



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I622592 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：103106584

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D498/04 (2006.01)

A61K31/553 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2013/02/28 美國

61/770,469

(71)申請人：衛材 R & D 企管股份有限公司 (日本) EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (JP)  
日本

(72)發明人：高石守 TAKAISHI, MAMORU (JP)；佐藤信裕 SATO, NOBUHIRO (JP)；澀口朋之 SHIBUGUCHI, TOMOYUKI (JP)；元木貴史 MOTOKI, TAKAFUMI (JP)；高橋良典 TAKAHASHI, YOSHINORI (JP)；佐佐木健雄 SASAKI, TAKEO (JP)；布瑞恩湯 艾倫 BRAUNTON, ALAN (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201034666A1

US 2006/0217387A1

US 2007/0072879A1

US 2012/0035167A1

WO 2010/068520A2

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 144 頁

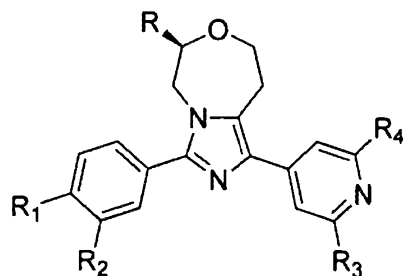
(54)名稱

四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物

TETRAHYDROIMIDAZO[1,5-D][1,4]OXAZEPINE DERIVATIVE

(57)摘要

由以下式(I)所代表的化合物或其藥學上可接受的鹽作為 mGluR2 拮抗劑起作用並且可適用於作為用於涉及麩胺酸鹽機能障礙的神經障礙以及涉及 mGluR2 的疾病的治療劑，例如阿滋海默症：



其中 R 係氫原子、C<sub>1-6</sub> 烷基或者類似物，R<sub>1</sub> 代表 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基或者類似物，R<sub>2</sub> 代表鹵素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基或者類似物，R<sub>3</sub> 代表氫原子、C<sub>1-6</sub> 烷基或者類似物，並且 R<sub>4</sub> 代表 C<sub>1-6</sub> 烷基或者類似物。

特徵化學式：

**TW I622592 B**



# 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】

四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物

TETRAHYDROIMIDAZO [1,5-d] [1,4] OXAZEPINE DERIVATIVE

相關申請之交叉引用

本申請要求2013年2月28日提交的美國臨時申請號No. 61/770,469之權益，其披露通過引用以其全文結合於此。

## 【技術領域】

本發明涉及具有針對組II代謝型麩胺酸受體(glutamate receptor)的拮抗作用的四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物或其藥學上可接受的酸加成鹽。本發明還涉及包括該化合物作為活性成分的藥用組合物。

## 【先前技術】

麩胺酸已知是作為用於在哺乳動物的中樞神經系統中調節記憶、學習等高級功能而工作的主要刺激性神經遞質。麩胺酸受體大概分為兩種類型：即，離子型麩胺酸受體(iGlu受體)以及與G蛋白偶聯的代謝型麩胺酸受體(mGlu受體)(參見非專利文獻1)。

按照它們的激動劑類型，該等iGlu受體被分為三種類型，即，N-甲基-D-天冬胺酸(NMDA)受體， $\alpha$ -胺基-3-羥基-5-甲基-4-異氧雜唑丙酸(AMPA)受體以及紅藻胺酸鹽受體。另一方面來講，該等mGlu受體具有8種亞型(mGluR1至mGluR8)並且按照有待共軛的信號系統以及藥物特徵分為組I(mGluR1，mGluR5)，組II(mGluR2，mGluR3)以及組III(mGluR4，mGluR6，mGluR7和mGluR8)。組II和組III mGluR主要在神經終末表達為自受體或者異身受體，以便經由Gi蛋白抑制腺苷酸環化酶並且調節特異的K<sup>+</sup>或者Ca<sup>2+</sup>通道活性(參見非專利文獻2)。

在該等麩胺酸受體中，針對組II mGluR的拮抗劑顯示了在動物模型中改進認知功能之作用並且還顯示了抗抑鬱作用和抗焦慮作用，並且因此，建議的是組II mGluR拮抗劑作為新穎的認知功能增強劑或者抗抑鬱劑是有效的(參見非專利文獻3、4及5)。

## 引用清單

### 非專利文獻

[非專利文獻1] Science(《科學》)，258，597-603，1992。

[非專利文獻2] Trends Pharmacol. Sci.(《藥理學趨勢，科學》)，14，13(1993)。

[非專利文獻3] Neuropharmacol.(《神經藥理學》)，46(7)，907-917(2004)。

[非專利文獻4] Pharmacol. Therapeutics(《藥理學療法》)，104(3)，233-244(2004)。

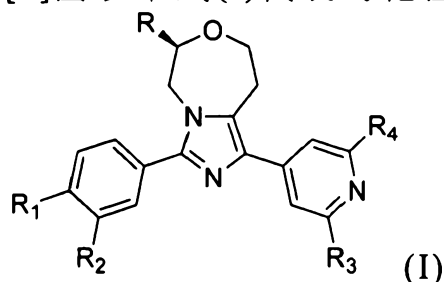
[非專利文獻5] Neuropharmacol.(《神經藥理學》)，66，40-52(2013)。

## 【發明內容】

本發明的一個目的係提供一種具有針對組II代謝型麩胺酸受體的拮抗作用之四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓(oxazepine)衍生物或者其藥學上可接受的鹽，以及包括它們的藥用組合物。

本發明涉及以下[1]至[22]：

[1]由以下式(I)代表的化合物或其藥學上可接受酸加成鹽：



其中R係氫原子或視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基，其中

當R係氫原子時，

R<sub>1</sub>係氟原子、溴原子、三氟甲基、乙基、三氟甲氧基、被苯基取代的甲氧基、被C<sub>3-8</sub>環烷基取代的甲氧基、視需要被1至3個氟原子取代的乙氧基、或者C<sub>3-8</sub>環烷氧基，

R<sub>2</sub>係氟原子、氯原子、視需要被2至3個氟原子取代的甲基、視需要被1至3個氟原子取代的甲氧基、或者視需要被1至3個氟原子取代的乙氧基，

R<sub>3</sub>係氫原子或甲基，並且

R<sub>4</sub>係氟原子或者視需要被1至3個氟原子取代的甲基，並且

當R係視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基時，

R<sub>1</sub>係氫原子，鹵素原子，視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基，視需要被選自氟原子和C<sub>3-8</sub>環烷基的1至3個取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基，C<sub>3-8</sub>環烷氧基，或者4-至6-元雜環烷氧基，

R<sub>2</sub>係氫原子、氰基、鹵素原子、視需要被選自下組的1至3個取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基：氟原子和羥基，或者視需要被選自下組的1至3個取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基：氟原子、C<sub>3-8</sub>環烷基和4-至6-元雜環烷基，

R<sub>3</sub>係氫原子或者C<sub>1-6</sub>烷基，並且

R<sub>4</sub>係視需要被1至3個選自氟原子和羥基取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基，或者C<sub>1-6</sub>烷氧基。

[2]根據[1]所述之化合物或者其藥學上可接受的酸加成鹽，其中

R係視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基，

R<sub>1</sub>係氫原子，鹵素原子，視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基，視需要被選自氟原子和C<sub>3-8</sub>環烷基的1至3個取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基，C<sub>3-8</sub>環烷氧基，或者4-至6-元雜環烷氧基，

R<sub>2</sub>係氫原子、氰基、鹵素原子、視需要被選自下組的1至3個取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基：氟原子和羥基，或者視需要被選自下組的1至3個取代基

取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基：氟原子、C<sub>3-8</sub>環烷基和4-至6-元雜環烷基，

R<sub>3</sub>代表氫原子或者C<sub>1-6</sub>烷基，並且

R<sub>4</sub>係視需要被1至3個選自氟原子和羥基的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基，或者C<sub>1-6</sub>烷氧基。

[3]根據[2]所述之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，其中R係甲基、乙基、氟甲基或者二氟甲基。

[4]根據[3]所述之化合物或者其藥學上可接受的酸加成鹽，

其中R<sub>1</sub>係氫原子、氟原子、氯原子、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、1,1-二氟乙基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2-氟乙氧基、2-丙氧基、環丙基甲氧基、環丙氧基或者(氧雜環丁烷-3-基)氧基。

[5]根據[4]所述之化合物或者其藥學上可接受的酸加成鹽，

其中R<sub>2</sub>係氫原子、氘基、氟原子、氯原子、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羥甲基、乙基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2-氟乙氧基、2-丙氧基、環丙基甲氧基、環丁基甲氧基或者(四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基。

[6]根據[5]所述之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，其中R<sub>3</sub>係氫原子或者甲基。

[7]根據[6]所述之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，其中R<sub>4</sub>係甲基、氟甲基、二氟甲基、羥甲基或者甲氧基。

[8]根據[2]所述之化合物或者其藥學上可接受的酸加成鹽，其中

R係視需要被1至2個氟原子取代的甲基，

R<sub>1</sub>係氫原子、氯原子、視需要被1至3個氟原子取代的甲基、乙基、視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、或者C<sub>3-6</sub>環烷氧基，

R<sub>2</sub>係氘基、氯原子、視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基、或者視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基，

R<sub>3</sub>係氫原子或甲基，並且

R<sub>4</sub>代表視需要被1至3個氟原子取代的甲基。

[9]根據[2]所述之化合物或者其藥學上可接受的酸加成鹽，其中

R係視需要被1至2個氟原子取代的甲基，

R<sub>1</sub>係氫原子、鹵素原子、視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基、視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、或者C<sub>3-6</sub>環烷氧基，

R<sub>2</sub>係氟基、鹵素原子、視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基、或者視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基，

R<sub>3</sub>係甲基，並且

R<sub>4</sub>係視需要被1至3個氟原子取代的甲基，其條件係

當R<sub>1</sub>係未被取代的甲氧基時，R<sub>2</sub>不是氟原子。

[10]根據[1]所述的化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係選自以下化合物之化合物或者其藥學上可接受的酸加成鹽：(R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-6-甲基-3-(3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-

基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-乙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-

5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(3-氯-4-乙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-

5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-

5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-(氟甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-

5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

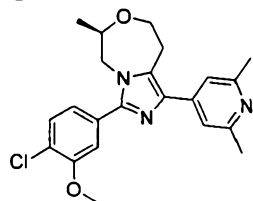
(S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-6-(氟甲基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-

5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，和

(S)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-

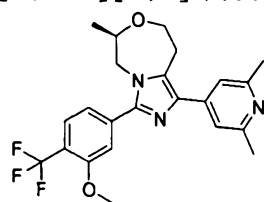
5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓。

[11]根據[1]所述的化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



或其藥學上可接受的酸加成鹽。

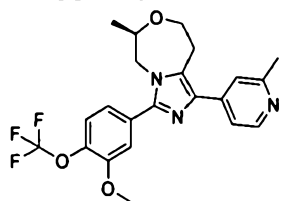
[12]根據[1]所述的化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



或其藥學上可接受的酸加成鹽。

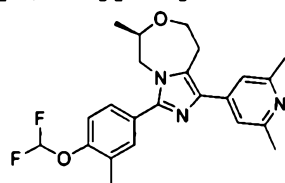
[13]根據[1]所述的化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(R)-3-(3-

甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



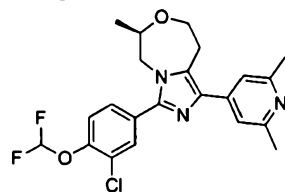
或其藥學上可接受的酸加成鹽。

[14]根據[1]所述的化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



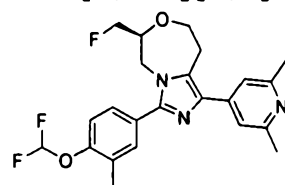
或其藥學上可接受的酸加成鹽。

[15]根據[1]所述的化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(R)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



或其藥學上可接受的酸加成鹽。

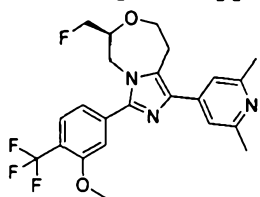
[16]根據[1]所述的化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



或其藥學上可接受的酸加成鹽。

[17]根據[1]所述的化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(S)-1-

(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



或其藥學上可接受的酸加成鹽。

[18]一種藥用組合物，包括根據[1]至[17]任一項所述之化合物或者藥學上可接受的酸加成鹽，以及一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

[19]根據[18]所述之藥用組合物，該藥用組合物用於治療其中針對組II代謝型麩胺酸受體的拮抗作用是有效的疾病或症狀。

[20]根據[19]所述之藥用組合物，該疾病或症狀係阿滋海默症。

[21]一種用於治療其中針對組II代謝型麩胺酸受體的拮抗作用係有效的疾病或症狀之方法，包括將根據[1]至[17]任一項的化合物或藥學上可接受的酸加成鹽給予需要其的受試者。

[22]根據[21]的用於治療之方法，其中該疾病或症狀係阿滋海默症。

## 本發明的有利作用

由式(I)所代表的本發明的化合物(在下文中也指作四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物)或者其藥學上可接受的酸加成鹽顯示了針對組II代謝型麩胺酸受體的拮抗作用。因此，本發明之四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物或者其一種藥學上可接受的酸加成鹽具有作為用於其中針對組II代謝型麩胺酸受體的拮抗作用有效地作用的疾病或症狀的治療劑的潛在用途，該疾病或症狀係例如阿滋海默症。

## 較佳實施方式說明

在下文中，在此使用的符號、術語等等的含義將被解釋並且本發明將被詳細描述。

在此，化合物的結構式可以代表為了方便起見而給定的同分異構

物，但是本發明的化合物包括異構物，例如從該化合物在結構上形成的所有幾何異構物、基於不對稱碳的光學異構物、立體異構物和互變異構物以及其異構混合物，並且該化合物不限於為了方便起見而給定的式，而是可以是該等異構物和混合物中的任意一個。因此，本發明之化合物可以在其分子中具有不對稱碳原子並且可以作為旋光活性物質或消旋式而存在，但是本發明不限於此但是它包括所有情況。偶然地，任何一種同分異構物、外消旋化合物和同分異構物的混合物可以顯示比其他同分異構物更強的活性。此外，可以存在晶體多晶形性，這也並不限制本發明，並且該化合物可以是任何單晶體或者是其混合物，並且可以是水合物或者溶劑化物連同無水物，所有這些在此申請專利範圍包括。

本發明包括同位素標記的具有式(I)之化合物。該同位素標記的化合物與具有式(I)之化合物是等效的，例外之處係其一個或多個原子被具有不同於通常在自然界中發現的那些的原子質量或質量數的一個或多個原子所替代。可以合併到本發明的化合物的同位素的實例包括以下同位素：氫、碳、氮、氧、氟、氯、磷、硫、和碘，例如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{123}\text{I}$ 和 $^{125}\text{I}$ 。

包含任何以上提及的同位素和/或另一個同位素的本發明之化合物，和其藥學上可接受的衍生物(例如鹽)落入在此的申請專利範圍之範圍內。本發明的同位素標記的化合物，例如，其中包含了放射性同位素(如， $^3\text{H}$ 和/或 $^{14}\text{C}$ )的該等化合物，可以有用於藥物和/或基質的組織分佈測定。同位素 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ 被認為是有用的，因為該等同位素易於製備和檢測。同位素 $^{11}\text{C}$ 和 $^{18}\text{F}$ 被認為有用於PET(正電子發射斷層掃描)，同位素 $^{125}\text{I}$ 被認為有用於SPECT(單光子發射電腦化斷層掃描)，並且所有該等同位素都有用於腦成像。由於其更高的代謝穩定性，用較重同位素如 $^2\text{H}$ 進行替代在治療種引起一些類型的優點，如體內半衰期的延長或必需劑量的減少，並且因此被認為在給定情況下是有用的。本發明的同位素標記的具有式(I)的化合物可

以藉由使用常用的同位素標記的試劑代替非同位素標記的試劑並且藉由進行在以下描述的方案和/或實例中揭露之程式來相似地製備。

在此，“鹵素原子”意為氟原子、氯原子、溴原子、碘原子和類似物，並且較佳的是氟原子或氯原子。

“C<sub>1-6</sub>烷基”意為具有1至6個碳原子的直鏈或支鏈烷基，並且具體的實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、1-甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、1-甲基-2-乙基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,3-二甲基丁基、2-甲基戊基以及3-甲基戊基，並且更佳的實例包括甲基、乙基和正丙基。

“C<sub>1-6</sub>烷氧基”意為氧基結合至“C<sub>1-6</sub>烷基”，並且具體實例包括甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、2-甲基-1-丙氧基、2-甲基-2-丙氧基、1-丁氧基、2-丁氧基、1-戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、2-甲基-1-丁氧基、3-甲基-1-丁氧基、2-甲基-2-丁氧基、3-甲基-2-丁氧基、2,2-二甲基-1-丙氧基、1-己氧基、2-己氧基、3-己氧基、2-甲基-1-戊氧基、3-甲基-1-戊氧基、4-甲基-1-戊氧基、2-甲基-2-戊氧基、3-甲基-2-戊氧基、4-甲基-2-戊氧基、2-甲基-3-戊氧基、3-甲基-3-戊氧基、2,3-二甲基-1-丁氧基、3,3-二甲基-1-丁氧基、2,2-二甲基-1-丁氧基、2-乙基-1-丁氧基、3,3-二甲基-2-丁氧基以及2,3-二甲基-2-丁氧基，並且較佳的實例包括甲氧基、乙氧基以及1-丙氧基。

“C<sub>3-8</sub>環烷基”意思係具有3至8個碳原子的環烷基，並且具體實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基以及環辛基。

“視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基”意為未被取代的“C<sub>1-6</sub>烷基”或者其中1至3個氫原子被氟原子取代的“C<sub>1-6</sub>烷基”。被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基的具體實例包括氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、3-氟丙基、二

氟甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、三氟甲基和2,2,2-三氟乙基。

“視需要被1至3個選自氟原子和C<sub>3-8</sub>環烷基的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基”意為未被取代的“C<sub>1-6</sub>烷氧基”或者其中1至3個氫原子被氟原子或者C<sub>3-8</sub>環烷基取代的“C<sub>1-6</sub>烷氧基”。被一個或多個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基的具體實例包括氟甲氧基、1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、3-氟丙氧基、二氟甲氧基、1,1-二氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基。被C<sub>3-8</sub>環烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基的具體實例包括環丙基甲氧基、環丁基甲氧基、環戊基甲氧基、環己基甲氧基、環丙基乙氧基、環丁基乙氧基、環戊基乙氧基和環己基乙氧基。

“C<sub>3-8</sub>環烷氧基”的意思係氧基結合至“C<sub>3-8</sub>環烷基”並且具體實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基和環辛氧基。

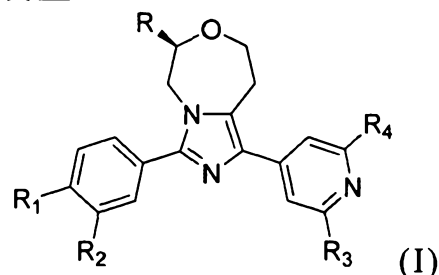
“4-至6-元雜環烷基”意為包含一個或多個氮、氧、硫和類似物的雜原子的4-至6-元環基，並且具體實例包括3-氮雜環丁烷基、1-甲基-3-氮雜環丁烷基、3-吡咯啉基、1-甲基-3-吡咯啉基、1-甲基-3-吡啶基、1-甲基-4-吡啶基、3-氧雜環丁烷基、3-四氫呋喃基、3-四氫吡喃基、4-四氫吡喃基、3-四氫噻吩基和4-四氫噻喃基。

“4-至6-元雜環烷氧基”意為氧基結合至“4-至6-元雜環烷基”，並且具體實例包括3-氮雜環丁烷基氧基、1-甲基-3-氮雜環丁烷基氧基、3-吡咯啉基氧基、1-甲基-3-吡咯啉基氧基、1-甲基-3-吡啶基氧基、1-甲基-4-吡啶基氧基、3-氧雜環丁烷基氧基、3-四氫呋喃基氧基、3-四氫吡喃基氧基、4-四氫吡喃基氧基、3-四氫噻吩基氧基和4-四氫噻喃基氧基。

本發明的具有式(I)的四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物可以處於藥學上可接受的酸加成鹽形式。藥學上可接受的酸加成鹽的具體實例包括：無機酸鹽(例如，硫酸鹽、硝酸鹽、高氯酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽、氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽)；有機羧酸鹽(例如，乙酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽)；有機磷

酸鹽(例如，甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽)；胺基酸鹽(例如，天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽)。

本發明實施方式包括由以下式(I)代表的化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽：



其中R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>代表如以上[1]中定義相同的。

本發明較佳的實施方式提供了四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物或其藥學上可接受的酸加成鹽，其中當R係式(I)中的氫原子時，R<sub>1</sub>代表氯原子、溴原子、三氟甲基、乙基、三氟甲氧基，被苯基取代的甲基，被C<sub>3-8</sub>環烷基取代的甲氧基、視需要被1至3個氟原子取代的乙氧基、或者C<sub>3-8</sub>環烷氧基；R<sub>2</sub>係氟原子、氯原子、視需要被2至3個氟原子取代的甲基、視需要被1至3個氟原子取代的甲氧基、或者視需要被1至3個氟原子取代的乙氧基；R<sub>3</sub>係氫原子或者甲基；並且R<sub>4</sub>係氟原子或者視需要被1至3個氟原子取代的甲基。

本發明的另一個較佳實施方式係四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物或其藥學上可接受的酸加成鹽，其中當R係在式(I)中視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基時，R<sub>1</sub>係氫原子，鹵素原子，視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基，視需要被1至3個選自氟原子和C<sub>3-8</sub>環烷基的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基，C<sub>3-8</sub>環烷氧基，或者4-至6-元雜環烷氧基；R<sub>2</sub>係氫原子，氟基，鹵素原子，視需要被1至3個選自氟原子和羥基的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基，或者視需要被1至3個選自氟原子、C<sub>3-8</sub>環烷基以及4-至6-元雜環烷基的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基；R<sub>3</sub>係氫原子或者C<sub>1-6</sub>烷基；並且R<sub>4</sub>係視需要被1至3個選自氟原子和羥基的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基，或者C<sub>1-6</sub>烷氧基。

在式(I)中，R較佳的是甲基、乙基、氟甲基或者二氟甲基；R<sub>1</sub>較佳的是氫原子、氟原子、氯原子、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、1,1-二氟乙基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2-氟乙氧基、2-丙氧基、環丙基甲氧基、環丙氧基或者(氧雜環丁烷-3-基)氧基；R<sub>2</sub>較佳的是氫原子、氘基、氟原子、氯原子、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羥甲基、乙基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2-氟乙氧基、2-丙氧基、環丙基甲氧基、環丁基甲氧基或者(四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基；R<sub>3</sub>較佳的是氫原子或者甲基；並且R<sub>4</sub>較佳的是甲基、氟甲基、二氟甲基、羥甲基或者甲氧基。

在式(I)中，R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>較佳的組合係如以下：R係視需要被1至2個氟原子取代的甲基；R<sub>1</sub>係氫原子、鹵素原子、視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基、視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、或者C<sub>3-6</sub>環烷氧基；R<sub>2</sub>係氘基、鹵素原子、視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基、或者視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基；R<sub>3</sub>係甲基；R<sub>4</sub>代表視需要被1至3個氟原子取代的甲基，其條件係當R<sub>1</sub>係未被取代的甲氧基時，R<sub>2</sub>不是氟原子。

具體地，根據本發明的四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物或者其藥學上可接受的酸加成鹽較佳的是選自以下化合物：

(R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-6-甲基-3-(3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-乙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(3-氯-4-乙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

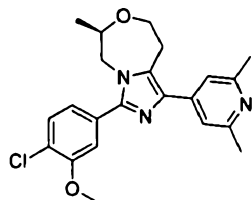
(S)-3-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-(氟甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-6-(氟甲基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，或

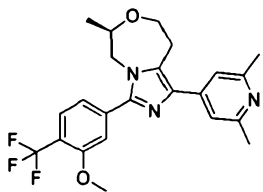
(S)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓。

四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物或者其藥學上可接受的酸加成鹽的更佳的實例係(R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



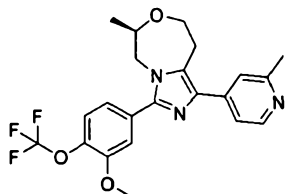
或其藥學上可接受的酸加成鹽，

(R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



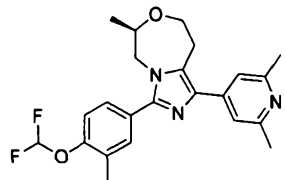
或其藥學上可接受的酸加成鹽，

(R)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



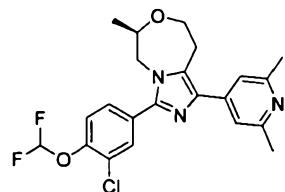
或其藥學上可接受的酸加成鹽，

(R)-3-(4-(二氟乙氧基)-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



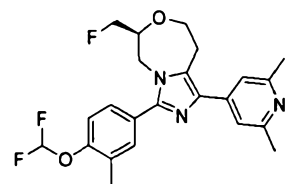
或其藥學上可接受的酸加成鹽，

(R)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



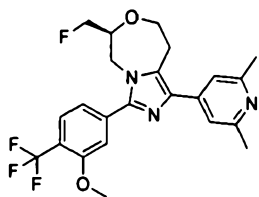
或其藥學上可接受的酸加成鹽，

(S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



或其藥學上可接受的酸加成鹽，以及

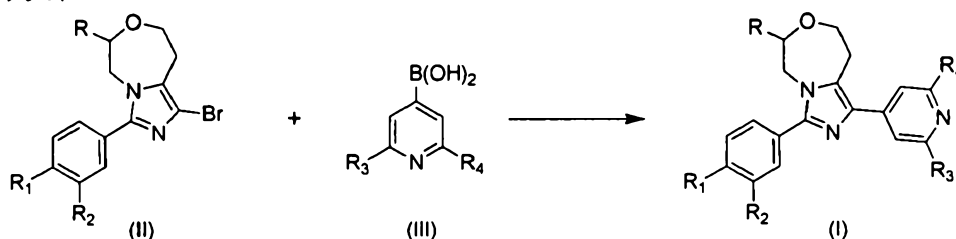
(S)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式所代表：



或其藥學上可接受的酸加成鹽。

接下來，將描述用於生產由本發明的式(I)所代表之化合物(在下文中被稱為化合物(I)；對於由其他式所代表的其他化合物類似地使用此表達)或其藥學上可接受的酸加成鹽之方法。

#### 方案 1



式(I)(其中R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>代表的與如以上定義的相同)可以根據方案1進行製備，藉由例如化合物(II)與化合物(III)的鈴木反應。鈴木反應可以藉由在例如鈀催化劑和鹼的存在下，在溶劑中將化合物(II)和化合物(III)加熱而進行，如果需要的話添加磷配位基。作為鈀催化劑，可以使用例如四(三苯基膦)鈀(0)、乙酸鈀(II)、Pd<sub>2</sub>DBA<sub>3</sub>或者(A-taPhos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>。作為鹼，例如可以使用磷酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇、碳酸鈉或者碳酸銨。此外，作為磷配位基，可以使用例如三苯基膦、丁基二(1-金剛烷基)膦或者2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯。在該反應中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用THF、DME、DMF、1,4-二氧雜環己、水或者該等的混合溶劑。該反應藉由加熱加速，但是通常在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行，並且如場合需要可以採用微波加熱。

當R<sub>4</sub>係，例如，羥甲基時，該化合物還可以從其中R<sub>4</sub>係甲基的化合

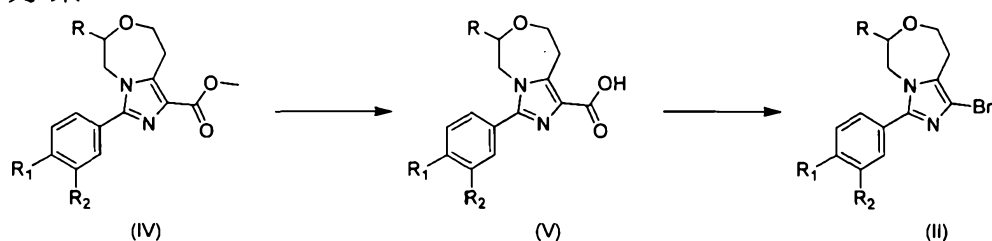
物生產，藉由使用mCPBA或者類似物進行氧化反應，使用乙酸酐或者類似物進行重排反應以及鹼性水解反應。

當R<sub>2</sub>係，例如，羥甲基時，該化合物還可以藉由其中羥甲基係受MOM或者類似物保護的相應化合物的脫保護生成。

當R<sub>1</sub>或者R<sub>2</sub>係，例如烷氧基時，該化合物還可以藉由在溶劑中(例如DMF或THF)在鹼(例如碳酸鉀或者碳酸銨)的存在下，用烷基溴、烷基碘、烷基三氟甲磺酸酯或者類似物對化合物(該化合物藉由脫保護由MOM、苄基、甲基或者類似物保護的相應的醇化合物獲得)進行烷基化生成。通常這個反應在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行。

當R<sub>4</sub>或者R<sub>2</sub>係，例如氟甲基時，該化合物可以藉由將羥甲基與DAST、BAST或者類似物的氟化作用生成。

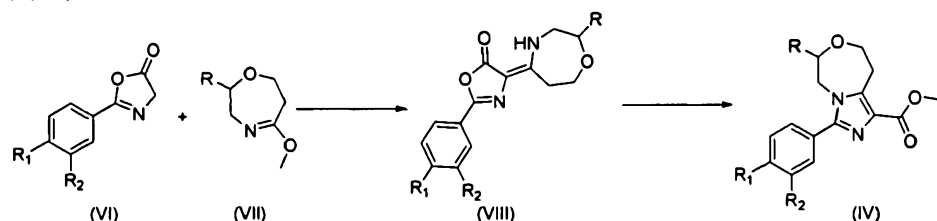
方案2



化合物(II) (其中R、R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>代表的與如以上定義的相同)可以根據方案2進行製備，藉由例如化合物(IV)的酯水解和產生的化合物(V)的脫羧溴化作用。在化合物(IV)的酯水解作用中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用甲醇、乙醇、THF或者其含水溶劑。此外，作為鹼，例如可以使用氫氧化鈉或者氫氧化鉀。這個反應藉由加熱進行加速，但是通常在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行。在化合物(V)的脫羧溴化作用中使用的溶劑不受特別限制，並且例如可以使用DMF、乙醇或者DMF和乙醇的混合溶劑。此外，溴源可以是例如NBS。如果碳酸鉀或者類似物作為鹼使用，該反應加速，並且該反應通常在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度下進行。

當  $R_1$  或者  $R_2$  係，例如烷氧基時，該化合物還可以藉由在溶劑中(例如 DMF 或 THF)在鹼(例如碳酸鉀或者碳酸銨)的存在下，用烷基溴、烷基碘、烷基三氟甲磺酸酯或者類似物對化合物(該化合物藉由脫保護由 MOM、苄基、甲基或者類似物保護的相應的醇化合物獲得)進行烷基化生成。通常這個反應在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行。

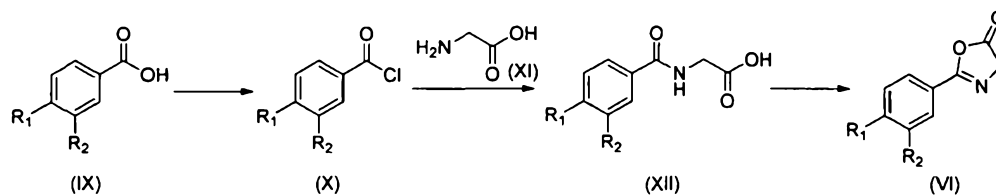
### 方案 3



化合物(IV) (其中 R、 $R_1$  和  $R_2$  代表的與如以上定義的相同)可以根據方案 3 進行製備，藉由例如將化合物(VI) 與化合物(VII) 進行縮合反應並且使用鹼處理產生的化合物(VIII)。在化合物(VI) 和 (VII) 的縮合反應中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用甲苯、THF、DME 或者該等的混合溶劑。該反應藉由加熱加速，但是通常在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行，並且如場合需要可以採用微波加熱。在用鹼處理化合物(VIII)中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用甲醇。該鹼可以是例如甲醇鈉。該反應藉由加熱加速，但是通常在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行，並且如場合需要可以採用微波加熱。

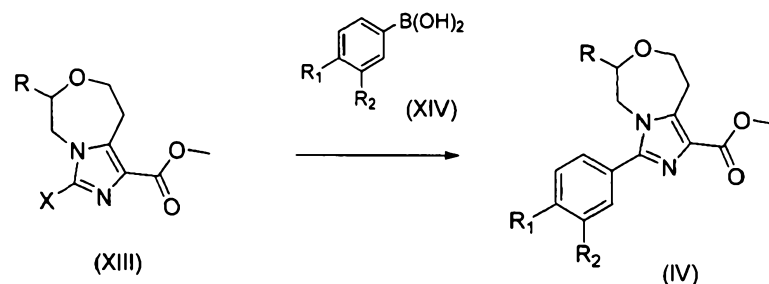
當  $R_1$  或者  $R_2$  代表，例如烷氧基時，該化合物還可以藉由在溶劑中(例如 DMF 或 THF)在鹼(例如碳酸鉀或者碳酸銨)的存在下，用烷基溴、烷基碘、烷基三氟甲磺酸酯或者類似物對化合物(該化合物藉由脫保護由 MOM、苄基、甲基或者類似物保護的相應的醇化合物獲得)進行烷基化生成。通常這個反應在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行。

### 方案 4



化合物(VI) (其中 $R_1$ 和 $R_2$ 代表的與如以上定義的相同)可以根據方案4進行製備，藉由例如化合物(IX)的酸氯化作用、產生的化合物(X)與化合物(XI)在鹼性條件下的醯胺化作用、以及產生的化合物(XII)的環化作用。在化合物(IX)的酸氯化作用中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用甲苯或DCM。此外，可以使用草醯氯和亞硫醯二氯用於該反應，並且該反應係藉由添加DMF加速的。該反應藉由加熱進行加速，但是通常在溫度範圍從冰冷卻溫度至該溶液的回流溫度進行。在化合物(X)和(XI)的醯胺化作用中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用甲苯、THF、DCM或者該等的混合溶劑。此外，作為鹼，例如可以使用氫氧化鈉或者氫氧化鉀。通常這個反應在溫度範圍從冰冷卻溫度至該溶液的回流溫度進行。在化合物(XII)的環化作用中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用甲苯或THF。此外，氯甲酸甲酯、氯甲酸異丙酯、DCC或者類似物可以用於環化作用。通常這個反應在溫度範圍從 $-78^{\circ}\text{C}$ 至該溶液的回流溫度進行。

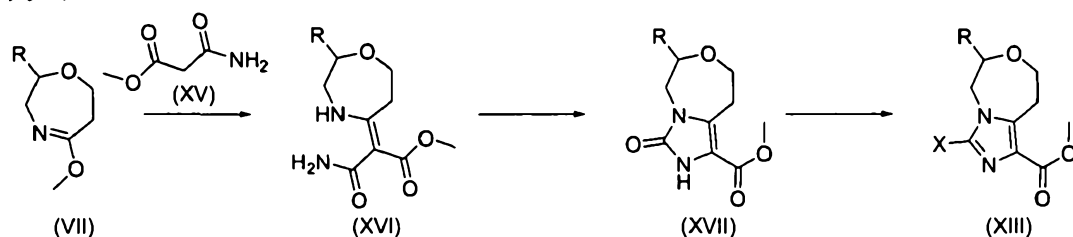
#### 方案5



式(IV) (其中 $R$ 、 $R_1$ 和 $R_2$ 代表的與如以上定義的相同)也可以根據方案5進行製備，藉由例如化合物(XIII) (其中X係鹵素)與化合物(XIV)的鈴木反應。鈴木反應可以藉由在例如鈀催化劑和鹼的存在下，在溶劑中將化合

物(XIII) 和化合物(XIV) 加熱而進行，如果需要的話添加磷配位基。作為鈀催化劑，可以使用例如四(三苯基膦)鈀 (0)、乙酸鈀 (II) 鹽、 $\text{Pd}_2\text{DBA}_3$  或者 $(\text{A-taPhos})_2\text{PdCl}_2$ 。作為鹼，例如可以使用磷酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇、碳酸鈉或者碳酸鉀。此外，作為磷配位基，可以使用例如三苯基膦、丁基二(1-金剛烷基)膦或者2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯。在該反應中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用THF、DME、DMF、1,4-二氧雜環己、或者苯。該反應藉由加熱加速，但是通常在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行，並且如場合需要可以採用微波加熱。

