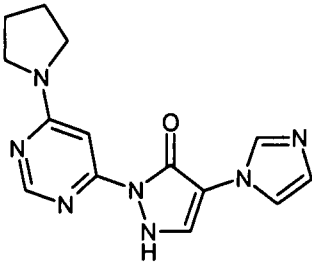
實例編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESI)[M+H] ⁺ ; LC-MS：R(方法 16)
139		34%	m/z=371;0.30 min
140		16%	m/z=351；1.28 min

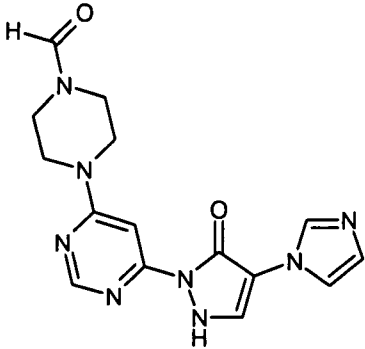
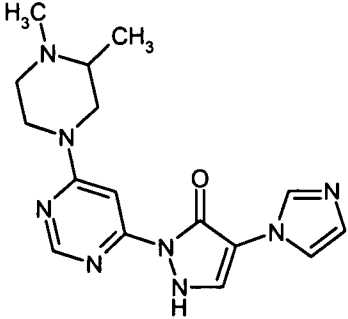
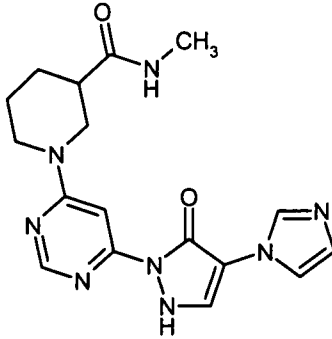
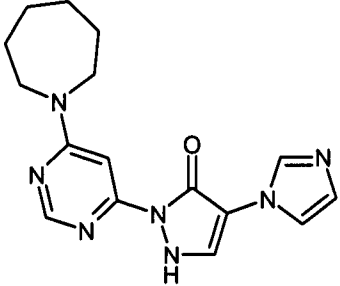
實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
141		69 %	m/z = 340 ; 1.48 min
142		10 %	m/z = 312 ; 1.34 min
143		52 %	m/z = 338 ; 1.45 min
144		4 %	m/z = 355 ; 1.22 min

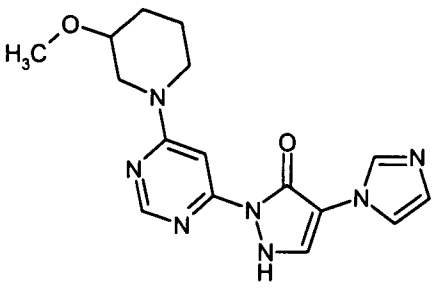
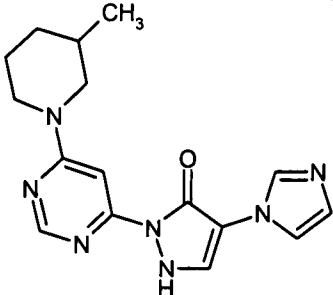
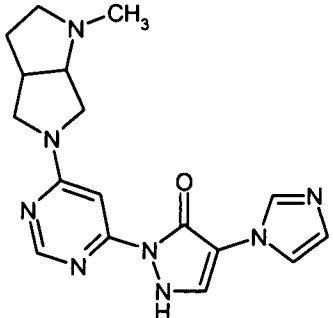
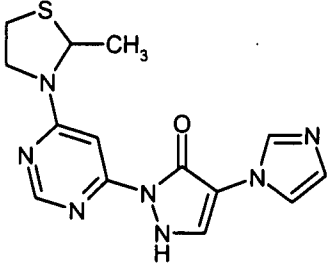
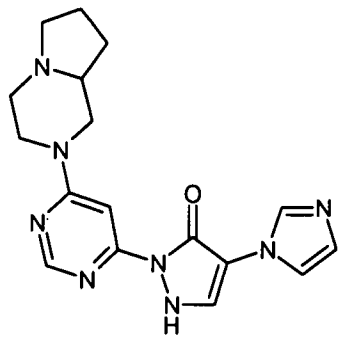
實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESI)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
145		83 %	m/z = 342 ; 1.32 min
146		13 %	m/z = 295 ; 1.27 min
147		44 %	m/z = 365 ; 1.07 min
148		42 %	m/z = 341 ; 0.30 min
149		32 %	m/z = 328 ; 1.21 min

