

發明專利說明書



(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96107693

※ 申請日期： 96.03.06 ※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

多環肉桂醯胺衍生物

MULTI-CYCLIC CINNAMIDE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

衛材 R&D 企管股份有限公司 / EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

吉松賢太郎 / YOSHIMATSU, KENTARO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都文京區小石川四丁目 6 番 10 號

6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU, TOKYO, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 / JAPAN

三、發明人：(共 12 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 木村禎治 / KIMURA, TEIJI
2. 北澤則孝 / KITAZAWA, NORITAKA
3. 金子敏彥 / KANEKO, TOSHIHIKO
4. 佐藤信明 / SATO, NOBUAKI
5. 川野弘毅 / KAWANO, KOKI
6. 伊藤康一 / ITO, KOICHI
7. 土井江梨子 / DOI, ERIKO
8. 高石守 / TAKAISHI, MAMORU
9. 佐佐木健雄 / SASAKI, TAKEO
10. 宮川武彥 / MIYAGAWA, TAKEHIKO
11. 萩原博昭 / HAGIWARA, HIROAKI
12. 土幸隆司 / DOKO, TAKASHI

國 籍：(中文/英文)

1. ~12. 日本 / JAPAN

C07D > 33/64

C07D > 33/90

C07D 403/10

A61K 31/4178

A61K 31/437

A61P 25/28

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本、 2006/03/09、 2006-063562
2. 美國、 2006/03/09、 60/780,517
3. 日本、 2006/11/30、 2006-322728
4. 美國、 2006/11/30、 60/861,702

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明關於一藥劑，尤其是關於多環肉桂醯胺衍生物及
5 包含此衍生物作為活性成分之澱粉樣蛋白質- β (amyloid- β)(在下文中稱為 A β)產生的抑制劑，其等對於治療因 A β 所引起的神經退化性疾病，例如阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 及唐氏症候群 (Down syndrome)，特別有效。

【先前技術】

10 發明背景

阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 為一種以神經元之退化及喪失，以及老人斑及神經纖維狀退化之形成為特徵的疾病。目前，阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 之治療僅限於利用以乙醯膽鹼酯酶抑制劑為代表之症狀改善劑的
15 症狀性治療來進行治療，且預防疾病惡化之基礎治療法尚未發展出來。需要發展一種控制病理學之開始徵兆之病因的方法，以產生阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 之基礎治療法。

為澱粉樣前驅物蛋白質之代謝物(在下文中稱為 APP)
20 之 A β 蛋白質，被認為與神經元的退化及喪失，以及老年痴呆徵候的開始高度相關(舉例而言，參見 Klein WL 及其他 7 位作者，受阿茲海默症侵襲之腦：寡聚性 A β 配位體 (ADDLs) 建議可逆性記憶喪失的分子基礎 (Alzheimer's disease-affected brain: presence of oligomeric A β ligands

(ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss), Proceeding National Academy of Science USA, 2003, Sep 2, 100(18), 第 10417-22 頁; 以及 Nitsch RM 及其他 16 位作者, 抗 β -澱粉樣蛋白質之抗體舒緩阿茲海默症之認知力退化 (Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease), Neuron, 2003, May 22, 38(4), 第 547-554 頁)。A β 蛋白質具有作為主要成分之由 40 個胺基酸組成之 A β 40 及在 C-端之胺基酸數目增加二的 A β 42。A β 40 及 A β 42 已知具有高聚集力 (舉例而言, 參見 Jarrett JT 及另外 2 位作者, β -澱粉樣蛋白質之羧基端對於澱粉樣蛋白質形成之萌發是重要因素: 阿茲海默症之病源的寓意 (The carboxy terminus of the β -amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease), Biochemistry, 1993, May 11, 32(18), 第 4693-4697 頁), 且為老人斑的主要因素 (舉例而言, 參見 Jarrett JT 及另外 2 位作者, β -澱粉樣蛋白質之羧基端對於澱粉樣蛋白質形成之萌發是重要因素: 阿茲海默症之病源的寓意 (The carboxy terminus of the β -amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease), Biochemistry, 1993, May 11, 32(18), 第 4693-4697 頁; Glenner GG 及其他人, 阿茲海默症: 新穎之腦血管澱粉樣蛋白質的純化及特徵化之最初報告 (Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization

of a novel amyloid cerebrovascular protein), Biochemical and Biophysical Research Communications, 1984, May 16, 120(3), 第 885-90 頁; 以及 Masters CL 及其他五位作者, 阿茲海默症及唐氏症候群之澱粉樣蛋白質斑核心蛋白質 (amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome), Proceeding National Academy of Science USA, 1985, Jun, 82(12), 第 4245-4249 頁)。再者, 已知道在家族性阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 中, 觀察到 A β 40 及 A β 42 因 APP 及早老素 (presenelin) 基因的突變而增加 (舉例而言, 參見 Gouras GK 及其他七位作者, 人類腦部中神經細胞內的 A β 42 的積聚作用 (Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain), American Journal of Pathology, 2000, Jan, 156(1), 第 15-20 頁; Scheuner D 及其他二十位作者, 類似阿茲海默症之老人斑徵狀之分泌的澱粉樣蛋白質在活體內藉由與家族性阿茲海默症有關聯的早老素 1 及 2 及 APP 突變而增加 (Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease), Nature Medicine, 1996, Aug, 2(8), 第 864-870 頁; Forman MS 及其他四位作者, 瑞典人之突變澱粉樣前驅物蛋白質對神經元及非神經元細胞之 β -澱粉樣蛋白質的積聚及分泌的差別影響 (Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on β -amyloid accumulation and secretion in

neurons and nonneuronal cells), *Journal of Biological Chemistry*, 1997, Dec 19, 272(51), 第 32247-32253 頁)。因此，已預期到降低 A β 40 及 A β 42 之產生的化合物可作為阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 之惡化抑制劑或預防劑。

5 A β 係藉由利用 β 分泌酶及接著利用 γ 分泌酶切斷 APP 而產生。在考慮此點時，已預期到產生 γ 分泌酶及 β 分泌酶之抑制劑，以供降低 A β s 產生。已知許多此等分泌酶之抑制劑為例如胜肽或擬胜物質 (peptidomimetics)，例如
10 L-685,458 (例如，參見 Shearman MS 及其他九位作者，L-685,458，一種天門冬醯胺基蛋白酶過渡狀態模擬物，為澱粉樣 β -蛋白質前驅物 γ 分泌酶活性的有效抑制劑 (an aspartyl protease transition state mimic, is a potent inhibitor of amyloid β -protein precursor γ -secretase activity, *Biochemistry*, 2000, Aug 1, 39(30), 第 8698-8704 頁)，
15 以及 LY-411575 (舉例而言，參見 Shearman MS 及其他六位作者，指引催化位址之 γ 分泌酶錯合物抑制劑在藥理學上不區辨 Notch S3 及 β -APP 之間的開裂，(Catalytic site-directed γ -secretase complex inhibitors do not discriminate pharmacologically between Notch S3 and β -APP cleavages), *Biochemistry*, 2003, Jun 24, 42(24), 第 7580-7586
20 頁；Lanz TA 及其他三位作者，使用 γ -分泌酶抑制劑 N2-[(2S)-2-(3,5-二氟苯基-2-羥乙醯基)-N1-[(7S)-5-甲基-6-氧-6,7-二氫-5H-二苯并[b,d]氮雜-7-基]-L-丙胺醯胺 (LY-411575) 之腦中 A β 藥物動力學、腦脊髓液，以及年

輕（無老人斑）Tg2576 老鼠之血漿的研究（Studies of A β pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the γ -secretase inhibitor 2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-L-alaninamide (LY-411575)) , Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics , 2004 , Apr , 309(1) , 第 49-55 頁 ; 以及 Wong GT 及其他十二位作者 , 利用 γ -分泌酶抑制劑 LY-411,575 抑制 β -澱粉樣

10 蛋白質胜肽產生及改變造淋巴作用及腸細胞分化 (Chronic treatment with the γ -secretase inhibitor LY-411,575 inhibits β -amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation) , Journal of Biological Chemistry , 2004 , Mar 26 , 279(13) , 第 12876-12882 頁) 。

15 WO 2004/110350 描述作為非胜肽化合物之具有多芳族環的化合物組群 , 但在 WO 2004/110350 之第 17 頁中的式(VI) 化合物不同於本發明的化合物 , 因為其等僅圍限於具有 2-胺基噻唑基作為主要結構的化合物組群 。

【發明內容】

20 發明概要

如上文所述 , 抑制 A β 40 及 A β 42 自 APP 產生的化合物 , 已預期可用於作為以阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 為代表之由 A β 所引起之疾病的預防或治療藥劑 。 然而 , 對於具有抑制 A β 40 及 A β 42 產生之高效力的非胜肽化合物尚

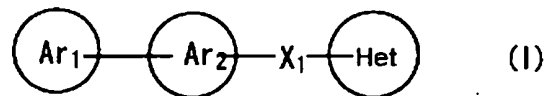
屬未知。因此，對於抑制 A β 40 及 A β 42 產生之新穎低分子
量化合物有需求。

經過徹底研究的結果，本案發明人首次已發現非胜肽
二環肉桂醯胺化合物，其抑制自 APP 生產 A β 40 及 A β 42，
5 且因此發現用於以阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 為代
表之由 A β 所引起之疾病的預防或治療藥劑。此發現已導引
本發明之完成。

尤其，本發明關於下述(1)至(42)：

(1) 由式(I)所代表之化合物或藥理學上可接受之鹽
10 類：

[式 1]



其中

Ar₁ 代表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A1 之取代基
15 所取代的咪唑基、三唑基或四唑基，

Ar₂ 代表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A2 之取代基
所取代的苯基、嘧啶基或吡啶基，

X₁ 代表 -C \equiv C- 或 -CR³=CR⁴- 或 -CR⁵= (其中 R³、R⁴ 及
R⁵ 為相同或不同且各自代表選自於取代基組群 A3 的取代
20 基)，以及

Het 為單價或二價且代表

(1)5-員芳族雜環基，

(2)與 6-至 14-員非-芳族烴環稠合之 5-員芳族雜環基，
或

(3)與 5-至 14-員非芳族雜環基稠合之 5-員芳族雜環
基，

5 其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取
代。

取代基組群 A1：(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)氰基、
(4)硝基、(5)C3-8 環烷基、(6)C2-6 烯基、(7)C2-6 炔基、
(8)C1-6 烷氧基、(9)C3-8 環烷氧基、(10)甲醯基、(11)C1-6
10 烷羰基及(12)C1-6 烷基（其中 C1-6 烷基可由 1 至 3 個選自
於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥
基、氰基、C1-6 烷氧基、C3-8 環烷基及 C1-6 烷羰基）；

取代基組群 A2：(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、
(4)氰基、(5)C1-6 烷氧基（其中 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個
15 選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原
子、氰基、C1-6 烷基、C2-6 烯基、C2-6 炔基及 C3-8 環烷
基）、(6)C3-8 環烷氧基、(7)C2-6 烯氧基及(8)C2-6 炔氧基；

取代基組群 A3：(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)可由 1
至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 6-至 14-員
20 芳族烴環基、(4)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取
代基所取代的 5-至 14-員芳族雜環基、(5)C1-6 烷基（其中
C1-6 烷基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取
代基所取代：甲醯基、鹵素原子、羥基、具有保護基之羥
基、氰基、C2-6 烯基、C2-6 炔基、C3-8 環烷基、C1-6 烷

氧基、C1-6 烷硫基、C1-6 烷基亞磺醯基、C1-6 烷基磺醯基、
 C1-6 烷羰基、胺基（其中胺基可由 1 至 2 個任擇地具有 1
 至 3 個鹵素原子的 C1-6 烷基所取代）、可由 1 至 3 個選自
 於取代基組群 A5 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族煙環
 5 基、可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的
 5-至 14-員芳族雜環基、可由 1 至 3 個選自於取代基組群
 A5 之取代基所取代的 6-至 14-員非芳族煙環基、可由 1 至
 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 5-至 14-員非
 芳族雜環基，以及-X-A（其中 X 代表亞胺基、-O-或-S-，
 10 以及 A 代表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基
 所取代的 6-至 14-員芳族煙環基或 5-至 14-員芳族雜環
 基），以及(6)可由 1 至 3 個鹵素原子所取代之 C1-6 烷氧基；

取代基組群 A4：(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、
 (4)氰基、(5)硝基、(6)C3-8 環烷基、(7)可由 1 至 3 個選自
 15 於取代基組群 A5 之取代基所取代的 C2-6 烯基、(8)可由 1
 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 C2-6 炔
 基、(9)C3-8 環烷氧基、(10)C3-8 環烷硫基、(11)甲醯基、
 (12)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的
 C1-6 烷羰基、(13)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取
 20 代基所取代的 C1-6 烷硫基、(14)可由 1 至 3 個選自於取代
 基組群 A5 之取代基所取代的 C1-6 烷基亞磺醯基、(15)可
 由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 C1-6
 烷基磺醯基、(16)羥亞胺基、(17)C1-6 烷氧基亞胺基、(18)
 可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 C1-6

烷基、(19)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所
 取代的 C1-6 烷氧基、(20)可由 1 或 2 個選自於取代基組群
 A5 之取代基所取代的胺基、(21)可由 1 或 2 個選自於取代
 基組群 A5 之取代基所取代的胺基甲醯基、(22)可由 1 至 3
 5 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族
 烴環基、(23)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基
 所取代的 5-至 14-員芳族雜環基、(24)可由 1 至 3 個選自於
 取代基組群 A5 之取代基所取代的 6-至 14-員非芳族烴環
 基、(25)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取
 10 代的 5-至 14-員非芳族雜環基、(26)C2-6 烯氧基、(27)C2-6
 炔氧基、(28)C3-8 環烷基亞磺醯基、(29)C3-8 環烷基磺醯
 基、(30)-X-A (其中 X 代表亞胺基、-O-或-S-，以及 A 代
 表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的
 6-至 14-員芳族烴環基或 5-至 14-員芳族雜環基)、(31)-CO-A
 15 (其中 A 如前述定義)、(32)=CH-A (其中 A 如前述定義)、
 (33)羧基及(34)C1-6 烷氧基羰基；

取代基組群 A5：(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)烴基、
 (4)氰基、(5)硝基、(6)C3-8 環烷基、(7)C2-6 烯基、(8)C2-6
 炔基、(9)C3-8 環烷氧基、(10)C3-8 環烷硫基、(11)甲醯基、
 20 (12)C1-6 烷羰基、(13)C1-6 烷硫基、(14)C1-6 烷基亞磺醯
 基、(15)C1-6 烷基磺醯基、(16)烴基亞胺基、(17)C1-6 烷
 氧基亞胺基、(18)C1-6 烷基 (其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3
 個選自於取代基組群 A6 之取代基、6-至 14-員芳族烴環基
 (其中該 6-至 14-員芳族烴環基可由 1 至 3 個選自於取代基

組群 A6 之取代基所取代), 以及 5-至 14-員芳族雜環基(其中該 5-至 14-員芳族雜環基可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代)、(19)C1-6 烷氧基(其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基、

5 6-至 14-員芳族烴環基(其中該 6-至 14-員芳族烴環基可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代) 以及 5-至 14-員芳族雜環基(其中該 5-至 14-員芳族雜環基可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代)、

10 (20)可由 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基、(21)可由 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基甲醯基、(22)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族烴環基、(23)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 5-至 14-員芳族雜環基、(24)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 6-至 14-員非芳族烴環基、(25)

15 可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 5-至 14-員非芳族雜環基、(26)C2-6 烯氧基、(27)C2-6 炔氧基、(28)C3-8 環烷基亞磺醯基、(29)C3-8 環烷基磺醯基、

(30)-X-A(其中 X 代表亞胺基、-O-或-S-, 以及 A 代表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 6-至

20 14-員芳族烴環基或 5-至 14-員芳族雜環基)、(31)-CO-A(其中 A 如前述定義)、(32)=CH-A(其中 A 如前述定義)、(33)羧基及(34)C1-6 烷氧基羰基;

取代基組群 A6:

(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、(4)氰基、(5)可由

1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基、(6)C1-6 烷基（其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基、氰基、可由 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基）以及(7)C1-6 烷氧基（其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基、氰基、可由 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基）。

(2) 根據 (1) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar₁ 為咪唑基或三唑基；

10 (3) 根據 (1) 或 (2) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar₁ 為咪唑基；

(4) 根據 (1) 至 (3) 中任一項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar₁ 係由 1 或 2 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：(1) 氫原子、(2) 鹵素原子、
15 (3) C3-8 環烷基、(4) C2-6 烯基、(5) C2-6 炔基及 (6) C1-6 烷基（其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個鹵素原子所取代）；

(5) 根據 (1) 至 (4) 中任一項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar₁ 係由 C1-6 烷基所取代；

(6) 根據 (1) 至 (5) 中任一項之化合物或其藥理學
20 上可接受之鹽類，其中 Ar₂ 為嘧啶基、吡啶基或苯基；

(7) 根據 (1) 至 (5) 中任一項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar₂ 為吡啶基；

(8) 根據 (1) 至 (5) 中任一項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar₂ 為苯基；

(9) 根據 (1) 及 (6) 至 (8) 中任一項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar_2 係由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：(1) 氫原子、(2) 鹵素原子、(3) 羥基、(4) 氰基、(6) C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：C1-6 烷基、C2-6 烯基、C2-6 炔基及 C3-8 環烷基)、(7) C2-6 烯氧基及 (8) C2-6 炔氧基；

(10) 根據 (1) 及 (6) 至 (9) 中任一項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar_2 係由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：(1) 氫原子、(2) 鹵素原子、(3) 氰基及 (4) C1-6 烷氧基；

(11) 根據 (1) 及 (6) 至 (10) 中任一項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar_2 係由 C1-6 烷氧基所取代；

(12) 根據 (1) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 X_1 為 $-C\equiv C-$ 或 $-CR^3=CR^4-$ (其中 R^3 及 R^4 為相同或不同，且各自代表選自於取代基組群 A3 的取代基)；

(13) 根據 (1) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 X_1 為 $-CR^5=$ (其中 R^5 代表選自於取代基組群 A3 之取代基)；

(14) 根據 (1) 或 (12) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 X_1 為 $-C\equiv C-$ ；

(15) 根據 (1) 或 (12) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 X_1 代表 $-CR^3=CR^4-$ (其中 R^3 及 R^4 為相同

或不同，且各自代表選自於取代基組群 A3 的取代基)；

(16) 根據 (1)、(12) 或 (15) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 X_1 代表 $-CR^3=CR^4-$ (其中 R^3 及 R^4 代表(1)氫原子、(2)C1-6 烷基、(3)烷氧基，或(4)鹵素原子)；

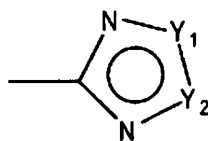
5 (17) 根據 (1)、(12)、(15) 或 (16) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 X_1 為 $-CH=CH-$ ；

(18) 根據 (1) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Het 為單價且為(1)5-員芳族雜環基、(2)與 6-至 14-員非芳族烴環基稠合之 5-員芳族雜環基，或(3)與 5-至 14-員非芳族雜環基稠合之 5-員芳族雜環基，該 5-至 14-員非芳族雜環基可由 1 至 3 個選自於如 (1) 所述之取代基組群 A4 的取代基所取代；

(19) 根據 (1) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Het 為二價且為(1)5-員芳族雜環基、(2)與 5-至 14-員非芳族烴環基稠合之 5-員芳族雜環基，或(3)與 6-至 14-員非芳族雜環基稠合之 5-員芳族雜環基，該 6-至 14-員非芳族雜環基可由 1 至 3 個選自於如 (1) 所述之取代基組群 A4 的取代基所取代；

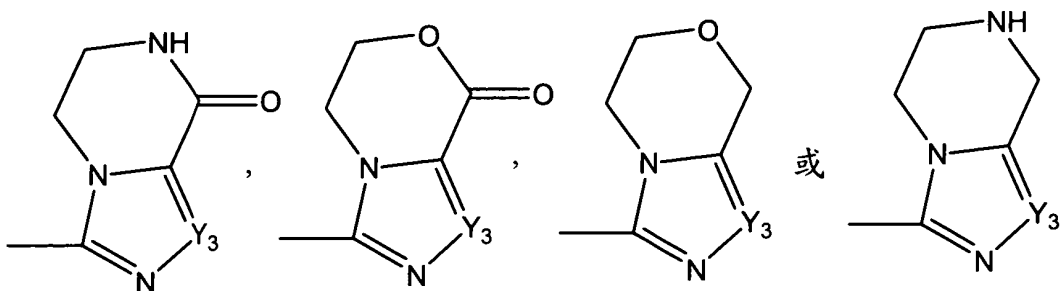
(20) 根據 (1) 或 (18) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Het 為由下式所代表之 5-員芳族雜環基：

[式 2]



- (2)C1-6 烷氧基羰基、(3)羧基、(4)可由任擇地具有 1 至 3 個鹵素原子的 C1-6 烷基所取代的胺基甲醯基、(5)6-至 14-員芳族煙環基 (其中該 6-至 14-員芳族煙環基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基、C1-6 烷基 (其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基及 C1-6 烷氧基) 及 C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基及 C1-6 烷氧基)) 及(6)5-至 14-員芳族雜環基 (其中該 5-至 14-員芳族雜環基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基、C1-6 烷基 (其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基及 C1-6 烷氧基)、C1-6 烷氧基 (其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基及 C1-6 烷氧基) 及鹵素原子)，或由下式所代表：

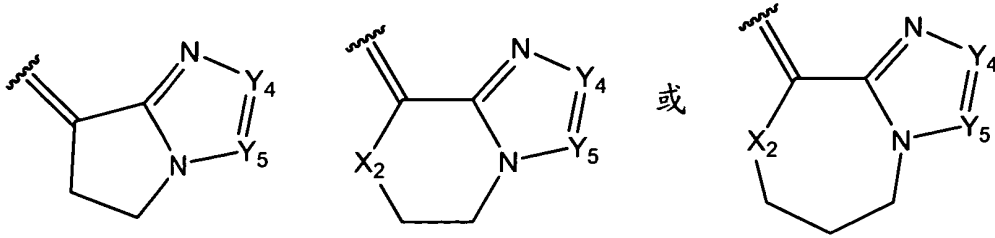
[式 3]



- 其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其中 Y₃ 代表次甲基或氮原子；

(23) 根據 (1)、(19) 或 (21) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Het 係由下式所代表：

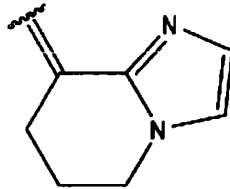
[式 4]



- 5 其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其中 X_2 代表氧原子或亞甲基，以及 Y_4 及 Y_5 為相同或不同且各自代表次甲基或氮原子；

(24) 根據 (1)、(19)、(21) 或 (23) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Het 係由下式所代表：

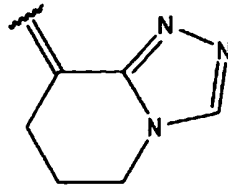
10 [式 5]



其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代；

(25) 根據 (1)、(19)、(21) 或 (23) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Het 為由下式所代表之基團：

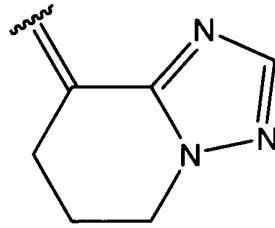
15 [式 6]



其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代；

(26) 根據 (1)、(19)、(21) 或 (23) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Het 為下式所代表之基團：

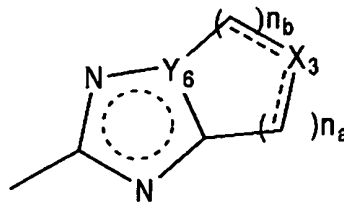
5 [式 7]



其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代。

(27) 根據 (1)、(18)、(20) 或 (21) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Het 為由下式所代表的基團：

10 [式 8]

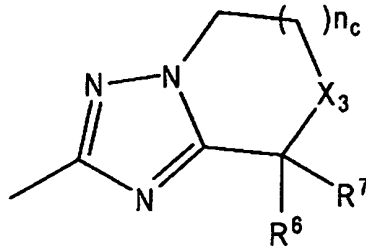


其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其中 --- 代表單鍵或雙鍵， X_3 代表次甲基或亞甲基、亞胺基、氧原子、硫原子或 $-\text{SO}_2-$ ，其可由選自於取代基組群 A4 之
15 取代基所取代， Y_6 代表碳原子或氮原子，以及 n_a 及 n_b 係獨

立地代表整數 0 至 3。

(28) 根據 (27) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Het 為下式所代表的基團：

[式 9]



5

其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其中 R^6 及 R^7 為相同或不同且各自代表選自於取代基組群 A4 的取代基， X_3 係如 (27) 之定義，以及 n_c 代表整數 0 至 2。

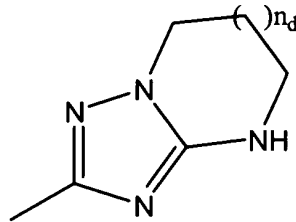
10 (29) 根據 (28) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 R^6 代表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族烴環基或 5-至 14-員芳族雜環基。

15 (30) 根據 (28) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 R^6 代表可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代的苯基、吡啶基或萘基：(1) 氫原子、(2) 鹵素原子、(3) 氰基、(4) C1-6 烷氧基 (其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個鹵素原子所取代)、(5) C1-6 烷基 (其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個鹵素原子所取代，以及(6)可由 1 至 2 個
20 C1-6 烷基所取代的胺基。

(31) 根據 (28) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 R^7 代表選自於下述基團所組成之組群的取代基：
 (1) 氫原子、(2) 鹵素原子、(3) 羥基、(4) 氰基、(5) C1-6 烷基、
 (6) C2-6 烯基、(7) C2-6 炔基、(8) C1-6 烷氧基及 (9) 可由 1 至
 2 個 C1-6 烷基所取代的胺基。

(32) 根據 (1)、(18) 或 (21) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Het 為下式所代表的基團：

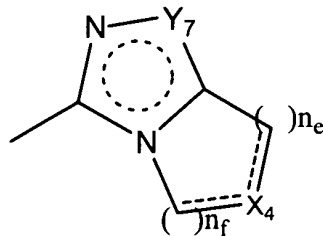
[式 10]



10 其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，
 其中 n_d 代表整數 0 至 3。

(33) 根據 (1)、(18)、(20) 或 (21) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Het 為下式所代表的基團：

[式 11]



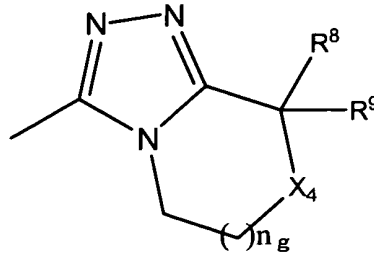
15

其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，
 其中 \dots 代表單鍵或雙鍵， X_4 代表次甲基或亞甲基、亞胺基、
 氧原子、硫原子或 $-SO_2-$ ，其可由選自於取代基組群 A4 之

取代基所取代， Y_7 代表碳原子或氮原子，以及 n_e 及 n_f 獨立地代表整數 0 至 3。

(34) 根據 (33) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Het 為下式所代表的基團：

5 [式 12]



其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其中 R^8 及 R^9 為相同或不同且各自代表選自於取代基組群 A4 之取代基， X_4 與 (33) 中所定義者相同，以及 n_g 代表
10 整數 0 至 2。

(35) 根據 (34) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 R^8 代表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代之 6-至 14-員芳族烴環基或 5-至 14-員芳族雜環基。

15 (36) 根據 (34) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 R^8 代表可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代的苯基、吡啶基或萘基：(1) 氫原子、(2) 鹵素原子、(3) 氰基、(4) C1-6 烷氧基 (其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個鹵素原子所取代)、(5) C1-6 烷基 (其中該 C1-6
20 烷基可由 1 至 3 個鹵素原子所取代，以及 (6) 可由 1 至 2 個 C1-6 烷基所取代的胺基。

(37) 根據 (34) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 R^9 代表選自於下述基團所組成之組群的取代基：
 (1) 氫原子、(2) 鹵素原子、(3) 羥基、(4) 氰基、(5) C1-6 烷基、
 (6) C2-6 烯基、(7) C2-6 炔基、(8) C1-6 烷氧基，及 (9) 可由 1
 5 至 2 個 C1-6 烷基所取代的胺基。

(38) 根據 (1) 至 (37) 中任一項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar_1 係經由藉由 Ar_1 所代表之咪唑基、三唑基或四唑基（其等可由取代基所取代）中的原子鍵結及藉由 Ar_2 所代表之苯基、嘧啶基或吡啶基（其等可由取代基所取代）中的原子，鍵結至 Ar_2 ； Ar_2 係藉由 Ar_2 所代表之苯基、嘧啶基或吡啶基（其等可由取代基所取代）中的原子鍵結至 X_1 ；以及單價 Het 係鍵結至 X_1 之 $-C\equiv C-$ 或 $-CR^3=CR^4-$ ，或二價 Het 係鍵結至 X_1 之 $-CR^5=$ 。

(39) 根據 (1) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，
 15 其中該化合物係選自於下述基團：

(1) 4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(2) 4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-咪唑，

20 (3) 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-苯基-1H-咪唑，

(4) 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-苯基-1H-咪唑，

(5) 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]

乙烯基}-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑，

(6)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸甲酯，

(7)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-(1H-咪唑-4-基)甲醇，

(8)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸，

(9)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸(2-氯乙基)醯胺，

(10)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氫-5H-咪唑並[1,5-a]吡嗪-8-酮，

(11)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-6,7-二氫-5H-咪唑並[1,5-a]吡嗪-8-酮，

(12)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫咪唑並[5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮，

(13)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-咪唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(14)2-{4-(4-氟苯基)-5-甲氧基甲基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}咪唑-1-基}乙醇，

(15)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪

唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,5-a]吡嗪，

(16)3-(3-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

5 (17)3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

(18)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶，

(19)2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶，

10 (20)2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(21)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲酯，

(22)2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-3-羧酸甲酯，

20 (23){3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基}甲醇，

(24){2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-3-

基]甲醇，

(25)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸，

5 (26)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸二甲基醯胺，

(27)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲基醯胺，

10

(28)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸醯胺，

(29)1-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙基]-4,5-二甲基-1H-咪唑，

15

(30)8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-2-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶，

(31)3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙基]-4H-[1,2,4]三唑，

20

(32)3-[2-(4-氟苯基)乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙基]-4H-[1,2,4]三唑，

(33)4-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙基]-1H-咪唑，

(34)5-(4-氟苯甲基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

(35)3-(4-氟苯甲基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

5 (36)(+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

(37)(-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

(38)5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

(39)3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

(40)5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

15 (41)3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

(42)(+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑，

(43)(-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑，

(44)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-(1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑，

(45)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑，

- (46)5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑，
- (47)3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，
- 5 (48)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-1H-咪唑，
- (49)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-(1-甲基-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑，
- (50)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-苯基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,5-a]吡啶，
- 10 (51)(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，
- (52)(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
- 15 [1,5-a]吡啶，
- (53)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，
- 20 (54)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，
- (55)(+)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並

[1,5-a]吡啶，

(56)(-)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (57)(+)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(58)(-)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(59)(+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(60)(-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(61)(+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

20 (62)(-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(63)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑

並[1,5-a]吡啶，

(64)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (65)7-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇，

(66)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
10 [1,5-a]吡啶-8-醇，

(67)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(68)(+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三
15 唑並[1,5-a]吡啶，

(69)(-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

20 (70)(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(71)(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並

[1,5-a]吡啶-8-醇，

(72)(+)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (73)(-)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(74)8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

10 (75)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(76)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並
15 [1,5-a]吡啶，

(77)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(78)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑
20 並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(79)(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(80)(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (81)2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(82)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

10 (83)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((S)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑，

(84)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((R)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑，

15 (85)(-)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(86)(+)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

20 (87)(-)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(88)(+)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫

[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(89)(-)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (90)(+)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(91)5-[甲氧基-(4-甲氧基苯基)甲基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-[1,2,4]三唑，

10 (92)7-(4-氟苯基)-7-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三唑，

(93)4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-(四氫呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑，

15 (94)4-{5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-4-(3,4,5-三氟苯基)丁-1-醇，

(95)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶

20 -8-腓，

(96)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腓，

(97)(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基

-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啶-8-腈，

(98)(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
5 [1,5-a]吡啶-8-腈，

(99)(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啶-8-基胺，

(100)(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
10 -1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啶-8-基胺，

(101)2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(102)(-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]
15 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡
啶-8-醇，

(103)(+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]
乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡
啶-8-醇，

(104)2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
20 苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啶，

(105)(+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑

並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(106)(-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

5 (107)2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(108)(-)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

10 (109)(+)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(110)(-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(111)(+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

20 (112)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三唑，

(113)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並

[1,2-b][1,2,4]三唑，

(114)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並

[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇，

5 (115)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並

[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇，

(116)(+)-8-(3,4-二氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並

10 [1,5-a]吡啶，

(117)(-)-8-(3,4-二氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並

[1,5-a]吡啶，

(118)4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4,5,6,7-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]嘧啶，

15 嘧啶，

(119)(+)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

20 (120)(-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡

啶，

(121)4-氟-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(122)4-(4-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(123)4-(3-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

5 (124)4-(2-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(125)4-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

10 (126)4-(4-聯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(127)4-(4-丙基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(128)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

15

(129)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(130)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

20

(131)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(132)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

5 (133)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(134)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

10 (135)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(136)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

15 (137)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

20 (138)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(139)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(140)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

5 (141)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(142)(+)-8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

10 (143)(-)-8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(144)(+)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑
15 並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(145)(-)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(146)(+)-4-(2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁
20 嗪-8-基)苯甲脞，

(147)(-)-4-(2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁
嗪-8-基)苯甲脞，

(148)(+)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (149)(-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(150)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

10 (151)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(152)(+)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
15 [1,5-a]吡啶-8-醇，

(153)(-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(154)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，
20

(155)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(156)(+)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲脞，

5 (157)(-)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲脞，

(158)(+)-4-{8-羥基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲脞，

10 (159)(-)-4-{8-羥基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲脞，

15 (160){4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯基}二甲胺，

(161)(S)-8-(4-氯苯基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

20 (162)(R)-8-(4-氯苯基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

(163)(+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

(164)(-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

(165)(+)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[2,1-c][1,2,4]三唑，

(166)(-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[2,1-c][1,2,4]三唑，

10 (167)(S)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶因(azepine)，

(168)(R)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶因(azepine)，

(169)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶因(azepine)，

(170)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶因(azepine)，

(171)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

(172)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(173)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(174)(-)-8-(2-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

10 (175)(+)-8-(2-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(176)8-(2-溴-4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
15 [1,5-a]吡啶，

(177)8-(2-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(178)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]
20 吡啶，

(179)8-(3-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，以及

(180)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 5
 乙烯基}-8-(2-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]
 吡啶；

(40) 一種藥劑，包含根據上述(1)至(39)中任一
 5 項之化合物或其藥理學上可接受的鹽類作為活性成分；

(41) 根據上述(40)之藥劑，其係用於預防或治療
 由澱粉樣蛋白質- β (amyloid- β) 所引起之疾病；以及

(42) 根據上述(41)之藥劑，其中該由澱粉樣蛋白
 質- β (amyloid- β) 所引起之疾病為阿茲海默症 (Alzheimer's
 10 disease)、痴呆症 (dementia)、唐氏症候群 (Down syndrome)
 或澱粉樣變性 (amyloidosis)。

根據本發明之通式(I)之化合物或其藥理學上可接受之
 鹽類以及根據本發明之用於澱粉樣蛋白質- β (amyloid- β)
 所引起之疾病的預防或治療藥劑為尚未在任何文獻中描述
 15 的新穎發明。

【實施方式】

發明之詳細說明

在下文中，將解釋說明使用於本案說明書之符號、專
 門術語及類似用語，以及詳細說明本發明。

20 在本發明中，為了方便起見，化合物之結構式可表現
 一特定異構物。然而，本發明包含所有異構物及異構物之
 混合物，例如可由化合物之結構產生的幾何異構物，以不
 對稱碳原子為主的光學異構物，立體異構物及互變異構
 物。本發明不受限於為了方便起見所描述之化學式，且可

為異構物或其混合物中任一者。因此，本發明之化合物中可具有一不對稱碳原子，且以光學活性化合物或外消旋異構物形式存在，以及在無限制條件下，本發明包括此等光學活性化合物或外消旋異構物中任一者。雖然可能存在有化合物之結晶多晶形物，本發明亦不受限於此，且可以單晶形或單晶形之混合物的形式存在。化合物可為酸酐或水合物。

由“A β 所引起之疾病”之專門術語包含廣泛不同的疾病，包括阿茲海默症 (Alzheimer's disease) (例如，參見 Klein WL及其他七位作者，受阿茲海默症侵襲之腦：寡聚性A β 配位體 (ADDLs) 建議可逆性記憶喪失的分子基礎 (Alzheimer's disease-affected brain: presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss), Proceeding National Academy of Science USA, 2003, Sep 2, 100(18), 第10417-10422頁； Nitsch RM及其他16位作者，抗 β -澱粉樣蛋白質之抗體舒緩阿茲海默症之認知力退化 (Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease), Neuron, 2003, May 22, 38(4), 第547-554頁； Jarrett JT及其他2位作者， β -澱粉樣蛋白質之羧基端為澱粉樣蛋白質形成之萌發的重要因素：阿茲海默症之病源的寓意 (The carboxy terminus of the β -amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease), Biochemistry, 1993, May 11, 32(18),

第4693-4697頁；Glennner GG及另一位作者，阿茲海默症：新穎之腦血管澱粉樣蛋白質的純化及特徵化之最初報告（Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel amyloid cerebrovascular protein ），Biochemical and Biophysical Research Communications，1984，May 16，120(3)，第885-890頁；Masters CL及其他六位作者，阿茲海默症及唐氏症候群之澱粉樣蛋白質斑核心蛋白質（amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome ），Proceeding National Academy of Science USA，1985，Jun，82(12)，第4245-4249頁；Gouras GK及其他七位作者，人類腦部中神經細胞內的A β 42的積聚作用（Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain ），American Journal of Pathology，2000，Jan，156(1)，第15-20頁；Scheuner D及其他二十位作者，類似阿茲海默症之老人斑徵狀之分泌的澱粉樣蛋白質在活體內藉由與家族性阿茲海默症有關聯的早老素1及2及APP突變而增加（Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease ），Nature Medicine，1996，Aug，2(8)，第864-870頁；以及Forman MS及其他四位作者，瑞典人之突變澱粉樣前驅物蛋白質對神經元及非神經元細胞之 β -澱粉樣蛋白質的積聚及分泌的差別影響（Differential effects of the swedish mutant amyloid

precursor protein on β -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells), *Journal of Biological Chemistry*, 1997, Dec 19, 272(51), 第32247-32253頁), 老年癡呆症 (senile dementia) (例如, 參見Blass JP, 腦部代謝及腦部疾病: 代謝性缺乏為阿茲海默症之最接近病因? (Brain metabolism and brain disease: Is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia?) *Journal of Neuroscience Research*, 2001, Dec 1, 66(5), 第851-6頁), 額顳葉型失智症 (frontotemporal dementia) (舉例而言, 參見Evin G及其他七位作者, 與老年癡呆症有關聯之早老素-1之替代性轉錄物 (Alternative transcripts of presenilin-1 associated with frontotemporal dementia), *Neuroreport*, 2002, Apr 16, 13(5), 第719-723頁), 匹克氏症 (Pick disease) (舉例而言, 參見Yasuhara O及其他三位作者, 具有匹克氏症之病患之腦病灶中之澱粉樣前驅物蛋白質的積聚 (Accumulation of amyloid precursor protein in brain lesions of patients with Pick disease), *Neuroscience Letters*, 1994, Apr 25, 171(1-2), 第63-66頁)。唐氏症候群 (舉例而言, 參見Teller JK及其他十位作者, 水溶性澱粉樣蛋白質 β -胜肽之出現在唐氏症候群之澱粉樣蛋白質老人斑形成之前 (Presence of soluble amyloid β -peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome), *Nature Medicine*, 1996, Jan, 2(1), 第93-95頁; 以及Tokuda T及其他六位作者, 唐氏症候群中澱粉樣蛋白質 β 蛋白質

A β 1-40及A β 1-42(43)的血漿濃度升高 (Plasma levels of amyloid β proteins A β 1-40 and A β 1-42(43) are elevated in Down's syndrome), *Annals of Neurology*, 1997, Feb, 41(2), 第271-273頁), 腦澱粉樣蛋白質病變 (舉例而言, 參見

5 Hayashi Y及其他九位作者, 早老素-1涉及受阿茲海默症影響的腦性澱粉樣病變的證據 (Evidence for presenilin-1 involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer's disease-affected brain), *Brain Research*, 1998, Apr 13, 789(2), 第307-314頁; Barelli H及其他十五位作者, 對40

10 及42個胺基酸長度的澱粉樣 β 勝肽具有專一性之新穎多株抗體的特徵化: 其用於檢測早老素之細胞生物學及散發性阿茲海默症及腦性澱粉樣病變病例之免疫組織化學的用途 (Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42 amino acid-long amyloid β peptides: their use to

15 examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy cases), *Molecular Medicine*, 1997, Oct, 3(10), 第695-707頁; Calhoun ME及其他十位

20 作者, 突變澱粉樣前驅物蛋白質的神經元過度表現造成腦血管澱粉樣蛋白質的突增沈積 (Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid), *Proceeding National Academy of Science USA*, 1999, Nov 23, 96(24), 第14088-14093頁; 以及Dermaut B及其他十位作者, 腦性澱

粉樣蛋白質病變為由新穎早老素-1突變引起之阿茲海默症之病原性病灶 (Cerebral amyloid angiopathy is a pathogenic lesion in Alzheimer's disease due to a novel presenilin 1 mutation), *Brain*, 2001, Dec, 124(12), 第2383-2392頁),

5 具有澱粉樣變性 (荷蘭人型) 之遺傳性腦部出血 (舉例而言, 參見Cras P及其他九位作者, 以APP 692Ala-->Gly突變中澱粉樣病變及大澱粉樣核心型老人斑為特徵的初老年期阿茲海默痴呆症 (Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core

10 type senile plaques in the APP 692Ala-->Gly mutation), *Acta Neuropathologica (Berl)*, 1998, Sep, 96(3), 第253-260頁; Herzig MC及其他十四位作者, A β 被設定為具有澱粉樣變性之遺傳性腦部出血之老鼠模型的目標 (A β is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral

15 hemorrhage with amyloidosis), *Nature Neuroscience*, 2004, Sep, 7(9), 第954-960頁; Van Duinen SG及其他五位作者, 荷蘭裔病患之澱粉樣變性的遺傳性腦部出血與阿茲海默症有關 (Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer disease),

20 *Proceeding National Academy of Science USA*, 1987, Aug, 84(16), 第5991-5994頁; 以及Levy E及其他八位作者, 遺傳性腦部出血中阿茲海默症之澱粉樣蛋白質基因的突變, 荷蘭人型, (Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type),

Science, 1990, Jun 1, 248(4959), 第1124-1126頁), 知能障礙 (舉例而言, 參見Laws SM及其他七位作者, 早老素-1突變 Glu318Gly 與記憶力減退之疾病之間的關聯 (Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment), Neurobiology of Aging, 2002, Jan-Feb, 23(1), 第55-58頁), 記憶障礙及學習障礙 (舉例而言, 參見Vaucher E及其他五位作者, 表現人類早老素-1之轉移基因的老鼠的物體識別記憶及膽鹼激素參數 (Object recognition memory and cholinergic parameters in mice expressing human presenilin 1 transgenes), Experimental Neurology, 2002, Jun, 175(2), 第398-406頁; Morgan D及其他十四位作者, 在阿茲海默症之動物模型之A β 胜肽預防注射預防記憶力喪失 (A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease), Nature, 2000, Dec 21-28, 408(6815), 第982-985頁; 以及Moran PM及其他三人, 表現人類 β -澱粉樣前驅蛋白質之751-胺基酸同形異構物的基因轉殖老鼠之與年齡有關的學習力不足 (Age-related learning deficits in transgenic mice expressing the 751-amino acid isoform of human β -amyloid precursor protein), Proceeding National Academy of Science USA, 1995, Jun 6, 92(12), 第5341-5345頁), 澱粉樣變性、腦部缺氧 (舉例而言, 參見Laws SM及其他七位作者, 早老素-1突變Glu318Gly與記憶力減退之疾病之間的關聯 (Association between the presenilin-1

mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment), *Neurobiology of Aging*, 2002, Jan-Feb, 23(1), 第55-58頁; Koistinaho M及其他十位作者, 港口傳播A β 沈積物但不形成斑點之 β -澱粉樣前驅蛋白質轉殖基因老鼠顯示增加的缺氧漏洞: 炎症的角色 (β -amyloid precursor protein transgenic mice that harbor diffuse A β deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability: role of inflammation), *Proceeding National Academy of Science USA*, 2002, Feb 5, 99(3), 第1610-1615頁; 以及

5

10 Zhang F及其他四位, 過度表現澱粉樣前驅蛋白質之轉殖基因老鼠對缺氧腦傷害的感受性增加 (Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein), *Journal of Neuroscience*, 1997, Oct 15, 17(20), 第7655-7661頁), 血管性失智症 (舉

15 例而言, 參見Sadowski M及其他六位作者, 阿茲海默症之病理學及血管性失智症之間的關連 (Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia), *Neurochemical Research*, 2004, Jun, 29(6), 第1257-1266

20 頁), 眼肌麻痺 (眼部肌肉癱瘓) (舉例而言, 參見O'Riordan S及其他七位作者, 早老素-1突變 (E280G)、痙攣性下肢無力, 以及顱部MRI白質異常 (Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities), *Neurology*, 2002, Oct 8, 59(7), 第1108-1110

頁), 多發性硬化症 (舉例而言, 參見Gehrmann J及其他四

位作者，在多發性硬化症病灶中澱粉樣前驅蛋白質(APP)的表現 (Amyloid precursor protein (APP) expression in multiple sclerosis lesions), *Glia*, 1995, Oct, 15(2), 第141-151頁；以及Reynolds, WF及其他六位作者，骨髓過氧化酶多

5 形性與阿茲海默症之特定性別危險性有關聯 (Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease), *Experimental Neurology*, 1999, Jan, 155(1), 第31-41頁), 頭部創傷、

顱部傷害 (舉例而言，參見Smith DH及其他四位作者，創

10 傷性腦損傷中蛋白質的積聚 (Protein accumulation in traumatic brain injury), *Neuromolecular Medicine*, 2003, 4(1-2), 第59-72頁), 失智症 (舉例而言，參見

Matsubara-Tsutsui M及其他七位作者，家族性早發性失智症

15 之早老素-1突變的分子證據 (Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia), *American Journal of Medical Genetics*, 2002, Apr 8, 114(3), 第292-298頁), 病原素病、家族性澱粉樣神經病變、三核

甘重複擴增疾病 (舉例而言，參見Kirkkitadze MD及其他二

位作者，阿茲海默症及其他神經系統退化性疾病的典範轉

20 移：寡聚性系集之突出角色 (Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: the emerging role of oligomeric assemblies), *Journal of Neuroscience Research*, 2002, Sep 1, 69(5), 第567-577頁；Evert BO及其他八位作者，發炎性基因在擴張之運動失調症蛋白質-3-

表現細胞株及之及脊髓性小腦萎縮症第3型腦中被正調控
(Inflammatory genes are upregulated in expanded
ataxin-3-expressing cell lines and spinocerebellar ataxia type
3 brains) , Journal of Neuroscience , 2001 , Aug 1 , 21(15) ,
5 第5389-5396頁 ; 以及Mann DM及另一位作者 , 在具有除了
阿茲海默症及唐氏徵候群之外的瘋狂疾病之病患腦內的澱
粉樣(A4)蛋白質的沈積 (Deposition of amyloid (A4) protein
within the brains of persons with dementing disorders other
than Alzheimer's disease and Down's syndrome) ,
10 Neuroscience Letters , 1990 , Feb 5 , 109(1-2) , 第68-75頁) ,
帕金森氏症 (Parkinson's disease) (舉例而言 , 參見
Primavera J及其他四位作者 , 非阿茲海默症型神經系統退
化作用之澱粉樣 β 的腦部積聚作用 (Brain Accumulation of
Amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration) , Journal of
15 Alzheimer's Disease , 1999 , Oct , 1(3) , 第183-193頁) , 具
有路易氏體之失智症 (Dementia with Lewy bodies) (舉例
而言 , 參見Giasson BI及其他二位作者 , 澱粉樣蛋白質生成
蛋白質之交互作用 (Interactions of amyloidogenic
proteins) , Neuromolecular Medicine , 2003 , 4(1-2) , 第49-58
20 頁 ; Masliah E及其他位作者 , 聯結阿茲海默症及帕金森氏
症之基因轉殖老鼠模型中的 β -澱粉樣胜肽增進 α -合成核苷
素積聚及神經元不足 (β -amyloid peptides enhance
alpha-synuclein accumulation and neuronal deficits in a
transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and

Parkinson's disease) , Proceeding National Academy of Science USA , 2001 , Oct 9 , 98(21) , 第12245-12250頁 ; Barrachina M及其他六位作者 , 具有路易氏體失智症之大腦皮質中的澱粉樣蛋白質- β 沈積係伴隨含有Kunitz蛋白酶抑制劑之A β PP mRNA同形異構物的相對增加 (Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in A β PP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor) , Neurochemistry International , 2005 , Feb , 46(3) , 第253-260
5 頁 ; 以及Primavera J及其他四位作者 , 非阿茲海默症之神經系統退化作用中之澱粉樣蛋白質- β 的積聚作用 (Brain Accumulation of Amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration) , Journal of Alzheimer's Disease , 1999 , Oct , 1(3) , 第183-193頁) , 複合型巴金森失智症 (PDC) (舉
10 例而言 , 參見Schmidt ML及其他六位作者 , 關島之肌萎縮性脊髓側索硬化症 / 複合型巴金森失智症的澱粉樣斑含有的A β 種類與阿茲海默症及病理性老化之澱粉樣斑中所發現者類似 (Amyloid plaques in Guam amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex contain species of
15 A β similar to those found in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and pathological aging) , Acta Neuropathologica (Berl) , 1998 , Feb , 95(2) , 第117-122頁 ; 以及Ito H及其他三位作者 , 關島之複合型巴金森失智症中含有 β 澱粉樣蛋白質之神經纖維纏結的證明 (Demonstration

of β amyloid protein-containing neurofibrillary tangles in parkinsonism-dementia complex on Guam), *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 1991, Oct, 17(5), 第365-373頁), 與染色體17有關聯之額顳葉型失智症—帕金森氏症 (FTDP-17) (舉例而言, 參見Rosso SM及其他三位作者, 具有tau基因突變之遺傳性額顳葉型失智症之共存性tau基因及澱粉樣蛋白質病理學 (Coexistent tau and amyloid pathology in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations), *Annals of the New York Academy of Science*, 2000, 920, 第115-119頁), 因嗜銀穀物之失智症 (舉例而言, 參見Tolnay M及其他四位作者, 低澱粉樣蛋白質(A β)斑負荷及相對優勢之擴散斑區辨嗜銀穀物疾病與阿茲海默症 (Low amyloid plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease), *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 1999, Aug, 25(4), 第295-305頁), 尼曼匹克症 (Niemann-Pick disease) (舉例而言, 參見Jin LW及其他三位作者, 在具有與細胞漿質異常相關之尼曼匹克症C型缺陷的神經元中澱粉樣 β 前驅蛋白質之澱粉樣蛋白質生成片段的細胞內積聚作用 (Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of amyloid- β precursor protein in neurons with Niemann-Pick type C defects is associated with endosomal abnormalities), *American Journal of Pathology*, 2004, Mar, 164(3), 第975-985頁), 肌萎縮性側索硬化症

(舉例而言，參見Sasaki S及另一位作者，肌萎縮性側索硬化症中 β -澱粉樣前驅蛋白質之免疫反應性 (Immunoreactivity of β -amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis)，Acta Neuropathologica (Berl)，1999，May，97(5)，第463-468頁；Tamaoka A及其他四位作者，患有肌萎縮性側索硬化症之病患的皮膚中增加的澱粉樣 β 蛋白質 (Increased amyloid β protein in the skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis)，Journal of Neurology，2000，Aug，247(8)，第633-635頁；Hamilton RL及另一位作者，肌萎縮性側索硬化症之阿茲海默症病理學 (Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis)，Acta Neuropathologica (Berl)，2004，Jun，107(6)，第515-522頁；以及Turner BJ及其他六位作者，在表現突變超氧化物歧化酶1之基因轉殖老鼠中的腦部 β -澱粉樣蛋白質積聚 (Brain β -amyloid accumulation in transgenic mice expressing mutant superoxide dismutase 1)，Neurochemical Research，2004，Dec，29(12)，第2281-2286頁)，腦積水 (舉例而言，參見Weller RO，CNS之腦脊液及組織液的病理學：阿茲海默症、病原素病及多發性硬化症的重要性 (Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis)，Journal of Neuropathology and Experimental Neurology，1998，Oct，57(10)，第885-894頁；Silverberg GD及其他四位作者，阿

茲海默症、正常顱內壓水腦症，及CSF循環生理學的老化改變：一種假設 (Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis), Lancet Neurology, 2003, Aug, 5 2(8), 第506-511頁；Weller RO及其他三位作者，腦部類澱粉樣血管病變：阿茲海默症中A β 在組織液引流路徑中的積聚作用 (Cerebral amyloid angiopathy: accumulation of A β in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease), Annals of the New York Academy of Sciences, 2000, Apr, 10 903, 第110-117頁；Yow HY及另一位作者，腦血管疾病在決定阿茲海默症中 β -澱粉樣蛋白質沈積典範的角色 (A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of β -amyloid deposition in Alzheimer's disease), Neurology and applied neurobiology, 2002, 28, 第149頁；以及Weller RO 15 及其他四位作者，腦血管疾病為自老化之人腦中去除A之失敗的主要因素 (Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of A from the aging human brain), Annals of the New York Academy of Sciences, 2002, Nov, 977, 第162-168頁)，不完全性下肢癱瘓 (舉 20 例而言，參見O'Riordan S及其他七位作者，早老素-1突變 (E280G)、痙攣性下肢無力，及顱部MRI白質異常 (Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities), Neurology, 2002, Oct 8, 59(7), 第1108-10頁；Matsubara-Tsutsui M及其他七

位作者，家族性早發性失智症之早老素-1突變的分子證據
(Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial
early onset dementia)，American Journal of Medical
Genetics，2002，Apr 8，114(3)，第292-298頁；Smith MJ
5 及其他十一位作者，具有痙攣性下肢無力之阿茲海默症之
各種不同表現型 (Variable phenotype of Alzheimer's disease
with spastic paraparesis)，Ann Neurol. 2001 Jan，49(1)，第
125-129頁；以及Crook R及其他十七位作者，具有痙攣性
下肢無力及因早老素1之外顯子9缺失造成的異常斑點之阿
10 茲海默症的一變異體 (A variant of Alzheimer's disease with
spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of
exon 9 of presenilin 1)，Nature Medicine，1998，Apr，4(4)，
第452-455頁)，進行性核上眼神經麻痺症 (舉例而言，參
見Barrachina M及其他六位作者，具有路易氏體失智症之大
15 腦皮質中的澱粉樣蛋白質- β 沈積係伴隨含有Kunitz蛋白酶
抑制劑之A β PP mRNA同形異構物的相對增加 (Amyloid- β
deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy
bodies is accompanied by a relative increase in A β PP mRNA
isoforms containing the Kunitz protease inhibitor)，
20 Neurochemistry International，2005，Feb，46(3)，第253-260
頁；以及Primavera J及其他四位作者，非阿茲海默症型神
經系統退化作用之澱粉樣 β 的腦部積聚作用 (Brain
Accumulation of Amyloid- β in Non-Alzheimer
Neurodegeneration, Journal of Alzheimer's Disease)，1999，

Oct, 1(3), 第183-193頁), 腦部出血(舉例而言, 參見Atwood
CS及其他三位作者, 腦血管對於容許維持血管完整性及血
液供應之封閉劑、抗凝血劑及結構重建分子之需求
(Cerebrovascular requirement for sealant, anti-coagulant
5 and remodeling molecules that allow for the maintenance of
vascular integrity and blood supply), Brain Research
Review, 2003 Sep, 43(1), 第164-178頁; 以及Lowenson JD
及其他二位作者, 蛋白質老化: 胞外澱粉樣蛋白質形成及
胞內修補, 心血管醫學之趨勢 (Protein Aging: Extracellular
10 amyloid formation and intracellular repair, Trends in
Cardiovascular medicine), 1994, 4(1), 第3-8頁), 痙攣(舉
例而言, 參見Singleton AB及其他十三位作者, 帶有
Thr113-114ins早老素-1突變之早發性阿茲海默症病例的病
理學 (Pathology of early-onset Alzheimer's disease cases
15 bearing the Thr113-114ins presenilin-1 mutation), Brain,
2000, Dec, 123(Pt 12), 第2467-2474頁), 輕度知能障礙
(舉例而言, 參見Gattaz WF及其他四位作者, 阿茲海默症
及輕度知能障礙中的血小板磷脂酶A(2)活性 (Platelet
phospholipase A(2) activity in Alzheimer's disease and mild
20 cognitive impairment), Journal of Neural Transmission,
2004, May, 111(5), 第591-601頁; 以及Assini A及其他十
四位作者, 具有輕度知能障礙之女性的澱粉樣 β -蛋白質42
的血漿濃度增加 (Plasma levels of amyloid β -protein 42 are
increased in women with mild cognitive impairment),

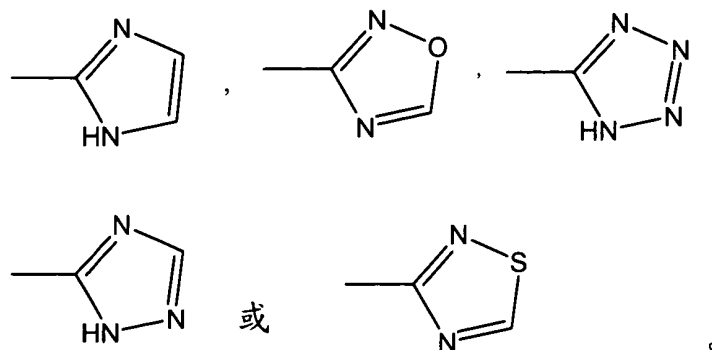
Neurology, 2004, Sep 14, 63(5), 第828-831頁), 血管硬化症 (舉例而言, 參見De Meyer GR及其他八位作者, 血小板吞噬作用及 β -澱粉樣前驅蛋白質的加工為血管硬化症之巨噬細胞活化作用的機制 (Platelet phagocytosis and processing of β -amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis), Circulation Research, 2002, Jun 14, 90(11), 第1197-1204頁) 等等。

發明之詳細說明

包含在根據本發明之用於由澱粉樣蛋白質- β (amyloid- β) 所引起之疾病的預防或治療藥劑之上述式(I) 中的“5-員芳族雜環基”、“6-至 14-員芳族烴環基”、“5-至 14-員芳族雜環基”、“6-至 14-員非芳族烴環基”及“5-至 14-員非芳族雜環基”係如下文之定義。

“5-員芳族雜環基”為 5-員芳族雜環基, 含有一或多個選自於氮原子、硫原子及氧原子所組成之組群的雜原子, 例如

[式 13]



“6-至 14-員芳族烴環基”意指具有 6 至 14 個碳原子之單環、二環或三環芳族烴環基。此基團之較佳例子包括

6-至 14-員單環、二環或三環芳族烴環基，例如苯基、茛基、萘基、萹基、庚搭烯基、聯苯基、芴基、非那烯基 (phenalenyl)、菲基及蔥基。

“5-至 14-員芳族雜環基” 意指具有 5 至 14 個碳原子之單環、雙環或三環芳族雜環基。此基團之較佳例子包括 (1)含氮芳族雜環基，例如吡咯基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑啉基、咪唑基、吲哚基、異吲哚基、吲嗪基、嘌呤基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、喹嗪基、二氮雜萘基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、喋啶基、咪唑並三嗪基、吡嗪並噻嗪基、吡啶基、菲啶基、呋唑基、萘嵌間二氮雜萘基、菲咯啉基，及苯甲醯甲基，(2)含硫芳族雜環基，例如噻吩基及苯並噻吩基，(3)含氧芳族雜環基，例如呋喃基、吡喃基、環戊二烯並吡喃基、苯並呋喃基，以及異苯並呋喃基，以及(4)芳族雜環基，其含有二或多個選自於氮原子、硫原子及氧原子所組成之組群的雜原子，該芳族雜環基例如噻唑基、異噻唑基、苯並噻唑啉基、苯並噻二唑基、吩噻嗪基、異噁唑基、呋咱基、吩噁嗪基、吡唑並噁唑基、咪唑並噻唑基、噻吩並呋喃基、呋喃並吡咯基，以及吡啶並噁嗪基。