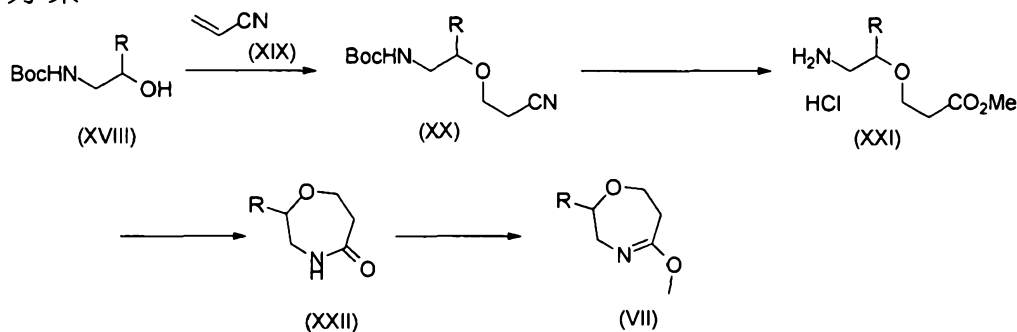
#### 方案6



化合物(XIII) (其中R係的與如以上定義的相同並且X係鹵素)可以根據方案6進行製備，藉由例如化合物(VII) 與化合物(XV) 的縮合反應，產生的化合物(XVI) 的霍夫曼重排反應，以及產生的化合物(XVII) 的鹵化作用。在化合物(VII) 和(XV) 的縮合反應中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用甲苯、THF、DMF、DME或者該等的混合溶劑。該反應藉由加熱加速，但是通常在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行，並且如場合需要可以採用微波加熱。在化合物(XVI) 的重排反應中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用甲苯、THF、DME或者該等的混合溶劑。此外，碘苯雙乙酸鹽或者類似物可以在該反應中使用。通常該反應在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行。在化合物(XVII) 的鹵化作用中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用甲苯。此外，三氯氧化磷或者三溴氧化

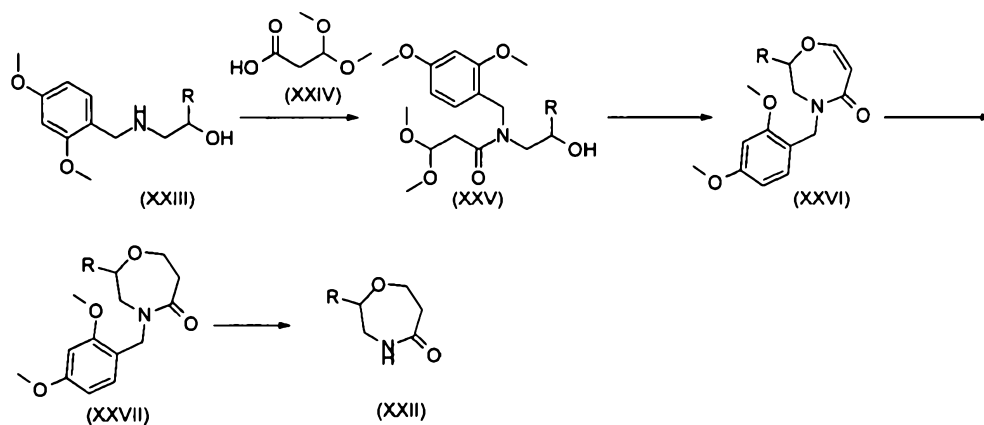
磷可以在該反應中使用。該反應藉由加熱進行加速，但是通常在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行。

#### 方案7



化合物(VII)(其中R係的與如以上定義的相同)可以根據方案7進行製備，藉由例如四個步驟，化合物(XVIII) 和化合物(XIX) 的1,4-加成反應，產生的化合物(XX) 在酸性條件下的醇解，產生的化合物(XXI) 在鹼性條件下的環化作用，以及產生化合物(XXII) 的O-烷基化。在化合物(XVIII) 的1,4-加成反應中，該化合物(XIX) 可以用作溶劑。作為鹼，可以使用DBU、TEA、DIPEA或者類似物。通常這個反應在溫度範圍從冰冷卻溫度至該溶液的回流溫度進行。在化合物(XX) 的醇解中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用1,4-二氧雜環己。作為酸，可以使用氯化氫或者類似物。這個反應藉由加熱進行加速，但是通常在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行。在化合物(XXI) 的環化作用中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用甲醇或者類似物。作為鹼，可以使用DBU、TEA、碳酸鉀或者碳酸鈉。這個反應藉由加熱進行加速，但是通常在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行。在化合物(XXII) 的O-烷基化作用中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用DCM或者甲苯。作為烷基化劑，可以使用三甲基氧鎢四氟硼酸、硫酸二甲酯或者類似物。通常這個反應在溫度範圍從冰冷卻溫度至該溶液的回流溫度進行。

#### 方案8



化合物(XXII)(其中R係的與如以上定義的相同)可以根據方案8進行製備，藉由例如四個步驟，化合物(XXIII) 和化合物(XXIV) 的脫水縮合，產生的化合物(XXV) 在酸性條件下的環化作用，產生的化合物(XXVI) 的氫化作用，以及產生的化合物(XXVII) 的脫保護。在化合物(XXIII) 與化合物(XXIV) 的脫水縮合中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用THF、DMF或者DCM。此外，縮合劑可以是DCC、EDC、HOBt、HATU、HBTU或者該等的任何組合。此外，DIPEA、TEA或者類似物可以在該反應中用作添加劑。通常這個反應在溫度範圍從冰冷卻溫度至該溶液的回流溫度進行。在化合物(XXV) 的環化作用中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用THF、乙腈、甲苯或者二甲苯。此外，酸可以是，例如，PTS或者PPTS。該反應藉由加熱進行加速，但是通常在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行。在化合物(XXVI) 的氫化作用中使用的溶劑不受特別限制，只要它係惰性溶劑，並且例如可以使用甲醇、乙醇或者THF。作為催化劑，可以使用鈀/碳、氫氧化鈀/碳、氧化鈀或者類似物。通常這個反應在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行。化合物(XXVII) 的脫保護可以在例如溶劑(像TFA)中進行。作為添加劑，可以使用例如清除劑(像三乙基矽烷)。這個反應藉由加熱進行加速，但是通常在溫度範圍從室溫至該溶液的回流溫度進行。

如場合需求可以藉由常規方法將如此獲得的本發明的化合物(I)為進

入藥學上可接受的鹽。該製備方法可以是例如在合成有機化學領域中常規採用的方法的適當組合。該方法的具體實例包括用酸溶液對游離形式的本發明化合物的溶液進行中和滴定。此外，如場合所需藉由已知的溶劑化物形成反應可以將本發明的化合物(I)轉變為溶劑化物。

到目前為止，已經描述了用於生產化合物(I)的方法的代表性實例，並且在用於化合物(I)的生產方法中使用的材料化合物和不同的試劑可以處於鹽或者水合物的形式，並且根據使用的起始材料、有待使用的溶劑以及類似物而不同，並且因此不受特別限制，只要該反應不受抑制。有待使用的溶劑根據起始材料、試劑以及類似物而不同，並且毋庸贅述，是不受特別限制的，只要它不抑制該等反應並且它們在一定程度上溶解起始物質。當該化合物(I)以游離形式獲得時，根據常規方法，可以將其轉化為該化合物(I)可以形成的鹽形式。相似地，當該化合物(I)係以該化合物(I)的鹽形式獲得時，藉由常規方法可以將其轉化為該化合物(I)的游離形式。此外，可以純化所獲得的該化合物(I)的不同的異構物(例如，幾何異構物、基於不對稱碳原子的旋光異構物、立體異構物以及互變異構物)並且可以藉由使用普通的分離方法，例如重結晶、非鏡像異構物鹽形成方法、酶拆分方法以及不同的層析類型(例如，薄層層析法、柱層析法以及氣相層析法)對其進行分離。

在此使用的術語“組合物”包括含有處於具體含量的特定成分的產物以及由具體含量的具體成分的組合所直接或間接製備的任何產物。使用此類關於藥用組合物的術語旨在包括：包含活性成分以及形成載體的非活性成分的產物；以及由任何兩種或多種成分的組合、錯合或者聚合，或一種或多種成分的解離、另一種類型的反應、或者相互作用而直接或間接地製備的所有產物。相應地，本發明的藥用組合物包括藉由將本發明的四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物與任何藥學上可接受的載體混合進行製備的所有組合物。術語“藥學上可接受的”意為載體、稀釋劑或賦形劑與配製

物的其他成分必須是相容的並且對服用該組合物的那些物件是無害的。

本發明的化合物主要地具有如結合至組II代謝型麩胺酸受體的能力，100 nM或者更少的IC<sub>50</sub>值，並且較佳的是具有30 nM或更少的IC<sub>50</sub>值，並且更佳的是10 nM或者更少。

本發明的四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物或者其藥學上可接受的酸加成鹽具有針對組 II 代謝型麩胺酸受體的拮抗作用。相應地，它作為其中針對組II代謝型麩胺酸受體的拮抗作用有效地工作的疾病的治療劑係適用的。其中針對組II代謝型麩胺酸受體的拮抗作用有效地工作的疾病的實例包括阿滋海默症。

本發明的四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物或其藥學上可接受的酸加成鹽可以藉由常規方法來配製，並且該劑型可以是例如口服配製物(如片劑、顆粒劑、粉劑、膠囊劑或者糖漿)、注射配製物(用於靜脈內給藥、肌肉內給藥、皮下給藥、腹膜內給藥或者類似等等)、或者外用配製物(如經皮吸收藥物(包括軟膏、貼片和類似物)、眼用滴劑、鼻用滴劑或者栓劑)。

對於生產口服固體配製物，如果過需要可以向本發明的四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物或者其藥學上可接受的酸加成鹽裡添加賦形劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑以及類似物，並且藉由常規的方法將生成的混合物製備成為片劑、顆粒劑、粉劑或者膠囊劑。此外，如果需要，片劑、顆粒劑、粉劑或者膠囊劑可以包衣有薄膜。

賦形劑的實例包括乳糖、玉米澱粉以及結晶纖維素，黏合劑的實例包括羥丙基纖維素和羥丙基甲基纖維素，崩解劑的實例包括羧甲基纖維素鈣和交聯羧甲基纖維素鈉，潤滑劑的實例包括硬脂酸鎂和硬脂酸鈣，著色劑的實例包括氧化鈦，並且薄膜包衣劑包括羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素和甲基纖維素，並且不言而喻的是該等成分並不限於前面提及的實例。

例如片劑、膠囊劑、顆粒劑或者粉劑的固體配製物能以通常按重量計0.001%至99.5%，較佳的是按重量計0.001%至90%以及類似等等的含量包含本發明的四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物，其藥學上可接受的鹽，或者其溶劑化物。

對於生產注射配製物(對於靜脈內給藥、肌肉內給藥、皮下給藥、腹膜內給藥或者類似給藥)，如果過需要可以向本發明的四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物或者其藥學上可接受的酸加成鹽裡添加pH調節劑、緩衝劑、懸浮劑、增溶劑、抗氧化劑、防腐劑(抗菌劑)、張度調節劑以及類似物，並且藉由常規的方法將生成的混合物製備成為注射配製物。此外，可以將生成物凍乾以作為有待在使用之前溶解的凍乾產物使用。

pH調節劑和緩沖劑的實例包括有機酸、無機酸和/或其鹽，懸浮劑的實例包括甲基纖維素、聚山梨醇酯80以及羧甲基纖維素鈉，增溶劑的實例包括聚山梨醇酯80和聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯，抗氧化劑的實例包括 $\alpha$ -生育酚，防腐劑的實例包括對羥基苯甲酸甲酯和對羥基苯甲酸乙酯，並且張力調節劑的實例包括葡萄糖、氯化鈉以及甘露醇，並且不言而喻的是該等成分並不限於以上提及的實例。

此類注射配製物能以通常按重量計0.000001%至99.5%，較佳的是按重量計0.000001%至90%以及類似等等的含量包含本發明之四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物，其藥學上可接受的鹽，或者其溶劑化物。

對於生產外用配製物，如果過需要可以向本發明的四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物或者其藥學上可接受的酸加成鹽裡添基礎材料，例如，將以上描述的防腐劑、穩定劑、pH調節劑、抗氧化劑，和著色劑以及類似物進一步添加其中，並且藉由常規方法將生成的混合物製備成為，例如，經皮吸收的藥物(例如軟膏或者貼劑)，眼滴劑、鼻滴劑或者栓劑。

作為將被使用的基礎材料，可以使用經常用於，例如，藥物、類-藥物和化妝品的不同材料。此類材料的具體實例包括動物油或植物油、礦物

油、酯油、蠟類、乳化劑、高級醇、脂肪酸、矽油、表面活性劑、磷脂、醇、多元醇、水溶性聚合物、黏土礦物以及淨化水等。

此類外用配製物能以通常按重量計0.000001%至99.5%，較佳的是按重量計0.000001%至90%以及類似等等的含量包含本發明的四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物，其藥學上可接受的鹽，或者其溶劑化物。

本發明之四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物或其藥學上可接受的酸加成鹽的劑量取決於症狀嚴重性的水準、患者年齡、性別和重量、給藥形式和鹽種類、疾病的具體種類以及等等，並且在成年患者中，每日一次或者分別幾次給藥，以通常大約30  $\mu$ g至10 g的口服給藥劑量，較佳的是100  $\mu$ g至5 g並且更佳的是100  $\mu$ g至1 g，或者以通常大約30  $\mu$ g至1 g的注射給藥劑量，較佳的是100  $\mu$ g至500 mg，並且更佳的是100  $\mu$ g至300 mg。

本發明之化合物可以作為用於捕獲具有生物活性的低分子量化合物的靶蛋白之化學探針來使用。具體地，根據在J. Mass Spectrum. Soc. Jpn.(《日本質譜學會雜誌》) Vol. 51, No. 5, 2003, pp. 492-498；WO 2007/139149等中所述的方法，藉由將標記基團、連接物或類似物引入到除活性表達該化合物所必需的結構部分之外的部分中，可以將本發明的化合物轉化為親和層析探針、光親和探針或類似物。

用於在這樣的化學探針中使用的這種標記基團、連接物或類似物的實例包括屬於下列組 (1) 至 (5)中描述的基團。

(1)蛋白質標記基團，如光親和標記基團(如苯甲醯基、二苯甲酮基、疊氮基、羰基疊氮基、二氮丙啶基、烯酮基、重氮基以及硝基)以及化學親和基團(如酮基，其中 $\alpha$ 碳原子被鹵素原子，胺基甲醯基，酯基，烷硫基， $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和酮、酯或者類似物的邁克爾(Michael)受體取代，以及環氧乙烷基)；

(2)可裂解連接物，如-S-S-、-O-Si-O-、單糖(如葡萄糖基和半乳糖基)或二糖(如乳糖)以及可藉由酶促反應裂解的寡肽連接物；

(3)採捕(fishing)標誌基團，如生物素和3-(4,4-二氟-5,7-二甲基-4H-3a,4a-二氮雜-4-硼雜-s-二環戊二烯並苯(indacen)-3-基)丙醯基；

(4)放射性標記基團如 $^{125}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^3\text{H}$ 以及 $^{14}\text{C}$ ；螢光標記基團如螢光素、若丹明、丹醯、傘形酮、7-硝基呋咻基以及3-(4,4-二氟-5,7-二甲基-4H-3a,4a-二氮雜-4-硼雜-s-二環戊二烯並苯-3-基)丙醯基；化學發光基團如魯米費銳(lumiferin)以及魯米諾(luminol)；以及可檢出的標記物，包括重金屬離子如鑷系金屬離子以及鐳離子；以及

(5)允許結合到固相載體如玻璃珠、玻璃床、微孔滴定板、瓊脂糖珠、瓊脂糖床、聚苯乙烯珠、聚苯乙烯床、尼龍珠以及尼龍床上的基團。

根據上述出版物及類似物中描述的方法藉由將選自上述組 (1) 至 (5)的標記基團或類似物引入到本發明的化合物中而製備的探針，可以用作識別標記蛋白的化學探針，該標記蛋白對研究新穎的潛在藥物靶點或者類似物有用的。

### 【實施方式】

在下文中，將參考實例、生產實例以及測試實例更詳細地描述本發明。然而，本發明並不局限於它們。此外，在該等實例中使用的縮寫將是熟習該項技術者熟知的常用縮寫，並且一些縮寫將在以下描述。

(A-taPhos) $_2$ PdCl $_2$ ：雙(二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II)

BAST：雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫

Bn：苄基

Boc：三級-丁氧基羰基

CSA：樟腦磺酸

DAST：二乙基胺基三氟化硫

DBN：1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯

DBU：1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯

DCC：1,3-二環己基碳二亞胺

DCE：1,2-二氯乙烷

DCM：二氯甲烷

DIPEA：二異丙基乙胺

DME：二甲氧基乙烷

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMPI：戴斯-馬丁氧化劑(Dess-Martin Periodinane)

DMSO：二甲亞砜

EDC：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽

HATU：O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽

HATU：O-苯並三唑-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽

HFIP：1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇

HOBT：1-羥基苯並三唑

mCPBA：3-氯過苯甲酸

MOM：甲氧基甲氧基

*n*-：正

NBS：N-溴代丁二醯亞胺

NMM：N-甲基嗎啉

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯鈀-二氯甲烷錯

合物

Pd<sub>2</sub>DBA<sub>3</sub>：三(二苯亞甲基丙酮)二鈀

PPTS：吡啶鎗對甲苯磺酸鹽

PTS：對甲苯磺酸

tert-：三級

TBAF：氟化四丁基銨

TBS：三級-丁基二甲基矽基

TBSCl：三級-丁基二甲基矽基氯化物

TBME：三級-丁基甲基醚

TEA：三乙胺

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

Ts：對甲苯磺醯基

$^1\text{H-NMR}$ ：質子核磁共振光譜分析法

質子核磁共振譜中的化學位移藉由相對於四甲基矽烷的 $\delta(\text{ppm})$ 單位進行記錄並且偶合常數以 $\text{Herz}(\text{Hz})$ 單位進行記錄。模式包括，s：單峰，d：雙峰，t：三峰，q：四峰，br：寬峰，以及sep：七峰。

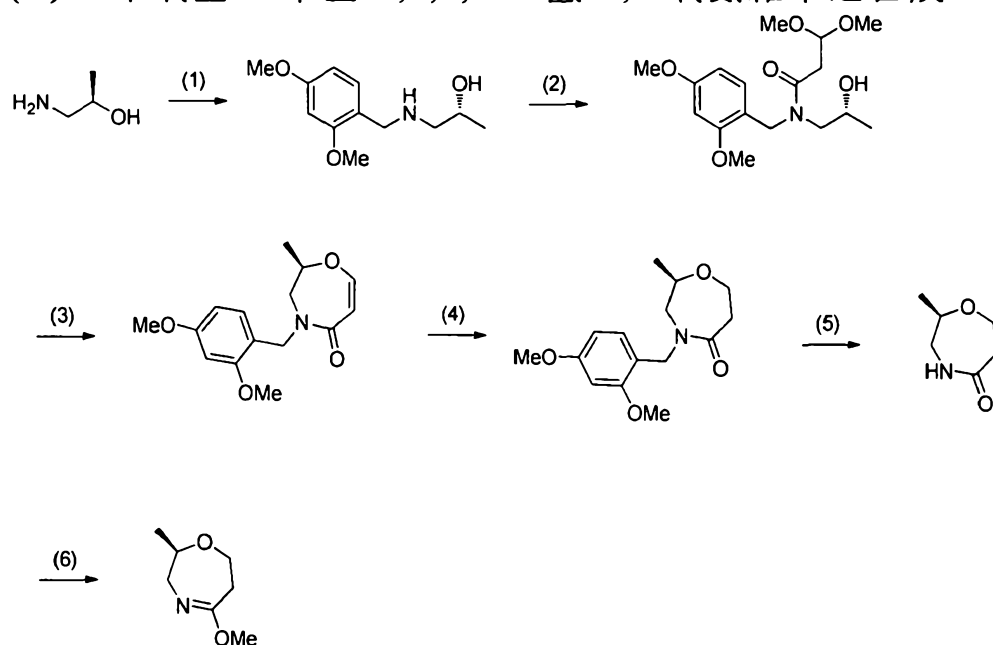
在以下實例以及生產實例中描述的術語“室溫”通常代表在大約 $10^\circ\text{C}$ 至 $35^\circ\text{C}$ 範圍的溫度。

除非另外說明，符號“%”表示按重量計的百分數。

在實例以及生產實例中的化合物的化學名稱係基於它們參考“E-筆記本(E-Notebook)”12版(鉑金埃爾默有限公司(PerkinElmer Inc.))的化學結構確定的。

### 生產實例1

#### (R)-5-甲氧基-2-甲基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓之合成



## (1) (R)-1-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)丙-2-醇之合成

在室溫下，向(R)-(-)-1-胺基-2-丙醇(CAS編號2799-16-8；24.0 g，320 mmol)和乙酸(40.2 mL，703 mmol)在THF(440 mL)中的溶液裡添加2,4-二甲氧基苯甲醛(CAS編號613-45-65；55.8 g，336 mmol)，並將該混合物在室溫下攪拌1小時。在室溫下向該反應液體裡添加三乙醯氧基氫硼酸鈉(102 g，479 mmol)，並將該混合物攪拌18小時。反應後將該溶劑在減壓下濃縮。將5 N的水性氫氧化鈉溶液(100 mL)和乙酸乙酯(500 mL)添加到生成殘餘物中以分離該有機層。將氯仿(300 mL)添加到該生成的水層以分離該有機層。合併生成的有機層，並將該生成物用飽和水性氯化鈉溶液洗滌然後用無水硫酸鎂乾燥。將該乾燥劑過濾出，並且然後將該溶劑在減壓下蒸發。將生成的殘餘物通過NH矽膠(乙酸乙酯)過濾用於純化以獲得一種粗標題化合物(72 g)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.13 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 2.34 (dd,  $J = 9.4, 12.1$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J = 3.1, 12.1$  Hz, 1H), 3.72 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.39-6.48 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

## (2) (R)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(2-羥丙基)-3,3-二甲氧基丙醯胺之合成

在室溫下，向在生產實例1-(1)(74.7 g，332 mmol)中獲得的化合物、3-二甲氧基丙酸(CAS編號6191-98-6；38.5 g，287 mmol)、EDC(95 g，497 mmol)、以及HOBt(67.2 g，497 mmol)在DMF(500 mL)中的溶液裡添加DIPEA(173 mL，995 mmol)，並將該混合物攪拌14小時。將水(1 L)和乙酸乙酯(1 L)添加到該反應混合物裡以分離該有機層。將該生成的有機層用水(1 L)和飽和的氯化鈉水溶液進行洗滌，然後用無水硫酸鎂乾燥，將該乾燥劑過濾出，並且將該溶劑在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物藉由NH-矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得該標題化合物(61 g，179

mmol)。

ESI-MS  $m/z$  342  $[M+H]^+$

### (3) (R)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基-3,4-二氫-1,4-氧氮雜卓-5(2H)-酮之合成

在室溫下，向在生產實例1-(2)中獲得的化合物(53.5 g, 157 mmol)在甲苯(900 mL)中的溶液裡添加PPTS(19.7 g, 78.4 mmol)，並且然後將該混合物在回流下加熱7小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並且然後添加飽和水性碳酸氫鈉溶液和乙酸乙酯以分離該有機層。將該生成的有機層用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌，並且然後用無水硫酸鎂乾燥，將該乾燥劑過濾出，並且然後將該溶劑在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物藉由NH-矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得該標題化合物(30.5 g, 110 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 3H), 3.39-3.44(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.03-4.11(m, 1H), 4.44 (d,  $J = 14.5\text{ Hz}$ , 1H), 4.73 (d,  $J = 14.5\text{ Hz}$ , 1H), 5.08 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.43-6.48 (m, 3H), 7.24 (d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ , 1H)。

### (4) (R)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成

在室溫下，向在生產實例1-(3)中獲得的化合物(30.5 g, 110 mmol)在甲醇(500 mL)中的溶液裡添加20%的氫氧化鈣/碳(3 g, 包括50%水含量)，並且將該混合物在氫氣氛下在40°C攪拌18小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並且然後通過Celite(商標)過濾，並且將濾液在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(乙酸乙酯)進行純化，以獲得該標題化合物(29.1 g, 104 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 3H), 2.60 (dd,  $J = 5.1, 15.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.92 (ddd,  $J = 2.2, 11.0, 15.4\text{ Hz}$ , 1H), 3.20 (d,  $J = 15.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.81

(s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.96 (ddd, J= 2.3, 5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J= 14.5 Hz, 1H), 4.70 (d, J= 14.5 Hz, 1H), 6.43-6.48 (m, 2H), 7.21 (d, J= 8.6 Hz, 1H)。

#### (5) (R)-2-甲基-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成

在室溫下，向在生產實例1-(4)中獲得的化合物(30.5 g, 110 mmol)在TFA(150 mL)中的溶液裡添加三乙基矽烷(26.2 mL, 164 mmol)，並且將該混合物在60°C攪拌3小時。將該反應混合物冷卻至室溫並且然後在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物使用矽膠柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)進行純化，以獲得該標題化合物(12.3 g, 95 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.19 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.89 (ddd, J= 2.5, 10.9, 15.4 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J= 0.9, 7.6, 15.3 Hz, 1H), 3.35 (ddd, J= 3.9, 8.4, 15.4 Hz, 1H), 3.57-3.76 (m, 2H), 4.01 (ddd, J= 2.5, 5.3, 12.7 Hz, 1H), 5.85-6.07 (m, 1H)。

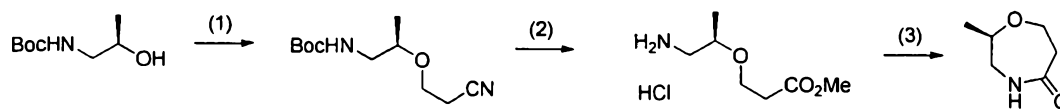
#### (6) (R)-5-甲氧基-2-甲基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓之合成

在室溫下，向在生產實例1-(5)中獲得的化合物(13.4 g, 103 mmol)在DCM(500 mL)中的溶液裡添加三甲基氧鎢四氟硼酸(6.8 g, 114 mmol)，並且將該混合物攪拌18小時。向該反應混合物中添加飽和水性碳酸氫鈉溶液，並將該有機層分離。向該生成的水層裡添加DCM，並將該有機層分離。將該生成的有機層合併，將該生成物用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌，然後將該生成物用無水硫酸鎂乾燥，並且然後將該乾燥劑過濾出，並且將該溶劑在減壓下蒸發，以獲得標題化合物(13.7 g, 96 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.19 (d, J= 6.4 Hz, 3H), 2.42 (ddd, J= 1.2, 4.5, 15.6 Hz, 1H), 2.81-2.92 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.47-3.59 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.85-3.93 (m, 1H)。

#### 生產實例2

#### (R)-2-甲基-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成



### (1) (R)-三級-丁基(2-(2-氰基乙氧基)丙基)胺基甲酸酯之合成

在室溫下，向(R)-三級-丁基(2-羥丙基)胺基甲酸酯(CAS編號119768-44-4；71.0 g，405 mmol)在丙烯腈(400 mL)中的溶液裡添加DBU(27.3 mL，182 mmol)，並且將該混合物在相同的溫度下攪拌5小時。將乙酸(10.4 mL，182 mmol)添加到反應混合物中，並且將混合物在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由NH-矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得該標題化合物(63.1 g，276 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10-1.20 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.59 (dd,  $J = 6.3, 6.3$  Hz, 2H), 2.96-3.11 (m, 1H), 3.23-3.41 (m, 1H), 3.52-3.66 (m, 1H), 3.61 (td,  $J = 6.3, 9.2$  Hz, 1H), 3.75 (td,  $J = 6.3, 9.2$  Hz, 1H), 4.88 (brs, 1H)。

### (2) (R)-甲基3-((1-胺基丙-2-基)氧基)丙酸酯鹽酸鹽之合成

在室溫下，將在生產實例2-(1)中獲得的化合物(63.1 g，276 mmol)溶解在4 M的氯化氫/1,4-二氧雜環己溶液(691 mL)和5%至10%氯化氫/甲醇溶液(140 mL)中，並將該混合物在50°C攪拌3小時。將4 M的氯化氫/1,4-二氧雜環己(311 mL)進一步添加到該反應混合物中，並將該混合物在50°C攪拌3小時，並且然後將該生成物在減壓下濃縮。將二乙醚添加到該殘餘物並且將該生成物在減壓下濃縮，以獲得粗標題化合物(76.9 g)。

ESI-MS  $m/z$  162  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### (3) (R)-2-甲基-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成

在室溫下，向在生產實例2-(2)中獲得的化合物(76.9 g)在甲醇(693 mL)中的溶液裡添加DBU(132 mL，884 mmol)，並且將該混合物在回流下加熱16小時。將該反應混合物冷卻至室溫並且然後在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物使用矽膠柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化兩次，以獲得標題化合物。

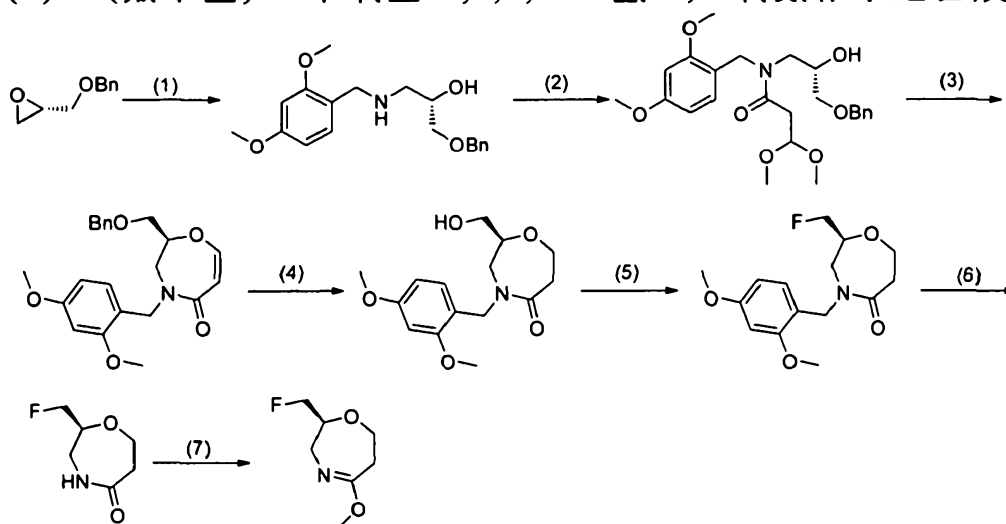
物(21.5 g, 166 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.89 (ddd,  $J = 2.5, 10.9, 15.4$  Hz, 1H), 3.03 (ddd,  $J = 0.9, 7.6, 15.3$  Hz, 1H), 3.35 (ddd,  $J = 3.9, 8.4, 15.4$  Hz, 1H), 3.57-3.76 (m, 2H), 4.01 (ddd,  $J = 2.5, 5.3, 12.7$  Hz, 1H), 5.85-6.07 (m, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  130  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 生產實例3

#### (S)-2-(氟甲基)-5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓之合成



#### (1) (S)-1-(苄氧基)-3-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)丙-2-醇之合成

在水冷卻下向2,4-二甲氧基苄胺(CAS編號20781-20-8; 46.7 mL, 310.6 mmol)和(S)-(+)-苄基縮水甘油醚(CAS編號16495-13-9; 50.0 g, 304.5 mmol)在DCM(1.0 L)中的溶液裡添加雙(三氟甲烷磺醯基)亞胺鎂(87 g, 304.5 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌20小時。向該反應混合物中添加水，以分離該有機層。該有機層用無水硫酸鎂乾燥。將該溶劑在減壓下蒸發，以獲得粗標題化合物(119.4 g)。

ESI-MS  $m/z$  332  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (2) (S)-N-(3-(苄氧基)-2-羥丙基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-3,3-二甲氧基丙醯胺之合成

在室溫下，向在生產實例3-(1)中獲得的化合物(119.4 g)、3,3-二甲氧

基丙酸(47.0 g, 350.1 mmol)、以及DIPEA(159 mL)在DMF(800 mL)中的溶液裡添加EDC(88 g, 456.7 mmol)和HOBT(456.7 mmol)。將該反應混合物攪拌16小時，並且然後添加乙酸乙酯和飽和水性氯化鈉溶液。將該有機層分離並用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌。有機層用無水硫酸鎂乾燥。將該有機層通過矽膠墊(NH矽膠 + 矽膠, 乙酸乙酯)進行過濾。將生成的濾液在減壓下濃縮，以獲得粗標題化合物(125.5 g)。

ESI-MS  $m/z$  470  $[M+Na]^+$

### (3) (S)-2-((*o*-氧基)甲基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-3,4-二氫-1,4-氧氮雜卓-5(2H)-酮之合成

將在生產實例3-(2)(125.5 g)中獲得的化合物和PPTS(35.2 g, 140.2 mmol)在二甲苯(1 L)中的溶液在回流下加熱6小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並且向該反應混合物裡添加乙酸乙酯和飽和水性碳酸氫鈉溶液以分離該有機層。將該有機層用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌並且然後用無水硫酸鎂進行乾燥。將該有機層在減壓下濃縮並將生成的殘餘物用柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)純化，以獲得標題產物(57.7 g, 150 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  384  $[M+H]^+$ , 406  $[M+Na]^+$

### (4) (S)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(*o*-羥甲基)-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成

在氫氣氛下在4 MPa至5 MPa和70°C，將在生產實例3-(3)中獲得的化合物(57.7 g, 150.5 mmol)、20%的氫氧化鈣/碳(6 g, 包括50%的水含量)、乙酸(20 mL)和乙醇(600 mL)的混合物攪拌50小時。將該反應混合物冷卻至室溫。將不溶物通過Celite(商標)過濾出並將該生成物使用乙酸乙酯進行洗滌。將該濾液在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇)進行純化，以獲得標題化合物(33.7 g)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.83 (dd,  $J = 5.1, 7.0$  Hz, 1H), 2.63 (dd,  $J = 5.1, 15.2$  Hz, 1H), 2.95 (ddd,  $J = 2.7, 11.3, 15.6$  Hz, 1H), 3.22-3.30

(m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.51 (dd,  $J = 8.2, 16.0$  Hz, 1H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.04 (ddd,  $J = 2.3, 5.1, 12.5$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 6.43-6.47 (m, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  296  $[M+H]^+$ , 318  $[M+Na]^+$

#### (5) (S)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(氟甲基)-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成

在室溫下，向生產實例3-(4)中獲得的化合物(33.7 g, 114.1 mmol)、DIPEA(49.2 mL, 285.3 mmol)、以及四丁基銨二氟三苯基矽酸鹽(73.9 g, 136.9 mmol)在THF(600 mL)中的溶液添加全氟丁烷磺醯基氟化物(45.1 mL, 251.0 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌64小時。將該反應混合物在減壓下濃縮。向該生成的殘餘物裡添加甲苯/乙酸乙酯(5/1)的混合溶劑和飽和水性氯化鈉溶液，以分離該有機層。將該有機層進一步使用飽和水性氯化鈉溶液洗滌兩次。將該有機層在減壓下濃縮並將生成的殘餘物連續使用矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)和NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)純化，以獲得粗標題化合物(41 g)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.62 (dd,  $J = 5.5, 15.2$  Hz, 1H), 2.96 (ddd,  $J = 2.3, 11.3, 15.2$  Hz, 1H), 3.35-3.68 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.00 (ddd,  $J = 2.3, 5.1, 12.5$  Hz, 1H), 4.09-4.36 (m, 2H), 4.40 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 6.44-6.47 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  298  $[M+H]^+$

#### (6) (S)-2-(氟甲基)-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成

在室溫下，向在生產實例3-(5)中獲得的化合物(41 g)在TFA(300 mL)中的溶液裡添加三乙基矽烷(27.4 mL, 171.7 mmol)。將該反應混合物在60°C攪拌3小時。將該反應混合物在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物使用矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇)進行純化，以獲得標題

化合物(15 g, 101.94 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.54 (ddd,  $J = 2.0, 5.1, 15.6$  Hz, 1H), 2.93 (ddd,  $J = 2.7, 11.3, 15.6$  Hz, 1H), 3.23-3.31 (m, 1H), 3.46 (ddd,  $J = 3.5, 8.6, 15.2$  Hz, 1H), 3.66-3.78 (m, 2H), 4.07 (ddd,  $J = 2.7, 5.1, 12.5$  Hz, 1H), 4.24-4.53 (m, 2H), 6.50 (brs, 1H)。