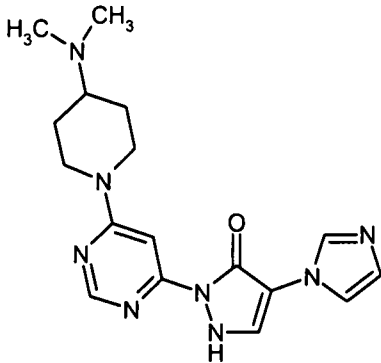
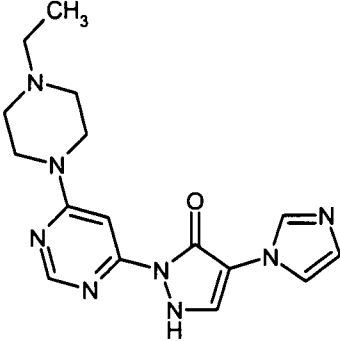
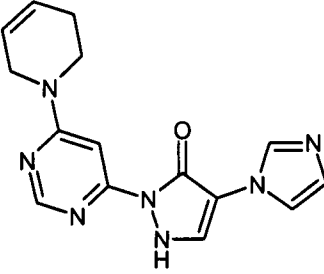
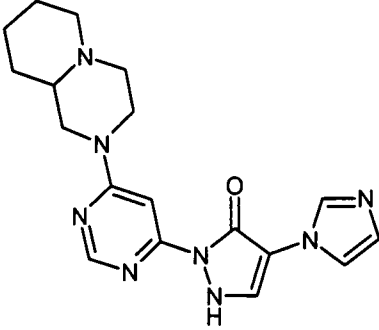
實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
150		17 %	m/z = 314 ; 1.21 min
151		33 %	m/z = 340 ; 1.51 min
152		98 %	m/z = 365 ; 1.63 min
153		91 %	m/z = 355 ; 1.05 min

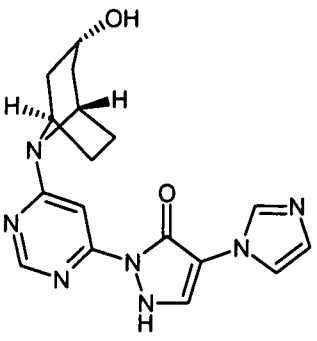
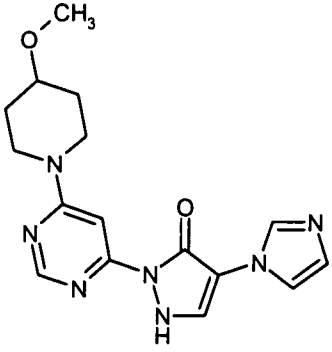
實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
154		99 %	m/z = 368 ; 1.09 min
155		53 %	m/z = 366 ; 1.09 min
156		38 %	m/z = 353 ; 1.03 min
157		89 %	m/z = 370 ; 1.46 min

實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
158		73 %	m/z = 326 ; 1.46 min
159		97 %	m/z = 355 ; 1.04 min
160		41 %	m/z = 371 ; 1.00 min
161		36 %	m/z = 298 ; 1.27 min

實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
162		3 %	m/z = 341 ; 1.18 min
163		58 %	m/z = 341 ; 1.01 min
164		33 %	m/z = 369 ; 1.23 min
165		70 %	m/z = 326 ; 1.41 min

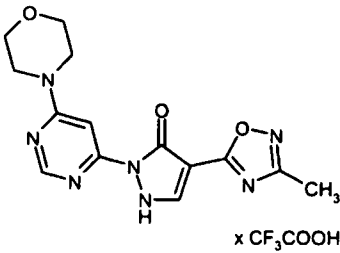
實例編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
166		60 %	m/z = 342 ; 1.30 min
167		86 %	m/z = 326 ; 1.46 min
168		71 %	m/z = 352 ; 1.04 min
169		6 %	m/z = 330 ; 1.35 min
170		70 %	m/z = 353 ; 1.00 min

實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESD)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
171		60 %	m/z = 355 ; 1.04 min
172		64 %	m/z = 341 ; 1.00 min
173		67 %	m/z = 310 ; 1.35 min
174		99 %	m/z = 367 ; 1.05 min

實例 編號	結構	產率 (%之理論值)	MS (ESI)[M+H] ⁺ ; LC-MS : R _t (方法 16)
175		34 %	m/z = 354 ; 1.26 min
176		66 %	m/z = 342 ; 1.30 min

實例 177

4-(3- 甲基-1,2,4- 嘧 二 唑 -5-基)-2-(6-嗎 啉 -4-基 嘧 啶 -4-基)-1,2- 二 氫 -3H-吡 唑 -3-酮 三 氟 乙 酸 鹽



5

將 22 mg (0.5 mmol, 60%濃度之礦物油溶液)氫化鈉於氫氣下懸浮於 1 ml DMF 中。加入 38 mg (0.5 mmol)1-N'-羥基乙脒("乙醯胺脒")並將混合物於 50°C 加熱，同時攪拌。一小時後，加入 50 mg (0.2 mmol)從實例 54A 得來之化合物。將反應混合物於 80°C 下攪

5

拌 12 h。每次將各 22 mg (0.5 mmol, 60%濃度之礦物油溶液)氫化鈉及 38 mg (0.5 mmol)1-N'-羥基乙脒之 1 ml DMF 混合物先於 50°C 攪拌下加熱 30 min，隨後再連續加入二次，並於每次添加完後將混合物於 80°C 下再攪拌 30 min。之後，讓混合物冷卻並濃縮。將殘餘物溶於各 2 ml 水、甲醇及 1 N 鹽酸中並經由製備式 HPLC 純化 (RP18 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。

產率：12 mg (17%之理論值)