“6-至 14-員非芳族烴環基” 意指具有 6 至 14 個碳原子之環脂族烴基。此基團的例子包括具有 6 至 14 個碳原子之環脂族烴基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、螺[3.4]辛基、癸基、2,3-二氫化茛基、1-萘基、環戊二烯並環辛烯基、苯並環辛烯基、茛基、四氫

萘基、6,7,8,9-四氫-5H-苯並環庚烯基以及 1,4-二氫萘基。

“5-至 14-員非芳族雜環基” (1)具有 5 至 14 個成環原子，(2)在成環原子中含有 1 至 5 個雜原子，例如氮原子、-O-或-S-，以及(3)在環中可含有一或多個羰基、雙鍵或三
 5 鍵，以及不僅意指 5-至 14-員非芳族單環雜環基，亦意指與芳族烴環基稠合之飽和雜環基或與芳族雜環基稠合之飽和烴環基或飽和雜環基。5-至 14-員非芳族雜環基的殊例子包括氮雜環丁基環、吡咯烷基環、哌啶基環、氮雜環庚烷基環、偶氮吡因基 (azocanyl) 環、四氫呋喃基環、四氫吡喃
 10 基環、嗎啉基環、硫代嗎啉基、哌嗪基環、噻唑烷基環、二噁烷基環、咪唑啉基環、噻唑啉基環、1,2-苯並吡喃基環、異苯並二氫吡喃基環、苯並二氫吡喃基環、二氫吡啶基環、異二氫吡啶基環、氮雜 2,3-二氫化茛基、氮雜四氫萘基、氮雜苯並二氫吡喃基、四氫苯並呋喃基、四氫苯並噻吩基、
 15 2,3,4,5-四氫-苯並[b]噻吩基、3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]氮雜環庚三烯基 (dioxepinyl)、2,3-二氫-1-茛酮基、6,7-二氫-5H-環戊二烯並吡嗪基、6,7-二氫-5H-[1]吡啶基、6,7-二氫-5H-[1]吡啶基、5,6-二氫-4H-環戊二烯並[b]噻吩基、4,5,6,7-四氫-苯並[b]噻吩基、3,4-二氫-2H-萘-1-酮基、2,3-二氫-異吡啶-1-
 20 酮基、3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮基，以及 3,4-二氫-2H-苯並[1,4]噁平基 (oxapinyl)。

取代基組群 A1、取代基組群 A2、取代基組群 A3、取代基組群 A4、取代基組群 A5 及取代基組群 A6 意指下述基團。

取代基組群 A1 意指(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)氰基、(4)硝基、(5)C3-8 環烷基、(6)C2-6 烯基、(7)C2-6 炔基、(8)C1-6 烷氧基、(9)C3-8 環烷氧基、(10)甲醯基、(11)C1-6 烷羰基及(12)C1-6 烷基(其中 C1-6 烷基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基、氰基、C1-6 烷氧基、C3-8 環烷基及 C1-6 烷羰基)。

取代基組群 A2 意指(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、(4)氰基、(5)C1-6 烷氧基(其中 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、氰基、C1-6 烷基、C2-6 烯基、C2-6 炔基及 C3-8 環烷基)、(6)C3-8 環烷氧基、(7)C2-6 烯氧基或(8)C2-6 炔氧基。

取代基組群 A3 意指(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族烴環基、(4)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 5-至 14-員芳族雜環基、(5)C1-6 烷基(其中 C1-6 烷基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：甲醯基、鹵素原子、羥基、具有保護基之羥基、氰基、C2-6 烯基、C2-6 炔基、C3-8 環烷基、C1-6 烷氧基、C1-6 烷硫基、C1-6 烷基亞磺醯基、C1-6 烷基磺醯基、C1-6 烷羰基、胺基(其中胺基可由 1 至 2 個任擇地具有 1 至 5 個鹵素原子的 C1-6 烷基所取代)、可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族烴環基、可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 5-至 14-員芳族雜環基、可由 1 至 3 個選自於取代基組群

A5 之取代基所取代的 6-至 14-員非芳族烴環基、可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 5-至 14-員非芳族雜環基，以及-X-A（其中 X 代表亞胺基、-O-或-S-，以及 A 代表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族烴環基或 5-至 14-員芳族雜環基))，或(6)可由 1 至 3 個鹵素原子所取代之 C1-6 烷氧基。

取代基組群 A4 意指(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、(4)氰基、(5)硝基、(6)C3-8 環烷基、(7)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 C2-6 烯基、(8)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 C2-6 炔基、(9)C3-8 環烷氧基、(10)C3-8 環烷硫基、(11)甲醯基、(12)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 C1-6 烷羰基、(13)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 C1-6 烷硫基、(14)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 C1-6 烷基亞磺醯基、(15)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 C1-6 烷基磺醯基、(16)羥亞胺基、(17)C1-6 烷氧基亞胺基、(18)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 C1-6 烷基、(19)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 C1-6 烷氧基、(20)可由 1 或 2 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的胺基、(21)可由 1 或 2 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的胺基甲醯基、(22)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族烴環基、(23)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基

所取代的 5-至 14-員芳族雜環基、(24)可由 1 至 3 個選自於
 取代基組群 A5 之取代基所取代的 6-至 14-員非芳族烴環
 基、(25)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取
 5 代的 5-至 14-員非芳族雜環基、(26)C2-6 烯氧基、(27)C2-6
 炔氧基、(28)C3-8 環烷基亞磺醯基、(29)C3-8 環烷基磺醯
 基、(30)-X-A (其中 X 代表亞胺基、-O-或-S-，以及 A 代
 表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的
 6-至 14-員芳族烴環基或 5-至 14-員芳族雜環基)、(31)-CO-A
 (其中 A 如前述定義)、(32)=CH-A (其中 A 如前述定義)、
 10 (33)羧基或(34)C1-6 烷氧基羰基；

取代基組群 A5 意指(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、
 (4)氰基、(5)硝基、(6)C3-8 環烷基、(7)C2-6 烯基、(8)C2-6
 炔基、(9)C3-8 環烷氧基、(10)C3-8 環烷硫基、(11)甲醯基、
 (12)C1-6 烷羰基、(13)C1-6 烷硫基、(14)C1-6 烷基亞磺醯
 15 基、(15)C1-6 烷基磺醯基、(16)羥基亞胺基、(17)C1-6 烷
 氧基亞胺基、(18)C1-6 烷基 (其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3
 個選自於取代基組群 A6 之取代基、6-至 14-員芳族烴環基
 (其中該 6-至 14-員芳族烴環基可由 1 至 3 個選自於取代基
 組群 A6 之取代基所取代)，以及 5-至 14-員芳族雜環基(其
 20 中該 5-至 14-員芳族雜環基可由 1 至 3 個選自於取代基組群
 A6 之取代基所取代)所取代)、(19)C1-6 烷氧基 (其中該
 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基、
 6-至 14-員芳族烴環基 (其中該 6-至 14-員芳族烴環基可由
 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代) 以及 5-

至 14-員芳族雜環基（其中該 5-至 14-員芳族雜環基可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代）所取代）、(20)可由 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基、(21)可由 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基甲醯基、(22)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族煙環基、(23)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 5-至 14-員芳族雜環基、(24)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 6-至 14-員非芳族煙環基、(25)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 5-至 14-員非芳族雜環基、(26)C2-6 烯氧基、(27)C2-6 炔氧基、(28)C3-8 環烷基亞磺醯基、(29)C3-8 環烷基磺醯基、(30)-X-A（其中 X 代表亞胺基、-O-或-S-，以及 A 代表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族煙環基或 5-至 14-員芳族雜環基）、(31)-CO-A（其中 A 如前述定義）、(32)=CH-A（其中 A 如前述定義）、(33)羧基及(34)C1-6 烷氧基羰基。

取代基組群 A6 意指(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、(4)氰基、(5)可由 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基、(6)C1-6 烷基（其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基、氰基、可由 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基）以及(7)C1-6 烷氧基（其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基、氰基、可由 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基）。

“鹵素原子”意指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等，以及較佳地為氟原子、氯原子或溴原子。

“C1-6 烷基”意指具有 1 至 6 個碳原子之烷基。此基團之較佳例子包括線形或分支烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、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，及 3-甲基戊基。

“C2-6 烯基”意指具有 2 至 6 個碳原子之烯基。此基團之較佳例子包括線形或分支烯基，例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基、1-丁烯-3-基、2-丁烯-1-基，以及 2-丁烯-2-基。

“C2-6 炔基”意指具有 2 至 6 個碳原子之炔基。此基團之較佳例子包括線形或分支炔基，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

“C3-8 環烷基”意指具有 3 至 8 個碳原子之環烷基。基團之較佳例子包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基，以及環辛基。

“C1-6 烷氧基”意指具有 1 至 6 個碳原子之烷基，其中一氫原子係由一氧原子所取代。基團之較佳例子包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第

二戊氧基、第三戊氧基、正己氧基、異己氧基、1,2-二甲基丙氧基、2-乙基丙氧基、1-甲基-2-乙基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,1-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基，以及己氧基。

“C3-8 環烷氧基”意指具有 3 至 8 個碳原子之環烷基，其中一氫原子係由一氧原子所取代。基團之較佳例子包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基，以及環辛氧基。

10 “C2-6 烯氧基”意指具有 2 至 6 個碳原子之烯基，其中一氫原子已由一氧原子所取代。此基團之較佳例子包括直鏈或分支烯氧基，例如乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、異丙烯氧基、1-丁烯-1-氧基、1-丁烯-2-氧基、1-丁烯-3-氧基、2-丁烯-1-氧基及 2-丁烯-2-氧基。

15 “C2-6 炔氧基”意指具有 2 至 6 個碳原子之炔基，其中一氫原子已由一氧原子所取代。此基團之較佳例子包括直鏈或分支炔氧基，例如乙炔氧基、1-丙炔氧基、2-丙炔氧基、丁炔氧基、戊炔氧基及己炔氧基。

20 “C1-6 烷硫基”意指具有 1 至 6 個碳原子之烷基，其中一氫原子已由一硫原子所取代。此基團之較佳例子包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基、第三丁硫基、正戊硫基、異戊硫基、新戊硫基、正己硫基及 1-甲基丙硫基。

“C1-6 烷亞磺醯基”意指具有 1 至 6 個碳原子之烷

基，其中一氫原子已由一亞磺醯基所取代。此基團之較佳之例子包括甲亞磺醯基、乙基甲亞磺醯基、正丙亞磺醯基、異丙亞磺醯基、正丁亞磺醯基、異丁亞磺醯基、第三丁亞磺醯基、正戊亞磺醯基、異戊亞磺醯基、新戊亞磺醯基、

5 正己亞磺醯基及 1-甲基丙亞磺醯基。

“C1-6 烷基磺醯基” 意指具有 1 至 6 個碳原子之烷基，其中一氫原子已由一磺醯基所取代。此基團之較佳之例子包括甲磺醯基及乙磺醯基。

“C3-8 環烷硫基” 意指具有 3 至 8 個碳原子之環烷基，其中一氫原子已由一硫原子所取代。此基團之較佳例子包括環丙硫基、環丁硫基、環戊硫基、環己硫基、環庚硫基及環辛硫基。

10

“C3-8 環烷亞磺醯基” 意指具有 3 至 8 個碳原子之環烷基，其中一氫原子已由一亞磺醯基所取代。此基團之較佳例子包括環丙基亞磺醯基、環丁基亞磺醯基、環戊基亞磺醯基、環己基亞磺醯基、環庚基亞磺醯基及環辛基亞磺醯基。

15

“C3-8 環烷基磺醯基” 意指具有 3 至 8 個碳原子之環烷基，其中一氫原子已由一磺醯基所取代。此基團之較佳例子包括環丙基磺醯基、環丁基磺醯基、環戊基磺醯基、環己基磺醯基、環庚基磺醯基及環辛基磺醯基。

20

“可由 C1-6 烷基所取代之胺基” 意指可由具有 1 至 6 個碳原子之烷基所取代的胺基。此基團之較佳例子包括胺基、甲胺基、乙胺基、丙胺基及二甲基胺基。

“C1-6 烷羰基”意指具有 1 至 6 個碳原子之烷基，其中一氫原子已由一羰基所取代。此基團之較佳例子包括乙醯基、丙醯基及丁醯基。

“C1-6 烷氧基亞胺基”意指亞胺基，其中一氫原子由 C1-6 烷氧基所取代。此基團之較佳例子包括甲氧基亞胺基及乙氧基亞胺基。

“C1-6 烷氧基羰基”意指羰基，其中一氫原子由 C1-6 烷氧基。此基團之較佳例子包括乙氧基羰基。

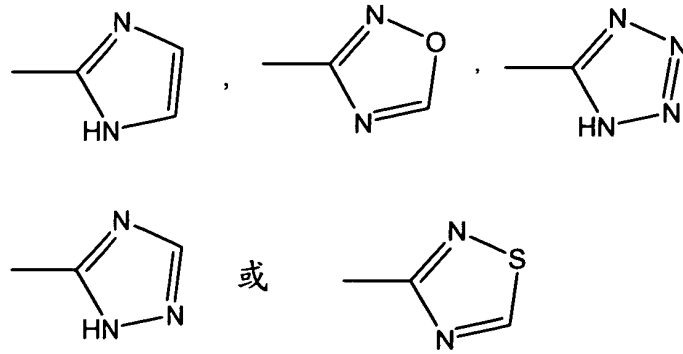
“具有保護基之羥基”的較佳例子包括甲氧甲基、乙氧甲基、四氫吡喃醚基、第三丁醚基、烯丙醚基、苯甲酸酯基、乙酸酯基、甲酸酯基、丁烯酸酯基、對苯基苯甲酸酯基，或新戊酸酯基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基聯苯基矽烷基、三苯甲基、苯甲基等等。

在“可由 1 至 3 個取代基所取代之 6-至 14-員芳族烴環基”、“可由 1 至 3 個取代基所取代之 5-至 14-員芳族雜環基”、“可由 1 至 3 個取代基所取代之 6-至 14-員非芳族烴環基”或“可由 1 至 3 個取代基所取代之 5-至 14-員非芳族雜環基”中，取代基較佳為例如(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、(4)氰基、(5)硝基、(6)C3-8 環烷基、(7)C2-6 烯基、(8)C2-6 炔基、(9)C3-8 環烷氧基、(10)C3-8 環烷硫基、(11)甲醯基、(12)C1-6 烷羰基、(13)C1-6 烷硫基、(14)C1-6 烷基亞磺醯基、(15)C1-6 烷基磺醯基、(16)羥基亞胺基、(17)C1-6 烷氧基亞胺基、(18)C1-6 烷基（其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代、6-

至 14-員芳族烴環基 (其中該 6-至 14-員芳族烴環基可由 1
 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代) 以及 5-至
 14-員芳族雜環基 (其中該 5-至 14-員芳族雜環基可由 1 至
 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代))、(19)C1-6 烷
 5 氧基 (其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於取代基組群
 A6 之取代基所取代)、6-至 14-員芳族烴環基 (其中該 6-
 至 14-員芳族烴環基可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之
 取代基所取代) 以及 5-至 14-員芳族雜環基 (其中該 5-至
 14-員芳族雜環基可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取
 10 代基所取代的))、(20)可由 1 至 2 個 C1-6 烷基所取代的胺
 基、(21) 可由 1 至 2 個 C1-6 烷基所取代的胺基甲醯基、
 (22)6-至 14-員芳族烴環基、(23)5-至 14-員芳族雜環基、
 (24)6-至 14-員非芳族烴環基、(25)5-至 14-員非芳族雜環
 基、(26)C2-6 烯氧基、(27)C2-6 炔氧基、(28)C3-8 環烷基
 15 亞磺醯基、(29)C3-8 環烷基磺醯基、(30)-X-A (其中 X 代
 表亞胺基、-O-或-S-, 以及 A 代表可由 1 至 3 個選自於取
 代基組群 A6 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族烴環基或 5-
 至 14-員芳族雜環基)、(31)-CO-A (其中 A 如前述定義)、
 (32)=CH-A (其中 A 如前述定義)、(33)羧基, 或(34)C1-6
 20 烷氧基羰基。

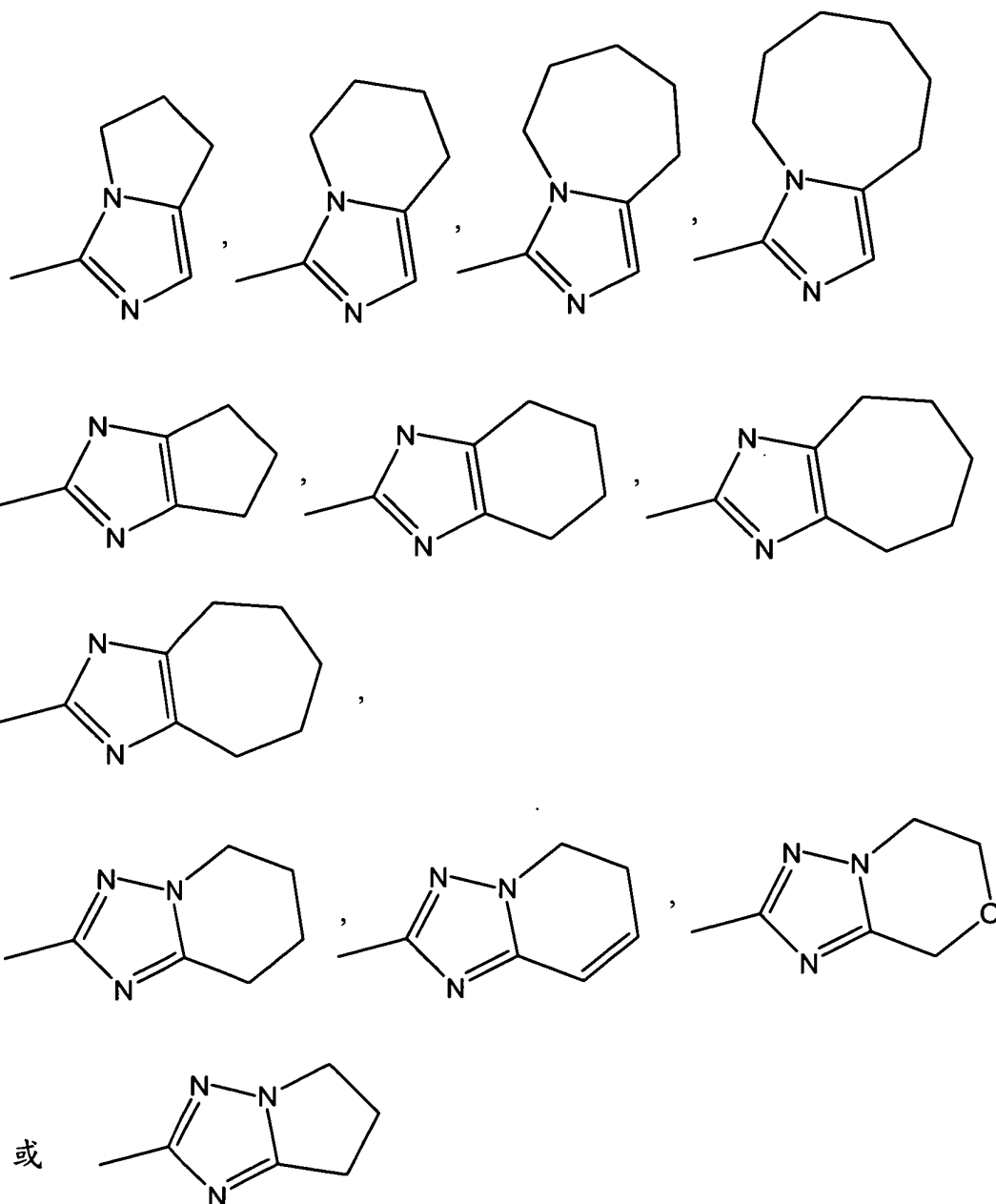
“化合物, 其中 Het 為單價且為 5-員芳族雜環基”為式
 (I)之化合物, 其中代表 a 5-員芳族雜環基且較佳為下式之
 基團:

[式 14]



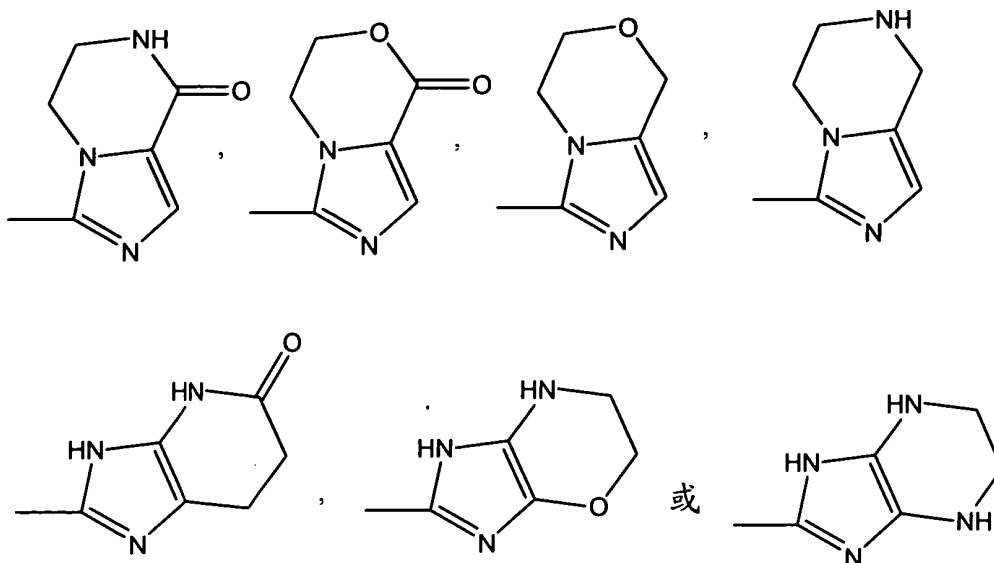
“化合物，其中 Het 為單價且為與 6-至 14-員非芳族
 烴環基稠合之 5-員芳族雜環基” 為式(I)之化合物，其中 Het
 代表與 6-至 14-員非芳族烴環基稠合之 5-員芳族雜環基且
 5 較佳為例如下式之基團：

[式 15]



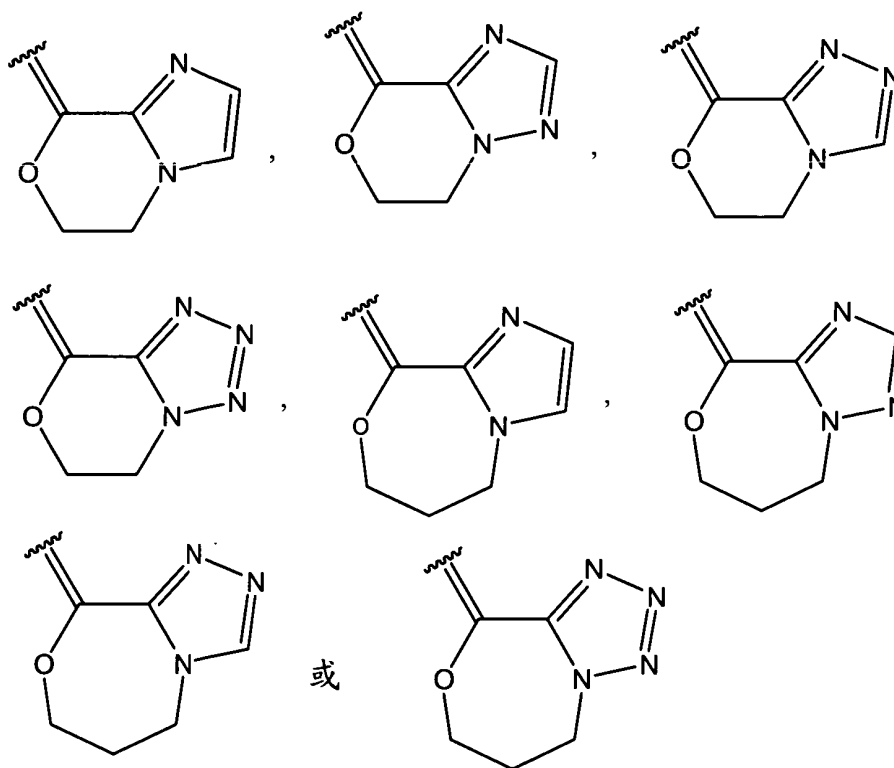
“化合物，其中 Het 為單價且為與 5-至 14-員非芳族雜環基稠合之 5-員芳族雜環基” 為式(I)之化合物，其中 Het 代表與 5-至 14-員非芳族雜環基稠合之 5-員芳族雜環基，且較佳為例如下式之基團：

[式 16]



“Het，其為二價且為與 5-至 14-員非芳族雜環基稠合之 5-員芳族雜環基”較佳為例如下式之基團：

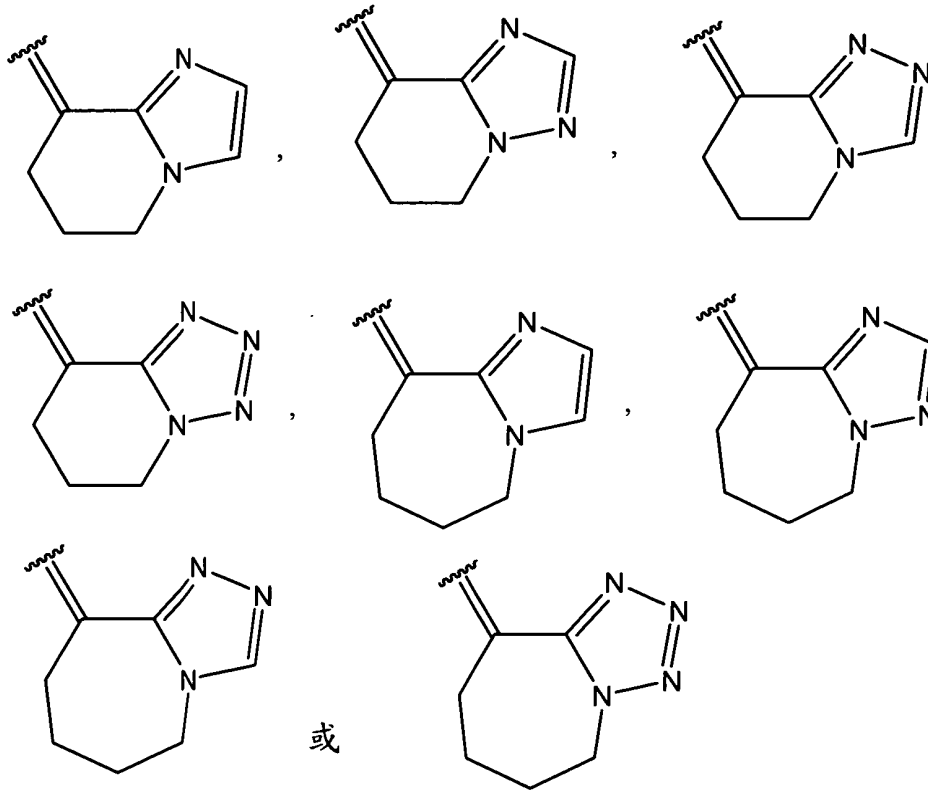
5 [式 17]



“Het，其為二價且為與 6-至 14-員非芳族烴環基稠合

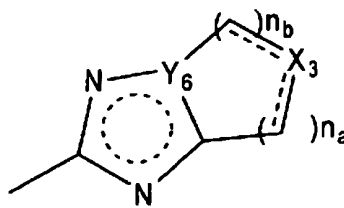
之 5-員芳族雜環基” 例如為下述之基團：

[式 18]



“Het，其為下式代表之基團：

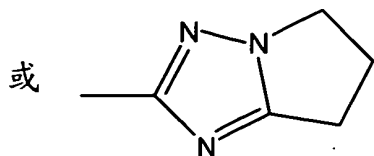
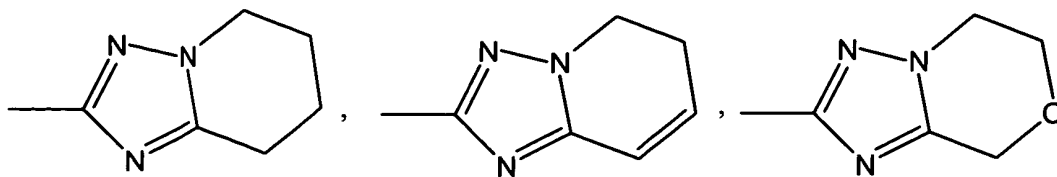
5 [式 19]



其中—代表單鍵或雙鍵， X_3 代表次甲基或亞甲基、亞胺基、氧原子、硫原子，或 $-SO_2-$ ，其可由選自於取代基組群 A4 之取代基所取代， Y_6 代表碳原子或氮原子，以及 n_a 及 n_b

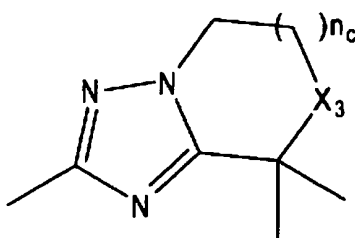
10 獨立地代表整數 0 至 3” 為例如下述之基團：

[式 20]



“Het，其 其為下式所代表的基團：

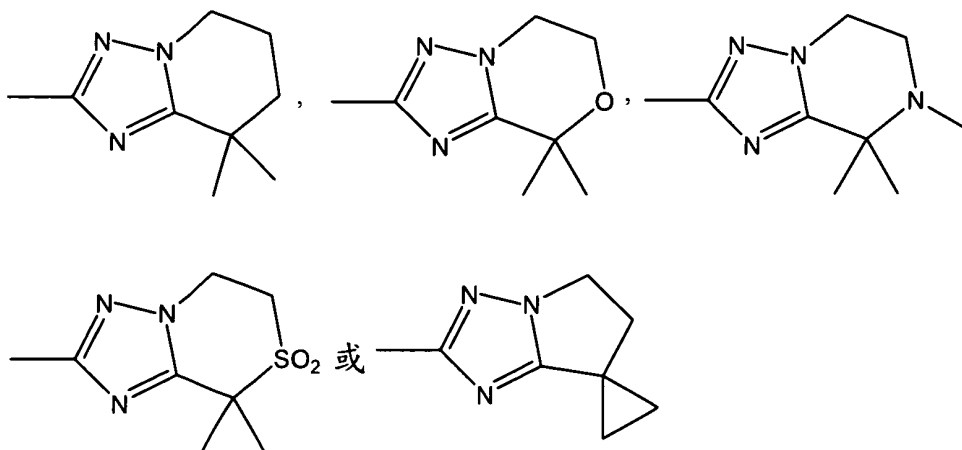
[式 21]



5

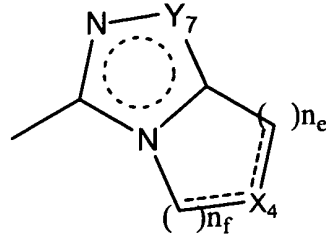
其中 X_3 代表次甲基或亞甲基、亞胺基、氧原子、硫原子或 $-SO_2-$ ，以及 n_c 代表整數 0 至 3” 為例如下式之基團：

[式 22]



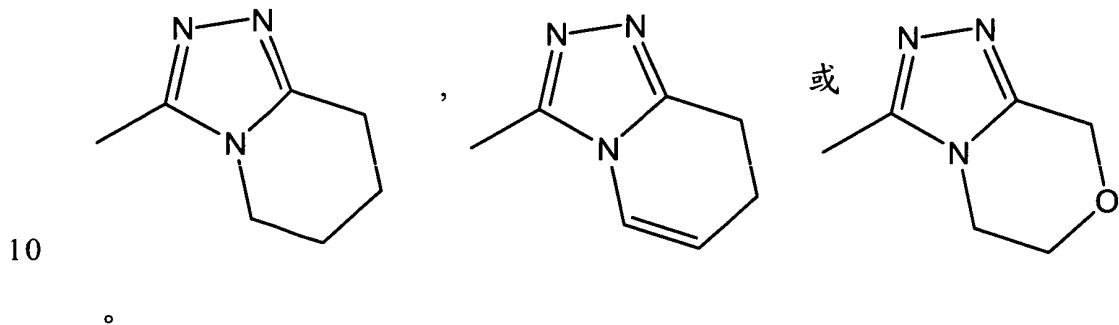
“Het, 其為下式所代表的基團：

[式 23]



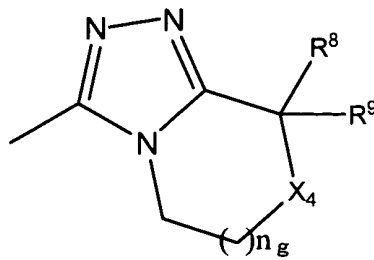
其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其中——代表單鍵或雙鍵，X₄ 代表次甲基或亞甲基、亞胺基、氧原子、硫原子或-SO₂-，其可由選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，Y₇ 代表碳原子或氮原子，以及 n_e 及 n_f 獨立地代表整數 0 至 3” 為例如下式之基團：

[式 24]



“Het, 其為下式所代表的基團：

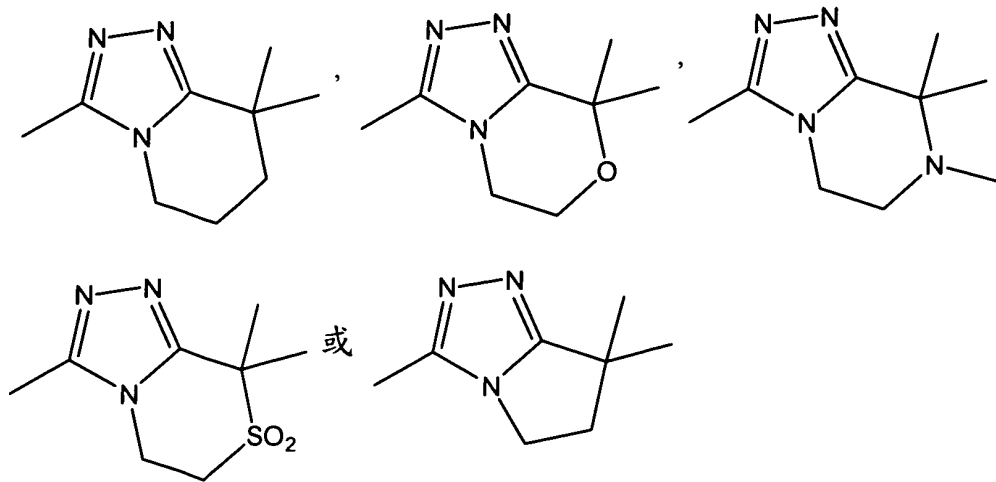
[式 25]



15 其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其

中 R^8 及 R^9 為相同或不同且各自代表選自於取代基組群 A4 之取代基， X_4 如申請專利範圍第 33 項中之定義，以及 n_g 代表整數 0 至 2” 為例如下式之基團：

[式 26]



在本發明中，對於“藥理學上可接受之鹽類”無特別限制，只要其為利用本發明之通式 (I) 之化合物所形成的藥理學上可接受之鹽類即可，該化合物為 $A\beta$ 所引起之疾病的預防或治療藥劑。此鹽類的較佳特殊例子包括氫鹵酸鹽（例如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽，以及氫碘酸鹽），無機酸鹽（例如硫酸鹽、硝酸鹽、過氧酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽及碳酸氫鹽），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，以及檸檬酸鹽），有機磺酸鹽（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，以及樟腦磺酸鹽），胺基酸鹽（例如天門冬胺酸鹽及麩胺酸鹽），四級銨鹽，鹼金屬鹽（例如鈉鹽及鉀鹽），以及鹼土金屬鹽（例如鎂鹽及鈣鹽）。

接下來，將描述本發明之式 (I) 之化合物。

在式(I)之化合物或其藥理學上可接受之鹽類中，Ar₁較佳為咪唑基、三唑基或四唑基，Ar₁更佳咪唑基或三唑基，以及 Ar₁ 最佳為咪唑基。

5 在式(I)之化合物或其藥理學上可接受之鹽類中，Ar₁較佳地經由 1 至 3 個選自於取代基組群 A1 的取代基所取代，Ar₁ 更佳地經由 1 或 2 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：氫原子、鹵素原子、C3-8 環烷基、C2-6 烯基、C2-6 炔基，以及 C1-6 烷基（其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個鹵素原子所取代），以及 Ar₁ 最佳為 C1-6 烷基。

10 在式(I)之化合物或其藥理學上可接受之鹽類中，Ar₂較佳為嘧啶基、吡啶基，或苯基，以及 Ar₂ 更佳為苯基或吡啶基。

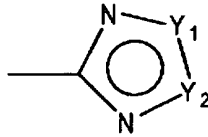
15 在式(I)之化合物或其藥理學上可接受之鹽類中，Ar₂較佳地經由 1 至 3 個選自於取代基組群 A2 的取代基所取代，Ar₂ 較佳為經由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：氫原子、鹵素原子、羥基、氰基、C1-6 烷氧基（其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：C1-6 烷基、C2-6 烯基、C2-6 炔基及 C3-8 環烷基）、C2-6 烯氧基，及 C2-6 炔氧基，Ar₂ 20 更佳為經由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：氫原子、鹵素原子、氰基，及 C1-6 烷氧基，以及 Ar₂ 最佳為經由 C1-6 烷氧基所取。

在式(I)之化合物或其藥理學上可接受之鹽類中，X₁ 較佳為 -C≡C-、-CR³=CR⁴-或 -CR⁵=（其中 R³、R⁴ 及 R⁵ 為相同

或不同，且各自代表選自於取代基組群 A3 的取代基)， X_1 更佳地為 $-CR^3=CR^4-$ (其中 R^3 及 R^4 代表氫原子、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基，或鹵素原子)，以及 X_1 最佳為 $-CR^3=CR^4-$ (其中 R^3 及 R^4 代表氫原子或鹵素原子)。

- 5 在式(I)之化合物或其藥理學上可接受之鹽類中，較佳地，Het 為單價且為 5-員芳族雜環基、與 5-至 14-員非芳族雜環基稠合之 5-員芳族雜環基，或與 6-至 14-員非芳族烴環基稠合之 5-員芳族雜環基，其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代；較佳地 Het 為單價且為由下式
- 10 所代表之 5-員芳族雜環基：

[式 27]



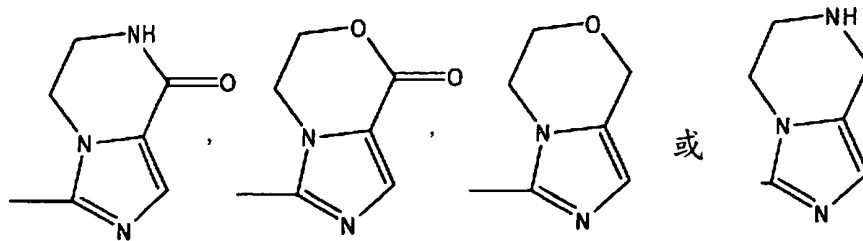
- 其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其中 Y_1 及 Y_2 為相同或不同，且各自代表次甲基、氮原子、
- 15 氧原子或硫原子；以及更佳地，Het 為咪唑基、四唑基或三唑基。

- 在式(I)之化合物或其藥理學上可接受之鹽類中，較佳地，Het 為單價且為 5-員芳族雜環基、與 5-至 14-員非芳族雜環基稠合之 5-員芳族雜環基，或與 6-至 14-員非芳族烴
- 20 環基稠合之 5-員芳族雜環基，其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代；以及更佳地，Het 為可由 1 或 2 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代的咪唑

基或三唑基：C1-6 烷基（其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個選
自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、
羥基、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、6-至 14-員芳族烴環基（其
中該 6-至 14-員芳族烴環基可由 1 至 3 個選自於下述基團所
組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基、C1-6 烷基
5 （其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之
組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基及 C1-6 烷氧基）及
C1-6 烷氧基（其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於下述
基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基及 C1-6
10 烷氧基））及 5-至 14-員芳族雜環基（其中該 5-至 14-員芳
族雜環基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取
代基所取代：鹵素原子、羥基、C1-6 烷基（其中該 C1-6
烷基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基
所取代：鹵素原子、羥基及 C1-6 烷氧基）及 C1-6 烷氧基
15 （其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成
之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基及 C1-6 烷氧
基））、C1-6 烷氧基羰基、羧基、可經由任擇地具有 1 至 3
個鹵素原子的 C1-6 烷基所取代的胺基甲醯基、6-至 14-員
芳族烴環基（其中該 6-至 14-員芳族烴環基可由 1 至 3 個選
20 自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、
羥基、C1-6 烷基（其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個選自於下
述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基及
C1-6 烷氧基）及 C1-6 烷氧基（其中該 C1-6 烷氧基可由 1
至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵

素原子、羥基及 C1-6 烷氧基))及 5-至 14-員芳族雜環基(其中該 5-至 14-員芳族雜環基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基、C1-6 烷基(其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基及 C1-6 烷氧基)、C1-6 烷氧基(其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代：鹵素原子、羥基及 C1-6 烷氧基)及鹵素原子)，或 Het 為單價且為下式所代表的基團：

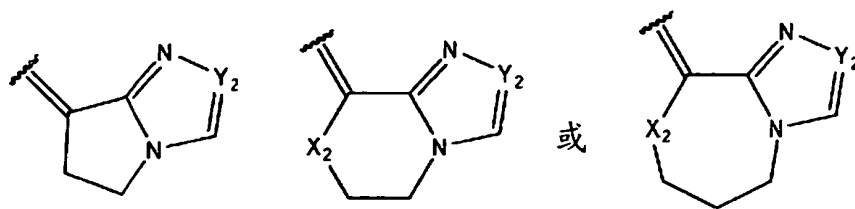
10 [式 28]



其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代。

在式(I)之化合物或其藥理學上可接受之鹽類中，較佳地，Het 為單價且為 5-員芳族雜環基、與 5-至 14-員非芳族雜環基稠合之 5-員芳族雜環基，或與 6-至 14-員非芳族煙環基稠合之 5-員芳族雜環基，其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代；以及更佳地，Het 為單價且由下式所代表：

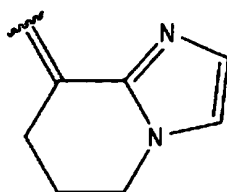
[式 29]



其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，
 其中 X_2 代表氧原子或亞甲基，以及 Y_4 及 Y_5 為相同或不同
 且各自代表次甲基或氮原子，

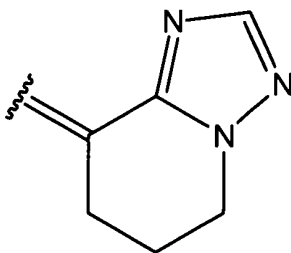
5 Het 為單價且由下式所代表：

[式 30]



其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，或
 Het 為單價且為下式所代表的基團：

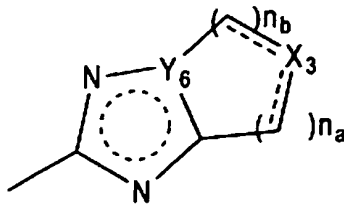
10 [式 31]



其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代。

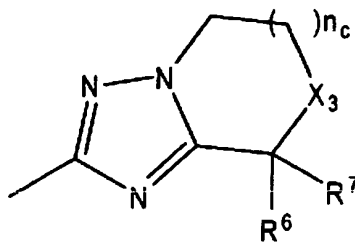
在式(I)之化合物或其藥理學上可接受之鹽類中，較
 佳地，Het 為單價且為下式所代表之基團：

15 [式 32]



- 其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其中 --- 代表單鍵或雙鍵， X_3 代表次甲基或亞甲基、亞胺基、氧原子、硫原子或 $\text{-SO}_2\text{-}$ ，其可由選自於取代基組群 A4 之取代基所取代， Y_6 代表碳原子或氮原子，以及 n_a 及 n_b 係獨立地代表整數 0 至 3；以及更佳地，Het 為單價且為下式所代之基團：

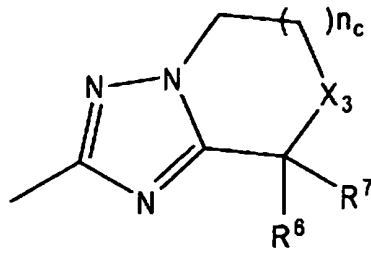
[式 33]



- 10 其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其中 R^6 及 R^7 為相同或不同，且各自代表選自於取代基組群 A4 之取代基， X_3 代表次甲基或亞甲基、亞胺基、氧原子、硫原子或 $\text{-SO}_2\text{-}$ ，其可由選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，以及 n_c 代表整數 0 至 3。

- 15 在式(I)之化合物或其藥理學上可接受之鹽類中，較佳地，Het 為單價且為下式所代表之基團：

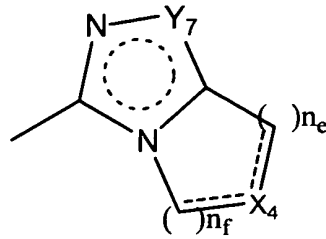
[式 34]



其中 R^6 及 R^7 為相同或不同，且各自代表選自於取代基組群 A4 之取代基， X_3 代表次甲基或亞甲基、亞胺基、氧原子、硫原子或 $-SO_2-$ ，其可由選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，以及 n_c 代表整數 0 至 3。更佳地， R^6 代表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族烴環基或 5-至 14-員芳族雜環基，以及 R^7 代表選自於取代基組群 A4 之取代基。最佳地， R^6 代表可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代的苯基、萘基，或吡啶基：氫原子、鹵素原子、氰基、C1-6 烷氧基（其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個鹵素原子所取代）、C1-6 烷基（其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個鹵素原子所取代）以及可由 1 至 2 個 C1-6 烷基所取代的胺基；以及 R^7 代表選自於下述基團所組成之組群的取代基：氫原子、鹵素原子、羥基、氰基、C1-6 烷基、C2-6 烯基、C2-6 炔基，以及可由 1 至 2 個 C1-6 烷基所取代的胺基。

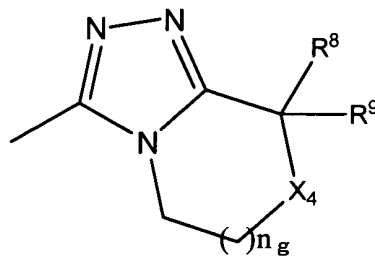
在式(I)之化合物或其藥理學上可接受之鹽類中，較佳地，Het 為單價且為下式所代表之基團：

[式 35]



其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其中—代表單鍵或雙鍵，X₄ 代表次甲基或亞甲基、胺基、原子、硫原子或-SO₂-，其可由選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，Y₇ 代表碳原子或氮原子，以及 n_e 及 n_f 獨立地代表整數 0 至 3。更佳地，Het 為下式所代表之基團：

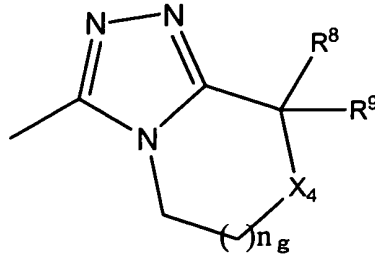
[式 36]



其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其中 R⁸ 及 R⁹ 為相同或不同，且各自代表選自於取代基組群 A4 的取代基，X₄ 代表次甲基或亞甲基、亞胺基、氧原子、硫原子或-SO₂-，其可由選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，以及 n_g 代表整數 0 至 2。

在式(I)之化合物或其藥理學上可接受之鹽類中，較佳地，Het 為單價且為下式所代表之基團：

[式 37]



其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其中 R^8 及 R^9 為相同或不同，且各自代表選自於取代基組群 A4 之取代基， X_4 代表次甲基或亞甲基、亞胺基、氧原子、

5 硫原子或 $-SO_2-$ ，其可由選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，以及 n_g 代表整數 0 至 2。更佳地， R^8 代表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A5 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族烴環基或 5-至 14-員芳族雜環基；以及 R^9 為選自於取代基組群 A4 的取代基。更佳地， R^8 代表可由 1 至 3 個選自

10 於下述基團所組成之組群的取代基所取代的苯基、吡啶基或萘基：氫原子、鹵素原子、氰基、C1-6 烷氧基（其中 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個鹵素原子所取代）、C1-6 烷基（其中 C1-6 烷基可由 1 至 3 個鹵素原子所取代），以及可由 1 至 2 個 C1-6 烷基所取代的胺基；以及 R^9 代表可由下述基團取

15 代之胺基：氫原子、鹵素原子、羥基、氰基、C1-6 烷基、C2-6 烯基、C2-6 炔基，或 1 至 2 個 C1-6 烷基。

尤其，根據申請專利範圍第 1 項之選自於下述基團之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，係特別適用於例如可用於作為由澱粉樣蛋白質（amyloid）- β 所引起之疾病的預防

20 或治療藥劑，該疾病例如阿茲海默症（Alzheimer's disease）、老年痴呆症（senile dementia）、唐氏症候群（Down

syndrome) 或澱粉樣變性 (amyloidosis)。

(1)4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

5 (2)4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-咪唑，

(3)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-苯基-1H-咪唑，

(4)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-苯基-1H-咪唑，

10 (5)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑，

(6)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸甲酯，

15 (7)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-(1H-咪唑-4-基)甲醇，

(8)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸，

(9)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸(2-氯乙基)醯胺，

20 (10)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氫-5H-咪唑並[1,5-a]吡嗪-8-酮，

(11)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-6,7-二氫-5H-咪唑並[1,5-a]吡

嗪-8-酮，

(12)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫咪唑並[5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮，

5 (13)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-咪唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(14)2-{4-(4-氟苯基)-5-甲氧基甲基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]咪唑-1-基}乙醇，

10 (15)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,5-a]吡嗪，

(16)3-(3-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

15 (17)3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

(18)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶，

20 (19)2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶，

(20)2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(21)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑

-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲酯，

(22)2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-3-羧酸甲酯，

(23){3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基}甲醇，

(24){2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-3-基}甲醇，

(25)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸，

(26)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸二甲基醯胺，

(27)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲基醯胺，

(28)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸醯胺，

(29)1-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-

咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4,5-二甲基-1H-咪唑，

(30)8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-2-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶，

5 (31)3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

(32)3-[2-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

(33)4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(34)5-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

(35)3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

15 (36)(+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

(37)(-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

(38)5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

(39)3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

(40)5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

(41)3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

(42)(+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑，

5 (43)(-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑，

(44)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-(1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑，

(45)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑，

(46)5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑，

(47)3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

15 (48)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-1H-咪唑，

(49)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-(1-甲基-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑，

(50)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-苯基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,5-a]吡啶，

(51)(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(52)(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基

-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啶，

(53)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑
5 並[1,5-a]吡啶，

(54)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯
基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啶，

(55)(+)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
10 -1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啶，

(56)(-)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啶，

(57)(+)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-
15 基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三
唑並[1,5-a]吡啶，

(58)(-)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-
基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三
20 唑並[1,5-a]吡啶，

(59)(+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]
三唑並[1,5-a]吡啶，

(60)(-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡

啉-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三
 唑並[1,5-a]吡啉，

(61)(+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]
 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 5 [1,5-a]吡啉，

(62)(-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]
 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啉，

(63)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
 10 苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑
 並[1,5-a]吡啉，

(64)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯
 基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啉，

(65)7-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪
 15 唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三
 唑-7-醇，

(66)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯
 基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 20 [1,5-a]吡啉-8-醇，

(67)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
 苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑
 並[1,5-a]吡啉-8-醇，

(68)(+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-

基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三
 唑並[1,5-a]吡啶，

(69)(-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-
 基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三
 5 唑並[1,5-a]吡啶，

(70)(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
 -1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啶-8-醇，

(71)(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
 10 -1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啶-8-醇，

(72)(+)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲
 基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啶，

(73)(-)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲
 15 基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啶，

(74)8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪
 唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(75)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯
 20 基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啶，

(76)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
 苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並

[1,5-a]吡啶，

(77)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

5 (78)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(79)(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三
10 唑並[1,5-a]吡啶，

(80)(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(81)2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪
15 唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(82)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪
唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

20 (83)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((S)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑，

(84)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((R)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑，

(85)(-)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基

-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]
三唑並[1,5-a]吡啶，

(86)(+)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基
-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]
5 三唑並[1,5-a]吡啶，

(87)(-)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪
唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫
[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(88)(+)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪
10 唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫
[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(89)(-)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪
唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]
三唑並[1,5-a]吡啶，

(90)(+)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪
15 唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]
三唑並[1,5-a]吡啶，

(91)5-[甲氧基-(4-甲氧基苯基)甲基]-3-{(E)-2-[3-甲氧
基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-[1,2,4]三唑，

(92)7-(4-氟苯基)-7-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲
20 基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氫-5H-吡咯並
[1,2-b][1,2,4]三唑，

(93)4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪
唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-(四氫呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑，

(94)4- $\{5-\{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基\}-4H-[1,2,4]三唑-3-基\}-4-(3,4,5-三氟苯基)丁-1-醇$ ，

5 (95)(+)-2- $\{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基\}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈$ ，

(96)(-)-2- $\{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基\}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈$ ，

10 (97)(-)-8-(4-氟苯基)-2- $\{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基\}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈$ ，

15 (98)(+)-8-(4-氟苯基)-2- $\{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基\}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈$ ，

(99)(+)-8-(4-氟苯基)-2- $\{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基\}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基胺$ ，

20 (100)(-)-8-(4-氟苯基)-2- $\{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基\}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基胺$ ，

(101)2- $\{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基\}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶$ ，

(102)(-)-2- $\{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]$

乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡
 啶-8-醇，

(103)(+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]
 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡
 5 啶-8-醇，

(104)2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
 苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啶，

(105)(+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
 10 -1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑
 並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(106)(-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
 -1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑
 並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(107)2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
 15 苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啶，

(108)(-)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
 -1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑
 20 並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(109)(+)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
 -1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑
 並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(110)(-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)

吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]
三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(111)(+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]
5 三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(112)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並
[1,2-b][1,2,4]三唑，

(113)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
10 苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並
[1,2-b][1,2,4]三唑，

(114)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並
[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇，

(115)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
15 苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並
[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇，

(116)(+)-8-(3,4-二氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲
基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並
20 [1,5-a]吡啶，

(117)(-)-8-(3,4-二氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲
基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啶，

(118)4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-

咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4,5,6,7-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]嘧啶，

(119)(+)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]嘧啶，

(120)(-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]嘧啶，

(121)4-氯-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(122)4-(4-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(123)4-(3-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(124)4-(2-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(125)4-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(126)4-(4-聯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(127)4-(4-丙基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(128)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氯甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三

唑並[1,5-a]吡啶，

(129)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (130)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(131)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

10

(132)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(133)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

15

(134)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

20 (135)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(136)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]

吡啶-8-醇，

(137)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]

吡啶-8-醇，

5 (138)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(139)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並

10 [5,1-c][1,4]噁嗪，

(140)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(141)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(142)(+)-8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

20 (143)(-)-8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(144)(+)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑

並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(145)(-)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

5 (146)(+)-4-(2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苯甲脞，

(147)(-)-4-(2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁
10 嗪-8-基)苯甲脞，

(148)(+)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(149)(-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
15 [1,5-a]吡啶，

(150)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

20 (151)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(152)(+)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並

[1,5-a]吡啶-8-醇，

(153)(-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並

[1,5-a]吡啶-8-醇，

5 (154)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(155)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]

10 吡啶-8-醇，

(156)(+)-4-{2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲脞，

15 (157)(-)-4-{2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲脞，

(158)(+)-4-{8-羥基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲脞，

20 (159)(-)-4-{8-羥基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲脞，

(160){4-{2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}

苯基}二甲胺，

(161)(S)-8-(4-氯苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

5 (162)(R)-8-(4-氯苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

(163)(+)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑
10 並[4,3-a]吡啶，

(164)(-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

(165)(+)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並
15 [2,1-c][1,2,4]三唑，

(166)(-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[2,1-c][1,2,4]三唑，

20 (167)(S)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶因(azepine)，

(168)(R)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]

三唑並[4,3-a]吡啶因(azepine)，

(169)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]

三唑並[1,5-a]吡啶因(azepine)，

5 (170)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]

三唑並[1,5-a]吡啶因(azepine)，

(171)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]

10 吡啶，

(172)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡

啶，

(173)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡

15 啶，

(174)(-)-8-(2-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並

[1,5-a]吡啶，

20 (175)(+)-8-(2-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並

[1,5-a]吡啶，

(176)8-(2-溴-4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並

[1,5-a]吡啶，

(177)8-(2-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (178)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(179)8-(3-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]

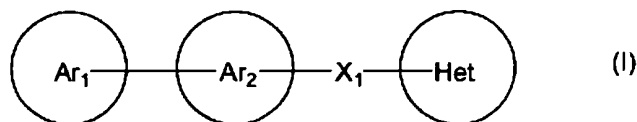
10 吡啶，以及

(180)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶。

15 製備本發明之通式 (I) 之化合物的方法係描述於下文
中。

由通式 (I) 所代表之化合物：

[式 38]



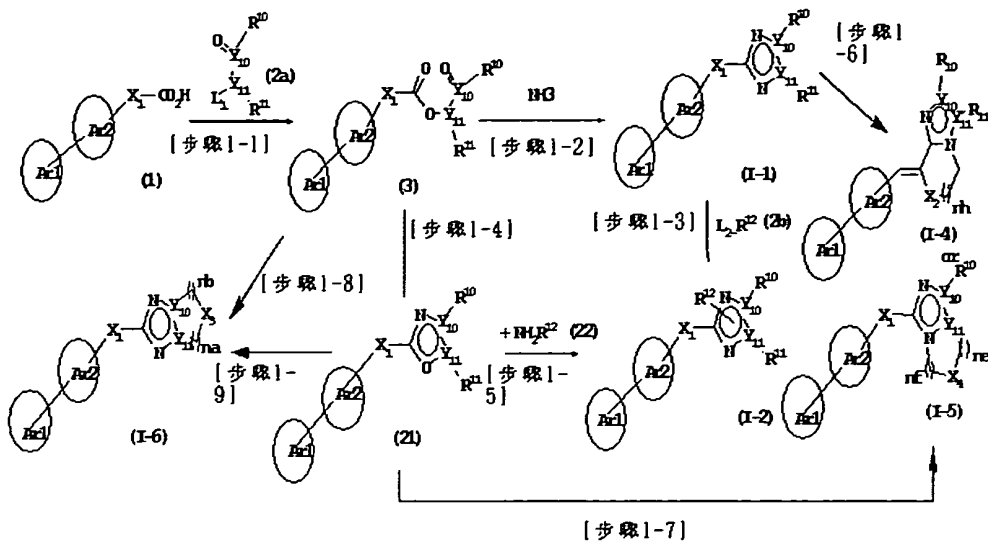
20 [其中 Ar_1 、 Ar_2 、 X_1 及 Het 係如上述定義]，係根據例如下述之一般製備方法 1 至一般製備方法 8 的方法來合成。

[一般製備方法 1]

一般使用之本發明之通式 (I) 之化合物的一般製備方

法 1 將描述於下文中。

[式 39]



在式中， Ar_1 、 Ar_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、 na 、 nb 、 ne 及 nf 如上述
 5 定義； Y_{10} 及 Y_{11} 為相同或不同且各自代表碳原子、氮原子
 或硫原子； R_{10} 、 R_{11} 及 R_{12} 為相同或不同且代表選自於上述
 取代基組群 A4 的基團，其可任擇地形成環； L_1 代表例如
 氯原子、溴原子或碘原子之鹵素原子、例如甲磺酸鹽基、
 對甲苯磺酸鹽基或三氟甲磺酸鹽基之磺酸鹽基，或羥基；
 10 L_2 代表例如氯原子、溴原子或碘原子之鹵素原子，或例如
 甲磺酸鹽基、對甲苯磺酸鹽基或三氟甲磺酸鹽基之磺酸鹽
 基、例如四甲基乙二醇硼酸鹽基之硼酸基或硼酸鹽基； X_2
 代表亞甲基或氧原子；以及代表整數 0 至 2。

上述一般製備方法 1 包括在步驟 1-1 中縮合羧酸化合
 15 物(1)與化合物(2a)，以轉化羧酸化合物(1)為酯化合物(3)，
 以及在步驟 1-2 中將酯化合物(3)與氨、銨鹽或甲醯胺反
 應，以製備通式(I-1)之化合物的方法；在步驟 1-3 中將通式