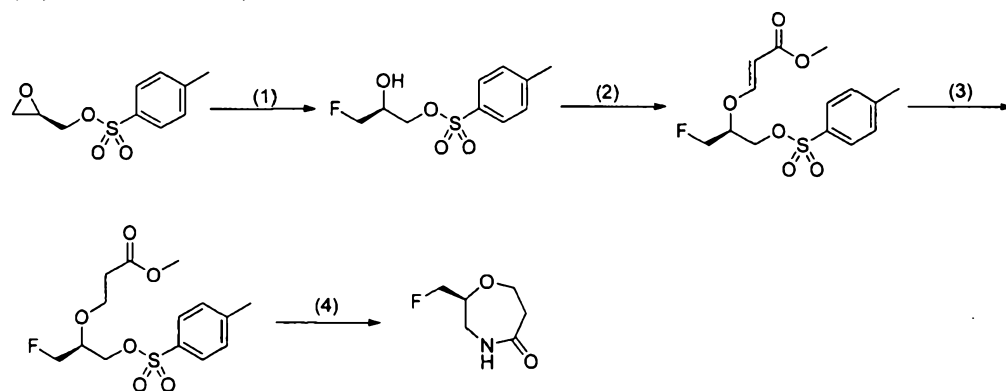
#### (7) (S)-2-(氟甲基)-5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓之合成

在室溫下，向在生產實例3-(6)中獲得的化合物(15 g, 101.94 mmol)在DCM(400 mL)中的溶液裡添加三甲基氧鎢四氟硼酸鹽。將該反應溶液在室溫下攪拌14小時。將飽和的水性碳酸氫鈉溶液添加到該反應混合物中，並且將該混合物在室溫下攪拌30分鐘。向該混合物裡添加氯仿，以分離該有機層。有機層用無水硫酸鎂乾燥。將該有機層在減壓下進行濃縮，以獲得標題化合物(14.9 g, 93 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.47 (ddd,  $J = 1.2, 4.3, 15.6$  Hz, 1H), 2.87-2.96 (m, 1H), 3.45-3.70 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.98 (ddd,  $J = 3.1, 4.3, 12.1$  Hz, 1H), 4.30-4.50 (m, 2H)。

#### 生產實例4

#### (S)-2-(氟甲基)-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成



#### (1) (S)-3-氟-2-羥基丙基-4-甲苯磺酸酯之合成

向(R,R)-(-)-N,N'-雙(3,5-二-三級-丁基亞水楊基)-1,2-環己烷二胺基鉍(II)(9.26 g, 15.3 mmol)、HFIP(64.4 mL, 613 mmol)、和DBN(1.51 mL,

12.3 mmol)的混合物裡添加二乙醚(1.00 L)、(2R)-(-)-甲苯磺酸縮水甘油酯(CAS編號113826-06-5; 50.0 g, 219 mmol)、和苯甲醯氟(33.4 mL, 307 mmol)。在室溫下，將該反應混合物攪拌過夜並且然後添加7 M的氨/甲醇溶液(150 mL)。在室溫下將該混合物攪拌2小時，並且將該溶劑在減壓下蒸發。向生成的殘餘物裡添加乙酸乙酯(300 mL)，並將該生成物用水和飽和水性氯化鈉溶液連續洗滌。將該有機層用無水硫酸鎂乾燥，並且在減壓下將該溶劑蒸發。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(45.5 g, 183 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.28-2.42 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 4.03-4.18 (m, 3H), 4.34-4.54 (m, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H)。

ESI-MS  $m/z$  271  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

## (2) (S,E)-甲基3-((1-氟-3-(甲苯磺醯基氧基)丙-2-基)氧基)丙烯酸酯之合成

將在生產實例4-(1)中獲得的化合物(45.5 g, 183 mmol)、NMM(12.1 mL, 110 mmol)、和丙酸甲酯(CAS編號922-67-8; 19.8 mL, 238 mmol)在THF(315 mL)中的溶液在冰冷卻下攪拌3小時。將乙酸(6.29 mL, 110 mmol)添加到反應混合物中，並且然後添加水和乙酸乙酯。將該有機層分離並且連續用水以及飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌。將有機層用無水硫酸鎂進行乾燥並且然後在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(49.2 g, 148 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.46 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.11-4.37 (m, 3H), 4.42-4.66 (m, 2H), 5.26 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.76-7.83 (m, 2H)。

ESI-MS  $m/z$  355  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

## (3) (S)-甲基3-((1-氟-3-(甲苯磺醯基氧基)丙-2-基)氧基)丙酸酯之合成

在氫氣氛下在室溫下，將在乙醇(279 mL)中的在生產實例4-(2)中獲得的化合物(48.8 g, 147 mmol)和5%的鈀/碳(6.25 g, 包括50%的水含量)的懸浮液攪拌2小時。將不溶物去除，並且然後將該濾液在減壓下濃縮，以獲得粗標題化合物(45.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.46 (s, 3H), 2.53 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.27-3.87 (m, 3H), 4.08(dt,  $J = 1.6, 5.5$  Hz, 2H), 4.29-4.53 (m, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H)。

ESI-MS  $m/z$  357  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

#### (4) (S)-2-(氟甲基)-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成

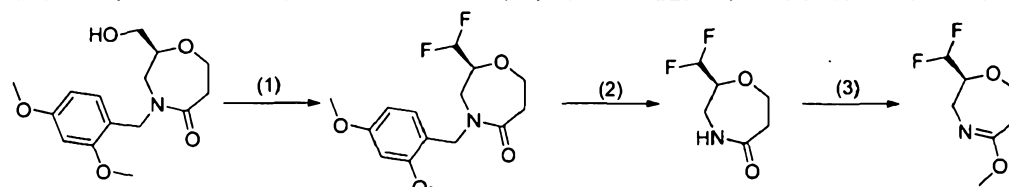
將在生產實例4-(3)(45.8 g, 137 mmol)中獲得的化合物和7 M氨/甲醇溶液(391 mL, 2.74 mol)的混合物在高壓滅菌鍋中在 $130^\circ\text{C}$ 攪拌2小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並且然後將該混合物在減壓下濃縮。在室溫下，向該殘餘物裡添加甲醇(300 mL)和DBU(41.0 mL, 274 mmol)。將該反應混合物在 $100^\circ\text{C}$ 攪拌3小時。將該反應混合物冷卻至室溫並且然後在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物使用矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯 $\rightarrow$ 乙酸乙酯/甲醇)進行純化，以獲得標題化合物(10.4 g, 70.7 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.54 (ddd,  $J = 2.0, 5.1, 15.6$  Hz, 1H), 2.93 (ddd,  $J = 2.7, 11.3, 15.6$  Hz, 1H), 3.23-3.31 (m, 1H), 3.46 (ddd,  $J = 3.5, 8.6, 15.2$  Hz, 1H), 3.66-3.78 (m, 2H), 4.07 (ddd,  $J = 2.7, 5.1, 12.5$  Hz, 1H), 4.24-4.53 (m, 2H), 6.50 (brs, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  295  $[\text{M}+\text{M}+\text{H}]^+$

#### 生產實例5

#### (S)-2-(二氟甲基)-5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓之合成



### (1) (S)-2-(二氟甲基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成

在氮氣氛下在 $-78^{\circ}\text{C}$ ，向DMSO(1.03 mL, 14.5 mmol)在THF(60 mL)中的溶液裡添加草醯氯(1.18 mL, 14.0 mmol)。將該混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 攪拌10分鐘並將在生產實例3-(4)(3.30 g, 11.2 mmol)中獲得的化合物在THF(40 mL)中的溶液在相同溫度下逐滴添加。在相同的溫度下將該混合物攪拌1小時後，逐滴添加DIPEA(7.79 mL, 44.7 mmol)。10分鐘後，將該反應混合物加溫至室溫並且進一步攪拌1小時。將水性氯化銨溶液和乙酸乙酯添加至該混合物中以分離該有機層。將該有機層使用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌並用無水硫酸鎂乾燥。將該有機層在減壓下濃縮。將生成的殘餘物溶解在DCM(66 mL)中並將該生成物冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。在相同的溫度下，將BAST(6.18 mL, 33.5 mmol)添加至該混合物中，然後將該生成物緩慢加溫至室溫並且攪拌15小時。向該反應混合物裡添加飽和水性氯化鈉溶液和乙酸乙酯，以分離該有機層。將該有機層使用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌並用無水硫酸鎂乾燥。將該有機層在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(1.13 g, 3.58 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.63 (dd,  $J = 5.1, 15.6$  Hz, 1H), 2.97 (ddd,  $J = 2.4, 11.4, 15.6$  Hz, 1H), 3.26-3.36 (m, 1H), 3.60 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.36 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 5.47-5.76 (m, 1H), 6.44-6.47 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  316  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### (2) (S)-2-(二氟甲基)-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成

在室溫下，向在生產實例5-(1)中獲得的化合物(1.16 g, 3.68 mmol)在TFA(10 mL)中的溶液裡添加三乙基矽烷(0.881 mL, 5.52 mmol)。將該反

應混合物在60°C攪拌3小時。將該反應混合物冷卻至室溫並將該溶劑在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物使用矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇)進行純化，以獲得標題化合物(472 mg, 2.86 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.57 (ddd,  $J = 1.9, 4.8, 15.7$  Hz, 1H), 2.95 (ddd,  $J = 2.7, 11.3, 15.6$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 7.8, 15.4$  Hz, 1H), 3.54 (ddd,  $J = 3.7, 8.8, 15.5$  Hz, 1H), 3.63-3.78 (m, 2H), 4.14 (ddd,  $J = 2.7, 5.0, 12.8$  Hz, 1H), 5.63-5.92 (m, 1H), 6.00 (brs, 1H)。

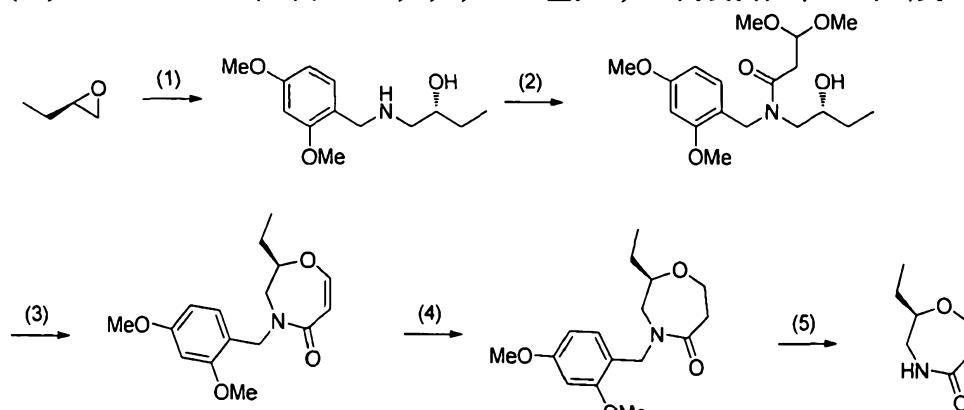
### (3) (S)-2-(二氟甲基)-5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓之合成

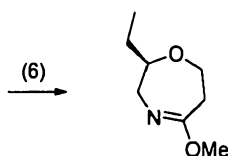
在冰冷卻下，向在生產實例5-(2)中獲得的化合物(580 mg, 3.51 mmol)在DCM(100 mL)中的溶液裡添加三甲基氧鎢四氟硼酸鹽(597 mg, 4.04 mmol)。將該反應混合物在冰冷卻下攪拌20分鐘，然後加溫至室溫，並且進一步攪拌14小時。將飽和的水性碳酸氫鈉溶液添加到該反應混合物中，並且將該混合物在室溫下攪拌30分鐘。向該混合物裡添加氯仿，以分離該有機層。有機層用無水硫酸鎂乾燥。將該有機層在減壓下進行濃縮，以獲得標題化合物(450 mg, 2.51 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.47 (ddd,  $J = 1.2, 4.2, 15.6$  Hz, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 3.46-3.61 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.77 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 5.57-5.86 (m, 1H)。

### 生產實例6

#### (R)-2-乙基-5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓之合成





**(1) (R)-1-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)丁-2-醇之合成**

根據生產實例3-(1)之方法，粗標題化合物(15.7 g)獲取自(R)-(+)-1,2-環氧丁烷(CAS編號3760-95-0；5.0 g，69 mmol)和2,4-二甲氧基苄胺(15.7 g，65.8 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  240  $[M+H]^+$

**(2) (R)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(2-羥丁基)-3,3-二甲氧基丙醯胺之合成**

根據生產實例1-(2)之方法，標題化合物(16.3 g，45.9 mmol)獲取自在生產實例6-(1)中獲得的化合物(15.7 g)和3,3-二甲氧基丙酸(8.80 g，65.6 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  378  $[M+Na]^+$

**(3) (R)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-2-乙基-3,4-二氫-1,4-氧氮雜卓-5(2H)-酮之合成**

根據生產實例1-(3)之方法，標題化合物(5.88 g，20.2 mmol)獲取自在生產實例6-(2)中獲得的化合物(16.3 g，45.9 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  292  $[M+H]^+$

**(4) (R)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-2-乙基-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成**

根據生產實例1-(4)之方法，標題化合物(5.92 g，20.2 mmol)獲取自在生產實例6-(3)中獲得的化合物(5.88 g，20.2 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  316  $[M+Na]^+$

**(5) (R)-2-乙基-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成**

根據生產實例1-(5)之方法，標題化合物(2.78 g，19.4 mmol)獲取自在生產實例6-(4)中獲得的化合物(5.92 g，20.2 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 1H), 2.54 (dd,  $J = 4.5, 15.4$  Hz, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.08 (dd,  $J = 7.4, 14.1$  Hz, 1H), 3.27-3.41 (m, 2H), 3.63-3.74 (m, 1H), 4.04 (ddd,  $J = 2.3, 5.3, 12.7$  Hz, 1H), 6.02-6.22 (m, 1H)。

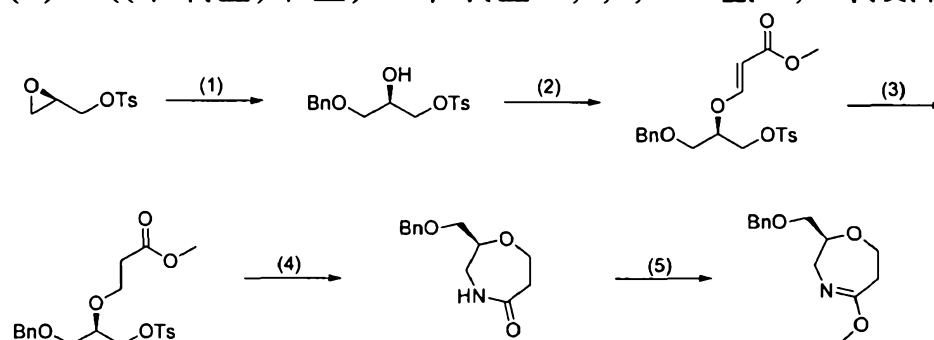
#### (6) (R)-2-乙基-5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓之合成

根據生產實例1-(6)之方法，標題化合物(2.51 g, 16.0 mmol)獲取自在生產實例6-(5)中獲得的化合物(2.78 g, 19.4 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.95 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H), 1.44-1.57 (m, 2H), 2.43 (ddd,  $J = 1.2, 4.5, 15.4$  Hz, 1H), 2.87 (ddd,  $J = 3.1, 11.5, 15.0$  Hz, 1H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.87-3.95 (m, 1H)。

#### 生產實例7

#### (S)-2-((苄氧基)甲基)-5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓之合成



#### (1) (R)-3-((苄氧基)-2-羥丙基)4-甲苯磺酸酯之合成

在冰冷卻下，向(2R)-(-)-甲苯磺酸縮水甘油酯(25.0 g, 109 mmol)、苯甲醇(22.7 mL, 219 mmol)和甲苯(200 mL)的混合物裡添加三氟化硼-乙醚錯合物(0.694 mL, 5.48 mmol)。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物用飽和水性碳酸氫鈉溶液(50.0 mL)洗滌兩次並且進一步用水(50.0 mL)洗滌兩次。向該有機層添加乙醇直至該懸浮液變澄清。將該溶劑在減壓下蒸發並將該殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(28.0 g, 83.0 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.96-4.15 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.26-7.39 (m, 7H), 7.75-7.82 (m, 2H)。

## (2) (R,E)-甲基3-((1-(苄氧基)-3-(甲氧基)-丙-2-基)氧基)丙酸酯之合成

將在生產實例7-(1)中獲得的化合物(28.0 g, 83.2 mmol)、丙炔酸甲酯(15.3 mL, 183 mmol)、NMM(9.15 mL, 83.2 mmol)和THF(280 mL)的混合物在室溫下攪拌過夜。將該溶劑在減壓下蒸發並將該殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化, 以獲得標題化合物(34.7 g, 82.5 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (s, 3H), 3.57 (dd,  $J = 1.8, 4.9$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.14-4.30 (m, 3H), 4.44-4.55 (m, 2H), 5.20 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 7.24-7.40 (m, 8H), 7.75-7.78 (m, 2H)。

## (3) (R)-甲基3-((1-(苄氧基)-3-(甲氧基)-丙-2-基)氧基)丙酸酯之合成

向在生產實例7-(2)中獲得的化合物(34.7 g, 82.5 mmol)在乙醇(347 mL)中的溶液裡添加10%鈀/碳(4.39 g, 包括50%水含量)。將該反應混合物在氬氣氛下攪拌7小時。將不溶物通過Celite(商標)過濾出。將該溶劑在減壓下蒸發, 以獲得標題化合物(34.5 g, 82.0 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (s, 3H), 2.51 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.74-3.85 (m, 2H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.74-7.82 (m, 2H)。

## (4) (S)-2-((苄氧基)甲基)-1,4-氧代氮雜烷-5-酮之合成

將在生產實例7-(3)中獲得的化合物(22.0 g, 52.1 mmol)溶解在7 M氨/甲醇溶液(100 mL, 700 mmol)中。將該反應混合物在密封管中在100°C攪

拌過夜。將該反應混合物轉移至茄子形燒瓶中並且添加DBU(24.9 mL, 167 mmol)。將該反應混合物在80°C攪拌6小時。將該生成物冷卻至室溫並將該溶劑在減壓下蒸發。將該殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化,以獲得標題化合物(5.56 g, 23.6 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.48-2.56 (m, 1H), 2.91 (ddd,  $J$ = 2.7, 11.0, 15.5 Hz, 1H), 3.24-3.33 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.53 (dd,  $J$ = 4.7, 9.8 Hz, 1H), 3.61-3.76 (m, 2H), 4.04 (ddd,  $J$ = 2.7, 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.49-4.60 (m, 2H), 5.92 (brs, 1H), 7.27-7.41 (m, 5H)。

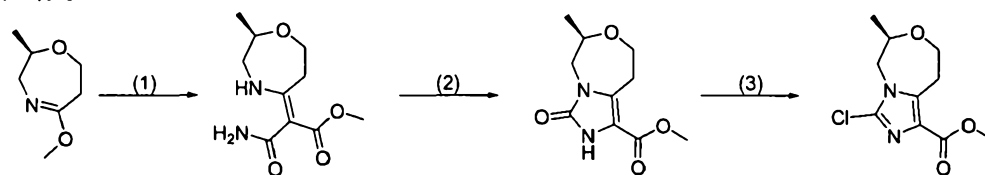
#### (5) (S)-2-(( $\alpha$ -氧基)甲基)-5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓之合成

在室溫下,向在生產實例7-(4)中獲得的化合物(2.00 g, 8.50 mmol)在DCM(40.0 mL)中的溶液裡添加三甲基氧鎢四氟硼酸鹽(1.51 g, 10.2 mmol),並且將該混合物攪拌15小時。將飽和的水性碳酸氫鈉溶液添加到該反應混合物中,並且將該混合物在室溫下攪拌20分鐘。將該有機層分離並且用無水硫酸鎂乾燥。將該溶劑在減壓下蒸發,以獲得標題化合物(2.12 g, 8.50 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (ddd,  $J$ = 1.2, 4.4, 15.5 Hz, 1H), 2.90 (ddd,  $J$ = 3.1, 11.6, 15.3 Hz, 1H), 3.41-3.65 (m, 9H), 3.97 (ddd,  $J$ = 3.1, 4.6, 12.2 Hz, 1H), 4.53-4.60 (m, 2H), 7.27-7.42 (m, 5H)。

#### 生產實例8

#### (R)-甲基3-氯-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成



#### (1) (R)-甲基3-胺基-2-(2-甲基-1,4-氧代氮雜烷-5-亞基)-3-氧代丙酸酯合成

將在生產實例1-(6)中獲得的化合物(16.0 g, 156 mmol)和胺甲醯基乙酸甲酯(CAS編號51513-29-2; 18.3 g, 156 mmol)在THF (40 mL)/DMF (10 mL)中的溶液在90°C攪拌15小時。將該反應混合物冷卻至室溫並將該溶劑在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物使用矽膠層析法(正庚烷/乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇)進行純化, 以獲得標題化合物(14.2 g, 62.2 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 2.73-2.81 (m, 1H), 3.33-3.66 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 4.04-4.10 (m, 1H)。

### **(R)-甲基6-甲基-3-氧代-2,3,5,6,8,9-六氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

在室溫下, 向在產品實例8-(1)中獲得的化合物(14.2 g, 62.2 mmol)在THF(100 mL)/甲苯(100 mL)中的溶液裡添加碘苯雙乙酸鹽(24.1 g, 74.7 mmol), 並且將該混合物在室溫下攪拌60小時。將飽和的水性碳酸氫鈉溶液(60 mL)和飽和水性亞硫酸鈉溶液(60 mL)添加到該反應混合物中, 並且將該混合物在室溫下攪拌1小時。將該混合物使用乙酸乙酯萃取三次。合併的有機層用無水硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物使用矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇)進行純化, 以獲得標題化合物(9.97 g, 44.1 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 2.86 (ddd,  $J = 2.4, 11.0, 16.3$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 9.0, 14.7$  Hz, 1H), 3.53-3.70 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.13-4.19 (m, 1H), 4.29 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 8.03 (brs, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  227  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### **(3) (R)-甲基3-氯-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

將在生產實例8-(2)中獲得的化合物和三氯氧化磷(60 mL)的混合物在110°C攪拌4小時。將該反應混合物冷卻至室溫並且在減壓下濃縮。將該生

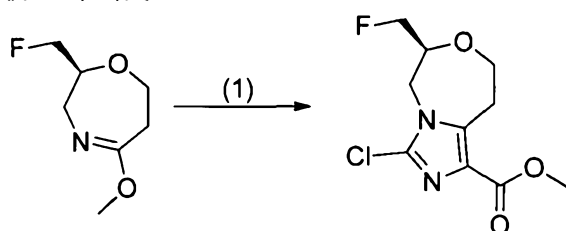
成的殘餘物藉由NH-矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(5.94 g，24.3 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 3.02 (ddd,  $J = 2.7, 10.8, 16.4$  Hz, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88-3.98 (m, 2H), 4.13-4.19 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  245  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 生產實例9

**(S)-甲基3-氯-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**



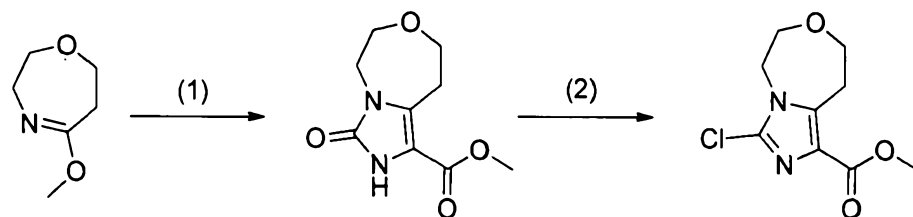
根據生產實例8-(1)、8-(2)，和8-(3)，標題化合物(1.77 g，6.74 mmol)獲取自在生產實例3-(7)中獲得的化合物(9.39 g，58.3 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.02 (ddd,  $J = 2.7, 11.4, 16.4$  Hz, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.23-4.28 (m, 1H), 4.33-4.65 (m, 3H)。

ESI-MS  $m/z$  263  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 生產實例10

**甲基3-氯-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**



**(1) 甲基3-側氧-2,3,5,6,8,9-六氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

根據生產實例8-(1)和8-(2)之方法，標題化合物(13.0 g，6.74 mmol)獲

取自 5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓(CAS編號 384330-36-3 ; 25.0 g , 194 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.26-3.30 (m, 2H), 3.76-3.85 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.00-4.03 (m, 2H), 8.20 (brs, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  213  $[\text{M}+\text{H}]^+$

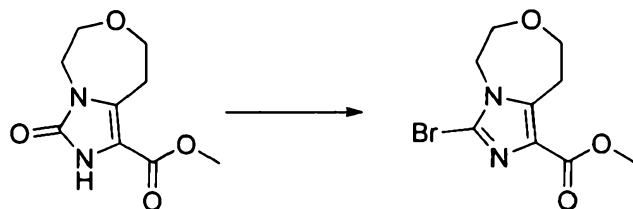
## (2) 甲基3-氯-5,6,8,9-六氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成

根據生產實例8-(3)之方法，標題化合物(7.58 g , 32.9 mmol)獲取自在生產實例10-(1)中獲得的化合物(11 g , 51.8 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.51-3.55 (m, 2H), 3.85-3.89 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.25-4.28 (m, 2H)。

### 生產實例11

## 甲基3-溴-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成

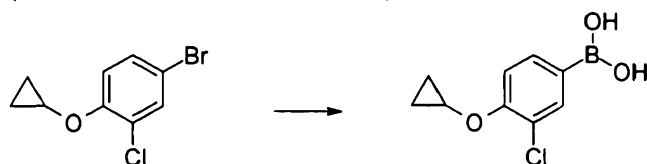


向在生產實例10-(1)中獲得的化合物(7.64 g , 36.0 mmol)在甲苯(140 mL)中的溶液裡添加三溴氧化磷(25.0 g , 87.2 mmol)，並且將該混合物進行攪拌並且在回流下加熱24小時。將該反應混合物冷卻至室溫，添加冰和飽和水性碳酸氫鈉溶液，並且將該混合物攪拌3小時。將該固體過濾出並將該濾液使用氯仿萃取三次。將生成的有機層用無水硫酸鈉進行乾燥並且然後將該生成物在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物使用乙酸乙酯洗滌三次，以獲得該標題化合物(3.18 g , 11.6 mmol)。將該濾液濃縮並將該生成的殘餘物藉由NH-矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(0.84 g , 3.1 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.42-3.61 (m, 2H), 3.80-3.89 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.25 (t,  $J = 3.5$  Hz, 2H)。

## 生產實例12

## (3-氯-4-環丙氧基苯基)硼酸

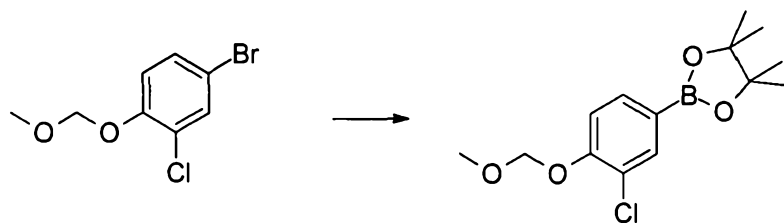


在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下，將正丁基鋰/正庚烷溶液(2.69 mol/L, 1.70 mL)逐滴添加至4-溴-2-氯-1-環丙氧基苯(CAS 869569-68-6; 1.10 g, 4.44 mmol)在THF(8.5 mL)中的溶液裡，並將該混合物在相同的溫度下攪拌30分鐘。將硼酸三乙基酯(0.980 mL, 5.79 mmol)緩慢添加至該反應混合物裡，然後將乾冰從冷卻浴中去除，並且然後將該混合物攪拌直至內部溫度升高至 $0^{\circ}\text{C}$ 。將飽和的水性氯化銨溶液和乙酸乙酯添加至該混合物中，以分離該有機層。將生成物使用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌並用無水硫酸鎂乾燥，並且在減壓下濃縮。將乙醚添加至生成的殘餘物中，並將生成的固體藉由過濾進行收集，以獲得標題化合物(520 mg, 2.45 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.85-0.98 (m, 4H), 3.87-3.98 (m, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 1.6, 8.2$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H)。

## 生產實例13

## 2-(3-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷之合成



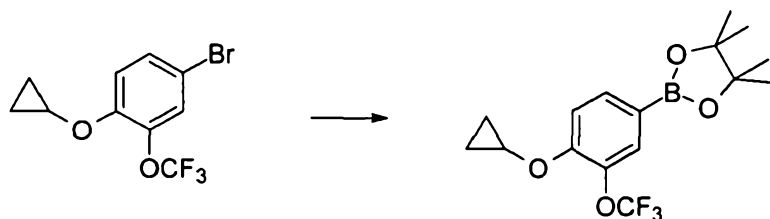
將4-溴-2-氯-1-(甲氧基甲氧基)苯(CAS 1301146-84-8; 4.85 g, 19.3 mmol)、雙(頻哪醇酯)二硼(6.87 g, 27.1 mmol)、乙酸鉀(5.73 g, 58.4 mmol)、和 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.788 g, 0.964 mmol)的混合物在DMSO(76

mL)中在80°C攪拌5小時。向該反應混合物中添加水和二乙醚，以分離該有機層。將該有機層使用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌並用無水硫酸鎂乾燥，並且在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(4.50 g, 15.1 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (s, 12H), 3.51 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 1.6, 8.2$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H)。

#### 生產實例14

#### 2-(4-環丙氧基-3-(三氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷之合成

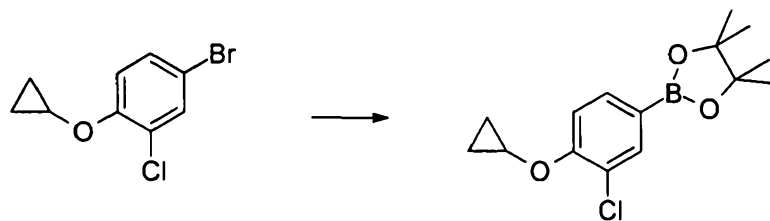


根據生產實例13的方法，標題化合物(1.05 g, 3.05 mmol)獲取自4-溴-1-環丙氧基-2-(三氟甲氧基)苯(CAS 1337606-89-9; 1.30 g, 4.38 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.76-0.84 (m, 4H), 1.33 (s, 12H), 3.76-3.90 (m, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.63 (qd,  $J = 1.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 1.5, 8.2$  Hz, 1H)。

#### 生產實例15

#### 2-(3-氯-4-(環丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷之合成

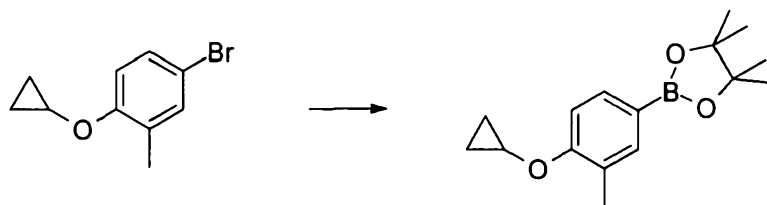


根據生產實例13的方法，標題化合物(1.10 g, 3.73 mmol)獲取自4-溴-2-氯-1-環丙氧基苯(CAS 869569-68-6; 1.10 g, 4.44 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.74-0.96 (m, 4H), 1.33 (s, 12H), 3.71-3.94 (m, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 1.6, 8.2$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H)。

#### 生產實例16

#### 2-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷之合成

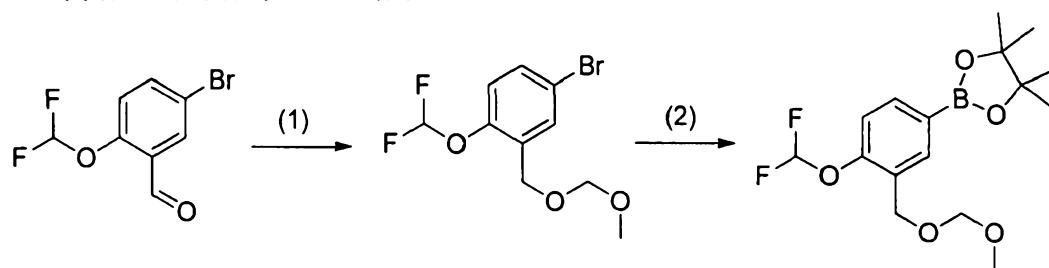


根據生產實例13的方法，標題化合物(1.20 g, 4.38 mmol)獲取自4-溴-1-環丙氧基-2-甲苯(CAS 1243345-41-6; 2.00 g, 8.81 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.62-0.85 (m, 4H), 1.33 (s, 12H), 2.16 (s, 3H), 3.71-3.81 (m, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.58 (brs, 1H), 7.65 (brd,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

#### 生產實例17

#### 2-(4-(二氟甲氧基)-3-((甲氧基甲氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷之合成



#### (1) 4-溴-1-(二氟甲氧基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)苯之合成

在冰冷卻下，向5-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲醛(CAS編號329269-64-9; 750 mg, 2.99 mmol)在甲醇(15 mL)中的溶液裡添加硼氫化鈉(113 mg, 2.99 mmol)。將該反應混合物在冰冷卻下攪拌30分鐘。將乙酸添加到反應混合物中，並將該混合物加溫至室溫，並且然後在減壓下將該溶劑蒸發。

將該殘餘物與甲醇混合進行恒沸點蒸發三次並且進一步與氯仿混合進行恒沸點蒸發。將生成的殘餘物溶解在DCM中。將二甲氧基甲烷(5.29 mL, 59.8 mmol)添加到生成的溶液中。在冰冷卻下向該反應混合物中五氧化二磷(4.24 g, 29.9 mmol)。將該反應混合物在冰冷卻下攪拌30分鐘。將碳酸鉀(20 g, 145 mmol)添加到該反應溶液中，並且然後將該混合物加溫至室溫。將該反應溶液進行過濾並且然後將濾液在減壓下進行濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(622 mg, 2.09 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.42 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.50 (t,  $J = 73.8$  Hz, 1H) 7.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H) 7.43 (dd,  $J = 2.3, 8.6$  Hz, 1H) 7.65 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H)。

## (2) 2-(4-(二氟甲氧基)-3-((甲氧基甲氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷之合成

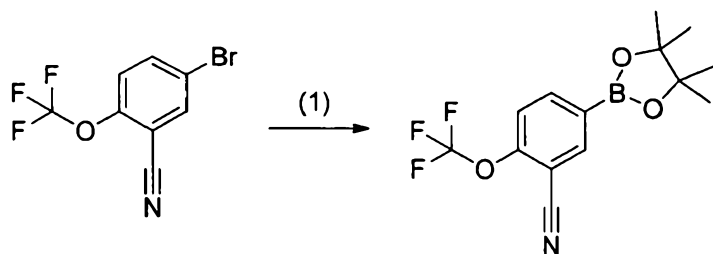
在室溫下，向在DMF(10 mL)中的在生產實例17-(1)中獲得的化合物(622 mg, 2.09 mmol)、乙酸鉀(616 mg, 6.28 mmol)、和雙(頻哪醇酯)二硼(1.06 g, 4.19 mmol)的溶液裡添加  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (171 mg, 209  $\mu\text{mol}$ )。將該反應混合物在110°C攪拌2小時、並且然後冷卻至室溫。將該反應溶液用乙酸乙酯進行稀釋，然後將該生成物用水洗滌五次並且然後使用飽和水性氯化鈉溶液洗滌。將該有機層用無水硫酸鈉乾燥，並且將該溶劑在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得粗標題化合物(726 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (s, 12H), 3.42 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.73, (s, 2H), 6.55 (dt,  $J = 1.2, 74.2$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 1.6, 8.2$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H)。

## 生產實例18

### 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲氧基)苻膈之

## 合成

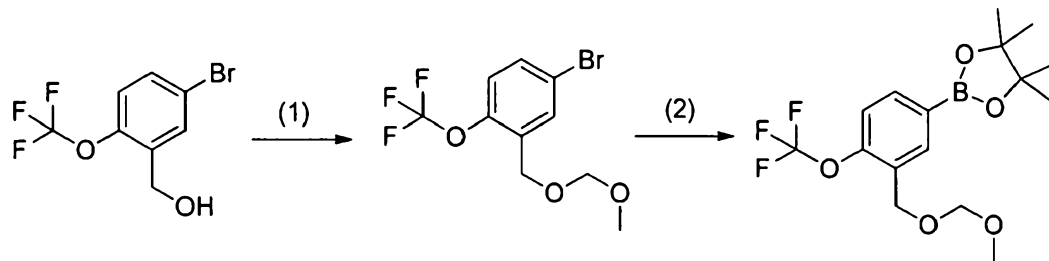


根據生產實例17-(2)之方法，粗標題化合物(744 mg)獲取自5-溴-2-(三氟甲氧基)苄腈(CAS編號1210906-15-2；500 mg，1.88 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.35 (s, 12H), 7.37, (qd,  $J$ = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J$ = 1.4, 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d,  $J$ = 1.6 Hz, 1H)。