LC-MS (方法4)：R_t = 1.35 min；MS (ESI+)：m/z = 330 [M+H]⁺;

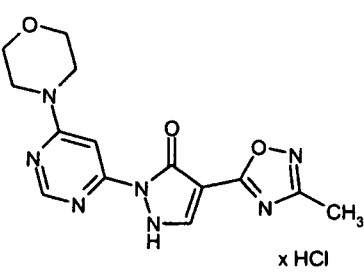
10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.85-3.65 (m, 8H), 2.23 (s, 3H)。

實例178

4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-(6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮鹽酸鹽

15



將 10 mg (0.02 mmol)從實例 177 得來之化合物與 4 N 氯化氫之二噁烷溶液於 RT 下攪拌 2 h。之後，將溶劑倒出並將固體連續以第三丁基甲基醚攪拌三次且每次皆把溶劑倒出。將剩餘的固體於高真空下乾燥。

20

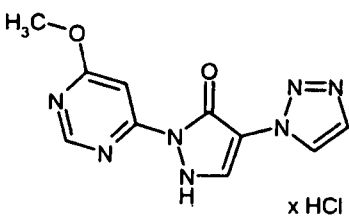
產率：7 mg (86%之理論值)

LC-MS (方法 8)：R_t = 1.24 min；MS (ESI+)：m/z = 330 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.58 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.00-3.50 (m, 8H), 2.23 (s, 3H) 。

實例 179

5 2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-
 酮鹽酸鹽



 將 0.3 ml (6.6 mmol) 甲醇先導入 15 ml 二噁烷中。緩慢加入 1.3
ml (2.7 mmol) 的 2 M 磷腈鹼 P2-第三丁基之 THE 溶液，同時攪拌
10 並將混合物於 RT 下攪拌 15 min。隨後加入 350 mg (1.3 mmol) 從實
 例 52A 得來之化合物並將混合物置於單模微波 (CEM Explorer) 中
 於 150°C 反應 2 h。然後另加入 2 ml (49.2 mmol) 甲醇並將混合物再
 次置於單模微波 (CEM Explorer) 中於相同的條件下反應 2 h。冷卻
 後，將反應混合物濃縮並將殘餘物經由製備式 HPLC 純化 (RP18
15 管柱；移動相：乙腈/水梯度添加 0.1% TFA)。將含產物之餾份組
 合並將混合物於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物於高真空下乾燥並
 隨後加入 3 ml 的 4 N 氯化氫之二噁烷溶液。將混合物於 RT 下攪
 拌 30 min 以及將固體濾出並於高真空下乾燥。

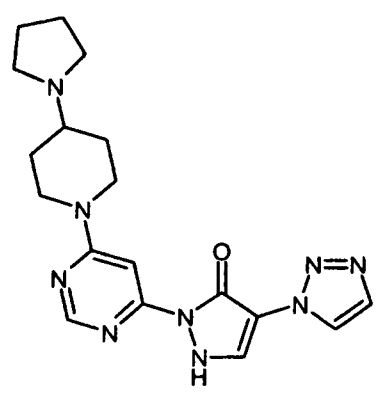
 產率：60 mg (15% 之理論值)

20 LC-MS (方法 7) : R_t = 0.82 min ; MS (ESI+) : m/z = 260 [M+H]⁺;
 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.80 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (s,

1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.00 (s, 3H)。

實例180.

5 2-[6-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氫-3H-吡唑-3-酮



10 將 481 mg (2.3 mmol)從實例 3A 得來之化合物、600 mg (2.3 mmol)從實例 30A 得來之化合物及 79 mg (0.5 mmol)對甲苯磺酸先導入 8 ml THE 中並將混合物置於單模微波(Emrys Optimizer)中於 170°C 反應 30 min。就後續處理，係將反應混合物濃縮並將殘餘物經由製備式 HPLC 層析(方法 17)。將產物餾份凍乾，之後加入水/乙腈(5:1)。將溶液加熱，以超音波處理並以 Millipore 過濾器 (0.45 μm)過濾。將濾液真空濃縮至乾。

產率：17 mg (2%之理論值)

15 LC-MS (方法8)：R_t = 0.94 min；MS (ESI+)：m/z = 382 [M+H]⁺；
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.43-4.23 (m, 2H), 3.18-2.88 (m, 6H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.16 (t, 1H)。

B. 藥理活性之評估

本發明化合物之藥理特性可於下列分析中驗證：

縮寫：

DMEM 達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle medium)

FCS 胎牛血清

TMB 3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(benzidine)

Tris 叁(羥基甲基)-胺基甲烷

1. 測定 HIF 脯胺醯基 4-羥化酶抑制劑之活性及選擇性之活體外試驗

1.a) HIF 脯胺醯羥化酶活性之抑制：

羥化的 HIF 專一與希彼耳－林陶氏蛋白延長素(elongin)-B-延長素 C 複合物(VBC 複合物)結合。此作用僅當 HIF 於保留的脯胺醯基上羥化時發生。其為 HIF 脯胺醯羥化酶活性生化測定之基礎。此試驗係如[Oehme F., Jonghaus W., Narouz-Ott L., Huetter J., Flamme I., *Anal. Biochem.* 330 (1), 74-80 (2004)]所述來進行：