(I-1)之化合物與化合物(2b)反應以製備通式(I-2)之化合物的方法；在步驟 1-4 中將酯化合物(3)與氨、銨鹽或甲醯胺反應，以轉化酯化合物(3)為噁唑化合物(21)，及接著在步驟 1-5 中，將噁唑化合物(21)與胺化合物(22)反應以製備通式(I-2)之化合物的方法；在步驟 1-6 中自通式(I-1)之化合物製備通式(I-4)之化合物或通式(I-5)之化合物的方法；在步驟 1-7 中自噁唑化合物(21)製備通式(I-4)之化合物或通式(I-5)之化合物的方法；在步驟 1-8 中自酯化合物(3)及氨、銨鹽或甲醯胺製備通式(I-6)之化合物的方法；以及在步驟 1-9 中自噁唑化合物(21)製備通式(I-6)之化合物的方法。

[通式(I-4)之化合物或通式(I-5)之化合物的製備]

通式(I-4)之化合物或通式(I-5)之化合物可根據步驟 1-6，藉由分子內環化反應來製備。尤其，分子內環化反應之步驟 1-6 可應用描述於許多文獻中的已知方法，例如 N-烷基化反應（例如參見 *The Journal of Organic Chemistry*，1977，第 42 冊，第 3925 頁）。通式(I-4)之化合物或通式(I-5)之化合物可根據步驟 1-7，藉由分子內環化反應，自噁唑化合物(21)來製備。尤其，步驟 1-7 可應用下述方法：在有或無氮原子源存在下，形成三唑或咪唑環且同時環化第二環（例如參見 *雜環基化合物之化學 (The Chemistry of Heterocyclic Compounds)*，咪唑及衍生物 (Imidazole and Derivatives)，第 I 部，第 33 頁，Inters. Publish. 1953)。

步驟 1-6 較佳為例如下述之方法：在相對於通式(I-1)之化合物為 1.0 至 10.0 當量之鹼存在下，在溶劑中攪拌通

式(I-1)之化合物，其中 X_1 為 $-CR^3=CR^4-$ ，以及 R^4 代表經由鹵素原子取代的 C1-6 烷基及經由鹵素原子取代的 C1-6 烷氧基，或 R^{11} 代表 C1-6 烷基（該其中 C1-6 烷基係經由鹵素原子取代、為經由鹵素原子取代的 C1-6 烷氧基或經由鹵素原子取代的 C1-6 烷基胺基）。所使用之鹼係根據起始材料而改變且無特別限制。鹼之較佳例子包括鹼金屬氫化物（例如氫化鈉及氫化鋰）、鹼金屬鹽（例如碳酸鉀、碳酸鈉及碳酸鈹）、金屬烷氧化物（例如甲醇鈉及第三丁醇鉀）以及有機金屬鹽（例如二異丙基胺基化鋰及六甲基二矽氮烷鋰）。

10 所使用之溶劑係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如四氫呋喃、1,4-二噁烷及乙醚之醚溶劑；例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿之鹵化溶劑；例如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮之極性

15 溶劑；例如甲苯及苯之非極性溶劑；及其等之混合物。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為 -78°C 至 200°C 。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉

20 由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

舉例而言，步驟 1-7 較佳為下述方法：相對於噁唑化合物(21)為 1.0 至 100 當量之氫或例如乙酸銨之銨鹽存在下，在溶劑中，攪拌噁唑化合物(21)，其中 X_1 為 $-CR^3=CR^4-$ ，

以及 R^4 代表經由鹵素原子取代的 C1-6 烷基及經由鹵素原子取代的 C1-6 烷氧基，或 R^{11} 代表 C1-6 烷基（該其中 C1-6 烷基係經由鹵素原子取代、為經由鹵素原子取代的 C1-6 烷氧基或經由鹵素原子取代的 C1-6 烷基胺基）。步驟 1-7 亦可為下述方法：在溶劑中攪拌噁唑化合物(21)，其中 X_1 為 $-\text{CR}^3=\text{CR}^4-$ ，以及 R^4 代表經由胺基取代的 C1-6 烷基及經由胺基取代的 C1-6 烷氧基，或 R^{11} 代表 C1-6 烷基（該其中 C1-6 烷基係經由胺基取代、為經由胺基取代的 C1-6 烷氧基或經由胺基取代的 C1-6 烷基胺基）。所使用之溶劑無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如甲苯及苯之非極性溶劑；例如甲醇及乙醇之醇溶劑；例如乙酸之有機酸；水；及其等之混合物。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 250°C 。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

[通式(I-6)之化合物的製備]

20 通式(I-6)之化合物可例如根據步驟 1-8，使用氨、銨鹽或甲醯胺作為氮源，自酯化合物(3)來製備。通式(I-6)之化合物亦可例如根據步驟 1-9，使用氨、銨鹽或甲醯胺作為氮源，自噁唑化合物(21)來製備。尤其步驟 1-8 或步驟 1-9 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應

之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應(例如參見雜環基化合物之化學(The Chemistry of Heterocyclic Compounds), 咪唑及衍生物(Imidazole and Derivatives), 第 I 部, 第 33 頁, Inters. Publish. 1953)。此

5 方法較佳為例如在溶劑中, 攪拌酯化合物(3)或噁唑化合物(21)及相對於酯化合物(3)或噁唑化合物(21)為 1.0 至 100.0 當量之氨或例如乙酸銨之銨鹽的方法。所使用之溶劑無特別限制, 只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如甲苯及苯

10 之非極性溶劑; 例如甲醇及乙醇之醇溶劑; 例如乙酸之有機酸; 水; 及其等之混合物。甲醯胺可任擇地用於作為氮原子源或溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下, 可完成反應的溫度, 以及舉例而言, 較佳為室溫至 250°C。當使用緊密容器進行反應時, 可改良產率。在

15 較佳的反應條件下, 反應係在 1 至 24 小時內完成, 以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除, 例如傳統的層析技術、萃取, 或/及結晶。

[通式(I-2)之化合物的製備]

20 通式(I-2)之化合物可根據步驟 1-3, 藉由將通式(I-1)之化合物與通式(2b)之化合物反應來製備。尤其, 步驟 1-3 可應用描述於許多文獻中的已知方法, 例如 N-烷基化反應(例如參見 The Journal of Organic Chemistry, 1977, 第 42 冊, 第 3925 頁)或 N-芳基化反應(例如參見 Journal of

Organic Chemistry, 2001, 第 66 冊, 第 7892 頁; Journal of Medicinal Chemistry, 1981, 第 24 冊, 第 1139 頁; 或 Journal of Medicinal Chemistry, 1991, 第 39 冊, 第 2671 頁)。

N-烷基化反應較佳為例如下述方法：在相對於通式 (I-1) 之化合物為 1.0 至 10.0 當量之鹼存在下，在溶劑中，攪拌通式 (I-1) 之化合物及相對於通式 (I-1) 之化合物為 1.0 至 10.0 當量之化合物 (2b)，其中 L_2 代表例如氯原子、溴原子或碘原子之鹵素原子或例如甲磺酸鹽基、對甲苯磺酸鹽基或三氟甲磺酸鹽基之磺酸鹽基。所使用之鹼係根據起始材料而改變且無特別限制。鹼之較佳例子包括鹼金屬氫化物（例如氫化鈉及氫化鋰），鹼金屬鹽（例如碳酸鉀、碳酸鈉及碳酸鈹）以及金屬烷氧化物（例如甲醇鈉及第三丁醇鉀）。所使用之溶劑係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如四氫呋喃、1,4-二噁烷及乙醚之醚溶劑；例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿之鹵化溶劑；例如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮之極性溶劑；例如甲苯及苯之非極性溶劑；及其等之混合物。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為 0°C 至 200°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

N-芳基化反應可為(i)烏耳曼(Ullmann)反應、(ii)使用銅化合物之芳基硼酸衍生物的耦合反應或(iii)親核性取代反應。

在烏耳曼(Ullmann)反應之例子中，對於反應條件無特殊限制。烏耳曼(Ullmann)反應較佳為例如下述方法：在相對於通式(I-1)之化合物為 0.01 至 1.0 當量之例如銅、溴化銅或碘化銅之銅試劑存在下，在溶劑中，藉由添加相對於通式(I-1)之化合物為 1.0 至 10.0 當量之鹼，攪拌通式(I-1)之化合物及相對於通式(I-1)之化合物為 1.0 至 10.0 當量之化合物(2b)，其中 L_2 代表例如氯原子、溴原子或碘原子之鹵素原子。所使用之鹼係根據起始材料而改變且無特別限制。鹼之較佳例子包括鹼金屬鹽（例如碳酸鉀、碳酸鈉、乙酸鉀、乙酸鈉及碳酸鈹）及金屬烷氧化物（例如甲醇鈉及第三丁醇鉀）。所使用之溶劑係根據起始材料、試劑等而改變，且無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如四氫呋喃、1,4-二噁烷及乙醚之醚溶劑；例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿之鹵化溶劑；例如戊醇及異丙醇之醇溶劑；例如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮之極性溶劑；例如甲苯、苯及二氯苯之非極性溶劑；及其等之混合物。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 200 °C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副

產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

- (ii)使用銅化合物之芳基硼酸衍生物之耦合反應較佳為例如下述之方法：在相對於通式(I-1)之化合物為 0.01 至 5 1.0 當量之例如銅、溴化銅或碘化銅之銅試劑存在下，在溶劑中，藉由添加相對於通式(I-1)之化合物為 1.0 至 10.0 當量之鹼，攪拌通式(I-1)之化合物及相對於通式(I-1)之化合物為 1.0 至 10.0 當量之化合物(2b)，其中 L_2 代表硼酸基或例如四甲基乙二醇硼酸鹽基之硼酸鹽基。所使用之鹼係根據 10 起始材料、所使用之溶劑等而改變，且無特別限制，只要該鹼不抑制反應即可。鹼之較佳例子包括例如三乙胺、吡啶及四甲基乙二胺之有機鹼；例如碳酸鉀、碳酸鈉、乙酸鉀、乙酸鈉及碳酸銻之鹼金屬鹽；以及例如甲醇鈉及第三丁醇鉀之金屬烷氧化物。所使用之銅試劑係根據起始材料 15 而改變，且無特殊限制。銅試劑之較佳例子包括乙酸銅及氯化二- μ -配位羥-雙[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)銅(II)]。所使用之溶劑係根據起始材料、試劑等而改變，且無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如四氫 20 呋喃、1,4-二噁烷及乙醚之醚溶劑；例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿之鹵化溶劑；例如乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮之極性溶劑；例如 甲苯、苯、二氯苯之非極性溶劑；及其等之混合物。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以

及舉例而言，較佳為室溫至 200°C。當在氧氣氣體環境或空氣流中進行反應時，可達到例如反應時間縮短及產率改良等良好的結果。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。

5 非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

在(iii)親核性取代反應中，例如較佳在有或無相對於通式(I-1)之化合物為 1.0 至 5.0 當量之鹼存在下，在溶劑中，攪拌通式(I-1)之化合物及相對於通式(I-1)之化合物為

10 2.0 至 5.0 當量之化合物(2b)，其中 L₂ 代表例如氯原子、溴原子或碘原子之鹵素原子或例如甲磺酸鹽基、對甲苯磺酸鹽基或三氟甲磺酸鹽基之磺酸鹽基。所使用之鹼係根據起始材料而改變且無特別限制。鹼之較佳例子包括氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鈹、碳酸鋇、

15 吡啶，二甲基吡啶及三乙胺。所使用之溶劑係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、二甲亞碲、N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷。任擇地，鹼可用於作為溶劑。反應溫度必須

20 為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 150°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術或／及結晶。

通式(I-2)之化合物可根據步驟 1-5，藉由將噁唑化合物(21)與胺化合物(22)反應來製備。尤其，步驟 1-5 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應（參見例如雜環化合物（Heterocyclic Compounds），第 5 冊，Wiley，紐約，N.Y. 1950，第 214 頁）。較佳地，例如噁唑化合物(21)及相對於噁唑化合物(21)為 1.0 至 100.0 當量之胺化合物(22)係在溶劑中攪拌。所使用之溶劑無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如四氫呋喃、1,4-二噁烷及乙醚之醚溶劑；例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿之鹵化溶劑；例如戊醇及異丙醇之醇溶劑；例如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮之極性溶劑；例如甲苯、苯及二氯苯之非極性溶劑；例如乙酸之有機酸；水；及其等之混合物。待反應之胺化合物(22)可用於作為溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 200°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

[通式(I-1)之化合物的製備]

通式(I-1)之化合物可根據步驟 1-2，例如使用氮、銨鹽或甲醯胺作為氮原子源，自酯化合物(3)來製備。尤其，步

驟 1-2 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應（例如參見雜環基化合物之化學（The Chemistry of Heterocyclic Compounds），咪唑及衍生物

- 5 (Imidazole and Derivatives)，第 I 部，第 33 頁，Inters. Publish. 1953)。反應較佳為例如在溶劑中攪拌酯化合物(3)及相對於酯化合物(3)為 1.0 至 100.0 當量之氮或例如乙酸銨之銨鹽的方法。所使用之溶劑無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。
- 10 溶劑之較佳例子包括例如甲苯及苯之非極性溶劑；例如甲醇及乙醇之醇溶劑；例如乙酸之有機酸；水；及其等之混合物。甲醯胺可任擇地用於作為氮原子源或溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 250°C。當使用緊密
- 15 容器進行反應時，可改良產率。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

[酯化合物(3)之製備]

- 20 酯化合物(3)係根據步驟 1-1，藉由羧酸化合物(1)與化合物(2a)的縮合反應來製備。尤其，步驟 1-1 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應。反應之較佳例子包括(i)羧酸化合物(1)與化合物(2a)之

親核性取代反應，其中 L_1 代表例如氯原子、溴原子或碘原子之鹵素原子或例如甲磺酸鹽基、對甲苯磺酸鹽基或三氟甲磺酸鹽基之磺酸鹽基（舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry))，第 22 冊，Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis)) [IV]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 11 月，第 49-50 頁) 以及(ii) 羧酸化合物(1)與化合物(2a)之脫水縮合反應，其中 L_1 代表羥基（舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry))，第 22 冊，Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis)) [IV]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 11 月，第 43-47 頁)。

(i)親核性取代反應較佳為例如在相對於羧酸化合物(1)為 1.0 至 10.0 當量之鹼存在下，在溶劑中，攪拌羧酸化合物(1)及相對於羧酸化合物(1)為 1.0 至 10.0 當量之化合物(2a)的方法。所使用之鹼係根據起始材料而改變且無特別限制。鹼之較佳例子包括例如氫氧化鈉及氫氧化鋰之鹼金屬氫氧化物；例如碳酸鈉之鹼金屬碳酸鹽；例如甲醇鈉及第三丁醇鉀之醇之鹼金屬鹽；例如三乙胺、吡啶及二氮雜雙環壬烯的有機鹼；例如丁基鋰及二異丁基胺基化鋰之有機金屬；例如氫化鈉之鹼金屬氫化物；以及例如胺基化鈉之鹼金屬銨鹽。所使用之溶劑係根據起始材料及所使用之鹼而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許

起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如硝基甲烷、乙腈、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞砷之極性溶劑；例如四氫呋喃、1,4-二噁烷及1,2-二甲氧基乙烷之醚溶劑；例如苯、甲苯及二甲苯之非極性溶劑；例如乙醇及甲醇之醇溶劑；例如氯仿及二氯甲烷之鹵化溶劑；水；及其等之混合溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為 -78°C 至 150°C 。在較佳的反應條件下，反應係在1至24小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

(ii)脫水縮合反應較佳係例如在相對於羧酸化合物(1)為0.1至10.0當量之縮合劑存在下，在溶劑中，攪拌羧酸化合物(1)及相對於羧酸化合物(1)為1.0至10.0當量之化合物(2a)。所使用之縮合劑係根據起始材料而改變，且無特殊限制。縮合劑之較佳例子包括例如鹽酸及硫酸之無機酸；對甲苯磺酸及甲磺酸之有機酸；1,3-二環己基碳二亞胺、1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙基)碳二亞胺、苯並三唑-1-基氧叁(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽、氰基磷酸二乙酯、氯化雙(2-氧代-3-噁唑烷基)磷及二苯基磷醯基疊氮。較佳地，例如可添加1.0至5.0當量之N-羥基琥珀醯亞胺、N-羥基苯並三唑或二甲基胺基吡啶，使反應有效率地進行。所使用之溶劑係依起始材料及所使用之縮合劑而改變，且無特殊限

制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如氯仿、二氯甲烷及 1,2-二氯乙烷之鹵化溶劑；例如 四氫呋喃及 N,N-二甲基甲醯胺之極性溶劑；及其等之混合物。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為冰冷溫度至 150°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術或／及結晶。

[噁唑化合物(21)之製備]

噁唑化合物(21)可根據步驟 1-4，例如藉由將酯化合物(3)與作為氮原子源之氨、銨鹽或甲醯胺反應來製備。尤其，步驟 1-4 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應(例如參見合成(Synthesis), 1998, 第 9 冊, 第 1298 頁)。較佳地，在溶劑中攪拌酯化合物(3)及相對於酯化合物(3)為 1.0 至 100.0 當量之氨或例如乙酸銨之銨鹽。所使用之溶劑無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如甲苯及苯之非極性溶劑；例如甲醇及乙醇之醇溶劑；例如乙酸之有機酸；水；及其等之混合物。甲醯胺可任擇地用於作為氮原子源或溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫

度，以及舉例而言，較佳為室溫至 250°C。當使用緊密容器進行反應時，可改良產率。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

[化合物(2b)之製備]

化合物(2b)係在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知之技術來製備（舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry))，第 19 冊，Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [I]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 9 月，第 363-482 頁；以及參見 Shin Jikken Kagaku Koza(新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry))，第 24 冊，Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [VI]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 6 月，第 61-90 頁)。

[化合物(22)之製備]

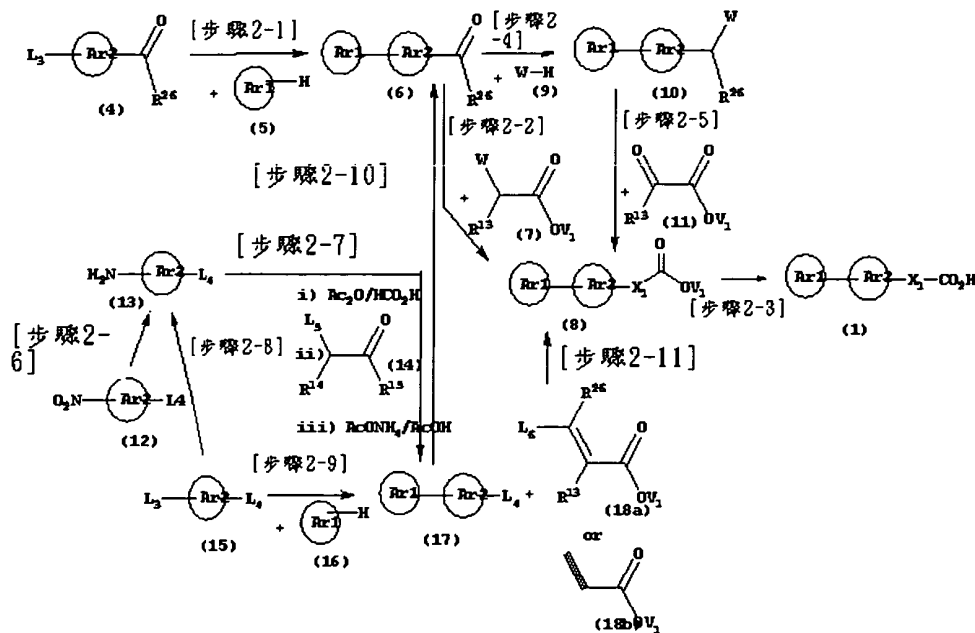
化合物(22)係在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知之技術來製備（舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry))，第 20 冊，Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [II]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 7 月，第 279-372 頁)。

[化合物(2a)之製備]

化合物(2a)係在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知之技術來製備(舉例而言,參見 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry)), 第 19 冊, Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [I], 由 The Chemical Society of Japan 編著, Maruzen Co., Ltd., 1992 年 9 月, 第 363-482 頁; 以及 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry)), 第 20 冊, Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [II], 由 The Chemical Society of Japan 編著, Maruzen Co., Ltd., 1992 年 7 月, 第 1-110 頁)。

[羧酸化合物(1)之製備]

[式 40]



在式中, Ar₁、Ar₂及 X₁如上述定義; V₁代表羧酸基之保護基, 例如甲基、乙基、苯甲基、烯丙基、三苯基甲基、第三丁基或第三丁基二甲基矽烷基; L₃及 L₆各自代表

氫原子、例如氟原子、溴原子或碘原子之鹵素原子、例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基、三烷基錫基或例如硼酸或硼酸鹽基之離去基； L_4 代表甲醯基、例如乙醯基之烷醯基、例如甲酯基之烷氧基羰基、例如氟原子、溴原子或碘原子之鹵素原子、例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基、三烷基錫基或硼酸或硼酸鹽基； L_5 代表例如氟原子、溴原子或碘原子之鹵素原子、或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基； W 代表磷酸鹽基，例如二乙基磷醯基、二苯基磷醯基或雙(2,2,2-三氟乙基)磷醯基、例如溴化三苯基磷之磷鹽或例如三甲基矽烷基之矽烷基；以及 R_{26} 、 R_{13} 、 R_{14} 及 R_{15} 各自代表選自於上述取代基組群 A3 的基團。

羧酸化合物(1)係根據步驟 2-3，藉由酯化合物(8)之水解來製備。尤其，步驟 2-3 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應（舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza(新實驗化學課程(New Courses in Experimental Chemistry))，第 22 冊，Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [IV]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd., 1992 年 11 月，第 6-11 頁)。

較佳地，例如酯化合物(8)係在溶劑中，在相對於酯化合物(8)為 1.0 至 100.0 當量之鹼或酸存在下攪拌。所使用之鹼係根據起始材料而改變且無特別限制。鹼之較佳例子包括氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銻及碳酸鋇。所用之酸係根據起始材料而改變，且無特殊限制。

酸之較佳例子包括鹽酸及硫酸之無機酸；例如三氟乙酸及對甲苯磺酸之有機酸；以及例如三氯化硼之路易斯酸。所使用之溶劑係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如甲醇、乙醇及乙二醇之醇溶劑；例如四氫呋喃之醚溶劑；水；及其等之混合物。在酸水解的例子中，例如乙酸或甲醇之有機酸可用於作為溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 100 °C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術或／及結晶。

[酯化合物(8)之製備]

15 酯化合物(8)可藉由下述反應式所示般製備，但其製備不限於此。尤其，酯化合物(8)可藉由例如在步驟 2-1 中將化合物(4)與化合物(5)反應以獲得羰基化合物(6)，以及接著在步驟 2-2 中，藉由例如霍納-艾蒙斯反應(Horner-Emmons reaction)、維悌希反應(Wittig reaction)或彼得森反應(Peterson reaction)縮合羰基化合物(6)來製備。或者，酯化合物(8)可藉由在步驟 2-4 中自羰基化合物(6)製備化合物(10)以及在步驟 2-5 中藉由例如霍納-艾蒙斯反應(Horner-Emmons reaction)、維悌希反應(Wittig reaction)或彼得森反應(Peterson reaction)使化合物(10)與化合物(11)縮

合來製備。或者，酯化合物(8)可藉由在步驟 2-7 中，經由三階段反應，自作為起始材料之胺基化合物(13)形成化合物(17)中的 Ar₁，以及接著根據步驟 2-11 進行化合物(17)及化合物(18a)或化合物(18b)的耦合反應來製備。酯化合物(8)可藉由根據步驟 2-9 將作為起始材料之化合物(15)轉化為化合物(17)以及使化合物(17)進行步驟 2-11 來製備。

[羰基化合物(6)至酯化合物(8)之轉化以及化合物(10)至酯化合物(8)之轉化]

藉由熟習該項技術者已知的方法，羰基化合物(6)可轉化至酯化合物(8)及化合物(10)可轉化至酯化合物(8)。舉例而言，酯化合物(8)可根據步驟 2-2，由羰基化合物(6)及化合物(7)來製備。或者，酯化合物(8)可根據步驟 2-5，自化合物(10)及化合物(11)來製備。尤其，在步驟 2-2 或步驟 2-5 中的耦合反應係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。熟習該項技術者已知的方法可用於此反應。方法之較佳例子包括維悌希反應(Wittig reaction)、霍納-艾蒙斯反應(Horner-Emmons reaction)及彼得森反應(Peterson reaction) (例如參見，Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry))，第 19 冊，Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [I])，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 6 月，第 57-85 頁)。

在維悌希反應(Wittig reaction)中，化合物(7)或化合物(10)，其中 W 代表磷鹽，以及相對於化合物(7)或化合物(10)

為 0.5 至 2.0 當量之羰基化合物(6)或化合物(11)，較佳係例如在溶劑中，在相對於化合物(7)或化合物(10)為 1.0 至 5.0 當量之鹼中攪拌。此反應可為首先處理化合物(7)或化合物(10)與鹼，以形成磷內鎢鹽，以及接著添羰基化合物(6)或化合物(11)至該內鎢鹽中的方法；或在化合物(7)或化合物(10)及羰基化合物(6)或化合物(11)存在下添加鹼的方法。由可操作性及攪拌效率的觀點，此反應較佳在溶劑存在下進行。所使用之溶劑係根據起始材料及所使用之鹼而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如硝基甲烷、乙腈、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞砷之極性溶劑；例如四氫呋喃、1,4-二噁烷及 1,2-二甲氧基乙烷之醚溶劑；例如苯、甲苯及二甲苯之非極性溶劑；例如乙醇及甲醇之醇溶劑；例如氯仿及二氯甲烷之鹵化溶劑；水；及其等之混合溶劑。所使用之鹼係根據起始材料及溶劑而改變。鹼之較佳例子包括例如氫氧化鈉及氫氧化鋰之鹼金屬氫氧化物；例如碳酸鈉之鹼金屬碳酸鹽；例如甲醇鈉及第三丁醇鉀之醇之鹼金屬鹽；例如三乙胺、吡啶及二氮雜雙環壬烯的有機鹼；例如丁基鋰及二異丁基胺基化鋰之有機金屬；以及例如氫化鈉之鹼金屬氫化物。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為 -78°C 至 150°C 。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物

可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

在霍納-艾蒙斯反應(Horner-Emmons reaction)中，化合物(7)或化合物(10)，其中 W 代表亞磷酸鹽基，以及相對於化合物(7)或化合物(10)為 0.5 至 2.0 當量之羰基化合物(6)或化合物(11)較佳係例如在溶劑中，在相對於化合物(7)或化合物(10)為 1.0 至 5.0 當量之鹼存在下攪拌。此反應可為首先處理化合物(7)或化合物(10)與鹼，以形成碳負離子，以及接著添羰基化合物(6)或化合物(11)至該碳負離子的方法；或在化合物(7)或化合物(10)及羰基化合物(6)或化合物(11)存在下添加鹼的方法。由可操作性及攪拌效率的觀點，此反應較佳在溶劑存在下進行。所使用之溶劑係根據起始材料及所使用之鹼而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如 1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞砷之極性溶劑；例如四氫呋喃、1,4-二噁烷及 1,2-二甲氧基乙烷之醚溶劑；例如苯、甲苯及二甲苯之非極性溶劑；例如乙醇及甲醇之醇溶劑；水；及其等之混合溶劑。所使用之鹼係根據起始材料及溶劑而改變。鹼之較佳例子包括例如氫氧化鈉及氫氧化鋰之鹼金屬氫氧化物；例如碳酸鈉之鹼金屬碳酸鹽；例如甲醇鈉及第三丁醇鉀之醇之鹼金屬鹽；例如三乙胺、吡啶及二氫雜雙環壬烯的有機鹼；如丁基鋰及二異丁基胺基化鋰之有機金屬；例如氫化鈉之鹼金屬氫化物；以及例如胺基化鈉之鹼金屬鹵鹽。反

應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為 -78°C 至 150°C 。在較佳的反應條件下，反應係在1至24小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

在彼得森反應(Peterson reaction)中，化合物(7)或化合物(10)，其中W代表矽烷基，以及相對於化合物(7)或化合物(10)為0.5至2.0當量之羰基化合物(6)或化合物(11)較佳係例如在在溶劑中，在相對於化合物(7)或化合物(10)為1.0至5.0當量之鹼存在下攪拌。此反應可為首先處理化合物(7)或化合物(10)與鹼，以形成碳負離子，以及接著添羰基化合物(6)或化合物(11)至該碳負離子的方法；或在化合物(7)或化合物(10)及羰基化合物(6)或化合物(11)存在下添加鹼的方法。由可操作性及攪拌效率的觀點，此反應較佳在溶劑存在下進行。所使用之溶劑係根據起始材料及所使用之鹼而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞砜之極性溶劑；如四氫呋喃、1,4-二噁烷及1,2-二甲氧基乙烷之醚溶劑；例如苯、甲苯及二甲苯之非極性溶劑；例如乙醇及甲醇之醇溶劑；水；及其等之混合溶劑。所使用之鹼係根據起始材料及溶劑而改變。鹼之較佳例子包括例如氫氧化鈉及氫氧化鋰之鹼金屬氫氧化物；例如碳酸鈉之鹼金

屬碳酸鹽；例如甲醇鈉及第三丁醇鉀之醇之鹼金屬鹽；例如三乙胺、吡啶及二氮雜雙環壬烯的有機鹼；如丁基鋰及二異丁基胺基化鋰之有機金屬；例如氫化鈉之鹼金屬氫化物；以及例如胺基化鈉之鹼金屬氮鹽。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為 -78°C 至 150°C 。在較佳的反應條件下，反應係在1至24小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

[化合物(17)至酯化合物(8)之轉化]

化合物(17)可藉由熟習該項技術者已知的方法轉化至酯化合物(8)。例如酯化合物(8)可根據步驟2-11，自化合物(17)與化合物(18a)或化合物(18b)一起來製備。尤其，在步驟2-11中的耦合反應係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。熟習該項技術者已知的方法可用於此反應。方法之較佳例子包括米若洛奇-海克(Mizoroki-Heck)反應(例如參見R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, 第27冊, 第345頁), 鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)反應(例如參見A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, 第95冊, 第2457頁), 茵頭(Sonogashira)反應(例如參見K. Sonogashira, "易解有機合成(Comprehensive Organic Synthesis)", 1991, 第3冊, 第521頁), 以及史第里(Stille)耦合反應(例如參見J.K.

Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, 第 25 冊, 第 508 頁)。

在米若洛奇-海克(Mizoroki-Heck)反應中，鹵化化合物或三氟甲基磺酸磺酸鹽化合物(17)，其中 L_4 代表氯原子、
5 溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基，較佳係例如在相對於化合物(17)為 0.01 至 0.2 當量之過渡金屬催化劑存在下，與相對於化合物(17)為 1.0 至 5.0 當量之烯化合物 (18a；其中 L_6 為氫原子) 耦合。由可操作性及攪拌效率的觀點，此反應較佳在溶劑存在下進行。溶劑係根據起
10 始材料及所使用之過渡金屬催化劑而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮及 N,N-二甲基甲醯胺。反應溫度必須為能夠
15 完成耦合反應的溫度，以及較佳為室溫至 150°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及更佳為在氮氣或氫氣氣體環境中。舉例而言，過渡金屬催化劑較佳為鈀錯合物，以及更佳為已知的鈀錯合物，例如乙酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)，或叁(二苯亞甲基丙酮)二
20 鈀(0)。亦較佳地例如適當添加磷配位體 (舉例而言，較佳為三苯基膦、三-鄰甲苯膦、三第三丁基膦，或 2-(二-第三丁基膦)聯苯)，以使反應更有效率地進行。在鹼存在下可達到較佳的結果。所使用的鹼無特別限制，只要鹼係使用於類似此反應的耦合反應即可。鹼之較佳例子包括三乙

胺、N,N-二異丙基乙胺、N,N-二環己基甲胺，及氯化四丁基銨。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。

在鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)反應中，鹵化化合物或三氟甲基磺酸磺酸鹽化合物(17)，其中 L_4 代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基，較佳係例如在相對於化合物(17)為 0.01 至 0.5 當量之過渡金屬催化劑存在下，與相對於化合物(17)為 1.0 至 5.0 當量之硼酸化合物或硼酸鹽化合物 (18a；其中 L_6 為硼酸或硼酸鹽) 耦合。

由可操作性及攪拌效率的觀點，此反應較佳在溶劑存在下進行。溶劑係根據起始材料及所使用之過渡金屬催化劑而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺、水及其等之混合溶劑。反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及較佳為室溫至 200°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及更佳為在氮氣或氬氣氣體環境中。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。舉例而言，過渡金屬催化劑較佳為鈀錯合物，以及更佳為已知的鈀錯合物，例如乙酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)，或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)。磷配位體(舉例而言，較佳為三苯基膦、三-鄰甲苯膦、三第三丁基膦，或 2-(二-

第三丁基膦)聯苯)可適當地添加，以使反應更有效率地進行。例如四級銨鹽，較佳為氯化四丁基銨或溴化四丁基銨，也可適當地添加，以使反應更有效率地進行。在此反應中，在鹼存在下可達到較佳的結果。在此時，所使用之鹼係根據起始材料及所使用之溶劑等而改變，且無特殊限制，鹼之較佳例子包括氫氧化鈉、氫氧化鋇、氟化鉀、氟化銻、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻及磷酸鉀。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。在此反應中，所欲的酯化合物(8)可有效率地獲得，即使當化合物(18a)例如為鹵化物或三氟甲磺酸鹽，其中 L_6 為氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸鹽基，以及化合物(17)例如為硼酸化合物或硼酸鹽化合物，其中 L_4 為硼酸或硼酸鹽基。

菌頭(Sonogashira)反應中的反應條件係根據起始材料、溶劑及過渡金屬催化劑而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。熟習該項技術者已知的方法可用於此反應。較佳地，例如化合物(17)，其中 L_4 代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基，以及相對於化合物(17)為 1.0 至 5.0 當量之炔化合物(18b)係在溶劑中攪拌。所使用之溶劑的較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞砷。溶劑之更佳例子包括四氫呋喃、1,4-二噁烷、1-甲基-2-吡咯烷酮及 N,N-二甲基甲醯胺。反應溫度必須為能夠完成

耦合反應的溫度，以及較佳為室溫至 150°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及更佳為在氮氣或氬氣氣體環境中。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。過渡金屬催化劑較佳為相對於化合物(17)為 0.01 至 0.5 當量之已知鈀錯合物，以及更佳為已知鈀錯合物，例如乙酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)。舉例而言，可適當地添加磷配位體（例如較佳為三苯基膦、三-鄰甲苯膦或三第三丁基膦），以使反應有效率地進行。舉例而言，在此反應中可添加金屬鹵化物或四級銨鹽，較佳為碘化銅(I)、氯化鋰、氯化四丁基銨或氧化銀(I)。在鹼存在下可達到較佳的結果。在此所使用之鹼無特別限制，只要鹼係使用於類似此反應之耦合反應中。鹼之較佳例子包括例如二乙胺、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、哌啶及吡啶之鹼性溶劑。

在史第里(Stille)耦合反應中，三烷基錫化合物(17)，其中 L_4 代表烷基錫基，以及相對於化合物(17)為 1.0 至 5.0 當量之鹵化物或三氟甲磺酸鹽化合物(18a)，其中 L_6 代表氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸鹽基較佳係例如在溶劑中，在相對於化合物(17)為 0.01 至 0.2 當量之過渡金屬催化劑存在下攪拌。較佳為適當地使用 0.1 至 5.0 當量之鹵化銅(I)或／及氯化鋰，以使反應有效率地進行。使用於此反應的溶劑之較佳例子包括甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯烷酮及二甲亞砷。反應

溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及較佳為室溫至 150°C。較佳之過渡金屬催化劑為鈀錯合物，較佳為已知鈀錯合物，例如乙酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，以及更佳為例

5 如肆(三苯基膦)鈀(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及更佳為在氬氣或氫氣氣體環境中。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。

[羰基化合物(6)之製備]

- 10 羰基化合物(6)可例如根據步驟 2-1，自作為起始材料之化合物(4)來製備。尤其，步驟 2-1 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。熟習該項技術者已知的方法可用於此反應。舉例而言，化合物(4)及相對於化合物(4)為 1.0 至 5.0 當量之 a 化合物(5)
- 15 係在溶劑中，在有或無相對於化合物(4)為 1.0 至 5.0 當量之鹼存在下攪拌(參見 D.D. Davey 等人，“J. Med. Chem.”，1991，第 39 冊，第 2671-2677 頁)。所使用之鹼的較佳例子包括氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸鋇、碳酸鋇、吡啶、二甲基吡啶及三乙胺。所使用之
- 20 溶劑係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、二甲亞砷、N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷。任擇地，鹼可用於作為溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，

可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 150°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術或／及結晶。

羰基化合物(6)亦可例如根據步驟 2-10，由作為起始材料之化合物(17)來製備。尤其，步驟 2-10 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。熟習該項技術者已知的方法可用於此反應。舉例而言，可使用二階方法：藉由史第里(Stille)耦合反應，使用相對於化合物(17)為 1.0 至 5.0 當量之乙烯基錫化合物，將化合物(17)，其中 L_4 代表氟原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基，轉化至乙烯基化合物，以及接著藉由臭氧氧化反應氧化羧酸（例如參見 S.S. Chandran 等人，“Bioorg. Med. Chem. Lett.”，2001，第 11 冊，第 1493-1496 頁）。亦可使用利用過渡金屬催化劑之一氧化碳插入反應（例如參見 T.Okano 等人，“Bull. Chem. Soc. Jpn.”，1994，第 67 冊，第 2329-2332 頁）。

[化合物(4)之製備]

化合物(4)係在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知之技術而獲得。若無法自市面上獲得，較佳之化合物(4)，其中 L_3 代表氟原子、氯原子或溴原子，可藉由熟習該項技術者已知的氧化反應，利用氧化對應的醇化合物來獲得；或者羰基化合物可藉由已知的還原反應，利用還原

對應的酯化合物而獲得。

[化合物(5)之製備]

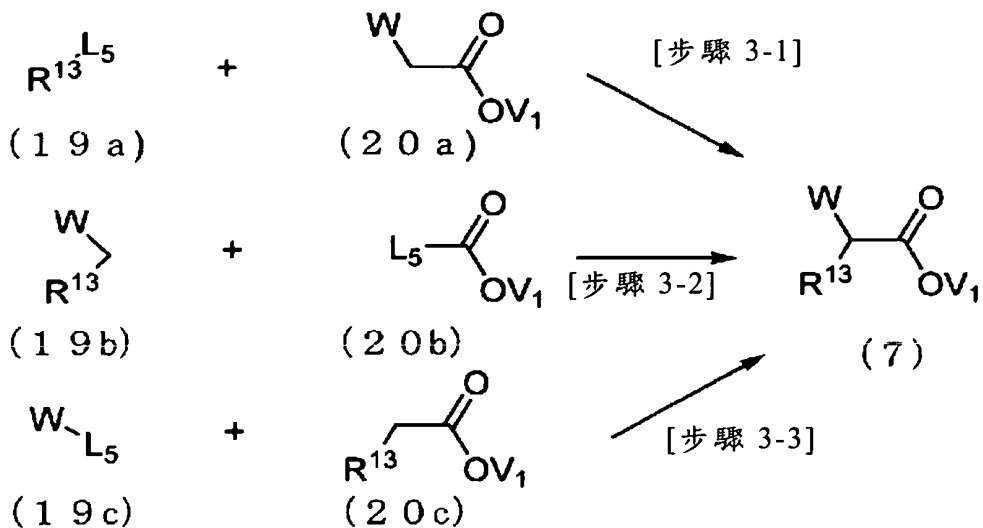
使用於此步驟中之化合物(5)係在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知之技術而獲得。(例如參見

- 5 M.Komoto 等人, "Agr. Biol. Chem.", 1968, 第 32 冊, 第 983-987 頁; 或 J.M.Kokosa 等人, "J.Org.Chem.", 1983, 第 48 冊, 第 3605-3607 頁)。

[化合物(7)之製備]

[式 41]

10



15

在式 R^{13} 中, W、 L_5 及 V_1 如上述定義。

20

上述反應式顯示一製備磷酸酯化合物(7)的例子。尤其, 磷酸酯化合物(7)係在市面上可購得或可藉由上述步驟 3-1 至步驟 3-3 所示且為熟習該項技術者已知的方法而獲得 (例如參見 C. Patois 等人 "Synth. Commun.", 1991, 第 22 冊, 第 2391 頁; 或 J.A. Jackson 等人, "J. Org. Chem.",

1989, 第 20 冊, 第 5556 頁)。舉例而言, 步驟 3-1 為藉由在相對於膦酸酯化合物(20a)為 1.0 至 1.5 當量之鹼存在下, 在溶劑中, 攪拌膦酸酯化合物(20a)及相對於膦酸酯化合物(20a)為 1.0 至 2.0 當量之烷基鹵化物化合物(19a), 獲得所欲膦酸酯化合物(7)的步驟, 以引入 R_{13} 。舉例而言, 步驟 3-2 為藉由在相對於膦酸酯化合物(19b)為 1.0 至 1.5 當量之鹼存在下, 在溶劑中攪拌膦酸酯化合物(19b)及相對於膦酸酯化合物(19b)為 1.0 至 2.0 當量之鹵化甲酸酯化合物(20b), 獲得所欲膦酸酯化合物(7)的步驟。步驟 3-3 為藉由在相對於膦酸鹵化物化合物(19c)為 1.0 至 1.5 當量之鹼存在下, 在溶劑中攪拌膦酸鹵化物化合物(19c)及相對於膦酸鹵化物化合物(19c)為 1.0 至 2.0 當量之酯化合物(20c)存在下, 獲得所欲膦酸酯化合物(7)。所使用之鹼係根據起始材料而改變且無特別限制。鹼之較佳例子包括氫化鈉、正丁基鋰、二異丙基胺基化鋰、雙(三甲基矽烷基)胺基化鋰及雙(三甲基矽烷基)胺基化鈉。所使用之溶劑係根據起始材料而改變, 且無特別限制, 只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括己烷、甲苯、乙醚、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、六甲基磷醯三胺及其等之混合溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下, 可完成反應的溫度, 以及舉例而言, 較佳為 -78°C 至 100°C 。在較佳的反應條件下, 反應係在 1 至 24 小時內完成, 以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知

的技術去除，例如傳統的層析技術或／及結晶。藉由熟習該項技術者已知的技術，藉由修飾 R_{13} ，可有效率地獲得所欲的磷酸酯化合物(7)。

使用於此步驟中的烷基鹵化物化合物(19a)、磷酸酯化合物(19b)、磷酸鹵化物化合物(19c)、磷酸酯化合物(20a)、鹵化甲酸酯化合物(20b)及酯化合物(20c)為在市面上可購得，或可藉由熟習該項技術者已知的技術獲得。

[化合物(10)之製備]

化合物(10)可根據步驟 2-4，自化合物(6)及化合物(9)來製備。尤其，步驟 2-4 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。熟習該項技術者已知的方法可使用於此反應中（例如參見 *Journal of the American Chemistry*，1961，第 83 冊，第 173 頁）。較佳地，例如化合物(6)及相對於化合物(6)為 1.0 至 10.0 當量之化合物(9)係在相對於化合物(6)為 1.0 至 10.0 當量之鹼存在下，在溶劑中攪拌。所使用之鹼係根據起始材料而改變且無特別限制。鹼之較佳例子包括例如 1,8-二氮雜雙環 [5,4,0]-7-十一烯及二異丙胺之有機鹼；以及例如碳酸鉀及碳酸鈉之鹼金屬鹽。所使用之溶劑係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括己烷、甲苯、乙醚、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、六甲基磷醯三胺 及其等之混合溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而

言，較佳為-78°C至100°C。在較佳的反應條件下，反應係在1至24小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術或／及結晶。

5 [化合物(9)之製備]

使用於此步驟中之化合物(9)為在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知的技術獲得。

[化合物(11)之製備]

10 使用於此步驟中之化合物(11)為在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知的技術獲得。

[胺化合物(13)之製備]

胺化合物(13)係在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知之技術而獲得。較佳地，此化合物可根據步驟2-6，自作為起始材料之硝基化合物(12)來製備。尤其，在
15 步驟2-6中的還原反應係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。熟習該項技術者已知的方法可用於此反應（舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry))，第14冊，Yuki Kagobutsu No
20 Gosei To Hannou (有機化合物之合成及反應 (Synthesis and Reaction of Organic Compounds)) [III]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd., 1978年2月，第1333-1341頁)。反應較佳為例如使用金屬催化劑之催化還原方法，或使用金屬之還原方法。催化還原方法較佳係在

氫氣氣體環境中，在常壓至 100 atm 下進行。使用於此步驟中之金屬催化劑的較佳例子包括鉑、氧化鉑，鉑黑、阮氏鎳及披鈮碳。使用於此反應的溶劑係根據起始材料而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括甲醇、乙醇，乙醚，四氫呋喃，二氯甲烷，氯仿及乙酸乙酯。可適當地添加例如乙酸或鹽酸之酸性物質，以使反應有效率地進行。使用金屬之還原方法較佳地應用例如鋅、鐵或錫，以及較佳為在使用例如鹽酸、乙酸或氯化銨的酸性條件下進行。使用於此反應的溶劑係根據起始材料而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括甲醇、乙醇及 2-丙醇。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 100°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術或／及結晶。

較佳之胺化合物(13)亦可根據步驟 2-8 之耦合反應，由作為起始材料的化合物(15)來製備，該化合物(15)係在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知之技術而獲得。尤其，在步驟 2-8 中的耦合反應係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。熟習該項技術者已知的方法可用於此反應。較佳地，可使用

二階段方法之耦合反應：使用過渡金屬催化劑進行二苯甲酮亞胺之耦合反應，以及接著進行已知的二苯甲酮脫除反應（例如參見 S.L. Buchwald 等人，“Tetrahedron Lett.”，1997，第 38 冊，第 6367-6370 頁；或 J.F. Hartwig 等人，“J. Am. Chem. Soc.”，1998，第 120 冊，第 827-828 頁）。

5 在二苯甲酮亞胺之耦合反應中，化合物(15)及相對於化合物(15)為 1.0 至 10.0 當量之二苯甲酮亞胺，係在相對於化合物(15)為 0.01 至 0.2 當量之催化劑存在下，在溶劑中攪拌。可使用之催化劑的例子包括已知的鈀錯合物，例如乙酸鈀

10 (II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)以及叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)；以及已知的鎳催化劑，例如(1,5-環辛二烯)鎳(0)。較佳地，可適當地添加磷配位體，例如三苯基膦、三-鄰甲苯膦、三第三丁基膦、2-(二第三丁基膦)聯苯基、2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘基、1,2-雙(二苯基膦)

15 乙烷或 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵，使反應有效率地進行。在鹼存在下可達到較佳的結果。所使用的鹼無特別限制，只要鹼係使用於類似此反應的耦合反應即可。鹼之較佳例子包括氫氧化鈉、氫氧化鋇、氟化鉀、氟化鈾、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈾、磷酸鉀及第三丁氧鈉。溶劑係根據起始

20 材料及所使用之過渡金屬催化劑而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮及 N,N-二甲基甲醯胺。反應溫度必須為能夠完成

耦合反應的溫度，以及例如較佳為室溫至 100°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及更佳為在氮氣或氫氣氣體環境中。於第二階段後，熟習該項技術者已知的方法可用於處理（例如參見 T.W. Green，“有機合成中的保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）”，John Wiley & Sons, Inc., 1981）。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術或／及結晶。

在較佳之胺化合物(13)中，L₄可藉由熟習該項技術者已知的方法改質，以及 L₄ 中的氫原子較佳可轉化為鹵素取代基（舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza（新實驗化學課程（New Courses in Experimental Chemistry）），第 14 冊，Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou（有機化合物之合成及反應（Synthesis and Reaction of Organic Compounds））[I]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd., 1977 年 11 月，第 354-360 頁）。

[硝基化合物(12)之合成]

硝基化合物(12)係在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知之技術而獲得。若無法自市面上獲得，較佳之化合物(12)，其中 L₄ 代表氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，可有效率地藉由熟習該項技術者已知的硝化方法，由對應的前驅物來獲得（舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza（新實驗化學課程（New Courses in Experimental Chemistry）），第 14 冊，Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou（有機化合物之合成及反應（Synthesis and Reaction of

Organic Compounds)) [III], 由 The Chemical Society of Japan 編著, Maruzen Co., Ltd., 1978 年 2 月, 第 1261-1300 頁)。

[化合物(17)之製備]

5 化合物(17)可藉由熟習該項技術者已知的技術獲得。較佳地, 化合物(17)可例如(i)根據步驟 2-9 自作為起始材料之化合物(15)或(ii)根據步驟 2-7 自作為起始材料之胺化合物(13)來製備。

10 在(i)的例子中, 步驟 2-9 係藉由與上述步驟 2-1 相同的方法來進行。

在(ii)的例子中, 例如藉由在第一階段利用乙酸酐及甲酸之混合溶劑處理胺化合物(13), 在第二階段中, 在鹼性條件下縮合化合物與化合物(14), 以及在第三階段中加熱縮合物與乙酸銨及乙酸, 在步驟 2-7 中可有效率地轉化至化合物(17)。在第一階段, 化合物(13)係在冰冷溫度至 50°C 下, 在相對於化合物(13)為 2.0 至 10.0 當量之乙酸酐及相對於化合物(13)為 10.0 至 20.0 當量之甲酸的混合溶劑中攪拌。在第二階段中, 較佳為使用相對於化合物(13)為 1.0 至 5.0 當量之鹼。鹼的例子包括氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、正丁基鋰、二異丙基胺基化鋰、雙(三甲基矽烷基)胺基化鋰及雙(三甲基矽烷基)胺基化鈉。使用於此反應的溶劑係根據起始材料而改變, 且無特殊限制, 只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙醚、四氫呋喃、二甲亞砜及 N,N-二

15

20

甲基甲醯胺。較佳地，例如可添加碘化鉀或碘化鈉，以使反應有效率地進行。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 100°C。在第三階段，縮合物較佳係在 50 至 100 °C 下，在相對於化合物(13)為 5.0 至 10.0 當量之乙酸銨及相對於化合物(13)為 10.0 至 20.0 當量之乙酸的混合物中處理。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術或／及結晶。

使用於此步驟之第二階段的化合物(14)係在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知的技術獲得。若無法自市面上獲得，較佳之化合物(14)可藉由熟習該項技術者已知的鹵化反應，自對應的羰基化合物製備（舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza(新實驗化學課程(New Courses in Experimental Chemistry))，第 19 冊，Yuki Gosei (有機合成(Organic Synthesis))[I]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 6 月，第 363-482 頁)。

在化合物(17)中之 L₄，可藉由熟習該項技術者已知的技術來修飾，以及較佳地可轉化為例如碘基（例如參見 S.L. Buchwald 等人，“J. Am. Chem. Soc.”，2002，第 124 冊，第 14844-14845 頁），低級烷基錫基（例如參見 Marti 等人，“Synth. Commun.”，2000，第 30 冊，第 3023-3030 頁），或硼基（例如參見 N. Miyaura 等人，“J. Org. Chem.”，

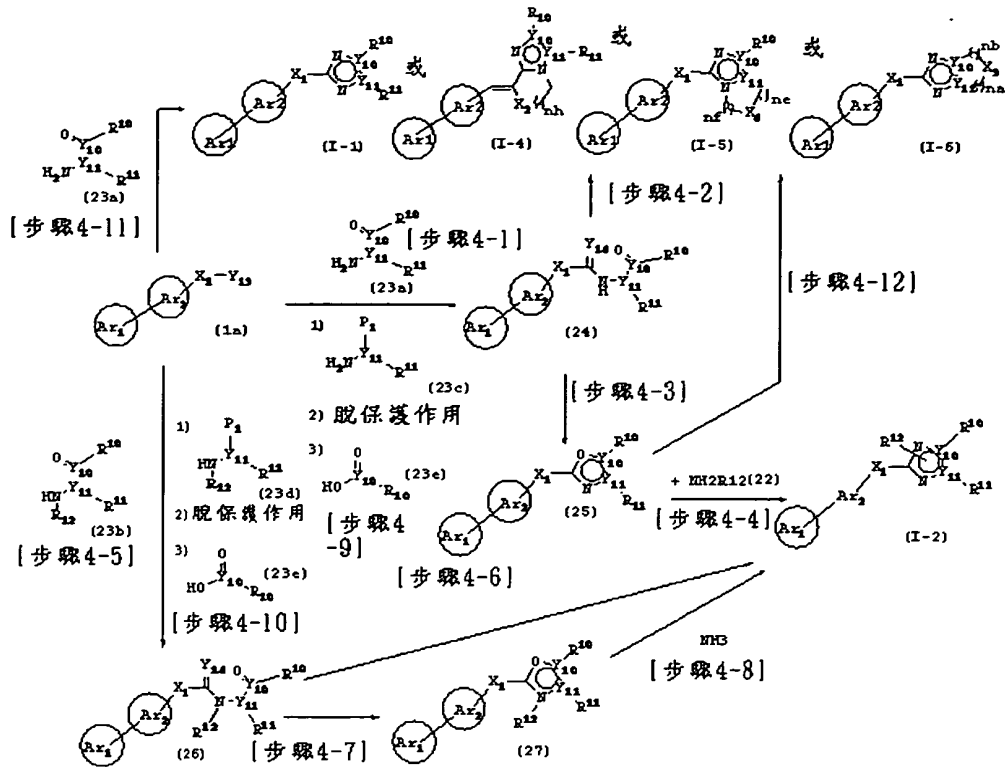
1995，第 60 冊，第 7508-7510 頁)。化合物(18a)及(18b)係在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知的技術獲得。

通式(I-1)、通式(I-2)或通式(I-4)之化合物，其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中之二者形成環，可由作為起始材料之化合物(2a)來製備，其中 R^{10} 及 R^{11} 藉由與上述相同之方法形成環。當使用作為起始材料之化合物(2a)進行上述之方法時，其中 R^{10} 或 R^{11} 代表經由例如氯原子、溴原子或碘原子之鹵素原子取代的烷基，通式(I-1)、通式(I-2)或通式(I-4)之化合物，其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中之二者形成環，可於步驟 1-2、步驟 1-5、步驟 1-6 或步驟 1-7 中製備。

[一般製備方法 2]

一般使用之本發明之通式(I)之化合物的法 2 將描述於下文中。

15 [式 42]



在式中，Ar₁、Ar₂、X₁、X₂、X₃、X₄、Y₁₀、Y₁₁、R¹⁰、R¹¹、R¹²、na、nb、nh、nf及ne如上述定義；Y₁₃代表羧基、酯基、硫酯基、二硫酯基、腈基、硫亞胺醚基或亞胺醚基；

5 Y₁₄代表氧原子、氮原子或硫原子；以及P₁代表胺基之保護基，例如甲基胺基甲酸酯基、苯甲基胺基甲酸酯基、第三丁基胺基甲酸酯基、烯丙基、乙醯基或甲醯基。

上述一般製備方法2包括根據步驟4-1或步驟4-5，將化合物(1a)與胺化合物(23a)或胺化合物(23b)反應的方法，

10 以轉化化合物(1a)至化合物(24)或化合物(26)，或根據步驟4-9或步驟4-10，轉化化合物(1a)至化合物(24)或化合物(26)的方法，其為三階段反應，包括脫保護作用，以及進一步在步驟4-2或步驟4-6中，將所得化合物(24)或化合物(26)與氨、銨鹽或甲醯胺反應，以製備通式(I-1)、通式(I-2)、

通式(I-4)、通式(I-5)或通式(I-6)之化合物；在步驟 4-3 或步驟 4-7 中，藉由脫水反應將化合物(24)或化合物(26)至噁唑化合物(25)或化合物(27)，以及接著在步驟 4-4、步驟 4-8 或步驟 4-12 中，將噁唑化合物(25)或化合物(27)與氨、銨鹽、甲醯胺或胺化合物(22)反應，以製備通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-4)、通式(I-5)或通式(I-6)之化合物的方法；以及根據步驟 4-11 將化合物(1a)與化合物(23a)反應，以製備通式(I-1)、通式(I-4)、通式(I-5)或通式(I-6)之化合物的方法。
[通式(I-2)之化合物的製備]

10 通式(I-2)之化合物可藉由(i)根據步驟 4-6，在酸或鹼存在下，以及任擇地在氨、銨鹽、甲醯胺或類似物之存在下，反應化合物(26)來製備。通式(I-2)之化合物亦可藉由(ii)根據步驟 4-4 或步驟 4-8，藉由使化合物(25)或化合物(27)與胺化合物(22)、氨、銨鹽、甲醯胺或類似物反應來製備。

15 尤其，方法(i)，步驟 4-6 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應（例如參見雜環基化合物(Heterocyclic Compounds)，第 5 冊，紐約，N.Y.，1957，第 503 頁；以及 Journal of Heterocyclic Chemistry，
20 1982，第 19 冊，第 193 頁）。較佳地，例如化合物(26)，其中 Y_{14} 代表氧原子或硫原子，係在相對於化合物(26)為 1.0 至 100.0 當量之氨、例如乙酸銨或碳酸銨之銨鹽或甲醯胺存在下，在溶劑中攪拌。所使用之溶劑無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程

度即可。溶劑之較佳例子包括例如四氫呋喃、1,4-二噁烷及乙醚之醚溶劑；例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿之鹵化溶劑；例如戊醇及異丙醇之醇溶劑；例如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮之極性溶劑；例如甲苯、苯及二氯苯之非極性溶劑；例如乙酸之有機酸；水；及其等之混合物。

5 甲醯胺可用於作為溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 200°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來

10 監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

或者，化合物(26)，其中 Y₄ 代表氮原子，係在有或無相對化合物(26)為 0.1 至 10 當量之酸、鹼或有機鹽存在下，在溶劑中攪拌。酸、鹼或有機鹽之較佳例子包括鹽酸及硫酸之無機酸；例如對甲苯磺酸及甲磺酸之有機酸；例如吡

15 啉及二甲基胺基吡啉之有機鹼；以及例如對甲苯磺酸吡啉及氫氧化四丁基銨之有機鹽。所使用之溶劑無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。可使用之溶劑的較佳例子包括例如四氫呋

20 喃、1,4-二噁烷及乙醚之醚溶劑；例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿之鹵化溶劑；例如甲醇、乙醇、戊醇及異丙醇之醇溶劑；例如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮之極性溶劑；例如甲苯、苯及二氯苯之非極性溶劑；水；及其等之混合物。上述之酸、鹼或有機鹽可用於作為溶劑。反

應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 200°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

尤其，方法(ii)，步驟 4-4 或步驟 4-8 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應(例如參見雜環基化合物(Heterocyclic Compounds)，第 5 冊，紐約，N.Y.，1950，第 214 頁；以及 The Journal of Organic Chemistry，1962，第 27 冊，第 3240 頁)。舉例而言，噁唑化合物(25)或化合物(27)及相對於化合物(25)或化合物(27)為 1.0 至 100.0 當量之胺化合物(22)、氨、例如乙酸銨或碳酸銨之銨鹽或甲醯胺係在溶劑中攪拌。所使用之溶劑無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如四氫呋喃、1,4-二噁烷及乙醚之醚溶劑；例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿之鹵化溶劑；例如戊醇及異丙醇之醇溶劑；例如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮之極性溶劑；例如甲苯、苯及二氯苯之非極性溶劑；例如乙酸之有機酸；水；及其等之混合物。待反應之胺源可用於作為溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 200°C。在較佳的反

應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。在此步驟中使用之胺化合物(22)為在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知的技術獲得。

[通式(I-1)、通式(I-4)、通式(I-5)及通式(I-6)之化合物的製備]

通式(I-1)、通式(I-4)、通式(I-5)或通式(I-6)之化合物可(i)根據步驟 4-2 或步驟 4-12，藉由在氨、銨鹽、甲醯胺或類似物存在下，反應化合物(24)或化合物(25)來製備。通式(I-1)、通式(I-4)、通式(I-5)或通式(I-6)之化合物亦可根據步驟 4-11，藉由使化合物(1a)與胺化合物(23a)反應來製備。