## 生產實例19

### 2-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷之合成



#### (1) 4-溴-2-((甲氧基甲氧基)甲基)-1-(三氟甲氧基)苯之合成

在冰冷卻下，向(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)甲醇(CAS編號685126-86-7；5.00 g，18.4 mmol)和DIPEA(9.64 mL，55.3 mmol)在DCM(50 mL)中的溶液裡添加氯甲基甲基醚(2.80 mL，36.9 mmol)。將該反應混合物在冰冷卻下攪拌30分鐘，然後加熱溫室溫，並且攪拌13小時。向該反應混合物中添加水，以分離該有機層。將有機層用無水硫酸鎂進行乾燥並且然後在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(5.60 g，17.8 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.42 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.12 (dd,  $J$ = 1.6, 9.0 Hz, 1H) 7.44 (dd,  $J$ = 2.5, 8.8 Hz, 1H) 7.70 (d,  $J$ = 2.0 Hz, 1H)。

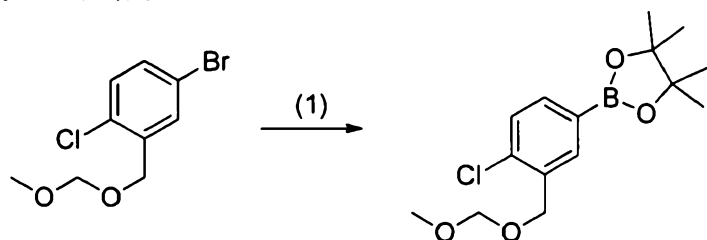
(2) 2-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷之合成

根據生產實例17-(2) 的方法，粗標題化合物(1.66 g)獲取自在生產實例19-(1)中獲得的化合物(1.12 g，3.56 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (s, 12H), 3.43 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.74, (s, 2H), 7.24 (qd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 1.6, 8.2$  Hz, 1H), 7.95 (d, 1.6 Hz, 1H)。

生產實例20

2-(4-氯-3-((甲氧基甲氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷之合成

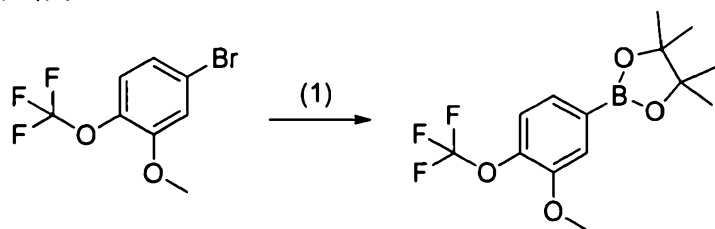


根據生產實例17-(2) 的方法，標題化合物(3.36 g，10.8 mmol)獲取自4-溴-1-氯-2-((甲氧基甲氧基)甲基)苯(CAS編號790228-98-7；3.95 g，14.9 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (s, 12H), 3.48 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.37 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 1.6, 7.8$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H)。

生產實例21

2-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷之合成

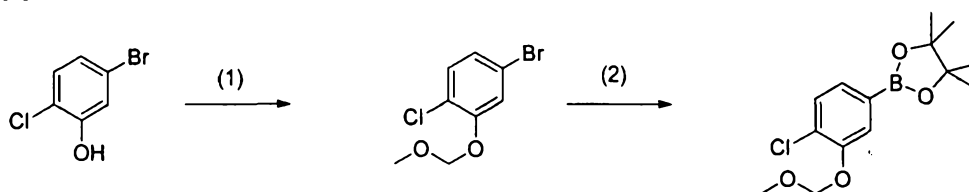


根據生產實例17-(2)之方法，標題化合物(4.58 g，14.4 mmol)獲取自4-溴-2-甲氧基-1-(三氟甲氧基)苯(CAS編號672948-65-1；5.23 g，19.7 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.35 (s, 12H), 3.92, (s, 3H), 7.23 (qd,  $J=1.2, 8.2$  Hz, 1H), 7.40 (m, 2H)。

## 生產實例22

**2-(4-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷之合成**



### (1) 4-溴-1-氯-2-(甲氧基甲氧基)苯之合成

向5-溴-2-氯苯酚(CAS編號183802-98-4；1.00 g，4.82 mmol)、碳酸鉀(2.00 g，14.5 mmol)和丙酮(15.0 mL)的混合物裡添加氯甲基甲基醚(0.44 mL，5.78 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌2小時。向該反應混合物中添加水和乙酸乙酯，以分離該有機層。有機層連續用水以及用飽和水性氯化鈉溶液洗滌，並且用無水硫酸鎂乾燥。在減壓下將該濾液濃縮並將該生成的殘餘物藉由矽膠層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(1.20 g，4.77 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.52 (s, 3 H), 5.23 (s, 2 H), 7.08 (dd,  $J=2.2, 8.4$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J=9.8$  Hz, 1 H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.53 (s, 1H)。

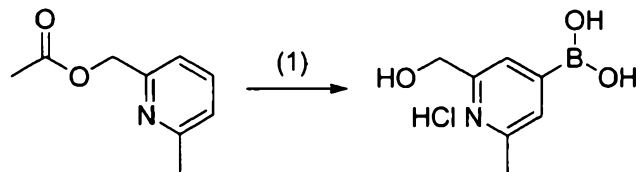
**(2) 2-(4-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷之合成**

根據生產實例17-(2)之方法，標題化合物(688 mg，2.30 mmol)獲取自在生產實例22-(1)中獲得的化合物(1.20 g，4.77 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (s, 12H), 3.54 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.53 (s, 1H)

### 生產實例23

#### (2-(羥甲基)-6-甲基吡啶-4-基)硼酸鹽酸鹽

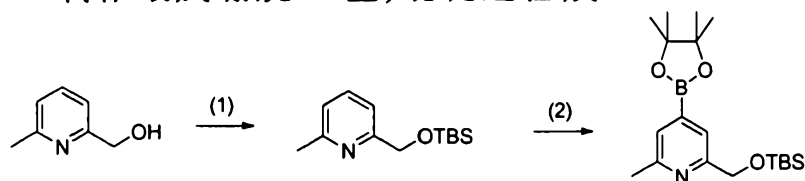


將在TBME(9.08 mL)中包括(6-甲基吡啶-2-基)乙酸甲酯(CAS編號13287-64-4; 839 mg, 5.08 mmol)、雙(頻哪醇酯(pinacolate))二硼(1.29 g, 5.08 mmol)、雙(1,5-環辛二烯)二- $\mu$ -甲氧基二銦(I)(337 mg, 0.508 mmol)和4,4'-二-三級-丁基-2,2'-二吡啶(136 mg, 0.508 mmol)的溶液在微波輻射下在80°C攪拌30分鐘。將該反應混合物冷卻至室溫並且然後在減壓下蒸發。將該殘餘物溶解於THF(15.1 mL)中, 並且將5 N鹽酸(5.08 mL)添加到該混合物。將該生成的溶液攪拌48小時, 並且THF在減壓下蒸發。將該生成的溶液使用二乙醚洗滌四次並且然後在減壓下濃縮。將該生成的固體使用DCM洗滌, 以獲得標題化合物(514 mg, 2.53 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  (ppm): 2.78 (brs, 3H), 4.93 (brs, 2H), 7.95 (brs, 1H), 8.03 (brs, 1H)。

### 生產實例24

#### 2-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶之合成



#### (1) 2-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶之合成

在冰冷卻下。向6-甲基-2-吡啶甲醇(CAS編號1122-71-0; 3.00 g, 24.4 mmol)在DMF(50 mL)中的溶液裡連續地添加咪唑(2.16 g, 31.7 mmol)

和TBSCl(4.04 g, 26.8 mmol), 並且將該混合物在室溫下攪拌30分鐘。向該反應混合物中添加水和正庚烷, 以分離該有機層。將該有機層使用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌並用無水硫酸鎂乾燥, 並且在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化, 以獲得標題化合物(4.70 g, 19.8 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.12 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 2.52 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 7.00 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H)。

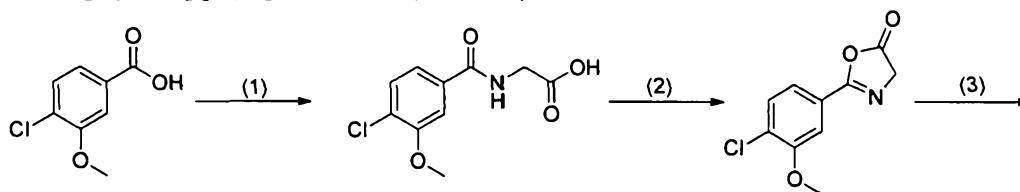
## (2) 2-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶之合成

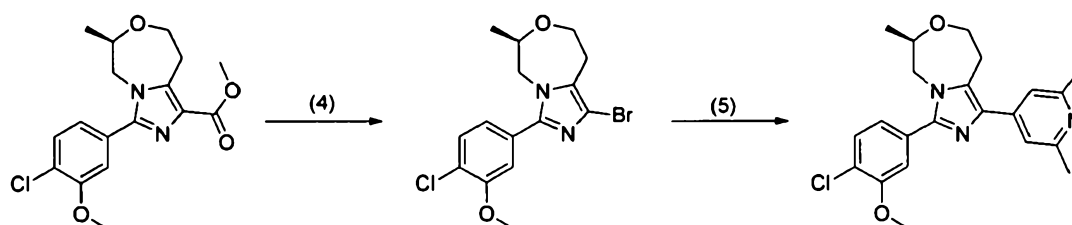
將在生產實例24-(1)中獲得的化合物(2.00 g, 8.42 mmol), 雙(頻哪醇酯)二硼(2.14 g, 8.42 mmol)、雙(1,5-環辛二烯)二- $\mu$ -甲氧基二鋇(I)(168 mg, 0.253 mmol)和4,4'-二-三級-丁基-2,2'-二吡啶(68 mg, 0.253 mmol)在TBME(20 mL)中的混合物在85°C攪拌1.5小時。將該反應混合物冷卻至室溫並且然後在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物使用矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯 $\rightarrow$ 乙酸乙酯/甲醇)純化兩次, 以獲得標題化合物(450 mg, 1.24 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.12 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 1.35 (s, 12H), 2.52 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)。

### 實例1

## (R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成





### (1) 2-(4-氯-3-甲氧基苯甲醯胺基)乙酸之合成

將4-氯-3-甲氧基苯甲酸(CAS編號85740-98-3；25.0 g，134 mmol)、亞硫醯二氯(19.6 mL，268 mmol)，和DMF(1.04 mL)的混合物在甲苯(428 mL)中在110°C攪拌2小時。將該反應混合物冷卻至室溫並然後將該溶劑在減壓下蒸發以獲得粗的醯基氯。將生成的粗的醯基氯溶解在充足量的THF中，並且向該混合物裡添加甘胺酸(CAS編號56-40-6；17.93 g，161 mmol)。在室溫下，將3 N水性氫氧化鈉溶液(134 mL)緩慢添加至該混合物，並將該反應混合物在室溫下攪拌2小時。使用鹽酸對該反應混合物進行酸化，並且添加乙酸乙酯。將該有機層分離並且將生成的有機層連續用水以及飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌。有機層用無水硫酸鎂乾燥。將該有機層在減壓下濃縮，以獲得標題化合物(31.1 g，128 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  (ppm): 3.94-3.97 (m, 3H), 4.07-4.12 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 1H), 8.81 (brs, 1H)。

### (2) 2-(4-氯-3-甲氧基苯基) 氧雜唑-5(4H)-酮之合成

將在實例1-(1)中獲得的化合物(30.5 g，125 mmol)和NMM(14.5 mL，131 mmol)在THF(300 mL)中的溶液冷卻至-10°C。在相同的溫度下，逐滴向該反應溶液裡添加氯甲酸甲酯(10.2 mL，131 mmol)。添加完成之後，將該反應混合物緩慢加溫至室溫並且進一步在室溫下攪拌1小時。將產生的不溶物過濾出並將該濾液在減壓下濃縮。將該生成的固體使用正庚烷洗滌，以獲得標題化合物(24.3 g，108 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.97 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H)。

**(3) (R)-甲基3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

將在生產實例1-(6)中獲得的化合物(1.90 g, 13.3 mmol)和在實例1-(2)(3.0 g, 13.3 mmol)中獲得的化合物在THF(24 mL)中的溶液加熱並在微波輻射下在150°C攪拌2小時。將該混合物在減壓下濃縮，並且將該生成的殘餘物溶解在甲醇中(30 mL)。向該反應混合物中添加甲醇鈉(718 mg, 13.3 mmol)並將生成物在100°C攪拌1小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並且添加水和乙酸乙酯。將該有機層分離並且連續用水以及飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌。有機層用無水硫酸鎂乾燥。將該溶劑在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(3.47 g, 9.89 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.22 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 3.06-3.14 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.06 (dd, J= 4.7, 16.4 Hz, 1H), 4.17-4.24 (m, 2H), 6.87 (dd, J= 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J= 8.2 Hz, 1H)。

**(4) (R)-1-溴-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

將在實例1-(3)中獲得的化合物(3.47 g, 9.89 mmol)和5 N水性氫氧化鈉溶液(9.9 mL, 49.5 mmol)在甲醇(20 mL)中的溶液在100°C下攪拌2小時。將該反應混合物冷卻至室溫並使用5 N鹽酸進行酸化。將該混合物在減壓下濃縮。向該殘餘物添加DMF(20 mL)、碳酸鉀(2.32 g, 16.8 mmol)，和NBS(1.99 g, 11.2 mmol)，並將該混合物在室溫下攪拌8小時。向該反應混合物裡添加水性硫代硫酸鈉溶液和乙酸乙酯。將該有機層分離並且連續用水以及飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌。將該有機層用無水硫酸鎂乾燥，並且在減壓下將該溶劑蒸發。將該生成的殘餘物藉由NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(2.42 g, 6.51 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.93-3.11 (m, 2H), 3.57-3.74 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.14-4.26 (m, 2H), 6.85 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

**(5) (R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

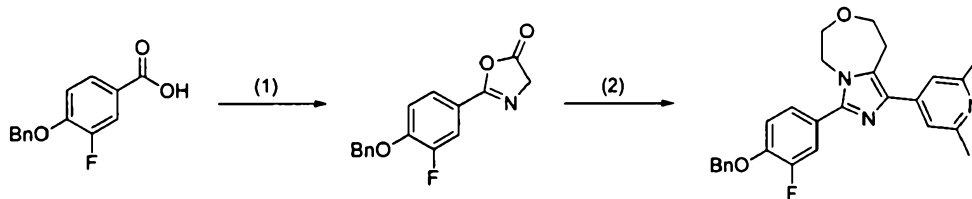
將在實例1-(4)中獲得的化合物(570 mg, 1.53 mmol)、2,6-二甲基-吡啶-4-硼酸(CAS編號846548-44-5; 463 mg, 3.07 mmol)、四(三苯基膦)鈾(0)(89 mg, 0.077 mmol)、水性碳酸鈉溶液(2 M, 2.3 mL)和DME(8 mL)的混合物在微波輻射下在 $150^\circ\text{C}$ 攪拌1小時。向該混合物裡添加水和乙酸乙酯。將該有機層分離，用無水硫酸鎂乾燥，並且然後在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯 $\rightarrow$ 乙酸乙酯/甲醇)進行純化，以獲得標題化合物(388 mg, 0.975 mmol)。

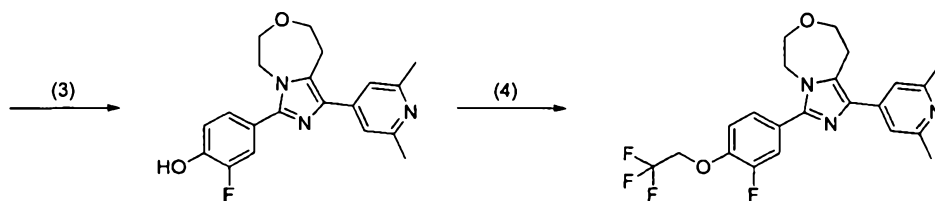
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.56 (s, 6H), 3.19 (ddd,  $J = 2.4, 10.6, 16.0$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 3.9, 16.0$  Hz, 1H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.94-4.01 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.19-4.28 (m, 2H), 6.93 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  398  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**實例2**

**1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**





### (1) 2-(4-苄氧基-3-氟苯基) 氧雜唑-5(4H)-酮之合成

根據實例1-(1)和1-(2)之方法，標題化合物(1.58 g, 5.54 mmol)獲取自4-苄氧基-3-氟苯甲酸酯(CAS編號152552-64-2; 2.00 g, 8.12 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.39 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.33-7.48 (m, 5H), 7.67-7.78 (m, 2H)。

### (2) 3-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例1-(3)，1-(4)和1-(5)之方法，標題化合物(0.112 g, 0.253 mmol)獲取自在實例2-(1)中獲得的化合物(1.10 g, 3.87 mmol)和5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓(0.500 g, 3.87 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.55 (s, 6H), 3.27 (dd,  $J = 3.7, 5.7$  Hz, 2H), 3.89 (td,  $J = 4.3, 9.0$  Hz, 4H), 4.22-4.29 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 3H), 7.27-7.46 (m, 6H)。

### (3) 4-(1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-3-基)-2-氟苯酚合成

在氫氣氛下在室溫下，將在乙醇(2.00 mL)中的在實例2-(2)中獲得的化合物(105 mg, 0.237 mmol)，5%鈀/碳(25.2 mg，包括50% 水含量)，以及乙酸(0.014 mL, 0.237 mmol)的懸浮液攪拌4小時。將該等不溶物去除，然後將該濾液在減壓下濃縮並將生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(71.0 mg, 0.201 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.55 (s, 6H), 3.26 (dd,  $J = 3.9, 5.5$  Hz, 2H), 3.86-3.91 (m, 4H), 4.22-4.29 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.21 (s, 2H)。

ESI-MS  $m/z$  354  $[M+H]^+$

(4) 1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

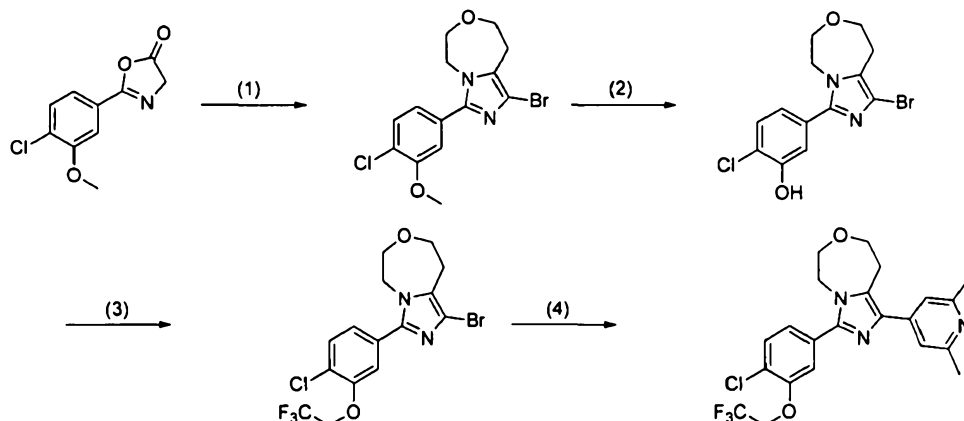
向在實例2-(3)中獲得的化合物(14.0 mg, 0.040 mmol)、碳酸鉀(16.4 mg, 0.119 mmol)和DMF(500  $\mu$ L)的混合物裡添加2-碘代-1,1,1-三氟乙烷(16.6 mg, 0.079 mmol)。將該反應混合物在100°C攪拌3小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並且添加水和乙酸乙酯。將該有機層分離，連續用水以及用飽和水性氯化鈉溶液洗滌，並且用無水硫酸鎂乾燥。將該溶劑在減壓下蒸發並將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇)進行純化，以獲得標題化合物(4.88 mg, 0.011 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.56 (s, 6H), 3.28 (dd,  $J = 3.7, 5.7$  Hz, 2H), 3.84-3.95 (m, 4H), 4.23-4.31 (m, 2H), 4.45-4.52 (m, 2H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.35 (dd,  $J = 2.2, 11.5$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  436  $[M+H]^+$

實例3

3-(4-氯-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



(1) 1-溴-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例1-(3)和1-(4)之方法，標題化合物(73.0 mg, 0.204 mmol)獲

取自在實例1-(2)中獲得的化合物(873 mg, 3.87 mmol)和5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓(0.500 g, 3.87 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.00-3.08 (m, 2H), 3.79-3.90 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.22-4.28 (m, 2H), 6.87 (dd,  $J = 1.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

## (2) 5-(1-溴-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-3-基)-2-氯苯酚之合成

將在實例3-(1)中獲得的化合物(68.0 mg, 0.190 mmol)在DCM(3.00 mL)中的溶液冷卻至  $-78^\circ\text{C}$ ，並且滴加在DCM中的1 M三溴化硼溶液(0.951 mL, 0.951 mmol)。將該反應混合物緩慢加溫至室溫，並且添加氨水溶液。向該混合物裡添加氯仿，以分離該有機層。將該有機層連續用水以及用飽和水性氯化鈉溶液洗滌，並且然後用無水硫酸鎂乾燥。將該溶劑在減壓下蒸發並將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(41.2 mg, 0.120 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.00-3.07 (m, 2H), 3.78-3.90 (m, 4H), 4.20-4.27 (m, 2H), 6.88 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

## (3) 1-溴-3-(4-氯-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

向在實例3-(2)中獲得的化合物(38.1 mg, 0.111 mmol)、碳酸鉀(61.3 mg, 0.444 mmol)和DMF(1.00 mL)的混合物裡添加3-碘代-1,1,1-三氟乙烷(69.8 mg, 0.333 mmol)。將該反應混合物冷卻至室溫，並且添加水和乙酸乙酯。將該有機層分離，連續用水以及用飽和水性氯化鈉溶液洗滌，並且用無水硫酸鎂乾燥。將該溶劑在減壓下蒸發並將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(31.1 mg, 0.073 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.01-3.10 (m, 2H), 3.80-3.92 (m, 4H), 4.22-4.30 (m, 2H), 4.44-4.50 (m, 2H), 7.02 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

**(4) 3-(4-氯-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

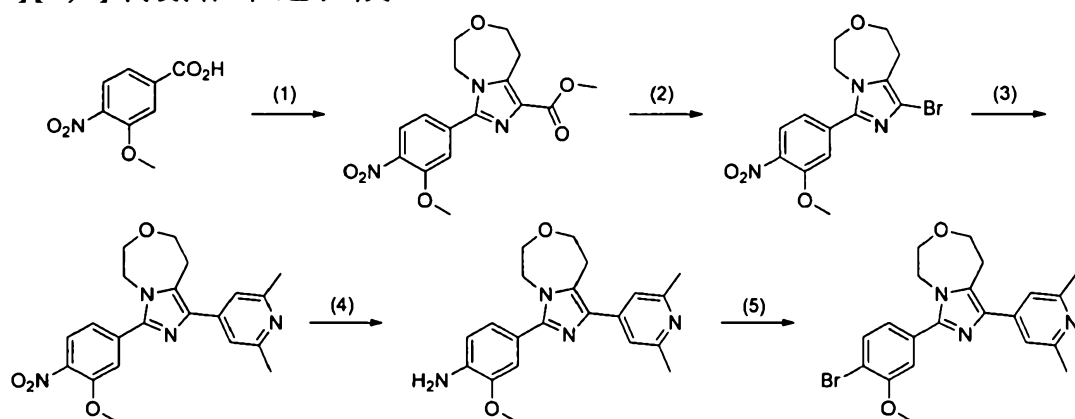
根據實例1-(5)之方法，標題化合物(7.20 mg, 0.016 mmol)獲取自在實例3-(3)中獲得的化合物(31.0 mg, 0.073 mmol)和2,6-二甲基-吡啶-4-硼酸(22.0 mg, 0.146 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.56 (s, 6H), 3.28 (dd,  $J = 3.9, 5.5$  Hz, 2H), 3.84-3.95 (m, 4H), 4.24-4.31 (m, 2H), 4.45-4.52 (m, 2H), 7.09 (dd,  $J = 1.8, 8.4$  Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.25 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  452  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**實例4**

**3-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



**(1) 甲基3-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

根據實例1-(1)和1-(2)之方法，氧雜唑酮化合物獲取自3-甲氧基-4-硝基苯甲酸(CAS編號5081-36-7; 3.88 g, 19.7 mmol)。根據實例1-(3)之方

法，標題化合物(1.20 g，3.46 mmol)獲取自氧雜唑酮化合物(3.36 g，14.2 mmol)和5-甲氧基-2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮雜卓(1.82 g，14.2 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.60-3.66 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.26-4.31 (m, 2H), 7.02 (dd, 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H)。

## (2) 1-溴-3-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例1-(4)之方法，標題化合物(83.4 mg，0.227 mmol)獲取自在實例4-(1)中獲得的化合物(111 mg，0.320 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.08 (dd,  $J$  = 4.3, 5.9 Hz, 2H), 3.86 (td,  $J$  = 4.2, 8.0 Hz, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.27-4.32 (m, 2H), 7.00 (dd,  $J$  = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  368, 370  $[\text{M}+\text{H}]^+$  390, 392  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

## (3) 1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例1-(5)之方法，粗標題化合物(101 mg)獲取自在實例4-(2)中獲得的化合物(83 mg，0.23 mmol)和2,6-二甲基-吡啶-4-硼酸(68 mg，0.45 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.57 (s, 6H), 3.30 (dd,  $J$  = 3.9, 5.5 Hz, 2H), 3.88-3.95 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.30-4.36 (m, 2H), 7.07 (dd, 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  395  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## (4) 4-(1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-3-基)-2-甲氧基苯胺之合成

在氫氣氛下，將在實例4-(3)中獲得的化合物(101 mg)和10%的鈀/碳(20 mg，包括50%的水含量)在乙醇中(1.0 mL)的溶液攪拌6小時。將該反

應溶液通過 Celite(商標)過濾並且然後將濾液在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由 NH 矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(39.8 mg, 0.109 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.53 (s, 6H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.80-3.94 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (brs, 2H), 4.23-4.34 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 1.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.21 (s, 2H)。

ESI-MS  $m/z$  365  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (5) 3-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

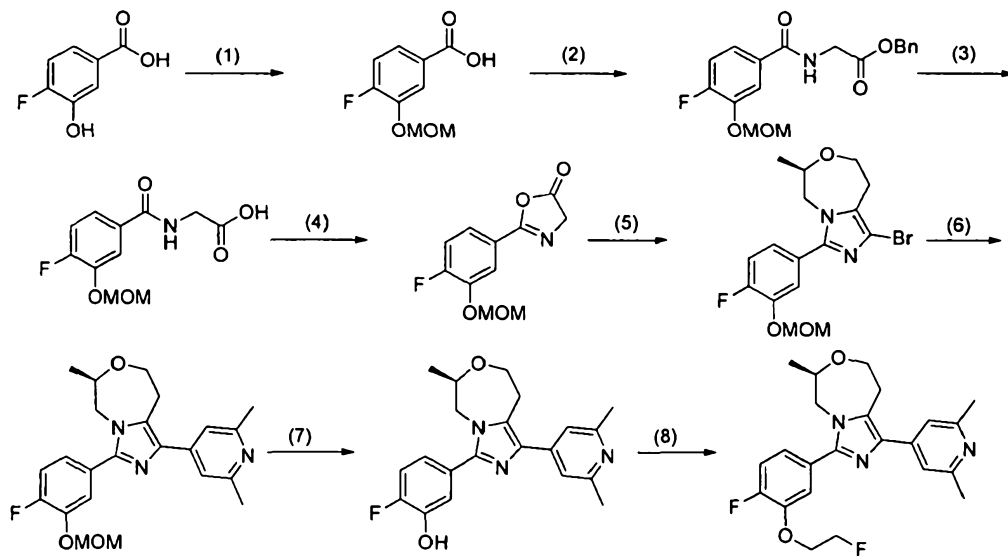
在冰冷卻下，向在實例4-(4)中獲得的化合物(20 mg, 0.055 mmol)、水(0.10 mL)、和濃縮的硫酸(0.10 mL)在乙腈中的溶液裡(0.40 mL)添加水性亞硝酸鈉溶液(1.0 M, 0.11 mL)。在相同的溫度下將該混合物攪拌10分鐘，然後添加水性溴化銅(I)溶液(2.0 M, 0.22 mL)並將該混合物攪拌1小時。將該反應混合物加熱至50°C並且攪拌5小時，並且然後冷卻至室溫。向該反應混合物裡添加乙酸乙酯，使用氨水洗滌兩次，並且使用飽和水性氯化鈉溶液洗滌。將生成的有機層用無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠薄層層析法(乙酸乙酯)進行純化，以獲得該標題化合物(16 mg, 0.037 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.55 (s, 6H), 3.27 (dd,  $J = 3.9, 5.5$  Hz, 2H), 3.84-3.93 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.25-4.30 (m, 2H), 6.87 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.62 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  428, 430  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 實例5

#### (R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(4-氟-3-(2-氟乙氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



### (1) 4-氟-3-(甲氧基甲氧基)苯甲酸之合成

在冰冷卻下，向4-氟-3-羥基苯甲酸(CAS編號51446-31-2；10.0 g，64.1 mmol)和TEA(35.7 mL，256 mmol)在THF(150 mL)中的溶液裡添加氯甲基甲基醚(14.5 mL，192 mmol)在室溫下將該反應混合物攪拌2小時。向該反應混合物裡添加1 N鹽酸和乙酸乙酯，將該有機層分離，並將分離的有機層通過矽膠墊(矽膠，乙酸乙酯/正庚烷)進行過濾。將生成的濾液在減壓下蒸發。將生成的殘餘物溶解在甲醇(100 mL)中，添加5 N水性氫氧化鈉溶液(38.4 mL)，並將該混合物在80°C攪拌1小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並且向該反應混合物裡添加5 N鹽酸和乙酸乙酯，以分離該有機層。將該有機層連續用水以及用飽和水性氯化鈉溶液洗滌，並且用無水硫酸鎂乾燥。將該溶劑在減壓下蒸發，以獲得粗標題化合物(10.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.54 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.13-7.22 (m, 1H), 7.78 (ddd,  $J = 2.0, 4.5, 8.4$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J = 2.0, 7.8$  Hz, 1H)。

### (2) 苄基2-(4-氟-3-(甲氧基甲氧基))苯甲醯胺基)乙酸酯之合成

在冰冷卻下，向在DCM(100 mL)中的在實例5-(1)中獲得的化合物(8.90 g)、甘胺酸苄酯對甲苯磺酸酯(CAS編號28607-46-7；19.5 g；57.8 mmol)、HOBT(7.81 g，57.8 mmol)，和TEA(16.1 mL，116 mmol)的溶液裡

添加EDC(11.1 g, 57.8 mmol)。將該反應混合物攪拌過夜，並且然後添加1 N鹽酸和氯仿。將該有機層分離，連續用水以及用飽和水性氯化鈉溶液洗滌，並且用無水硫酸鎂乾燥。在減壓下將該濾液濃縮並將該生成的殘餘物藉由矽膠層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(14.2 g, 40.9 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.52 (s, 3H), 4.27 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.61 (brs, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.4, 10.4$  Hz, 1H), 7.30-7.51 (m, 6H), 7.68 (dd,  $J = 2.2, 8.0$  Hz, 1H)。

### (3) 2-(4-氟-3-(甲氧基甲氧基)苯甲醯胺)乙酸之合成

在氬氣氛下在室溫下，將在乙醇(100 mL)中的在實例5-(2)中獲得的化合物(14.2 g, 40.9 mmol)和5%的鈀/碳(0.44 g, 包括50%的水含量)的懸浮液攪拌30分鐘。去除鈀催化劑並將該溶劑在減壓下蒸發，以獲得粗標題化合物(10.3 g)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  (ppm): 3.51 (s, 3H), 4.02-4.12 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.21 (dd,  $J = 8.4, 10.7$  Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.75 (dd,  $J = 2.2, 8.0$  Hz, 1H)。

### (4) 2-(4-氟-3-(甲氧基甲氧基)苯基) 氧雜唑-5(4H)-酮之合成

根據實例1-(2)之方法，標題化合物(9.11 g, 26.7 mmol)獲取自在實例5-(3)中獲得的化合物(10.3 g)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.54 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.20 (dd,  $J = 8.5, 10.5$  Hz, 1H), 7.63 (ddd,  $J = 2.1, 4.4, 8.5$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 2.1, 7.9$  Hz, 1H)。

### (5) (R)-1-溴-3-(4-氟-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例1-(3)和1-(4)之方法，標題化合物(388.0 mg, 1.01 mmol)獲取自在實例5-(4)中獲得的化合物(1.50 g, 6.27 mmol)和在生產實例1-(6)中

獲得的化合物(0.898 g, 6.27 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.23 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 2.93-3.10 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.90 (dd, J= 8.4, 14.7 Hz, 1H), 4.14-4.24 (m, 2H), 5.22-5.28 (m, 2H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.16 (dd, J= 8.4, 10.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J= 2.1, 7.8 Hz, 1H)。

**(6) (R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(4-氟-3-(2-甲氧基甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例1-(5)之方法，標題化合物(78 mg, 0.190 mmol)獲取自在實例5-(5)中獲得的化合物(330 mg, 0.857 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.27 (d, J= 6.4 Hz, 3H), 2.55 (s, 6H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 2H), 5.24-5.30 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 7.36 (dd, J= 2.0, 7.8 Hz, 1H)。

**(7) (R)-5-(1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-3-基)-2-氟苯酚鹽酸鹽之合成**

向在實例5-(6)中獲得的化合物(78 mg, 190 μmol)在甲醇中的溶液裡添加4 N鹽酸(0.474 mL, 1.90 mmol)並將該混合物在80°C攪拌4小時。將該反應混合物冷卻至室溫並且將該溶劑在減壓下蒸發，以獲得粗標題化合物(68 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ (ppm): 1.26 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 2.84 (s, 6H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 1H), 4.00(t=6.8 Hz, 1H), 4.22-4.25 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 2H), 7.21 (ddd, J= 2.3, 4.1, 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.48 (m, 2H), 7.95 (s, 2H)。

**(8) (R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(4-氟-3-(2-氟乙氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

向在實例5-(7)中獲得的化合物(30.0 mg, 0.074 mmol)、碳酸鉀(30.8

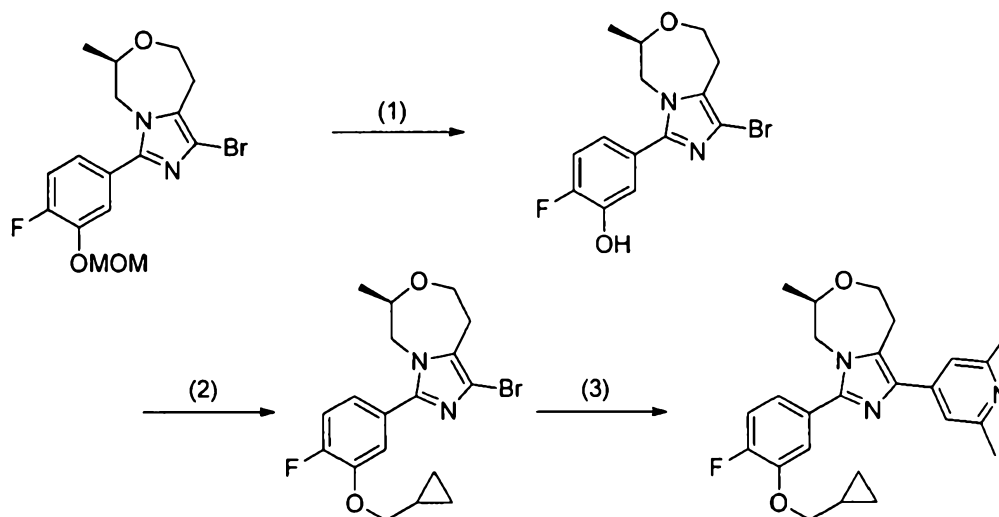
mg, 0.223 mmol), 和DMF(300  $\mu$ L)的混合物裡添加2-氟乙基甲苯磺酸酯(24.3 mg, 0.111 mmol)。將該反應混合物在80°C攪拌3小時。將該反應混合物冷卻至室溫, 並且添加水和乙酸乙酯。將該有機層分離, 連續用水以及用飽和水性氯化鈉溶液洗滌, 並且用無水硫酸鎂乾燥。將該溶劑在減壓下蒸發並將該生成的殘餘物藉由NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化, 以獲得標題化合物(24.3 mg, 0.059 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24-1.27 (m, 3H), 2.55 (s, 6H), 3.11-3.23 (m, 1H), 3.36 (dd,  $J = 4.3, 16.0$  Hz, 1H), 3.60-3.82 (m, 2H), 3.96 (dd,  $J = 8.4, 15.0$  Hz, 1H), 4.17-4.27 (m, 2H), 4.29-4.44 (m, 2H), 4.69-4.89 (m, 2H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 4H)。