將塗覆 NeutrAvidin HBC (Pierce)之透明的 96-孔微量滴定盤以阻斷劑酪素(blocker casein)培養 30 分鐘。然後將滴定盤每孔每次以 200 µl 的清洗緩衝液(50 mM Tris, pH 7.5, 100 mM NaCl, 10% (體積/體積)阻斷劑酪素, 0.05%(體積/體積) Tween 20)清洗三次。將胜肽生物素-DLDLEMLAPYIPMDDDFQL (Eurogentec, 4102 Seraing, Belgium)以 400 nM 溶於 100 µl 清洗緩衝液之濃度加入。此胜肽係作為脯胺醯基羥化之基質並與微量滴定盤結合。培養 60 分鐘後，

將滴定盤以清洗緩衝液清洗三次，以 1 mM 生物素之阻斷劑酪素溶液培養 30 分鐘，然後再以清洗緩衝液清洗三次。

將與滴定盤結合的胜肽基質以含脯胺醯基羥化酶之細胞解離物培養 1 至 60 分鐘，以進行脯胺醯基羥化酶反應。反應係在室溫下於 100 μ l 反應緩衝液(20 mM Tris, pH 7.5, 5 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 1 μ M - 1 mM 2-酮戊二酸鹽, 10 μ M FeSO₄, 2 mM 抗壞血酸鹽)中進行。此外，反應混合物含有各種濃度的脯胺醯基羥化酶抑制劑以供試驗。試驗物質較佳地(但非絕對)係使用介於 1 nM 至 100 μ M 間之濃度。以清洗緩衝液清洗滴定盤三次來停止反應。

就脯胺醯基羥化酶之定量測定，係加入含有來自大腸桿菌(*E. coli*)的硫氧還原蛋白(thioredoxin)及 VBC 複合物之 80 μ l 結合緩衝液溶液(50 mM Tris, pH 7.5, 120 mM NaCl)二者的融合蛋白。15 分鐘後，加入 10 μ l 來自兔子的多株抗硫氧還原蛋白抗體之結合緩衝液溶液。又 30 分鐘後，加入 10 μ l 抗兔免疫球蛋白偶合芥末過氧化酶之結合緩衝液溶液。於室溫培養 30 分鐘後，將滴定盤以清洗緩衝液清洗三次，以移除未結合的 VBC 複合物及抗體。將滴定盤以 TMB 培養 15 分鐘，以測定結合的 VBC 複合物之量。添加 100 μ l 1M 硫酸終止顏色反應。結合的 VBC 複合物之量係藉由測量 450 nm 之光學密度來測定。其係與胜肽基質中羥基化脯胺酸之量成比例。

另外，與鎔(Perkin Elmer)偶合的 VBC 複合物可用來偵測脯胺醯基羥化作用。就此情況，結合的 VBC 複合物之量係藉由與時間相關之螢光來測定。此外，亦可使用以[³⁵S]-甲硫胺酸標定之 VBC 複合物。就此，放射活性標定之 VBC 複合物可藉由於活體外網狀

紅血球解離液之轉錄-轉譯來製備。

在此試驗中，具體實例抑制 HIF 脯胺醯基羥化酶具有 $\leq 30\text{ }\mu\text{M}$ 之 IC_{50} 值。具體實例之代表值係複述於下表 1 中：

表 1

實例編號	$\text{IC}_{50}\text{ }[\mu\text{M}]$
5	1.2
7	0.34
10	0.5
12	0.75
17	0.56
43	1.8
45	0.78
50	1.4
55	2
60	1.4
61	1.1
62	0.05
72	0.49
83	1.9
85	0.19
91	2.8
101	1.7
103	0.35
113	0.74

129	0.36
166	0.69

1.b) 細胞、功能之活體外試驗：

本發明化合物之活性係藉由重組細胞株之幫助來定量。該細胞原本係由人類肺癌細胞株所衍生(A549, ATCC: 美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection), Manassas, VA 20108, USA)。將試驗細胞株以穩定方式，在人造最小的啟動子的控制下以含有北美螢火蟲螢光素酶(*Photinus pyralis* luciferase)(以下稱為螢光素酶)的報導基因之載體轉染。此最小的啟動子包含 TATA 盒之二個缺氧反應元件上游[Oehme F., Ellinghaus P., Kolkhof P., Smith T.J., Ramakrishnan S., Hütter J., Schramm M., Flamme I., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **296** (2), 343-9 (2002)]。在缺氧的效應下(例如於 1% 氧之存在下培養 24 小時)或在非選擇性二氧化酶抑制劑之作用下(例如濃度 100 µM 之去鐵胺、濃度 100 µM 之氯化亞鈷或濃度 1 mM 之 N-草醯基甘胺酸二乙酯)，試驗細胞株產生螢光素酶，其可在適合的生物發光劑(例如 Steady-Glo®螢光素酶分析系統, Promega Corporation, Madison, WI 53711, USA)及適合的光度計之幫助下被偵測及定量出。