尤其，方法(i)，步驟 4-2 或步驟 4-12 係與步驟 4-6 之方法相同。

尤其，方法(ii)，步驟 4-11 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應（例如參見 *Journal of the Chemical Society*，1962，第 5149 頁；以及 *Journal of Medicinal Chemistry*，1983，第 26 冊，第 1187 頁）。舉例而言，化合物(1a)，其中 Y^{13} 代表腈基、硫亞胺醚基或亞胺醚基，以及相對於化合物(1a)為 1.0 至 5.0 當量之胺化合物(23a)係在溶劑中攪拌。所使用之溶劑無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如四氫呋喃、1,4-

二噁烷及乙醚之醚溶劑；例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿之鹵化溶劑；例如甲醇、乙醇、丁醇、戊醇及異丙醇之醇溶劑；；例如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮之極性溶劑；例如甲苯、苯及二氯苯之非極性溶劑；例如乙酸之有機酸；水；及其等之混合物。當在相對於化合物(1a) 為 1.0 至 10.0 當量之例如三乙胺、二異丙胺或吡啶之有機胺或例如碳酸鉀或碳酸鈉之鹼金屬鹽存在下，可改良產率。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 200°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 72 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

[化合物(24)及化合物(26)之製備]

15 化合物(24)或化合物(26)可根據步驟 4-1 或步驟 4-5，藉由使化合物(1a)與胺化合物(23a)或胺化合物(23b)反應來製備。尤其，步驟 4-1 或步驟 4-5 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應（舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry))，第 22 冊，Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [IV]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 11 月，第 137-163 頁；以及有機合成 (Organic Synthesis)，1941，

I, 第 5 頁)。舉例而言，化合物(1a)，其中 Y_{13} 代表羧基，以及相對於化合物(1a)為 1.0 至 10.0 當量之 a 化合物(23a)或化合物(23b)，係在相對於化合物(1a)為 0.1 至 10.0 當量之縮合劑存在下，在溶劑中攪拌。所使用之縮合劑係根據

5 起始材料而改變，且無特殊限制。縮合劑之較佳例子包括例如鹽酸及硫酸之無機酸；例如對甲苯磺酸及甲磺酸之有機酸；1,3-二環己基碳二亞胺；1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙基)碳二亞胺；苯並三唑-1-基氧叁(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽；

10 氟基磷酸二乙酯以及氯化雙(2-氧代-3-噁唑烷基)磷。較佳地，可添加相對於化合物(1a)為 1.0 至 5.0 當量之 N-羥基琥珀醯亞胺、N-羥基苯並三唑或二甲基胺基吡啶，使反應有效率地進行。所使用之溶劑係依起始材料及所使用之縮合劑而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子

15 包括例如氯仿、二氯甲烷及 1,2-二氯乙烷之鹵化溶劑，以及例如四氫呋喃及 N,N-二甲基甲醯胺之極性溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為冰冷溫度至 150°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的

20 進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術或／及結晶。

或者，化合物(1a)，其中 Y_{13} 代表 a 氰基、亞胺醚基或硫亞胺醚基，以及相對於化合物(1a)為 1.0 至 100.0 當量

之胺化合物(23a)或胺化合物(23b)係在在溶劑中攪拌。所使用之溶劑無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如四氫呋喃、1,4-二噁烷及乙醚之醚溶劑；例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿之鹵化溶劑；例如甲醇、乙醇及異丙醇之醇溶劑；例如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮之極性溶劑；例如甲苯、苯及二氯苯之非極性溶劑；例如乙酸之有機酸；例如吡啶之有機鹼；水；及其等之混合物。胺化合物(23a)或胺化合物(24b)可用於作為溶劑。當使用相對於化合物(1a)為 0.1 至 1.0 當量之例如鹽酸的無機酸、例如三氟硼酸鹽之路易士酸，或例如對甲苯磺酸之有機酸，或 1.0 至 10.0 當量之例如三乙胺、吡啶及二異丙基乙胺之有機鹼，可改良產率。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為 0 至 200°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

化合物(24)或化合物(26)亦可根據步驟 4-9 或步驟 4-10，由化合物(1a)來製備。尤其，步驟 4-9 或步驟 4-10 係由包括脫保護步驟之三階段反應所組成。在第一階段，化合物(1a)係藉由脫水作用與化合物(23c)或化合物(23d)縮合。在第二階段，將保護基脫保護。在第三階段，使縮合物與化合物(23e)縮合。

第一階段縮合反應可藉由與步驟 4-1 相同之方法來進行。第二階段之脫保護反應係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應（例如參見 T.W. Green, “有機合成中的保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)”, John Wiley & Sons, Inc., 1999, 第 615-626 頁)。較佳地，例如在第一階段中的縮合化合物，其中 P_1 代表第三丁基胺基甲酸酯基，係在相對於化合物為 1.0 至 100.0 當量之酸存在下，在溶劑中攪拌。所使用之酸的例子包括例如鹽酸及硫酸之無機酸；以及例如三氟乙酸及甲磺酸之有機酸。所使用之溶劑無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙酸乙酯、甲醇、乙醇、1,4-二噁烷、二氯甲烷、氯仿、甲醚、異丙醇、N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為 0 至 100°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

第三階段之縮合反應可藉由與步驟 4-1 相同之方法來進行。

[化合物(1a)之製備]

化合物(1a)可藉由與上述步驟 2-1 或步驟 2-10 相同之

方法，由化合物(4)或化合物(17)來製備。

[化合物(25)及化合物(27)之製備]

化合物(25)或化合物(27)可根據步驟 4-3 或步驟 4-7，藉由脫水作用，由化合物(24)或化合物(26)來製備。尤其，

5 步驟 4-3 或步驟 4-7 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應（例如參見雜環基化合物化學（The Chemistry of Heterocyclic Compounds），45；Wiley, New York, 1986, 第 1 頁）。舉例而言，化合物(24)

10 或化合物(26)係在相對於化合物(24)或化合物(26)為 1.0 至 100.0 當量之脫水劑存在下，在溶劑中攪拌。所使用之脫水劑係根據起始材料而改變，且無特殊限制。脫水劑之較佳例子包括氯氧化磷、亞硫醯二氯、光氣、三光氣、羰基二咪唑、鹽酸、硫酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、三苯基磷-四氯

15 化碳，以及三苯基磷-四溴化碳。所使用之溶劑無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如四氫呋喃、1,4-二噁烷及乙醚之醚溶劑；例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿之鹵化溶劑；例如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮

20 之極性溶劑；例如甲苯、苯及二氯苯之非極性溶劑；及其等之混合物。脫水劑可用於作為溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為 0 至 200°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層

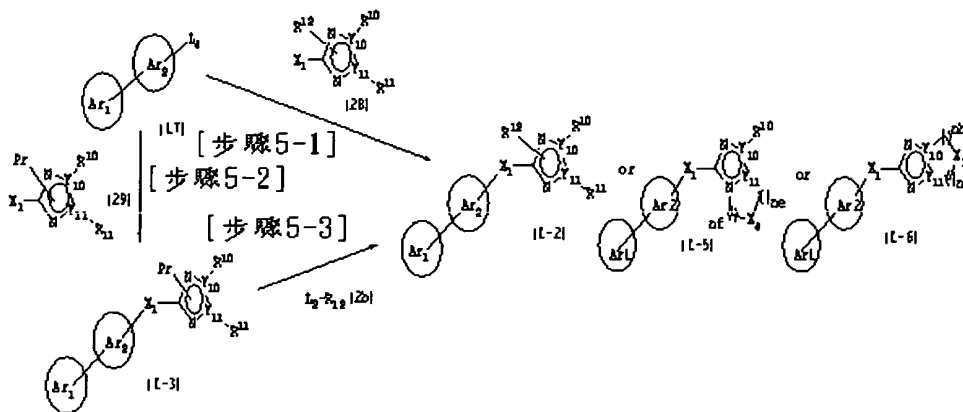
析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。
[化合物(23a)、化合物(23b)、化合物(23c)、化合物(23d)及化合物(23e)之製備]

- 5 化合物(23a)，化合物(23b)、化合物(23c)、化合物(23d)及化合物(23e)係在市面上可購得，或可藉由熟習該項技術者已知的技術獲得。

[一般製備方法 3]

一般使用之本發明之通式 (I) 之化合物的一般製備方法 3 將描述於下文中。

[式 43]



在式中，Ar₁、Ar₂、X₁、X₃、X₄、Y₁₀、Y₁₁、R₁₀、R₁₁、R₁₂、L₂、L₄、na、nb、nf 及 ne 係如上述定義；以及 Pr 代表雜環氮原子之保護基，例如三苯甲基、甲氧基甲基、苯甲基或甲磺酸基。

上述一般製備方法 3 包括在步驟 5-1 中，將化合物(17)與雜環基化合物(28)反應以製備通式(I-2)、通式(I-5)或通式

(I-6)之化合物之方法；以及在步驟 5-2 中，將化合物(17)與具有保護基之雜環基化合物(29)反應以立即轉化化合物(17)至具有保護基之通式(I-3)之化合物，且在步驟 5-3 中，使通式(I-3)之化合物脫保護並使化合物與化合物(2b)反應以製備通式(I-2)、通式(I-5)或通式(I-6)之化合物的方法。

[通式(I-2)及(I-3)之化合物的製備]

通式(I-2)或(I-3)之化合物可藉由(i)根據步驟 5-1 或步驟 5-2，將化合物(17)與化合物(28)或化合物(29)反應來製備。通式(I-2)之化合物亦可藉由(ii)根據步驟 5-3，將通式(I-3)之化合物脫保護以及接著將化合物與化合物(2b)反應來製備。

尤其，方法(i)，步驟 5-1 或步驟 5-2 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法，例如米若洛奇-海克(Mizoroki-Heck)反應（例如參見 R.F. Heck，“有機反應(Org. Reactions)” ，1982，第 27 冊，第 345 頁）或菌頭(Sonogashira)反應（例如參見 K. Sonogashira，“易解有機合成(Comprehensive Organic Synthesis)” ，1991，第 3 冊，第 521 頁）可用於此反應。

舉例而言，在米若洛奇-海克(Mizoroki-Heck)反應中，化合物(17)，其中 L_4 代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基，以及相對於化合物(17)為 1.0 至 5.0 當量之化合物(28)或化合物(29)，其中 X_1 代表烯基，係在相對於化合物(17)為 0.01 至 0.5 當量之過渡金屬催化劑，

在溶劑中攪拌。例如，所使用之過渡金屬催化劑較佳為鈀錯合物，以及更佳為已知鈀錯合物，例如乙酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)。舉例而言，較佳可添加例如三苯基膦、三-鄰
5 甲苯膦、三第三丁基膦或 2-(二第三丁基膦)聯苯之磷配位體，以使反應有效率地進行。在鹼存在下可達到較佳的結果。所使用的鹼無特別限制，只要鹼係使用於類似此反應的耦合反應即可。鹼之較佳例子包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N,N-二環己基甲胺，及氯化四丁基銨。溶劑係根
10 據起始材料及所使用之過渡金屬催化劑而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮及 N,N-二甲基甲醯胺。反應溫度必須為能夠
15 完成耦合反應的溫度，以及較佳為室溫至 150°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氮氣或氬氣氣體環境。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的
20 層析技術、萃取，或／及結晶。

舉例而言，在茵頭(Sonogashira)反應中，化合物(17)，其中 L_4 代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基，以及相對於化合物(17)為 1.0 至 5.0 當量之化合物(28)或化合物(29)，其中 X_1 代表炔基，係在相對於化

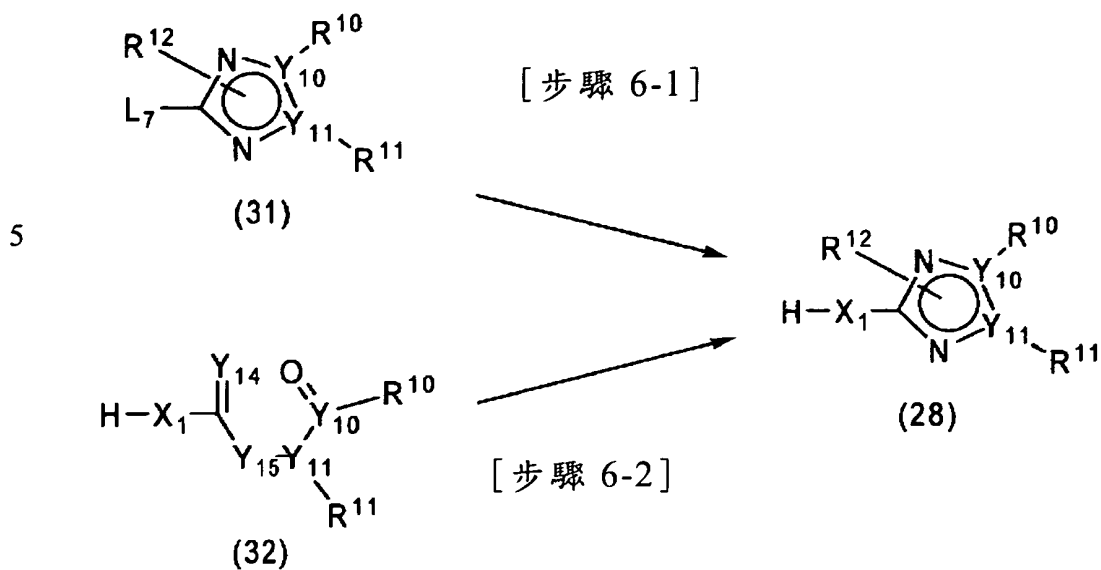
合物(17)為 0.01 至 0.5 當量之過渡金屬催化劑存在下，在溶劑中攪拌。舉例而言，所使用之過渡金屬催化劑較佳為已知鈹錯合物，以及更佳為已知鈹錯合物，例如乙酸鈹(II)、二氯雙(三苯基磷)鈹(II)、肆(三苯基磷)鈹(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)。舉例而言，較佳可添加例如三苯基磷、三-鄰甲苯磷或三第三丁基磷之磷配位體，以使反應有效率地進行。在此反應中，當添加金屬鹵化物或四級銨鹽，較佳為例如碘化銅(I)、氯化鋰、氟化四丁基銨或氧化銀(I)，可達到良好的結果。在鹼存在下可達到較佳的結果。在此所使用之鹼無特別限制，只要鹼係使用於類似此反應之耦合反應中。鹼之較佳例子包括二乙胺、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、哌啶及吡啶。所使用之溶劑的較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞砷。溶劑之更佳例子包括四氫呋喃、1,4-二噁烷、1-甲基-2-吡咯烷酮及 N,N-二甲基甲醯胺。反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及較佳為室溫至 150°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氮氣或氬氣氣體環境。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

尤其，方法(ii)，步驟 5-3 係由第一階段之脫保護反應以及第二階段之與化合物(2b)反應所組成。第一階段之脫保

護反應係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應（例如參見 T.W. Green，“有機合成中的保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）”，John Wiley & Sons, Inc.，1999，第 615-626 頁）。較佳地，例如通式(I-3)之化合物係在相對於通式(I-3)之化合物為 1.0 至 100.0 當量之酸或鹼存在下，在溶劑中攪拌。所使用之酸的較佳例子包括鹽酸及硫酸之無機酸；以及例如三氟乙酸、甲磺酸及對甲苯磺酸之有機酸。所使用之鹼的較佳例子包括例如氫氧化鈉及氫氧化鉀之鹼金屬氫氧化物；例如碳酸鉀及碳酸鈉之鹼金屬碳酸鹽；以及例如氨及甲胺之有機胺。所使用之溶劑無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、苯、甲苯、二甲苯、氯仿、二氯甲烷；水；及其等之混合物。酸或鹼可用於作為溶劑。舉例而言，反應溫度必須為能夠完成脫保護反應的溫度，以及較佳為室溫至 150°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。化合物(I-3)與化合物(2b)之第二階段反應可藉由與步驟 1-3 相同的方法來進行。

[化合物(28)之製備]

[式 44]



在式中，X₁、Y₁₀、Y₁₁、Y₁₄、R¹⁰、R¹¹及R¹²如上述定義；L₇代表氫原子，例如氯原子、溴原子或碘原子之鹵素原子、例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基、三烷基錫或例如硼酸或硼酸鹽基之離去基；以及Y₁₅代表可由選自於上述

15 取代基組群A4之取代基所取代的氧原子或氮原子。

化合物(28)可藉由(i)根據步驟6-1，使化合物(31)與烯或炔化合物縮合來製備。化合物(28)亦可藉由(ii)根據步驟6-2，環化化合物(32)來製備。

尤其，方法(i)，步驟6-1係根據起始材料而改變，且

20 無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可用於此反應，例如米若洛奇-海克(Mizoroki-Heck)反應(例如參見R.F. Heck, “有機反應(Org. Reactions)”, 1982, 第27冊, 第345頁)、鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)反應(例如參見A. Suzuki, “Chem.

Rev.”，1995，第 95 冊，第 2457 頁)、 茵頭(Sonogashira) 反應 (例如參見例如參見 K. Sonogashira, “易解有機合成 (Comprehensive Organic Synthesis)”, 1991, 第 3 冊, 第 521 頁) 或史第里(Stille)耦合反應 (例如參見 J. K. Stille, “Angew. Chem. Int. Ed. Engl.”, 1986, 第 25 冊, 第 508 頁)。

在米若洛奇-海克(Mizoroki-Heck)反應中，舉例而言，化合物(31)，其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基，以及相對於化合物(31)為 1.0 至 5.0 當量之烯化合物，其中該烯化合物意指在分子中具有雙鍵的化合物，係在相對於化合物(31)為 0.01 至 0.2 當量之過渡金屬催化劑存在下，在溶劑中攪拌。舉例而言，所使用之過渡金屬催化劑較佳為鈀錯合物，以及更佳為已知鈀錯合物，例如乙酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)。舉例而言，較佳可添加例如三苯基膦、三-鄰甲苯膦、三第三丁基膦或 2-(二第三丁基膦)聯苯之磷配位體，以使反應有效率地進行。在鹼存在下可達到較佳的結果。所使用的鹼無特別限制，只要鹼係使用於類似此反應的耦合反應即可。鹼之較佳例子包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N,N-二環己基甲胺，以及氯化四丁基銨。溶劑係根據起始材料及所使用之過渡金屬催化劑而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙

烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮及 N,N-二甲基甲醯胺。反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及較佳為室溫至 150°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氮氣或氬氣氣體環境。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

舉例而言，在鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)反應中，化合物(31)，其中 L₇ 代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基，以及相對於化合物(31)為 1.0 至 5.0 當量之烯或炔硼酸或硼酸鹽化合物，其中硼酸或硼酸鹽化合物意指直接鍵結至雙鍵或叁鍵之硼酸硼酸鹽化合物，係在相對於化合物(31)為 0.01 至 0.5 當量之過渡金屬催化劑存在下，在溶劑中攪拌。所使用之過渡金屬催化劑較佳為鈮錯合物，以及更佳為已知鈮錯合物，例如乙酸鈮(II)、二氯雙(三苯基膦)鈮(II)、肆(三苯基膦)鈮(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈮(0)。舉例而言，可添加例如三苯基膦、三-鄰甲苯膦、三環己基膦或三第三丁基膦之磷配位體，以使反應有效率地進行。舉例而言，亦可適當地添加例如較佳為氯化四丁基銨或溴化四丁基銨之四級銨鹽，以使反應有效率地進行。在此反應中，在鹼存在下可達到較佳的結果。在此時使用之鹼可根據起始材料、所使用之溶劑及類似物而改變，且無特殊限制，鹼之較佳例子包括氫氧化鈉、氫氧化

鎔、氟化鉀、氟化銻、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻及磷酸鉀。溶劑係根據起始材料及所使用之過渡金屬催化劑而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、

5 四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺、水及其等之混合溶劑。反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及較佳為例如室溫至 200°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氬氣或氫氣氣體環境。在較佳的反應

10 條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。所欲之化合物(28)亦可由藉由與上述相同之方法，自硼酸化合物或硼酸鹽化合物(31)，其中 L_7 代表硼酸

15 基或硼酸鹽基，與鹵化烯化合物或烯醇三氟甲磺酸鹽化合物之組合物獲得。

舉例而言，在茵頭(Sonogashira)反應中，化合物(31)，其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基，以及對於化合物(31)為 1.0 至 5.0 當量之炔化

20 合物，其中該炔化合物意指分子中具有 $HC\equiv C$ -之化合物，係在相對於化合物(31)為 0.01 至 0.5 當量之過渡金屬催化劑存在下，在溶劑中攪拌。舉例而言，所使用之過渡金屬催化劑較佳為已知鈹錯合物，以及更佳為例如乙酸鈹(II)、二氟雙(三苯基膦)鈹(II)、肆(三苯基膦)鈹(0)或叁(二苯亞甲基

丙酮)二鈮(0)之已知鈮錯合物。舉例而言，較佳地可添加例如三苯基膦、三-鄰甲苯膦或三第三丁基膦之磷配位體，以使反應有效率地進行。舉例而言，在反應中，當添加較佳為碘化銅(I)、氯化鋰、氟化四丁基銨或氧化銀(I)之金屬鹵化物或四級銨鹽時，可達到良好的結果。在鹼存在下可達到較佳的結果。在此所使用之鹼無特別限制，只要鹼係使用於類似此反應之耦合反應中。鹼之較佳例子包括二乙胺、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、哌啶及吡啶。所使用之溶劑的較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞砷。溶劑的更佳例子包括四氫呋喃、1,4-二噁烷、1-甲基-2-吡咯烷酮及 N,N-二甲基甲醯胺。反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及較佳為例如室溫至 150°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氮氣或氬氣氣體環境。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

在史第里(Stille)耦合反應中，化合物(31)，其中 L₇ 代表氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸鹽基，以及相對於化合物(31)為 1.0 當量或更多之三烷基錫化合物，其中該三烷基錫化合物意指直接鍵結至雙鍵或叁鍵之烷基錫化合物，係在相對於化合物(31)為 0.01 至 0.2 當量之過渡金屬催化劑存在下，在溶劑中攪拌。舉例而言，所使用之過渡金

屬催化劑較佳為鈀錯合物，以及更佳為已知鈀錯合物，例如乙酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)。可添加 0.1 至 5.0 當量之鹵化銅(I)或／及氯化鋰，以使反應有效率地進行。所使用之
5 溶劑之較佳例子包括甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯烷酮及二甲亞砷。反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及較佳為例如室溫至 150°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氬氣或氫氣氣體環境。在較佳的反應條件下，反應係
10 在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。所欲之化合物(28)亦可藉由與上述相同之方法，由錫化合物(31)，其中 L₇ 代表三烷基錫基，與鹵化烯化合物或烯醇三
15 氟甲磺酸鹽化合物的組合物獲得。鹵化烯化合物意指一化合物，其分子中鍵結至雙鍵的氫原子係由鹵素原子所取代。烯醇三氟甲磺酸鹽化合物意指一化合物，其分子中的烯醇酯基之氫原子係由三氟甲磺醯基所取代。

尤其，方法(ii)，步驟 6-2 可藉由與步驟 4-2 或步驟 4-6
20 相同的方法來進行。

[化合物(31)之製備]

化合物(31)係在市面上可購得或藉由熟習該項技術者已知的方法來製備。若無法自市面上獲得，化合物(31)，其中 L₇ 為硼酸基或硼酸鹽基，可例如藉由熟習該項技術者已

知的方法來製備，雖然方法係依起始材料而改變，(舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry))，第 22 冊，Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [VI]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 9 月，第 61-90 頁)。化合物(31)，其中 L_7 為三烷基錫，可藉由熟習該項技術者已知的方法來製備，雖然方法係依起始材料而改變 (舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry))，第 22 冊，Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [VI]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 9 月，第 179-201 頁)。

[化合物(32)之製備]

化合物(32)係在市面上可購得或藉由熟習該項技術者已知的方法來製備。若無法自市面上獲得，化合物(32)可藉由與步驟 1-1 或步驟 4-1 相同的方法來製備。

[化合物(29)之製備]

化合物(29)係在市面上可購得，或若無法自市面上獲得，可藉由與化合物(28)的例子相同的方法來製備。

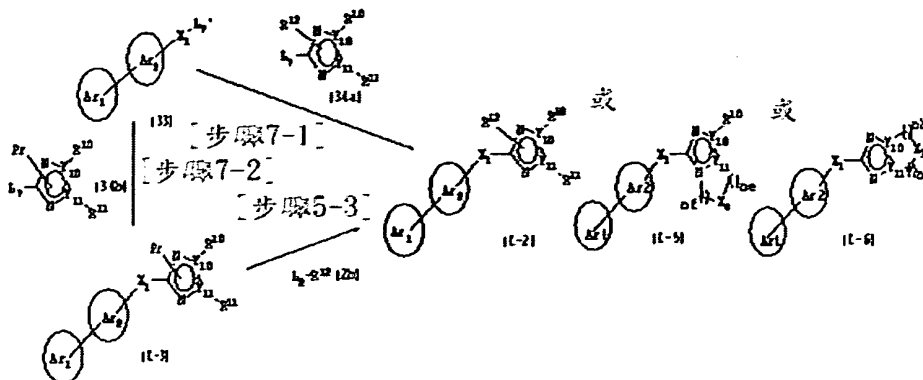
通式(I-5)或通式(I-6)之化合物可藉由與上述相同的方法，以化合物(28)或化合物(29)作為起始材料來製備，其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 之中有二者形成環。

[一般製備方法 4]

一般使用之本發明之通式 (I) 之化合物的一般製備方

法 4 將描述於下文中。

[式 45]



在式中，Ar₁、Ar₂、X₁、X₃、X₄、Y₁₀、Y₁₁、R¹⁰、R¹¹、
 5 R¹²、L₂、L₇、Pr、na、nb、nf 及 ne 係如上述定義；以及
 L₇'代表氫原子，例如氯原子、溴原子或碘原子之鹵素原
 子，例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基，三烷基錫基或例如硼
 酸或硼酸鹽基之離去基。

上述一般製備方法 4 包括在步驟 7-1 使化合物(33)與雜
 10 環基化合物(34a)縮合以製備通式(I-2)、通式(I-5)或通式(I-6)
 之化合物的方法；以及在步驟 7-2 中，使化合物(33)與具有
 保護基之雜環基化合物(34b)縮合，以轉化化合物(33)至具
 有保護基之通式(I-3)的化合物，以及使通式(I-3)之化合物
 的保護基脫保護的方法及接著在步驟 5-3 中，使化合物與
 15 化合物(2b)反應以製備通式(I-2)、通式(I-5)或通式(I-6)之化
 合物的方法。

[通式(I-2)之化合物及通式(I-3)之化合物之製備]

通式(I-2)之化合物或通式(I-3)之化合物可藉由根據步
 驟 7-1 或步驟 7-2，使化合物(33)與化合物(34a)或化合物

(34b)反應來製備。尤其，步驟 7-1 或步驟 7-2 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可使用於此反應。方法之較佳例子包括米若洛奇-海克(Mizoroki-Heck)反應（例如參見 R.F. Heck, “Org. Reactions.”, 1982, 第 27 冊, 第 345 頁）、鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)反應（例如參見 A. Suzuki, “Chem. Rev.”, 1995, 第 95 冊, 第 2457 頁）、茵頭(Sonogashira)反應（例如參見 K. Sonogashira, “易解有機合成 (Comprehensive Organic Synthesis)” , 1991, 第 3 冊, 第 521 頁）或史第里(Stille)耦合反應（例如參見 J. K. Stille, “Angew. Chem. Int. Ed. Engl.”, 1986, 第 25 冊, 第 508 頁）。

在米若洛奇-海克(Mizoroki-Heck)反應中，舉例而言，化合物(33)，其中 L_7' 代表氫原子及 X_1 代表烯基，與相對於化合物(33)為 0.5 至 5.0 當量之化合物(34a)或化合物(34b)，其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基，係在相對於化合物(33)為 0.01 至 1.0 當量之過渡金屬催化劑存在下，在溶劑中攪拌。舉例而言，所使用之過渡金屬催化劑較佳為鈀錯合物，以及更佳為已知鈀錯合物，例如乙酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)。舉例而言，較佳可添加例如三苯基膦、三-鄰甲苯膦、三第三丁基膦或 2-(二第三丁基膦)聯苯之磷配位體，以使反應有效率地進行。在鹼存在下可達到較佳的結果。所使用的鹼無特別限制，只

要鹼係使用於類似此反應的耦合反應即可。鹼之較佳例子包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N,N-二環己基甲胺及氯化四丁基銨。溶劑係根據起始材料及所使用之過渡金屬催化劑而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮及 N,N-二甲基甲醯胺。反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及較佳為例如室溫至 150°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氮氣或氬氣氣體環境。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

15 在鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)反應中，舉例而言，化合物(33)，其中 L_7' 代表硼酸或硼酸鹽基，以及相對於化合物(33)為 0.5 至 5.0 當量之化合物(34a)或化合物(34b)，其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基，係在相對於化合物(33)為 0.01 至 1.0 當量之過渡金屬催化劑存在下，在溶劑中攪拌。舉例而言，所使用之過渡金屬催化劑較佳為已知鈹錯合物，以及佳為例如乙酸鈹(II)、二氯雙(三苯基膦)鈹(II)、肆(三苯基膦)鈹(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)之已知鈹錯合物。舉例而言，較佳可添加例如三苯基膦、三-鄰甲苯膦、三環己基膦或三第三丁基

膦之磷配位體，以使反應有效率地進行。舉例而言，當適當地添加較佳為氯化四丁基銨或溴化四丁基銨之四級銨鹽，可達到良好的結果。在此反應中，在鹼存在下可達到較佳的結果。在此時，所使用之鹼係依起始材料、所使用的溶劑等而改變，且無特殊限制，鹼之較佳例子包括氫氧化鈉、氫氧化鋇、氟化鉀、氟化銻、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻及磷酸鉀。溶劑係根據起始材料及所使用之過渡金屬催化劑而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺、水及其等之混合溶劑反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及例如較佳為室溫至 200°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氮氣或氫氣氣體環境。

15 在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。所欲的通式(I-2)或通式(I-3)之化合物亦可藉由與上述相同之方法，由化合物(33)〔其中

20 L₇代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基〕，與化合物(34a)或化合物(34b)〔其中 L₇代表硼酸或硼酸鹽基〕的組合物來獲得。

在蘭頭(Sonogashira)反應中，舉例而言，炔化合物(33)，其中 L₇'代表氫原子及 X₁代表炔基，與相對於化合物

(33)為 0.5 至 5.0 當量之化合物(34a)或化合物(34b)，其中 L₇ 代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氯甲磺酸鹽之磺酸鹽基，係在相對於化合物(33)為 0.01 至 1.0 當量之過渡金屬存在下，在溶劑中攪拌。舉例而言，所使用之過渡金屬

5 催化劑較佳為已知鈀錯合物，以及更佳為例如乙酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)之已知鈀錯合物。舉例而言，較佳地可添加例如三苯基膦、三-鄰甲苯膦或三第三丁基膦之磷配位體，以使反應有效率地進行。在反應中，當例如添加較佳為碘

10 化銅(I)、氯化鋰、氟化四丁基銨或氧化銀(I)之金屬鹵化物或四級銨鹽，可達到良好的結果。在鹼存在下可達到較佳的結果。在此所使用之鹼無特別限制，只要鹼係使用於類似此反應之耦合反應中。鹼之較佳例子包括二乙胺、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、哌啶及吡啶。所使用之溶劑的較

15 佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷及其等之混合物。此溶劑的更佳例子包括四氫呋喃、1,4-二噁烷、1-甲基-2-吡咯烷酮及 N,N-二甲

20 基甲醯胺。反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及例如較佳為室溫至 150°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氮氣或氬氣氣體環境。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，

或／及結晶。

在史第里(Stille)耦合反應中，舉例而言，化合物(33)，其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸鹽基，以及相對於化合物(33)為 0.5 至 5.0 當量之化合物(34a)或化合物(34b)，其中 L_7 代表烷基錫基，係在相對於化合物(33)為 0.01 至 1.0 當量之過渡金屬催化劑存在下，在溶劑中攪拌。所使用之過渡金屬催化劑較佳為例如已知鈀錯合物，例如乙酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，以及更佳為例如肆(三苯基膦)鈀(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)。可適當地添加 0.1 至 5.0 當量之鹵化銅(I)或／及氯化鋰，以使反應有效率地進行。所使用之溶劑的較佳例子包括甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、二甲亞砷及其等之混合物。反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及例如較佳為室溫至 150°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氮氣或氬氣氣體環境。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。所欲之通式(I-2)或通式(I-3)之化合物，亦可藉由與上述相同之方法，自化合物(33)〔其中 L_7 代表三烷基錫基〕與化合物(34a)或化合物(35b)〔其中 L_3 代表氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸鹽基〕獲得。

[化合物(34a)及化合物(34b)之製備]

化合物(34a)或化合物(34b)可藉由與化合物(31)之例子相同的方法來製備。

[化合物(33)之製備]

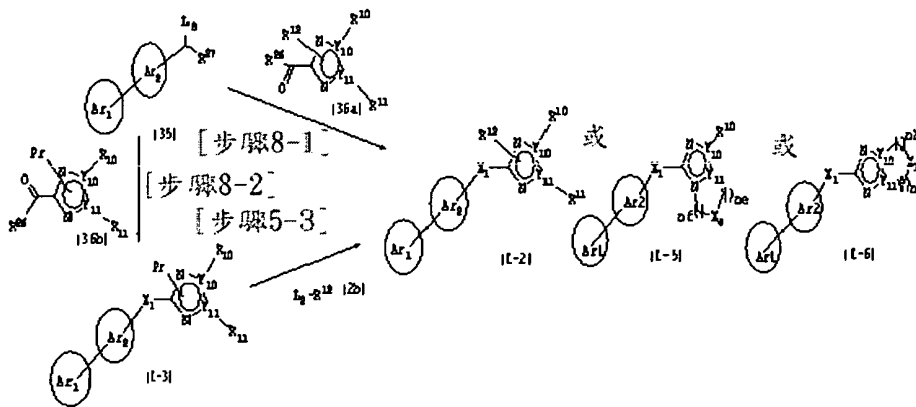
化合物(33)可藉由與步驟 2-7 或步驟 2-9 相同之方法，
5 由化合物(13)或化合物(15)來製備。

通式(I-5)或通式(I-6)之化合物可藉由與上述相同之方法，由作為起始材料之化合物(34a)或化合物(34b)來製備，其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中有二者形成環。

[一般製備方法 5]

10 一般使用之本發明之通式(I)之化合物的一般製備方法 5 將描述於下文中。

[式 46]



在式中， Ar_1 、 Ar_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 R^{26} 、 R^{10} 、
15 R^{11} 、 R^{12} 、Pr、na、nb、nf、ne 及 L_2 係如上述定義； L_8 代表例如二乙基膦醯基之亞磷酸鹽基，例如溴化三苯基磷之磷鹽，例如三甲基矽烷基之矽烷基，或羧基；以及 R^{27} 代表選自於上述取代基組群 A3 的基團。

上述一般製備方法 5 為在步驟 8-1 中使化合物(35)與雜環基化合物(36a)縮合以製備通式(I-2)、通式(I-5)或通式(I-6)之化合物的方法；或步驟 8-2 中使化合物(35)與具有保護基之雜環基化合物(36b)反應以一次將化合物(35)轉化至具有保護基之通式(I-3)的化合物，以及在步驟 5-3 中使通式(I-3)的化合物脫除保護基，及接著使化合物與化合物(2b)反應，以製備通式(I-2)、通式(I-5)或通式(I-6)之化合物之一例子。

[通式(I-2)之化合物及通式(I-3)之化合物之製備]

通式(I-2)之化合物或通式(I-3)之化合物可藉由根據步驟 8-1 或步驟 8-2，藉由使化合物(35)與化合物(36a)或(36b)反應來製備。尤其，步驟 8-1 或步驟 8-2 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。可使用描述於許多文獻中的已知方法，例如維悌希反應(Wittig reaction)、霍納-艾蒙斯反應(Horner-Emmons reaction)或彼得森反應(Peterson reaction) (舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza(新實驗化學課程(New Courses in Experimental Chemistry))，第 19 冊，Yuki Gosei (有機合成(Organic Synthesis))[I]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 6 月，第 57-85 頁)。

在維悌希反應(Wittig reaction)中，舉例而言，化合物(35) (其中 L_8 代表磷鹽)，以及相對於化合物(35)0.5 至 2.0 當量之羰基化合物(36a)或化合物(36b)，係在相對於化合物(35)為 1.0 至 5.0 當量之鹼存在下，在溶劑中攪拌。此反應可為首先使化合物(35)與鹼反應以形成磷內鎊鹽，及接著將

羰基化合物(36a)或化合物(36b)添加至內鎔鹽中之方法；或在化合物(35)及羰基化合物(36a)或化合物(36b)的存在下添加鹼之方法。所使用之鹼係根據起始材料及溶劑而改變，且無特殊限制。鹼之較佳例子包括例如氫氧化鈉及氫氧化鋰之鹼金屬氫氧化物；例如碳酸鈉之鹼金屬碳酸鹽；例如甲醇鈉及第三丁醇鉀之醇之鹼金屬鹽；例如三乙胺、吡啶及二氫雜雙環壬烯的有機鹼；如丁基鋰及二異丁基胺基化鋰之有機金屬；例如氫化鈉之鹼金屬氫化物。所使用之溶劑係根據起始材料及所使用之鹼而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。所使用之溶劑的較佳例子包括例如硝基甲烷、乙腈、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞砷之極性溶劑；如四氫呋喃、1,4-二噁烷及1,2-二甲氧基乙烷之醚溶劑；例如苯、甲苯及二甲苯之非極性溶劑；例如乙醇及甲醇之醇溶劑；如氯仿及二氯甲烷之鹵化溶劑；水；及其等之混合溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為 -78 to 150°C 。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

在霍納-艾蒙斯反應(Horner-Emmons reaction)中，舉例而言，化合物(35) (其中 L_8 代表亞磷酸鹽基) 係在相對於化合物(35)為 1.0 至 5.0 當量之鹼存在下，在溶劑中，與相

對於化合物(35)為 0.5 至 2.0 當量之羰基化合物(36a)或化合物(36b)反應。反應可為首先處理化合物(35)及鹼以形成碳負離子，以及接著添加羰基化合物(36a)或化合物(36b)至碳負離子之方法；或在化合物(35)及羰基化合物(36a)或化合物(36b)存在下添加鹼之方法。所使用之鹼係根據起始材料及溶劑而改變，且無特殊限制。鹼之較佳例子包括例如氫氧化鈉及氫氧化鋰之鹼金屬氫氧化物；例如碳酸鈉之鹼金屬碳酸鹽；例如甲醇鈉及第三丁醇鉀之醇之鹼金屬鹽；例如三乙胺、吡啶及二氫雜雙環壬烯的有機鹼；如丁基鋰及二異丁基胺基化鋰之有機金屬；例如氫化鈉之鹼金屬氫化物；以及例如胺基化鈉之鹼金屬氫鹽。所使用之溶劑係根據起始材料及所使用之鹼而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如 1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞砷之極性溶劑；如四氫呋喃、1,4-二噁烷及 1,2-二甲氧基乙烷之醚溶劑；例如苯、甲苯及二甲苯之非極性溶劑；例如乙醇及甲醇之醇溶劑；水；及其等之混合溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為 -78 至 150°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

在彼得森反應(Peterson reaction)中，化合物(35) (其中

L₈ 代表矽烷基)，係在相對於化合物(35)為 1.0 至 5.0 當量之鹼存在下，在溶劑中，與相對於化合物(35)為 0.5 至 2.0 當量之羰基化合物(36a)或化合物(36b)反應。反應可為首先處理化合物(35)及鹼以形成碳負離子，以及接著添加羰基化合物(36a)或化合物(36b)至碳負離子之方法；或在化合物(35)及羰基化合物(36a)或化合物(36b)存在下添加鹼之方法。所使用之鹼係根據起始材料及溶劑而改變，且無特殊限制。鹼之較佳例子包括例如氫氧化鈉及氫氧化鋰之鹼金屬氫氧化物；例如碳酸鈉之鹼金屬碳酸鹽；例如甲醇鈉及第三丁醇鉀之醇之鹼金屬鹽；例如三乙胺、吡啶及二氮雜雙環壬烯的有機鹼；如丁基鋰及二異丁基胺基化鋰之有機金屬；例如氫化鈉之鹼金屬氫化物；以及例如胺基化鈉之鹼金屬氫鹽。所使用之溶劑係根據起始材料及所使用之鹼而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如 1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞砷之極性溶劑；如四氫呋喃、1,4-二噁烷及 1,2-二甲氧基乙烷之醚溶劑；例如苯、甲苯及二甲苯之非極性溶劑；例如乙醇及甲醇之醇溶劑；水；及其等之混合溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為 -78 至 150°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結

晶。

[化合物(36a)及化合物(36b)之製備]

化合物(36a)及化合物(36b)為在市面上可購得，或可藉由熟習該項技術者已知的技術來製備。若無法自市面上獲得，化合物可例如藉由化合物(31)之醞化來製備，(舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry))，第 21 冊，Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [III]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1991 年 2 月，第 184-194 頁)。

[化合物(35)之製備]

化合物(35)可由作為起始材料之化合物(6)或化合物(17)，藉由描述於許多文獻中的已知方法來製備。較佳地，舉例而言，(i)化合物(35)為維悌希(Wittig)試劑(其中 L_8 代表磷鹽)，可藉由熟習該項技術者已知的方法，利用鹵化對應之醇化合物(舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry))，第 19 冊，Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [I]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 6 月，第 430-438 頁)，以及接著使化合物與例如三苯基磷之有機磷化合物反應(舉例而言，參見有機反應 (Organic Reaction)，1965，第 14 冊，第 270 頁)來製備。(ii)作為霍納-艾蒙斯(Horner-Emmons)試劑之化合物(35)(其中 L_8 代表亞磷酸鹽)可藉由熟習該

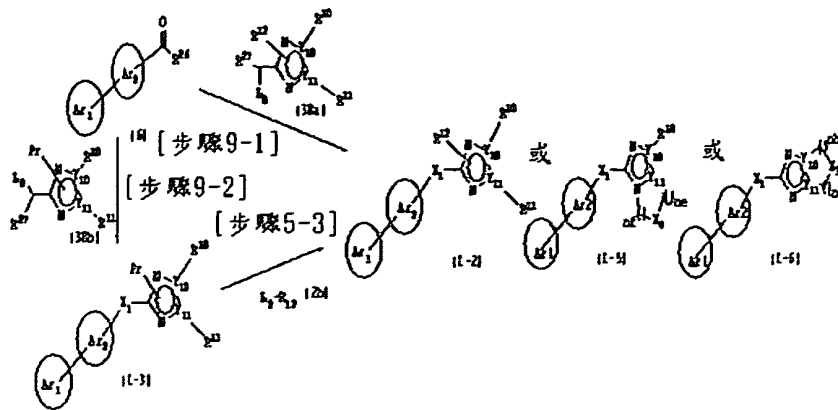
項技術者已知的方法，利用鹵化對應的醇（舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza(新實驗化學課程(New Courses in Experimental Chemistry))，第 19 冊，Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [I]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 6 月，第 430-438 頁)，以及接著藉由阿布諾夫 (Arbuzov) 反應，使化合物與烷基次膦酸酯反應（舉例而言，參見化學評論 (Chemical Review)，1981，第 81 冊，第 415 頁)，或藉由貝克爾 (Becker) 反應，使化合物與亞膦酸金屬鹽反應（舉例而言，參見 Journal of the American Chemical Society，1945，第 67 冊，第 1180 頁）來製備。或者，霍納-艾蒙斯 (Horner-Emmons) 試劑可在鹼存在下，由對應之羰基化合物及氯磷酸鹽來製備（舉例而言，參見 The Journal of Organic Chemistry，1989，第 54 冊，第 4750 頁）來製備。(iii) 作為彼得森 (Peterson) 試劑之化合物(35)（其中 L_9 代表矽烷基）可在鹼存在下，由對應之鹵素化合物及氯化三烷基矽烷來製備（參見 Journal of Organometallic Chemistry，1983，第 248 冊，第 51 頁）。

通式(I-5)之化合物或通式(I-6)之化合物可藉由與上述相同之方法，由作為起始材料之化合物(36a)或化合物(36b)（其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中二者形成環）來製備。

[一般製備方法 6]

一般使用之本發明之通式 (I) 之化合物的一般製備方法 6 將描述於下文中。

[式 47]



在式中，Ar₁、Ar₂、X₁、X₃、X₄、Y₁₀、Y₁₁、L₂、L₈、R²⁶、R²⁷、R¹⁰、R¹¹、R¹²、Pr、na、nb、nf及ne係如上述
5 定義。

上述一般製備方法 6 為在步驟 9-1 中，使化合物(6)與雜環基化合物(38a)縮合以製備通式(I-2)、通式(I-5)或通式(I-6)之化合物之方法；或在步驟 9-2 中，使化合物(6)與具有保護基之雜環基化合物(38b)縮合，以轉化化合物(6)至具有保護基之通式(I-3)之化合物，以及使通式(I-3)之化合物之保護基脫保護，以及接著在步驟 5-3 中使化合物與化合物(2b)反應以製備通式(I-2)、通式(I-5)或通式(I-6)之化合物的方法的例子。

[通式(I-2)之化合物及通式(I-3)之化合物的製備]

15 通式(I-2) 或通式(I-3)之化合物可藉由根據步驟 9-1 或步驟 9-2，使化合物(6)與化合物(38a)或化合物(36b)反應來製備。尤其，步驟 9-1 或步驟 9-2 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知反應，例如維悌希反應(Wittig

reaction)、霍納-艾蒙斯反應(Horner-Emmons reaction)或彼得森反應(Peterson reaction)可用於此反應(參見 Jikken Kagaku Koza (實驗化學課程 (Courses in Experimental Chemistry)), 第 19 冊, Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [I], 由 The Chemical Society of Japan 編著, Maruzen Co., Ltd., 1992 年 6 月, 第 57-85 頁)。

在維悌希反應(Wittig reaction)反應中, 舉例而言, 羰基化合物(6)及相對於羰基化合物(6)為 0.5 至 2.0 當量之化合物(38a)或化合物(38b) (其中 L_8 代表磷鹽), 係在相對於羰基化合物(6)為 1.0 至 5.0 當量之鹼存在下, 在溶劑中攪拌。此反應可為首先使化合物(38a)或化合物(38b)與鹼反應以形成磷內鎗鹽, 以及接著將羰基化合物(6)添加至內鎗鹽之方法; 或在羰基化合物(6)及化合物(38a)或化合物(38b)存在下添加鹼的方法。所使用之鹼係根據起始材料及溶劑而改變, 且無特殊限制。鹼之較佳例子包括例如氫氧化鈉及氫氧化鋰之鹼金屬氫氧化物; 例如碳酸鈉之鹼金屬碳酸鹽; 例如甲醇鈉及第三丁醇鉀之醇之鹼金屬鹽; 例如三乙胺、吡啶及二氫雜雙環壬烯的有機鹼; 如丁基鋰及二異丁基胺基化鋰之有機金屬; 以及例如氫化鈉之鹼金屬氫化物。所使用之溶劑係根據起始材料及所使用之鹼而改變, 且無特殊限制, 只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。所使用之溶劑的較佳例子包括例如硝基甲烷、乙腈、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞砷之極性溶劑; 如四氫呋喃、1,4-二噁烷及

1,2-二甲氧基乙烷之醚溶劑；例如苯、甲苯及二甲苯之非極性溶劑；例如乙醇及甲醇之醇溶劑；如氯仿及二氯甲烷之鹵化溶劑；水；及其等之混合溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為-78至150°C。在較佳的反應條件下，反應係在1至24小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

在霍納-艾蒙斯反應(Horner-Emmons reaction)中，舉例而言，羰基化合物(6)及相對於羰基化合物(6)為0.5至2.0當量之化合物(38a)或化合物(38b)（其中L₈代表亞磷酸鹽基），係在相對於羰基化合物(6)為1.0至5.0當量之鹼存在下，在溶劑中攪拌。反應可為首先使化合物(38a)或化合物(38b)與鹼反應以形成碳負離子，以及接著將羰基化合物(6)添加至碳負離子之方法；或在羰基化合物(6)及化合物(38a)或化合物(38b)存在下，添加鹼之方法。所使用之鹼係根據起始材料及溶劑而改變，以及無特殊限制。鹼之較佳例子包括例如氫氧化鈉及氫氧化鋰之鹼金屬氫氧化物；例如碳酸鈉之鹼金屬碳酸鹽；例如甲醇鈉及第三丁醇鉀之醇之鹼金屬鹽；例如三乙胺、吡啶及二氮雜雙環壬烯的有機鹼；如丁基鋰及二異丁基胺基化鋰之有機金屬；例如氫化鈉之鹼金屬氫化物；以及例如胺基化鈉之鹼金屬氫鹽。所使用之溶劑係根據起始材料及所使用之鹼而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中

達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如 1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞碲之極性溶劑；如四氫呋喃、1,4-二噁烷及 1,2-二甲氧基乙烷之醚溶劑；例如苯、甲苯及二甲苯之非極性溶劑；例如乙醇及甲醇之醇溶劑；

5 水；及其等之混合溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為-78 至 150°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去

10 除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

在彼得森反應(Peterson reaction)中，舉例而言，羰基化合物(6)及相對於羰基化合物(6)為 0.5 至 2.0 當量之化合物(38a)或化合物(38b) (其中 L_8 代表矽烷基)，在相對於羰基化合物(6)為 1.0 至 5.0 當量之鹼存在下，在溶劑中攪拌。

15 此反應可為首先處理化合物(38a)或化合物(38b)及鹼以形成碳負離子，以及接著將羰基化合物(6)添加至碳負離子之方法；或在羰基化合物(6)及化合物(38a)或化合物(38b)存在下添加鹼之方法。所使用之鹼係根據起始材料及溶劑而改變，且無特殊限制。鹼之較佳例子包括例如氫氧化鈉及氫

20 氧化鋰之鹼金屬氫氧化物；例如碳酸鈉之鹼金屬碳酸鹽；例如甲醇鈉及第三丁醇鉀之醇之鹼金屬鹽；例如三乙胺、吡啶及二氮雜雙環壬烯的有機鹼；如丁基鋰及二異丁基胺基化鋰之有機金屬；例如氫化鈉之鹼金屬氫化物；以及例如胺基化鈉之鹼金屬氫鹽。所使用之溶劑係根據起始材料

及所使用之鹼而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括例如 1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞砷之極性溶劑；如四氫呋喃、1,4-二噁烷及 1,2-二甲氧基乙烷之醚溶劑；例如苯、甲苯及二甲苯之非極性溶劑；例如乙醇及甲醇之醇溶劑；水；及其等之混合溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為-78 至 150°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

[化合物(38a)及化合物(38b)之製備]

化合物(38a)及化合物(38b)為在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知的技術製備。若無法自市面上獲得，舉例而言，(i)作為維悌希(Wittig)試劑之化合物(38a)或化合物(38b) (其中 L_8 代表磷鹽) 可藉由熟習該項技術者已知的方法，利用鹵化對應醇化合物 (舉例而言，參見 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry))，第 19 冊，Yuki Gosei (有機合成(Organic Synthesis)[I]，由 The Chemical Society of Japan 編著，Maruzen Co., Ltd.，1992 年 6 月，第 430-438 頁)，以及接著使化合物與例如三苯基磷之有機磷化合物 (例如參見有機反應(Organic Reaction)，1965，第 14 冊，第 270

頁) 來製備。(ii)作為霍納-艾蒙斯(Horner-Emmons)試劑之化合物(38a)或化合物(38b)(其中 L_8 代表亞磷酸鹽)可藉由熟習該項技術者已知的方法, 利鹵化對應的醇化合物(舉例而言, 參見 Shin Jikken Kagaku Koza (新實驗化學課程 (New Courses in Experimental Chemistry)), 第 19 冊, Yuki Gosei (有機合成 (Organic Synthesis) [I], 由 The Chemical Society of Japan 編著, Maruzen Co., Ltd., 1992 年 6 月, 第 430-438 頁), 以及接著藉由阿布諾夫 (Arbuzov) 反應, 使化合物與烷基次膦酸酯反應(例如參見化學評論(Che-
10
Review), 1981, 第 81 冊, 第 415 頁)或藉由貝克爾(Becker)反應, 使化合物與亞膦酸金屬鹽反應(例如參見 Journal of the American Chemical Society, 1945, 第 67 冊, 第 1180 頁)來製備。或者, 化合物可在鹼存在下, 由對應之羰基化合物及氯磷酸鹽來製備(例如參見 Journal of Organic
15
Chemistry, 1989, 第 54 冊, 第 4750 頁)。(iii)作為彼得森(Peterson)試劑之化合物(38a)或化合物(38b)(其中 L_9 代表矽烷基)可在鹼存在下, 由對應之鹵素化合物及氯化三烷基矽烷來製備(參見 Journal of Organometallic
Chemistry, 1983, 第 248 冊, 第 51 頁)。

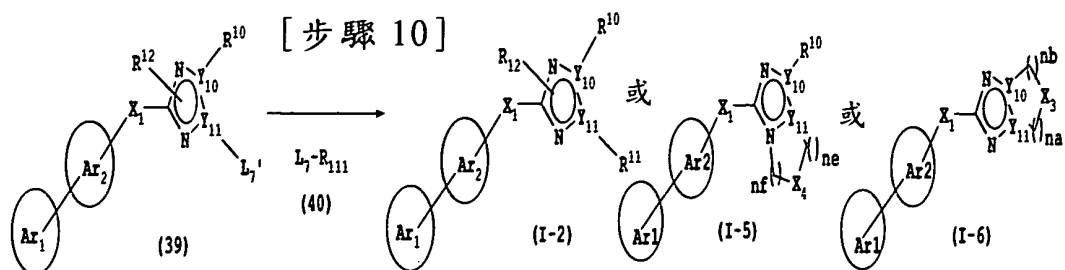
20 通式(I-5)之化合物或通式(I-6)之化合物可藉由與上述相同之方法, 由作為起始材料之化合物(38a)或化合物(38b)(其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中二者形成環)來製備。

[一般製備方法 7]

一般使用之本發明之通式(I)之化合物的一般製備方

法 7 將描述於下文中。

[式 48]



- 5 在式中， Ar_1 、 Ar_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 L_7 、 L_7' 、 na 、 nb 、 nf 及 ne 係如上述定義；以及 R_{111} 代表選自於上述取代基組群 A4 的基團。

上述一般製備方法 7 為在步驟 10 中使化合物(39)與化合物(40)縮合，以製備通式(I-2)、通式(I-5)或通式(I-6)之化合物的方法之一例子。

[通式(I-2)之化合物的製備]

通式(I-2)之化合物可根據步驟 10，藉由使化合物(39)與化合物(40)反應來製備。尤其，步驟 10 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。描述於許多文獻中的已知方法可用於此反應，例如米若洛奇-海克(Mizoroki-Heck)反應（例如參見 R.F. Heck，“有機反應(Org. Reactions)”，1982，第 27 冊，第 345 頁）、鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)反應（例如參見 A. Suzuki，“Chem. Rev.”，1995，第 95 冊，第 2457 頁）、

15 菌頭(Sonogashira)反應（例如參見例如參見 K. Sonogashira，“易解有機合成 (Comprehensive Organic

20

Synthesis)”，1991，第3冊，第521頁)或史第里(Stille)耦合反應(例如參見J. K. Stille, “Angew. Chem. Int. Ed. Engl.”, 1986, 第25冊, 第508頁)。

在米若洛奇-海克(Mizoroki-Heck)中，舉例而言，化合物(39)(其中L₇'代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基)，以及相對於化合物(39)為1.0至5.0當量之烯化合物(40)(其中L₇代表氫原子，及R^{III}代表可由1至3個選自於上述取代基組群A4之取代基所取代的C1-6烯基)，係在相對於化合物(39)為0.01至0.2當量之過渡金屬催化劑存在下，在溶劑中攪拌。所使用之過渡金屬催化劑較佳為例如鈀錯合物，以及更佳為已知鈀錯合物，例如乙酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)。A舉例而言，較佳可添加例如三苯基膦、三-鄰甲苯膦、三第三丁基膦或2-(二第三丁基膦)聯苯之磷配位體，以使反應有效率地進行。在鹼存在下可達到較佳的結果。所使用的鹼無特別限制，只要鹼係使用於類似此反應的耦合反應即可。鹼之較佳例子包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N,N-二環己基甲胺及氯化四丁基銨。溶劑係根據起始材料及所使用之過渡金屬催化劑而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮及N,N-二甲基甲醯胺。反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及例如較佳

為室溫至 150°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氮氣或氫氣氣體環境。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

在鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)反應中，舉例而言，化合物(39) (其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基)，及相對於化合物(39)為 1.0 至 10.0 當量之化合物(40) (其中 L_7 代表硼酸基或硼酸鹽基)，係在相對於化合物(39)為 0.01 至 0.5 當量之過渡金屬催化劑存在下，在溶劑中攪拌。所使用之過渡金屬催化劑較佳為已知鈮錯合物，以及更佳為已知鈮錯合物，例如乙酸鈮(II)、二氯雙(三苯基膦)鈮(II)、肆(三苯基膦)鈮(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈮(0)。舉例而言，較佳可添加例如三苯基膦、三-鄰甲苯膦、三環己基膦或三第三丁基膦之磷配位體，以使反應有效率地進行。舉例而言，亦可添加四級銨鹽，較佳為氯化四丁基銨或溴化四丁基銨，以使反應有效率地進行。在此反應中，在鹼存在下可達到較佳的結果。在此時所使用的鹼係根據起始材料及所使用的溶劑及類似物而改變，且無特殊限制，鹼之較佳例子包括氫氧化鈉、氫氧化鋇、氟化鉀、氟化鈾、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈾及磷酸鉀。溶劑係根據起始材料及所使用之過渡金屬催化劑而改變，且無特殊限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、

四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺、水 及其等之混合溶劑反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及較佳例如為室溫至 200°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氬氣或氫氣氣體環境。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。所欲的通式(I-2)之化合物亦可藉由與上述相同的方法，自化合物(39) (其中 L₇ 代表硼酸基或硼酸鹽基) 與化合物(40) (其中 L₇ 代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基) 之組合物獲得。

在茵頭(Sonogashira)反應中，舉例而言，化合物(39) (其中 L₇'代表氯原子、溴原子、碘原子或例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基)，以及相對於對於化合物(39)為 1.0 to 10 當量之炔化合物(40) (其中 L₇ 代表氫原子，及 R^{III} 代表可由 1 至 3 個選自於上述取代基組群 A4 之取代基所取代的 C1-6 炔基)，在相對於化合物(39)為 0.01 至 0.5 當量之過渡金屬催化劑存在下，在溶劑中攪拌。所使用之過渡金屬催化劑較佳為例如已知鈀錯合物，以及更佳為已知鈀錯合物，例如乙酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0) 或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)。舉例而言，較佳地可添加例如三苯基膦、三-鄰甲苯膦或三第三丁基膦之磷配位體，以使反應有效率地進行。在反應中，舉例而言，當添加較

佳為碘化銅(I)、氯化鋰、氟化四丁基銨或氧化銀(I)之金屬鹵化物或四級銨鹽時，可達到良好的結果。在鹼存在下可達到較佳的結果。在此所使用之鹼無特別限制，只要鹼係使用於類似此反應之耦合反應中。鹼之較佳例子包括二乙

5 胺、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、哌啶及吡啶。所使用之溶劑的較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞砜。溶劑之更佳例子包括四氫呋喃、1,4-二噁烷、1-甲基-2-吡咯烷酮及 N,N-二甲基甲醯胺。

10 反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及較佳為例如室溫至 150°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氮氣或氬氣氣體環境。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已

15 知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

在史第里(Stille)耦合反應中，舉例而言，化合物(39)

(其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸鹽基)，以及相對於化合物(39)為 1.0 當量或以上之化合物(40)

(其中 L_7 代表三烷基錫)，係在相對於化合物(39)為 0.01

20 至 0.2 當量之過渡金屬催化劑存在下，在溶劑中攪拌。所使用之過渡金屬催化劑較佳為例如鈀錯合物，以及更佳為已知鈀錯合物，例如乙酸鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)或叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)。可添加 0.1 至 5.0 當量之鹵化銅(I)或／及氯化鋰，以使反應有效率

地進行。所使用之溶劑的較佳例子包括甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯烷酮及二甲亞碲。反應溫度必須為能夠完成耦合反應的溫度，以及較佳為例如室溫至 150°C。此反應較佳係在惰性氣體環境中進行，以及較佳為氮氣或氬氣氣體環境。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。所欲之通式(I-2)之化合物亦可藉由上述方法，由化合物(39)(其中 L₇ 代表三烷基錫基)，與化合物(40)(其中 L₇' 代表氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸鹽基)之組合物獲得。化合物(40)係在市面上可購得，或可藉由熟習該項技術者已知的方法來製備。