ESI-MS  $m/z$  414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 實例6

**(R)-3-(3-環丙基甲氧基-4-氟苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



**(1) (R)-5-(1-溴-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-3-基)-2-氟苯酚鹽酸鹽之合成**

將在實例5-(5)中獲得的化合物(170 mg, 0.441 mmol)在4 M 氯化氫/甲醇(1.10 mL, 4.41 mmol)中的溶液在80°C下攪拌2小時。將該反應混合物冷卻至室溫並且將該溶劑在減壓下蒸發, 以獲得粗標題化合物(166 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 3.07-3.16 (m, 2H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.13-4.20 (m, 2H), 4.25-4.36 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H)。

**(2) (R)-1-溴-3-(3-(環丙基甲氧基)-4-氟苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

向在實例6-(1)中獲得的化合物(50.0 mg, 0.132 mmol)、碳酸鉀(110 mg, 0.794 mmol)和DMF(400  $\mu\text{L}$ )的混合物裡添加環丙甲基溴(64.2  $\mu\text{L}$ , 0.662 mmol)，並將該混合物在120°C攪拌5小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並且添加水和乙酸乙酯。將該有機層分離，連續用水以及用飽和水性氯化鈉溶液洗滌，並且用無水硫酸鎂乾燥。將該溶劑在減壓下蒸發並將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(20.8 mg, 0.053 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.28-0.42 (m, 2H), 0.59-0.75 (m, 2H), 1.13-1.25 (m, 3H), 1.26-1.40 (m, 1H), 2.87-3.13 (m, 2H), 3.51-3.74 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 3H), 4.10-4.27 (m, 2H), 6.85 (ddd,  $J = 2.0, 4.2, 8.3$  Hz, 1H), 7.07-7.20 (m, 2H)。

**(3) (R)-3-(3-環丙基甲氧基-4-氟苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例1-(5)之方法，標題化合物(6.80 mg, 0.016 mmol)獲取自在實例6-(2)中獲得的化合物(19.5 mg, 0.049 mmol)和2,6-二甲基-吡啶-4-硼酸(8.94 mg, 0.059 mmol)。

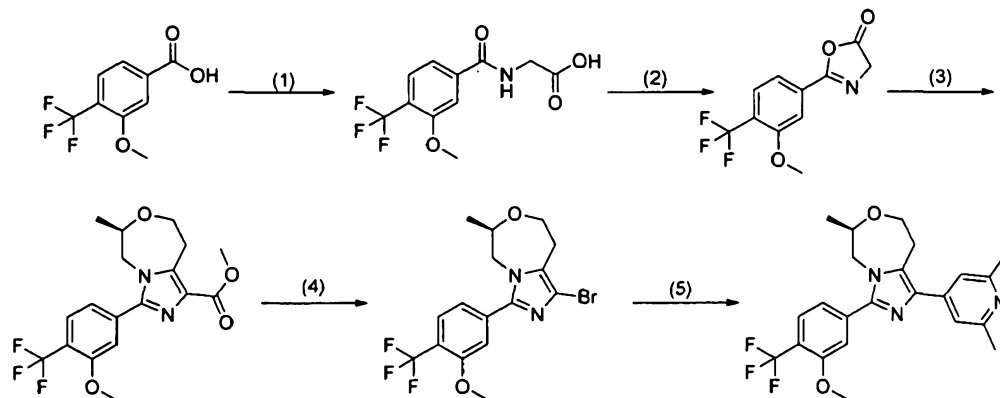
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.29-0.42 (m, 2H), 0.62-0.73 (m, 2H), 1.25 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.28-1.38 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 3.19 (dd,  $J = 2.3, 10.5$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 3.9, 16.0$  Hz, 1H), 3.60-3.82 (m, 2H), 3.88-4.01 (m, 3H), 4.17-4.28 (m, 2H), 6.93 (ddd,  $J = 2.3, 4.1, 8.4$  Hz, 1H), 7.11-

7.23 (m, 4H)。

ESI-MS  $m/z$  422  $[M+H]^+$

### 實例 7

## (R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



### (1) 2-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)噻唑-5(4H)-酮之合成

在冰冷卻下，向3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲酸(CAS編號276861-63-3；20.5 g，93.1 mmol)和DMF(0.205 mL，2.65 mmol)在THF(41 mL)/DCM(164 mL)中的懸浮液裡逐滴添加草酰氯(9.59 mL，112 mmol)。將該反應混合物加溫至室溫並且進一步攪拌2小時。將該溶劑在減壓下蒸發，以獲得相應的粗的噻基氯。在冰冷卻下，向甘氨酸(8.39 g，112 mmol)、2 N水性氫氧化鈉溶液(93 mL)、和THF(200 mL)的混合物裡經15分鐘的時間逐滴添加粗的噻基氯在THF(40 mL)中的溶液。將該反應混合物在室溫下攪拌3天。在冰冷卻下，使用5 N鹽酸對該反應混合物進行酸化。向該混合物裡添加乙酸乙酯，以分離該有機層。將生成的有機層用無水硫酸鎂乾燥，並且在減壓下蒸發該溶劑，以獲得標題化合物(25.6 g，92.0 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.57 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 9.05 (brs, 1H)。

### (2) 2-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基) 氧雜唑-5(4H)-酮之合成

在  $-10^{\circ}\text{C}$  向在 THF (150 mL) 中的在實例 7-(1) 中獲得的化合物 (8.00 g, 28.9 mmol) 和 NMM (3.33 mL, 30.3 mmol) 的溶液裡添加氯甲酸甲酯 (2.34 mL, 30.3 mmol)。將該反應混合物在  $-10^{\circ}\text{C}$  攪拌 1 小時並且然後攪拌 2 小時同時將它緩慢加溫至室溫。將生成的固體通過 Celite (商標) 過濾分離。將該濾液在減壓下濃縮，以獲得標題化合物 (7.48 g, 28.9 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 3H)。

### (3) (R)-甲基 3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成

將在實例 7-(2) (4.16 g, 16.1 mmol) 中獲得的化合物和在生產實例 1-(6) (2.00 g, 14.0 mmol) 中獲得的化合物在甲苯 (25 mL) 中的溶液在回流下加熱 6 小時。將該反應混合物冷卻至室溫並將該溶劑在減壓下蒸發。將生成的殘餘物溶解在甲醇 (30 mL)。向該混合物裡添加甲醇鈉 (755 mg, 14.0 mmol)，然後將該生成物在回流下加熱。3 小時後，將該反應混合物冷卻至室溫並且添加乙酸乙酯和飽和水性氯化銨溶液。將該有機層分離，使用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌並用無水硫酸鎂乾燥。將不溶物藉由過濾分離，並將該濾液在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由 NH 矽膠柱層析法 (正庚烷/乙酸乙酯) 進行純化，以獲得標題化合物 (3.18 g, 8.27 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 3.11 (ddd,  $J = 2.4, 10.9, 16.4$  Hz, 1H), 3.61-3.74 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.07 (dd,  $J = 4.7, 16.4$  Hz, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 6.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  385  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### (4) (R)-1-溴-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

向在實例 7-(3) 中獲得的化合物 (3.18 g, 8.23 mmol) 在乙醇 (40 mL) 中

的溶液裡添加2 N水性氫氧化鈉溶液(3.31 mL)。將該反應混合物在回流下加熱2小時。該反應混合物冷卻至室溫並且使用5 N鹽酸進行酸化。將該混合物在減壓下濃縮。向該生成的殘餘物裡添加乙醇(50 mL)並將不溶物藉由過濾進行分離。將生成的濾液在減壓下濃縮並且溶解在乙醇(5 mL)和DMF(50 mL)中。向該反應混合物裡添加碳酸鉀(2.86 g, 20.7 mmol)和NBS(2.21 g, 12.4 mmol)，並且將該混合物在室溫下攪拌14小時。向該混合物裡添加水和乙酸乙酯，以分離該有機層。將該生成的有機層使用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌並用無水硫酸鎂乾燥。將不溶物藉由過濾分離，並將該濾液濃縮。將該殘餘物藉由NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(2.73 g, 6.74 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 2.95-3.12 (m, 2H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.16-4.28 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  405, 407  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(5) (R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

將在實例7-(4)中獲得的化合物(900 mg, 2.22 mmol)、2,6-二甲基-吡啶-4-硼酸(402 mg, 2.67 mmol)、(A-taPhos) $_2$ PdCl $_2$ (79 mg, 0.111 mmol)、水性碳酸鈉溶液(1 M, 5.55 mL)，和DMF(20 mL)的混合物在130°C攪拌2.5小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並且然後向該混合物裡添加乙酸乙酯和水，以分離該有機層。將該有機層使用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌並用無水硫酸鎂乾燥。將該有機層在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物連續使用矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇)以及NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(750 mg, 1.74 mmol)。

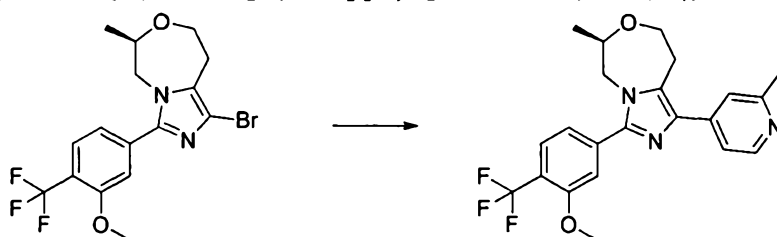
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.56 (s,

6H), 3.20 (ddd,  $J = 2.4, 10.5, 16.0$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 4.3, 16.0$  Hz, 1H), 3.64-3.71 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.20-4.31 (m, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  432  $[M+H]^+$

# 實例8

**(R)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



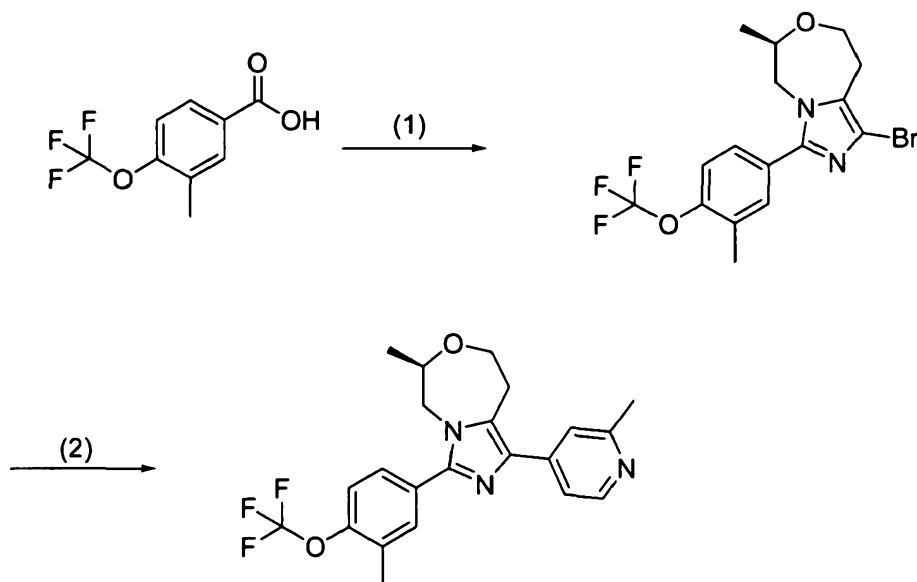
根據實例7-(5)之方法，標題化合物(8.0 mg, 0.019 mmol)獲取自在實例7-(4)中獲得的化合物(18 mg, 0.044 mmol)和2-甲基吡啶-4-硼酸(CAS編號579476-63-4; 18 mg, 0.13 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.21 (ddd,  $J = 2.3, 10.5, 16.4$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 3.9, 15.6$  Hz, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (dd,  $J = 8.6, 14.8$  Hz, 1H), 4.23 (ddd,  $J = 2.3, 4.7, 12.1$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.30 (dd,  $J = 1.6, 5.1$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  418  $[M+H]^+$

# 實例9

**(R)-6-甲基-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



**(1) (R)-1-溴-6-甲基-3-(3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-*d*][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例 7-(1)和 7-(2)之方法，氧雜唑酮化合物獲取自 3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸。根據實例 7-(3)和 7-(4)之方法，標題化合物(44.0 mg, 0.151 mmol)獲取自氧雜唑酮化合物(300 mg, 1.16 mmol)和在生產實例 1-(6)中獲得的化合物(166 mg, 1.16 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  407  $[M+H]^+$

**(2) (R)-6-甲基-3-(3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-*d*][1,4]氧氮雜卓之合成**

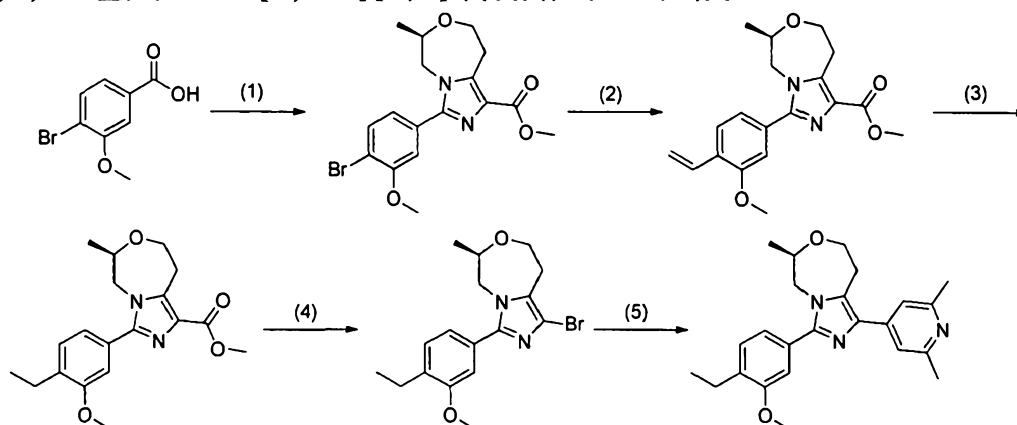
根據實例 7-(5)之方法，標題化合物(7.20 mg, 0.017 mmol)獲取自在實例 9-(1)中獲得的化合物(14.0 mg, 0.0350 mmol)和 2-甲基吡啶-4-硼酸(9.46 mg, 0.069 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.13-3.25 (m, 1H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.44-7.52 (m, 2H), 8.47-8.52 (m, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  418  $[M+H]^+$

**實例 10**

**(R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(4-乙基-3-甲氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



**(1) (R)-甲基3-(4-溴-3-甲氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

根據實例 7-(1)、7-(2)和 7-(3)之方法，標題化合物(224 mg，0.567 mmol)合成自 4-溴-3-甲氧基苯甲酸(CAS編號 56256-14-5)。

ESI-MS  $m/z$  395  $[M+H]^+$

**(2) (R)-甲基3-(3-甲氧基-4-乙基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

將在實例 10-(1)中獲得的化合物(214 mg，0.541 mmol)、三丁基乙烯基錫(0.190 mL，0.65 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0)(25.0 mg，0.022 mmol)，和 DMF(3.00 mL)的混合物在 130°C 攪拌 3 小時。將該反應混合物冷卻至室溫，然後將該溶劑藉由氮吹進行濃縮並將該殘餘物使用矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯 1/1 至 0/1)進行純化，以獲得粗標題化合物(190 mg)。

ESI-MS  $m/z$  343  $[M+H]^+$

**(3) (R)-甲基3-(4-乙基-3-甲氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

將在實例 10-(2)中獲得的化合物的粗產物(182 mg)、10%的鈀/碳(30 mg，包括 50% 的水含量)，和甲醇(3.00 mL)的混合物在氫氣氛下攪拌。進一步添加 10% 鈀/碳(100 mg，包括 50% 水含量)，並將該混合物在氫氣氛下

攪拌3天。該反應完成後，將不溶物通過Celite(商標)過濾出。將該溶劑在減壓下蒸發，以獲得標題化合物(157 mg, 0.456 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18-1.24 (m, 6H), 2.67(q,  $J$ = 7.4 Hz, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (dd,  $J$ = 8.4, 15.0 Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J$ = 4.7, 16.4 Hz, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 4.29 (d,  $J$ = 15.2 Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J$ = 1.6, 7.4, 1H), 7.04 (d,  $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$ = 7.4 Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  345  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (4) (R)-1-溴-3-(4-乙基-3-甲氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例7-(4)之方法，標題化合物(90.0 mg, 0.246 mmol)獲取自在實例10-(3)中獲得的化合物(157 mg, 0.456 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18-1.24 (m, 6H), 2.67(q,  $J$ = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (dd,  $J$ = 2.6, 10.6 Hz, 1H), 3.03-3.11 (m, 1H), 3.62 (ddd,  $J$ = 1.5, 10.6, 12.1 Hz, 1H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.82-3.97 (m, 4H), 4.13-4.23 (m, 1H), 4.31 (d,  $J$ = 14.6 Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J$ = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$ = 7.7 Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  367  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### (5) (R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(4-乙基-3-甲氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例7-(5)之方法(DME用作溶劑)，標題化合物(22.8 mg, 0.058 mmol)獲取自在實例10-(4)中獲得的化合物(30 mg, 0.082 mmol)。

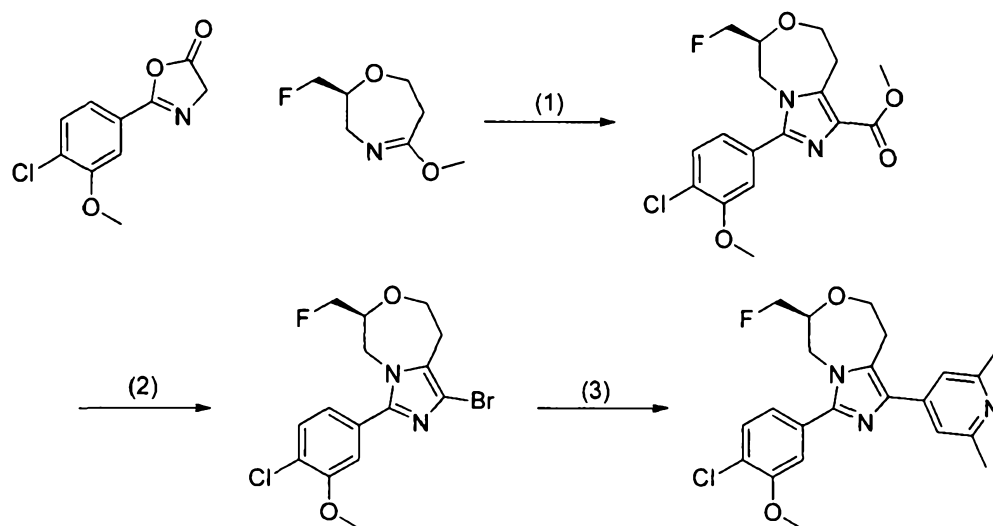
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (t,  $J$ = 7.6 Hz, 3H), 1.27 (d,  $J$ = 6.6 Hz, 3H), 2.55 (s, 6H), 2.69 (q,  $J$ = 7.6 Hz, 2H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.64-3.71 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.19-4.25 (m, 1H), 4.33 (d,  $J$ = 14.7 Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J$ = 1.6,

7.6 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (s, 2H)。

ESI-MS  $m/z$  392  $[M+H]^+$

#### 實例 11

#### (S)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-氟甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



#### (1) (S)-甲基3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-6-氟甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成

根據實例 1-(3)之方法，標題化合物(1.10 g, 2.98 mmol)獲取自在實例 1-(2)中獲得的化合物(1.39 g, 6.18 mmol)和在生產實例 3-(7)中獲得的化合物(830 mg, 5.15 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.04-3.14 (m, 1H), 3.68 (t,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.03 (dd,  $J = 8.6, 14.8$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 4.3, 16.4$  Hz, 1H), 4.23-4.57 (m, 4H), 6.94 (dd,  $J = 1.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

#### (2) (S)-1-溴-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-6-氟甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例 1-(4)之方法，標題化合物(858 mg, 2.20 mmol)獲取自在實例 11-(1)中獲得的化合物(1.10 g, 2.98 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.94-3.06 (m, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.65 (ddd,  $J = 1.4, 10.9, 12.3$  Hz, 1H), 3.74-3.87 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.99 (dd,  $J = 8.4, 14.6$  Hz, 1H), 4.23-4.40 (m, 2H), 4.43-4.60 (m, 2H), 6.91 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

**(3) (S)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-氟甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

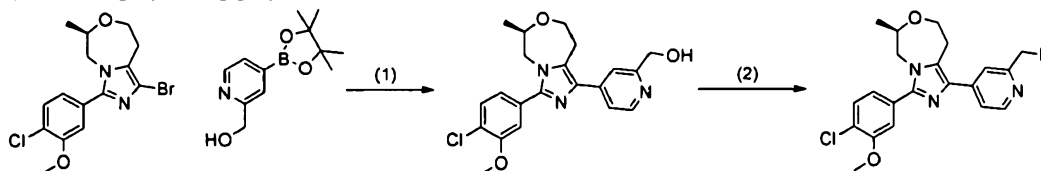
根據實例1-(5)之方法，標題化合物(364 mg, 1.28 mmol)獲取自在實例11-(2)中獲得的化合物(500 mg, 1.28 mmol)和2,6-二甲基-吡啶-4-硼酸(232 mg, 1.54 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.56 (s, 6H), 3.15-3.26 (m, 1H), 3.38 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.69 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.03 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.27-4.42 (m, 2H), 4.47-4.65 (m, 2H), 6.99 (dd,  $J = 1.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.46 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  416  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**實例12**

**(R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2-(氟甲基)吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



**(1) (R)-4-(3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-基)吡啶-2-基)甲醇之合成**

根據實例1-(5)之方法，標題化合物(53.0 mg, 0.133 mmol)獲取自在實例1-(4)中獲得的化合物(100 mg, 0.269 mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)甲醇(CAS編號1314135-84-6; 76.0 mg,

0.323 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  400  $[M+H]^+$

**(2) (R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2-(氟甲基)吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

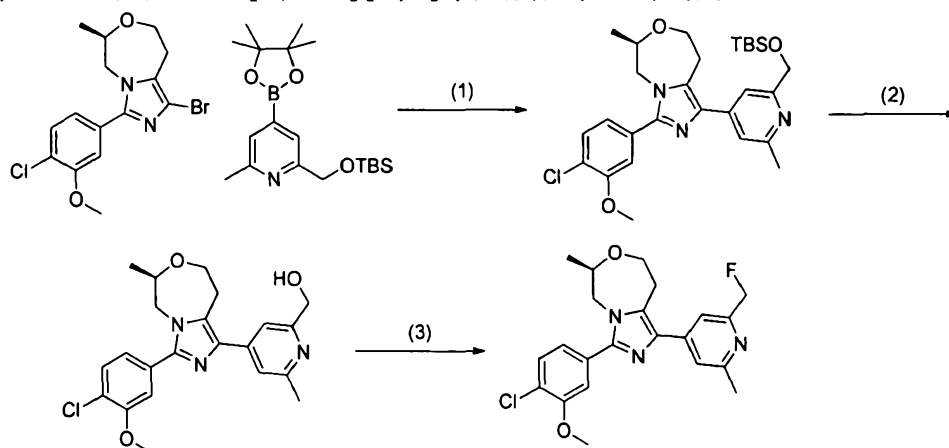
在冰冷卻下，向在實例12-(1)中獲得的化合物(50.0 mg, 125  $\mu$ mol)在DCM(2 mL)中的溶液裡添加BAST(32.0  $\mu$ L, 175  $\mu$ mol)。將該反應混合物加溫至室溫並且進一步攪拌13小時。向該反應混合物裡添加飽和水性碳酸氫鈉溶液和DCM，以分離該有機層。將該有機層用無水硫酸鎂乾燥，並且在減壓下將該溶劑蒸發。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(9.5 mg, 24 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (d,  $J$ = 6.2 Hz, 3H), 3.17-3.26 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.20-4.30 (m, 2H), 5.52 (d,  $J$ = 46.9 Hz, 2H), 6.94 (dd,  $J$ = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.58 (d,  $J$ = 5.2 Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  402  $[M+H]^+$

**實例13**

**(R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2-(氟甲基)吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



**(1) (R)-1-(2-(((三級-丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-3-**

**(4-氯-3-甲氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例1-(5)之方法，標題化合物(283 mg，0.536 mmol)獲取自在實例1-(4)中獲得的化合物(300 mg，0.807 mmol)和在生產實例24中獲得的化合物(440 mg，1.21 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.10-0.16 (m, 6H), 0.92-1.02 (m, 9H), 1.26 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.42 (dd,  $J = 4.7, 16.4$  Hz, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.15-4.30 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.20 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 3H)。

**(2) (R)-(4-(3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)甲醇之合成**

在室溫下，向在實例13-(1)中獲得的化合物(360 mg，0.682 mmol)在THF(5.00 mL)中的溶液裡緩慢添加TBAF(1 M THF溶液，0.818 mL，0.818 mmol)。將該反應混合物在室溫下攪拌1小時並且添加水性氯化銨溶液。向該混合物裡添加乙酸乙酯，以分離該有機層。將該有機層連續用水以及用飽和水性氯化鈉溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，並且然後在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物使用矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯 $\rightarrow$ 乙酸乙酯/甲醇)進行純化，以獲得標題化合物(228 mg，0.551 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.19 (ddd,  $J = 2.3, 10.6, 16.3$  Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.88-4.03 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.92 (dd,  $J = 1.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  414  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(3) (R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2-(氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-6-甲**

### 基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

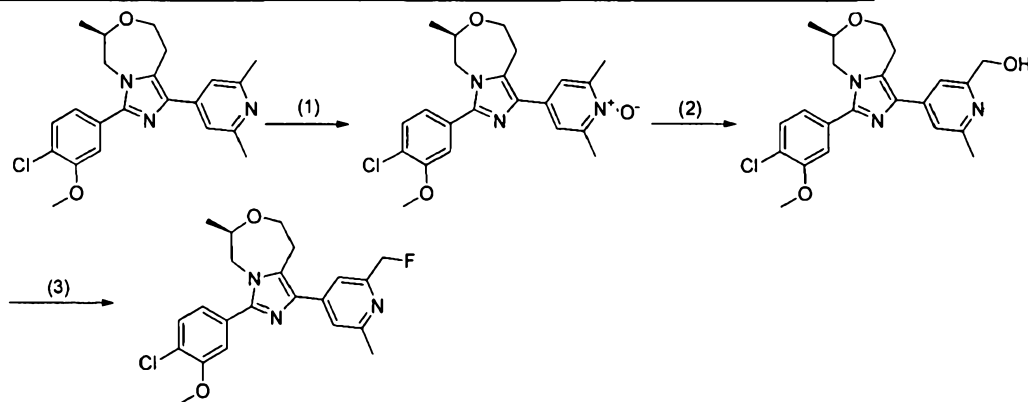
在室溫下，向在實例 13-(2) 中獲得的化合物 (31 mg, 75 μmol) 在 DCM (2 mL) 中的溶液裡添加 BAST (97.0 μL, 0.524 mmol)。將該反應混合物攪拌 13 小時，並且向該反應混合物裡添加飽和水性碳酸氫鈉溶液和 DCM。將該有機層分離並且用無水硫酸鎂乾燥。將該有機層在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物使用矽膠柱層析法 (正庚烷/乙酸乙酯 → 乙酸乙酯/甲醇) 以及 NH 矽膠柱層析法 (正庚烷/乙酸乙酯) 進行純化，以獲得標題化合物 (3.5 mg, 8.4 μmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.16-3.25 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.20-4.29 (m, 2H), 5.50 (d, J = 47.1 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 3H)。

ESI-MS m/z 416 [M+H]<sup>+</sup>

實例 13-A (實例 13 之替代方法)

### (R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2-(氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成 (實例 13)



### (1) (R)-4-(3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-基)-2,6-二甲基吡啶1-氧化物之合成

向在實例 1-(5) 中獲得的化合物 (50.0 mg, 0.126 mmol) 在 DCM (2 mL)

中的溶液裡添加mCPBA(按重量計75%，24.0 mg，0.138 mmol)，並且將該混合物在室溫下攪拌15小時。將該混合物就這樣使用NH矽膠柱層析(正庚烷/乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇)進行純化，以獲得標題化合物(45.0 mg，0.109 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  414  $[M+H]^+$

**(2) (R)-(4-(3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)甲醇之合成**

將在實例13-(1)-A-(1)中獲得的化合物(45.0 mg，109  $\mu\text{mol}$ )在乙酸酐(2 mL)中的溶液在100°C攪拌3小時。將該反應混合物冷卻至室溫並且在減壓下濃縮。向該生成的殘餘物裡添加氯仿和飽和水性碳酸氫鈉溶液，以分離該有機層。將該有機層用無水硫酸鎂乾燥，並且在減壓下將該溶劑蒸發。將生成的殘餘物溶解在甲醇(3 mL)中並添加碳酸鉀(45.1 mg，326  $\mu\text{mol}$ )。將該反應混合物在80°C攪拌3小時並且然後冷卻至室溫。向該反應混合物裡添加乙酸乙酯和飽和水性碳酸氫鈉溶液，以分離該有機層。將該有機層用無水硫酸鎂乾燥，並且在減壓下將該溶劑蒸發。將該生成的殘餘物連續使用NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇)以及NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(3.5 mg，8.4  $\mu\text{mol}$ )。

ESI-MS  $m/z$  414  $[M+H]^+$

**(3) (R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2-(氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

在室溫下，向在實例13-A-(2)中獲得的化合物(31 mg，75  $\mu\text{mol}$ )在DCM(2 mL)中的溶液裡添加BAST(97.0  $\mu\text{L}$ ，0.524 mmol)。將該反應混合物攪拌13小時，並且然後向該反應混合物裡添加飽和水性碳酸氫鈉溶液和DCM。將該有機層分離並且用無水硫酸鎂乾燥。將該有機層在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物連續使用NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)以及

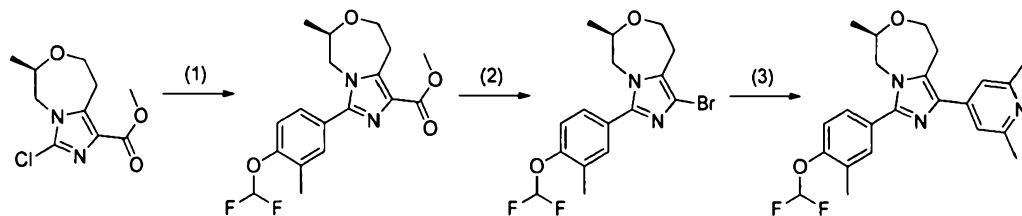
矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(3.5 mg，8.4  $\mu\text{mol}$ )。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.16-3.25 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.20-4.29 (m, 2H), 5.50 (d,  $J = 47.1$  Hz, 2H), 6.94 (dd,  $J = 1.8, 7.9$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 3H)。

ESI-MS  $m/z$  416  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 實例 14

#### (R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



#### (1) (R)-甲基3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成

將在生產實例8-(3)中獲得的化合物(300 mg，1.23 mmol)、4-二氟甲氧基-3-甲基-苯硼酸(CAS編號958451-72-4；297 mg，1.47 mmol)、四(三苯基磷)鈣(0)(142 mg，0.123 mmol)、水性碳酸鈉溶液(1 M，2.45 mL，2.45 mmol)和DME(6 mL)的混合物在微波輻射下在130°C攪拌30分鐘。將該反應混合物冷卻至室溫並且添加乙酸乙酯和飽和水性氯化銨溶液。將該有機層分離，使用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌並用無水硫酸鎂乾燥。將不溶物藉由過濾分離，並將該濾液在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(290 mg，0.792 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  367  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(2) (R)-1-溴-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

向在實例14-(1)中獲得的化合物(290 mg, 0.792 mmol)在乙醇(4 mL)中的溶液裡添加2 N水性氫氧化鈉溶液(0.317 mL)。將該反應混合物在回流下加熱2小時。將該反應混合物冷卻至室溫並使用5 N鹽酸進行酸化。將該混合物在減壓下濃縮，並且向該殘餘物添加DMF(4 mL)。向該反應混合物裡添加碳酸鉀(273 mg, 1.98 mmol)和NBS(211 mg, 1.19 mmol)，並且將該混合物在室溫下攪拌14小時。向該混合物裡添加水和乙酸乙酯，以分離該有機層。將該生成的有機層使用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌並用無水硫酸鎂乾燥。將不溶物藉由過濾分離，並將該濾液濃縮。將該殘餘物藉由NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(135 mg, 0.349 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.97-3.10 (m, 2H), 3.57-3.74 (m, 2H), 3.92 (dd,  $J = 8.4, 14.7$  Hz, 1H), 4.14-4.23 (m, 2H), 6.55 (t,  $J = 73.4$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 2.3, 8.4$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  387  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(3) (R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

將在實例14-(2)中獲得的化合物(135 mg, 0.349 mmol)、2,6-二甲基吡啶-4-硼酸(73.7 mg, 0.488 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0)(20.1 mg, 0.017 mmol)、水性碳酸鈉溶液(1 M, 0.697 mL)，和DME(3.00 mL)的混合物在微波輻射下在150°C攪拌1小時。將該反應混合物冷卻至室溫並且然後連續使用矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇)以及NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(104 mg, 0.252 mmol)。

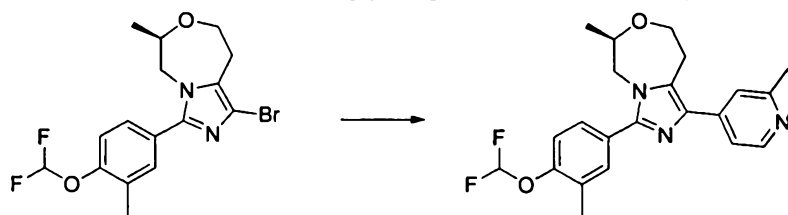
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 2.35 (s,

3H), 2.55 (s, 6H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.94-4.01 (m, 1H), 4.19-4.26 (m, 2H), 6.55 (t,  $J=73.5$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.28 (dd,  $J=2.3, 8.4$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  414  $[M+H]^+$

#### 實例 15

**(R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



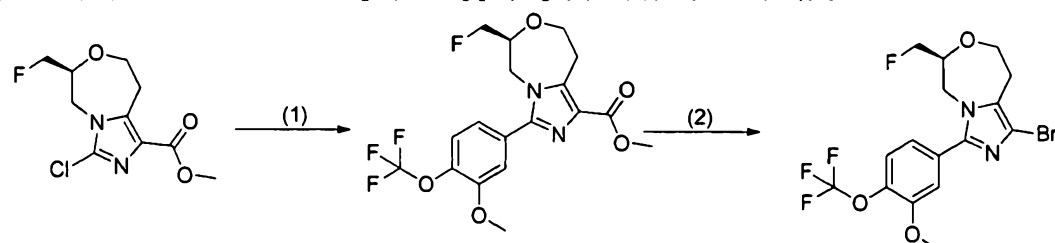
根據實例 8 的方法，標題化合物 (8.1 mg, 0.020 mmol) 獲取自在實例 14-(2) 中獲得的化合物 (24 mg, 0.062 mmol)。

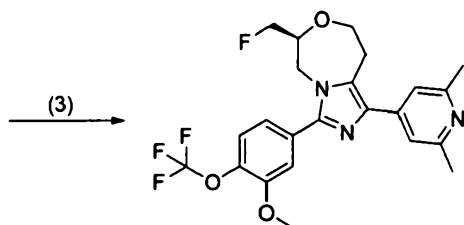
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.19 (ddd,  $J=2.3, 10.5, 16.0$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J=3.9, 16.0$  Hz, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.98 (dd,  $J=8.4, 14.6$  Hz, 1H), 4.22 (ddd,  $J=2.3, 5.1, 12.1$  Hz, 1H), 4.24 (d,  $J=14.4$  Hz, 1H), 6.56 (t,  $J=73.8$  Hz, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 8.47-8.50 (m, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  400  $[M+H]^+$

#### 實例 16

**(S)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**





**(1) (S)-甲基-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

根據實例14-(1)之方法，粗標題化合物(319 mg)獲取自在生產實例9中獲得的化合物(200 mg, 0.761 mmol)和在生產實例21中獲得的化合物(484 mg, 1.52 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  419  $[M+H]^+$ .