試驗程序：在試驗的前一天，將細胞析出於確實計量之培養基(DMEM, 10% FCS, 2 mM 麩胺醯胺)置於 384-或 1,536-孔的微量滴定盤中並置於細胞培養箱中(96%大氣濕度，5%體積/體積 CO₂, 37°C)。在試驗當天，將試驗物質以累進的濃度加到培養基中。在批量之細胞中不添加試驗物質，以作為負對照。測量細胞對抑制

劑，去鐵胺(例如以 100 μ M 之最終濃度來添加)之敏感性作為正對照。將試驗物質移入微量滴定盤的孔槽中 6 至 24 小時後，以光度計測量所產生的光訊號。在測量值之輔助下對劑量/效應關作圖，其係作為測量半數最大活性濃度(稱為 EC₅₀ 值)之基準。

5

1.c) 細胞、功能之基因表現修飾作用的活體外試驗:

以試驗物質處理後，將下列細胞株置於 6-或 24-孔盤中培養，以評估人類細胞株特定 mRNA 表現之修飾作用：人類肝癌細胞 (HUH, JCRB Cell Bank, Japan)、人類胚胎腎纖維母細胞(HEK/293, ATCC, Manassas, VA 20108, USA)、人類子宮頸癌細胞(HeLa, ATCC, Manassas, VA 20108, USA)、人類臍靜脈內皮細胞(HUVEC, Cambrex, East Rutherford, New Jersey 07073, USA)。添加試驗物質 24 小時後，以磷酸緩衝食鹽水清洗細胞並使用適合的方法從其中得到總 RNA(例如 Trizol® 試劑, Invitrogen GmbH, 76131 Karlsruhe, Germany)。

15

20

就典型的分析試驗，係將各 1 μ g 由此法中得到的總 DNA 以 DNA 酶分解，並使用適合的反轉錄酶反應(ImProm-II 反轉錄系統, Promega Corporation, Madison, WI 53711, USA)，轉譯成互補的 DNA (cDNA)。將此法得到的 2.5% 的 cDNA 批量各用於聚合酶連鎖反應。所欲評估的基因之 mRNA 的表現量係使用 ABI Prism 7700 序列偵測儀器(Applied Biosystems, Inc.)，藉由即時定量聚合酶連鎖反應來評估[TaqMan-PCR；Heid C.A., Stevens J., Livak K.J., Williams P.M., *Genome Res.* **6** (10), 986-94 (1996)]。本處所用的引子探針組合係由 Primer Express 1.5 軟體(Applied Biosystems, Inc.)所產生。特

而言之，係評估紅血球生成素、碳酸酐酶 IX、乳酸去氫酶 A、血管內皮細胞生長因子之 mRNA。

本發明物質導致了人類係器官中缺氧誘發基因之 mRNA 顯著的劑量依賴增加。

5

2. 偵測心血管系統作用之活體外試驗

2.a) 基因表現修飾作用之活體內試驗：

10

將溶於適合溶劑中之試驗化合物以胃管給藥口服投予、腹腔內或靜脈內投予小鼠或大鼠或。典型的劑量為每公斤體重及給藥 0.1、0.5、1、5、10、20、50、100 及 300 mg 物質。對照組動物僅接受溶劑。投予試驗物質後 4、8 或 24 小時，將動物以超劑量的異氟烷(isoflurane)殺死，及隨後從頸部切開並取出所欲評估的器官。將器官部分以液態氮急速冷凍。如 B.1.a)所述從器官部分得到總 DNA 及將其轉譯為 cDNA。所欲評估的基因 mRNA 之表現量係使用 ABI Prism 7700 序列偵測儀器(Applied Biosystems, Inc.)，藉由即時定量聚合酶連鎖反應來評估[TaqMan-PCR；Heid C.A., Stevens J., Livak K.J., Williams P.M., *Genome Res.* **6 (10)**, 986-94 (1996)]。

15

在口服或非經腸投予後，相較於安慰劑對照組，本發明物質導致了腎臟中紅血球生成素之 mRNA 顯著的劑量依賴增加。

20

2.b) 血清中紅血球生成素量之測定：

將溶於適合溶劑之試驗化合物以腹腔內或口服每天一或二次投予小鼠或大鼠。典型的劑量為每公斤體重及給藥 0.1、0.5、1、5、10、20、50、100 及 300 mg 物質。安慰劑對照組動物僅接受溶

劑。在給投予前及最後一次投予物質後 4 小時，於短暫麻醉下，從動物的眼後靜脈叢或尾靜脈抽取 50 μ l 的血液。添加肝素鈣使血液不凝集。離心得到血漿。在紅血球生成素-ELISA(Quantikine® mouse Epo Immunoassay, R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA)的輔助下，依照製造商的指示測定血漿中紅血球生成素的含量。在記錄的小鼠紅血球生成素之參照測量值的輔助下，將測量值轉變為 pg/ml。