[化合物(39)之製備]

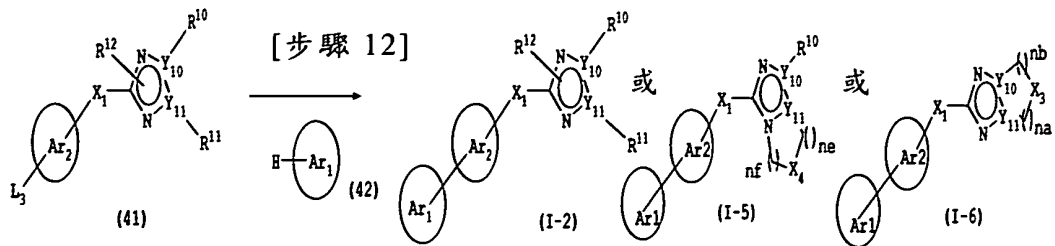
15 化合物(39)可藉由上述一般製備方法 1 至 6 來製備。

通式(I-5)或通式(I-6)之化合物可藉由與上述相同之方法來製備，使用化合物(39)取代化合物(40)以作為起始材料，其中 R¹⁰ 及 R¹² 各自代表經烯基或炔基取代之烷基，或經鹵素原子取代之烯基、炔基或烷基，以及 L₇' 代表氯原子、溴原子、碘原子、例如三氟甲磺酸鹽之磺酸鹽基，或三烷基錫基。

[一般製備方法 8]

一般使用之本發明之通式(I)之化合物的一般製備方法 8 將描述於下文中。

[式 49]



在式中， Ar_1 、 Ar_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 R^{10} 、 R^{11} 、
 5 R^{12} 、 L_3 、 na 、 nb 、 nf 及 ne 係如上述定義。

上述一般製備方法 8 為在步驟 12 中，縮合化合物(41)及化合物(42)，以製備通式(I-2)、通式(I-5)或通式(I-6)之化合物的方法的一例子。

[通式(I-2)之化合物的製備]

10 通式(I-2)之化合物可根據步驟 12，藉由縮合化合物(41)及化合物(42)來製備。尤其，步驟 12 係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要條件與此反應之該等條件類似即可。舉例而言，描述於許多文獻中的已知方法可使用於此
 15 如參見 *The Journal of Organic Chemistry*, 2001, 第 66 冊, 第 7892 頁)、烏耳曼(Ullmann)反應 (例如參見 *Journal of Medicinal Chemistry*, 1981, 第 24 冊, 第 1139 頁), 或親核性取代反應 (例如參見 *Journal of Medicinal Chemistry*, 1991, 第 39 冊, 第 2671-2677 頁)。

20 使用銅化合物之芳基硼酸衍生物之耦合反應係例如，將化合物(41) (其中 L_3 代表硼酸基或硼酸鹽基) 及相對於

化合物(41)為 1.0 至 10.0 當量之化合物(42)，在相對於化合物(41)為 0.01 至 1.0 當量之例如銅、溴化銅或碘化銅之銅試劑存在下，藉由添加相對於化合物(41)為 1.0 至 10.0 當量之鹼，在溶劑中攪拌之方法。所使用之鹼係根據起始材料、

5 所使用之溶劑等而改變，且無特別限制，只要該鹼不抑制反應即可。鹼之較佳例子包括例如三乙胺、吡啶及四甲基乙二胺之有機鹼；例如碳酸鉀、碳酸鈉、乙酸鉀、乙酸鈉及碳酸銨之鹼金屬鹽；以及例如甲醇鈉及第三丁醇鉀之金屬烷氧化物。所使用之銅試劑係根據起始材料而改變，且

10 無特殊限制。銅試劑之較佳例子包括乙酸銅及氯化二- μ -配位羧-雙[(N,N,N',N'-四甲基乙二胺)銅(II)]。所使用之溶劑係根據起始材料、試劑等而改變，且無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度

15 即可。溶劑之較佳例子包括例如四氫呋喃、1,4-二噁烷及乙醚之醚溶劑；例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿之鹵化溶劑；例如乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮之極性溶劑；例如甲苯、苯及二氯苯之非極性溶劑；及其等之混合物。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫

20 至 200°C。當反應在氧氣氣體環境或空氣流中進行時，可達到例如反應時間減少及產率改良等良好的結果。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃

取，或／及結晶。

在烏耳曼(Ullmann)反應中，舉例而言，化合物(41)(其中 L_3 代表例如氯原子、溴原子或碘原子之鹵素原子)，及相對於化合物(41)為 1.0 至 10.0 當量之 a 化合物(42)，係在相對於化合物(41)為 0.01 至 1.0 當量之例如銅、溴化銅或碘化銅之銅試劑存在下，藉由添加相對於化合物(41)為 1.0 至 10.0 當量之鹼，在溶劑中攪拌。所使用之鹼係根據起始材料而改變且無特別限制。鹼之較佳例子包括例如碳酸鉀、碳酸鈉、乙酸鉀、乙酸鈉及碳酸鈹之鹼金屬鹽；以及例如 10 甲醇鈉及第三丁醇鉀之金屬烷氧化物。所使用之溶劑係根據起始材料、試劑等而改變，且無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。可使用之溶劑的較佳例子包括例如四氫呋喃、1,4-二噁烷及乙醚之醚溶劑；例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及氯仿之 15 鹵化溶劑；例如戊醇及異丙醇之醇溶劑；例如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷酮之極性溶劑；例如甲苯、苯及二氯苯之非極性溶劑；及其等之混合物。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 200°C。在較佳的反應條件下， 20 反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術、萃取，或／及結晶。

在親核性取代反應中，舉例而言，化合物(41) (其中

L₃ 代表例如氯原子、溴原子或碘原子之鹵素原子或例如甲磺酸鹽基、對甲苯磺酸鹽基或三氟甲磺酸鹽基之磺酸鹽基)，及相對於化合物(41)為 2.0 至 5.0 當量之化合物(42)，係在有或無相對於化合物(41)為 1.0 至 5.0 當量之鹼存在下，在溶劑中攪拌。所使用之鹼係根據起始材料而改變且無特別限制。鹼之較佳例子包括氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸鋇、碳酸鋇、吡啶、二甲基吡啶及三乙胺。所使用之溶劑係根據起始材料而改變，且無特別限制，只要該溶劑不會抑制反應且容許起始材料溶解於其中達一定程度即可。溶劑之較佳例子包括乙腈、四氫呋喃、二甲亞砷、N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯烷。任擇地，鹼可用於作為溶劑。反應溫度必須為在無促進非所欲之副產物形成之下，可完成反應的溫度，以及舉例而言，較佳為室溫至 150°C。在較佳的反應條件下，反應係在 1 至 24 小時內完成，以及反應的進行可藉由已知層析技術來監測。非所欲之副產物可藉由熟習該項技術者已知的技術去除，例如傳統的層析技術或／及結晶。

[化合物(41)之製備]

化合物(41)係藉由與上述一般製備方法 1 至 7 相同的方法來製備。

[化合物(42)]

化合物(42)係在市面上可購得或可藉由熟習該項技術者已知的方法來製備。

通式(I-5)或通式(I-6)之化合物可由作為起始材料之化

合物(41) (其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中二者形成環)，藉由與上述相同之方法來製備。

在上文中詳述描述之本發明之化合物的一般製備方法 1 至 8 為製備通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-4)、
5 通式(I-5)或通式(I-6)所代表之化合物的方法，其中 Het 落於通式(I)中 Het 之定義的一部分範圍內。通式(I)之化合物(其中 Het 落於 Het 之定義的另一部分範圍內)，幾乎可以與上述一般製備方法 1 至 8 相同之方式來製備，或可藉由另一本身為熟習該項技術者已知的方法來製備。描述於下文中的
10 的實施例將參考此等製備方法來提供，以及通式(I)之化合物可基於此等實施例，藉由另一本身為熟習該項技術者已知的方法來製備。

包含根據本發明之式 (I) 之化合物或其藥理學上可接受之鹽類作為活性成分之用於 $A\beta$ 所引起之神經退化性疾病的
15 的治療或預防藥劑，可藉由一般傳統的方法配製。藥劑型式之較佳例子包含錠劑、粉末、小丸、顆粒、塗覆錠劑、膠囊、糖漿、藥片、吸入劑、栓劑、注射劑、藥膏、眼藥水、眼藥膏、滴鼻藥水、滴耳藥水、藥糊，及乳液。治療或預防藥劑可藉由下述成分來製備：一般使用之成分，該
20 成分例如賦形劑、接合劑、潤滑劑、著色劑、口味調節劑，及有需要時使用的成分，該成分例如安定劑、乳化劑、吸收促進劑、界面活性劑、pH調節劑、抗菌劑及抗氧化劑，以及可藉由摻合一般常用於藥劑之成分的成分。該摻合成分的例子包括：動物或植物油，諸如，黃豆油、牛脂油，

或合成甘油；烴類，例如液態石蠟、鯊烯或固態石蠟；酯類油，例如辛基十二烷基苧蔻酸酯或異丙基苧蔻酸酯；較高級之醇，例如硬脂酸十六醇或二十二醇；矽酮樹脂；矽酮油；界面活性劑，例如聚氧乙烯脂肪酸酯、山梨糖醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油，或聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物；水溶性聚合物，例如羥乙基纖維素、聚丙烯酸、羧乙基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮或甲基纖維素；較低級之醇，例如乙醇或異丙醇；多元醇，例如丙三醇、丙二醇、一縮二丙二醇，或山梨醇；糖，例如葡萄糖或蔗糖；無機粉末，例如矽酸酐、矽酸鎂鋁，或矽酸鋁；及純水。

所使用之賦形劑例如乳糖、玉米澱粉、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、結晶纖維素，及二氧化矽。所使用之接合劑例如聚乙烯基醇、聚乙烯基醚、甲基纖維素、乙基纖維素、阿拉伯膠、黃耆膠、明膠、蟲漆、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙二醇-聚氧乙烯嵌段聚合物，及葡甲胺。所使用之崩解劑例如澱粉、瓊脂、明膠粉、結晶纖維素、碳酸鈣、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣、糊精、果膠，及羧基甲基纖維素鈣。所使用之潤滑劑例如硬脂酸鎂、滑石、聚乙二醇、矽石，及氫化植物油。所使用之著色劑為經認可作為藥物之添加劑者。所使用之口味調節劑為可可亞粉、薄荷醇、芳香粉、薄荷油、冰片，及肉桂粉。

口服配方，例如係藉由下述方法配製：添加活性成分化

合物或其鹽類，或該化合物或其鹽類的水合物、賦形劑，以及視需要添加例如接合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、口味調節劑，接著藉由一般常用方法配製成例如粉末、細微顆粒、顆粒、錠劑、塗覆錠劑、膠囊等。顯然錠劑或顆粒可適當地例如經糖塗覆。糖漿或注射配方係藉由添加 pH 調節劑、安定劑，以及張力調整劑，且有需要時，亦添加安定性促進劑、安定劑等，以一般常用的方法來製備。外用製劑可藉由任何傳統方法製造，且無特殊限制。對於基本材料而言，可使用普遍用於例如藥物、準藥品、化妝品等之各種不同材料。此一材料之例子可包含動物及植物油、礦物油、酯油、蠟、高級醇、脂肪酸、聚矽氧烷油、界面活性劑、磷脂。醇、多元醇、水溶性聚合物、黏土礦物，及純水。此外，有需要時亦可添加 pH 調節劑、抗氧化劑、螯合劑、抗菌劑及抗黴劑、著色劑、調味劑或類似物等。再者，有需要時亦可添加具有分化誘導作用之組份，諸如，血流促進劑、抗菌劑、抗炎劑、細胞活化劑、維他命、胺基酸、保濕劑或角質溶解劑。

本發明之治療或預防藥劑之投藥劑量係依例如症候程度、年齡、性別、體重、藥劑型式、鹽型式、疾病之特殊型式等而不同。一般而言，式 (I) 之化合物或其藥理學上可接受上的鹽類，成人之每天口服投藥量為約 30 μg 至 10 g，較佳係 100 μg 至 5 g，且更佳係 100 μg 至 1 g，或藉由注射投藥至成人時，劑量為約 30 μg 至 1 g，較佳係 100 μg 至 500 mg，且更佳係 100 μg 至 30 mg，此等劑量可為單次

劑量或分成多次劑量。

實施例

本發明現將參考實施例及試驗例作更詳細的描述。然而，此等實施例及試驗例僅供例示說明之用。根據本發明之用於 A β 所引發之疾病的預防或治療藥劑絕不受限於下述特殊實施例。具有習知技術領域中一般技能的人士，可對參考實施例及下述實施例及根據本發明之申請專利範圍進行各種不同的變化，以致能實施本發明至其全部內容。此等變化係落於根據本發明之申請專利範圍的範疇內。

10 下述縮寫係使用於下述實施例中。

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

THF：四氫呋喃

LAH：氫化鋁鋰

EDC：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽

15 HOBT：1-羥基苯並三唑

IPEA：二異丙基乙胺

DCC：1,3-二環己基碳二亞胺

DMAP：4-(二甲基胺基)吡啶

TEA：三乙胺

20 DPPA：二苯基磷醯基疊氮

CDI：羰基二咪唑

TBAF：氟化四丁基銨

PYBOP：苯並三唑-1-基氧叁(吡啶並)磷六氟磷酸鹽

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

t：第三

BOPCl：氯化雙(2-氧代-3-噁唑烷基)磷

DIBAL-H：氫化二異丁基鋁

DAST：三氟化二乙基胺硫

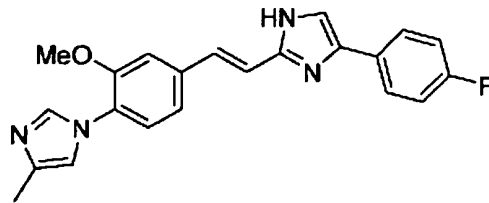
- 5 除非另外說明，層析法係使用 BW-300 (Fuji Silysia Chemical Ltd.製造) 作為載體來進行。

LC-MS：高性能液體層析法，用於使用質譜之目標化合物的製備性分離。作為洗脫溶劑，使用 10 至 99% 之線性梯度系統，該系統包含含有 0.1% 三氟乙酸之水以及含有
10 0.1% 三氟乙酸之乙腈。

實施例 1

4-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑之合成

[式 50]



15

(1)3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲醛之合成

(1-1)3-甲氧基-4-硝基苯甲酸甲酯之合成

- 在室溫下，將甲基碘(463 g)逐滴添加至 3-羥基-4-硝基苯甲酸(199 g)及碳酸鉀(450 g)於 DMF(1 L)中之混合物中。
20 在室溫下攪拌反應溶液隔夜，以及接著將甲基碘(230 g)添加至反應溶液中。在室溫下再攪拌反應溶液 6 小時。將反

應溶液添加至冰水中，以及藉由過濾收集沈澱固體。在 50 °C 下乾燥所得固體隔夜，以獲得 178 g 之標題化合物。特性值對應報導值 (CAS#5081-37-8)。

(1-2)4-胺基-3-甲氧基苯甲酸甲酯之合成

- 5 將 10% 披鉍碳(含有 50% 水, 15 g) 添加至溶於甲醇(600 mL)之 3-甲氧基-4-硝基苯甲酸甲酯(150 g)及 THF(300 mL)之溶液中，以及在 0.9 MPa 之氫氣壓力下，在 50°C 下，攪拌反應溶液 6.5 小時。使反應溶液冷卻至室溫以及接著經過矽藻土過濾。將所得之濾液在減壓下濃縮，以獲得 134 g
- 10 之標題化合物。特性值對應報導值(CAS#41608-64-4)。

(1-3)4-甲醯基胺基-3-甲氧基苯甲酸甲酯之合成

- 在室溫下，將乙酸酐(268 mL)逐滴添加至甲酸(401 mL)，以及在室溫下攪拌反應溶液 40 分鐘。在室溫下，將溶於 THF(600 mL)之 4-胺基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(134 g)溶液
- 15 逐滴添加至此反應溶液中，以及攪拌反應溶液 1 小時。將 3.8 L 之冰水添加至反應溶液中，以及過濾沈澱的固體，以及進一步利用水(2L)沖洗。在 50°C 下乾燥所得固體隔夜，以獲得 111 g 之標題化合物。特性值對應報導值 (CAS#700834-18-0)。

(1-4)4-[甲醯基-(2-氧丙基)胺基]-3-甲氧基苯甲酸酯之合成

在室溫下，將氯丙酮(84.5 mL)逐滴添加至 4-甲醯基胺基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(111 g)、碳酸鉍(346 g)，以及碘化鉀(8.78 g)於 DMF(497 mL)中的混合物，以及攪拌反應溶液 3 小時。將碳酸鉍(173 g)及氯丙酮(42.0 mL)添加至反應溶

液中，其接著在室溫下攪拌 2 小時。將冰水及乙酸乙酯添加至反應溶液中，以及分離有機層。將乙酸乙酯添加至水層，以及分離有機層。合併有機層並依序利用水及鹽水沖洗。在無水硫酸鎂上乾燥所得有機層，以及接著在減壓下濃縮。利用甲苯稀釋殘餘物，以及在減壓下濃縮溶液。將第三丁基甲基醚及庚烷添加至所得殘餘物中，以及藉由過濾收集沈澱固體，以及利用溶於庚烷之 50% 第三丁基甲基醚的溶液沖洗。將所得固體風乾隔夜，以獲得 118 g 之標題化合物。

5
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.19 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.31 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H).

(1-5)3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸甲酯之合成

在 140°C 下，加熱及攪拌 4-[甲醯基-(2-氧丙基)胺基]-3-甲氧基苯甲酸甲酯(118 g)及乙酸銨(172 g)於乙酸(255 mL)中的溶液 1 小時。於完成反應後，在冰冷卻下利用氨水中
15 和反應溶液。將乙酸乙酯添加至反應溶液中，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得有機層，以及接著在矽膠墊上過濾，以及在減壓下濃縮濾液。將第三丁基甲基醚及
20 庚烷添加至殘餘物中，以及藉由過濾收集沈澱固體，以及利用 50% 第三丁基甲基醚於庚烷中的溶液沖洗。將所得固體風乾隔夜，以獲得 68.4 g 之標題化合物。再者，在減壓下濃縮結晶作用母液，以及藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，以獲得 22.3 g 之標題

化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.98 (brs, 1H), 7.32 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.79 (brs, 1H).

5 (1-6)3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲醛之合成

在 -5°C 下或短於 15 分鐘內，將吡咯烷(18 mL)於 THF(45 mL)中之溶液逐滴添加至氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉(溶於甲苯之 65% 溶液，56 mL)於 THF(60 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。接下來，在室溫下，將第三丁

10 氧金屬(2.10 g)於 THF(15 mL)中之懸浮液逐滴添加至反應溶液中，以及將反應溶液攪拌 15 分鐘。在冰冷卻下，在 30 分鐘內，將上述反應溶液逐滴添加至甲基 3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸酯(20 g)於 THF(50 mL)中的溶液中。在室溫下攪拌反應溶液 2 小時，以及接著將 5 N 氫氧化鈉溶液(150 mL)逐滴添加至反應溶液中。將乙酸乙酯添加至反應溶液中，以及分離有機層。依序利用飽和氯化銨溶液及鹽水沖洗有機層。在無水硫酸鎂上乾燥有機層，以及在矽膠墊上過濾，以及接著在減壓下濃縮濾液。利用乙酸乙酯稀釋殘餘物，以及藉由過濾收集沈澱固體。將所得

15 固體風乾隔夜，以獲得 7.10 g 之標題化合物。進一步地，在減壓下濃縮結晶母液，以及藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯-2-丙醇系統)，以獲得 2.65 g 之標題化合物。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.02

(brs, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (dd, J=1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.84 (brs, 1H), 10.00 (s, 1H).

(2)(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸之合成

5 依序將二乙基磷醯乙酸二乙酯(5.7 g)及氫氧化鋰一水合物(1.3 g)添加至溶於 THF (20 mL)中之 3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲醛(5.0 g)及乙醇(5 mL)之混合溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 9 小時。將 2 N 之氫氧化鈉溶液(20 mL)添加至反應溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 10 液 12 小時。將反應溶液冷卻至 0°C，以及將 2 N 之鹽酸(20 mL)添加至反應溶液中。藉由過濾收集所得之沈澱物。利用水及乙酸乙酯沖洗所得之沈澱物，獲得 5.1 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.15 (s, 3H), 3.88 (s, 3H),
15 6.66 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H),
7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, J=16.0Hz, 1H),
7.81 (s, 1H).

(3)2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酯之合成

20 將 IPEA (0.28 mL)添加至(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (200 mg)及 4-氟苯甲醯甲基溴(185 mg)於 DMF(3 mL)之溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有

機層，以及接著在減壓下濃縮。將殘餘物懸浮於乙醚中，以及藉由過濾收集固體，獲得 230 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.34 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.63 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (brs, 1H), 7.20 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.00 (dd, $J=8.8, 5.6\text{Hz}$, 2H).

5
10 (4)-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑之合成

將 2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酯(230 mg)及乙酸鉍(899 mg)於乙酸(3 mL)中之溶液，在迴流下加熱 5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物中，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體: ChromatorexTM NH; 洗脫溶劑: 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯; 甲醇 = 5:1)。將所得固體懸浮於乙酸乙酯-乙醚中，以及藉由過濾收集，獲得 104 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

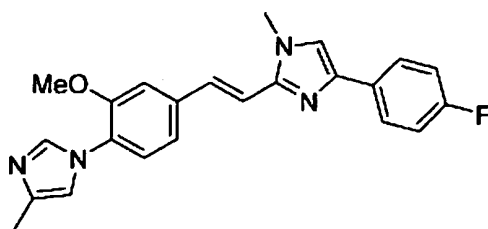
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.95 (brs, 1H), 7.05 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.11 (brd, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.21 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J=8.8, 5.6\text{Hz}$,

2H), 7.83 (brs, 1H).

實施例 2

4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-3-甲基-1H-咪唑之合成

5 [式 51]



將硼氫化鈉(含有 60%之礦物油, 8 mg)添加至 5-(4-氟
 苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
 10 烯基}-1H-咪唑 (50 mg)於 THF(5 mL)中之溶液, 以及在室
 溫下攪拌反應溶液 1 小時。將甲基碘(23 mg)添加至反應溶
 液, 以及在室溫下攪拌反應溶液 12 小時。將乙酸乙酯及飽
 和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液, 以及分離有機層。在
 無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層, 以及接著在減壓下濃
 15 縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體: Chromatorex™
 NH; 洗脫溶劑: 庚烷: 乙酸乙酯 = 1:1 → 乙酸乙酯),
 獲得 15 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

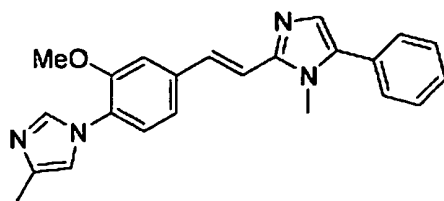
ESI-MS; m/z 389 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.32
 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.92 (d, J=15.6Hz, 1H),
 20 6.93 (brs, 1H), 7.08 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.16 (brs,
 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.65 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.74 (brs,

1H), 7.77 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H).

實施例 3

2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-苯基-1H-咪唑之合成

5 [式 52]



(1)(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-(2-氧代-2-苯基乙基)丙烯醯胺之合成

在 0°C 下，將氰基磷酸二乙酯(0.12 mL)添加至(E)-3-[3-
 10 甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(200 mg)及三
 乙胺 (0.22 mL)於 DMF(1 mL)中之溶液。在 0°C 下攪拌反應
 溶液 30 分鐘，以及接著在 30 分鐘內，將 α -胺基苯乙酮鹽
 酸鹽(133 mg)一小部分一小部分地添加至反應溶液。在 0°C
 下攪拌反應溶液 2.5 小時。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳
 15 酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水
 硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉
 由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：ChromatorexTM NH；
 洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得
 200 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.92 (d,
 J=4.0Hz, 2H), 6.57 (d, J=15.2Hz, 1H), 6.80 (brt, J=4.0Hz,

1H), 6.93 (t, J=1.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.65 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.66 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.2Hz, 2H).

5 (2)-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-苯基-1H-咪唑之合成

將甲基胺(於甲醇中之 2 M 溶液, 2.7 mL)於乙酸(5 mL)中之溶液, 添加至(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-(2-氧代-2-苯基乙基)丙烯醯胺(100 mg)於二甲苯
10 (10 mL)中之溶液, 以及一邊將反應溶液在迴流下加熱 3.5 小時, 一邊蒸發甲醇。使反應溶液冷卻至室溫, 以及接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物, 以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層, 以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化
15 殘餘物(載體: Chromatorex™ NH; 洗脫溶劑: 庚烷: 乙酸乙酯 = 1:1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲醇 = 5:1), 獲得 11 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

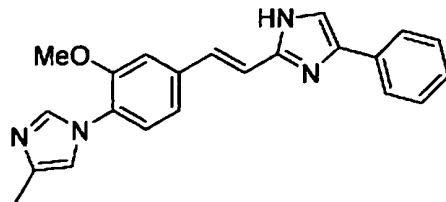
ESI-MS; m/z 371 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.93 (brs, 1H), 6.97 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.46 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.63 (d, J=16.0Hz, 1H), 7, 71 (d, J=1.6Hz, 1H).

實施例 4

2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯

基}-4-苯基-1H-咪唑之合成

[式 53]



將(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-(2-氧代-2-苯基乙基)丙烯醯胺(100 mg)及乙酸銨(410 mg)於乙酸(5 mL)中之溶液，在迴流下加熱 10 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex™ NH; 洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1:1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5:1)，獲得 34 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

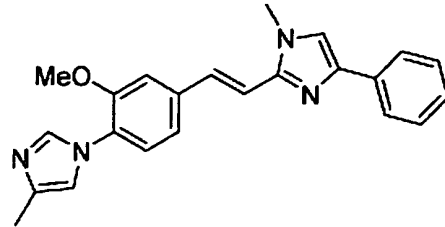
ESI-MS; m/z 357 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.91 (brs, 1H), 6.94 (dd, $J=9.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (brs, 1H), 7.04 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.46 (brs, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.79 (d, $J=7.2$ Hz, 2H).

20 實施例 5

2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔

基}-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑之合成

[式 54]



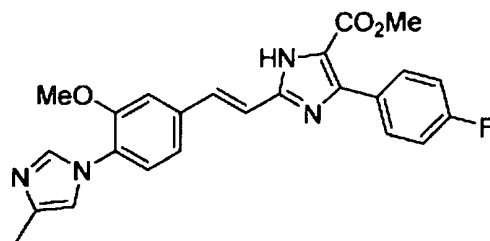
藉由與實施例 2 中相同的方法，自 2-{(E)-2-[3-甲氧基
5 -4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-苯基-1H-咪唑(30
mg)獲得 2 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 371 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30
(s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.93 (brs, 1H), 6.94 (d,
10 $J=15.6$ Hz, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.22-7.28 (m,
4H), 7.38 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.71 (d,
 $J=1.2$ Hz, 1H) 7.80 (d, $J=7.2$ Hz, 2H).

實施例 6

5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
15 苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸甲酯之合成

[式 55]



(1)2-(4-氟苯基)-1-甲氧基羧基-2-氧代乙基(E)-3-[3-甲氧基
-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酯之合成

將 IPEA(3 mL)添加至(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(1 g)及 2-氯-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙酸甲酯(CAS #160727-96-8, 1.1 g)於 DMF(10 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 2 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex™ NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 792 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.60 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.16-7.22 (m, 4H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H).

(2)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸甲酯之合成

將 2-(4-氟苯基)-1-甲氧基羰基-2-氧代乙基(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酯(792 mg)及乙酸銨(2.7 g)於乙酸(10 mL)中之溶液在迴流下加熱 10 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex™ NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)。將所得固體懸浮於乙醚中，以及藉由過濾收

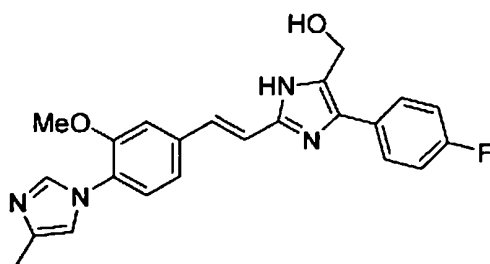
集，獲得 417 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 3.87 (s, 3H),
3.96 (s, 3H), 7.05 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.14 (t,
 $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.27 (brd, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (brs, 1H), 7.32
5 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.56 (brd, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.85 (m,
2H), 8.01 (brs, 1H).

實施例 7

5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-(1H-咪唑-4-基)甲醇之合成

10 [式 56]



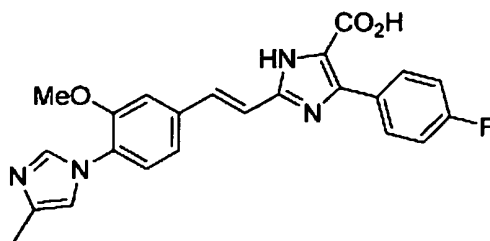
將 LAH (18 mg) 添加至 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸甲酯 (50 mg) 於 THF (5 mL) 中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1.5 小時。將乙酸乙酯及鹽水添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物 (洗脫溶劑：乙酸乙酯 \rightarrow 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)。將所得固體懸浮於乙醚中，以及藉由過濾收集，獲得 36 mg 之標題
20 化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 2.27 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 7.03 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 7.06 (brs, 1H), 7.13 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.23 (brd, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (brs, 1H), 7.30 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=8.8$, 4.8Hz, 2H), 7.95 (brs, 1H).

實施例 8

5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸之合成

[式 57]



10

將 2 N 之氫氧化鈉溶液(1 mL)添加至 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(143 mg)於甲醇(1 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1.5 小時，以及在 80°C 下攪拌 15 17 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將 2 N 之鹽酸(1 mL)添加至反應溶液，其接著在室溫下攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集自反應溶液沈澱之固體，獲得 139 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

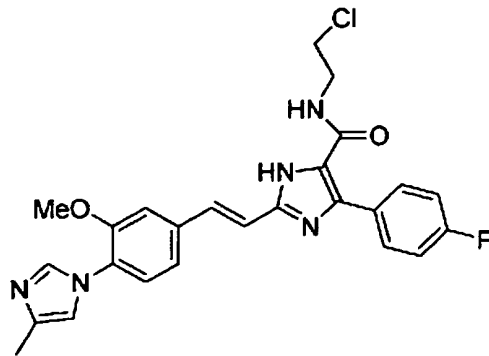
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 2.18 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.18 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.42 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (brs, 1H), 7.69 (brd, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 8.00-8.10 (m, 3H).

20

實施例 9

5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸(2-氯乙基)醯胺之合成

[式 58]



5

依序將 HOBT (65 mg)及 EDC (92 mg)添加至 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸(100 mg)、2-氯乙基胺鹽酸鹽(56 mg)及 IPEA (0.25 mL)於 DMF(3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應

10 溶液 2 小時。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex™ NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 19 mg 之標題化

15 合物。化合物之特性值如下。

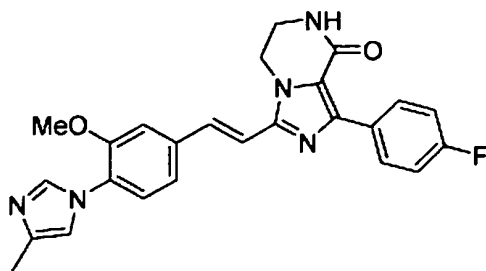
ESI-MS; m/z 480 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.23 (s, 3H), 3.62-3.77 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 6.92 (brs, 1H), 6.93 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 3H), 7.07 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.69 (d,

$J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.78 (dd, $J=8.4$, 5.6Hz, 2H).

實施例 10

1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氫-5H-咪唑並[1,5-a]吡嗪-8-酮之合成

5 [式 59]



在室溫下，將氫化鈉(含有 60%之礦物油, 3 mg)添加至
 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
 苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸(2-氯乙基)醯胺(15 mg)於
 10 DMF(2 mL)中之溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 30 分
 鐘。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，
 以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以
 及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載
 體：ChromatorexTM NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙
 15 酯：甲醇 = 5：1)，獲得 10 mg 之標題化合物。化合物之特
 性值如下。

ESI-MS; m/z 444 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.30
 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.05 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 4.44 (t, $J=9.2\text{Hz}$,
 2H), 6.93 (brs, 1H), 6.99 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.15 (m,
 20 4H), 7.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (brs,

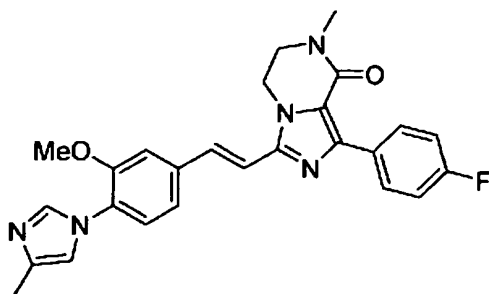
1H), 7.90 (dd, J=9.2, 5.6Hz, 2H).

實施例 11

1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-6,7-二氫-5H-咪唑並[1,5-a]吡嗪-8-酮

5 之合成

[式 60]



將氫化鈉(含有 60%之礦物油, 8 mg)添加至 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙

10 基}-6,7-二氫-5H-咪唑並[1,5-a]吡嗪-8-酮(42 mg)於 THF(3 mL)中之溶液中, 以及在室溫下攪拌反應溶液 20 分鐘。將

甲基碘(20 mg)添加至反應溶液, 以及在室溫下攪拌反應溶液 2 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應

15 溶液, 以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機

層, 以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體: Chromatorex™ NH; 洗脫溶劑: 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲醇 = 5:1), 獲得 10 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

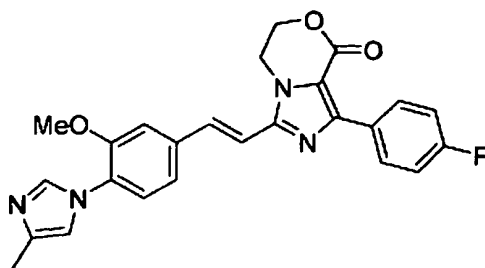
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.36 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (t, J=9.6Hz, 2H), 4.27 (t, J=9.4Hz, 2H), 6.93 (d,

20

J=16.0Hz, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.86 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.88 (brs, 1H).

實施例 12

- 5 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫咪唑並[5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮之合成
[式 61]



- (1)2-溴乙基 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸酯之合成

將 DCC(47 mg)添加至 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸 (80 mg)及 2-溴乙醇(0.27 mL)、DMAP(5 mg)於 DMF(3 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 15 小時。接下來，

15 將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 27 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.28 (s, 3H), 3.56 (t, J=5.6Hz,

2H), 3.84 (s, 3H), 4.58 (t, J=5.6Hz, 2H), 6.93 (brs, 1H), 7.01 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 4H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.86-7.95 (m, 2H).

(2)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫咪唑並[5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮之合成

將氫化鈉(含有 60%之礦物油, 3 mg)添加至 2-溴乙基 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸酯(27 mg)於 DMF(2 mL)中之溶液中, 以及在室溫下攪拌反應溶液 3 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液, 以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層, 以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體:

ChromatorexTM NH; 洗脫溶劑: 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 15 甲醇 = 5:1), 獲得 27 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

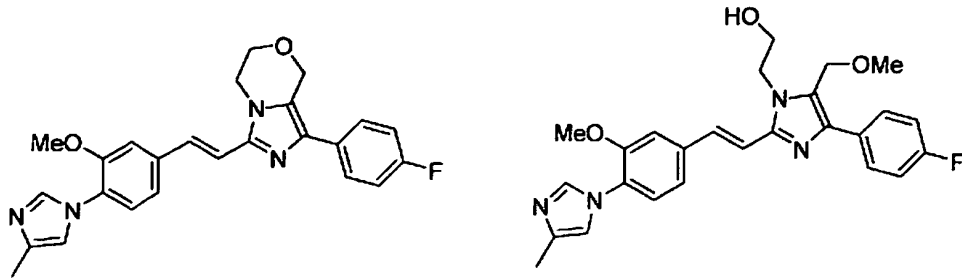
¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.48 (t, J=5.6Hz, 2H), 4.71 (t, J=5.6Hz, 2H), 7.03 (brs, 1H), 7.12 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.24-7.36 (m, 3H), 20 7.84 (brs, 1H), 7.85 (d, J=16.0Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 5.2Hz, 2H).

實施例 13 及 14

1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-咪唑並[5,1-c][1,4]噁嗪, 及

2-{4-(4-氟苯基)-5-甲氧基甲基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}咪唑-1-基}乙醇之合成

[式 62]



- 5 將 LAH(1 mg)添加至 1-(4-氟苯基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氫咪唑並 [5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮(5 mg)於 THF(1 mL)中之溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 30 分鐘。依序將水(0.01 mL)、5 N 之氫氧化鈉溶液(0.01 mL)、水(0.03 mL)及甲醇(5 mL)添加
- 10 至反應溶液。使懸浮液經由矽藻土過濾，以及將濾液在減壓下濃縮。將對甲苯磺酸一水合物(6 mg)添加至所得殘餘物於甲苯(5 mL)及 DMF(1 mL)中之溶液，以及將反應溶液在 120°C 下攪拌 2.5 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及
- 15 分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：ChromatorexTM NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 1 mg 之 1-(4-氟苯基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氫-8H-咪
- 20 唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，以及 2 mg 之 2-{4-(4-氟苯基)-5-甲氧

基甲基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}咪唑-1-基}乙醇。

1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-咪唑並[5,1-c][1,4]噁嗪之

5 特性值如下。

ESI-MS; m/z 431 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.41 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.11-4.20 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 6.92 (d, J=16.4Hz, 1H), 6.98 (brs, 1H), 7.11 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.18 (brs, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.56 (dd, J=8.4, 4.8Hz, 2H),
10 7.66 (d, J=16.4Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H).

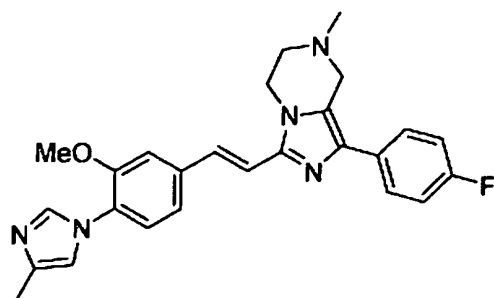
2-{4-(4-氟苯基)-5-甲氧基甲基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}咪唑-1-基}乙醇之特性值如下。

ESI-MS; m/z 463 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.38
15 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.01 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.32 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.96 (brs, 1H), 7.08 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.14 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.21 (brs, 1H), 7.23 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.25 (brd, J=6.4Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.8, 5.2Hz, 2H)7.79 (d, J=16.0Hz, 1H), 8.00 (brs, 1H).

20 實施例 15

1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,5-a]吡嗪之合成

[式 63]



(1) 2-{4-(4-氟苯基)-5-羥基甲基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]咪唑-1-基}苯基}乙醇之合成

將 LAH (10 mg) 添加至 1-(4-氟苯基)-3-[(E)-2-[3-甲
5 氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氫咪唑
並 [5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮 (56 mg) 於 THF (3 mL) 中之溶液，以
及在室溫下攪拌反應溶液 40 分鐘。將乙酸乙酯及飽和碳酸
氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫
酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮，獲得
10 59 mg 之標題粗產物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 449 $[M^+ + H]$.

(2) 1-(4-氟苯基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑並 [1,5-a]吡嗪之合成

15 將戴斯-馬丁 (Dess-Martin) 過碘烷 (280 mg) 添加至
2-{4-(4-氟苯基)-5-羥基甲基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]咪唑-1-基}乙醇 (59 mg) 於二氯
甲烷 (3 mL) 中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1.5 小
時。將 1 N 之氫氧化鈉溶液添加至反應溶液，以及分離有
20 機層。將甲基胺 (於甲醇中之 2 M 溶液, 0.7 mL)、乙酸 (0.08

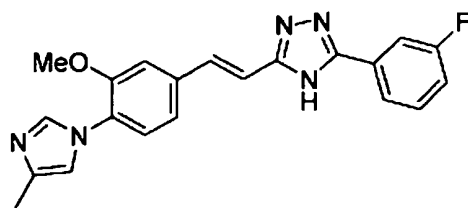
mL)及三乙醯氧基硼氫化鈉(280 mg)添加至所得之有機層，以及在室溫下攪拌反應溶液 1.5 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex™ NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 1 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 444 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.37 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.91 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.19 (t, J=5.6Hz, 2H), 6.91 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.96 (brs, 1H), 7.11 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.17 (brs, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.61 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.66 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.93 (brs, 1H).

實施例 16

3-(3-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑之合成

[式 64]



(1)N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}肼羧酸第三丁酯之合成

依序將 HOBT(420 mg)及 EDC (590 mg)添加至

(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(530 mg)、肼基甲酸第三丁酯(271 mg)及 IPEA(0.71 mL)於 DMF(10 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 15 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。自乙酸乙酯及乙醇之混合溶液再結晶所得固體，獲得 668 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.51 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.45 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.76 (brs, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.09 (brs, 1H), 7.11 (brd, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.80 (brs, 1H).

(2)(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸醯肼二鹽酸鹽之合成

將 4 N 之鹽酸於乙酸乙酯(3 mL)中之溶液，添加至 $\text{N}'\text{-}\{(E)\text{-}3\text{-}[3\text{-甲氧基-}4\text{-}(4\text{-甲基-}1\text{H-咪唑-}1\text{-基)苯基]丙烯酸醯基}\}$ 肼羧酸第三丁酯(668 mg)於乙酸乙酯(5 mL)及甲醇(1 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 2 小時。藉由過濾收集反應溶液中沈澱之固體，以及利用乙醚沖洗，獲得 658 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 273 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

(3)3-氟苯甲酸 $\text{N}'\text{-}\{(E)\text{-}3\text{-}[3\text{-甲氧基-}4\text{-}(4\text{-甲基-}1\text{H-咪唑-}1\text{-基)苯基]丙烯酸醯基}\}$ 醯肼之合成

將 HOBT(70 mg)及 EDC(100 mg)添加至(E)-3-[3-甲氧

基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸醯肼二鹽酸鹽(120 mg)、3-氟苯甲酸(49 mg)及 IPEA(0.37 mL)於 DMF 中之溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 12 小時。將乙酸乙酯及水添加至反應溶液，以及藉由過濾收集沈澱之固體，獲得 5 86 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

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

(4)2-(3-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑之合成

在 120°C 下，攪拌 3-氟苯甲酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-10 甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼(86 mg)於氯氧化磷(2 mL)中之溶液 1 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將二氯甲烷及 1 N 之氫氧化鈉溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化 15 殘餘物(載體：Chromatorex™ NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯)，獲得 65 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 377 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.96 (brs, 1H), 7.12 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 20 7.22-7.30 (m, 3H), 7.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J=8.0$, 6.0Hz, 1H), 7.63 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H).

(5)3-(3-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑之合成

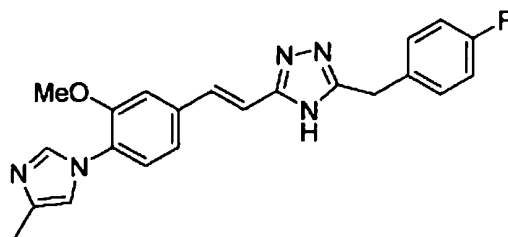
在 150°C 下，將 2-(3-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑(50 mg)及乙酸銨(205 mg)於乙酸(3 mL)中之溶液在迴流下加熱 1.5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 29 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

10 ESI-MS; m/z 376 [M⁺ + H].

實施例 17

3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑之合成

[式 65]



15

(1)2-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑之合成

藉由與實施例 16 中相同之方法，自(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸醯肼二鹽酸鹽(100 mg)及 4-氟苯基乙酸(45 mg)，獲得 65 mg 之標題化合物。

化合物之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 6.93 (brs, 1H), 6.99 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.15 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H), 7.45 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.72 (d, J=1.2Hz, 1H).

(2)3-(4-氟苯甲基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑之合成

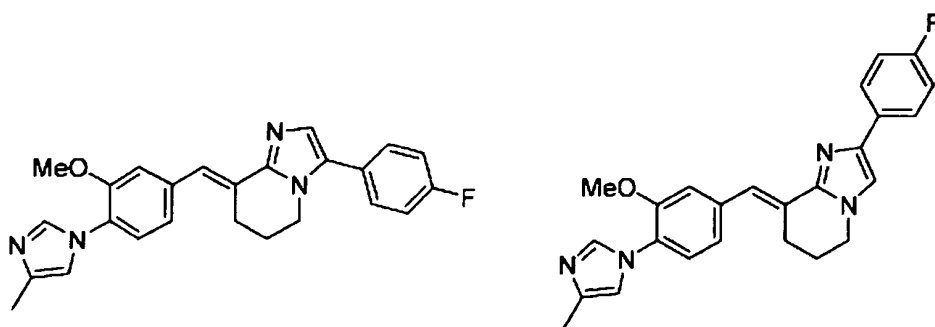
在 150°C 下，攪拌 2-(4-氟苯甲基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑(65 mg)及乙酸銨(256 mg)於乙酸(1 mL)中之溶液 4 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)。將所得固體懸浮於乙醚中，以及藉由過濾收集，獲得 40 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 390 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.05 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.06 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.18 (brd, J=6.0Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 7.25 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.59 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

實施例 18 及 19

3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶，及 2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

5 [式 66]



(1) 5-氟-2-(二乙氧基磷醯基)戊酸第三丁酯之合成

利用己烷(100 mL)沖洗氫化鈉(含有 40%之礦物油，
17.4 g)3 次，以去除油性物質。在 0°C 下，在 30 分鐘內，
10 將二乙基磷醯乙酸第三丁酯(100 g)於 THF(100 mL)中之溶
液逐滴添加至氫化鈉於 THF(500 mL)中之懸浮液。接下
來，將反應溶液加熱至室溫，以及進一步攪拌 1 小時。在
30 分鐘內，將 1-溴-3-氯丙烷(125 g)於 THF(100 mL)中之溶
液，逐滴添加至反應溶液。於完成逐滴添加後，將反應溶
15 液在迴流下加熱 15 小時。使反應溶液冷卻至室溫，添加乙
酸乙酯(1 L)及飽和氯化銨水溶液(1 L)，以及分離有機層。
在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，及在減壓下濃縮，獲
得 113.4 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.31-1.48 (m, 6H), 1.48 (s, 9H),

1.79-2.14 (m, 4H), 2.73-2.91 (m, 1H), 3.55 (t, J=6.4Hz, 2H),
4.10-4.19 (m, 4H).

(2)5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基-(E)-
亞甲基]戊酸第三丁酯之合成

5 依序將 5-氯-2-(二乙氧基磷醯基)戊酸第三丁酯(83.5 g)
及氫氧化鋰一水合物(29.1 g)添加至 3-甲氧基-4-(4-甲基
-1H-咪唑-1-基)苯甲醛(50 g)於 THF(600 mL)及乙醇(200 mL)
中之溶液中，以及將反應溶液在室溫下攪拌隔夜。於確認
原料消失後，將水及乙酸乙酯添加至反應溶液，以及分離
10 有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，以及接著在無水硫
酸鎂上乾燥，以及在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純
化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1)，以及自乙
酸乙酯及己烷之混合溶液再結晶所得之固體，獲得 54.9 g
之標題化合物。化合物之特性值如下。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.55 (s, 9H), 1.99-2.08 (m, 2H),
2.30 (s, 3H), 2.63-2.71 (m, 2H), 3.59 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.87
(s, 3H), 6.93 (m, 1H), 7.00 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.4,
1.2Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (m,
1H).

20 (3)5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-
亞甲基}戊酸三氟乙酸鹽之合成

將三氟乙酸(10 mL)添加至 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-
甲基-1H-咪唑-1-基)苯基-(E)-亞甲基]戊酸第三丁酯(5 g)於
二氯甲烷(20 mL)中之溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液

2 小時。於確認原料消失後，將反應溶液在減壓下濃縮。藉由過濾收集所得固體，以及利用乙酸乙酯沖洗，獲得 5.7 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.93-2.03 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 2H), 3.70 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.24 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 9.36 (m, 1H).

(4)2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸酯之合成

10 將 IPEA (0.14 mL) 添加至 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸三氟乙酸鹽 (110 mg) 及 4-氟苯甲醯甲基溴 (85 mg) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 30 分鐘。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物 (洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯)，獲得 47 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.09-2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.63 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.95 (brs, 1H), 7.07 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.18 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H).

(5)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶，及 2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

- 5 在 120°C 下，將 2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸酯 (47 mg) 及 乙酸銨 (154 mg) 於 乙酸 (1 mL) 中之溶液攪拌 6 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將 乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機
- 10 層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9：1)，獲得 14 mg 之 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並
- 15 [1,2-a]吡啶，以及 2 mg 之 2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並 [1,2-a]吡啶。

- 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶之特性值
- 20 如下。

ESI-MS; m/z 415 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):
 2.09-2.17 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.92-2.99 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.12 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 6.97 (brs, 1H), 7.07 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=6.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.15

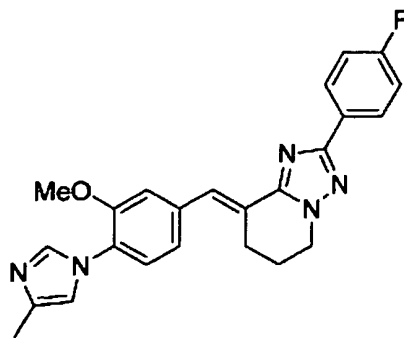
(s, 1H), 7.26 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.8, 5.2Hz, 2H),
7.81 (brs, 1H), 7.96 (brs, 1H).

2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶之特性值
如下。

ESI-MS; m/z 415 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
2.03-2.11 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.86 (s,
3H), 4.04 (t, J=5.6Hz, 2H), 6.93 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.07 (brs,
1H), 7.08 (brd, J=8.4Hz, 1H), 7.14 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.18 (d,
10 J=1.2Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.4, 5.6Hz,
2H), 7.74 (brs, 1H), 7.77 (brs, 1H).

實施例 20

2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合
15 成
[式 67]



(1)N'-{5-氟-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊醯基}肼羧酸第三丁酯之合成

依序將 HOBt(108 mg)及 EDC (153 mg)添加至 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸三氟乙酸鹽(300 mg)、肼基甲酸第三丁酯(71 mg)及 IPEA (0.38 mL)於 DMF(5 mL)中之溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 3 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex™ NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯)，獲得 222 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 449 [$M^+ + H$].

(2)5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸醯肼二鹽酸鹽之合成

將 4 N 之鹽酸於乙酸乙酯(1 mL)中之溶液，添加至 N'-{5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊醯基}肼羧酸第三丁酯(222 mg)於乙酸乙酯(1 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 2 小時。將反應溶液在減壓下濃縮，獲得 208 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1.98-2.06 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.61 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.21 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 9.16 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H).

(3)4-氯苯甲酸 N'-{5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑

-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸}醯肼之合成

在 0°C 下，將 5 N 之氫氧化鈉溶液(3 mL)添加至 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸醯肼二鹽酸鹽(208 mg)及 4-氯苯甲醯氯(0.07 mL)於二氯甲烷(5 mL)之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。自反應溶液分離有機層，以及利用鹽水沖洗。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex™ NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 84 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 471 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 1.99-2.08 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.74-2.80 (m, 2H), 3.57 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.93 (brs, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.98 (brd, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37 (brs, 1H), 7.74 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H).

(4)2-{4-氯-1-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}丁基}-5-(4-氯苯基)-[1,3,4]噁二唑之合成

在 100°C 下，攪拌 4-氯苯甲酸 N'-{5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸}醯肼(84 mg)於氯氧化磷(2 mL)之溶液 30 分鐘。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將氯仿及 1 N 之氫氧化鈉溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，以及接著在無水硫酸鎂上乾燥及在減壓下濃縮，獲

得 85 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 453 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

2.22-2.31 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.05-3.11 (m, 2H), 3.70 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.03 (brs, 1H), 7.14 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=8.4, 4.8$ Hz, 2H), 8.20 (brs, 1H).

(5)2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合
成

將 2-{4-氟-1-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}丁基}-5-(4-氟苯基)-[1,3,4]噁二唑(85 mg) 及乙酸鉍(290 mg)於乙酸(3 mL)中之溶液，在迴流下加熱 10 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將 15 二氯甲烷及 1 N 之氫氧化鈉溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之殘餘物(載體：ChromatorexTM NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1:1 \rightarrow 乙酸乙酯)，獲得 34 mg 之標題化合物。

20 化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 416 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

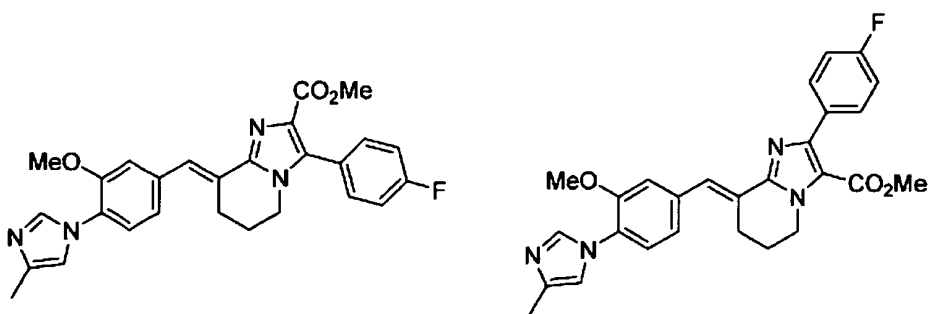
2.17-2.25 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.33 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.95 (brs, 1H), 7.04-7.16 (m, 4H), 7.28 (dd, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.83 (brs, 1H), 8.11

(dd, J=8.4, 5.6Hz, 2H).

實施例 21 及 22

- 5 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲酯，及 2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-3-羧酸甲酯之合成

[式 68]



- 10 (1)2-(4-氟苯基)-1-甲氧基羧基-2-氧代乙基 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸酯之合成

- 將 IPEA(1.9 mL)添加至 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸三氟乙酸鹽 (1.53 g)及 2-氯-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙酸甲酯(CAS #160727-96-8, 624 mg)於 DMF(5 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 4 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1:1 →
- 20

乙酸乙酯)，獲得 817 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 529 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

2.02-2.11 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.77 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.59

5 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.44 (s, 1H),

6.95 (brs, 1H), 7.04 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz,

1H), 7.20 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d,

$J=1.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.09 (dd, $J=8.8, 5.2$ Hz, 2H).

(2)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯

10 基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲

酯，及 2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-

基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-3-羧

酸甲酯之合成

在 120°C 下，將 2-(4-氟苯基)-1-甲氧基羰基-2-氧代乙

15 基 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯

基]-(E)-亞甲基}戊酸酯(817 mg)及乙酸銨(2.37 g)於乙酸(5

mL)中之溶液攪拌 11 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及

在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至

殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有

20 機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化

所得之殘餘物(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸

乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9：1)，獲得 258 mg 之 3-(4-

氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯

基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲

酯，以及 193 mg 之 2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-3-羧酸甲酯。

3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲酯之特性值如下。

ESI-MS; m/z 473 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 2.08-2.17 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.92-2.98 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.46 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.94 (brs, 1H),
 10 7.05-7.12 (m, 4H), 7.26 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.80 (brs, 1H), 7.85 (brs, 1H).

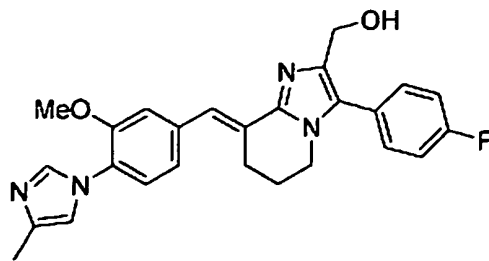
2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-3-羧酸甲酯之特性值如下。

15 ESI-MS; m/z 473 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 2.00-2.10 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.95-3.02 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 8H), 6.94 (brs, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.09 (brd, J=6.8Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.26 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.4, 5.6Hz, 2H), 7.78 (brs, 1H), 7.90 (brs, 1H).

20 實施例 23

{3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基}甲醇之合成

[式 69]

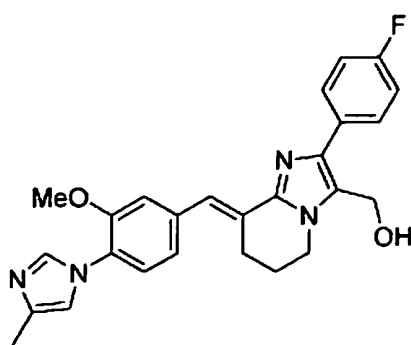


將 LAH (7 mg) 添加至 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基
 -4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪
 唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲酯(86 mg)於 THF(3 mL)中之溶液
 5 中，以及在 0°C 下攪拌反應溶液 1 小時。將乙酸乙酯及水添
 加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所
 得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析
 法純化殘餘物(洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 =
 5：1)，獲得 25 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。
 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.10-2.19 (m, 2H), 2.33 (s, 3H),
 2.92-2.99 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.16 (t, J=5.2Hz, 2H), 4.76
 (s, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.04-7.15 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.0Hz,
 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H), 7.77 (brs, 1H), 7.78 (brs,
 1H).

15 實施例 24

{2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯
 基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-3-基}甲醇
 之合成

[式 70]

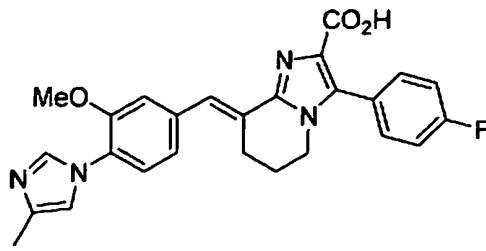


15 mg 之標題化合物係藉由與實施例 23 中相同的方法，自 2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-3-羧酸甲酯(44 mg)獲得。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.01-2.10 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.94-3.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.92 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.93 (brs, 1H), 7.06 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=7.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=8.8, 5.2\text{Hz}$, 2H), 7.72 (brs, 1H), 7.73 (brs, 1H).

實施例 25

3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸之合成
[式 71]



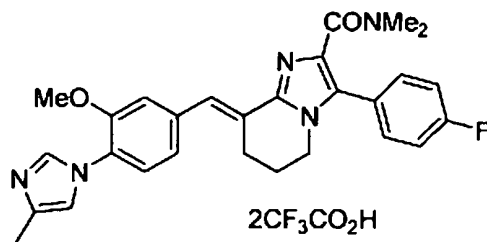
將 2 N 之氫氧化鈉溶液(1 mL)添加至 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲酯(172 mg) 於甲醇(4 mL)中之溶液，以及將反應溶液在迴流下加熱 9 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及將 2 N 鹽酸(1 mL)添加至反應溶液。藉由過濾收集反應溶液中沈澱的固體，以及利用乙醚沖洗，獲得 167 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

10 ESI-MS; m/z 459 [$M^+ + H$].

實施例 26

3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸二甲基醯胺二三氟乙酸鹽之合成

15 [式 72]



- 將 HOBT(9 mg)及 EDC(13 mg)添加至 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸(20 mg)及二甲胺(於甲醇中之 2 M 溶液, 0.1 mL)於 DMF(1 mL)中之溶液, 5 以及在室溫下攪拌反應溶液 9 小時。藉由 LC-MS 純化反應溶液, 獲得 25 mg 之標題化合物。

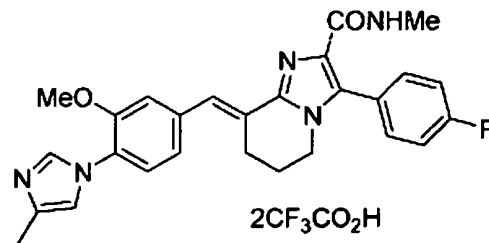
化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 486 [$M^+ + H$].

實施例 27

- 10 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸甲
基醯胺二三氟乙酸鹽之合成

[式 73]



- 15 將 HOBT(5 mg)及 EDC(7 mg)添加至 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸(8.7 mg)及甲基胺(於甲醇中之 2 M 溶液, 0.1 mL)於 DMF(1 mL)中之溶液, 以及在室溫下攪拌反應溶液 11 小時。藉由 LC-MS 純
20 化反應溶液, 獲得 9 mg 之標題化合物。

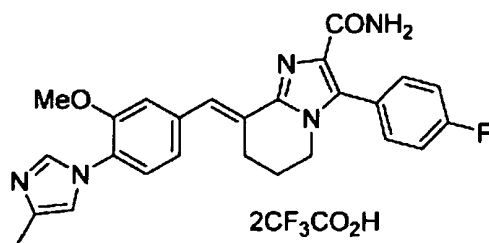
化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 472 [$M^+ + H$].