**(2) (S)-1-溴-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例1-(4)之方法，標題化合物(138 mg, 0.314 mmol)獲取自在實例16-(1)中獲得的化合物(319 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.98-3.17 (m, 2H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.24-4.63 (m, 4H), 6.96 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H)。

**(3) (S)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例1-(5)之方法，標題化合物(42 mg, 0.09 mmol)獲取自在實例16-(2)中獲得的化合物(69.0 mg, 0.157 mmol)和2,6-二甲基-吡啶-4-硼酸(35.6 mg, 0.236 mmol)。

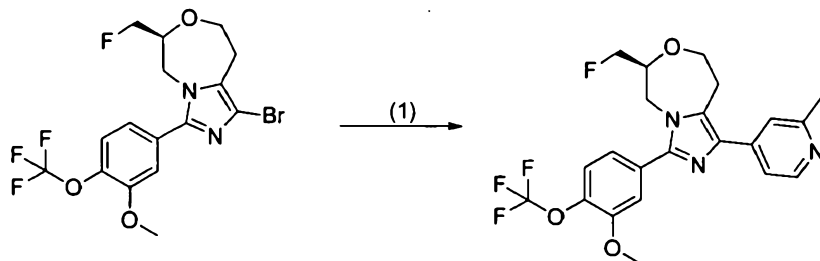
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.56 (s, 6H), 3.24 (dd,  $J = 2.3, 10.9$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 3.9, 16.4$  Hz, 1H), 3.71 (t,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.84-3.97 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.06 (dd,  $J = 8.6, 14.8$  Hz, 1H), 4.28-4.66 (m, 4H), 7.04 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.24 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.34 (m,

1H)。

ESI-MS  $m/z$  466  $[M+H]^+$

### 實例 17

**(S)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

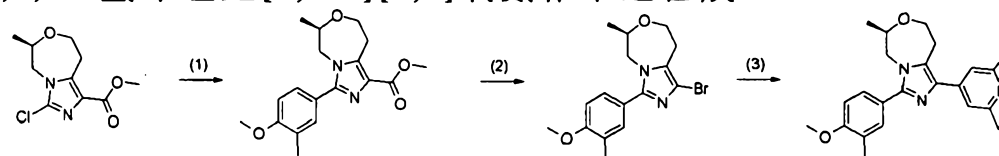


根據實例 1-(5)之方法，標題化合物(36 mg, 0.08 mmol)獲取自在實例 16-(2)中獲得的化合物(69 mg, 0.157 mmol)和 2-甲基吡啶-4-硼酸(32 mg, 0.24 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.59 (s, 3H), 3.23 (ddd,  $J = 2.5, 11.1, 16.4$  Hz, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.72 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.07 (dd,  $J = 9.0, 14.8$  Hz, 1H), 4.29-4.66 (m, 4H), 7.04 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 1.2, 5.1$  Hz, 1H), 7.34 (dq,  $J = 1.3, 8.4$  Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 8.51 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H)。

### 實例 18

**(R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



(1) **(R)-甲基3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

根據實例 14-(1)之方法，標題化合物(143 mg, 0.433 mmol)獲取自在

生產實例8-(3)中獲得的化合物(150 mg, 0.613 mmol)和4-甲氧基-3-甲基苯基硼酸(CAS編號175883-62-2; 122 mg, 0.736 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16-1.24 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.01-3.17 (m, 1H), 3.56-3.76 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.00-4.09 (m, 1H), 4.16-4.28 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 2.2, 8.4$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H)。

### (2) (R)-1-溴-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

向在實例18-(1)中獲得的化合物(143 mg, 0.433 mmol)在甲醇(2.0 mL)/THF(2.0 mL)中的溶液裡添加5 N水性氫氧化鈉溶液(433  $\mu\text{L}$ , 2.16 mL)，並且將該混合物在室溫下攪拌15小時。向該反應混合物裡添加5 N鹽酸用於中和並將該溶劑在減壓下蒸發。向該殘餘物裡添加DMF(2.0 mL)和乙醇(2.0 mL)，並向該混合物裡添加碳酸鉀(59.8 mg, 0.433 mL)和NBS(108 mg, 0.606 mmol)。將該反應混合物在室溫下攪拌1.5小時，然後向該反應混合物裡添加亞硫酸鈉(510 mg, 4.04 mL)和水。將該水層用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層使用飽和水性氯化鈉溶液洗滌兩次並用無水硫酸鎂乾燥。將該溶劑在減壓下蒸發並將該殘餘物藉由NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(81.0 mg, 0.231 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15-1.24 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.91-3.11 (m, 2H), 3.55-3.75 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83-3.96 (m, 1H), 4.12-4.30 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 2.2, 8.4$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H)。

### (3) (R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例14-(3)之方法，標題化合物(9.1 mg, 0.024 mmol)獲取自在

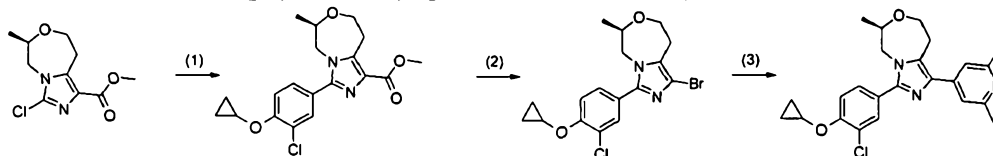
實例18-(2)中獲得的化合物(30.0 mg, 0.085 mmol)和2,6-二甲基-吡啶-4-硼酸(20.6 mg, 0.137 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18-1.32 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 3.09-3.24 (m, 1H), 3.30-3.41 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.15-4.32 (m, 2H), 6.90 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.27 (dd,  $J=2.1, 8.4$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  378  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 實例19

#### (R)-3-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



#### (1) (R)-甲基3-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成

根據實例14-(1)之方法，標題化合物(89.0 mg, 0.236 mmol)獲取自在生產實例8-(3)中獲得的化合物(115 mg, 0.470 mmol)和在生產實例12中獲得的化合物(115 mg, 0.541 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.84-0.93 (m, 4H), 1.21-1.26 (m, 3H), 3.00-3.21 (m, 1H), 3.56-3.76 (m, 2H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.93-4.10 (m, 2H), 4.16-4.24 (m, 2H), 7.34 (dd,  $J=1.8, 8.6$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J=0.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J=0.6, 1.8$  Hz, 1H)。

#### (2) (R)-1-溴-3-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例18-(2)之方法，標題化合物(48.0 mg, 0.121 mmol)獲取自在

實例 19-(1)中獲得的化合物(89.0 mg, 0.236 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.84-0.91 (m, 4H), 1.21-1.26 (m, 3H), 2.88-3.15 (m, 2H), 3.55-3.76 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.89-3.98 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 2H), 7.32 (dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H)。

**(3) (R)-3-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

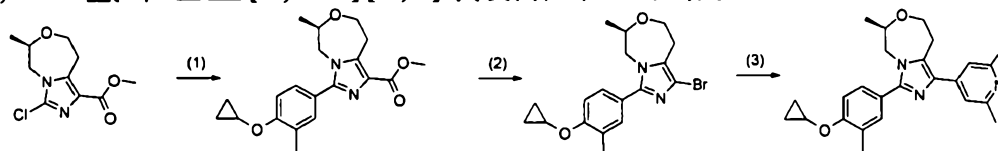
根據實例 1-(5)之方法，標題化合物(15 mg, 0.035 mmol)獲取自在實例 19-(2)中獲得的化合物(25.0 mg, 0.063 mmol)和 2,6-二甲基-吡啶-4-硼酸(15.2 mg, 0.101 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.85-0.93 (m, 4H), 1.24-1.32 (m, 3H), 2.55 (s, 6H), 3.11-3.24 (m, 1H), 3.28-3.42 (m, 1H), 3.59-3.71 (m, 1H), 3.72-3.90 (m, 2H), 3.92-4.05 (m, 1H), 4.16-4.30 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  424  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**實例 20**

**(R)-3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



**(1) (R)-甲基3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

根據實例 14-(1)之方法，標題化合物(248 mg, 0.696 mmol)獲取自在生產實例 8-(3)中獲得的化合物(200 mg, 0.817 mmol)和在生產實例 16中獲得的化合物(269 mg, 0.981 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.69-0.92 (m, 4H), 1.12-1.33 (m,

3H), 2.19 (s, 3H), 3.00-3.18 (m, 1H), 3.58-3.80 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.00-4.09 (m, 1H), 4.15-4.31 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H)。

**(2) (R)-1-溴-3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例18-(2)之方法，標題化合物(115 mg, 0.305 mmol)獲取自在實例20-(1)中獲得的化合物(248 mg, 0.696 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.73-0.90 (m, 4H), 1.17-1.27 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.66-3.81 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 1H), 7.17-7.31 (m, 3H)。

**(3) (R)-3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

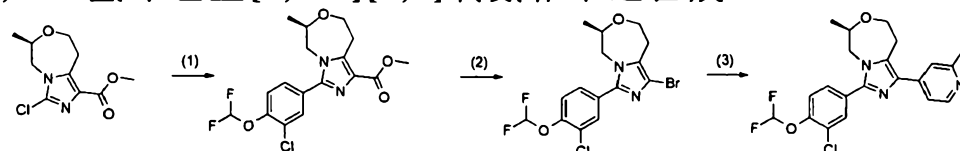
根據實例1-(5)之方法，標題化合物(2.7 mg, 6.7  $\mu\text{mol}$ )獲取自在實例20-(2)中獲得的化合物(30.0 mg, 0.080 mmol)和2,6-二甲基-吡啶-4-硼酸(19.2 mg, 0.127 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.73-0.90 (m, 4H), 1.21-1.32 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 3.11-3.24 (m, 1H), 3.28-3.43 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H), 3.88-4.03 (m, 1H), 4.16-4.35 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  404  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**實例21**

**(R)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



**(1) (R)-甲基3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

根據實例14-(1)之方法，標題化合物(177 mg，0.458 mmol)獲取自在生產實例8-(3)中獲得的化合物(150 mg，0.613 mmol)和2-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(CAS編號1310949-92-8；224 mg，0.736 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.16-1.30 (m, 3H), 3.01-3.22 (m, 1H), 3.59-3.77 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.95-4.11 (m, 2H), 4.14-4.28 (m, 2H), 6.60 (t, J= 72.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J= 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

**(2) (R)-1-溴-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例18-(2)之方法，標題化合物(98.0 mg，0.240 mmol)獲取自在實例21-(1)中獲得的化合物(177 mg，0.458 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.13-1.34 (m, 3H), 2.91-3.03 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 1H), 3.56-3.79 (m, 2H), 3.89-4.03 (m, 1H), 4.14-4.25 (m, 2H), 6.59 (t, J= 72.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J= 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 1.9 Hz, 1H)。

**(3) (R)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例17的方法，標題化合物(13.8 mg，0.033 mmol)獲取自在實例21-(2)中獲得的化合物(30.0 mg，0.074 mmol)和2-甲基吡啶-4-硼酸(15.1 mg，0.110 mmol)。

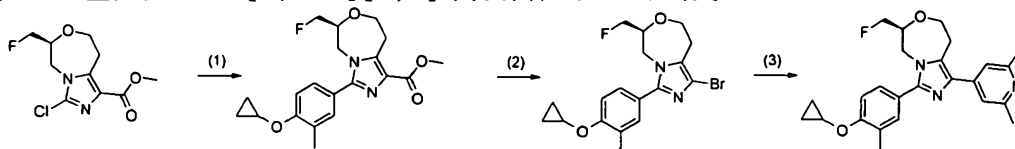
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.22-1.38 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.12-3.29 (m, 1H), 3.31-3.43 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 3.74-3.87 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 1H), 4.16-4.28 (m, 2H), 6.60 (t, J= 72.9 Hz, 1H), 7.28 (brd, J=

5.2 Hz, 1H), 7.36 (brd,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.68 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  420  $[M+H]^+$

## 實例22

### (S)-3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



#### (1) (S)-甲基3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成

根據實例14-(1)之方法，標題化合物(107 mg, 0.286 mmol)獲取自在生產實例9中獲得的化合物(200 mg, 0.761 mmol)和在生產實例16中獲得的化合物(251 mg, 0.914 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.73-0.87 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.97-3.19 (m, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.24-4.64 (m, 4H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H)。

#### (2) (S)-1-溴-3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例18-(2)之方法，標題化合物(75.0 mg, 0.190 mmol)獲取自在實例22-(1)中獲得的化合物(107 mg, 0.286 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.72-0.87 (m, 4H), 2.18 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 2.94-3.18 (m, 2H), 3.57-3.70 (m, 1H), 3.71-3.88 (m, 2H), 3.91-4.05 (m, 1H), 4.20-4.63 (m, 4H), 7.24 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H), 7.28 (qd,  $J = 0.8, 1.4$  Hz, 1H)。

#### (3) (S)-3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲

### 基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

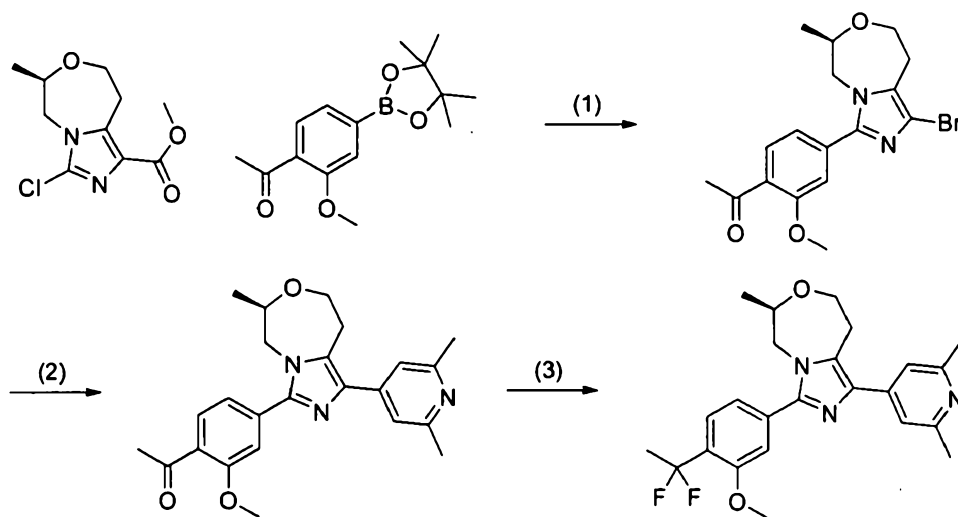
根據實例14-(3)之方法，標題化合物(12.0 mg, 0.028 mmol)獲取自在實例22-(2)中獲得的化合物(26 mg, 0.066 mmol)和2,6-二甲基吡啶-4-硼酸(15.9 mg, 0.105 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.70-0.93 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 3.12-3.29 (m, 1H), 3.33-3.45 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.75-3.94 (m, 2H), 3.97-4.09 (m, 1H), 4.23-4.66 (m, 4H), 7.22 (s, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H)。

ESI-MS  $m/z$  422  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 實例23

### (R)-3-(4-(1,1-二氟乙基)-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



### (1) (R)-1-(4-(1-溴-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-3-基)-2-甲氧基苯基)乙酮之合成

根據生產實例14-(1)和18-(2)之方法，標題化合物(79.4 mg, 0.209 mmol)獲取自在1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙酮(CAS編號638214-65-0; 293 mg, 1.06 mmol)和在生產實例8-(3)中獲得的化合物(173 mg, 0.707 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 2.64 (s,

3H), 2.99 (ddd,  $J = 2.7, 10.9, 16.4$  Hz, 1H), 3.09 (ddd,  $J = 1.6, 4.3, 16.4$  Hz, 1H), 3.62 (ddd,  $J = 1.4, 10.6, 12.2$  Hz, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.95 (dd,  $J = 8.2, 14.8$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.19 (ddd,  $J = 2.7, 3.9, 12.5$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 1.6, 7.8$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  379, 381  $[M+H]^+$  401, 403  $[M+Na]^+$

**(2) (R)-1-(4-(1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-3-基)-2-甲氧基苯基)乙酮之合成**

根據實例1-(5)，標題化合物(35 mg, 0.086 mmol)獲取自在實例23-(1)中獲得的化合物(39 mg, 0.10 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.56 (s, 6H), 2.65 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 3.19 (ddd,  $J = 2.3, 10.9, 16.0$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 4.5, 16.2$  Hz, 1H), 3.67 (t,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.23 (ddd,  $J = 2.3, 4.3, 12.5$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.28 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  406  $[M+H]^+$ , 428  $[M+Na]^+$

**(3) (R)-3-(4-(1,1-二氟乙基)-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

在  $-78^\circ\text{C}$ ，向在實例23-(2)中獲得的化合物(35 mg, 0.073 mmol)在DCM(1.0 mL)中的溶液裡添加DAST(23  $\mu\text{L}$ , 0.17 mmol)。將該反應混合物加溫至室溫並且攪拌16小時，並且然後添加DCE(1 mL)和BAST(0.080 mL, 0.43 mmol)。將該反應混合物加熱至 $80^\circ\text{C}$ 並且攪拌2小時，並且然後添加BAST(0.20 mL, 1.1 mmol)。將該反應混合物在 $80^\circ\text{C}$ 攪拌5小時，並且然後添加BAST(0.50 mL, 2.7 mmol)。將該反應混合物在 $80^\circ\text{C}$ 攪拌5小時，然後冷卻至室溫，並且然後藉由NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行

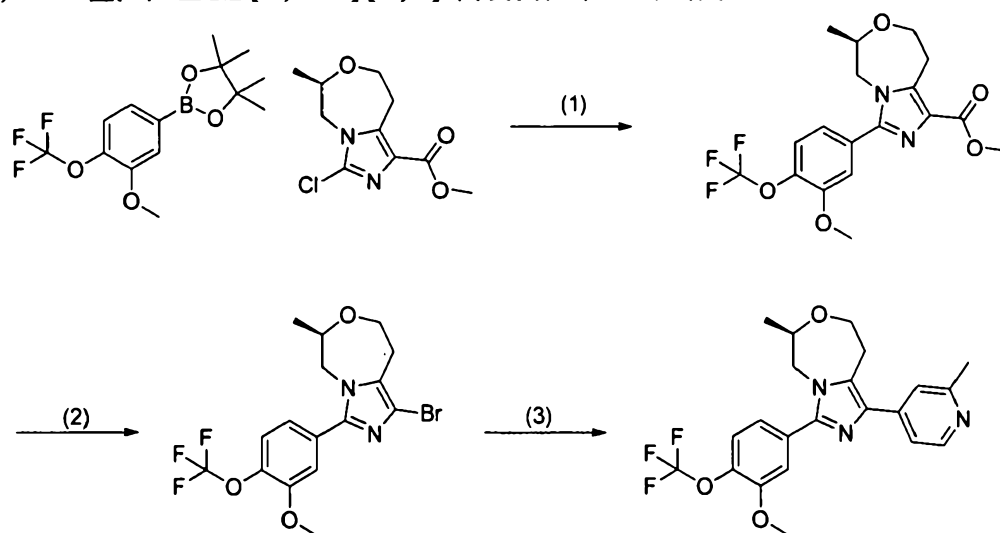
純化。將該生成的化合物連續使用矽薄層層析法(乙酸乙酯)以及NH矽膠薄層層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(3.4 mg, 0.0080 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 2.03 (t,  $J = 18.7$  Hz, 3H), 2.63 (s, 6H), 3.21 (ddd,  $J = 2.3, 10.7, 16.2$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 3.9, 16.0$  Hz, 1H), 3.68 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (dd,  $J = 8.2, 14.8$  Hz, 1H), 4.24 (ddd,  $J = 2.3, 4.7, 12.1$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 1.6, 7.8$  Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.62 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 實例 24

**(R)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



**(1) (R)-甲基3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

將在生產實例8-(3)中獲得的化合物(600 mg, 2.45 mmol)、在生產實例21中獲得的化合物(1.56 g, 4.90 mmol)、四(三苯基膦)鈾(0)(283 mg, 0.245 mmol)、水性碳酸鈉溶液(2 M, 4.9 mL)，和DME(15 mL)的混合物在

微波輻射下在130°C攪拌30分鐘。將該反應混合物冷卻至室溫並且然後添加乙酸乙酯和飽和水性氯化銨溶液。將不溶物通過Celite(商標)過濾出並將該生成的濾液的有機層進行分離。將該生成的有機層用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，將該乾燥劑過濾出，並且將該溶劑在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(982 mg, 2.45 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  401  $[M+H]^+$

**(2) (R)-1-溴-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

向在實例24-(1)中獲得的化合物(982 mg, 2.45 mmol)在乙醇(10.0 mL)中的溶液裡添加5 N水性氫氧化鈉溶液(0.981 mL)。將該反應混合物加熱並且在45°C攪拌4小時。將該反應混合物冷卻至室溫，然後添加5 N鹽酸(0.98 mL)用於中和。將不溶物過濾出，然後將該濾液在減壓下濃縮，並且然後向該生成的殘餘物裡添加DMF(5 mL)。向該反應混合物裡添加碳酸鉀(678 mg, 4.91 mmol)和NBS(480 mg, 2.70 mmol)，並且將該混合物在室溫下攪拌14小時。向該混合物裡添加水和乙酸乙酯，以分離該有機層。將該生成的有機層用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，將該乾燥劑過濾出，並且然後將該溶劑在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物藉由NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(640 mg, 1.52 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 2.94-3.12 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 6.83-6.93 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H)。

**(3) (R)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

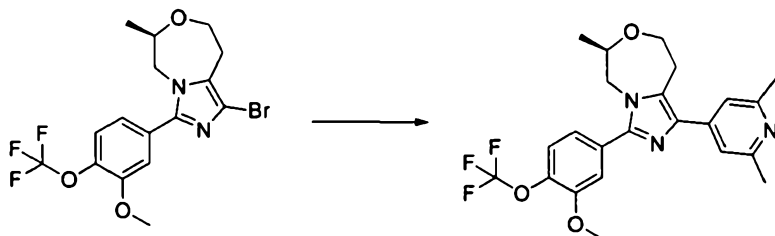
將在實例24-(2)中獲得的化合物(640 mg, 1.52 mmol)、2-甲基吡啶-4-硼酸(312 mg, 2.28 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0)(176 mg, 0.152 mmol)、水性碳酸鈉溶液(2 M, 3.04 mL, 6.08 mmol), 和DME(10 mL)的混合物在微波輻射下在150°C攪拌30小時。將該反應混合物冷卻至室溫並且添加乙酸乙酯和飽和水性氯化銨溶液用於分離。將該生成的有機層用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌, 然後用無水硫酸鎂乾燥, 將該乾燥劑過濾出, 並且然後將該溶劑在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物連續使用NH矽膠柱層析法(庚烷-乙酸乙酯)以及矽膠柱層析法(甲醇-乙酸乙酯)進行純化, 以獲得標題化合物(152 mg, 0.351 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.16-3.26 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.96-4.05 (m, 1H), 4.19-4.32 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.45-7.48 (m, 1H), 8.47-8.52 (m, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  434  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 實例25

**(R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



根據實例7-(5)之方法, 標題化合物(6.7 mg, 0.015 mmol)獲取自在實例24-(2)中獲得的化合物(19 mg, 0.045 mmol)和2,6-二甲基-吡啶-4-硼酸(14 mg, 0.093 mmol)。

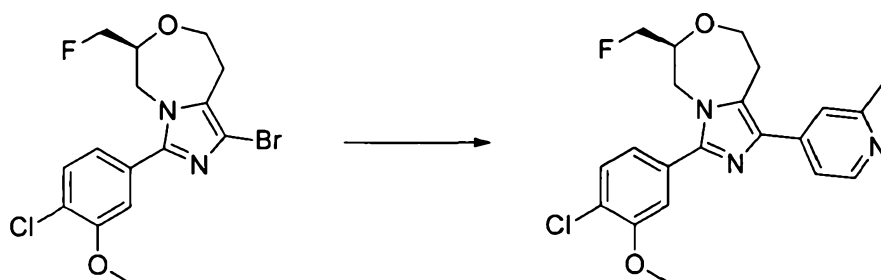
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 2.56 (s, 6H), 3.19 (ddd,  $J = 2.3, 10.5, 16.0$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 3.9, 16.0$  Hz, 1H),

3.67 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.00 (dd,  $J = 8.6, 14.8$  Hz, 1H), 4.23 (ddd,  $J = 2.3, 4.7, 12.5$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 2.0, 8.6$  Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.26 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 1.2, 8.2$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  448  $[M+H]^+$ 。

#### 實例26

(S)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-6-氟甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



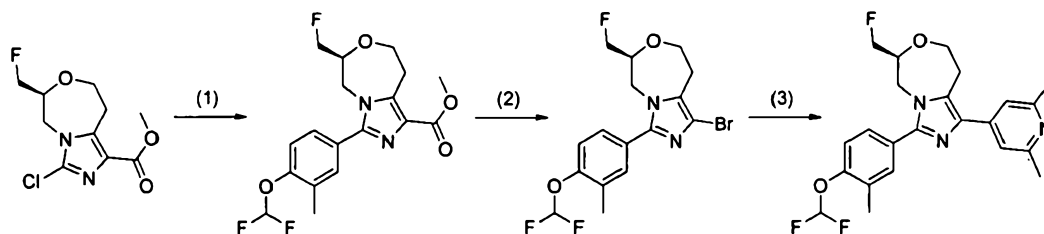
根據實例1-(5)之方法，標題化合物(13.3 mg, 0.033 mmol)獲取自在實例11-(2)中獲得的化合物(30.0 mg, 0.077 mmol)和2-甲基吡啶-4-硼酸(21.1 mg, 0.154 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.59 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 1H), 3.41 (dd,  $J = 4.1, 16.2$  Hz, 1H), 3.70 (t,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.04 (dd,  $J = 9.0, 14.8$  Hz, 1H), 4.26-4.44 (m, 2H), 4.47-4.64 (m, 2H), 6.96-7.03 (m, 1H), 7.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 8.50 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  402  $[M+H]^+$

#### 實例27

(S)-3-(4-二氟甲氧基-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



**(1) (S)-甲基3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

將在DME(3.09 mL)中的在生產實例9中獲得的化合物(203 mg, 0.773 mmol)、4-二氟甲氧基-3-甲基-苯硼酸(234 mg, 1.16 mmol)、四(三苯基磷)鈰(0)(89 mg, 0.077 mmol)、和水性碳酸鈉溶液(1 M, 1.47 mL)的混合物在微波輻射下在130°C攪拌30分鐘。向該混合物裡添加乙酸乙酯和水性氯化鈉溶液。將該有機層分離。將該水層使用乙酸乙酯萃取三次，然後將該生成的有機層用無水硫酸鈉乾燥並且然後在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(281 mg, 0.731 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  385  $[M+H]^+$

**(2) (S)-1-溴-3-(4-二氟甲氧基-3-甲基苯基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

將在實例27-(1)中獲得的化合物(281 mg, 0.731 mmol)和5 N水性氫氧化鈉溶液(0.731 mL, 3.66 mmol)在THF(1.8 mL)-甲醇(1.8 mL)中的溶液在室溫下攪拌2小時。將該反應混合物使用鹽酸進行中和。將該混合物在減壓下濃縮並且將生成的殘餘物與甲苯進行共沸。向該殘餘物添加DMF(3.6 mL)、乙醇(3.6 mL)、碳酸鉀(101 mg, 0.731 mmol)，和NBS(260 mg, 1.46 mmol)，並將該混合物在室溫下攪拌16小時。向該反應混合物裡添加亞硫酸鈉並在減壓下將乙醇蒸發。向該生成的溶液裡添加乙酸乙酯，並且然後將該混合物使用水洗滌五次並且然後使用飽和水性氯化鈉溶液洗滌。將該有機層用無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱

層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(140 mg，0.346 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.33 (s, 3H), 3.02 (ddd,  $J$  = 2.7, 10.9, 16.4 Hz, 1H), 3.12 (ddd,  $J$  = 1.2, 3.5, 16.4 Hz, 1H), 3.65 (dt,  $J$  = 1.2, 11.7 Hz, 1H), 3.74-3.86 (m, 1H), 4.00 (dd,  $J$  = 8.8, 14.6 Hz, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.40 (ddd,  $J$  = 6.6, 9.4, 46.9 Hz, 1H), 4.51 (ddd,  $J$  = 4.7, 9.8, 46.1 Hz, 1H), 4.53 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H), 6.55 (t,  $J$  = 73.4 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  405, 407  $[\text{M}+\text{H}]^+$  427, 429  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(3) (S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

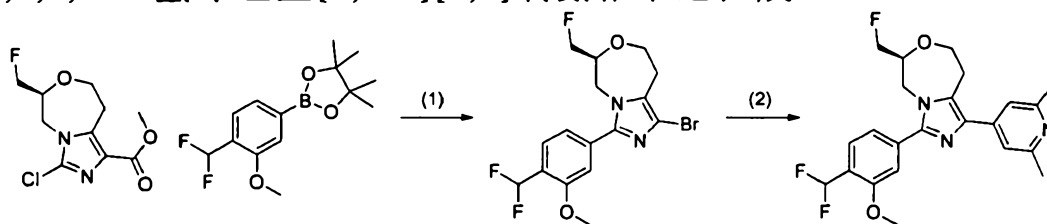
將在實例27-(2)中獲得的化合物(28 mg，0.069 mmol)、2,6-二甲基-吡啶-4-硼酸(20.9 mg，0.138 mmol)、四(三苯基膦)鈰(0)(8.0 mg，0.0069 mmol)、水性碳酸鈉溶液(1 M，0.35 mL)，和DME(0.70 mL)的混合物在微波輻射下在150°C攪拌30分鐘。向該混合物裡添加乙酸乙酯，然後將該混合物通過矽膠墊(NH矽膠)進行過濾，並且然後將該濾液在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠薄層層析法(乙酸乙酯)進行純化，以獲得該標題化合物(21.0 mg，0.049 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.35 (s, 3H), 2.56 (s, 6H), 3.21 (ddd,  $J$  = 2.7, 11.3, 16.4 Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J$  = 3.9, 16.0 Hz, 1H), 3.70 (t,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 3.83-3.94 (m, 1H), 4.05 (d,  $J$  = 9.0, 14.8 Hz, 1H), 4.28-4.46 (m, 2H), 4.55 (ddd,  $J$  = 5.1, 9.8, 46.5 Hz, 1H), 4.55 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H), 6.56 (t,  $J$  = 73.4 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  432  $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例28

**(S)-3-(4-(二氟甲基)-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



**(1) (S)-1-溴-3-(4-二氟甲基-3-甲氧基苯基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例27-(1)和27-(2)之方法，標題化合物(107 mg，0.264 mmol)獲取自在生產實例9中獲得的化合物(140 mg，0.533 mmol)和2-(4-(二氟甲基)-3-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(CAS編號1310949-77-9；267 mg，0.940 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  405, 407  $[M+H]^+$  427, 429  $[M+Na]^+$

**(2) (S)-3-(4-(二氟甲基)-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

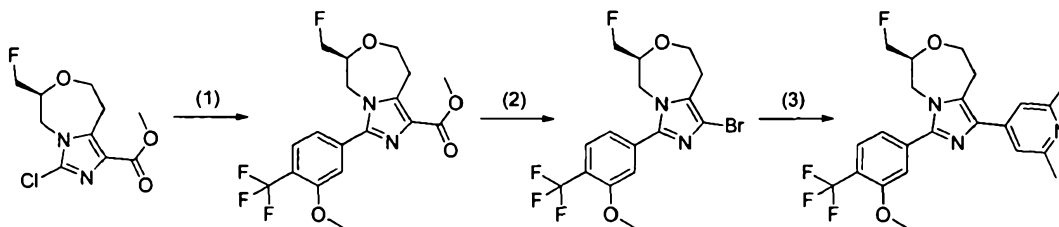
根據實例27-(3)之方法，標題化合物(16 mg，0.037 mmol)獲取自在實例28-(1)中獲得的化合物(21 mg，0.052 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.57 (s, 6H), 3.22 (ddd,  $J = 2.3, 10.9, 16.4$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 3.7, 16.2$  Hz, 1H), 3.71 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.84-3.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.06 (dd,  $J = 8.6, 14.8$ , 1H), 4.28-4.66 (m, 4H), 6.98 (t,  $J = 55.5$  Hz, 1H), 7.10-7.25 (m, 4H), 7.67 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  432  $[M+H]^+$

**實例29**

**(S)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**



**(1) (S)-甲基6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成**

將在DME(3.08 mL)中的在生產實例9中獲得的化合物(202 mg, 0.769 mmol)、2-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(CAS編號1004775-33-0; 465 mg, 1.54 mmol)、四(三苯基膦)鈰(0)(89 mg, 0.077 mmol)、和水性碳酸鈉溶液(1 M, 1.46 mL)的混合物在微波輻射下在130°C攪拌30分鐘。將乙酸乙酯和氯化鈉添加到該混合物中。將該有機層分離。將該水層使用乙酸乙酯萃取四次，並且然後將該生成的有機層用無水硫酸鈉乾燥並且然後在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得粗標題化合物(391 mg)。

ESI-MS  $m/z$  403  $[M+H]^+$

**(2) (S)-1-溴-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

將在實例29-(1)中獲得的化合物(391 mg)和5 N水性氫氧化鈉溶液(0.972 mL)在THF(2.4 mL)/甲醇(2.4 mL)中的溶液在室溫下攪拌3小時。將該反應混合物使用鹽酸進行中和。將該混合物在減壓下濃縮並且將生成的殘餘物與甲苯進行共沸。在室溫下，向該殘餘物添加DMF(2.4 mL)、乙醇(2.4 mL)、碳酸鉀(134 mg, 0.972 mmol)，和NBS(346 mg, 1.94 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌20小時。向該反應混合物裡添加NBS(346 mg, 1.94 mmol)並且然後將該混合物攪拌5小時。向該反應混合物裡添加亞硫酸鈉並在減壓下將乙醇蒸發。向該生成的溶液裡添加乙酸乙酯，並且將該混合物使用水洗滌五次並且然後使用飽和水性氯化鈉溶液洗滌。將該

有機層用無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法進行純化，以獲得標題化合物(179 mg, 0.423 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.06 (ddd, J= 2.7, 10.9, 16.0 Hz, 1H), 3.14 (ddd, J= 1.6, 3.9, 16.4 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J= 1.4, 10.9, 12.3 Hz, 1H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (dd, J= 8.6, 14.8 Hz, 1H), 4.25-4.42 (m, 2H), 4.53 (ddd, J= 4.7, 9.4, 46.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J= 15.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.64 (d, J= 7.8 Hz, 1H)。

ESI-MS m/z 423, 425 [M+H]<sup>+</sup> 445, 447 [M+Na]<sup>+</sup>

### (3) (S)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

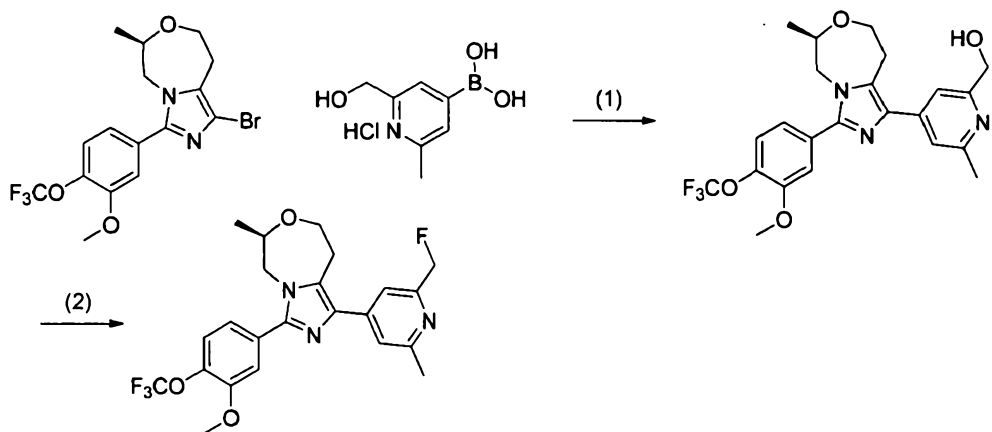
將在實例29-(2)中獲得的化合物(26 mg, 0.061 mmol)、2,6-二甲基-吡啶-4-硼酸(18.6 mg, 0.123 mmol)、四(三苯基磷)鈹(0)(7.1 mg, 0.0061 mmol)、水性碳酸鈉溶液(1 M, 0.40 mL)，和DME(0.80 mL)的混合物在微波輻射下在150°C攪拌30分鐘。向該混合物裡添加乙酸乙酯，並且然後將該混合物通過矽膠墊(NH矽膠)進行過濾，並且然後在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠薄層層析法(乙酸乙酯)進行純化，以獲得該標題化合物(17.3 mg, 0.038 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.57 (s, 6H), 3.21 (ddd, J= 2.7, 11.3, 16.4 Hz, 1H), 3.42 (dd, J= 4.1, 16.2 Hz, 1H), 3.71 (t, J= 11.7 Hz, 1H), 3.87-3.99 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.07 (dd, J= 9.0, 14.8 Hz, 1H), 4.28-4.47 (m, 2H), 4.57 (ddd, J= 4.5, 9.6, 46.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J= 14.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.67 (d, J= 7.8 Hz, 1H)。