在口服或非經腸投予後，相較於起始值及安慰劑對照組，本發明物質導致了血漿中紅血球生成素之顯著的劑量依賴增加。

2.c) 測定周圍血液細胞之細胞組成：

將溶於適合溶劑之試驗化合物以腹腔內或口服每天一或二次投予小鼠或大鼠數天。典型的劑量為例如每公斤體重及給藥 0.1、0.5、1、5、10、20、50、100 及 300 mg 物質。對照組動物僅接受溶劑。在研究終了時，於短暫麻醉下，從動物之眼角靜脈叢或尾靜脈抽取血液並添加檸檬酸鈉使其不凝血。於適合的電子測量裝置中測定血液樣本中紅血球、白血球及血小板之濃度。網狀紅血球之濃度係在以適合此目的之染劑溶液(KABE Labortechnik, Niimbrecht)染色之血液塗片的輔助下，以顯微鏡各篩選 1,000 紅血球來測定。就測定血比容，係將血液以血比容毛細管從眼球後靜脈叢抽取出及將毛細管以適合此目的之離心機離心後，手動讀取血比容值。

在口服或非經腸投予後，相較於起始值及安慰劑對照組，本發明物質導致了血比容、紅血球數及網狀紅血球之顯著的劑量依

賴增加。

3. 溶解度之測定

起始溶液(初始溶液)之製備：

5 精確的稱取至少 1.5 mg 的試驗化合物置入附有螺旋蓋及隔膜之廣口 10 mm 螺旋 V 型瓶中(購自 Glastechnik Grafenroda GmbH, Art. 型號 8004-WM-H/V 15 μ)，加入 DMSO 得到 50 mg/ml 之濃度並將混合物旋轉 30 分鐘。

校正溶液之製備：

10 所需的吸量溶液步驟係於 96 孔之 1.2 ml 深孔盤(DWP)中使用液體處理機器人來進行。所用的溶劑為乙腈/水 8:2 之混合物。

15 製備校正溶液(儲存溶液)之起始溶液：將 833 μ l 的溶劑混合物加到 10 μ l 的初始溶液中(濃度 = 600 μ g/ml)，並將混合物均質化。各試驗物質，於分開的 DWP 中製備成 1:100 稀釋液，並將稀釋液本身均質化。

 校正溶液 5 (600 ng/ml)：將 270 μ l 的溶劑混合物加到 30 μ l 的儲存溶液中，並將混合物均質化。

20 校正溶液 4 (60 ng/ml)：270 μ l 的溶劑混合物加到 30 μ l 的校正溶液 5 中，並將混合物均質化。

 校正溶液 3 (12 ng/ml)：將 400 μ l 的溶劑混合物加到 100 μ l 的校正溶液 4 中，並將混合物均質化。

 校正溶液 2 (1.2 ng/ml)：將 270 μ l 的溶劑混合物加到 30 μ l 的校正溶液 3 中，並將混合物均質化。

校正溶液 1 (0.6 ng/ml)：將 150 μ l 的溶劑混合物加到 150 μ l 的校正溶液 2 中，並將混合物均質化。

製備樣本溶液：

所需的吸量溶液步驟係於 96 孔之 1.2 ml DWP 中使用液體處理機器人來進行。將 1000 μ l 的 PBS 緩衝液 pH 6.5 加到 10.1 μ l 的儲存溶液中。(PBS 緩衝液 pH 6.5：稱取 61.86 g 的氯化鈉, 39.54 g 的磷酸二氫鈉及 83.35 g 的 1N 氫氧化鈉水溶液置於 1 公升的量瓶中，於量瓶中加入水並將混合物攪拌約 1 小時。從此溶液取 500 ml 加到 5 公升的量瓶中，並於量瓶中加滿水。使用 1N 氫氧化鈉水溶液將 pH 調整至 6.5。)

實行：

所需的吸量溶液步驟係於 96 孔之 1.2 ml DWP 中使用液體處理機器人來進行。使用可調整溫度之震盪器，將此法所製備之樣本溶液於 20°C 及 1400 rpm 下震盪 24 小時。從些溶液中各取出 180 μ l 轉置於貝克曼同質異晶聚合物離心試管(Beckman polyallomer centrifuge tubes)中。將這些溶液以約 223 000 x g 離心 1 小時。由各樣本溶液中取出 100 μ l 的上清液並以 PBS 緩衝液 6.5 稀釋成 1:10 及 1:1000。

分析：

將樣本以 HPLC/MS-MS 分析。定量係使用試驗化合物之五點校正曲線來進行。溶解度係以 mg/l 來表示。分析順序：1)空白(溶劑混合物)；2)校正溶液 0.6 ng/ml；3) 校正溶液 1.2 ng/ml；4)校正溶液 12 ng/ml；5)校正溶液 60 ng/ml；6)校正溶液 600 ng/ml；7)空白(溶劑混合物)；8)樣本溶液 1:1000；7)樣本溶液 1:10。

HPLC/MS-MS 方法

HPLC：Agilent 1100, 定量幫浦(G1311A), 自動取樣機 CTC HTS PAL, 脫氣機(G1322A)及管柱控溫器(G1316A);管柱：Oasis HLB 20 mm x 2.1 mm, 25 μ ; 溫度：40°C; 移動相 A：水+ 0.5 ml 甲酸/公升;
 5 移動相 B：乙腈 + 0.5 ml 甲酸/公升; 流速：2.5 ml/min; 停止時間 1.5 min; 梯度：0 min 95% A, 5% B; 坡度(ramp): 0-0.5 min 5% A, 95% B; 0.5-0.84 min 5% A, 95% B; 坡度(ramp): 0.84-0.85 min 95% A, 5% B; 0.85-1.5 min 95% A, 5% B.