實施例 28

5 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧醯胺
二三氟乙酸鹽之合成

[式 74]



將 HOBT(5 mg)及 EDC(7 mg)添加至 3-(4-氟苯
10 基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞
甲基}-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-2-羧酸(9 mg)及濃氫
水(0.2 mL)於 DMF(1 mL)中之溶液中，以及在室溫下攪拌
反應溶液 11 小時。藉由 LC-MS 純化反應溶液，獲得 4 mg
之標題化合物。

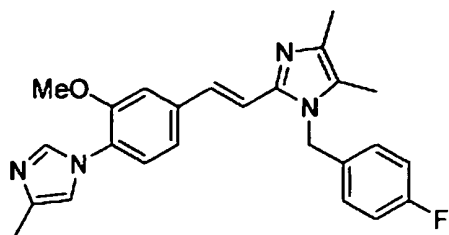
15 化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 458 [$M^+ + H$].

實施例 29

1-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}-4,5-二甲基-1H-咪唑之合成

20 [式 75]



(1) 1-甲基-2-氧代丙基(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酯之合成

將 IPEA(2.1 mL)添加至(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(1 g)及 3-氯-2-丁酮(0.39 mL)於 DMF(10 mL)中之溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 19 小時。將乙酸乙酯及水添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：乙酸乙酯
10 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 1.3 g 之標題化合物。

化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 329 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.24 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 6.95 (brs, 1H),
15 7.18 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.79 (brs, 1H).

(2) 1-(4-氟苯甲基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4,5-二甲基-1H-咪唑之合成

在 $120^\circ C$ 下，將 1-甲基-2-氧代丙基 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酯(1.31 g)及乙酸鉍
20 (6.1 g)於乙酸(10 mL)中之溶液攪拌 6 小時，以及接著在 150

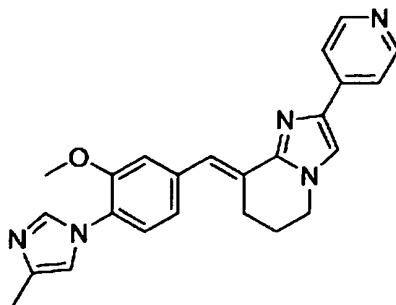
°C 下攪拌 12 小時，使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex™ NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 256 mg 之 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}-4,5-二甲基-1H-咪唑的粗產物。將氫化鈉(含有 60% 之礦物油, 33 mg)添加至粗產物於 DMF(5 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 20 分鐘。將 4-氟苯甲基溴(0.1 mL)添加至反應溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex™ NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 49 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.76 (d, J=16.4Hz, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.97-7.04 (m, 5H), 7.08 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0, 1H), 7.54 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=1.2Hz, 1H).

實施例 30

8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-2-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

[式 76]



(1)2,2-二甲氧基-2-吡啶-4-基乙基 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸酯之合成

5 依序將 EDC(1.28 g)、HOBT(902 mg)及 IPEA(2.33 mL)添加至 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸三氟乙酸鹽(1 g)及屬已知化合物之 β, β -二甲氧基-4-吡啶乙胺二鹽酸鹽(740 mg)(CAS #167897-36-1)於 DMF(15 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 12

10 小時。將乙酸乙酯及水添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，以及接著在無水硫酸鈉上乾燥，以及在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：ChromatorexTM NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1:2)，獲得 822 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.70-1.78 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.54-2.59 (m, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 6.88-6.94 (m, 3H), 7.46 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.66 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H).

20 (2)1-(2,2-二甲氧基-2-吡啶-4-基乙基)-3-{1-[3-甲氧基-4-(4-

甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}哌啶-2-酮之合成

將 2,2-二甲氧基-2-吡啶-4-基乙基 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸酯(800 mg) 於 DMF(8 mL)中之溶液冷卻至 0°C。將氫化鈉(含有 60%之礦物油, 96 mg)添加至反應溶液, 以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應溶液, 以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層, 在無水硫酸鈉上乾燥, 以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體: Chromatorex™ NH; 洗脫溶劑: 庚烷: 乙酸乙酯 = 1:2), 獲得 586.9 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.63-1.67 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.61-2.65 (m, 2H), 3.14-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.90-6.96 (m, 3H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.45 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.60 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H).

(3)3-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-1-(2-氧代-2-吡啶-4-基乙基)哌啶-2-酮之合成

將濃鹽酸(10 mL)添加至 1-(2,2-二甲氧基-2-吡啶-4-基乙基)-3-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}哌啶-2-酮(580 mg), 以及將混合物在 50°C 下攪拌 4 小時。於確認原料消失後, 將反應溶液在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯添加至所得殘餘物中, 以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層, 以及接著在無水硫酸鈉上乾燥, 以及在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層

析法純化殘餘物(載體：ChromatorexTM NH，洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：2)，獲得 346.2 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.98-2.05 (m, 2H), 2.34 (s, 3H),
 5 2.88-2.93 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.91 (s,
 2H), 6.95 (s, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.77 (dd,
 J=4.8, 2.0Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.84 (dd, J=4.8,
 2.0Hz, 2H).

(4)8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲
 10 基}-2-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

在 120°C 下，將 3-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-
 基)苯基]-(E)-亞甲基}-1-(2-氧代-2-吡啶-4-基乙基)哌啶-2-
 酮(150 mg)及乙酸銨(555 mg)於乙酸(2 mL)中之溶液攪拌 5
 15 酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有
 機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，以及接著在無水硫酸
 鈉上乾燥，以及在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化
 殘餘物(載體：ChromatorexTM NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙
 酯系統 → 乙酸乙酯-2-丙醇)，獲得 121.5 mg 之標題化合
 20 物。化合物之特性值如下。

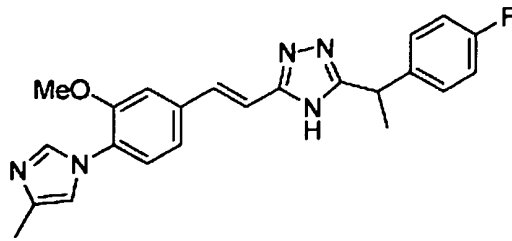
ESI-MS; m/z 398 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 2.02-2.17 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.95-2.99 (m, 2H), 3.88 (s,
 3H), 4.13-4.17 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H),
 7.25-7.28 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.71 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H),

7.78 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.59 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H).

實施例 31

3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑之合成

5 [式 77]



(1)2-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑之合成

23 mg 之標題化合物係藉由與實施例 16 中相同之方法，自 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸醯肼二鹽酸鹽 (100 mg) 及 4-氟- α -甲基苯基乙酸 (33 mg) 獲得。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 405 [$M^+ + H$].

15 (2)3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑之合成

在 150°C 下，將 2-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑 (23 mg) 及 乙酸銨 (88 mg) 於 乙酸 (1 mL) 中之溶液攪拌 10 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將 乙酸乙酯 及 飽和碳酸氫鈉水溶液 添加至殘餘物，以及分離有機層。

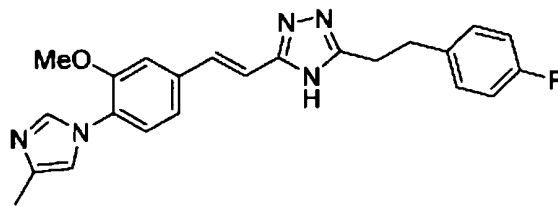
在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 8 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

- 5 ESI-MS; m/z 404 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.77 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.31 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.05 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.15 (brd, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 2H), 7.56 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

實施例 32

3-[2-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑之合成

[式 78]



15

(1)2-[2-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑之合成

33 mg 之標題化合物係藉由與實施例 16 中相同之方法，自(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸醯肼二鹽酸鹽(100 mg)及 3-(4-氟苯基)丙酸(33 mg)獲得。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 405 [$M^+ + H$].

(2)3-[2-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑之合成

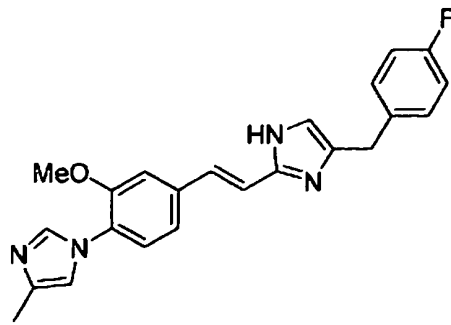
在 150°C 下，將 2-[2-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑(33 mg)及乙酸銨(126 mg)於乙酸(1 mL)中之溶液攪拌 10 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 8 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 404 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 3.11 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.94 (brs, 1H), 6.96 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.07 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.17 (brd, J=8.8Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.57 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H).

實施例 33

4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑之合成

[式 79]



(1)(E)-N-[3-(4-氟苯基)-2-氧代丙基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺之合成

將氰基磷酸二乙酯(0.12 mL)添加至(E)-3-[3-甲氧基
 5 -4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(200 mg)及三乙胺
 (0.54 mL)於 DMF(2 mL)中之溶液，以及在 0°C 下攪拌反應
 溶液 30 分鐘。在 20 分鐘內，將 1-胺基-3-(4-氟苯基)丙-2-
 酮鹽酸鹽(CAS# 93102-98-8, 158 mg)於 DMF(1 mL)中之溶
 液逐滴添加至反應溶液，以及在 0°C 下攪拌反應溶液 1.5 小
 10 時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，
 以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以
 及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載
 體：ChromatorexTM NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙
 酯：甲醇 = 5：1)，獲得 43 mg 之標題化合物。化合物之特
 15 性值如下。

ESI-MS; m/z 408 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30
 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.34 (d, $J=4.4$ Hz, 2H),
 6.35 (brt, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.92 (brs,
 1H), 7.05 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.13 (brs, 1H), 7.15-7.26 (m, 4H),

7.60 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

(2)4-(4-氟苯甲基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑之合成

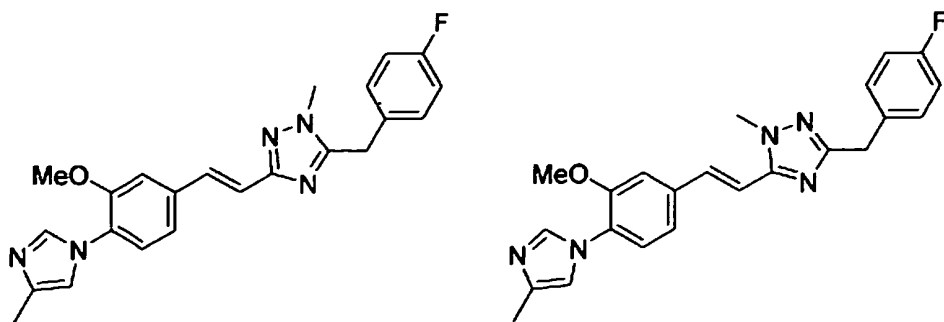
將(E)-N-[3-(4-氟苯基)-2-氧代丙基]-3-[3-甲氧基-4-(4-
5 甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺(43 mg)及乙酸鉍(163
mg)於乙酸(1 mL)及二甲苯(5 mL)中之溶液在迴流下加熱
16 小時。使反應溶液冷卻至室溫。將乙酸乙酯及飽和碳酸
氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫
酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由
10 矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex™ NH；洗
脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 13 mg
之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 389 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.28
(s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 6.75 (brs, 1H), 6.90 (brs,
15 1H), 6.94 (d, J=16.4Hz, 1H), 6.96 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.01 (dd,
J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.8Hz,
1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.66 (s, 1H).

實施例 34 及 35

5-(4-氟苯甲基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-
20 基)苯基]乙烯基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，及 3-(4-氟苯甲
基)-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯
基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑之合成

[式 80]



將氫化鈉(含有 60%之礦物油, 6 mg)添加至 3-(4-氟苯
 甲基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
 烯基}-4H-[1,2,4]三唑(18 mg)於 THF(1 mL)中之溶液, 以及
 5 在室溫下攪拌反應溶液 30 分鐘。將碘甲烷(20 mg)添加至反
 應溶液, 以及在室溫下攪拌反應溶液 1.5 小時。將乙酸乙
 酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液, 以及分離有機
 層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層, 以及接著在減壓
 下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑: 乙酸
 10 乙酯: 乙醇 = 9:1), 獲得 6 mg 之 5-(4-氟苯甲
 基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
 烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑, 以及 2 mg 之 3-(4-氟苯甲
 基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
 烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑。

15 5-(4-氟苯甲基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
 -1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑之特性值如下。
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s,
 3H), 4.16 (s, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.02 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.04
 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.15-7.26 (m, 5H), 7.53 (d, J=16.0Hz,

1H), 7.71 (brs, 1H).

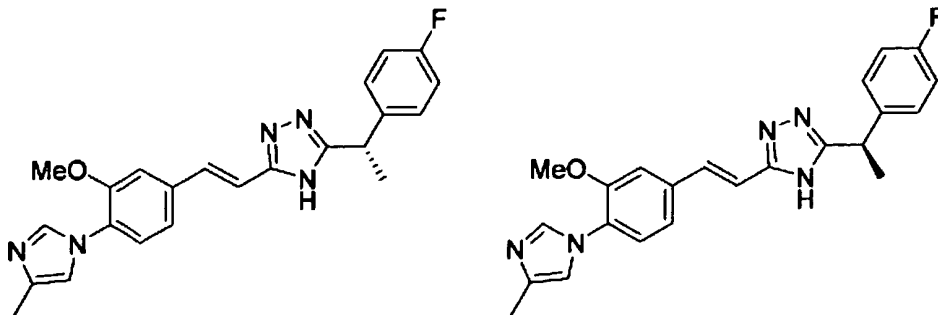
3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 6.85 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.98 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.14 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.4, 5.6Hz, 2H), 7.65 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H).

實施例 36 及 37

10 (+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，及(-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑之合成

[式 81]



15

藉由實施例 31 中之方法合成之外消旋物，3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑(72 mg)係藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd.製造之 CHIRALCEL™ OD-H(2 cm × 25

cm；移動相：己烷：乙醇 = 8：2)來製備，獲得具有滯留時間 11 分鐘之標題光學活性化合物(25 mg, >99% ee)，及具有滯留時間 14 分鐘之標題光學活性化合物(26 mg, >99% ee)。

5 具有滯留時間 11 分鐘之標題光學活性化合物(實施例 36)之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.77 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.31 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.05 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.15 (brd, J=8.0Hz, 10 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 2H), 7.56 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

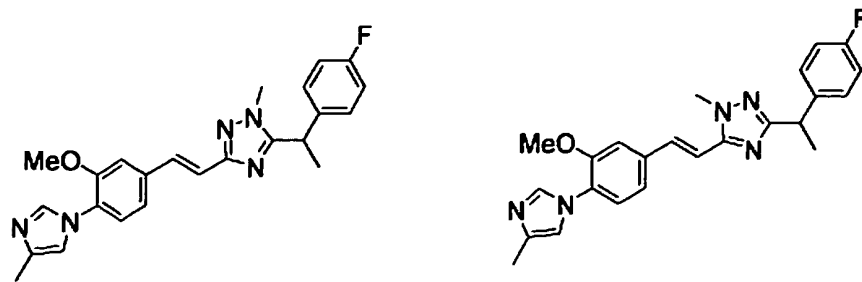
具有滯留時間 14 分鐘之標題光學活性化合物(實施例 37)之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.77 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.29 (s, 15 3H), 3.87 (s, 3H), 4.31 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.05 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.15 (brd, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 2H), 7.56 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

實施例 38 及 39

20 5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，及 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑之合成

[式 82]



4 mg 之 5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-
 甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑及
 2 mg 之 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
 5 -1H-咪唑-1-基)苯基]乙基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑係藉由
 與實施例 34 及 35 中相同之方法，自獲自於實施例 36 之
 (+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
 咪唑-1-基)苯基]乙基]-4H-[1,2,4]三唑(25 mg)獲得。

5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
 10 -1H-咪唑-1-基)苯基]乙基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑之特性
 值如下。

ESI-MS; m/z 418 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.76
 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.88 (s, 3H),
 4.20 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 7.01 (t, $J=8.8$ Hz, 2H),
 15 7.07 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 4H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz,
 1H), 7.57 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
 -1H-咪唑-1-基)苯基]乙基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑之特性
 值如下。

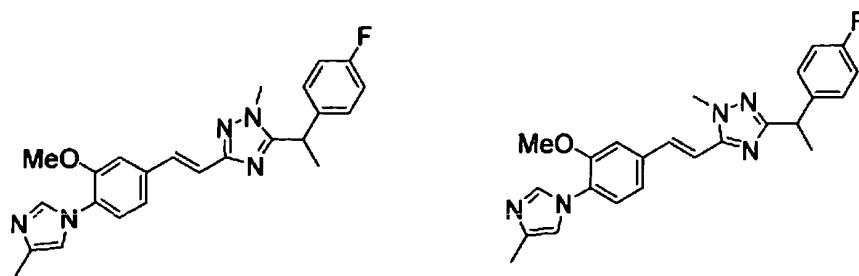
20 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.70 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.30 (s,

3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.25 (q, J=7.6Hz, 1H), 6.85 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.98 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.64 (d, J=15.6Hz, 1H),
5 7.72 (brs, 1H).

實施例 40 及 41

5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，及 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑之合成

[式 83]



6 mg 之 5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，
15 及 2 mg 之 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑係藉由與實施例 34 及 35 中相同之方法，自獲自於實施例 37 之(-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑(26 mg)獲得。

20 5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基

-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑之特性
值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.76 (d, J=7.6Hz, 3H), 2.30 (s,
3H), 3.61 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.20 (q, J=7.6Hz, 1H), 6.93
5 (brs, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.07 (d, J=16.4Hz, 1H),
7.16-7.21 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (d, J=16.4Hz,
1H), 7.71 (brs, 1H).

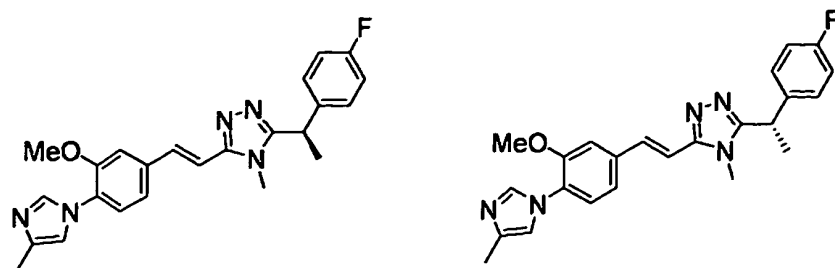
3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑之特性
10 值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.70 (d, J=7.6Hz, 3H), 2.30 (s,
3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.25 (q, J=7.6Hz, 1H), 6.85
(d, J=15.6Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.98 (t, J=8.8Hz, 2H),
7.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.25 (d,
15 J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.64 (d, J=15.6Hz, 1H),
7.72 (brs, 1H).

實施例 42 及 43

(+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑，及
20 (-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑之合成

[式 84]



將 40% 甲基胺於乙酸(1 mL)中之溶液，添加至藉由實
 施例 31 中之方法合成的 2-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-
 甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二
 5 唑(85 mg)於二甲苯(20 mL)中之溶液，以及一邊將反應溶液
 在迴流下加熱 12 小時，一邊藉由迪安-斯達克(Dean-Stark)
 裝置共沸去除水。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙
 酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離
 有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在
 10 減壓下濃縮。藉由 LC-MS 純化殘餘物，獲得標題化合物之
 外消旋物的三氟乙酸鹽。利用乙酸乙酯稀釋所獲得之標題
 化合物之外消旋物的三氟乙酸鹽。將飽和碳酸氫鈉水溶液
 添加至溶液中，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所
 得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由 Daicel Chemical
 15 Industries, Ltd. 製造之 CHIRALCEL™ OD-H (2 cm × 25
 cm；移動相：己烷：乙醇 = 8：2)分離殘餘物，獲得具有
 滯留時間 13 分鐘之標題光學活性化合物(13 mg, >99%
 ee)，及具有滯留時間 19 分鐘之標題光學活性化合物(11 mg,
 >99% ee)。

20 (+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲

基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑之特性值如下。

ESI-MS; m/z 418 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.83

(d, J=7.2Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.89 (s, 3H),

5 4.16 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H),

7.00 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.14-7.26 (m,

4H), 7.71 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

(-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑之特

10 性值如下。

ESI-MS; m/z 418 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.83

(d, J=7.2Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.89 (s, 3H),

4.16 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H),

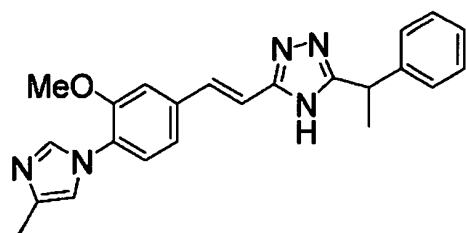
7.00 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.14-7.26 (m,

15 4H), 7.71 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

實施例 44

3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-(1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑之合成

[式 85]



20

80 mg 之標題化合物係藉由與實施例 16 中相同之方

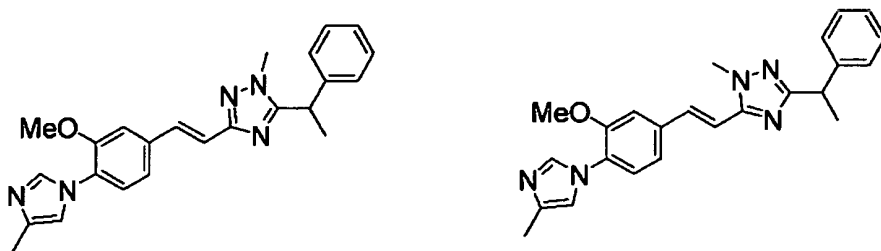
法，自(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸醯肼二鹽酸鹽(200 mg)及 2-苯基丙酸(87 mg)獲得。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.80 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.32 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.08 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.17 (brd, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.22 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.57 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H).

實施例 45 及 46

10 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑，及 5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑之合成

[式 86]



15

5 mg 之 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑，及 10 mg 之 5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑係藉由與實施例 34 及 35 中相同之方法，自獲自於實施例 44 之 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯

20

基}-5-(1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑(80 mg)獲得。

3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
烯基}-1-甲基-5-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑之特性值如
下。

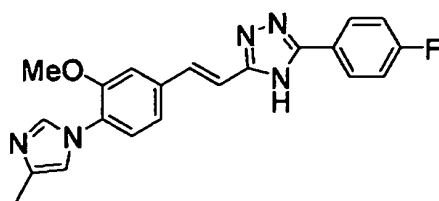
5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.79 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.30 (s,
3H), 3.59 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.20 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.92
(brs, 1H), 7.08 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.23 (m, 5H),
7.23-7.27 (m, 1H), 7.32 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=16.0\text{Hz}$,
1H), 7.70 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H).

10 5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
烯基}-1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑之特性值如
下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.72 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.30 (s,
3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.27 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.86
15 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.15 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H),
7.18-7.28 (m, 3H), 7.31 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.40 (dd, $J=7.6$,
0.8Hz, 2H), 7.65 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (brs, 1H).

實施例 47

20 3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑之合成
[式 87]



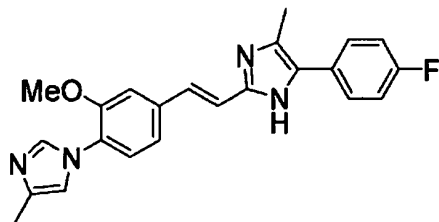
7 mg 之標題化合物係藉由與實施例 16 中相同之方法，自 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸醯肼二鹽酸鹽 (58 mg) 及 4-氟苯甲酸 (35 mg) 獲得。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 376 [$M^+ + H$]. 1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm):
 2.28 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.98 (brs, 1H), 7.10 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.27 (brd, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30 (brs, 1H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.02-8.08 (m, 2H).

實施例 48

5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4-甲基-1H-咪唑之合成

[式 88]



15

16 mg 之標題化合物係藉由與實施例 6 中相同之方法，自 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (100 mg) 及 α -溴苯基乙基甲酮 (98 mg) 獲得。化合物之特

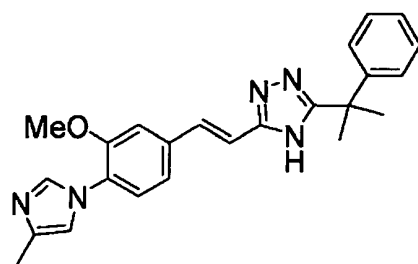
性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.91 (brs, 1H), 6.99 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=8.0$, 2.0Hz , 1H), 7.05 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H),
 5 7.25 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.41 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.68 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H).

實施例 49

3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-(1-甲基-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑之合成

10 [式 89]



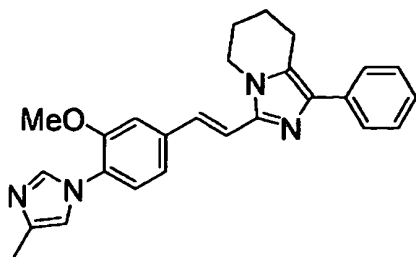
15 16 mg 之標題化合物係藉由與實施例 16 中相同之方法，自 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (66 mg) 及 α, α -二甲基苯基乙酸 (47 mg) 獲得。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 400 [M^++H]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.85 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.92 (brs, 1H), 7.10 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=8.0$, 2.4Hz , 1H), 7.19 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 4H), 7.58 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H).
 20

實施例 50

3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-苯基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,5-a]吡啶之合成

[式 90]



5

(E)-1-[2-(羥基苯基甲基)哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酮之合成

將 IPEA(0.2 mL)、HOBT(78 mg)及 EDC (111 mg) 添加至(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯

10 酸(100 mg)及苯基哌啶-2-基甲醇(CAS No. 23702-98-9, 74 mg)於 DMF(3 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 14 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物

15 (洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 126 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 432 [$M^+ + H$].(E)-1-[2-苯甲醯基哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酮之合成

20 將戴斯-馬丁 (Dess-Martin) 過碘烷(248 mg)添加至

(E)-1-[2-(羥基苯基甲基)哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酮(126 mg)於氯仿(5 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。藉由矽膠管柱層析法純化反應溶液(洗脫溶劑：乙酸乙酯：庚烷 = 1:1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9:1)，獲得 90 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.50-1.92 (m, 5H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.49-3.58 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.97-4.05 (m, 1H), 6.22 (brd, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.20 (brd, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.57 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.97 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H).

15 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-苯基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,5-a]吡啶之合成

在 150°C 下，將(E)-1-[2-苯甲醯基哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酮(90 mg)及乙酸鉍(324 mg)於乙酸(1 mL)中之溶液攪拌 4 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1:1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9:1)，獲得 52 mg 之標題化合物。化合物之特

性值如下。

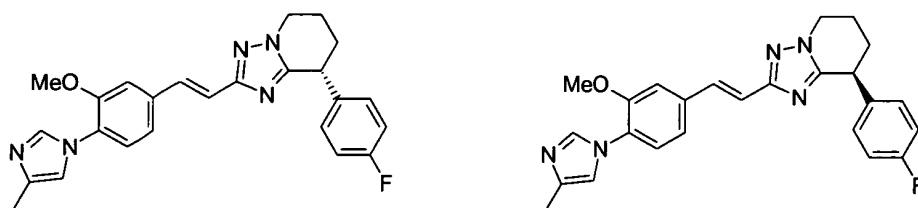
ESI-MS; m/z 411 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1.86-1.94 (m, 2H), 2.04-2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.05 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.12 (t, J=6.4Hz, 2H), 6.92 (brs, 1H), 6.93 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.40 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.60 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.74 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 2H).

實施例 51 及 52

10 (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及 (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

15 [式 91]



N'-[5-氯-2-(4-氟苯基)戊醯基]胍羧酸第三丁酯之合成

將 IPEA(2.22 mL)、HOBT(573 mg)及 EDC (813 mg)
 20 添加至根據 Tetrahedron Letters, 2003, 第 44 冊, 第 365
 頁所描述之方法合成的 5-氯-2-(4-氟苯基)戊酸(490 mg)及

肼基甲酸第三丁酯(420 mg)於 DMF(5 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 12 小時。將乙酸乙酯及 1 N 鹽酸水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用飽和碳酸氫鈉水溶液沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及

5 接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷 → 庚烷：乙酸乙酯 = 1：1)，獲得 517 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 367 [$M^+ + Na$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.44 (s, 9H), 1.61-1.85 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 10 1H), 3.38 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.46-3.57 (m, 2H), 7.03 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.11 (brs, 1H), 7.28 (dd, $J=8.4, 5.6$ Hz, 2H).

5-氯-2-(4-氟苯基)戊酸醯肼鹽酸鹽之合成

將 4 N 之鹽酸於乙酸乙酯(2 mL)中之溶液，添加至 N' -[5-氯-2-(4-氟苯基)戊醯基]肼羧酸第三丁酯(517 mg)於

15 乙酸乙酯(2 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 4 小時。將反應溶液在減壓下濃縮，獲得 342 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.64-1.81 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 3H), 7.07 (t, $J=8.4$ Hz, 20 2H), 7.39 (dd, $J=8.4, 4.8$ Hz, 2H).

5-氯-2-(4-氟苯基)戊酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼之合成

將 IPEA(1.28 mL)、HOBT(330 mg)及 EDC(468 mg)添加至 5-氯-2-(4-氟苯基)戊酸醯肼鹽酸鹽(342 mg)及

(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(315 mg)於 DMF(5 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 14 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，
 5 以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物 (洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 427 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 485 [$M^+ + H$].

2-[4-氯-1-(4-氟苯基)丁基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
 10 -1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑之合成

將咪唑(211 mg)、四溴化碳(1.0 g)及三苯基膦(244 mg) 添加至 5-氯-2-(4-氟苯基)戊酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲
 基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼(300 mg)於二氯甲烷
 (5 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 14 小時。藉
 15 由矽膠管柱層析法純化反應溶液(載體：Chromatorex NH；
 洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯)，獲得 264
 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 467 [$M^+ + H$].

(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-
 20 基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及
(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-
 基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合
成

在 150°C 下，攪拌 2-[4-氯-1-(4-氟苯基)丁

基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑(264 mg)及乙酸銨(871 mg)於乙酸(2 mL)中之溶液 5.5 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 4:1)，獲得 120 mg 之標題化合物的外消旋物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAKTM 10 IA(2 cm × 25 cm；移動相：己烷：乙醇 = 1：1)分離所得之外消旋物，獲得具有滯留時間 14 分鐘之標題光學活性化合物(43 mg, >99% ee)以及具有滯留時間 17 分鐘之標題光學活性化合物(41 mg, >99% ee)。

(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

ESI-MS; m/z 430 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
2.00-2.25 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 7.02 (t, J=8.8Hz, 2H), 20 7.05 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 2H), 7.13 (brd, J=7.6Hz, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.69 (d, J=0.8Hz, 1H).

(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡

吡啶之特性值如下。

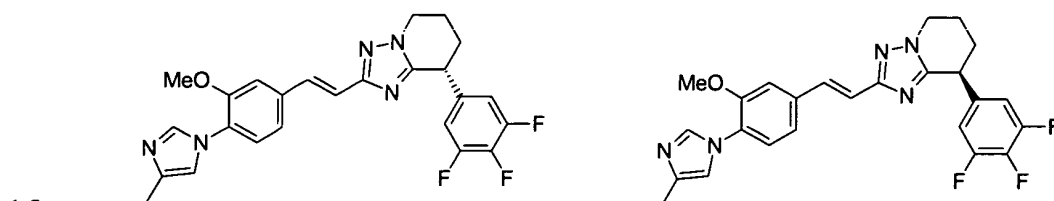
ESI-MS; m/z 430 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

2.00-2.25 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 7.02 (t, J=8.8Hz, 2H),
 5 7.05 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 2H), 7.13
 (brd, J=7.6Hz, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H),
 7.51 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.69 (d, J=0.8Hz, 1H).

實施例 53 及 54

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯
 10 基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡
啶，及(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]
乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啶之合成

[式 92]



N'-[5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊醯基]胼羧酸第三丁酯，以及
N'-[5-(苯並三唑-1-氧基)-2-(3,4,5-三氟苯基)戊醯基]胼羧酸
第三丁酯之合成

將 IPEA(1.7 mL)、HOBT(851 mg)及 EDC(1.2 g)添
 20 加至根據描述於 Tetrahedron Letters, 2003, 第 44 冊, 第
 365 頁中之方法合成之 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸(840
 mg)及胼基甲酸第三丁酯(500 mg)於 DMF(5 mL)中之溶

液，以及在室溫下攪拌反應溶液 23 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷 → 庚烷：乙酸乙酯 = 1：1)，獲得 718 mg 之 N'-[5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊醯基]胍羧酸第三丁酯，以及 420 mg 之 N'-[5-(苯並三唑-1-氧基)-2-(3,4,5-三氟苯基)戊醯基]胍羧酸第三丁酯。

N'-[5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊醯基]胍羧酸第三丁酯
10 之特性值如下。

ESI-MS; m/z 403 [M⁺+Na]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 1.64-2.00 (m, 3H), 2.15-2.26 (m, 1H), 3.30 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 6.99 (dd, J=8.4, 6.4Hz, 2H).

15 N'-[5-(苯並三唑-1-氧基)-2-(3,4,5-三氟苯基)戊醯基]胍羧酸第三丁酯之特性值如下。

ESI-MS; m/z 480 [M⁺ + H].

[2-氧代-3-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基]胺基甲酸第三丁酯之合成

20 將碘化鈉(131 mg)及氫化鈉(含有 40%之礦物油, 70 mg)添加至 N'-[5-(苯並三唑-1-氧基)-2-(3,4,5-三氟苯基)戊醯基]胍羧酸第三丁酯(420 mg)於 DMF(3 mL)中之溶液，以及在 100°C 下攪拌反應溶液 19 小時。使反應溶液冷卻至室溫。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，

以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷 → 乙酸乙酯)，獲得 134 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1.50 (s, 9H), 1.90-2.05 (m, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 3.61-3.80 (m, 3H), 6.70 (brs, 1H), 6.90 (t, $J=8.0, 6.8\text{Hz}$, 2H).

1-胺基-3-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-2-酮鹽酸鹽之合成

將 4 N 之鹽酸於乙酸乙酯(1 mL)中之溶液，添加至[2-
10 氧代-3-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基]胺基甲酸第三丁酯(134 mg)於氯仿(1 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 3 小時。將反應溶液在減壓下濃縮，獲得 109 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

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

- 15 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-[2-氧代-3-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基]丙烯醯胺之合成

將 IPEA(0.41 mL)、HOBT(105 mg)及 EDC(149 mg)添加至 1-胺基-3-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-2-酮鹽酸鹽(109 mg)及 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(100
20 mg)於 DMF(2 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 3 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得

95 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 485 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm):

1.94-2.10 (m, 3H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.64-3.72
 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.41 (d, J=16.0Hz,
 5 1H), 6.88 (brd, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.93 (s, 1H),
 7.00 (dd, J=6.8, 3.6Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.44 (d,
 J=16.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.2Hz, 1H), 9.87 (brs, 1H).

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯
基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡

10 啶，及(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]
乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啶之合成

在 120°C 下，攪拌(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
 -1-基)苯基]-N-[2-氧代-3-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基]丙烯
 15 醯胺(95 mg)於氯氧化磷(2 mL)中之溶液 1 小時。使反應溶
 液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸銨(302 mg)
 添加至殘餘物於乙酸(1 mL)中之溶液，以及在 150°C 下攪拌
 反應溶液 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙
 酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離
 20 有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在
 減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：

Chromatorex NH; 洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙
 酸乙酯)，獲得 50 mg 之標題化合物的外消旋物。藉由 Daicel
 Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm ×

25 cm；移動相：乙醇)分離所得之外消旋物，獲得具有滯留時間 19 分鐘之標題光學活性化合物(25 mg, >99% ee)，以及具有滯留時間 33 分鐘之標題光學活性化合物(22 mg, >99% ee)。

5 (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

ESI-MS; m/z 466 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
1.97-2.25 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 1H), 3.86 (s,
10 3H), 4.24-4.30 (m, 3H), 6.82 (dd, J=8.0, 6.0Hz, 2H), 6.91
(brs, 1H), 7.05 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.4, 1.6Hz,
1H), 7.16 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=16.8Hz,
1H), 7.69 (d, J=1.2Hz, 1H).

15 (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

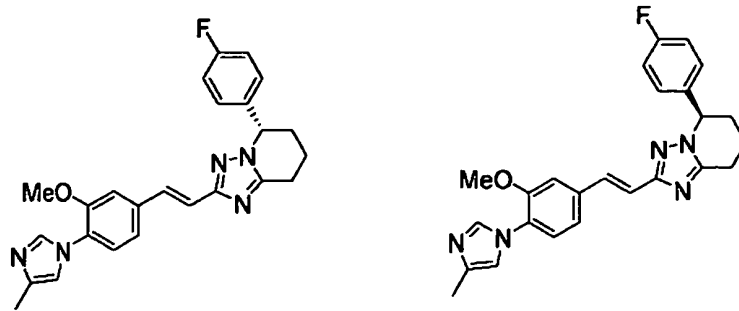
ESI-MS; m/z 466 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
1.97-2.25 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 1H), 3.86 (s,
3H), 4.24-4.30 (m, 3H), 6.82 (dd, J=8.0, 6.0Hz, 2H), 6.91
20 (brs, 1H), 7.05 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.4, 1.6Hz,
1H), 7.16 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=16.8Hz,
1H), 7.69 (d, J=1.2Hz, 1H).

實施例 55 及 56

(+)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-

基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及
(-)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-
基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合
成

5 [式 93]



5-(N'-第三丁基氧羰基胍基)-5-(4-氟苯基)戊酸甲酯之合成

將 5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酸甲酯(CAS No.

149437-67-2, 116 mg)及胍基甲酸第三丁酯(73 mg)於 2-丙
10 醇(3 mL)中之溶液在迴流下加熱 6 小時。使反應溶液冷卻
至室溫，以及接著將氧化鉑(10 mg)添加至反應溶液。在 3.5
atm 之氫氣氣體環境中，在室溫下攪拌反應溶液 8 小時。經
由矽藻土過濾反應溶液，以及在減壓下濃縮濾液。藉由矽
膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 9：
15 1 → 庚烷：乙酸乙酯 = 1：1)，獲得 81 mg 之標題化合物。
化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 363 [$M^+ + Na$].

[2-(4-氟苯基)-6-氧代哌啶-1-基]胺基甲酸第三丁酯之合成

將 1 N 之氫氧化鈉溶液(0.6 mL)添加至 5-(N'-第三丁基
20 氧羰基胍基)-5-(4-氟苯基)戊酸甲酯(81 mg)於甲醇(1 mL)中

之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 2 小時。將 2 N 之鹽酸水溶液(0.3 mL)添加至反應溶液，以及將反應溶液在減壓下濃縮。將 HOBT(64 mg)及 EDC(91 mg)添加至殘餘物於 DMF(1 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 2 小時。

5 將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 9：1 → 乙酸乙酯)，獲得 50 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

10 ESI-MS; m/z 331 [$M^+ + Na$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.43 (s, 9H), 1.78-1.91 (m, 3H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.52-2.70 (m, 2H), 4.90 (brs, 1H), 6.42 (brs, 1H), 7.04 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J=8.8, 4.8$ Hz, 2H).

15 (E)-N-[2-(4-氟苯基)-6-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺之合成

將三氟乙酸(1 mL)添加至 [2-(4-氟苯基)-6-氧代哌啶-1-基]胺基甲酸第三丁酯(50 mg)於氯仿(1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應溶液 1 小時，以及接著在減壓下濃縮。將 IPEA(0.14 mL)、HOBT(65 mg)及 EDC(93 mg)添加至殘餘物
20 及(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(42 mg)於 DMF(2 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 5.5 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物

(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 42 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.75-2.00 (m, 3H), 2.27 (s, 3H),
 5 2.35-2.46 (m, 1H), 2.58-2.77 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.09 (t,
 J=6.4Hz, 1H), 6.28 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.88 (brs, 2H), 6.91
 (brd, J=8.0Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.0Hz,
 1H), 7.19 (dd, J=8.8, 5.2Hz, 2H), 7.41 (d, J=15.6Hz, 1H),
 7.69 (s, 1H), 8.92 (brs, 1H).

10 (+)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及
(-)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合
成

15 在 120°C 下，攪拌(E)-N-[2-(4-氟苯基)-6-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺
 (42 mg)於氯氧化磷(1 mL)中之溶液 1 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸銨(144 mg)添加至殘餘物於乙酸(1 mL)中之溶液，以及在 150°C 下攪拌反應
 20 溶液 4 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：

Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙

酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 14 mg 之標題化合物的外消旋物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離所得之外消旋物，獲得具有滯留時間 20 分鐘之標題光學活性化合物(4 mg, >99% ee)，及具有滯留時間 29 分鐘之標題光學活性化合物(4 mg, >99% ee)。

(+)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

10 ESI-MS; m/z 430 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 1.87-2.05 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.49 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.43 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.98-7.08 (m, 5H), 7.12 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.21 (d, 15 J=8.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.69 (brs, 1H).

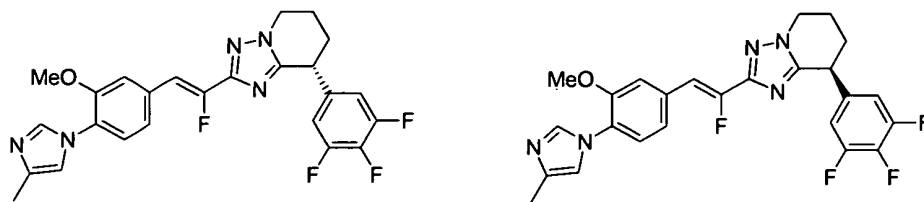
(-)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

ESI-MS; m/z 430 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 20 1.87-2.05 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.49 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.43 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.98-7.08 (m, 5H), 7.12 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.69 (brs, 1H).

實施例 57 及 58

(+)-2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及 (-)-2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶 之合成

[式 94]



5-氟-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸醯肼鹽酸鹽 之合成

10 將 4 N 之鹽酸於乙酸(2 mL)中之溶液添加至 N'-[5-氟-2-(3,4,5-三氟苯基)戊醯基]肼羧酸第三丁酯(300 mg)於乙酸乙酯(2 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將反應溶液在減壓下濃縮，獲得 250 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

15 ESI-MS; m/z 281 [$M^+ + H$].

5-氟-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 N'-[(Z)-2-氟-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基]醯肼 之合成

將 IPEA(0.14 mL)及 BOPCl(100 mg)添加至 5-氟-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸醯肼鹽酸鹽(83 mg)及 (Z)-2-氟-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(CAS No. 870838-71-4, 72 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 13 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫

鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1 : 1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9 : 1)，獲得 84 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 539 [$M^+ + H$].

2-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-5-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-[1,3,4]噁二唑之合成

10 在 120°C 下，攪拌 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 N'-[(Z)-2-氟-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基]醯肼(84 mg)於氯氧化磷(1 mL)中之溶液 7.5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮，獲得 81 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

15 ESI-MS; m/z 521 [$M^+ + H$].

(+)-2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及(-)-2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫

20 [1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

在 150°C 下，攪拌 2-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-5-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-[1,3,4]噁二唑(81 mg)及乙酸銨(358 mg)於乙酸(2 mL)中之溶液 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將

乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：

Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙

5 酸乙酯)，獲得標題化合物之外消旋物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離所得之外消旋物，獲得具有滯留時間 12 分鐘之標題光學活性化合物(4 mg, >99% ee)，以及具有滯留時間 20 分鐘之標題光學活性化合物(4 mg, >99% ee)。

10 (+)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.99-2.08 (m, 1H), 2.09-2.28 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.35-2.44 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.28 (t, 15 J=7.2Hz, 1H), 4.34 (t, J=5.2Hz, 2H), 6.74 (d, J=38.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.73 (d, J=0.8Hz, 1H).

20 (-)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

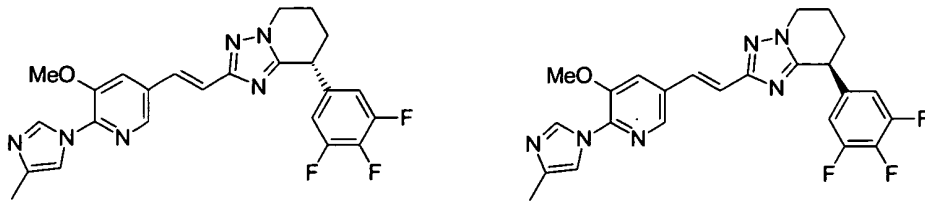
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.99-2.08 (m, 1H), 2.09-2.28 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.35-2.44 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.28 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.34 (t, J=5.2Hz, 2H), 6.74 (d, J=38.4Hz, 1H),

6.82 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.73 (d, J=0.8Hz, 1H).

實施例 59 及 60

- 5 (+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶, 及(-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

10 [式 95]



5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 N'-{(E)-3-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]丙烯醯基}醯肼之合成

- 將 IPEA(0.14 mL)及 BOPCl(100 mg)添加至 5-氯
 15 -2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸醯肼鹽酸鹽(83 mg)及(E)-3-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]丙烯酸(CAS No. 870837-77-7, 68 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液, 以及在室溫下攪拌反應溶液 18 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液, 以及分離有機層。在無水硫酸鎂上
 20 乾燥所得之有機層, 以及在減壓下濃縮, 獲得 112 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 522 [M⁺ + H].

5-{(E)-2-[5-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}乙炔基}-3-甲氧基-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶之合成

在 120°C 下，攪拌 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸

- 5 N'-{(E)-3-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]丙烯醯基}醯肼(112 mg)於氯氧化磷(2 mL)中之溶液 3.5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮，獲得 108 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 504 [M⁺ + H].

- 10 (+)-2-[(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙炔基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及(-)-2-[(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙炔基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

- 15 在 150°C 下，攪拌 5-{(E)-2-[5-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}乙炔基}-3-甲氧基-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶(495 mg)於乙酸(2 mL)中之溶液 25 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯)，獲得標題化合物之外消旋物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離所得
- 20

之外消旋物，獲得具有滯留時間 20 分鐘之標題光學活性化合物(11 mg, >99% ee)及具有滯留時間 25 分鐘之標題光學活性化合物(12 mg, >99% ee)。

(+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.97-2.06 (m, 1H), 2.07-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.23-4.30 (m, 3H), 6.81 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 7.08 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.49 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.52 (brs, 1H), 8.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.34 (brs, 1H).

(-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

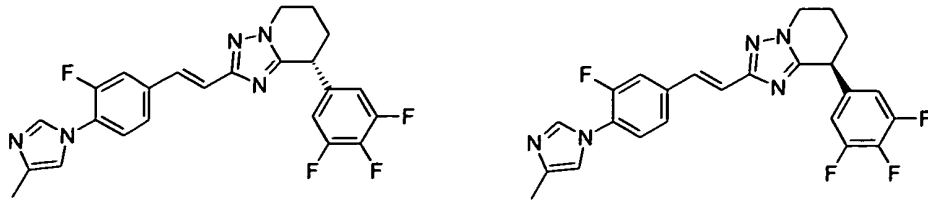
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.97-2.06 (m, 1H), 2.07-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.23-4.30 (m, 3H), 6.81 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 7.08 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.49 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.52 (brs, 1H), 8.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.34 (brs, 1H).

20 實施例 61 及 62

(+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及(-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡

啞之合成

[式 96]



5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 N'-{(E)-3-[3-氯-4-(4-甲基-1H-

5 咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼之合成

將 IPEA(0.14 mL)及 BOPCl(100 mg)添加至 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸醯肼鹽酸鹽(83 mg)及(E)-3-[3-氯-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(CAS No.

870839-63-7, 65 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液，以及在室
 10 溫下攪拌反應溶液 18 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1:1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9:1)，獲得 103 mg 之標
 15 題化合物。 化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 509 [M⁺ + H].

2-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-5-{(E)-2-[3-氯-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑之合成

在 120°C 下攪拌 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸
 20 N'-{(E)-3-[3-氯-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼(103 mg)於氯氧化磷(2 mL)中之溶液 3.5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮，獲得 99 mg 之標

題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 491 [$M^+ + H$].

(+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙

基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡

5 啉，及(-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙

基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡

啉之合成

在 150°C 下攪拌 2-[4-氟-1-(3,4,5-三氟苯基)丁

基]-5-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙

10 基]-[1,3,4]噁二唑(99 mg)及乙酸銨(467 mg)於乙酸(2 mL)

中之溶液 25 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙

酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離

有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在

減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：

15 Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙

酸乙酯)，獲得標題化合物之外消旋物。藉由 Daicel Chemical

Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm × 25 cm；移

動相：乙醇)分離所獲得之外消旋物，獲得具有滯留時間 17

分鐘之標題光學活性化合物(14 mg, >99% ee)，以及具有滯

20 留時間 24 分鐘之標題光學活性化合物(11 mg, >99% ee)。

(+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙

基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡

啉之特性值如下。

ESI-MS; m/z 454 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1.97-2.06 (m, 1H), 2.06-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 3H), 6.81 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 6.97 (brs, 1H), 7.03 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 3H), 7.46 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.73 (brs, 1H).

- 5 (-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

ESI-MS; m/z 454 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

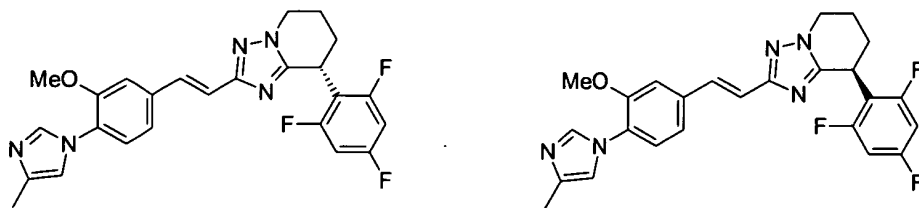
1.97-2.06 (m, 1H), 2.06-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 3H), 6.81 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 6.97 (brs, 1H), 7.03 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 3H), 7.46 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.73 (brs, 1H).

實施例 63 及 64

- 15 (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

[式 97]

20



N'-[5-氟-2-(2,4,6-三氟苯基)戊醯基]胼羧酸第三丁酯之合成

將 IPEA(1.1 mL)及 BOPCl(798 mg)添加至根據 Tetrahedron Letters, 2003, 第 44 冊, 第 365 頁中所描述之方法合成之 5-氯-2-(2,4,6-三氟苯基)戊酸(560 mg)及肼基甲酸第三丁酯(276 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液, 以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將乙酸乙酯及 1 N 之鹽酸水溶液添加至反應溶液, 以及分離有機層。利用飽和碳酸氫鈉水溶液沖洗所得之有機層, 在無水硫酸鎂上乾燥, 以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑: 庚烷 → 庚烷: 乙酸乙酯 = 1: 1), 獲得 333 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 403 [M⁺+Na]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 1.59-1.71 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.87 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.73 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.11 (brs, 1H).

15 5-氯-2-(2,4,6-三氟苯基)戊酸醯肼鹽酸鹽之合成

將 4 N 之鹽酸於乙酸(3 mL)中之溶液, 添加至 N'-[5-氯-2-(2,4,6-三氟苯基)戊醯基]肼羧酸第三丁酯(333 mg)於乙酸乙酯(3 mL)中之溶液, 以及在室溫下攪拌反應溶液 15 小時。將反應溶液在減壓下濃縮, 獲得 277 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 281 [M⁺ + H].

5-氯-2-(2,4,6-三氟苯基)戊酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼之合成

將 IPEA(0.46 mL)及 BOPCl(333 mg)添加至 5-氯

-2-(2,4,6-三氟苯基)戊酸醯肼鹽酸鹽(277 mg)及(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(225 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 2 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，

5 以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9：1)，獲得 286 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

10 ESI-MS; m/z 521 [$M^+ + H$].

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並

15 [1,5-a]吡啶之合成

在 120°C 下攪拌 5-氯-2-(2,4,6-三氟苯基)戊酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙炔醯基}醯肼(286 mg)於氯氧化磷(2 mL)中之溶液 2 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯

20 及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸銨(1.27 g)添加至殘餘物於乙酸(5 mL)中之溶液，以及在 150°C 下攪拌反應溶液 12 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添

加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1 : 1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9 : 1)，獲得標題化合物之外消旋物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALCEL™ OD-H (2 cm × 25 cm；移動相：己烷：乙醇 = 1 : 1) 分離所獲得之外消旋物，獲得具有滯留時間 14 分鐘之標題光學活性化合物(57 mg, >99% ee)，以及具有滯留時間 24 分鐘之標題光學活性化合物(50 mg, >99% ee)。

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

ESI-MS; m/z 466 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 2.02-2.22 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 6.68 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.90 (brs, 1H), 7.02 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.6, 2.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H).

(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

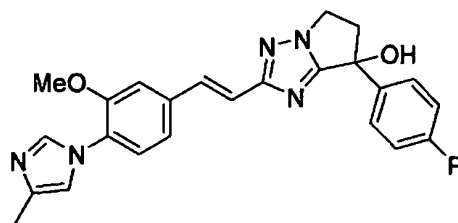
ESI-MS; m/z 466 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 2.02-2.22 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 4.18-4.26

(m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 6.68 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.90 (brs, 1H), 7.02 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.6, 2.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H).

5 實施例 65

7-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇
之合成

[式 98]



10

2-(4-氟苯基)-4-羥基丁醯肼之合成

將乙酸(1 mL)添加至 3-(4-氟苯基)二氫咪喃-2-酮(393 mg)及肼(699 mg)於甲醇(10 mL)中之溶液，以及將反應溶液加熱至迴流 2 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及濃氨水添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。將氯仿添加至殘餘物，以及藉由過濾收集沈澱固體，獲得 147 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 213 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm):
20 1.87-1.98 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 2H),
3.58-3.66 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H).

2-(4-氟苯基)-4-羥基丁酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼之合成

將 IPEA(0.17 mL)、HOBT(134 mg)及 EDC(190 mg)添加至 2-(4-氟苯基)-4-羥基丁酸醯肼(105 mg)及(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(153 mg)於 DMF(3 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 14 小時。將乙酸乙酯及鹽水添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及在減壓下濃縮，獲得 224 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

10 ESI-MS; m/z 453 [M^+ + H].

2-[3-氯-1-(4-氟苯基)丙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑之合成

在 120°C 下攪拌 2-(4-氟苯基)-4-羥基丁酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼(224 mg)於氯氧化磷(1 mL)中之溶液 2 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：15 甲醇 = 3:1)，獲得 87 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

20 ESI-MS; m/z 453 [M^+ + H].

3-(4-氟苯基)-3-{5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基}丙-1-酮之合成

在 150°C 下，攪拌 2-[3-氯-1-(4-氟苯基)丙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-[1,3,4]噁二唑(87 mg)及乙酸鉍(444 mg)於乙酸(1 mL)中之溶液 17 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。將碳酸鉀(100 mg)添加至殘餘物於甲醇(1 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將乙酸乙酯及鹽水添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及在減壓下濃縮，獲得 83 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 434 [$M^+ + H$].

3-[3-氯-1-(4-氟苯基)丙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-4H-[1,2,4]三唑之合成

15 在 120°C 攪拌 3-(4-氟苯基)-3-{5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基}丙-1-醇(83 mg)於氯氧化磷(1 mL)中之溶液 1 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。20 在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及在減壓下濃縮，獲得 86 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 452 [$M^+ + H$].

7-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-6,7-二氯-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

之合成

將氫化鈉(含有 40%之礦物油, 15 mg)添加至 3-[3-氯-1-(4-氟苯基)丙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑(86 mg)於 DMF(1 mL)

5 中之溶液, 以及在室溫下攪拌反應溶液 13 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液, 以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層, 以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑: 乙酸乙酯), 獲得 3 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

10 ESI-MS; m/z 432 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.27 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.36-4.43 (m, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.99 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.07 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.08 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 1H),
15 7.51 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.81 (brs, 1H).

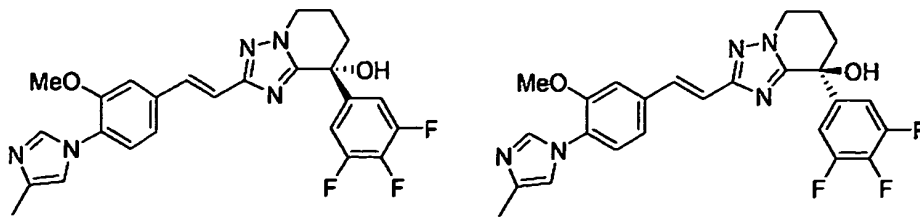
實施例 66 及 67

(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡

啶-8-醇, 及(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)

20 苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇之合成

[式 99]



在 0°C 下，將氫化鈉(含有 40% 之礦物油, 3 mg)添加至藉由實施例 53 及 54 中之方法獲得之 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶(12 mg)於 DMF(3 mL)中之溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。於反應溶液中添加 mcpba (5 mg)，以及在室溫下攪拌反應溶液 30 分鐘。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1:1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9:1)，獲得標題化合物之外消旋物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ AD-H(2 cm × 25 cm；移動相：己烷：乙醇 = 1:1)分離所得之外消旋物，獲得具有滯留時間 12 分鐘之標題光學活性化合物(1.8 mg, >99% ee)，以及具有滯留時間 15 分鐘之標題光學活性化合物(1.8 mg, >99% ee)。

(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇之特性值如下。

ESI-MS; m/z 482 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

2.03-2.12 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H),
 2.48-2.61 (m, 1H), 3.70 (d, J=2.4Hz, 3H), 4.17-4.26 (m, 1H),
 4.31-4.38 (m, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.86 (d, J=7.2Hz, 1H),
 6.90 (brs, 1H), 7.00 (dd, J=16.0, 1.2Hz, 1H), 7.05-7.11 (m,
 5 3H), 7.35 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.77 (dd, J=2.8, 1.6Hz, 1H).

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啶-8-醇之特性值如下。

ESI-MS; m/z 482 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

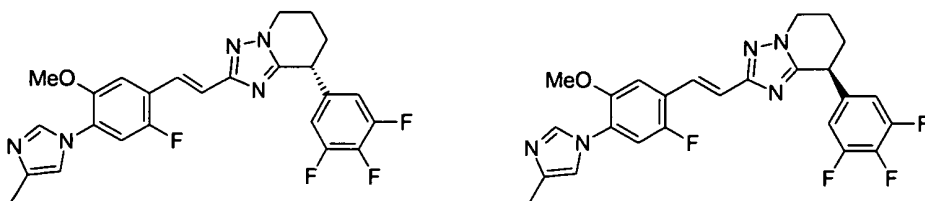
10 2.03-2.12 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H),
 2.48-2.61 (m, 1H), 3.70 (d, J=2.4Hz, 3H), 4.17-4.26 (m, 1H),
 4.31-4.38 (m, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.86 (d, J=7.2Hz, 1H),
 6.90 (brs, 1H), 7.00 (dd, J=16.0, 1.2Hz, 1H), 7.05-7.11 (m,
 3H), 7.35 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.77 (dd, J=2.8, 1.6Hz, 1H).

15 實施例 68 及 69

(+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啶，及(-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫

20 [1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

[式 100]



(E)-3-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸之合成

將氫氧化鋰一水合物(240 mg)添加至 2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲醛(CAS No. 870851-52-8, 5 1.03 g)及三乙基膦醯乙酸酯(1.09 g)於 THF(4 mL)及乙醇(1 mL)之混合溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 5 小時。將 2 N 之氫氧化鈉溶液(4 mL)添加至反應溶液，以及攪拌反應溶液 17 小時。將 2 N 之鹽酸水溶液(4 mL)添加至反應溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 30 分鐘。藉由過濾收集沈
10 澱的固體，以及利用水沖洗。風乾所得的固體，獲得 1.03 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 277 [$M^+ + H$].

5-氟-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 N'-{(E)-3-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼之合成

15 將 IPEA(0.31 mL)及 BOPCl(119 mg)添加至 5-氟-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸醯肼鹽酸鹽(114 mg)及(E)-3-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(99 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液添加至反應溶液，
20 以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及在減壓下濃縮，獲得 200 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 539 [$M^+ + H$].