ESI-MS m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>

### 實例30

### (R)-1-(2-(氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



(1) (R)-4-(3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)甲醇之合成

根據實例1-(5)之方法，標題化合物(7.1 mg, 0.015 mmol)獲取自在實例24-(2)中獲得的化合物(39 mg, 0.093 mmol)和在生產實例23中獲得的化合物(37.7 mg, 0.185 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.20 (ddd,  $J = 2.3, 10.5, 16.0$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 4.1, 16.2$  Hz, 1H), 3.67 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (dd,  $J = 8.6, 14.8$  Hz, 1H), 4.23 (ddd,  $J = 2.3, 5.1, 12.5$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 6.97 (dd, 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H)。

ESI-MS  $m/z$  464  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (R)-1-(2-(氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

在  $-78^\circ\text{C}$ ，向在實例30-(1)中獲得的化合物(7.1 mg, 0.015 mmol)在DCM(1.0 mL)中的溶液裡添加DAST(12  $\mu\text{L}$ , 0.091 mmol)。將該反應溶液加溫至室溫，攪拌16小時並且然後通過矽膠墊(NH矽膠)過濾。在減壓下將該濾液濃縮並然後將該生成的殘餘物藉由矽膠薄層層析法(乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(3.5 mg, 0.0075 mmol)。

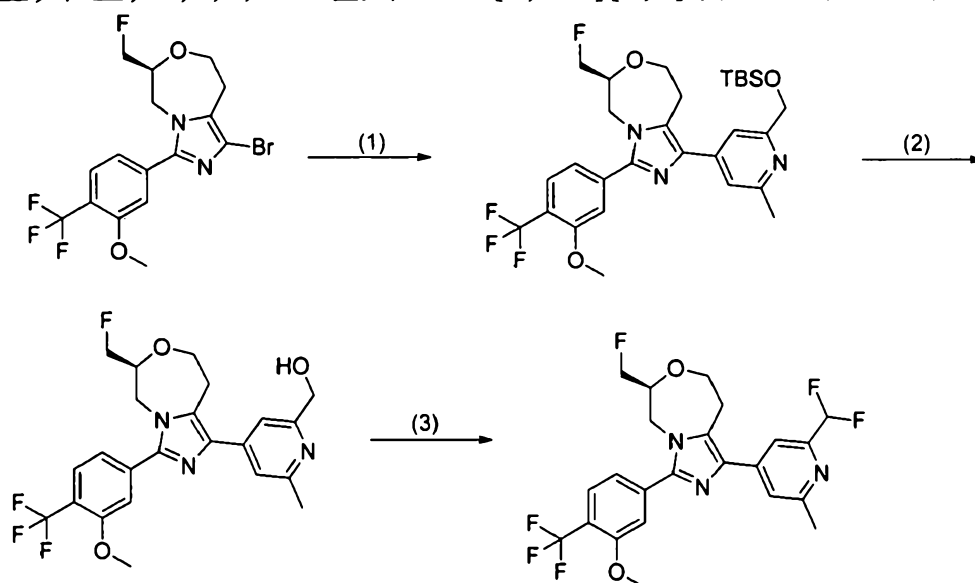
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.58 (s,

3H), 3.22 (ddd,  $J = 2.3, 10.7, 16.2$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 4.7, 16.4$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 10.5, 11.7$  Hz, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.01 (dd,  $J = 8.2, 14.8$  Hz, 1H), 4.24 (ddd,  $J = 2.3, 4.7, 12.1$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 5.49 (d,  $J = 46.9$  Hz, 2H), 6.98 (dd, 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.46 (s, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  466  $[M+H]^+$  488  $[M+Na]^+$

### 實例31

(S)-1-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



(1) (S)-1-(2-(((三級-丁基二甲基甲矽烷)氧基)甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例1-(5)之方法，粗標題化合物(148 mg, 0.255 mmol)獲取自在實例29-(2)中獲得的化合物(140 mg, 0.331 mmol)和在生產實例24-(2)中獲得的化合物(162 mg, 0.446 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  580  $[M+H]^+$

(2) (S)-(4-(6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)甲醇之合成

在室溫下，向在實例31-(1)中獲得的化合物(144 mg, 0.248 mmol)在THF(3 mL)中的溶液裡添加TBAF(1 M THF溶液, 0.373 mL, 0.373 mmol)。將該混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後添加乙酸乙酯和水，以分離該有機層。將該生成的有機層使用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌並用無水硫酸鎂乾燥。將該乾燥劑過濾出，並且然後將該溶劑在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物藉由NH矽膠柱層析法(乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(88.0 mg, 0.189 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.60 (s, 3H), 3.17-3.29 (m, 1H), 3.42 (dd, J= 4.0, 16.0 Hz, 1H), 3.71 (t, J= 12.0 Hz, 1H), 3.84-3.95 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.08 (dd, J= 8.0, 16.0 Hz, 1H), 4.28-4.66 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 7.10 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.68 (d, J= 7.8 Hz, 1H)。

### (3) (S)-1-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

在室溫下，向在實例31-(2)中獲得的化合物(60.0 mg, 0.129 mmol)在DCM(2.5 mL)中的溶液裡添加DMPI(82.0 mg, 0.193 mmol)。將該反應混合物在室溫下攪拌1小時並且然後添加飽和水性硫代硫酸鈉溶液，飽和水性碳酸氫鈉溶液以及乙酸乙酯，以分離該有機層。將該生成的有機層用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，將該乾燥劑過濾出，並且然後將該溶劑在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物溶解在DCM(2.5 mL)中並在-20°C向其中逐滴添加DAST(0.043 mL, 0.32 mmol)。將該混合物緩慢加溫至室溫，攪拌3小時，並且向該反應混合物裡添加冰水、飽和水性碳酸氫鈉溶液，以及乙酸乙酯，以分離該有機層。將該生成的有機層用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌，並且然後用無水硫酸鎂乾燥，將該乾燥劑過濾出，並且然後將該溶劑在減壓下蒸發。將該生成的殘餘物藉由NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(55.3 mg, 0.114

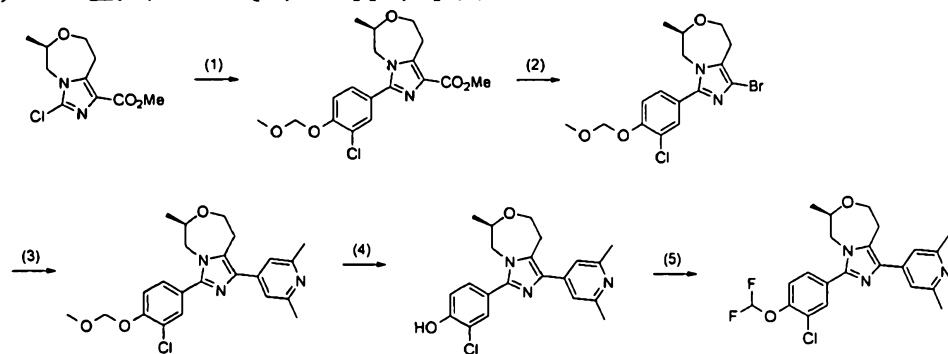
mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.63 (s, 3H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.42 (dd,  $J = 4.0, 16.0$  Hz, 1H), 3.72 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.09 (dd,  $J = 8.6, 14.8$  Hz, 1H), 4.29-4.66 (m, 4H), 6.64 (t,  $J = 56.0$  Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  486  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 實例32

#### (R)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



#### (1) (R)-甲基3-(3-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成

將在生產實例8-(3)中獲得的化合物(470 mg, 1.92 mmol)、在生產實例13中獲得的化合物(688 mg, 2.31 mmol)、四(三苯基磷)鈣(0)(166 mg, 0.144 mmol)、水性碳酸鈉溶液(2 M, 1.92 mL)和DME(7.5 mL)的混合物在微波輻射下在 $130^\circ\text{C}$ 攪拌2小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並且添加乙酸乙酯和水，以分離該有機層。將該有機層使用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，並且在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(460 mg, 1.21 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20-1.26 (m, 3H), 3.02-3.17 (m,

1H), 3.54 (s, 3H), 3.59-3.77 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.92-4.09 (m, 2H), 4.16-4.24 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.25 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J= 2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J= 2.1 Hz, 1H)。

**(2) (R)-1-溴-3-(3-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

將在實例32-(1)中獲得的化合物(460 mg, 1.21 mmol)溶解在THF(5 mL)和甲醇(5 mL)中，並且添加5 N水性氫氧化鈉溶液(1.21 mL, 6.04 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌15小時，使用5 N鹽酸中和，並且在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物溶解在乙醇(5 mL)和DMF(5 mL)中，添加碳酸鉀(167 mg, 1.21 mmol)和NBS(301 mg, 1.69 mmol)，並將該混合物在室溫下攪拌2小時。向該反應混合物中添加亞硫酸鈉(1.22 g, 9.66 mmol)，水，和乙酸乙酯，以分離該有機層。將該生成的有機層使用飽和水性氯化鈉溶液進行洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，並且在減壓下濃縮。將該殘餘物藉由NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(240 mg, 0.597 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.20-1.26 (m, 3H), 2.91-3.01 (m, 1H), 3.02-3.14 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.56-3.77 (m, 2H), 3.84-4.01 (m, 1H), 4.10-4.28 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.24 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J= 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

**(3) (R)-3-(3-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

將在實例32-(2)中獲得的化合物(200 mg, 0.498 mmol)、2,6-二甲基吡啶-4-硼酸(120 mg, 0.797 mmol)、四(三苯基膦)鈹(0)(43.2 mg, 0.0370 mmol)、水性碳酸鈉溶液(2 M, 0.80 mL)，和DME(1.7 mL)的混合物在微波輻射下在120°C攪拌1小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並且添加水和乙酸乙酯，以分離該有機層。將該生成的有機層使用飽和水性氯化鈉溶液進

行洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，並且在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化。將該生成物使用矽膠層析法(乙酸乙酯/甲醇)進一步純化，以獲得該標題化合物(175 mg, 0.409 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.23-1.32 (m, 3H), 2.55 (s, 6H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.27 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J= 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

#### (4) (R)-2-氯-4-[1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-3-基]苯酚之合成

將在實例32-(3)中獲得的化合物(175 mg, 0.409 mmol)溶解在甲醇(8 mL)中，並在室溫下添加5 N鹽酸(0.818 mL, 4.09 mmol)，並將該混合物在70°C攪拌3小時。將該反應混合物冷卻至室溫，並且然後添加飽和水性碳酸氫鈉溶液，並且然後在減壓下蒸發甲醇。向該殘餘物裡添加乙酸乙酯和水並將該生成的固體藉由過濾進行收集。將該生成的固體在減壓下乾燥，以獲得粗標題化合物(360 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.23-1.29 (m, 3H), 2.55 (s, 6H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.59-3.85 (m, 2H), 3.90-4.04 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 2H), 7.10 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.27 (dd, J= 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

#### (5) (R)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

將在實例32-(4)中獲得的化合物的粗產物(69 mg)、二氟氯乙酸鈉(29.8 mg, 0.195 mmol)、碳酸銨(33.1 mg, 0.102 mmol)，和水(35.2 μL, 1.95 mmol)在DMF(0.30 mL)中的混合物在80°C攪拌4小時。將該反應混合

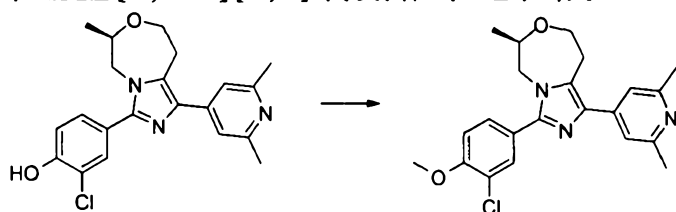
物冷卻至室溫，並且然後添加水和乙酸乙酯，以分離該有機層。將該有機層用無水硫酸鎂乾燥，並且在減壓下將該溶劑濃縮。將該生成的殘餘物連續使用NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)以及矽膠薄層層析法(乙酸乙酯/甲醇)進行純化，以獲得標題化合物(6.7 mg, 0.015 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22-1.35 (m, 3H), 2.56 (s, 6H), 3.11-3.28 (m, 1H), 3.29-3.43 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.73-3.88 (m, 1H), 3.93-4.08 (m, 1H), 4.14-4.29 (m, 2H), 6.60 (t,  $J = 73.0$  Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  434  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 實例33

#### (R)-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

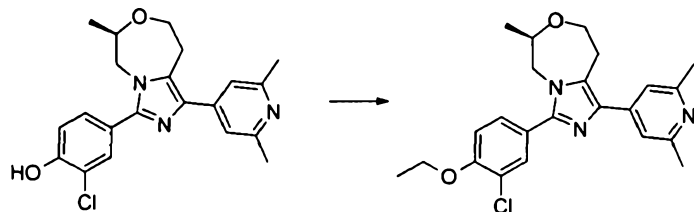


將碳酸銨(34.0 mg, 0.104 mmol)添加到在實例32-(4)中獲得的化合物(46 mg)、硫酸二甲酯(9.86  $\mu\text{L}$ , 0.104 mmol)、和DMF(0.3 mL)的混合物裡，並將該混合物在室溫下攪拌1小時。將該反應混合物用DCM稀釋並將生成的固體藉由過濾分離。將該濾液在減壓下濃縮並將該生成的殘餘物藉由NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(8.1 mg, 0.020 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23-1.35 (m, 3H), 2.55 (s, 6H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.28-3.42 (m, 1H), 3.59-3.71 (m, 1H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.89-4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.16-4.29 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.38 (dd,  $J = 2.1, 8.4$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  398  $[M+H]^+$ 

## 實例34

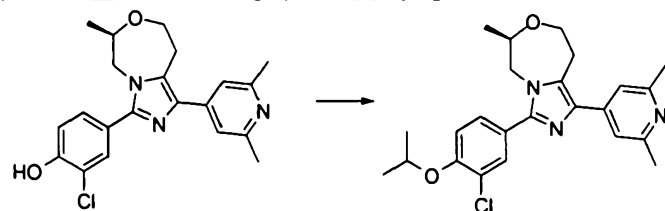
**(R)-3-(3-氯-4-乙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-****四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例33的方法，標題化合物(10.6 mg, 0.026 mmol)獲取自在實例32-(4)中獲得的化合物(46 mg)和碘乙烷(8.33  $\mu\text{L}$ , 0.104 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22-1.33 (m, 3H), 1.51 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.55 (s, 6H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.29-3.42 (m, 1H), 3.59-3.72 (m, 1H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.17-4.28 (m, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.35 (dd,  $J = 2.1, 8.5$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  412  $[M+H]^+$ 

## 實例35

**(R)-3-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-****5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

向在實例32-(4)中獲得的化合物(46 mg)、2-溴丙烷(9.78  $\mu\text{L}$ , 0.104 mmol)，和DMF(0.3 mL)的混合物裡添加碳酸鉀(50.9 mg, 0.156 mmol)。將該反應混合物在 $100^\circ\text{C}$ 攪拌2小時。將該反應混合物冷卻至室溫並且然後使用DCM稀釋。將產生的不溶物藉由過濾分離，並將該濾液在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物藉由NH矽膠柱層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純

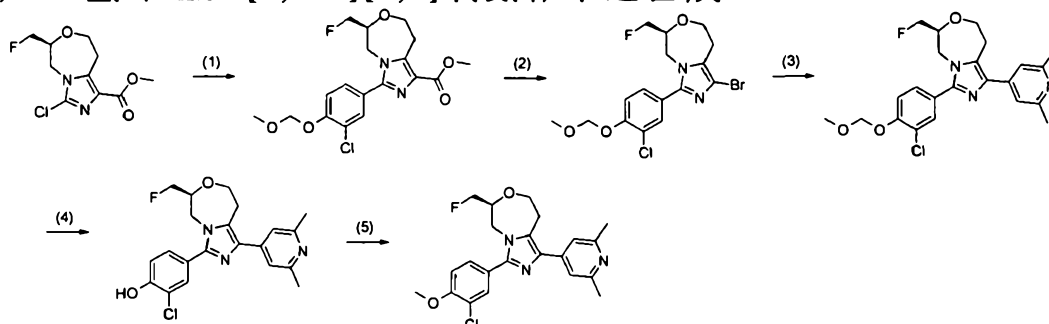
化，以獲得標題化合物(12.0 mg，0.028 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24-1.30 (m, 3H), 1.42 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 2.55 (s, 6H), 3.09-3.25 (m, 1H), 3.29-3.42 (m, 1H), 3.59-3.71 (m, 1H), 3.72-3.86 (m, 1H), 3.88-4.04 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 2H), 4.63 (sep,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.35 (dd,  $J = 2.1, 8.5$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  426  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 實例36

#### (S)-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



#### (1) (S)-甲基3-(3-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-1-羧酸酯之合成

根據實例32-(1)之方法，標題化合物(760 mg，1.91 mmol)獲取自在生產實例9中獲得的化合物(600 mg，2.28 mmol)和在生產實例13中獲得的化合物(818 mg，2.74 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.00-3.17 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.73-3.86 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.23-4.66 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 2.1, 8.6$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H)。

#### (2) (S)-1-溴-3-(3-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例32-(2)之方法，標題化合物(530 mg，1.26 mmol)獲取自在實例36-(1)中獲得的化合物(760 mg，1.91 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.85-3.18 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.59-3.70 (m, 1H), 3.73-3.87 (m, 1H), 3.95-4.09 (m, 1H), 4.19-4.63 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 7.25 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J= 2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 2.1 Hz, 1H)。

**(3) (S)-3-(3-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例32-(3)之方法，標題化合物(154 mg，0.345 mmol)獲取自在實例36-(2)中獲得的化合物(200 mg，0.477 mmol)和2,6-二甲基吡啶-4-硼酸(115 mg，0.762 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.56 (s, 6H), 3.11-3.30 (m, 1H), 3.33-3.48 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.62-3.77 (m, 1H), 3.79-3.95 (m, 1H), 3.99-4.11 (m, 1H), 4.24-4.69 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.28 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J= 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 2.2 Hz, 1H)。

**(4) (S)-2-氯-4-(1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-3-基)苯酚之合成**

根據實例32-(4)之方法，粗標題化合物(330 mg)獲取自在實例36-(3)中獲得的化合物(154 mg，0.345 mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.56 (s, 6H), 3.14-3.28 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 1H), 3.78-3.94 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 1H), 4.24-4.67 (m, 4H), 7.10 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.30 (dd, J= 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 2.1 Hz, 1H)。

**(5) (S)-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例33的方法，標題化合物(5.1 mg，0.012 mmol)獲取自在實例

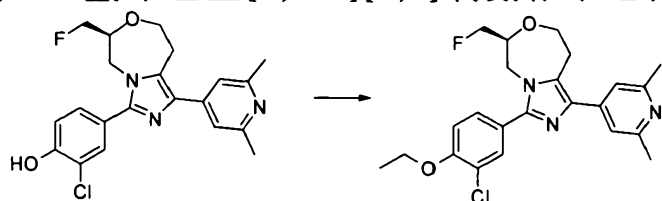
36-(4)中獲得的化合物(48 mg)和硫酸二甲酯(9.42  $\mu$ L, 0.100 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.56 (s, 6H), 3.14-3.29 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 1H), 3.79-3.92 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.25-4.67 (m, 4H), 7.03 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.39 (dd,  $J$  = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  416  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 實例37

(S)-3-(3-氯-4-乙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



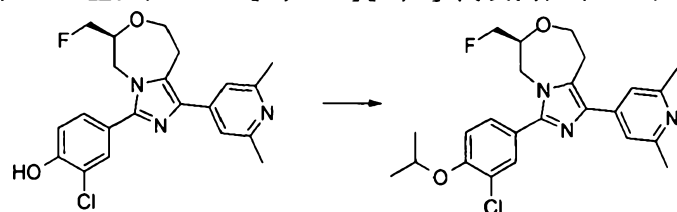
根據實例33的方法，標題化合物(8.8 mg, 0.020 mmol)獲取自在實例36-(4)中獲得的化合物(48 mg)和碘乙烷(7.96  $\mu$ L, 0.100 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.51 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 2.56 (s, 6H), 3.11-3.29 (m, 1H), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.60-3.77 (m, 1H), 3.79-3.94 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 1H), 4.17 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 4.24-4.66 (m, 4H), 7.01 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.36 (dd,  $J$  = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  430  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 實例38

(S)-3-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



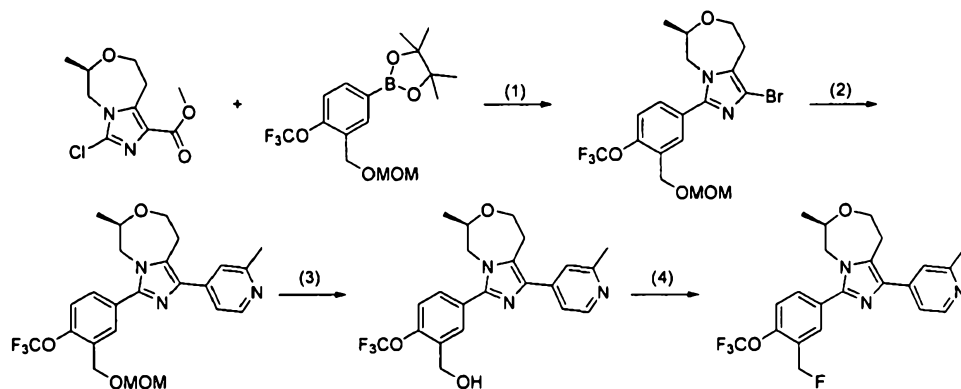
根據實例35的方法，標題化合物(14.0 mg，0.032 mmol)獲取自在實例36-(4)中獲得的化合物(48 mg)和2-溴丙烷(9.35  $\mu$ L，0.100 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42 (d,  $J$ = 6.1 Hz, 6H), 2.56 (s, 6H), 3.11-3.29 (m, 1H), 3.33-3.48 (m, 1H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.78-3.95 (m, 1H), 3.98-4.11 (m, 1H), 4.24-4.63 (m, 4H), 4.64(sep,  $J$ = 6.1 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.36 (dd,  $J$ = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$ = 2.2 Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  444  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 實例39

### (R)-3-(3-(氟甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



### (1) (R)-1-溴-3-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成

根據實例27-(1)和18-(2)之方法，標題化合物(101 mg，0.217 mmol)獲取自在生產實例19中獲得的化合物(370 mg，1.02 mmol)和在生產實例8-(3)中獲得的化合物(125 mg，0.511 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (d,  $J$ = 6.6 Hz, 3H), 2.97 (ddd,  $J$ = 2.7, 10.5, 16.0 Hz, 1H), 3.07 (ddd,  $J$ = 1.2, 3.9, 16.0 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.61 (ddd,  $J$ = 1.6, 10.5, 12.5 Hz, 1H), 3.67-3.79 (m, 1H), 3.94 (dd,  $J$ = 8.4, 14.6 Hz, 1H), 4.14-4.27 (m, 2H), 4.63-4.73 (m, 2H), 4.74 (s, 2H),

7.28-7.37 (m, 1H), 7.43 (dd,  $J = 2.3, 8.6$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  465, 467  $[M+H]^+$  487, 489  $[M+Na]^+$

**(2) (R)-3-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

根據實例 1-(5)之方法，標題化合物(46.8 mg, 0.098 mmol)獲取自在實例 39-(1)中獲得的化合物(50.0 mg, 0.107 mmol)和 2-甲基吡啶-4-硼酸(29.4 mg, 0.215 mmol)。

ESI-MS  $m/z$  478  $[M+H]^+$

**(3) (R)-(5-(6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)甲醇之合成**

將在實例 39-(2)中獲得的化合物(46.8 mg, 0.098 mmol)和 CSA(68.3 mg, 0.294 mmol)在甲醇(1.0 mL)中的溶液進行攪拌並且在回流下加熱 4 小時。將該反應混合物冷卻至室溫，添加 TEA(0.1 mL)，並且然後將該混合物在減壓下濃縮。將該生成的殘餘物通過矽膠墊(NH矽膠)過濾並且然後在減壓下將該洗脫液濃縮。將該生成的殘餘物藉由 NH矽膠薄層層析法(乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(25.2 mg, 0.058 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.20 (ddd,  $J = 2.3, 10.5, 16.4$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 3.9, 15.6$ , 1H), 3.59-3.73 (m, 1H), 3.74-3.87 (m, 1H), 4.00 (dd,  $J = 8.6, 14.8$  Hz, 1H), 4.18-4.32 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  434  $[M+H]^+$

**(4) (R)-3-(3-(氟甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成**

在冰冷卻下，向在 DCM(1.0 mL)中的在實例 39-(3)中獲得的化合物(21.3 mg, 0.049 mmol)和 TEA(69  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol)的溶液裡添加

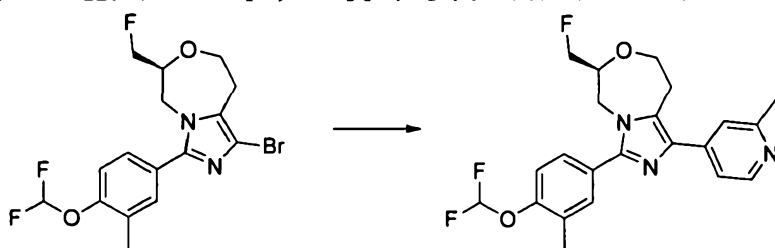
DAST(0.033 mL, 0.25 mmol)。將該反應溶液加熱至室溫，攪拌20小時，並且然後通過矽膠墊(NH矽膠)過濾。將該生成的溶液在減壓下濃縮並且將殘餘物連續使用矽膠薄層層析法(乙酸乙酯)以及NH矽膠薄層層析法(正庚烷/乙酸乙酯)進行純化，以獲得標題化合物(3.0 mg, 0.0069 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.21 (ddd,  $J = 2.3, 10.5, 16.0$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 4.3, 16.0$  Hz, 1H), 3.68 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.76-3.87 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J = 8.6, 14.8$  Hz, 1H), 4.19-4.28 (m, 2H), 5.55 (d,  $J = 46.9$  Hz, 2H), 7.29 (dd,  $J = 1.4, 5.3$  Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (dd,  $J = 1.8, 8.4$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  436  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 實例40

(S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-6-(氟甲基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



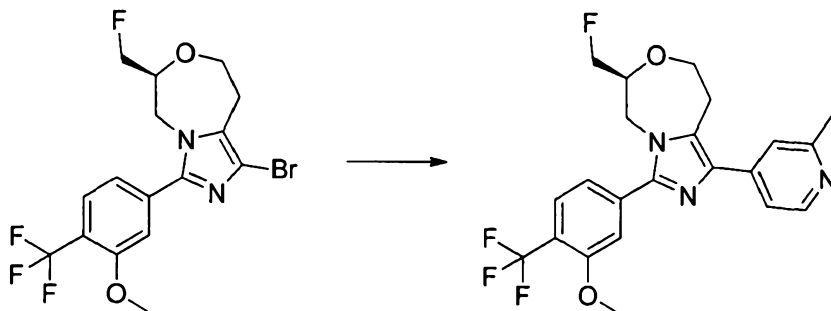
根據實例39-(2)之方法，標題化合物(18 mg, 0.043 mmol)獲取自在實例27-(2)中獲得的化合物(28 mg, 0.069 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.35 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.22 (ddd,  $J = 2.3, 10.9, 16.0$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J = 3.7, 16.2$  Hz, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.83-3.95 (m, 1H), 4.06 (dd,  $J = 8.6, 14.8$  Hz, 1H), 4.28-4.46 (m, 2H), 4.55 (ddd,  $J = 4.7, 9.8, 46.1$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 6.57 (t,  $J = 73.4$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 1.4, 4.9$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 2.3, 8.6$  Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 8.50 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  418  $[M+H]^+$

實例41

(S)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓之合成



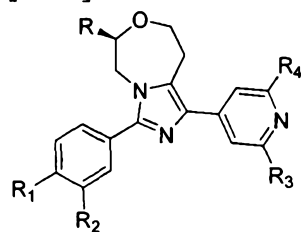
根據實例39-(2)之方法，標題化合物(13 mg，0.030 mmol)獲取自在實例29-(2)中獲得的化合物(26 mg，0.061 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.60 (s, 3H) 3.19-3.29 (m, 1H) 3.42 (dd,  $J$  = 4.3, 16.4 Hz, 1H), 3.72 (t,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 3.86-4.00 (m, 4H) 4.08 (dd,  $J$  = 9.0, 14.8 Hz, 1H), 4.28-4.47 (m, 2H), 4.48-4.66 (m, 2H), 7.11 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.52 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H)。

ESI-MS  $m/z$  436  $[M+H]^+$

每個在表1至表7中描述的每個化合物根據以上描述的任何實例的一種或多種方法合成。

[表1]



| 實例編號 | R | R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>   | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>  | ESI-MS<br>$[M+H]^+$ |
|------|---|------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| 42   | H | OCF <sub>3</sub> | H                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 404                 |
| 43   | H | OCF <sub>3</sub> | H                | H               | CH <sub>3</sub> | 390                 |
| 44   | H | Cl               | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 384                 |

|    |                   |                  |                  |                 |                    |     |
|----|-------------------|------------------|------------------|-----------------|--------------------|-----|
| 45 | H                 | F                | OCF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 422 |
| 46 | H                 | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 364 |
| 47 | CH <sub>3</sub>   | Cl               | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>2</sub> OH | 400 |
| 48 | H                 | Cl               | OCF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 438 |
| 49 | H                 | OBn              | F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 444 |
| 50 | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub> | H                | H               | CH <sub>3</sub>    | 404 |
| 51 | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub> | H                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 418 |
| 52 | CH <sub>3</sub>   | Cl               | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 382 |
| 53 | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 378 |
| 54 | CH <sub>3</sub>   | Cl               | CH <sub>3</sub>  | H               | CH <sub>3</sub>    | 368 |
| 55 | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>    | 364 |
| 56 | CH <sub>3</sub>   | Cl               | F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 386 |
| 57 | CH <sub>3</sub>   | Cl               | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>   | 414 |
| 58 | CH <sub>3</sub>   | Cl               | F                | H               | CH <sub>3</sub>    | 372 |
| 59 | CH <sub>3</sub>   | OCH <sub>3</sub> | F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 382 |
| 60 | CH <sub>3</sub>   | OCH <sub>3</sub> | F                | H               | CH <sub>3</sub>    | 368 |
| 61 | CH <sub>3</sub>   | Cl               | H                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 368 |
| 62 | CH <sub>3</sub>   | H                | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 368 |
| 63 | CH <sub>3</sub>   | H                | Cl               | H               | CH <sub>3</sub>    | 354 |
| 64 | CH <sub>3</sub>   | H                | OCF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 418 |
| 65 | CH <sub>3</sub>   | Cl               | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 402 |
| 66 | CH <sub>3</sub>   | Cl               | Cl               | H               | CH <sub>3</sub>    | 388 |
| 67 | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 432 |
| 68 | CH <sub>3</sub>   | Cl               | OCF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 452 |
| 69 | CH <sub>2</sub> F | OCF <sub>3</sub> | H                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 436 |
| 70 | CH <sub>2</sub> F | OCF <sub>3</sub> | H                | H               | CH <sub>3</sub>    | 422 |

[表2]

| 實例編號 | R                 | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>   | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>  | ESI-MS<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------|-------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|
| 71   | CH <sub>2</sub> F | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 396                          |
| 72   | CH <sub>2</sub> F | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | 382                          |
| 73   | CH <sub>2</sub> F | Cl              | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 400                          |
| 74   | CH <sub>2</sub> F | Cl              | CH <sub>3</sub>  | H               | CH <sub>3</sub> | 386                          |

|     |                                 |                                 |                                                                                     |                 |                   |     |
|-----|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-----|
| 75  | CH <sub>2</sub> F               | Cl                              | Cl                                                                                  | H               | CH <sub>3</sub>   | 406 |
| 76  | CH <sub>2</sub> F               | Cl                              | Cl                                                                                  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 420 |
| 77  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | Cl                              | OCH <sub>3</sub>                                                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 412 |
| 78  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | Cl                              | OCH <sub>3</sub>                                                                    | H               | CH <sub>3</sub>   | 398 |
| 79  | CHF <sub>2</sub>                | Cl                              | OCH <sub>3</sub>                                                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 434 |
| 80  | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                 | OCH <sub>3</sub>                                                                    | CH <sub>3</sub> | CHF <sub>2</sub>  | 414 |
| 81  | CH <sub>2</sub> F               | CH <sub>3</sub>                 | OCH <sub>3</sub>                                                                    | CH <sub>3</sub> | CHF <sub>2</sub>  | 432 |
| 82  | CH <sub>3</sub>                 | CF <sub>3</sub>                 | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 446 |
| 83  | CH <sub>3</sub>                 | CF <sub>3</sub>                 | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    | H               | CH <sub>3</sub>   | 432 |
| 84  | H                               | Cl                              | OCH <sub>3</sub>                                                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F | 402 |
| 85  | CH <sub>3</sub>                 | OCF <sub>3</sub>                | H                                                                                   | H               | CH <sub>2</sub> F | 422 |
| 86  | CH <sub>3</sub>                 | OCF <sub>3</sub>                | H                                                                                   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F | 436 |
| 87  | CH <sub>3</sub>                 | Cl                              | F                                                                                   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F | 404 |
| 88  | CH <sub>3</sub>                 | Cl                              | CH <sub>3</sub>                                                                     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F | 400 |
| 89  | CH <sub>3</sub>                 | Cl                              | Cl                                                                                  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F | 420 |
| 90  | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                 | OCH <sub>3</sub>                                                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F | 396 |
| 91  | CH <sub>2</sub> F               | Cl                              | OCH <sub>3</sub>                                                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F | 434 |
| 92  | H                               | F                               | OCH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>                                                   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 418 |
| 93  | H                               | F                               | OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 436 |
| 94  | H                               | F                               |  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 408 |
| 95  | H                               | F                               | OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 410 |
| 96  | H                               | F                               | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 396 |
| 97  | H                               | F                               |  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 422 |
| 98  | CH <sub>3</sub>                 | F                               |  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 436 |
| 99  | CH <sub>3</sub>                 | F                               |  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 452 |
| 100 | CH <sub>3</sub>                 | F                               |  | H               | CH <sub>3</sub>   | 422 |
| 101 | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                                                                    | H               | CH <sub>3</sub>   | 378 |
| 102 | H                               | Cl                              | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 398 |