MS/MS：WATERS Quattro Micro Tandem MS/MS; Z-Spray API 介
 10 面; HPLC-MS 初始分流器 1:20; 以 ESI 模式測量。

C. 醫藥組合物之具體實例

本發明化合物可轉變為下列醫藥調配物。

錠劑：

組合物：

100 mg 的本發明化合物、50 mg 的乳糖(單水合物)、50 mg 的玉米澱粉(天然的)、10 mg 的聚乙基吡咯酮(PVP 25) (德國 Ludwigshafen 之 BASF)及 2 mg 的硬脂酸鎂。

錠劑重 212 mg, 直徑 8 mm, 曲率半徑 12 mm。

製作：

將本發明化合物、乳糖及玉米澱粉之混合物以 5%(m/m)濃度的 PVP 水溶液製成顆粒。將顆粒乾燥後與硬脂酸鎂混合 5 分鐘。將此混合物以習用的壓錠機壓製(參見上述錠劑之形式)。使用 15 kN 壓製力作為壓製推薦值。

口服給藥之懸浮液：

組成：

1000 mg 的本發明化合物、1000 mg 的乙醇(96%)、400 mg 的 Rhodigel®(美國賓州 FMC 之黃原膠)及 99 g 的水。

10 ml 的口服懸浮液相當 100 mg 的本發明化合物之個別劑量。

製作：

將 Rhodigel 懸浮於乙醇中，並將本發明化合物加到懸浮液中。攪拌下加入水。將混合物攪拌約 6 小時直到 Rhodigel 停止膨脹。

口服給藥之溶液：

組成：

500 mg 的本發明化合物、2.5 g 的聚山梨醇酯及 97 g 的聚乙二醇 400。20 g 的口服溶液相當 100 mg 的本發明化合物之個別劑量。

製作：

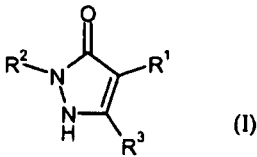
攪拌下，將本發明化合物懸浮於聚乙二醇及聚山梨醇酯之混合物中。持續攪拌操作直到本發明化合物完全溶解。

靜脈注射(i.v.)溶液：

將本發明化合物以低於飽和溶解度之濃度溶於生理上可耐受之溶劑中(例如等張食鹽水、5%葡萄糖溶液及/或 30% PEG 400 溶液)。將溶液進行殺菌過濾並轉置於無菌及無熱原容器中。

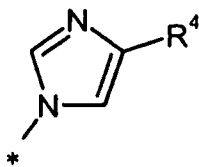
申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



其中

5 R¹ 代表下式之雜芳基基團

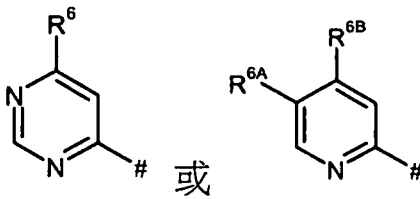


其中

* 係指與二氫吡唑酮環之連結點，

10 R⁴ 係指氫、氟、氯、溴、氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基甲基、(C₁-C₄)-烷氧基、三氟甲氧基、羥基羰基或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，

R² 代表下式之雜芳基基團



15

其中

係指與二氫吡唑酮環之連結點，及

R⁶、R⁶ᴬ 及 R⁶ᴮ 為相同或不同並各自獨立地為氫或由下列

組成之群中選出之取代基：氟、氯、溴、氰基、(C₁-C₆)-
烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₆)-烷氧基、三氟甲氧
基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-烷基胺
基、羥基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基及 4-至 6-員雜
環烷基，其中

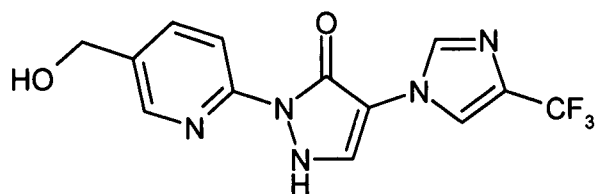
(C₁-C₆)-烷基本身可經羥基、(C₁-C₄)-烷氧基或胺基
取代，及

4-至 6-員雜環烷基為吡咯啉基、四氫呋喃基、哌
啉基、哌啶基、四氫哌喃基或嗎啉基，且其可以
相同或不同方式經下列各基取代一或二次：氟、
氰基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)-烷
氧基、酮基、胺基、單-(C₁-C₄)-烷基胺基、二-(C₁-C₄)-
烷基胺基、羥基羰基及/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基，及