2-[4-氟-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-5-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基

-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑之合成

在 120°C 下，攪拌 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 N'-{(E)-3-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼(200 mg)於氯氧化磷(2 mL)中之溶液 5.5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及在減壓下濃縮，獲得 180 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

10 ESI-MS; m/z 521 [M⁺ + H].

(+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及(-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

15

在 150°C 下，攪拌 2-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-5-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑(180 mg)及乙酸銨(533 mg)於乙酸(2 mL)中之溶液 24 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 4:1)，獲得標題化合物之外消旋物。藉由 Daicel

20

Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAKTM AD-H(2
 cm × 25 cm; 移動相: 己烷: 乙醇 = 1: 1) 分離所得之外消
 旋物, 獲得具有滯留時間 12 分鐘之標題光學活性化合物(19
 mg, >99% ee), 及具有滯留時間 26 分鐘之標題光學活性化
 5 合物(17 mg, >99% ee)。

(+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
 苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑
 並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

ESI-MS; m/z 484 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

10 1.97-2.25 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 3.85 (s,
 3H), 4.24-4.31 (m, 3H), 6.82 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 6.92
 (brs, 1H), 7.02 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=5.6Hz, 1H),
 7.16 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.75 (brs,
 1H).

15 (-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
 苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑
 並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

ESI-MS; m/z 484 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

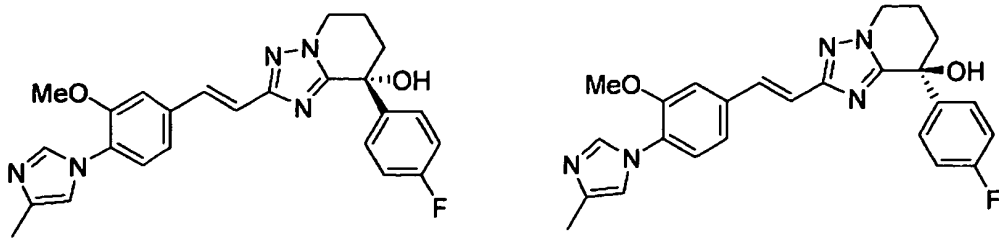
1.97-2.25 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 3.85 (s,
 20 3H), 4.24-4.31 (m, 3H), 6.82 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 6.92
 (brs, 1H), 7.02 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=5.6Hz, 1H),
 7.16 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.75 (brs,
 1H).

實施例 70 及 71

(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，及(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]

5 吡啶-8-醇之合成

[式 101]



將氫化鈉(含有 40%之礦物油, 21 mg)添加至藉由實施
 10 例 51 中之方法合成之(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基
 -4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]
 三唑並[1,5-a]吡啶(115 mg)於 DMF(1 mL)中之溶液，以及在
 室溫下，在氧氣起泡下，攪拌反應溶液 1 小時。將飽和亞
 硫酸氫鈉溶液添加至反應溶液，以及在室溫下攪拌反應溶
 15 液 10 分鐘。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應
 溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機
 層，以及接著在減壓下濃縮。藉由 Daicel Chemical Industries,
 Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ AD-H(2 cm × 25 cm；移動相：
 己烷：乙醇 = 1：1)分離殘餘物，獲得具有滯留時間 15 分
 20 鐘之標題光學活性化合物(35 mg, >99% ee)，以及具有滯留
 時間 25 分鐘之標題光學活性化合物(35 mg, >99% ee)。

(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.93-2.04 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.29-2.44 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.19-4.31 (m, 2H), 6.88 (brs, 1H), 6.94-7.06 (m, 5H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H), 7.44 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

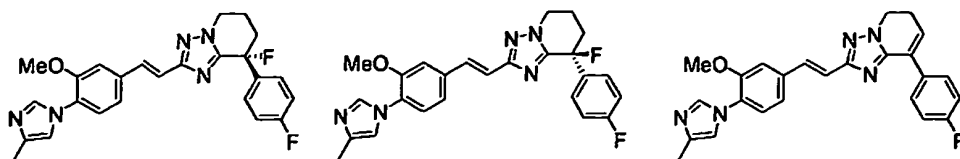
(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.93-2.04 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.29-2.44 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.19-4.31 (m, 2H), 6.88 (brs, 1H), 6.94-7.06 (m, 5H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H), 7.44 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

實施例 72、73 及 74

(+)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶、(-)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及 8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

[式 102]



在 0°C 下，將 DAST(0.04 mL)添加至藉由實施例 51 中之方法合成之(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲

5 基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶(51 mg)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液，以及將反應溶液在 0°C 下攪拌 1 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由 Daicel

10 Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm × 25 cm；移動相：己烷：乙醇 = 1：1)分離殘餘物，獲得具有滯留時間 11 分鐘之(+)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶(6 mg, >99% ee)、具有滯留時間

15 12 分鐘之(-)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶(5 mg, >99% ee)，以及具有滯留時間 14 分鐘之 8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶(2 mg)。

20 (+)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.12-2.24 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 4H), 2.46-2.64 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.07 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.15 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.56 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

(-)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.12-2.24 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 4H), 2.46-2.64 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.07 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.15 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.56 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

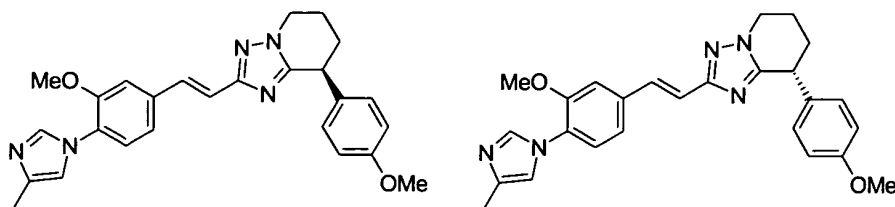
8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 2.87-2.95 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.40 (t, J=8.0Hz, 2H), 6.44 (t, J=4.8Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 7.11 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (brs, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.75 (dd, J=8.4, 5.6Hz, 2H).

實施例 75 及 76

(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及 (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

[式 103]



292.3 mg 之標題化合物之外消旋物，係藉由與實施例
 10 51 及 52 中相同之方法，自 5-氯-2-(4-甲氧基苯基)戊酸(970 mg)獲得。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALCEL™ OJ-H(2 cm × 25 cm; 移動相：己烷：乙醇 = 80：20)分離外消旋物，獲得具有滯留時間 17.9 分鐘之標題光學活性化合物(10.0 mg; >99% ee)，以及具有滯留時間
 15 27.4 分鐘之標題光學活性化合物(10.1 mg; >99% ee)。

具有滯留時間 17.9 分鐘之標題光學活性化合物的特性值如下。

ESI-MS; m/z 442 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 2.02-2.09 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.29-2.44
 20 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 3H),
 6.85-6.91 (m, 3H), 7.03-7.08 (m, 3H), 7.13 (d, J=7.6Hz, 1H),

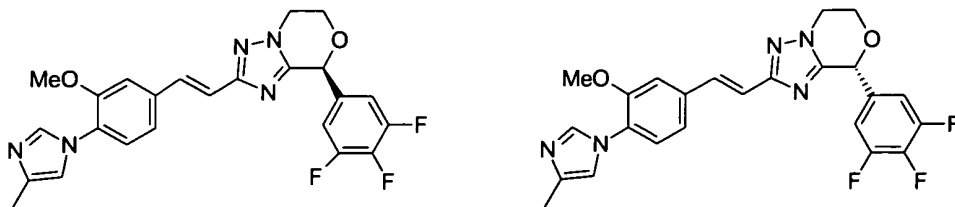
7.14 (s, 1H), 7.21 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=16.4Hz, 1H),
7.68 (s, 1H).

具有滯留時間 27.4 分鐘之標題光學活性化合物的特性
值如下。

- 5 ESI-MS; m/z 442 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
2.02-2.09 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.29-2.44
(m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 3H),
6.85-6.91 (m, 3H), 7.03-7.08 (m, 3H), 7.13 (d, J=7.6Hz, 1H),
7.14 (s, 1H), 7.21 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=16.4Hz, 1H),
10 7.68 (s, 1H).

實施例 77 及 78

- (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氫-[1,2,4]三唑並
[5,1-c][1,4]噁嗪，及(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
15 咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氫
-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪之合成
[式 104]



5-[雙-(2-氯乙氧基)甲基]-1,2,3-三氟苯之合成

- 20 將對甲苯磺酸一水合物(593 mg)添加至 3,4,5-三氟苯
甲醛(5 g)及 2-氯乙醇(10 mL)於苯(100 mL)中之溶液，以及

使用迪安-斯達克(Dean-Stark)迴流管，將反應溶液在迴流下加熱 48 小時。使反應溶液回溫至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液添加至所得殘餘物，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，以及

5 接下來在無水硫酸鎂上乾燥，以及在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 20:1)，獲得 9.3 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.68 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 4H), 3.79 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 4H), 5.63 (s, 1H), 7.16 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H).

(2-氯乙氧基)-(3,4,5-三氟苯基)乙腈之合成

將 5-[雙-(2-氯乙氧基)甲基]-1,2,3-三氟苯(9.3 g)逐滴添加至乙醯氯(4.8 mL)與亞硫醯二氯(0.112 mL)之混合溶液中。在 60°C 下攪拌反應溶液 24 小時，以及接著使其冷卻至

15 室溫，以及在減壓下濃縮。將甲苯(20 mL)及氰化銅(3.57 g)添加至所得殘餘物中，以及將混合溶液在迴流下加熱 3 小時，以及使其冷卻至室溫。將飽和碳酸氫鈉溶液及乙酸乙酯添加至反應溶液。藉由經由矽藻土過濾去除所得之沈澱，以及接著分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，

20 在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 20:1)，獲得 6.1 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.72 (dd, $J=5.6, 5.2\text{Hz}$, 2H)、(dt,

$J=10.4, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.83 (dt, $J=10.4, 5.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 5.33 (s, 1H), 7.20 (t, $J=7.2\text{Hz}, 2\text{H}$).

(2-氯乙氧基)-(3,4,5-三氟苯基)乙酸之合成

- 將濃鹽酸(20 mL)添加至(2-氯乙氧基)-(3,4,5-三氟苯基)乙腈(2 g)，以及將反應溶液在迴流下加熱 24 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將 1 N 之氫氧化鈉溶液及乙醚添加至所得之殘餘物中，以及分離水層。將 5 N 鹽酸溶液添加至所得之水層，以使該層為酸性，接著利用乙酸乙酯萃取。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鈉上乾燥，以及接著在減壓下濃縮，獲得 1.9 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.69-3.80 (m, 3H), 3.89 (dq, $J=10.8, 5.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.91 (s, 1H), 7.14 (t, $J=7.2\text{Hz}, 2\text{H}$).

N' -[2-(2-氯乙氧基)-2-(3,4,5-三氟苯基)乙醯基]脒羧酸第三

15 丁酯之合成

- 依序將 HOBT(1.91 g)、IPEA(4.31 mL)及 EDC(2.71 g)添加至(2-氯乙氧基)-(3,4,5-三氟苯基)乙酸(1.9 g)及脒基甲酸第三丁酯(1.03 g)於 DMF(30 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 5 小時。將乙酸乙酯及水添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鈉上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 1.75 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.46 (s, 9H), 3.72 (t, $J=5.2\text{Hz}$,

2H), 3.84 (t, J=5.2Hz, 2H), 4.86 (s, 1H), 6.34 (bs, 1H), 7.14 (t, J=7.2Hz, 2H), 8.35 (s, 1H).

(2-氯乙氧基)-(3,4,5-三氟苯基)乙酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼之合成

5 將 4 N 之鹽酸於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液，添加至 N'-[2-(2-氯乙氧基)-2-(3,4,5-三氟苯基)乙醯基]肼羧酸第三丁酯(700 mg)。在室溫下攪拌反應溶液 1 小時，以及接著在減壓下濃縮。依序將(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(473 mg)、BOPCl (606 mg)及 IPEA(1.59
10 mL)添加至所得之殘餘物於二氯甲烷(15 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 2 小時。將乙酸乙酯及飽和氯化銨溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鈉上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex
15 NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 344.9 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.75 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.84-3.86 (m, 5H), 4.91 (s, 1H), 6.45 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.09-7.23 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.68 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.73 (s, 1H).

(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，及(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氫

-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪之合成

在 120°C 下，攪拌(2-氯乙氧基)-(3,4,5-三氟苯基)乙酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼(340 mg)於氯氧化磷(4 mL)中之溶液 5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液及乙酸乙酯添加至所得殘餘物，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸(5 mL)及乙酸銨(1 g)添加至殘餘物，以及在 150°C 下攪拌反應溶液 15 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液及乙酸乙酯添加至所得之殘餘物，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 15.8 mg 之標題化合物之外消旋物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALCEL™ OJ-H(2 cm × 25 cm；移動相：己烷：乙醇 = 80:20)分離外消旋物，獲得具有滯留時間 18.7 分鐘之標題光學活性化合物(5.1 mg; >99% ee)，以及具有滯留時間 23.2 分鐘之標題光學活性化合物(3.9 mg; >99% ee)。

具有滯留時間 18.7 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 468 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 3H),

5.85 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.17-7.27 (m, 5H), 7.55 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

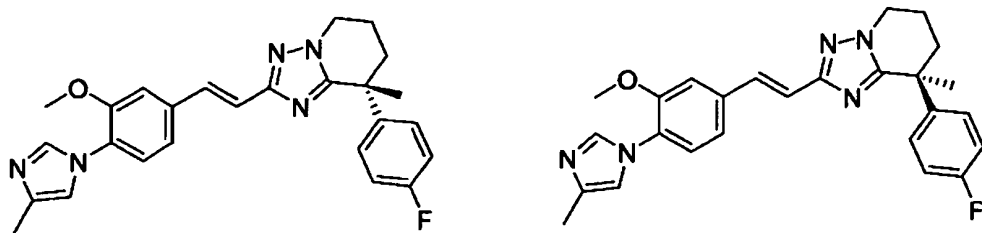
具有滯留時間 23.2 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

- 5 ESI-MS; m/z 468 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.17-7.27 (m, 5H), 7.55 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

實施例 79 及 80

- 10 (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶, 及 (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

- 15 [式 105]



- 142.1 mg 之標題化合物之外消旋物，係藉由與實施例 51 及 52 中相同之方法，自 5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲基戊酸 (870 mg) 獲得。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALCEL™ OD-H (2 cm × 25 cm；移動相：己烷：乙醇 = 80:20) 分離外消旋物，獲得具有滯留時間 7.9 分鐘之標

題光學活性化合物(8.8 mg; >99% ee), 以及具有滯留時間
11.4 分鐘之標題光學活性化合物 (8.7 mg; >99% ee)。

具有滯留時間 7.9 分鐘之標題光學活性化合物之特性
值如下。

5 ESI-MS; m/z 444 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.83
(s, 3H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.30 (s, 3H),
2.29-2.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.14 (ddd, J=15.6, 10.4,
5.2Hz, 1H), 4.27 (ddd, J=15.6, 8.8, 6.0Hz, 1H), 6.92 (s, 1H),
6.95-7.01 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.16-7.24
10 (m, 3H), 7.58 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

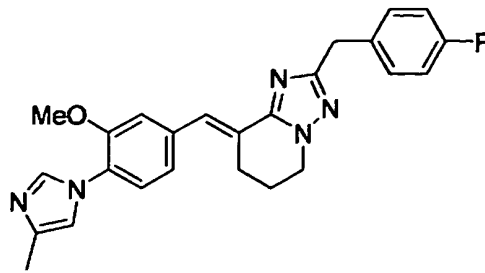
具有滯留時間 11.4 分鐘之標題光學活性化合物之特性
值如下。

ESI-MS; m/z 444 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.83
(s, 3H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.30 (s, 3H),
15 2.29-2.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.14 (ddd, J=15.6, 10.4,
5.2Hz, 1H), 4.27 (ddd, J=15.6, 8.8, 6.0Hz, 1H), 6.92 (s, 1H),
6.95-7.01 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.16-7.24
(m, 3H), 7.58 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

實施例 81

20 2-(4-氟苯甲基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯
基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合
成

[式 106]



2-(4-氟苯基)-N-{3-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-2-氧代哌啶-1-基}乙醯胺，及(4-氟苯基)乙酸 N'-{5-氯-2-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊醯基}醯肼之合成

將 IPEA(0.5 mL)、HOBT(128 mg)及 EDC(182 mg)添加至 5-氯-2-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸醯肼二鹽酸鹽(200 mg)及 4-氟苯基乙酸(73 mg)於 DMF(3 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 6 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5:1)，獲得 75 mg 之 2-(4-氟苯基)-N-{3-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-2-氧代哌啶-1-基}乙醯胺，及 217 mg 之(4-氟苯基)乙酸 N'-{5-氯-2-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊醯基}醯肼。

2-(4-氟苯基)-N-{3-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-2-氧代哌啶-1-基}乙醯胺之特性值如下。

ESI-MS; m/z 449 [M⁺ + H].

(4-氟苯基)乙酸 N'-{5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊醯基}醯肼之特性值如下。

5 ESI-MS; m/z 485 [M⁺ + H].

2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

在 120°C 下，將 2-(4-氟苯基)-N-{3-{1-[3-甲氧基-4-(4-
10 甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-2-氧代哌啶-1-基}乙醯胺(75 mg)於氯氧化磷(2 mL)中之溶液攪拌 1 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸銨(257 mg)添加至殘餘物於乙酸(2 mL)中之溶液，以及在 150°C 下攪拌反應溶液 1 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，
15 將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯)，獲得 40 mg 之標題化合物。化
20 合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 430 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

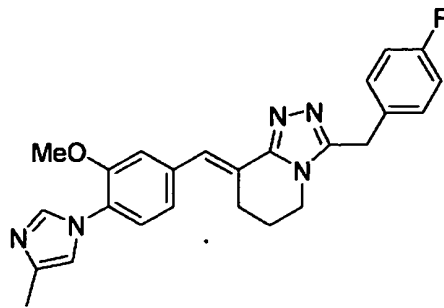
2.10-2.18 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.90-2.96 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.20-4.25 (m, 2H), 6.92 (brs, 1H), 6.98 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.02 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.0, 2.8Hz,

1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.66 (brs, 1H), 7.71 (d, J=1.2Hz, 1H).

實施例 82

3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶之合成

[式 107]



2-{4-氟-1-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}丁基}-5-(4-氟苯基)[1,3,4]噁二唑之合成

在 120°C 下攪拌 N'-{5-氟-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊醯基}醯肼(217 mg)在氯氧化磷(1 mL)中之溶液 2 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯)，獲得 97 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 467 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

2.15-2.24 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.65 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.02-7.09 (m, 4H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.6Hz, 1H).

5 2-{4-疊氮基-1-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}丁基}-5-(4-氟苯甲基)[1,3,4]噁二唑之合成

將碘化鈉(35 mg)及疊氮化鈉(20 mg)添加至 2-{4-氯-1-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}丁基}-5-(4-氟苯甲基)[1,3,4]噁二唑(72 mg)於 DMF(2 mL)中之溶液，以及在 80°C 下攪拌反應溶液 5 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 3:1 → 乙酸乙酯)，獲得 50 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 474 [M⁺+H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
1.93-2.02 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.87-2.94 (m, 2H), 3.41 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 6.94 (brs, 1H),
20 7.02-7.09 (m, 4H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.74 (brs, 1H).

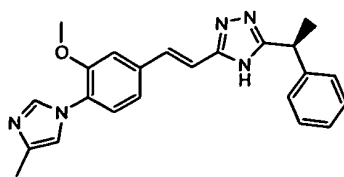
3-(4-氟苯甲基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶之合成

將三苯基膦(28 mg)及水(0.3 mL)添加至 2-{4-疊氮基-1-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}丁基}-5-(4-氟苯甲基)[1,3,4]噁二唑(50 mg)於 THF(5 mL)中之溶液，以及將反應溶液在迴流下加熱 4 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將殘餘物於乙酸(2 mL)中之溶液在迴流下加熱 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 40 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.95-2.02 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.84-2.90 (m, 2H), 3.71 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 6.93 (brs, 1H), 7.01 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=8.4, 5.2\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.88 (brs, 1H).

實施例 83

20 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((S)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑之合成
[式 108]



(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯腈之合成

在冰冷卻下，將氫氧化鋰一水合物粉末(2.23 g)添加至
 5 3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲醛(10 g)及二乙基氫
 基甲基膦酸酯(8.2 g)於 THF(50 ml)中之懸浮液，以及在相
 同溫度下攪拌反應溶液 1 小時。將乙酸乙酯(200 mL)及水
 添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗有機層，
 在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著經由矽膠墊過濾(載體：
 10 Chromatorex™ NH)。在減壓下濃縮濾液。自乙酸乙酯及己
 烷結晶所得之殘餘物，以及藉由過濾收集結晶。在減壓下
 乾燥所得之結晶，獲得 7.49 g 之標題化合物。化合物之特
 性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.90 (d,
 15 J = 16.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.6
 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz,
 1H), 7.39 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基亞
 胺酸乙酯之合成

20 在冰冷卻下，使氯化氫飽和於(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲
 基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯腈(700 mg)於乙醇(6 mL)中之
 懸浮液內，以及接著在 0°C 下攪拌反應溶液隔夜。將乙醚(10

mL)添加至反應溶液。藉由過濾去除沈澱物，以及在減壓下濃縮濾液。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液添加至所得之殘餘物，以及分離有機層。利用鹽水沖洗有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯-乙醇系統)，獲得 127 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.17 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).

N'-((S)-2-苯基丙醯基)脒羧酸第三丁酯之合成

將 EDC(734 mg)添加至(S)-(+)-2-苯基丙酸(CAS #7782-24-3, 500 mg)、脒基甲酸第三丁酯(CAS #870-46-2, 440 mg)及 HOBT(517 mg)於 DMF(7.5 ml)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 8 小時。將乙酸乙酯及碳酸氫鈉溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用水及鹽水沖洗有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及庚烷添加至所得之殘餘物，以及藉由過濾收集沈澱的固體，獲得 482 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ (ppm): 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 3.59 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.17-7.35 (m, 5H), 8.69 (s, 1H), 9.71 (s, 1H).

(S)-2-苯基丙酸醯肼單鹽酸鹽之合成

將 4 N 之鹽酸-乙酸乙酯(2 mL)添加至 N'-((S)-2-苯基丙醯基)肼羧酸第三丁酯(470 mg)於乙酸乙酯(4 mL)中的懸浮液，以及將反應溶液在室溫下攪拌隔夜。將乙醚(6 mL)添
 5 加至反應溶液，以及藉由過濾收集沈澱的固體。在減壓下乾燥所得的固體，獲得 280 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ (ppm): 1.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.79 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H), 10.29 (brs, 3H), 11.22
 10 (s, 1H).

3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((S)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑之合成

將(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸亞胺酸乙酯(30 mg)及 TEA(35 μl)於乙醇(0.5 ml)中之
 15 溶液，添加至(S)-2-苯基丙酸醯肼單鹽酸鹽(37 mg)及 TEA(35 μL)於乙醇(0.5 mL)中之溶液，以及在 75°C 下攪拌反應溶液 19 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及水添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃
 20 縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之殘餘物(洗脫溶劑：乙酸乙酯-乙醇系統)，獲得 13.5 mg 之具有正旋光性的標題化合物。化合物之特性值如下。

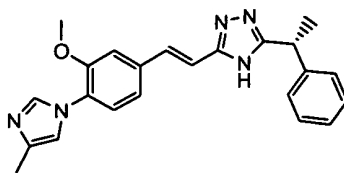
ESI-MS; m/z 386 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.32 (q, $J =$

7.2 Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.17 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

5 實 施 例 84

3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((R)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑之合成

[式 109]



10

(R)-2-苯基丙酸醯肼單鹽酸鹽之合成

272 mg 之標題化合物係藉由與實施例 83 中相同之方法，自 (R)-(-)-2-苯基丙酸(CAS #7782-26-5, 500 mg)及肼基甲酸第三丁酯(440 mg)獲得。化合物之特性值如下。

15 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ (ppm): 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.79 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H), 10.32 (brs, 3H), 11.24 (s, 1H).

3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((R)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑之合成

20 17.6 mg 之具有負旋光性的標題化合物，係藉由與實施例 83 中相同之方法，自 (R)-2-苯基丙酸醯肼單鹽酸鹽(22.5 mg)及 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯

醯基亞胺酸乙酯(29 mg)獲得。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 386 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.80

(d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.32 (q, $J =$

7.2 Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.08 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.17

5 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H),

7.28-7.39 (m, 5H), 7.57 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 0.8$

Hz, 1H).

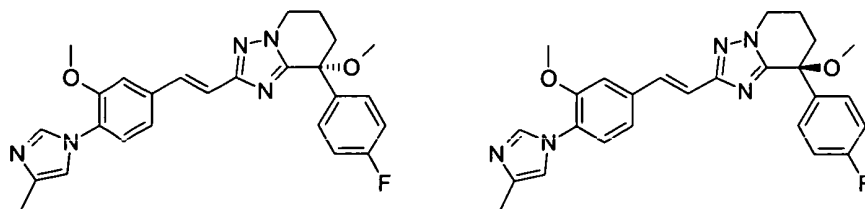
實施例 85 及 86

(-)及(+)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲

10 基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並

[1,5-a]吡啶之合成

[式 110]



(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基亞

15 胺酸乙酯二鹽酸鹽之合成

在冰冷卻下，利用氯化氫氣體於(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-

甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯腈(7.45 g)於乙醇(75 mL)中

之懸浮液起泡 10 分鐘，以及在室溫下起泡 15 分鐘，以及

接著在室溫下攪拌反應溶液隔夜。將反應溶液在減壓下濃

20 縮。接下來，將乙醇及乙醚添加至殘餘物，以及藉由過濾

收集沈澱粉末。自乙醇及乙醚結晶所得之粉末，獲得 9.22 g

之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 286 [$M^+ + H - 2HCl$]. 1H -NMR (DMSO- D_6) δ (ppm): 1.46 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.54 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.68-7.77 (m, 3H), 8.01 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 9.35 (s, 1H).

(4-氟苯基)甲氧基乙酸甲酯之合成

將碳酸鈉(6.5 g)添加至 4-氟苯乙醇酸(CAS #395-33-5, 1.7 g)及甲基碘(1.9 mL)於 DMF (15 ml)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 11 小時。將乙酸乙酯及水添加至反應溶液，以及分離有機層。利用水及鹽水沖洗有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 1.22 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.40 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 7.02-7.70 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 2H).

5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酸甲酯之合成

在 $-78^\circ C$ 下，將(4-氟苯基)甲氧基乙酸甲酯(300 mg)於 THF(1.5 mL)中之溶液逐滴添加至二異丙基胺基化鋰於 THF(7 mL)中之溶液，該二異丙基胺基化鋰係由二異丙胺(0.26 mL)及正丁基鋰(於己烷中之 2.66 M 溶液, 0.63 mL)製備。接下來，將反應溶液逐漸加熱至 $-30^\circ C$ 。在 $-30^\circ C$ 下，將 1-氯-3-碘丙烷(0.25 ml)逐滴添加至反應溶液。接下來，將反應溶液逐漸加熱至 $0^\circ C$ ，以及在相同溫度下攪拌 1 小時。

依序將飽和氯化銨溶液及乙酸乙酯添加至反應溶液，以及分離有機層。依序利用水、1 N 之鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水，沖洗所得之有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 152 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.60-1.70 (m, 2H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.42-2.51 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H).

10 5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酸之合成

將 4 N 之氫氧化鈉溶液(0.2 mL)添加至 5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酸甲酯(141 mg)於 THF(1 mL)及甲醇(0.5 mL)中之混合溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 3.5 小時。將甲醇(0.5 mL)及 4 N 之氫氧化鈉溶液(0.1 mL)添加至反應溶液，以及在室溫下進一步攪拌反應溶液 1.5 小時。將水添加至反應溶液，接著利用乙醚沖洗該反應溶液。將 1 N 鹽酸(1.4 mL)及乙酸乙酯添加至所得之水層，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之乙酸乙酯層，以及在無水硫酸鎂上乾燥。將所得之乙酸乙酯層在減壓下濃縮，獲得 109 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.75-1.85 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.51-3.73 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H).

N' -[5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酰基]胍羧酸第三丁酯之

合成

在冰冷下，將草醯氯(44 μ L)添加至 5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酸(108 mg)於二氯甲烷(1 mL)及 DMF(1 drop)之混合溶液中，以及接著在室溫下攪拌反應溶液 30 5 分鐘。在冰冷卻下，將醯基氯溶液逐滴添加至肼基甲酸第三丁酯(82 mg)及 TEA (0.3 mL)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液，以及在相同溫度下攪拌反應溶液 10 分鐘，以及在室溫下攪拌 30 分鐘。將水及乙酸乙酯添加至反應溶液，以及分離有機層。依序利用 1 N 之鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉溶液 10 及鹽水沖洗有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 90 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 397 [$M^+ + Na$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.45 15 (s, 9H), 1.72-1.92 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 1H), 6.31 (brs, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 8.42 (s, 1H).

5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酸醯肼單鹽酸鹽之合成

將 N'-[5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊醯基]肼羧酸第三 20 丁酯(90 mg)，溶於 4 N 之鹽酸於二噁烷(1 mL)中之溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 70 分鐘。將反應溶液在減壓下濃縮，獲得 81 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 297 [$M^+ - HCl + Na$].

(-及+)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

將 5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酸醯肼單鹽酸鹽(81
5 mg)及 TEA (0.16 ml)於乙醇(1 ml)中之溶液，添加至
(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基亞
胺酸乙酯之二鹽酸鹽(94 mg)及 TEA (0.16 ml)於乙醇(1 ml)
中之溶液，以及在 75°C 下攪拌反應溶液 24 小時。使反應溶
液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及水添加至反應溶液，
10 以及分離有機層。利用鹽水沖洗有機層，在無水硫酸鎂上
乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化
所得之殘餘物(載體：Chromatorex™ NH；洗脫溶劑：庚烷
-乙酸乙酯系統)，以及再次藉由矽膠管柱層析法純化(洗脫
溶劑：乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 36 mg of 8-(4-氟苯基)-8-
15 甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]
乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，為外消旋
物。接下來，藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd.製造之
CHIRALPAK™ AD-H(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離
外消旋物，獲得具有滯留時間 15 分鐘及負旋光性之標題光
20 學活性化合物(14.2 mg, 100% ee)，以及具有滯留時間 18
分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(14.3 mg, >99%
ee)。

具有滯留時間 15 分鐘之標題光學活性化合物之特性
值如下。

ESI-MS; m/z 460 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1.96-2.07 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.43-2.55
 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.22 (m, 1H),
 4.33-4.40 (m, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m,
 5 2H), 7.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18
 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.57 (d,
 J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

具有滯留時間 18 分鐘之標題光學活性化合物之特性
 值如下。

10 ESI-MS; m/z 460 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

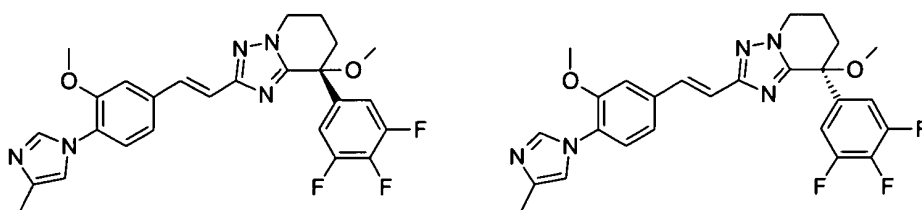
1.96-2.07 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.43-2.55
 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.22 (m, 1H),
 4.33-4.40 (m, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m,
 2H), 7.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18
 15 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.57 (d,
 J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

實施例 87 及 88

(-)及(+)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
 -1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]

20 三唑並[1,5-a]吡啶之合成

[式 111]



羥基-(3,4,5-三氟苯基)乙酸甲酯之合成

將三甲基氟(3.2 mL)逐滴添加至 3,4,5-三氟苯甲醛(3.2 g)及碘化鋅(0.64 g)於二氯甲烷(30 mL)中之懸浮液，以及在室溫下攪拌反應溶液 3.5 小時。藉由過濾去除不溶性物質，以及濃縮濾液。將所得殘餘物於甲醇(30 mL)及濃鹽酸(20 mL)之混合溶液在迴流下加熱 2 小時。利用冰冷卻反應溶液，以及一邊將碳酸氫鈉粉末(19 g)添加至反應溶液，一邊攪拌。將反應溶液在減壓下濃縮。將水及乙醚添加至所得殘餘物，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，以及由庚烷再結晶所得之黃色結晶，獲得 3.11 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H).

N'-[5-氯-2-甲氧基-2-(3,4,5-三氟苯基)戊醯基]胼羧酸第三丁酯

藉由與實施例 85 及 86 中相同之方法，將羥基-(3,4,5-三氟苯基)乙酸甲酯(1.6 g)經甲基-醚化、烷基化、水解及接著利用胼基甲酸第三丁酯醯胺化，獲得 15 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 1.66-1.92 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.43-2.51 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 6.29 (brs, 1H), 7.08-7.17 (m,

2H), 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

5-氯-2-甲氧基-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸醯肼單鹽酸鹽之合成

13 mg 之標題化合物係藉由與實施例 85 及 86 中相同之方法，自 N'-[5-氯-2-甲氧基-2-(3,4,5-三氟苯基)戊醯基]肼羧酸第三丁酯(15 mg)獲得。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 311 [M⁺ - HCl + H].

(-)及(+)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]

10 三唑並[1,5-a]吡啶之合成

3 mg 之標題化合物係藉由與實施例 85 及 86 中相同之方法，自 3.1 mg 之 8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶(為外消旋物)獲得，該外消旋物係由(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基亞胺酸乙酯二鹽酸鹽 (17 mg)及 5-氯-2-甲氧基-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸醯肼單鹽酸鹽(13 mg)獲得。接下來，藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd.製造之 CHIRALPAK™ AD-H(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離該外消旋物，獲得具有滯留時間 14.5 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(1.16 mg, 100% ee)，以及具有滯留時間 17.5 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(1.19 mg, >98% ee)。

具有滯留時間 14.5 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 496 $[M^+ + H]$. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

1.91-2.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

具有滯留時間 17.5 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

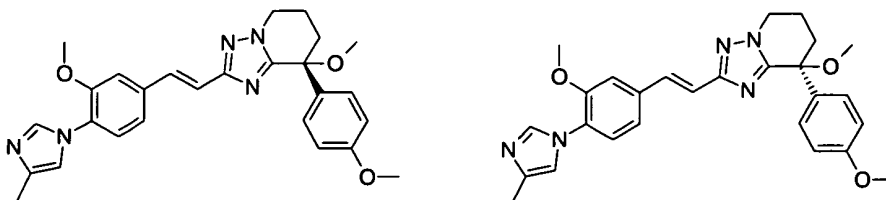
ESI-MS; m/z 496 $[M^+ + H]$. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

10 1.91-2.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

15 實施例 89 及 90

(-)及(+)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

[式 112]



20

甲氧基-(4-甲氧基苯基)乙酸甲酯之合成

將 28% 之甲醇鈉於甲醇(12.8 g)及碘化苯二乙酸酯

(7.15 g)中之溶液，添加至 4-甲氧基苯基乙酸甲酯(4.0 g)於
 甲醇(60 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 5 天。
 在冰冷卻下將 1 N 鹽酸(67 ml)逐滴添加至反應溶液，以及
 在減壓下自反應溶液蒸發甲醇。將乙酸乙酯添加至餘留的
 5 水層中，以及分離有機層。依序利用飽和碳酸氫鈉溶液及
 鹽水沖洗所得的有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著
 在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之殘餘物(洗
 脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 725 mg 之標題化合物。
 化合物之特性值如下。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.37 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.80 (s,
 3H), 4.72 (s, 1H), 6.89 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.34 (dd, J
 = 6.8, 2.0 Hz, 2H).

N' -[5-氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)戊醯基]脒羧酸第三丁
 酯及 N' -[2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙醯基]脒羧酸第三丁

15 酯之合成

246 mg 之 5-氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)戊酸甲酯與
 甲氧基-(4-甲氧基苯基)乙酸甲之混合物，係藉由與實施例
 85 及 86 中相同之方法，自羥基-(4-甲氧基苯基)乙酸甲酯
 (724 mg)及 1-氯-3-碘丙烷(0.56 ml)獲得。接著，根據實施
 20 例 85 及 86 中之方法，利用脒基甲酸第三丁酯將酯混合物
 水解及醯胺化，獲得 32 mg 之 N' -[5-氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧
 基苯基)戊醯基]脒羧酸第三丁酯及 122 mg 之 N' -[2-甲氧基
 -2-(4-甲氧基苯基)乙醯基]脒羧酸第三丁酯。

N' -[5-氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)戊醯基]脒羧酸第

三丁酯之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 1.70-1.92 (m, 2H),
2.25-2.36 (m, 1H), 2.47-2.55 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.51-3.57
(m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.33 (brs, 1H), 6.87
5 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H).

N'-[2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙醯基]脒羧酸第三丁
酯之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.46 (s, 9H), 3.36 (s, 3H), 3.80 (s,
3H), 4.69 (s, 1H), 6.38 (brs, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
10 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.31 (brs, 1H).

5-氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)戊酸醯脒單鹽酸鹽之合成

29 mg 之標題化合物係藉由與實施例 85 及 86 中相同
之方法，自 N'-[5-氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)戊醯基]
脒羧酸第三丁酯(32 mg)獲得。化合物之特性值如下。

15 ESI-MS; m/z 309 [M⁺ - HCl + Na].

(-)及(+)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]
三唑並[1,5-a]吡啶之合成

2.6 mg 之 8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
20 咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫
[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶 (為外消旋物)，係藉由與實施例
85 及 86 中相同之方法，自 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基亞胺酸乙酯二鹽酸鹽(36 mg)及 5-
氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)戊酸醯脒單鹽酸鹽(29 mg)獲

得。接下來，藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ OJ-H(2 cm × 25 cm；移動相：30% 乙醇-己烷) 分離外消旋物，獲得具有滯留時間 13 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(1.25 mg, 100% ee)，及具有滯留時間 18.5 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(0.93 mg, >90% ee)。

具有滯留時間 13 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 472 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm):

10 1.93-2.12 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.50 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

具有滯留時間 18.5 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

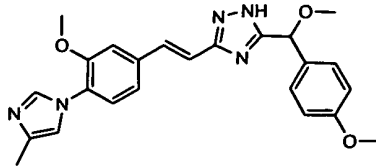
ESI-MS; m/z 472 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm):

20 1.93-2.12 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.50 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

實施例 91

5-[甲氧基-(4-甲氧基苯基)甲基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲
基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-[1,2,4]三唑之合成

[式 113]



5

2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙酸醯肼單鹽酸鹽之合成

100 mg 之標題化合物係藉由與實施例 85 及 86 中相同之方法，自 N'-[2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙醯基]肼羧酸第三丁酯(120 mg)獲得。化合物之特性值如下。

10 ESI-MS; m/z 233 [M⁺ - HCl + Na].5-[甲氧基-(4-甲氧基苯基)甲基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲
基咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-[1,2,4]三唑之合成

23.6 mg 之標題化合物係藉由與實施例 85 及 86 中相同之方法，由(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基亞胺酸乙酯二鹽酸鹽(110 mg)及 2-甲氧基-2-(4-甲

15 氧基苯基)乙酸醯肼單鹽酸鹽(100 mg)獲得。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 432 [M⁺ + H] ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.44 (s, 1H),

20 6.91 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H),

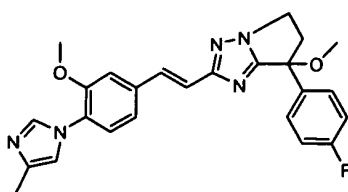
7.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

實施例 92

7-(4-氟苯基)-7-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]

5 三唑之合成

[式 114]



4-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基丁酸甲酯之合成

113 mg 之標題化合物係根據實施例 85 及 86 中之方法，自 (4-氟苯基)甲氧基乙酸甲酯 (900 mg) 及 1-氯-2-碘乙烷 (1.3 g) 獲得。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.65 (ddd, $J = 16.4, 10.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.79 (ddd, $J = 16.4, 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.27-3.41 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 2H).

3-(4-氟苯基)-3-甲氧基二氫咪喃-2-酮之合成

將 5 N 之氫氧化鈉溶液 (0.5 mL) 添加至 4-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基丁酸甲酯 (113 mg) 於甲醇 (1 mL) 中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 2 小時。將水添加至反應溶液，接著利用乙醚沖洗。將 1 N 之鹽酸 (2.6 mL) 及乙酸乙酯添加至所得之水層，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及在減壓下濃縮，獲

得 90 mg 之羧酸化合物。在冰冷卻下，將草醯氯(38 μ L)添加至所得之羧酸化合物(90 mg)於二氯甲烷(1 mL)及 DMF(1 滴)之混合溶液中，以及接著在室溫下攪拌反應溶液 30 分鐘。在冰冷卻下，將醯基氯溶液逐滴添加至胼基甲酸第三
5 丁酯(73 mg)及 TEA (0.25 mL)於二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液，以及在相同溫度下攪拌反應溶液 5 分鐘，以及在室溫下攪拌 50 分鐘。將水及乙酸乙酯添加至反應溶液，以及分離有機層。依序利用 1 N 之鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減
10 壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 37 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.47 (dt, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H),
2.66 (ddd, $J = 14.0, 6.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 4.23 (ddd,
15 $J = 8.8, 6.8, 4.8$ Hz, 1H), 4.46 (dt, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 1H),
7.06-7.14 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H).

2-(4-氟苯基)-4-羥基-2-甲氧基丁酸醯胼之合成

將胼(29 mg)於乙醇(0.5 mL)中之溶液添加至 3-(4-氟苯基)-3-甲氧基二氫呋喃-2-酮(37 mg)於乙醇(1.2 mL)中之溶
20 液，以及在室溫下攪拌反應溶液 2.5 小時。將反應溶液在減壓下濃縮，獲得 41 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 265 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.80 (brs, 1H), 2.40 (dt, $J = 14.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.76 (dt, $J = 14.4,$

6.4 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.72 (brs, 2H), 3.83 (brs, 2H),
7.02-7.09 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 8.01 (brs, 1H).

3-(4-氟苯基)-3-甲氧基-3-(5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-2H-[1,2,4]三唑-3-基)丙-1-酮

5 之合成

將 2-(4-氟苯基)-4-羥基-2-甲氧基丁酸醯肼(40 mg)於乙醇(1.6 mL)中之溶液，添加至 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基亞胺酸乙酯二鹽酸鹽(65 mg)及 TEA (0.12 mL)於乙醇(0.7 mL)中之溶液，以及在 75°C 下
10 攪拌反應溶液 2 天。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及水添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 38 mg 之標題化合物。化
15 合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 464 [M⁺ + H].

7-(4-氟苯基)-7-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]

三唑之合成

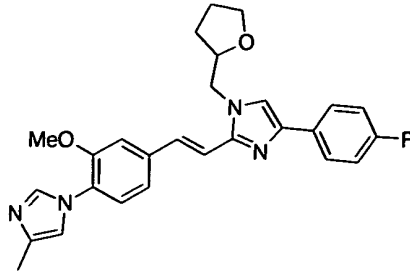
20 將三苯基膦(22 mg)添加至 3-(4-氟苯基)-3-甲氧基-3-(5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-2H-[1,2,4]三唑-3-基)丙-1-酮(38 mg)於四氯化碳(2 mL)及 THF(2 mL)之懸浮液中，以及將反應溶液在迴流下加熱 7 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將乙

酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液添加至所得之殘餘物中，以及
分離有機層。利用鹽水沖洗有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，
以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之
殘餘物(載體：Chromatorex™ NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙
5 酯系統)，再次利用矽膠管柱層析法純化(洗脫溶劑：乙酸乙
酯-甲醇系統)，以及接著藉由 LC-MS 純化。於濃縮目標洗
脫餾分後，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液添加至殘餘
物，以及分離有機層。利用鹽水沖洗有機層，在無水硫酸
鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮，獲得 0.69 mg 之標題
10 化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 446 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30
(s, 3H), 2.87 (dt, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H), 3.12 (ddd, $J = 13.6,$
8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.20 (ddd, $J =$
11.2, 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.36 (dt, $J = 11.2, 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (s,
15 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.18-7.26
(m, 3H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.74 (s,
1H).

實施例 93

4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
20 苯基]乙烯基}-1-(四氫呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑之合成
[式 115]



14 mg 之標題化合物係藉由與實施例 2 中相同的方法，由 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑(50 mg)及四氫糠基溴(0.03

5 mL)。化合物之特性值如下。

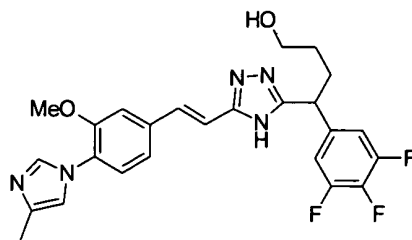
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.58-1.67 (m, 1H), 1.75-1.96 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.75-3.89 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.06-4.26 (m, 3H), 6.93 (brs, 1H), 6.98 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.15 (brs, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 2H).

實施例 94

4-{5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-4-(3,4,5-三氟苯基)丁-1-醇之合

15 成

[式 116]



4-{5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-4-(3,4,5-三氟苯基)丁-1-醇

基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-4-(3,4,5-三氟苯基)丁基乙酸酯之
合成

在 120°C 下將 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸
N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙基}丙基
5 基}醯肼(2.84 g)於氯氧化磷(5 mL)中之溶液攪拌 1 小時。使
反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸鉍
(5.72 g)添加至殘餘物於乙酸(5 mL)中之溶液，以及在 150
°C 下攪拌反應溶液 12 小時。使反應溶液冷卻至室溫，接下
來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，
10 以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以
及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載
體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1
→ 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 5：1)，獲得 400 mg 之
標題化合物。化合物之特性值如下。

15 ESI-MS; m/z 526 [M⁺ + H].

4-{5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}-
基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-4-(3,4,5-三氟苯基)丁-1-醇之合
成

將碳酸鉀(210 mg)添加至 4-{5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-
20 甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}-4H-[1,2,4]三唑-3-
基}-4-(3,4,5-三氟苯基)丁基乙酸酯(400 mg)於甲醇(3 mL)
中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 3 小時。將乙酸乙
酯及鹽水添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸
鎂上乾燥所得之有機層，以及在減壓下濃縮，獲得 325 mg

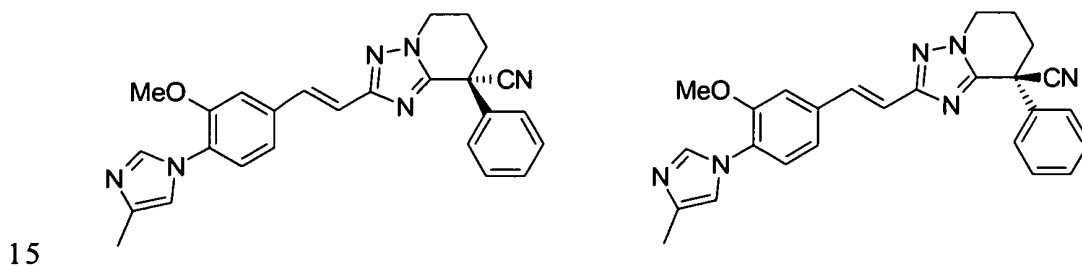
之標題化合物。化合物之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.54-1.66 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.43 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.14 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H),
 5 6.98-7.04 (m, 3H), 7.13 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (brs, 1H),
 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

實施例 95 及 96

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯
 10 基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-脞，及
(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯
基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-脞之合
成

[式 117]



(E)-N-(3-氰基-2-氧代-3-苯基哌啶-1-基)-3-[3-甲氧基-4-(4-
甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺之合成

將脞(1.2 g)添加至 5-氯-2-氰基-2-苯基戊酸乙酯(CAS
 No. 52370-87-3, 1 g)於乙醇(5 mL)中之溶液中，以及在室溫
 20 下攪拌反應溶液 1 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶
 液添加至反應溶液，以及分離有機層。經由矽膠過濾所得

之有機層，以及在減壓下濃縮濾液，獲得 5-氯-2-氟基-2-苯基戊酸醯肼之粗產物。

將 BOPCl(1.43 g)添加至(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(973 mg)及 IPEA(1.97 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 30 分鐘。將先前獲得之 5-氯-2-氟基-2-苯基戊酸醯肼之粗產物於二氯甲烷(5 mL)中之溶液，逐滴添加至該反應溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 30 分鐘。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 4:1)，獲得 300 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

15 ESI-MS; m/z 456 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):
 1.96-2.16 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.83-3.88 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.95 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.68 (brs, 1H), 9.42 (brs, 1H).

2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-脞之合成

在 120°C 下，攪拌(E)-N-(3-氟基-2-氧代-3-苯基哌啶-1-基)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺 (300 mg) 於氯氧化磷(2 mL)中之溶液 1 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將乙酸銨(1.52 g)添加至殘餘物於乙酸(2 mL)中之溶液，以及在 150°C 下攪拌反應溶液 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：

- 10 Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 4:1)，獲得 58 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 437 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm):

- 2.12-2.24 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.45-2.53
 15 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.30-4.38 (m, 2H),
 6.92 (brs, 1H), 7.07 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.6$ Hz,
 1H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),
 7.28-7.32 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 16.4$ Hz,
 1H), 7.74 (brs, 1H).

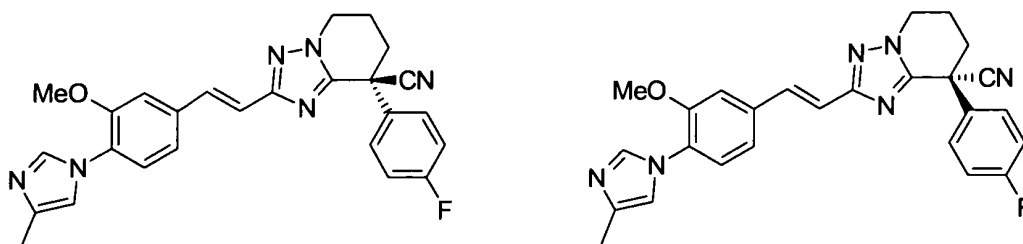
- 20 (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈，及
(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈之合成

藉由上述方法獲得之 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈(為外消旋物)(82 mg), 係藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm × 5 25 cm; 移動相: 乙醇)分離, 獲得具有滯留時間 14 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(20 mg, >99% ee), 及具有滯留時間 17 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(24 mg, >99% ee)。

實施例 97 及 98

10 (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈, 及(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈之合成

15 [式 118]



(E)-N-[3-氰基-3-(4-氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺之合成

20 將脒(340 mg)添加至 5-氯-2-氰基-2-(4-氟苯基)戊酸乙酯(300 mg)於乙醇(3 mL)中之溶液, 以及在室溫下攪拌反應

溶液 40 分鐘。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。經由矽膠過濾所得之有機層，以及在減壓下濃縮濾液，獲得 5-氯-2-氰基-2-(4-氟苯基)戊酸醯肼之粗產物。

- 5 將 BOPCl(270 mg)添加至(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(274 mg)及 IPEA(0.37 mL)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將先前獲得之 5-氯-2-氰基-2-(4-氟苯基)戊酸醯肼之粗產物於二氯甲烷(1 mL)中之溶液，逐滴添加至該反應溶液中，以及在室溫下攪拌反應溶液 8 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯：庚烷 = 1:1 → 乙
- 10 酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 4:1)，獲得 74 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 474 [$M^+ + H$].

- 15 (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈，及
- 20 (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈之合成

在 120°C 下，攪拌(E)-N-[3-氰基-3-(4-氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯

醯胺(74 mg)於氯氧化磷(3 mL)中之溶液 12 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將乙酸銨(361 mg)添加至殘餘物於乙酸(3 mL)中之溶液，以及在 150°C 下攪拌反應溶液 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9：1)，獲得 29 mg 之標題化合物之外消旋物。將藉由重覆上述步驟獲得之外消旋物(54 mg)，藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ AD-H(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離，獲得具有滯留時間 15 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(16 mg, >99% ee)，及具有滯留時間 22 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(12 mg, >99% ee)。

(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈之特性值如下。

ESI-MS; m/z 455 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
2.13-2.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.27-4.40 (m, 2H), 6.91 (brs, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H),

7.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

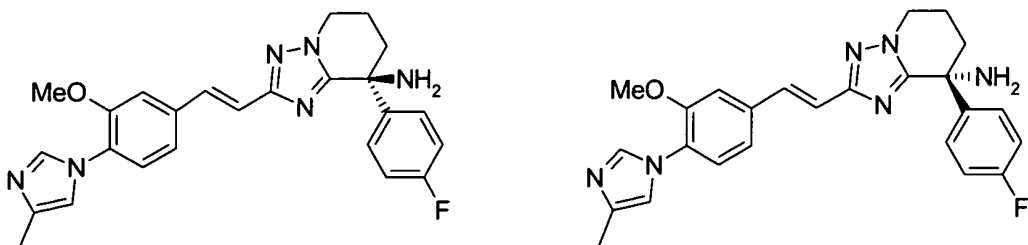
(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-脞之特性值如下。

- 5 ESI-MS; m/z 455 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):
 2.13-2.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 2H), 2.67-2.74
 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.27-4.40 (m, 2H), 6.91 (brs, 1H), 7.05
 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 1.6$
 Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz,
 10 1H), 7.30 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H),
 7.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

實施例 99 及 100

- (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-
 15 基胺，及(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基胺之合成

[式 119]



20

8-疊氮基-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-

咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

將甲磺酸(0.3 mL)添加至藉由實施例 70 及 71 中之方法合成的 8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇(45 mg)及疊氮化鈉(66 mg)於 TFA(1 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 16 小時。利用乙酸乙酯稀釋反應溶液。將溶液添加至飽和碳酸氫鈉水溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著

10 在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：

Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯)，獲得 28 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 471 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

1.94-2.04 (m, 1H), 2.17-2.29 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.20-4.33 (m, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.10 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).

15

20 (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基胺，及(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基胺之合成

將銻(64 mg)添加至 8-疊氮基-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶(26 mg)及濃鹽酸(0.09 mL)於 THF(1 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應

5 溶液 2 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯)，獲得 10 mg 之標題化合物之外消旋物。藉由 Daicel Chemical

10 Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm × 25 cm；移動相：己烷：乙醇 = 1：1)分離所得之外消旋物(10 mg)，獲得具有滯留時間 17 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(2.4 mg, >99% ee)，以及具有滯留時間 23 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(2.4 mg, >99% ee)。

15 (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基胺之特性值如下。

ESI-MS; m/z 445 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

1.83-1.96 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.38

20 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.26-4.35 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.16 (brd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (brs, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪

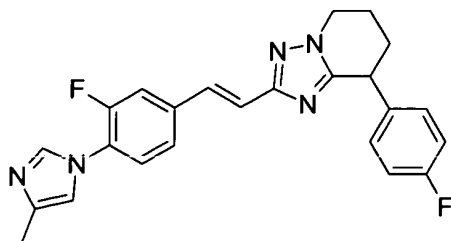
唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡
 啶-8-基胺之特性值如下。

ESI-MS; m/z 445 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

1.83-1.96 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.38
 5 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.26-4.35 (m, 1H),
 6.92 (brs, 1H), 7.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 16.0$ Hz,
 1H), 7.16 (brd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (brs, 1H), 7.20-7.25 (m,
 3H), 7.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

實施例 101

10 2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-
 氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成
 [式 120]



15 108 mg 之標題化合物係藉由與實施例 61 及 62 中相同
 之方法，自 5-氟-2-(4-氟苯基)戊酸醯肼(500 mg)及(E)-3-[3-
 氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(502 mg)獲得。化
 合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 418 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

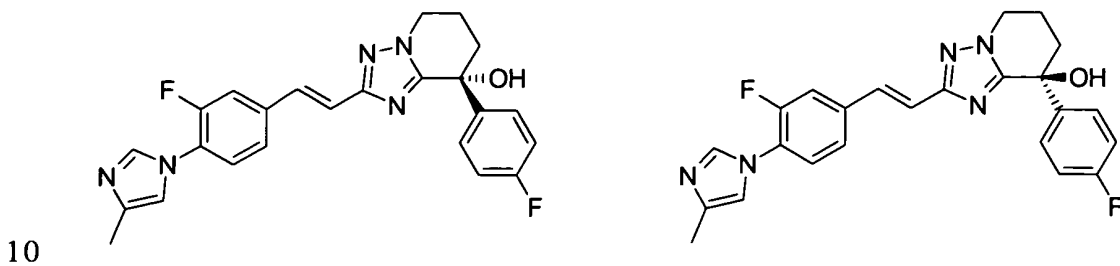
1.99-2.14 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.40
 20 (m, 1H), 4.25-4.36 (m, 3H), 6.96 (brs, 1H), 7.02 (t, $J = 8.8$
 Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz,

2H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.46 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

實施例 102 及 103

(-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，及(+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇之合成

[式 121]



將氫化鈉(含有 40%之礦物油，20 mg)添加至 2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶(100 mg)於 DMF(2 mL)中之溶液，以及一邊在室溫下攪拌反應溶液 1 小時，一邊利用氧氣起泡。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離 37 mg 之所得之標題化合物的外消旋物粗產物，獲得具有滯留時間 14 分鐘及負旋光性之

標題光學活性化合物(25 mg, >99% ee), 及具有滯留時間
37 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物 (19 mg, >99%
ee)。

(-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
5 基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-
醇之特性值如下。

ESI-MS; m/z 434 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1.92-2.05 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.38
(m, 2H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.56 (brs, 1H), 6.94 (brs, 1H),
10 7.02 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (brd,
J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H),
7.74 (brs, 1H).

(+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-
15 醇之特性值如下。

ESI-MS; m/z 434 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

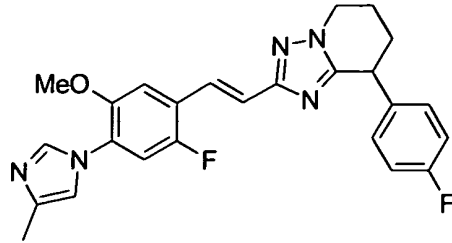
1.92-2.05 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.38
(m, 2H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.56 (brs, 1H), 6.94 (brs, 1H),
7.02 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (brd,
20 J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H),
7.74 (brs, 1H).

實施例 104

2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶

之合成

[式 122]



92 mg 之標題化合物係藉由與實施例 68 及 69 中相同
 5 之方法，自 5-氟-2-(4-氟苯基)戊酸醯肼(525 mg)及(E)-3-[2-
 氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(591 mg)
 獲得。化合物之特性值如下。

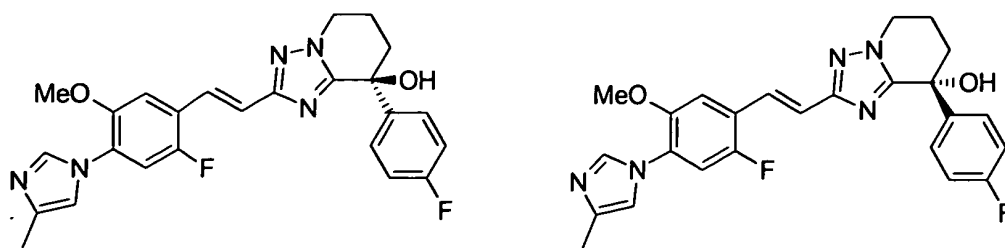
ESI-MS; m/z 448 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

1.99-2.14 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.31-2.40
 10 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.25-4.37 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 6.99
 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J =$
 8.4, 4.8 Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 16.4$
 Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

實施例 105 及 106

15 (+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]
 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡
 啶-8-醇，及(-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
 -1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑
 並[1,5-a]吡啶-8-醇之合成

20 [式 123]



將氫化鈉(含有 40%之礦物油, 17 mg)添加至
 2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
 5 烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶
 (90 mg)於 DMF(2 mL)中之溶液, 以及一邊在室溫下攪拌反
 應溶液 30 分鐘, 一邊利用氧氣起泡。將乙酸乙酯及飽和氯
 化銨水溶液添加至反應溶液, 以及分離有機層。在無水硫
 酸鎂上乾燥所得之有機層, 以及接著在減壓下濃縮。藉由
 10 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™
 AD-H(2 cm × 25 cm; 移動相: 己烷: 乙醇 = 1:1)分離所
 得之標題化合物的外消旋物粗產物, 獲得具有滯留時間 11
 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(30 mg, >99%
 ee), 及具有滯留時間 12 分鐘及負旋光性之標題光學活性化
 15 合物(25 mg, >99% ee)。

(+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
 苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啶-8-醇之特性值如下。

ESI-MS; m/z 464 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 20 1.94-2.04 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.45
 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.20-4.33 (m, 2H), 6.87 (brs, 1H), 6.95

(d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.73 (brs, 1H).