[表3]

| 實例編號 | R               | R <sub>1</sub>    | R <sub>2</sub>   | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>  | ESI-MS<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------|-----------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|
| 103  | H               | Cl                | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 388                          |
| 104  | H               | OCF <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 418                          |
| 105  | H               | Cl                | F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 372                          |
| 106  | H               | OCF <sub>3</sub>  | F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 422                          |
| 107  | H               | CF <sub>3</sub>   | F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 406                          |
| 108  | H               | Cl                | CF <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 422                          |
| 109  | H               | CF <sub>3</sub>   | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 422                          |
| 110  | H               | Cl                | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 368                          |
| 111  | H               | Cl                | CN               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 379                          |
| 112  | H               | OCF <sub>3</sub>  | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 438                          |
| 113  | H               | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 402                          |
| 114  | CH <sub>3</sub> | Cl                | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | 384                          |
| 115  | H               | OCF <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>  | H               | F               | 408                          |
| 116  | H               | OCF <sub>3</sub>  | CN               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 429                          |
| 117  | H               | OCF <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 434                          |
| 118  | H               | OCF <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>  | H               | CH <sub>3</sub> | 404                          |
| 119  | H               | OCHF <sub>2</sub> | F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 404                          |
| 120  | H               | OCHF <sub>2</sub> | F                | H               | CH <sub>3</sub> | 390                          |
| 121  | H               | CHF <sub>2</sub>  | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 400                          |
| 122  | H               | CF <sub>3</sub>   | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 418                          |
| 123  | H               | CF <sub>3</sub>   | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | 404                          |
| 124  | CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 416                          |
| 125  | H               | Cl                | CHF <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 404                          |
| 126  | H               | Cl                | CHF <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | 390                          |
| 127  | H               | OCHF <sub>2</sub> | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 416                          |
| 128  | CH <sub>3</sub> | CHF <sub>2</sub>  | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 414                          |
| 129  | CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>   | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 436                          |
| 130  | CH <sub>3</sub> | Cl                | CN               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 393                          |
| 131  | CH <sub>3</sub> | Cl                | CHF <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 418                          |
| 132  | CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>   | Cl               | H               | CH <sub>3</sub> | 422                          |

|     |                 |                                                                                   |                  |                 |                 |     |
|-----|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----|
| 133 | CH <sub>3</sub> | OCF <sub>3</sub>                                                                  | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 452 |
| 134 | CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>                                                                   | F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 420 |
| 135 | H               |  | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 410 |
| 136 | CH <sub>3</sub> | F                                                                                 | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 382 |
| 137 | H               | CHF <sub>2</sub>                                                                  | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 404 |
| 138 | CH <sub>3</sub> | F                                                                                 | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 386 |
| 139 | CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>                                                                   | F                | H               | CH <sub>3</sub> | 406 |

[表4]

| 實例編號 | R                 | R <sub>1</sub>                                                                      | R <sub>2</sub>   | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>     | ESI-MS<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|--------------------|------------------------------|
| 140  | CH <sub>3</sub>   | Cl                                                                                  | CF <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 436                          |
| 141  | CH <sub>3</sub>   | F                                                                                   | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>    | 368                          |
| 142  | CH <sub>3</sub>   | CF <sub>3</sub>                                                                     | H                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 402                          |
| 143  | CH <sub>3</sub>   | F                                                                                   | CF <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 420                          |
| 144  | H                 |    | OCF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 460                          |
| 145  | CH <sub>3</sub>   | F                                                                                   | Cl               | H               | CH <sub>3</sub>    | 372                          |
| 146  | CH <sub>3</sub>   | CHF <sub>2</sub>                                                                    | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 418                          |
| 147  | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub>                                                                    | F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 436                          |
| 148  | CH <sub>3</sub>   | OCHF <sub>2</sub>                                                                   | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 430                          |
| 149  | CH <sub>3</sub>   | OCHF <sub>2</sub>                                                                   | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>    | 416                          |
| 150  | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub>                                                                    | F                | H               | CH <sub>3</sub>    | 422                          |
| 151  | CH <sub>3</sub>   | F                                                                                   | CF <sub>3</sub>  | H               | CH <sub>3</sub>    | 406                          |
| 152  | CH <sub>3</sub>   | Cl                                                                                  | CF <sub>3</sub>  | H               | CH <sub>3</sub>    | 422                          |
| 153  | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub>                                                                    | Cl               | H               | CH <sub>3</sub>    | 438                          |
| 154  | CH <sub>3</sub>   | OCH <sub>3</sub>                                                                    | OCF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 448                          |
| 155  | CH <sub>3</sub>   | OCH <sub>3</sub>                                                                    | OCF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>    | 434                          |
| 156  | CH <sub>2</sub> F | CF <sub>3</sub>                                                                     | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH | 466                          |
| 157  | CH <sub>3</sub>   | F                                                                                   | OCF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 436                          |
| 158  | CH <sub>3</sub>   | F                                                                                   | OCF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>    | 422                          |
| 159  | CH <sub>3</sub>   |  | Cl               | H               | CH <sub>3</sub>    | 410                          |
| 160  | CH <sub>2</sub> F | CHF <sub>2</sub>                                                                    | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>    | 418                          |
| 161  | CH <sub>2</sub> F | OCF <sub>3</sub>                                                                    | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 450                          |
| 162  | CH <sub>2</sub> F | OCF <sub>3</sub>                                                                    | CH <sub>3</sub>  | H               | CH <sub>3</sub>    | 436                          |

|     |                   |                                                                                   |                  |                 |                    |     |
|-----|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|--------------------|-----|
| 163 | CH <sub>2</sub> F | OCHF <sub>2</sub>                                                                 | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 448 |
| 164 | CH <sub>2</sub> F | OCHF <sub>2</sub>                                                                 | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>    | 434 |
| 165 | CH <sub>2</sub> F | OCF <sub>3</sub>                                                                  | F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 454 |
| 166 | CH <sub>2</sub> F | OCF <sub>3</sub>                                                                  | F                | H               | CH <sub>3</sub>    | 440 |
| 167 | CH <sub>2</sub> F |  | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 442 |
| 168 | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub>                                                                  | CN               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 443 |
| 169 | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub>                                                                  | CN               | H               | CH <sub>3</sub>    | 429 |
| 170 | CH <sub>2</sub> F | OCF <sub>3</sub>                                                                  | F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH | 470 |
| 171 | CH <sub>2</sub> F | F                                                                                 | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 404 |
| 172 | CH <sub>2</sub> F | F                                                                                 | Cl               | H               | CH <sub>3</sub>    | 390 |
| 173 | CH <sub>2</sub> F | F                                                                                 | CF <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 438 |

[表5]

| 實例編號 | R                 | R <sub>1</sub>    | R <sub>2</sub>    | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>     | ESI-MS<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|--------------------|------------------------------|
| 174  | CH <sub>2</sub> F | F                 | CF <sub>3</sub>   | H               | CH <sub>3</sub>    | 424                          |
| 175  | CH <sub>2</sub> F | OCH <sub>3</sub>  | OCF <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 466                          |
| 176  | CH <sub>2</sub> F | Cl                | OCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CHF <sub>2</sub>   | 452                          |
| 177  | CH <sub>3</sub>   | OCHF <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH | 430                          |
| 178  | CH <sub>3</sub>   | OCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub> | CHF <sub>2</sub>   | 414                          |
| 179  | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH | 448                          |
| 180  | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub>  | F                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH | 452                          |
| 181  | CH <sub>3</sub>   | OCHF <sub>2</sub> | F                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 418                          |
| 182  | CH <sub>3</sub>   | OCHF <sub>2</sub> | F                 | H               | CH <sub>3</sub>    | 404                          |
| 183  | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>   | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 416                          |
| 184  | CH <sub>3</sub>   | F                 | OCHF <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 418                          |
| 185  | CH <sub>3</sub>   | F                 | OCHF <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub>    | 404                          |
| 186  | CH <sub>2</sub> F | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 434                          |
| 187  | CH <sub>2</sub> F | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>   | H               | CH <sub>3</sub>    | 420                          |
| 188  | CH <sub>2</sub> F | OCHF <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub> | CHF <sub>2</sub>   | 468                          |
| 189  | CH <sub>3</sub>   | CHF <sub>2</sub>  | OCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CHF <sub>2</sub>   | 450                          |
| 190  | CH <sub>3</sub>   | OCH <sub>3</sub>  | Cl                | CH <sub>3</sub> | CHF <sub>2</sub>   | 434                          |
| 191  | CH <sub>2</sub> F | OCHF <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH | 448                          |
| 192  | CH <sub>3</sub>   | OCHF <sub>2</sub> | OCH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CHF <sub>2</sub>   | 466                          |

|     |                   |                                                                                   |                  |                 |                    |     |
|-----|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|--------------------|-----|
| 193 | CH <sub>2</sub> F | OCHF <sub>2</sub>                                                                 | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CHF <sub>2</sub>   | 484 |
| 194 | CH <sub>2</sub> F | OCHF <sub>2</sub>                                                                 | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH | 464 |
| 195 | CH <sub>2</sub> F | OCF <sub>3</sub>                                                                  | CN               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 461 |
| 196 | CH <sub>2</sub> F | OCF <sub>3</sub>                                                                  | CN               | H               | CH <sub>3</sub>    | 447 |
| 197 | CH <sub>2</sub> F | CHF <sub>2</sub>                                                                  | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    | 436 |
| 198 | H                 | OCF <sub>3</sub>                                                                  | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F  | 436 |
| 199 | CH <sub>3</sub>   | OCHF <sub>2</sub>                                                                 | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F  | 432 |
| 200 | CH <sub>3</sub>   | CF <sub>3</sub>                                                                   | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F  | 450 |
| 201 | CH <sub>2</sub> F | CF <sub>3</sub>                                                                   | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F  | 468 |
| 202 | CH <sub>2</sub> F | OCF <sub>3</sub>                                                                  | F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F  | 472 |
| 203 | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub>                                                                  | CN               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F  | 461 |
| 204 | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub>                                                                  | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F  | 450 |
| 205 | CH <sub>3</sub>   |  | Cl               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F  | 442 |
| 206 | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub>                                                                  | F                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F  | 454 |
| 207 | CH <sub>2</sub> F | OCHF <sub>2</sub>                                                                 | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F  | 450 |

[表6]

| 實例編號 | R                 | R <sub>1</sub>                                                                      | R <sub>2</sub>                                                                      | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>    | ESI-MS<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|------------------------------|
| 208  | CH <sub>3</sub>   |  | CH <sub>3</sub>                                                                     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F | 422                          |
| 209  | CH <sub>2</sub> F | OCHF <sub>2</sub>                                                                   | OCH <sub>3</sub>                                                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F | 466                          |
| 210  | CH <sub>3</sub>   | OCH <sub>3</sub>                                                                    | OCF <sub>3</sub>                                                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> F | 466                          |
| 211  | H                 | OCF <sub>3</sub>                                                                    | CH <sub>2</sub> F                                                                   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 436                          |
| 212  | H                 | Cl                                                                                  | OCHF <sub>2</sub>                                                                   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 420                          |
| 213  | H                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 392                          |
| 214  | H                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    | H               | CH <sub>3</sub>   | 378                          |
| 215  | H                 | OCHF <sub>2</sub>                                                                   | Cl                                                                                  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 420                          |
| 216  | H                 | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    | Cl                                                                                  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 398                          |
| 217  | H                 |  | Cl                                                                                  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 424                          |
| 218  | H                 | OCH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>                                                   | Cl                                                                                  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 434                          |
| 219  | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    | H               | CH <sub>3</sub>   | 392                          |
| 220  | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 406                          |
| 221  | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                     |  | H               | CH <sub>3</sub>   | 418                          |

|     |                   |                                                                                   |                                                                                   |                 |                 |     |
|-----|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----|
| 222 | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                   |  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 432 |
| 223 | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>                                                                   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                  | H               | CH <sub>3</sub> | 378 |
| 224 | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>                                                                   |  | H               | CH <sub>3</sub> | 404 |
| 225 | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>                                                                   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 392 |
| 226 | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>                                                                   |  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 418 |
| 227 | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>                                                                   | OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 420 |
| 228 | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>                                                                   |  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 462 |
| 229 | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub>                                                                  | CH <sub>2</sub> OH                                                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 448 |
| 230 | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub>                                                                  | CH <sub>2</sub> OH                                                                | H               | CH <sub>3</sub> | 434 |
| 231 | CH <sub>3</sub>   | OCF <sub>3</sub>                                                                  | CH <sub>2</sub> F                                                                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 450 |
| 232 | CH <sub>3</sub>   |  | Cl                                                                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 440 |
| 233 | CH <sub>2</sub> F | OCHF <sub>2</sub>                                                                 | Cl                                                                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 452 |
| 234 | CH <sub>3</sub>   | OCHF <sub>2</sub>                                                                 | CH <sub>2</sub> F                                                                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 432 |
| 235 | CH <sub>3</sub>   | OCHF <sub>2</sub>                                                                 | CH <sub>2</sub> OH                                                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 430 |

[表 7]

| 實例編號 | R                 | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub>     | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>  | ESI-MS<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------|-------------------|------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|
| 236  | CH <sub>3</sub>   | OCHF <sub>2</sub>                  | CH <sub>2</sub> F  | H               | CH <sub>3</sub> | 418                          |
| 237  | CH <sub>3</sub>   | OCHF <sub>2</sub>                  | CH <sub>2</sub> OH | H               | CH <sub>3</sub> | 416                          |
| 238  | CH <sub>3</sub>   | Cl                                 | CH <sub>2</sub> F  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 400                          |
| 239  | CH <sub>3</sub>   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | Cl                 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 430                          |
| 240  | CH <sub>3</sub>   | CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | OCH <sub>3</sub>   | H               | CH <sub>3</sub> | 414                          |
| 241  | CH <sub>3</sub>   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 392                          |
| 242  | CH <sub>3</sub>   | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 406                          |
| 243  | CH <sub>2</sub> F | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 410                          |
| 244  | CH <sub>2</sub> F | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 424                          |
| 245  | CH <sub>2</sub> F | OCH <sub>3</sub>                   | CH <sub>3</sub>    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 396                          |

測試實例1：對mGluR2的親和性

(穩定表達人類代謝型麩胺酸受體2(mGluR2)的HEK293細胞的細胞膜部分的製備)

在37°C在5% CO<sub>2</sub>下，將穩定表達人類mGluR2和人類麩胺酸轉運體

SLC1A3的HEK293細胞培養在具有10%胎牛血清的達爾伯克氏改良伊格爾氏培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)中(50 單位/mL的青黴素，50  $\mu\text{g/mL}$ 的鏈黴素，60  $\mu\text{g/mL}$  的遺傳黴素，400  $\mu\text{g/mL}$ 的潮黴素B和2 mM的麩胺醯胺)。將融合的細胞培養物用PBS(-)洗滌兩次，並且然後用細胞刮棒刮掉，並且在4°C和1500 rpm經受離心分離5分鐘以用於收集細胞。將離心的沈澱物(細胞沈澱物)在包含10 mM EDTA的20 mM HEPES緩衝液(pH 7.4)中藉由使用超音波發生器並且在4°C和1500 x g經受離心分離30分鐘而進行均勻化。將該上清液(溶解的部分)在4°C和40,000 x g經受離心分離30分鐘，並且因此，收穫不溶解的部分。在用包含10 mM EDTA的20 mM HEPES緩衝液(pH 7.4)另外地離心洗滌該獲得的部分之後，將該沈澱物用包含0.1 mM EDTA的20 mM HEPES緩衝液進行離心懸浮，並且藉由在4°C和40,000 x g離心分離30分鐘而獲得細胞膜部分。將由此收穫的細胞膜部分以3 mg/mL的蛋白質濃度懸浮在包含0.1 mM EDTA的20 mM HEPES緩衝液中，將其在-80°C貯存。

#### ([<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S結合測定)

將如以上描述製備的冰凍細胞膜部分在使用之前解凍，並將該生成物使用緩衝液稀釋以用於結合測定(終濃度：20 mM HEPES，100 mM NaCl，1 mM MgCl<sub>2</sub>，3  $\mu\text{M}$  GDP，300  $\mu\text{g/mL}$ 皂苷，0.1% BSA)。向在平皿上的包含1.8  $\mu\text{g}$ 至3  $\mu\text{g}$ /測定膜蛋白的細胞膜部分添加每個實例的化合物，隨後在室溫下培養30分鐘。此後，對其添加麩胺酸(以10  $\mu\text{M}$ 的終濃度)，在室溫下培養15分鐘，並且此後，對其添加[<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S(以0.8 kBq的終濃度)和588  $\mu\text{g}$  WGA-SPA珠，隨後在室溫下培養1小時。培養後，將該平皿在2,500 rpm和室溫下經受離心分離，並且然後，使用酶報告分析儀測量膜細胞結合放射活性。

藉由在麩胺酸的缺失下實施以上描述反應獲得的[<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S結合量定義為非特異性結合，並且與在麩胺酸存在下獲得的[<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S結合量的不

同定義為特異性結合。基於在各個實例的化合物的不同濃度處抑制特異性結合的比率，獲得了抑制曲線。基於該等抑制曲線計算特異性[<sup>35</sup>S]GTPγS結合量被抑制50%(IC<sub>50</sub>值)時的各個實例的化合物的濃度並且顯示在表8和表9中。

[表8]

| 實例<br>編號 | GTPγS<br>結合測定<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 實例<br>編號 | GTPγS<br>結合測定<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 實例<br>編號 | GTPγS<br>結合測定<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 實例<br>編號 | GTPγS<br>結合測定<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|----------|----------------------------------------|----------|----------------------------------------|----------|----------------------------------------|----------|----------------------------------------|
| 1        | 10.0                                   | 36       | 10.0                                   | 71       | 18.9                                   | 106      | 20.9                                   |
| 2        | 97.4                                   | 37       | 6.0                                    | 72       | 29.4                                   | 107      | 54.0                                   |
| 3        | 13.9                                   | 38       | 5.4                                    | 73       | 24.8                                   | 108      | 19.2                                   |
| 4        | 31.9                                   | 39       | 2.5                                    | 74       | 35.3                                   | 109      | 9.1                                    |
| 5        | 26.5                                   | 40       | 4.7                                    | 75       | 31.0                                   | 110      | 64.2                                   |
| 6        | 13.0                                   | 41       | 4.1                                    | 76       | 20.9                                   | 111      | 25.2                                   |
| 7        | 4.2                                    | 42       | 45.3                                   | 77       | 11.5                                   | 112      | 17.9                                   |
| 8        | 13.2                                   | 43       | 90.0                                   | 78       | 3.8                                    | 113      | 27.0                                   |
| 9        | 1.9                                    | 44       | 22.3                                   | 79       | 30.4                                   | 114      | 19.2                                   |
| 10       | 4.2                                    | 45       | 73.9                                   | 80       | 6.3                                    | 115      | 61.7                                   |
| 11       | 11.4                                   | 46       | 65.6                                   | 81       | 7.1                                    | 116      | 33.8                                   |
| 12       | 28.3                                   | 47       | 242.5                                  | 82       | 1.1                                    | 117      | 22.0                                   |
| 13       | 5.7                                    | 48       | 40.0                                   | 83       | 1.7                                    | 118      | 10.9                                   |
| 14       | 5.6                                    | 49       | 11.4                                   | 84       | 25.3                                   | 119      | 31.8                                   |
| 15       | 7.4                                    | 50       | 14.2                                   | 85       | 29.7                                   | 120      | 47.2                                   |
| 16       | 2.7                                    | 51       | 7.8                                    | 86       | 4.4                                    | 121      | 40.9                                   |
| 17       | 3.8                                    | 52       | 20.5                                   | 87       | 22.0                                   | 122      | 22.1                                   |
| 18       | 12.3                                   | 53       | 21.3                                   | 88       | 16.7                                   | 123      | 36.0                                   |
| 19       | 3.0                                    | 54       | 19.4                                   | 89       | 13.2                                   | 124      | 4.5                                    |
| 20       | 3.4                                    | 55       | 21.9                                   | 90       | 12.7                                   | 125      | 16.5                                   |
| 21       | 7.5                                    | 56       | 21.9                                   | 91       | 16.1                                   | 126      | 8.4                                    |
| 22       | 4.1                                    | 57       | 28.5                                   | 92       | 95.8                                   | 127      | 12.1                                   |
| 23       | 19.4                                   | 58       | 41.8                                   | 93       | 28.7                                   | 128      | 9.1                                    |
| 24       | 4.8                                    | 59       | 96.3                                   | 94       | 34.9                                   | 129      | 15.7                                   |

|    |      |    |       |     |       |     |      |
|----|------|----|-------|-----|-------|-----|------|
| 25 | 3.2  | 60 | 119.3 | 95  | 49.5  | 130 | 26.0 |
| 26 | 13.5 | 61 | 21.7  | 96  | 59.8  | 131 | 25.5 |
| 27 | 3.5  | 62 | 37.7  | 97  | 25.4  | 132 | 33.3 |
| 28 | 16.2 | 63 | 78.6  | 98  | 3.1   | 133 | 4.4  |
| 29 | 3.8  | 64 | 31.2  | 99  | 103.4 | 134 | 27.8 |
| 30 | 5.2  | 65 | 14.0  | 100 | 25.3  | 135 | 36.9 |
| 31 | 7.9  | 66 | 12.6  | 101 | 7.6   | 136 | 33.9 |
| 32 | 2.8  | 67 | 4.7   | 102 | 22.7  | 137 | 18.7 |
| 33 | 5.0  | 68 | 13.2  | 103 | 26.0  | 138 | 21.2 |
| 34 | 2.8  | 69 | 20.9  | 104 | 19.4  | 139 | 47.5 |
| 35 | 2.7  | 70 | 25.5  | 105 | 92.1  | 140 | 5.7  |

[表9]

| 實例<br>編號 | GTP $\gamma$ S<br>結合測定<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 實例<br>編號 | GTP $\gamma$ S<br>結合測定<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 實例<br>編號 | GTP $\gamma$ S<br>結合測定<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 實例<br>編號 | GTP $\gamma$ S<br>結合測定<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|----------|-------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------|
| 141      | 51.9                                            | 168      | 4.2                                             | 195      | 3.7                                             | 222      | 17.2                                            |
| 142      | 20.2                                            | 169      | 4.6                                             | 196      | 3.8                                             | 223      | 16.7                                            |
| 143      | 13.6                                            | 170      | 43.1                                            | 197      | 15.1                                            | 224      | 50.4                                            |
| 144      | 27.7                                            | 171      | 26.7                                            | 198      | 13.2                                            | 225      | 3.9                                             |
| 145      | 45.5                                            | 172      | 38.3                                            | 199      | 5.2                                             | 226      | 10.5                                            |
| 146      | 22.2                                            | 173      | 19.2                                            | 200      | 4.4                                             | 227      | 22.0                                            |
| 147      | 10.5                                            | 174      | 24.3                                            | 201      | 2.4                                             | 228      | 82.0                                            |
| 148      | 9.6                                             | 175      | 18.5                                            | 202      | 14.0                                            | 229      | 18.0                                            |
| 149      | 18.9                                            | 176      | 38.8                                            | 203      | 4.9                                             | 230      | 19.8                                            |
| 150      | 18.1                                            | 177      | 29.4                                            | 204      | 4.0                                             | 231      | 2.4                                             |
| 151      | 26.4                                            | 178      | 17.8                                            | 205      | 5.3                                             | 232      | 9.7                                             |
| 152      | 14.5                                            | 179      | 17.9                                            | 206      | 18.7                                            | 233      | 2.0                                             |
| 153      | 3.0                                             | 180      | 100.5                                           | 207      | 6.0                                             | 234      | 1.9                                             |
| 154      | 6.7                                             | 181      | 16.1                                            | 208      | 4.7                                             | 235      | 21.7                                            |
| 155      | 19.2                                            | 182      | 19.3                                            | 209      | 5.1                                             | 236      | 2.9                                             |
| 156      | 7.3                                             | 183      | 7.4                                             | 210      | 4.7                                             | 237      | 30.3                                            |
| 157      | 12.7                                            | 184      | 13.7                                            | 211      | 27.1                                            | 238      | 36.8                                            |
| 158      | 44.6                                            | 185      | 19.5                                            | 212      | 72.5                                            | 239      | 11.9                                            |

|     |      |     |       |     |      |     |      |
|-----|------|-----|-------|-----|------|-----|------|
| 159 | 5.0  | 186 | 19.3  | 213 | 10.7 | 240 | 46.9 |
| 160 | 24.1 | 187 | 19.3  | 214 | 21.0 | 241 | 2.9  |
| 161 | 4.0  | 188 | 20.8  | 215 | 58.1 | 242 | 2.4  |
| 162 | 5.0  | 189 | 15.1  | 216 | 48.0 | 243 | 1.7  |
| 163 | 15.8 | 190 | 42.2  | 217 | 60.6 | 244 | 1.8  |
| 164 | 36.8 | 191 | 30.3  | 218 | 78.8 | 245 | 5.2  |
| 165 | 9.4  | 192 | 5.0   | 219 | 7.9  |     |      |
| 166 | 15.2 | 193 | 9.0   | 220 | 5.9  |     |      |
| 167 | 1.8  | 194 | 108.5 | 221 | 26.7 |     |      |

### 測試實例2：大鼠中新穎物體識別(NOR)

使用六周大的雄性Long-Evans大鼠用於此項測試。開始這項測試前兩天，使該等大鼠適應實驗操作，例如給藥和測試裝置(即，黑色或灰色的40 cm寬，30 cm深以及45 cm高的塑膠籠子)。將每個測試化合物溶解在0.1 N的鹽酸中，用於口服給予。給藥後三十分鐘，以0.3 mg/kg的劑量進行氫溴酸東莨菪鹼的腹膜內給藥，以誘導認知缺損。另一個30分鐘後，將每個大鼠在該測試裝置中適應3分鐘，並且此後，將處於相同形狀的兩個障礙(block)放置在該測試裝置中作為習得試驗(acquisition trial)，用於每個障礙的探索時間測量為5分鐘。該習得試驗後兩個小時，將該大鼠在該測試裝置中適應3分鐘，並且此後，將與在該習得試驗中使用過的那些相同的障礙和具有不同形狀的新障礙放置在籠中用於記憶試驗(retention trial)。用於每個障礙的探索時間測量為3分鐘，新使用的障礙的探索時間與各個障礙的探索時間的總和的比率計算為鑒別指數。將如此獲得的鑒別指數與以下進行比較：單獨給予基質(基質組)的一組大鼠，單獨給予東莨菪鹼(單獨東莨菪鹼組)的一組大鼠，以及給予測試化合物和東莨菪鹼兩者的一組大鼠，以便評估該測試化合物對大鼠的新穎物體識別功能(認知功能)的作用。

每個鑒別指數顯示為平均值以及標準差。在基質組以及單獨東莨菪鹼組之間的統計顯著性藉由獨立t-檢驗進行分析。在單獨東莨菪鹼組和每

個樣品組之間的統計顯著性藉由單向方差分析並且然後藉由Dunnett's多重比較檢驗進行分析。在兩側，顯著性水準設置為5%。如果單獨東莨菪鹼組中的鑒別指數顯著低於在基質組中的鑒別指數，確定的是，認知缺損已被充分誘導，並且因此，在相應的組中評估該測試化合物。藉由使用用於日本版本5.03的視窗作業系統的Prism 5進行該分析。

在經受由東莨菪鹼誘導的認知缺損的組和使用每個化合物處理的組之間發現統計上的顯著差異的最小有效劑量顯示在表10中。

[表10]

| 實例編號 | 測試劑量(mg/kg, p.o.) | 最小有效劑量(mg/kg, p.o.) |
|------|-------------------|---------------------|
| 1    | 0.3, 1, 3         | 3                   |
| 7    | 0.3, 1            | 0.3                 |
| 11   | 0.3, 1            | > 1*                |
| 14   | 1, 3              | 1                   |
| 24   | 0.3, 1            | 1                   |
| 44   | 0.3, 1, 3, 10     | 1                   |
| 87   | 1, 3              | 3                   |

\*在該測試劑量沒有發現統計顯著差異。

### 工業實用性

如以上描述的，本發明之四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物或者其藥學上可接受的酸加成鹽係針對代組II謝型麩胺酸受體的拮抗劑並且顯示了抑制mGluR2的下游信號的作用。此外，本發明的化合物在經受由東莨菪鹼誘導的認知缺損的大鼠中顯示了改進新穎物體識別功能的作用。相應地，本發明之化合物作為治療劑用於與麩胺酸鹽機能障礙相關的神經障礙以及涉及mGluR2(即，該等代謝型受體的亞型)的疾病是適用的，例如阿滋海默症。

## 發明摘要

※ 申請案號： 103106584

C07D 498/04 (2006.01)

※ 申請日： 103/02/26

※IPC 分類：A61K 31/553 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

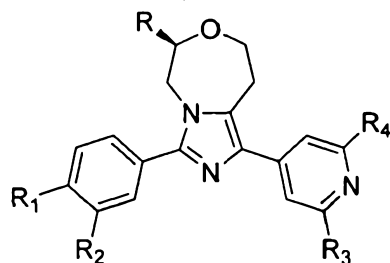
## 【發明名稱】

四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓衍生物

TETRAHYDROIMIDAZO [1,5-d] [1,4] OXAZEPINE DERIVATIVE

## 【中文】

由以下式(I)所代表的化合物或其藥學上可接受的鹽作為mGluR2拮抗劑起作用並且可適用於作為用於涉及麩胺酸鹽機能障礙的神經障礙以及涉及mGluR2的疾病的治療劑，例如阿滋海默症：



其中R係氫原子、C<sub>1-6</sub>烷基或者類似物，R<sub>1</sub>代表C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或者類似物，R<sub>2</sub>代表鹵素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或者類似物，R<sub>3</sub>代表氫原子、C<sub>1-6</sub>烷基或者類似物，並且R<sub>4</sub>代表C<sub>1-6</sub>烷基或者類似物。

## 【英文】

無

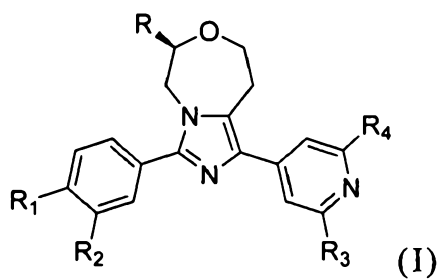
**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：** 無

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

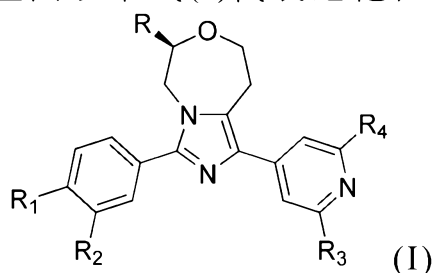
無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**



# 申請專利範圍

1. 一種由以下式(I)代表之化合物或其藥學上可接受酸加成鹽：



其中R係氫原子或視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基，其中  
當R係氫原子時，

R<sub>1</sub>係氯原子、溴原子、三氟甲基、乙基、三氟甲氧基、被苯基取代的甲氧基、被C<sub>3-8</sub>環烷基取代的甲氧基、視需要被1至3個氟原子取代的乙氧基、或者C<sub>3-8</sub>環烷氧基，

R<sub>2</sub>係氟原子、氯原子、視需要被2至3個氟原子取代的甲基、視需要被1至3個氟原子取代的甲氧基、或者視需要被1至3個氟原子取代的乙氧基，

R<sup>3</sup>係氫原子或甲基，並且

R<sub>4</sub>係氟原子或者視需要被1至3個氟原子取代的甲基，或

當R係視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基時，

R<sub>1</sub>係氫原子，鹵素原子，視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基，視需要被選自氟原子和C<sub>3-8</sub>環烷基的1至3個取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基，C<sub>3-8</sub>環烷氧基，或者4-至6-元雜環烷氧基，

R<sub>2</sub>係氫原子，氰基，鹵素原子，視需要被1至3個選自氟原子和羥基的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基，或者視需要被1至3個選自氟原子、C<sub>3-8</sub>環烷基和4-至6-元雜環烷基的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基，

R<sub>3</sub>係氫原子或者C<sub>1-6</sub>烷基，並且

R<sub>4</sub>係視需要被1至3個選自氟原子和羥基的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基，

或者C<sub>1-6</sub>烷氧基。

2. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，其中

R係視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基，

R<sub>1</sub>係氫原子，鹵素原子，視需要被1至3個氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基，視需要被選自氟原子和C<sub>3-8</sub>環烷基的1至3個取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基，C<sub>3-8</sub>環烷氧基，或者4-至6-元雜環烷氧基，

R<sub>2</sub>係氫原子，氰基，鹵素原子，視需要被1至3個選自氟原子和羥基的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基，或者視需要被1至3個選自氟原子、C<sub>3-8</sub>環烷基和4-至6-元雜環烷基的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基，

R<sub>3</sub>係氫原子或者C<sub>1-6</sub>烷基，並且

R<sub>4</sub>係視需要被1至3個選自氟原子和羥基的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基，或者C<sub>1-6</sub>烷氧基。

3. 如請求項2之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，其中R係甲基、乙基、氟甲基或者二氟甲基。

4. 如請求項3之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，

其中R<sub>1</sub>係氫原子、氟原子、氯原子、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、1,1-二氟乙基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2-氟乙氧基、2-丙氧基、環丙基甲氧基、環丙氧基或者(氧雜環丁烷-3-基)氧基。

5. 如請求項4之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，

其中R<sub>2</sub>係氫原子、氰基、氟原子、氯原子、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羥甲基、乙基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2-氟乙氧基、2-丙氧基、環丙基甲氧基、環丁基甲氧基或者(四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基。

6. 如請求項5之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，其中R<sub>3</sub>係氫原子或者甲基。

7. 如請求項6之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，其中R<sub>4</sub>係甲基、氟甲基、二氟甲基、羥甲基或甲氧基。
8. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係選自以下化合物的化合物或者其藥學上可接受的酸加成鹽：

(R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-6-甲基-3-(3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(4-環丙氧基-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-乙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(3-氯-4-乙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3-(氟甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-甲基-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-甲基苯基)-6-(氟甲基)-1-(2-甲基吡啶-4-

基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(S)-6-(氟甲基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

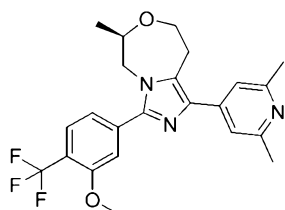
(R)-3-(4-氯-3-氟苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(3,4-二氯苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，

(R)-3-(4-氯-3-(二氟甲基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，和

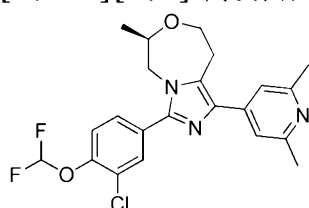
(S)-3-(3,4-二氯苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓。

9. 如請求項8之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(R)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式代表：



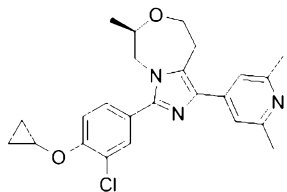
或其藥學上可接受的酸加成鹽。

10. 如請求項8之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(R)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式代表：



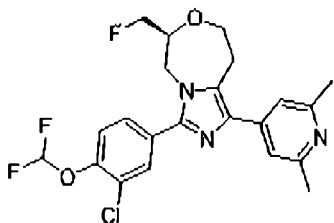
或其藥學上可接受的酸加成鹽。

11. 如請求項8之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(R)-3-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式代表：



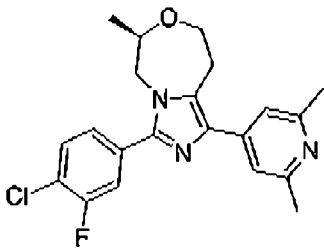
或其藥學上可接受的酸加成鹽。

12. 如請求項8之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(S)-3-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式代表：



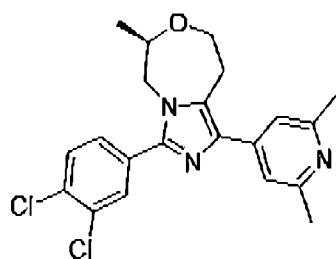
或其藥學上可接受的酸加成鹽。

13. 如請求項8之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(R)-3-(4-氯-3-氟苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式代表：



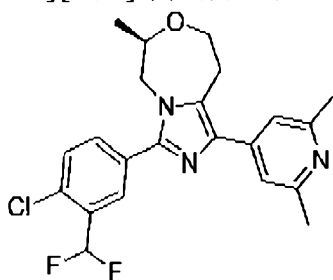
或其藥學上可接受的酸加成鹽。

14. 如請求項8之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(R)-3-(3,4-二氯苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式代表：



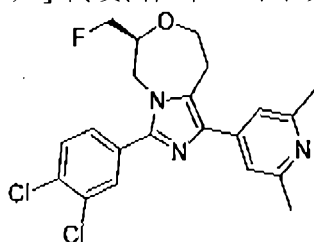
或其藥學上可接受的酸加成鹽。

15. 如請求項8之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(R)-3-(4-氯-3-(二氟甲基)苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-甲基-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式代表：



或其藥學上可接受的酸加成鹽。

16. 如請求項8之化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽，係(S)-3-(3,4-二氯苯基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(氟甲基)-5,6,8,9-四氫咪唑並[1,5-d][1,4]氧氮雜卓，由以下式代表：



或其藥學上可接受的酸加成鹽。

17. 一種藥用組合物，包括如請求項1~16中任一項之化合物或者藥學上可接受的酸加成鹽，以及一種或多種藥學上可接受的賦形劑。
18. 如請求項17之藥用組合物，該藥用組合物用於治療針對組II代謝型麩胺酸受體的拮抗作用是有效的疾病或症狀。
19. 如請求項18之藥用組合物，該疾病或症狀係阿滋海默症。