R³ 代表氫，

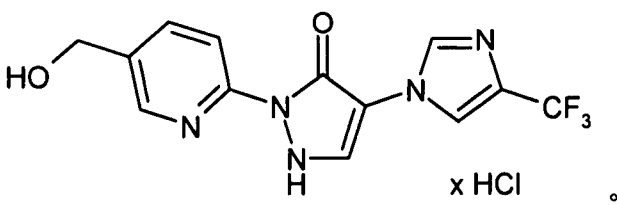
以及其鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 2-[5-(羥基甲基)吡啶-2-
基]-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-1-基]-1,2-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，具
有下式

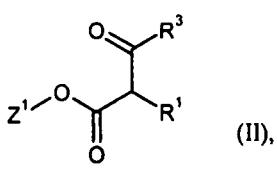


以及其鹽類。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 2-[5-(羥基甲基)吡啶-2-
基]-4-[4-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-1-基]-1,2-二氫-3*H*-吡唑-3-酮鹽酸
鹽，具有下式



4. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 3 項之式(I)化合物之方法，其特徵為將式(II)化合物

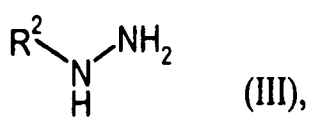


5

其中 R¹ 及 R³ 各具有申請專利範圍第 1 至 3 項中所賦予之意義，及

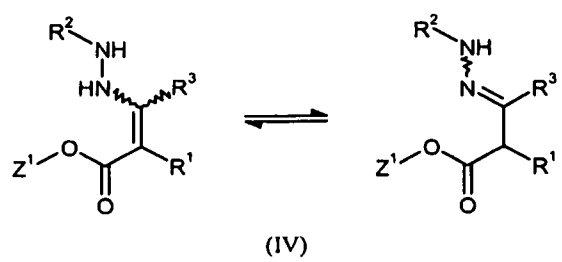
Z¹ 代表甲基或乙基，

於惰性溶劑中，視需要在酸的存在下，與式(III)化合物反應



10

其中 R² 具有申請專利範圍第 1 至 3 項中所賦予之意義，
得到式(IV)化合物



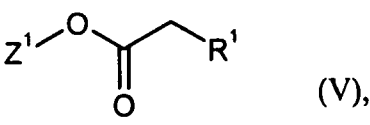
15

其中 Z¹、R¹、R² 及 R³ 具有申請專利範圍第 1 至 3 項中所賦予之意義，

其在這些反應條件下已經環化，或於隨後的反應步驟在鹼的影響下得到式(I)化合物，

且該式(I)化合物係視需要以鹼或酸轉變為彼等之鹽類。

- 5
5. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 3 項之式(I)化合物(其中 R³ 係為氫)之方法，其特徵為將式(V)化合物

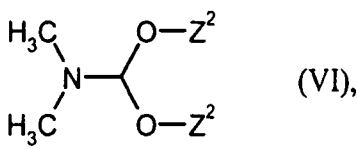


其中及 R¹ 具有申請專利範圍第 1 至 3 項中所賦予之意義，

Z¹ 代表甲基或乙基，

與式(VI)化合物物進行縮合反應，

10

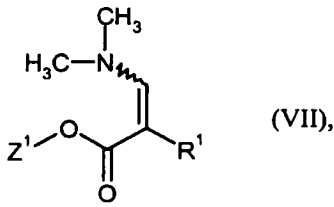


其中

Z² 代表甲基或乙基，

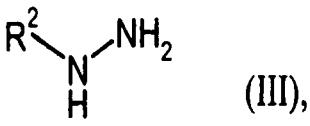
得到式(VII)化合物，

15

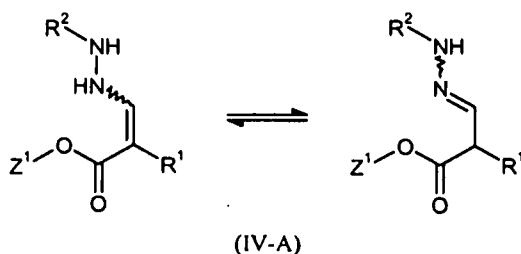


其中 Z¹ 及 R¹ 具有申請專利範圍第 1 至 3 項中所賦予之意義，

並隨後將其在酸的存在下與式(III)化合物反應，



其中 R^2 具有申請專利範圍第 1 至 3 項中所賦予之意義，
得到式(IV-A)化合物，



5 其中 Z^1 、 R^1 及 R^2 具有申請專利範圍第 1 至 3 項中所賦予之意義，

其在這些反應條件下已經環化，或於隨後的反應步驟在鹼的影響下得到式(I)化合物(其中 R^3 代表氫)。

6. 一種醫藥品，係包含如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式
10 (I)化合物與惰性、無毒、醫藥上適合的輔助物質組合。
7. 一種醫藥品，係包含如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式
(I)化合物與一或多種由下列組成之群中選出之另外的活性化
合物組合：ACE 抑制劑、血管收縮素 II 受體拮抗劑、 β -受體
阻斷劑、鈣拮抗劑、PDE 抑制劑、礦物類皮質激素受體拮抗劑、
15 利尿劑、阿斯匹靈、鐵補充劑、維生素 B12 及葉酸補充劑、
他汀類(statin)、毛地黃(地高辛(digoxin))衍生物、腫瘤化療劑
及抗生素。