(-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇之特性值如下。

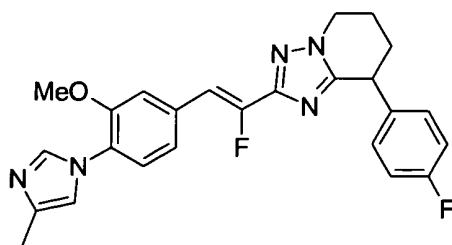
ESI-MS; m/z 464 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1.94-2.04 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.45 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.20-4.33 (m, 2H), 6.87 (brs, 1H), 6.95 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.73 (brs, 1H).

實施例 107

2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶
之合成

[式 124]



100 mg 之標題化合物係藉由與實施例 57 及 58 中相同
 20 之方法，自 5-氟-2-(4-氟苯基)戊酸醯肼(683 mg)及(Z)-2-氟-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(770 mg)

獲得。化合物之特性值如下。

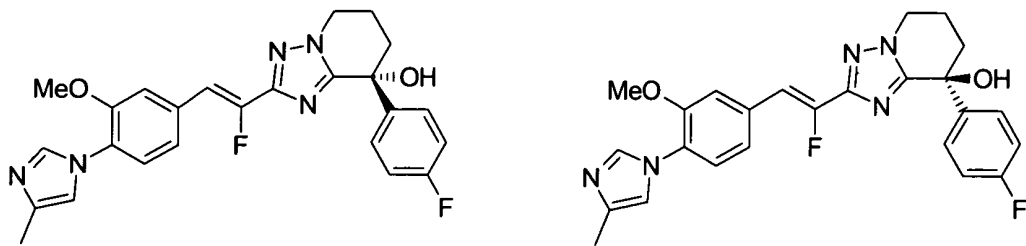
ESI-MS; m/z 448 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

2.00-2.15 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.31-2.41 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.29-4.37 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 38.4$ Hz, 5 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.03 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.4$, 5.2 Hz, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.33 (brs, 1H), 7.70 (brs, 1H).

實施例 108 及 109

(-)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 10 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，及 (+)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 15 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇之合成

[式 125]



15

將氫化鈉(含有 40%之礦物油, 18 mg)添加至 2-{(Z)-1- 15 氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙 基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶(98 20 mg)於 DMF(2 mL)中之溶液，以及一邊在室溫下攪拌反應 溶液 30 分鐘，一邊利用氧氣起泡。將乙酸乙酯及飽和氯化

銨水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ AD-H (2 cm × 25 cm；移動相：己烷：乙醇 = 1：1) 分離所
 5 獲得之標題化合物的外消旋物粗產物，獲得具有滯留時間 9 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物 (22 mg, >99% ee)，及具有滯留時間 10 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物 (19 mg, >99% ee)。

(-)-2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 10 [1,5-a]吡啶-8-醇之特性值如下。
 ESI-MS; m/z 464 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 1.96-2.07 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.32-2.48
 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.23-4.33 (m, 2H), 6.62 (d, J = 38.4 Hz,
 15 1H), 6.87 (brs, 1H), 7.00 (dd, J = 18.0, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J
 = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.33
 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

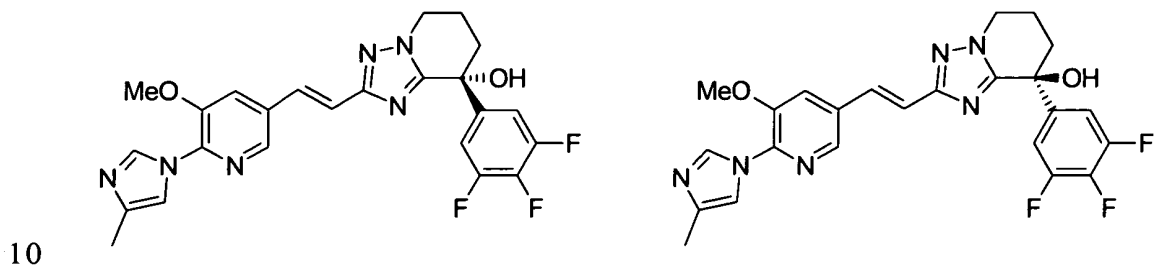
(+)-2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 20 [1,5-a]吡啶-8-醇之特性值如下。
 ESI-MS; m/z 464 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 1.96-2.07 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.32-2.48
 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.23-4.33 (m, 2H), 6.62 (d, J = 38.4 Hz,
 1H), 6.87 (brs, 1H), 7.00 (dd, J = 18.0, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J

= 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

實施例 110 及 111

(-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙
 5 烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啶-8-醇，及(+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-
 咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-
 四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇之合成

[式 126]



將氫化鈉(含有 40%之礦物油, 4 mg)添加至藉由實施
 例 59 及 60 中之方法合成的 2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基
 -1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯
 15 基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶(21 mg)於 DMF(2
 mL)中之溶液，以及一邊在室溫下攪拌反應溶液 30 分鐘，
 一邊利用氧氣起泡。將乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液添加
 至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得
 之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由 Daicel Chemical
 20 Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ AD-H(2 cm × 25
 cm；移動相：己烷：乙醇 = 1：1)分離所得之標題化合物

的外消旋物粗產物，獲得具有滯留時間 7 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(3.7 mg, >99% ee)，及具有滯留時間 10 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(3.2 mg, >99% ee)。

5 (-)-2-[(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇之特性值如下。

ESI-MS; m/z 483 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

2.01-2.16 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.40-2.53
10 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.19-4.28 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H),
7.00-7.05 (m, 3H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 16.8
Hz, 1H), 7.46 (brs, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (brs,
1H).

15 (+)-2-[(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇之特性值如下。

ESI-MS; m/z 483 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

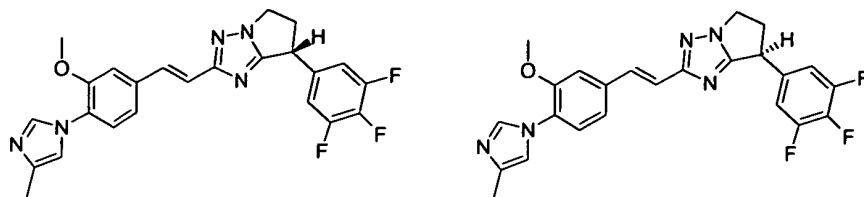
2.01-2.16 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.40-2.53
(m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.19-4.28 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H),
20 7.00-7.05 (m, 3H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 16.8
Hz, 1H), 7.46 (brs, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (brs,
1H).

實施例 112 及 113

(+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯

基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三
 唑，及(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]
 乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並
 [1,2-b][1,2,4]三唑之合成

5 [式 127]



4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸之合成

在 -78°C 下，在氮氣氣體環境中，將 2.66 M 之丁烯鋰
 於己烷(20 mL)中之溶液，添加至 3,4,5-三氟苯基乙酸(5.00 g)
 10 於 THF(150 mL)中之溶液，以及在 -78°C 下攪拌反應溶液 20
 分鐘。在 0°C 下將反應溶液進一步攪拌 1 小時。接下來，在
 0°C 下添加 1-溴-2-氯乙烷(2.2 mL)，以及在室溫下攪拌反應
 溶液 14 小時。將乙酸乙酯及 1 N 之鹽酸添加至反應溶液，
 以及分離有機層。利用飽和氯化鈉溶液沖洗所得之有機
 15 層。在硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃
 縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸
 乙酯系統)，獲得 4.54 g 之標題化合物。化合物之特性值如
 下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.13-2.22 (m, 1H), 2.45-2.54 (m,
 20 1H), 3.36 (ddd, $J = 11.6, 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J = 11.6,$
 6.4, 5.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 6.94-7.02 (m,
 2H).

N'-[4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁醯基]胼羧酸第三丁酯之合成

在 0°C 下，將草醯氯(0.63 mL)及 DMF(1 滴)添加至 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸(1.17 g)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將反應溶液在減壓下濃縮，獲得 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁醯氯。在 0°C 下，將 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁醯氯於 THF(5 mL)中之溶液，添加至胼基甲酸第三丁酯(600 mg)及三乙胺(3.1 mL)於 THF(20 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將反應溶液添加至飽和碳酸氫鈉溶液，接著利用乙酸乙酯萃取。在硫酸鎂上乾燥所得的萃取物，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 1.35 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 389 [M⁺ + Na]

15 (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三唑，及(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三唑之合成

20 將 4 N 之鹽酸於乙酸乙酯(20 mL)中之溶液添加至 N'-[4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁醯基]胼羧酸第三丁酯(1.35 g)。在室溫下攪拌反應溶液 1 小時，以及接著在減壓下濃縮，獲得 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸醯胼鹽酸鹽(1.18 g)。在室溫下，將 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸醯胼鹽酸鹽(552

mg)及三乙胺(0.95 mL)於乙醇(10 mL)中之溶液，添加至
(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基亞
胺酸乙酯二鹽酸鹽(500 mg)及三乙胺(1 mL)於乙醇(10 mL)
中之溶液，以及在 80°C 下攪拌反應溶液 21 小時。使反應溶
5 液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液
添加至所得殘餘物中，接著利用氯仿萃取。在硫酸鎂上乾
燥所得之殘餘物，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱
層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚
烷-乙酸乙酯系統)，獲得 131 mg 之標題化合物(為外消旋
10 物)。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 452 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30
(s, 3H), 2.61-2.72 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.89 (s, 3H),
4.17-4.27 (m, 1H), 4.30-4.48 (m, 1H), 4.41 (t, $J = 7.6$ Hz,
1H), 6.93 (s, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 16.4$ Hz,
15 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 16.4$
Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

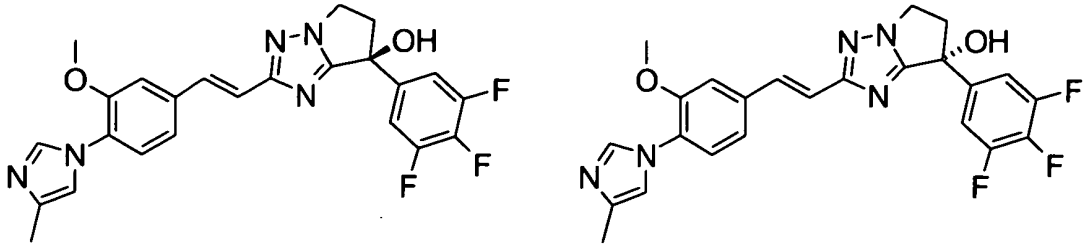
藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之
CHIRALPAKTM IA(2 cm \times 25 cm；移動相：乙醇)分離上述
獲得之標題化合物(為外消旋物)(131 mg)，獲得具有滯留
20 時間 23 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(52 mg)，及
具有滯留時間 32 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物
(55 mg)。

實施例 114 及 115

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔

基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三
 唑-7-醇，及(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
 苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並
 [1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇之合成

5 [式 128]



在室溫下，將氫化鈉(含有 40% 之礦物油, 9 mg)添加至
 實施例 112 及 113 中所獲得之具有滯留時間 23 分鐘及正旋
 10 光性之光學活性化合物、2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑
 -1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯
 並[1,2-b][1,2,4]三唑(50 mg)於 DMF(2 mL)中之溶液。一邊
 在室溫下攪拌反應溶液 30 分鐘，一邊利用氧氣起泡，且在
 室溫下，在氧氣氣體環境中再攪拌 1 小時。將硫代硫酸鈉
 15 溶液添加至反應溶液，接著利用乙酸乙酯萃取。利用飽和
 氯化鈉溶液沖洗所得之萃取物。在硫酸鎂上乾燥所得之有
 機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化
 殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯
 系統, then 乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 32 mg 之標題化合
 20 物，為外消旋物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 468 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.25

(s, 3H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.05-3.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H),
 4.22-4.30 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H),
 6.88 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.12
 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.43 (d, J = 16.0 Hz,
 5 1H), 7.86 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

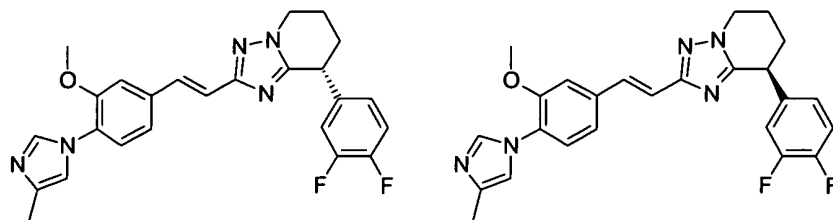
藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之

CHIRALCEL™ OJ-H(2 cm × 25 cm; 移動相: 己烷: 乙醇 =
 4: 1) 分離上述獲得之標題化合物 (為外消旋物) (32 mg),
 獲得具有滯留時間 21 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合
 10 物(14 mg), 及具有滯留時間 32 分鐘及負旋光性之標題光學
 活性化合物(14 mg)。

實施例 116 及 117

(+)-8-(3,4-二氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪
 15 唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡
 啶, 及 (-)-8-(3,4-二氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
 -1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啶之合成

[式 129]



20 1-胺基-3-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮之合成

在 0°C 下, 將氫化鈉(含有 40% 之礦物油, 0.48 g) 添加

至(3,4-二氟苯基)乙酸甲酯(CAS #210530-71-5, 2.04 g)於 DMF(30 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 10 分鐘。在 0°C 下，將 1-氯-3-碘丙烷(1.3 mL)添加至反應溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 2 小時。將飽和氯化銨溶液添加至反應溶液，接著利用乙酸乙酯萃取。利用飽和氯化鈉溶液沖洗所得之萃取物。在硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。在室溫下，將肼一水合物(5.5 g)添加至所得之殘餘物於乙醇(50 mL)中之溶液，以及在 80 °C 下攪拌反應溶液 7 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至殘餘物，接著利用氯仿萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統，接著為乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 1.42 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

15 ESI-MS; m/z 227 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):
1.84-2.06 (m, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H), 3.53-3.71 (m, 3H),
4.59 (brs, 2H), 6.89-6.95 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H),
7.06-7.26 (m, 1H).

(E)-N-[3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺之合成

20 在室溫下，將 IPEA(1.5 mL)、1-胺基-3-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮 (420 mg)及 BOPCl(0.53 g)添加至(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(450 mg)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 3 小時。

將水添加至反應溶液，接著利用氯仿萃取。利用飽和氯化鈉溶液沖洗所得之萃取物。在硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統，接著為乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 572 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 467 [$M^+ + H$].

(+)-8-(3,4-二氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及 (-)-8-(3,4-二氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

將(E)-N-[3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺(572 mg)於氯化磷(8 mL)中之溶液，在迴流下加熱 1 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將乙酸(5 mL)及乙酸銨(4.7 g)添加至所得的殘餘物中，以及在 150°C 下攪拌反應溶液 2 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至所得之殘餘物，接著利用氯仿萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 373 mg 之標題化合物(為外消旋物)。化合物之特性值如下。

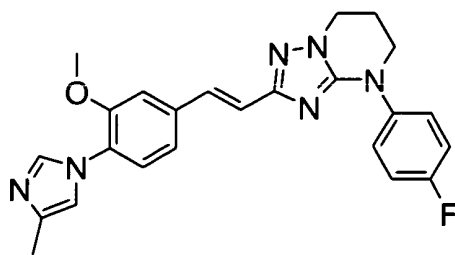
ESI-MS; m/z 448 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1.93-2.27 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.25-4.33 (m, 3H), 6.87-6.94 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.51 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

5 藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAKTM IA(2 cm × 25 cm; 移動相: 乙醇)分離標題化合物(為外消旋物)(16 mg), 獲得具有滯留時間 17 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(7.6 mg), 以及具有滯留時間 23 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(7.7 mg)。

10 實施例 118

4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4,5,6,7-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]嘧啶之合成
[式 130]



15 3-(4-氟苯基胺基)丙-1-醇之合成

在室溫下, 將 4-氟苯胺(3.82 g)及四氟硼酸鋰(3.32 g)添加至氧雜環丁烷(1.00 g)於乙腈(20 mL)中之溶液, 以及在室溫下攪拌反應溶液 64 小時。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至反應溶液, 接著利用氯仿萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃
20 取物以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑: 庚烷-乙酸乙酯系統), 獲得 2.37 g 之標題

化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 170 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.88 (tt, $J = 6.4, 6.0$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.55-6.62 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H).

5 1-胺基-3-(4-氟苯基)四氫嘧啶-2-酮之合成

在室溫下，將亞硫醯二氯(5.3 mL)添加至 3-(4-氟苯基胺基)丙-1-酮(2.37 g)於甲苯(30 mL)中之溶液，以及在 60°C 下攪拌反應溶液 5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將冰及飽和碳酸氫鈉溶液添加至殘餘物，接著利用乙酸乙酯(100 mL)萃取。將庚烷(100 mL)添加至所得之萃取物中，以及藉由矽膠管柱層析法純化溶液(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1)，獲得(3-氟丙基)-(4-氟苯基)胺。在 0°C 下，將三乙胺(5.4 mL)及氯碳酸苯酯(1.9 mL)添加至(3-氟丙基)-(4-氟苯基)胺(2.40 g)於 THF(40 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 12 小時。將水添加至反應溶液，接著利用乙酸乙酯萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得苯基(3-氟丙基)-(4-氟苯基)胺基甲酸酯基 (3.93 g)。在室溫下，將胼一水合物(0.40 mL)添加至苯基(3-氟丙基)-(4-氟苯基)胺基甲酸酯基(500 mg)於乙醇(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應溶液 1 小時，在 60°C 下攪拌 1 小時，以及在迴流下加熱 7 小時。將胼一水合物(0.40 mL)添加至反應溶液，以及將反應溶液在迴流下加熱 13 小時。使反應溶液冷卻至室溫，

以及在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至殘餘物，接著利用氯仿萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統，接著為乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 265 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 210 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.15 (tt, $J = 6.4, 5.6$ Hz, 2H), 3.58-3.67 (m, 4H), 4.31 (brs, 2H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H).

10 (E)-N-[3-(4-氟苯基)-2-氧代四氫嘧啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺之合成

在室溫下，將 IPEA(0.51 mL)、(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(150 mg)及 BOPCl(0.18 g)添加至 1-胺基-3-(4-氟苯基)四氫嘧啶-2-酮(132 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 13 小時。將水添加至反應溶液，接著利用氯仿萃取。利用飽和碳酸氫鈉溶液沖洗所得的萃取物。在硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統，接著為乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 261 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 450 [$M^+ + H$].

4-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4,5,6,7-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]嘧啶之合成

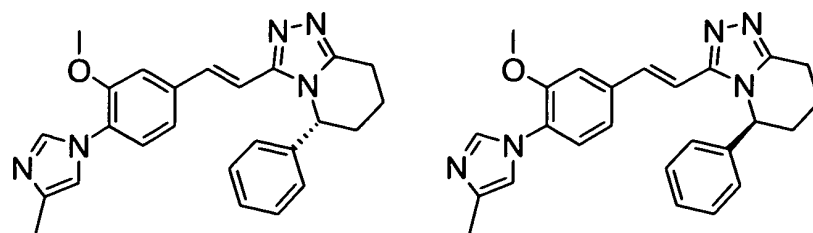
將(E)-N-[3-(4-氟苯基)-2-氧代四氫嘧啶-1-基]-3-[3-甲

氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺(261 mg)於氯
氧化磷(3 mL)中之溶液，在迴流下加熱 1 小時。使反應溶
液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將乙酸(2 mL)及乙酸
銨(2.2 g)添加至所得殘餘物中，以及在 150°C 下攪拌反應溶
5 液 2 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。
將飽和碳酸氫鈉溶液添加至所得殘餘物，接著利用氯仿萃
取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物以及接著在減壓下濃
縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex
NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 179 mg 之標題
10 化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 431 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30
(s, 3H), 2.37 (tt, $J = 6.4, 5.6$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H),
3.87 (s, 3H), 4.23 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.92 (brs, 1H), 6.95 (d,
 $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),
15 7.43 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H) 7.47-7.54 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 1.2$
Hz, 1H).

實施例 119 及 120

(+)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯
基}-5-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，及
20 (-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯
基}-5-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶之合成
[式 131]



4-{5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基][1,3,4]噁二唑-2-基}-1-苯基丁烯-1-酮之合成

在室溫下，將 IPEA(2.5 mL)添加至 a suspension of

5 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸醯肼 (500 mg)於二氯甲烷(12 mL)中之懸浮液，以及在室溫下攪拌反應溶液 10 分鐘。在室溫下，將 4-苯甲醯基丁酸(334 mg)及 BOPCl (442 mg)添加至反應溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 4 小時。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至反應溶液，接

10 著利用氯仿萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物，以及接著在減壓下濃縮，獲得 5-氧代-5-苯基戊酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼(692

mg)。在室溫下，將咪唑(494 mg)、四溴化碳(2.36 g)及三苯基膦(559 mg)添加至 5-氧代-5-苯基戊酸 N'-{(E)-3-[3-甲

15 基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼(634 mg)於二氯甲烷(15 mL)中之懸浮液，以及在室溫下攪拌反應溶液 12 小時。將反應溶液在減壓下濃縮，以及藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統，接著為乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 515 mg 之標題化合物。化合物

20 之特性值如下。

ESI-MS; m/z 429 $[M^+ + H]$.

(+)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-5-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，及
(-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-5-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶之合成

- 5 在 0°C 下，將硼氫化鈉(96 mg)添加至 4-{5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}[1,3,4]噁二唑-2-基}-1-苯基丁烯-1-酮(515 mg)於甲醇(10 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將反應溶液在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至殘餘物，接著利用
- 10 乙酸乙酯萃取。利用飽和氯化鈉溶液沖洗所得之萃取物。在硫酸鎂上乾燥有機層，以及接著在減壓下濃縮。在 0°C 下，將三乙胺(0.43 mL)及甲磺醯氯(0.12 mL) 添加至所得殘餘物於二氯甲烷(10 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 30 分鐘。將乙酸乙酯添加至反應溶液，以及依序利用
- 15 飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉溶液沖洗反應溶液。在硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。將疊氮化鈉(134 mg)添加至所得殘餘物於 DMF(10 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應溶液，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉溶液
- 20 沖洗所得的有機層，在硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。在室溫下，將三苯基膦(405 mg)添加至所得殘餘物於 THF(10 mL)及水(0.5 mL)中之混合溶液，以及在 60°C 下攪拌反應溶液 1 小時。將水(0.5 mL)添加至反應溶液，以及接著在 60°C 攪拌 4.5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在

減壓下濃縮。將 THF 及甲苯添加至殘餘物，以及再次使溶液在減壓下濃縮。將所得殘餘物於乙酸(5 mL)中之溶液在迴流下加熱 1 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至殘餘物，接著利用氯仿萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統，接下來為乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 270 mg 之標題化合物(為外消旋物)。化合物之特性值如下。

10 ESI-MS; m/z 412 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):
1.83-1.95 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.34-2.45 (m, 1H), 3.00-3.12 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 5.40 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 7.6$
15 Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.54 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H).

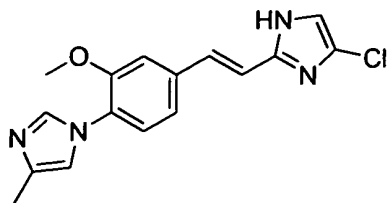
藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALCEL™ OD-H (2 cm \times 25 cm；移動相：乙醇)分離標題化合物(為外消旋物)(12 mg)，獲得具有滯留時間 15
20 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(4.6 mg)，以及具有滯留時間 20 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(4.7 mg)。

實施例 121

4-氯-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙

烯基}-1H-咪唑之合成

[式 132]

(E)-N-氯甲基-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]5 丙烯醯胺之合成

依序將 EDC(4.48 g)、HOBT(3.14 g)及 IPEA(6.76 mL)添加至(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(2 g)及胺基乙腈鹽酸鹽(1.08 g)於 DMF(25 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 5 小時。將乙酸乙酯及水

10 添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，以及接著在無水硫酸鈉上乾燥，以及經由矽膠墊過濾(Chromatorex NH)。將濾液在減壓下濃縮。使殘餘物結晶(庚烷-乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 1.24 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 2.24 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.66 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H).

4-氯-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙20 烯基}-1H-咪唑之合成

將四氯化碳(0.326 mL)添加至(E)-N-氯甲基-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺(400 mg)及三苯

基磷(888 mg)於乙腈(20 mL)中之溶液，以及在 45°C 下攪拌反應溶液 12 小時。將反應溶液在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至所得之殘餘物，以及分離有機層。依序利用水及鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸

5 鈉上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體: Chromatorex NH; 洗脫溶劑: 乙酸乙酯)，獲得 76 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

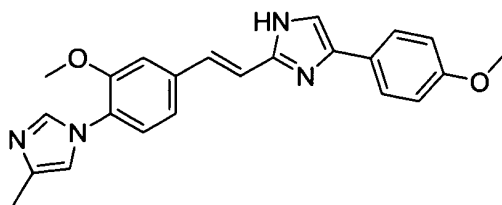
ESI-MS; m/z 315 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.89 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H),

10 6.98-7.01 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

實施例 122

4-(4-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑之合成

15 [式 133]



(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-[2-(4-甲
氧基苯基)-2-氧代乙基]丙烯醯胺之合成

依序將 EDC(223 mg)、HOBT(157 mg)及 IPEA(0.337

20 mL)添加至(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (100 mg)及 2-胺基-1-(4-甲氧基苯基)乙酮鹽酸鹽 (CAS No. 3883-94-1, 117 mg)於 DMF(3 mL)中之溶液，以及

在室溫下攪拌反應溶液 3 小時。將乙酸乙酯及水添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，以及接著在無水硫酸鈉上乾燥，以及在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫
5 溶劑：乙酸乙酯)，獲得 104.7 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 5.2, 2.8$ Hz,
10 2H), 7.16-7.27 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 5.2, 2.8$ Hz, 1H).

4-(4-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑之合成

將乙酸鉍(379 mg)添加至(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]丙
15 烯醯胺 (100 mg)於乙酸(3 mL)中之溶液，以及在 120°C 下攪拌反應溶液 12 小時。濃縮反應溶液。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至所得殘餘物，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鈉上乾燥，以及接
20 著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯：2-丙醇 = 20：1)，獲得 15 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

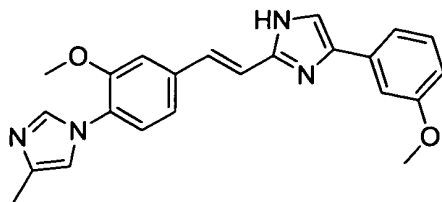
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.90-7.03 (m, 6H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J =$

16.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.69 (m, 2H).

實施例 123

4-(3-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑之合成

5 [式 134]



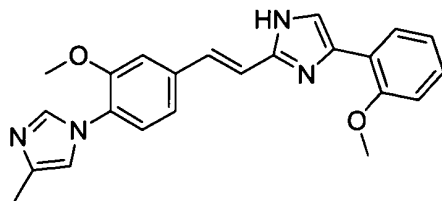
6.0 mg 之標題化合物係藉由與實施例 122 中相同之方法，自 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (100 mg) 及 2-胺基-1-(3-甲氧基苯基)乙酮鹽酸鹽 (CAS No. 24037-72-7, 117 mg) 獲得。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.82 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.05-7.09 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

15 實施例 124

4-(2-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑之合成

[式 135]



20 23.8 mg 之標題化合物係藉由與實施例 122 中相同之

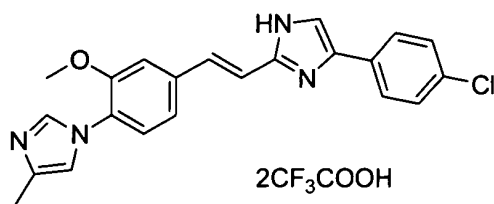
方法，自(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(100 mg)及 2-胺基-1-(2-甲氧基苯基)乙酮鹽酸鹽(CAS No. 34589-97-4, 117 mg)獲得。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.86 (s, 3H),
5 4.00 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.99-7.12 (m, 5H), 7.19-7.31 (m,
4H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

實施例 125

4-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑二三氟乙酸鹽之合成

10 [式 136]



標題化合物之粗產物係藉由與實施例 33 中相同之方法，自(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(150 mg)及 2-胺基-1-(4-氯苯基)乙酮鹽酸鹽(CAS No.
15 5467-71-0, 144 mg)獲得。藉由 LC-MS 純化粗產物，獲得 3.5 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

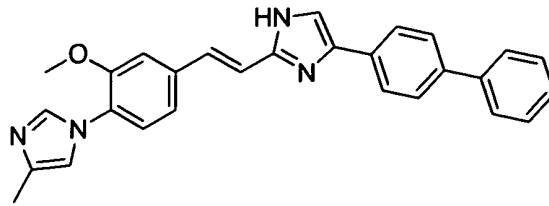
ESI-MS; m/z 391 [$\text{M}^+ + \text{H}$], $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 2.44
(s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.30 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J =$
8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 2H),
20 7.75-7.81 (m, 4H), 7.97 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

實施例 126

4-(4-聯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑二三氟乙酸鹽之合成

苯基]乙烯基}-1H-咪唑之合成

[式 137]



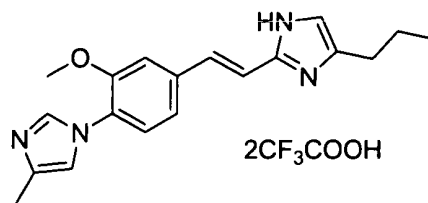
6.6 mg 之標題化合物係藉由與實施例 33 中相同之方法，自 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(150 mg)及 2-胺基-1-(4-聯苯基)乙酮鹽酸鹽(CAS No. 71350-68-0, 173 mg)獲得。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 433 [M⁺ + H].

實施例 127

10 4-(4-丙基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑二三氟乙酸鹽之合成

[式 138]



15 標題化合物之粗產物係藉由與實施例 33 中相同之方法，自 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(150 mg)及 1-胺基戊-2-酮鹽酸鹽(CAS No. 41172-98-9, 88.2 mg)獲得。藉由 LC-MS 純化粗產物，獲得 1.7 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

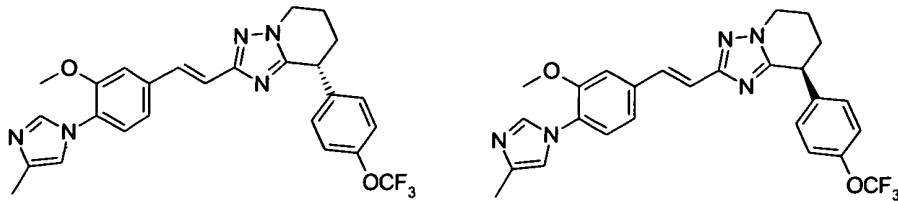
ESI-MS; m/z 323 [M⁺ + H].

20 實施例 128 及 129

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]
吡啶，及(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯
基]乙基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑

5 並[1,5-a]吡啶之合成

[式 139]



標題化合物之外消旋物係藉由與實施例 51 及 52 中相
同之方法，自 5-氯-2-(4-三氟甲氧基苯基)戊酸(1.1 g)獲得。

10 藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之

CHIRALPAK™ AD-H(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離
所得之外消旋物，獲得具有滯留時間 7.7 分鐘及正旋光性
之標題光學活性化合物(9.2 mg, >99% ee)，以及具有滯留
時間 12.9 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(9.1 mg,
15 >99% ee)。

具有滯留時間 7.7 分鐘之標題光學活性化合物之特性
值如下。

ESI-MS; m/z 496 [M⁺ + H], ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

2.02-2.21 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.39 (m, 1H), 3.85 (s,
20 3H), 4.27-4.37 (m, 3H), 6.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J =
16.0 Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 7H), 7.50 (d, J = 16.0 Hz, 1H)
7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

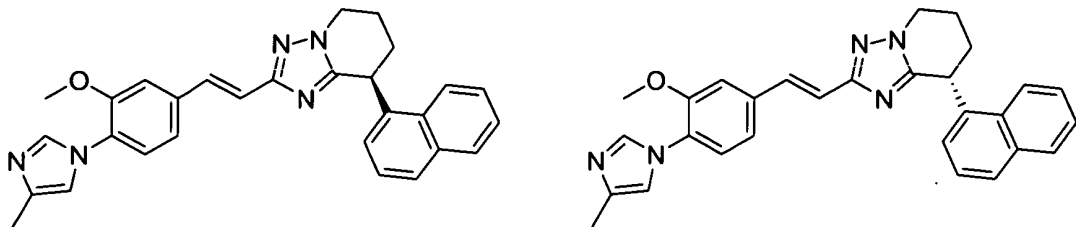
具有滯留時間 12.9 分鐘之標題光學活性化合物之特性
值如下。

ESI-MS; m/z 496 [$M^+ + H$], 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

2.02-2.21 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.39 (m, 1H), 3.85 (s,
5 3H), 4.27-4.37 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J =$
16.0 Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 7H), 7.50 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H)
7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

實施例 130 及 131

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯
10 基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及
(-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯
基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成
[式 140]



15

5-氯-2-萘-1-基戊酸 N'-[(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
-1-基)苯基]丙烯酸酯基脲之合成

將 IPEA(6.05 mL)及 BOPCl(2.78 g)添加至根據
Tetrahedron Letters, 2003, 第 44 冊, 第 365 頁所描述之方
20 法合成之 5-氯-2-萘-1-基戊酸(2.4 g)及(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-
甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酯基脲二鹽酸鹽(2.4 g)於二

氯甲烷(50 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 12 小時。將乙酸乙酯及 1 N 之鹽酸水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。依序利用所得之有機層沖洗 1 N 之氫氧化鈉溶液及鹽水，在無水硫酸鈉上乾燥，以及接著在減壓

5 下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：

Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯：甲醇 = 20：1)以及接著利用第三丁基甲基醚固化。接下來，藉由過濾收集固體，獲得 2.2 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.72-1.81 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.43-2.50 (m, 1H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43-7.60 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.73 (brs, 1H).

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及

(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

在 120°C 下攪拌 5-氯-2-萘-1-基戊酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基醯肼(2.2 g)於氯氧化磷(15 mL)中之溶液 4 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸銨(6.79 g)添加至殘餘

物於乙酸(5 mL)中之溶液，以及在 150°C 下攪拌反應溶液 15 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及

5 接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：3)，獲得標題化合物之外消旋物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離所得之外消旋物，獲得具有滯留時間 8.6

10 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(55.8 mg, >99% ee)，及具有滯留時間 10.8 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(51.4 mg, >99% ee)。

具有滯留時間 8.6 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

15 ESI-MS; m/z 462 [$M^+ + H$], $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm):

2.04-2.28 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.47 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.38-4.40 (m, 1H), 5.20 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.20 (d,

20 $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

具有滯留時間 10.8 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

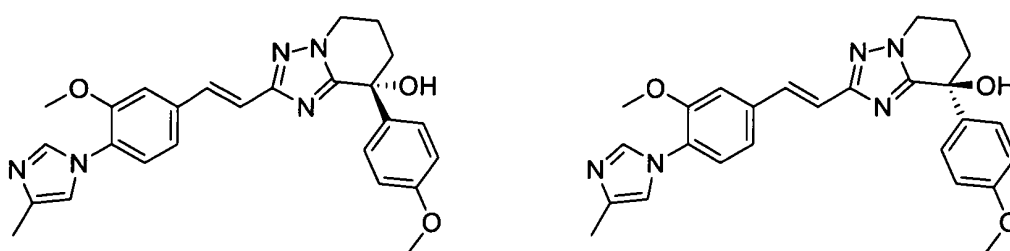
ESI-MS; m/z 462 [$M^+ + H$], 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

2.04-2.28 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.47 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.38-4.40 (m, 1H), 5.20 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

實施例 132 及 133

10 (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啉-8-醇，及 (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啉-8-醇之合成

15 [式 141]



標題化合物之外消旋物(83.8 mg)，係藉由與實施例 70 及 71 中相同之方法，自 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啉(120 mg)獲得。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ AD-H(2

cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離所得之外消旋物，獲得具有滯留時間 8.7 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物 (24.5 mg; >99% ee)，以及具有滯留時間 10.7 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物 (18.8 mg; >99% ee)。

- 5 具有滯留時間 8.7 分鐘之標題光學活性化合物特性值如下。

ESI-MS; m/z 458 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

- 1.95-2.00 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.00 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H).

具有滯留時間 10.7 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

- 15 ESI-MS; m/z 458 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

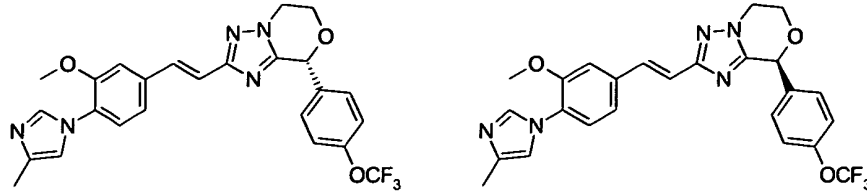
- 1.95-2.00 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.00 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H).

實施例 134 及 135

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，及 (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-

咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪之合成

[式 142]



5 N'-[2-(2-氯乙氧基)-2-(4-三氟甲氧基苯基)乙醯基]脒羧酸第三丁酯之合成

標題化合物(4.84 g)係藉由與實施例 77 及 78 中相同之方法，自 4-(三氟甲氧基)苯甲醛(5.3 g)獲得。化合物之特性值如下。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 3.68-2.71 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 6.38 (brs, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.40 (brs, 1H).

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並

- 15 [5,1-c][1,4]噁嗪，及(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪之合成。

- 將 4 N 之鹽酸於乙酸乙酯(5 mL)中之溶液，添加至 N'-[2-(2-氯乙氧基)-2-(4-三氟甲氧基苯基)乙醯基]脒羧酸第三丁酯(438 mg)。在室溫下攪拌反應溶液 2 小時 以及接著在減壓下濃縮。將三乙胺(0.5 mL)添加至所得殘餘物於乙醇(5 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 5 分鐘。將
- 20

(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基亞胺酸乙酯二鹽酸鹽(290 mg)及三乙胺(0.613 mL)於乙醇(5 mL)中之溶液逐滴添加至該反應溶液中，以及在 80°C 下攪拌反應溶液 12 小時。使反應溶液回溫至室溫，以及在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及水添加至所得之殘餘物，以及分離有機層。利用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：3)以及接著藉由矽膠管柱層析法純化(洗脫溶劑：乙酸乙酯：甲醇 = 20：1)，獲得標題化合物之外消旋物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ AD-H(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離所得之外消旋物，獲得具有滯留時間 10.4 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(68.5 mg, >99% ee)，及具有滯留時間 15.2 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(70.9 mg, >99% ee)。

具有滯留時間 10.4 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 498 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

具有滯留時間 15.2 分鐘之標題光學活性化合物之特性

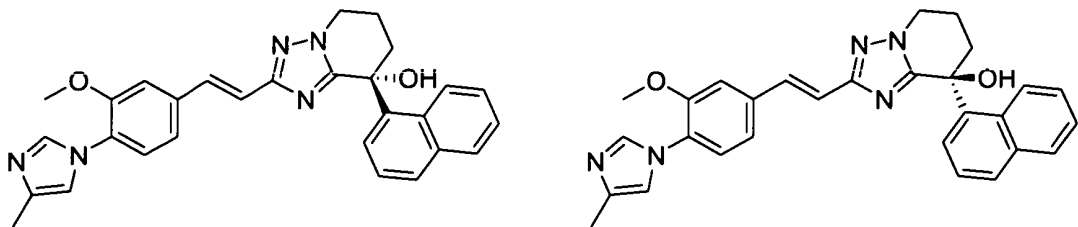
值如下。

ESI-MS; m/z 498 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H),
 5 7.14-7.16 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 3H),
 7.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

實施例 136 及 137

(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，
 10 及(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇
之合成

[式 143]



15 標題化合物之外消旋物(154 mg)係藉由與實施例 70 及
 71 中相同之方法，自 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪
 唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
 [1,5-a]吡啶(124 mg)獲得。藉由 Daicel Chemical Industries,
 Ltd.製造之 CHIRALCEL™ OD-H (2 cm × 25 cm；移動相：
 20 己烷：乙醇 = 8：2)分離外消旋物，獲得具有滯留時間 11.2
 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(2.5 mg；>99%

ee), 及具有滯留時間 14 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物 (2.4 mg; >99% ee)。

具有滯留時間 11.2 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

- 5 ESI-MS; m/z 478 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 1.95-2.00 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.33-4.38 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H),
 10 7.70 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (brs, 1H).

具有滯留時間 14 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

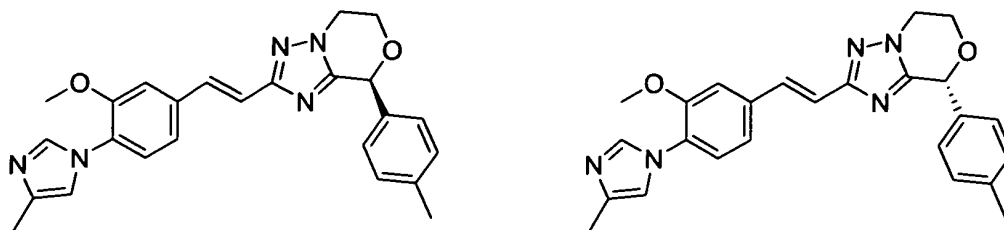
- ESI-MS; m/z 478 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 15 1.95-2.00 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.33-4.38 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H),
 7.70 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz,
 20 1H), 7.90 (brs, 1H).

實施例 138 及 139

(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪, 及 (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]

乙烯基}-8-對甲苯基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪之合成

[式 144]



- 5 標題化合物之外消旋物(65.5 mg)係藉由與實施例 77 及 78 中相同之方法，自 4-甲基苯甲醛(4 g)獲得。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALCEL™ OJ-H(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離外消旋物，獲得具有滯留時間 6.5 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(26.3 mg)，及具有滯留時間 8.6 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(26.8 mg)。

具有滯留時間 6.5 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

- ESI-MS; m/z 428 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.26-4.39 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

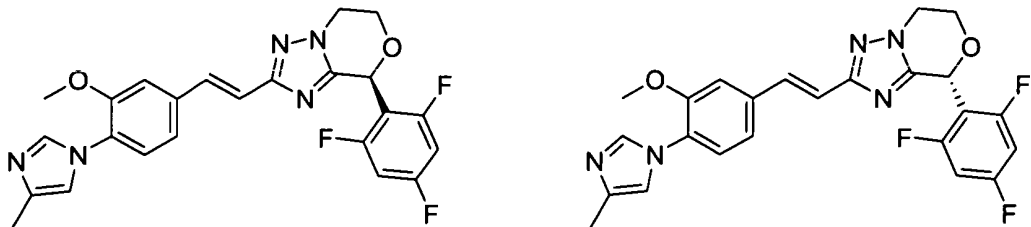
- 20 具有滯留時間 8.6 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 428 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.26-4.39 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

實施例 140 及 141

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氫-[1,2,4]三唑並
 10 [5,1-c][1,4]噁嗪，及(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氫
-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪之合成

[式 145]



15 標題化合物之外消旋物(179.6 mg)係藉由與實施例 77 及 78 中相同之方法，自 2,4,6-三氟苯甲醛(3 g)獲得。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAKTM AD-H(2 cm \times 25 cm；移動相：乙醇)分進外消旋物，獲得具有滯留時間 4.4 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物
 20 (30.4 mg)，及具有滯留時間 5.8 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(32.3 mg)。

具有滯留時間 4.4 分鐘之標題光學活性化合物之特性
值如下。

ESI-MS; m/z 468 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.29
(s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H),
5 4.38-4.45 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.72 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91
(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J =
8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J
= 16.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

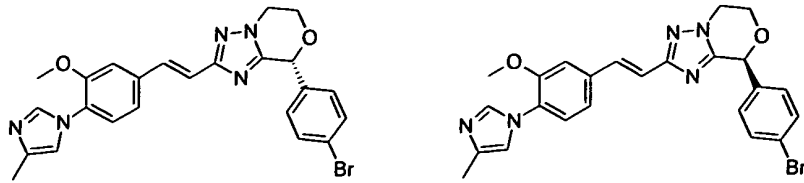
具有滯留時間 5.8 分鐘之標題光學活性化合物之特性
10 值如下。

ESI-MS; m/z 468 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.29
(s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H),
4.38-4.45 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.72 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91
(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J =
15 8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J
= 16.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

實施例 142 及 143

(+)-8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-
基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁
20 嗪，及(-)-8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並
[5,1-c][1,4]噁嗪之合成

[式 146]



標題化合物之外消旋物(352.2 mg)係藉由與實施例 77
 及 78 中相同之方法，自 4-溴苯甲醛(6 g)獲得。藉由 Daicel
 Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ AD-H(2
 5 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分進外消旋物，獲得具有滯留
 時間 10.9 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(6.2
 mg)，以及具有滯留時間 15.7 分鐘及負旋光性之標題光學
 活性化合物(4.8 mg)。

具有滯留時間 10.9 分鐘之標題光學活性化合物之特性
 10 值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H),
 4.13-4.19 (m, 1H), 4.29-4.38 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 6.91 (s,
 1H), 7.06 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, J
 = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz,
 15 2H), 7.53 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

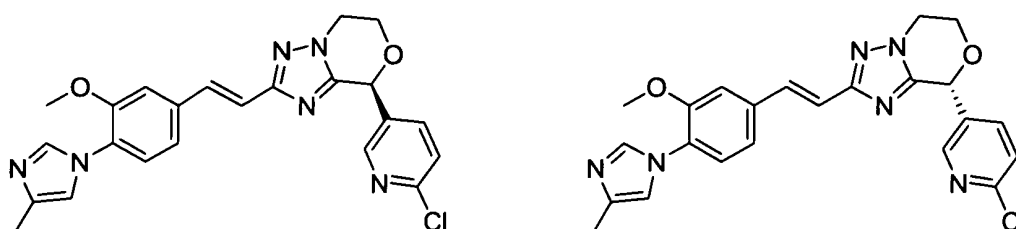
具有滯留時間 15.7 分鐘之標題光學活性化合物之特性
 值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H),
 4.13-4.19 (m, 1H), 4.29-4.38 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 6.91 (s,
 20 1H), 7.06 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, J
 = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz,
 2H), 7.53 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

實施例 144 及 145

(+)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並
[5,1-c][1,4]噁嗪，及(-)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-{(E)-2-[3-甲氧
 5 基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫
-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪之合成

[式 147]



5-[雙-(2-氯乙氧基)甲基]-2-氯吡啶之合成

- 10 將對-甲苯磺酸一水合物(268 mg)添加至 6-氯吡啶-3-
 羧甲醛(2 g)及 2-氯乙醇(9.45 mL)於甲苯(100 mL)中之溶
 液，以及使用迪安-斯達克(Dean-Stark)迴流管，將反應溶液
 在迴流下加熱 15 小時。使反應溶液回溫至室溫，以及接著
 在減壓下自反應溶液去除溶劑。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫
 15 鈉溶液添加至所得之殘餘物，以及分離有機層。利用鹽水
 沖洗所得之有機層，以及接著在無水硫酸鎂上乾燥，以及
 在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：
 Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 10：1)，
 獲得 3.07 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 3.81 (t, J
 = 5.6 Hz, 4H), 5.75 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79

(dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H).

(2-氯乙氧基)-(6-氯吡啶-3-基)乙腈之合成

將氰化三甲基矽烷(1.88 mL)及四氯基乙烯(240 mg)添加至 5-[雙-(2-氯乙氧基)甲基]-2-氯吡啶(2.67 g)於乙腈(50 mL)中之溶液，以及將反應溶液在迴流下加熱 5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下蒸發溶劑。將乙酸乙酯添加至所得殘餘物，利用鹽水沖洗有機層，以及接著在無水硫酸鎂上乾燥，以及在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 8：1)，獲得 2.04 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.72 (dd, $J = 5.6, 5.2$ Hz, 2H), 3.90 (dt, $J = 10.4, 5.6$ Hz, 1H), 4.09 (dt, $J = 10.4, 5.2$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

(2-氯乙氧基)-(6-氯吡啶-3-基)乙酸之合成

將 5 N 之鹽酸溶液(5 mL)添加至(2-氯乙氧基)-(6-氯吡啶-3-基)乙腈(1.3 g)於 THF(5 mL)中之溶液，以及使用微波反應器，在 130°C 下攪拌反應溶液 2 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將 5 N 之氫氧化鈉溶液(10 mL)及乙醚添加至反應溶液，以及分離水層。將 5 N 之鹽酸溶液(5 mL)添加至所得之水層以使反應溶液再次為中性，接著利用二氯甲烷萃取二次。在無水硫酸鈉上乾燥所得之有機層，以及在減壓下濃縮，獲得 565.1 mg 之標題化合物。化合物之

特性值如下。

ESI-MS; m/z 250 [$M^+ + H$].

N'-[2-(2-氯乙氧基)-2-(6-氯吡啶-3-基)乙醯基]脒羧酸第三
丁酯之合成

- 5 依序將 HOBt(681 mg)、IPEA(1.98 mL)及 EDC(966 mg) 添加至(2-氯乙氧基)-(6-氯吡啶-3-基)乙酸(630 mg)及脒基甲酸第三丁酯(400 mg)於 DMF(15 mL)中之溶液，以及室溫下攪拌反應溶液 3 小時。將乙酸乙酯及水添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鈉上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1:2)，獲得 666 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 386 [$M^+ + H$].

- 15 (+)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並
[5,1-c][1,4]噁嗪，及(-)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪之合成

- 20 將 4 N 之鹽酸於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液添加至 N'-[2-(2-氯乙氧基)-2-(6-氯吡啶-3-基)乙醯基]脒羧酸第三丁酯(666 mg)。在室溫下攪拌反應溶液 2 小時，以及接著在減壓下濃縮。將三乙胺(1.03 mL)添加至所得殘餘物於乙醇(15 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 5 分鐘。將(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基

亞胺酸乙酯二鹽酸鹽(530 mg)及三乙胺(1.03 mL)於乙醇(15 mL)中之溶液，逐滴添加至此反應溶液，以及在 80°C 下攪拌反應溶液 12 小時。使反應溶液回溫至室溫，以及在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及水添加至所得之殘餘物，以及分離

5 有機層。依序利用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯)，以及接著藉由矽膠管柱層析法純化(洗脫溶劑：乙酸乙酯：甲醇 = 20：1)，獲得標題化合物之

10 外消旋物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ AD-H(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離所得之外消旋物，獲得具有滯留時間 15.5 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(10.5 mg)，及具有滯留時間 22.3 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(8.2 mg)。

15 具有滯留時間 15.5 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 449 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.31-4.44 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

20

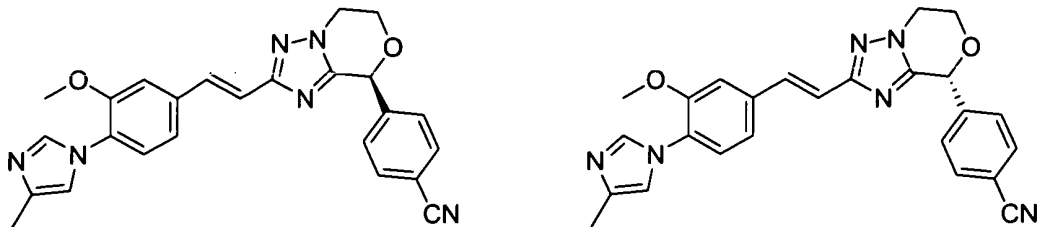
具有滯留時間 22.3 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 449 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.31-4.44 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

實施例 146 及 147

(+)-4-(2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
 烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苯
 10 甲腈，及(-)-4-(2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
 苯基]乙炔基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪
 -8-基)苯甲腈之合成

[式 148]



15 將氰化鋅(26.2 mg)及肆三苯基磷鈣(11.7 mg)添加至
 8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)
 苯基]乙炔基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪
 (100 mg)於 DMF(1 mL)中之溶液，以及使用微波反應器，
 在 $130^\circ C$ 下攪拌反應溶液 30 分鐘。使反應溶液冷卻至室
 20 溫。接下來，將水及乙酸乙酯添加至反應溶液，以及分離
 有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾

燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯)，獲得標題化合物之外消旋物(22.5 mg)。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd.製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇)分離所得之外消旋物，獲得具有滯留時間 11.5 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物，及具有滯留時間 16.1 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(9.4 mg)。

具有滯留時間 11.5 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

10 ESI-MS; m/z 439 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 5H).

15 具有滯留時間 16.1 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

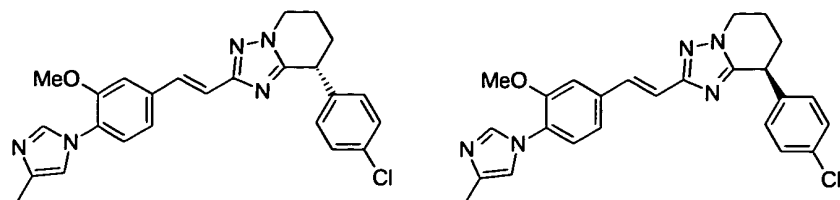
ESI-MS; m/z 439 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H),
20 7.15-7.17 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 5H).

實施例 148 及 149

(+)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及

(-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

[式 149]



5

5-氯-2-(4-氯苯基)戊酸之合成

在 -78°C 下攪拌 4-氯苯基乙酸(1 g)於 THF(30 mL)中之溶液 20 分鐘。將正丁基鋰(於己烷中 2.66 M 溶液, 4.41 mL)添加至該溶液中, 以及在 -78°C 下攪拌反應溶液 1 小時。接下來, 在 0°C 下攪拌反應溶液 1 小時, 將 1-溴-3-氯丙烷(0.638 mL)添加至反應溶液, 以及在室溫下攪拌反應溶液 18 小時。接下來, 將乙酸乙酯及 1 N 之鹽酸溶液添加至反應溶液, 以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層, 以及在減壓下濃縮, 獲得 1.55 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.62-2.00 (m, 3H), 2.14-2.32 (m, 1H), 3.46-3.59 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

20

5-氯-2-(4-氯苯基)戊酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼之合成

將 IPEA(6.02 mL)及 BOPCl (1.79 g)添加至 5-氯-2-(4-氯苯基)戊酸(1.55 g)及(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑

-1-基)苯基]丙烯酸醯肼二鹽酸鹽(2.03 g)於二氯甲烷(80 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 2 小時。將二氯甲烷及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮，獲得 4.67 g 之標題化合物，為未精製狀態。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 501 [$M^+ + H$].

2-[4-氯-1-(4-氯苯基)丁基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑之合成

10 在 120°C 下攪拌 5-氯-2-(4-氯苯基)戊酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼(4.67 g)於氯氧化磷(15 mL)中之溶液 3.5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至所得殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯)，獲得 1.90 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 483 [$M^+ + H$].

20 (+)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及 (-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

在 150°C 下，攪拌 2-[4-氯-1-(4-氯苯基)丁基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑(1.9 g)及乙酸銨(9.06 g)於乙酸(12 mL)中之溶液 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下自反應溶液蒸發乙酸。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至所得殘餘物，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9：1)，獲得 654 mg 之標題化合物之外消旋物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm × 25 cm；移動相：己烷：THF = 3：7)分離所得之外消旋物(200 mg)，獲得具有滯留時間 10 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物的粗純化產物及具有滯留時間 15 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物的粗純化產物(61.1 mg)。將具有滯留時間 15 分鐘之標題光學活性化合物的粗純化產物進一步利用矽膠管柱層析法純化(洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9：1)，獲得 34.5 mg 之具有負旋光性之標題光學活性化合物。

20 (-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

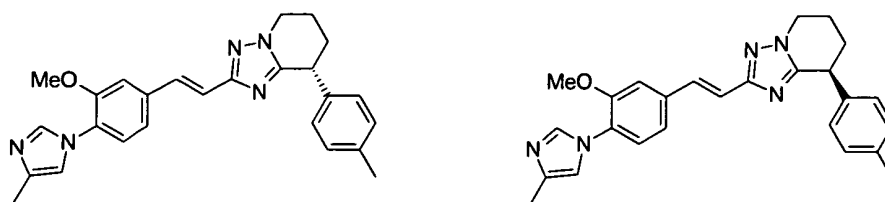
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.97-2.24 (m, 3H), 2.28-2.40 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.23-4.34 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 7.05 (d,

$J = 16.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.21 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).

實施例 150 及 151

- 5 (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及 (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

10 [式 150]



5-氯-2-對甲苯基戊酸之合成

- 在 -78°C 下，攪拌對甲苯基乙酸(1 g)於 THF(30 mL)中之溶液 30 分鐘。將正丁基鋰(於己烷中之 2.66 M 溶液，5.01 mL)添加至此溶液中，以及在 -78°C 下攪拌反應溶液 3 小時。接下來，在 0°C 下攪拌反應溶液 30 分鐘，將 1-溴-3-氯丙烷(0.725 mL)添加至反應溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 24 小時。接下來，將乙酸乙酯及 1 N 之鹽酸水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以及在減壓下濃縮，獲得 1.53 g 之標題化合物。特性值對應報導值(CAS #2856-76-0)。

N'-(5-氯-2-對甲苯基戊酰基)胼羧酸第三丁酯之合成

將 IPEA(4.04 mL)、HOBT(1.82 g)及 EDC(2.59 g)添加至 5-氯-2-對甲苯基戊酸(1.53 g)及脒基甲酸第三丁酯(1.07 g)於 DMF(25 mL)中之溶液，以及將反應溶液在室溫下攪拌隔夜。將乙酸乙酯及水添加至反應溶液，以及分離有機層。

- 5 利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 1.77 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.42 (s, 9H), 1.55-2.06 (m, 3H),
10 2.11-2.45 (m, 4H), 3.36-3.56 (m, 3H), 6.69 (brs, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (brs, 1H).

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合
15 成

將 4 N 之鹽酸於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液添加至 N'-(5-氯-2-對甲苯基戊醯基)脒羧酸第三丁酯(600 mg)，以及在室溫下攪拌反應溶液 2 小時。將反應溶液在減壓下濃縮，
20 獲得 5-氯-2-對甲苯基戊酸醯脒鹽酸鹽之粗產物。將 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基亞胺酸乙酯二鹽酸鹽(2.03 g)及三乙胺(1 mL)於乙醇(8 mL)中之溶液，添加至所得 5-氯-2-對甲苯基戊酸醯脒·2 鹽酸鹽之粗產物及三乙胺(0.87 mL)於乙醇(8 mL)中之溶液，以及

在 80°C 下，在氮氣氣體環境中，攪拌反應溶液 19.5 小時。將反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下自反應溶液蒸發溶劑。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至所得之殘餘物，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，

5 在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9：1)，以及藉由矽膠管柱層析法進一步純化(洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9：1)，獲得 221 mg

10 之標題化合物之外消旋物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ AD-H(2 cm × 25 cm；移動相：己烷：乙醇 = 1：1) 分離所得之外消旋物(100 mg)，獲得具有滯留時間 17 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(48.6 mg)，以及具有滯留時間 23 分鐘及負旋光性之標題光

15 學活性化合物(48 mg)。

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.00-2.40 (m, 10H), 3.85 (s, 3H),

20 4.21-4.35 (m, 3H), 6.91 (brs, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶

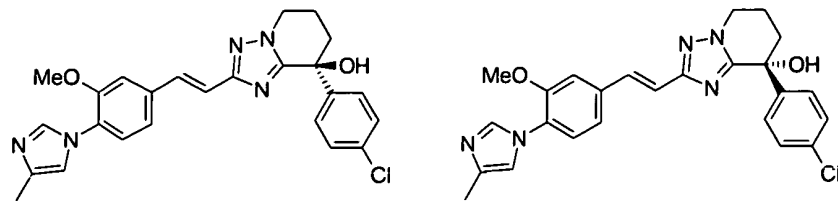
之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.00-2.40 (m, 10H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.35 (m, 3H), 6.91 (brs, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

實施例 152 及 153

(+)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，及 (-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇之合成

[式 151]



將氫化鈉(含有 40%之礦物油, 36 mg)添加至藉由實施
 15 例 148 及 149 中之方法合成的 8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲
 氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫
 [1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶(200 mg)於 DMF(2 mL)中之溶
 液，以及在氧氣起泡下，在室溫下攪拌反應溶液 5.5 小時。
 將硫代硫酸鈉添加至反應溶液，以及在室溫下攪拌反應溶
 20 液 7 分鐘。將乙酸乙酯及飽和氯化銨溶液添加至反應溶液，
 以及分離有機層。在無水硫酸鎂上乾燥所得之有機層，以
 及在減壓下濃縮，獲得標題化合物(為外消旋物)。藉由

Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAKTM

IA(2 cm × 25 cm; 移動相: 己烷: 乙醇 = 1:1) 分離外消旋物, 獲得具有滯留時間 14 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物的粗純化產物, 及具有滯留時間 19 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物的粗純化產物。將個別粗純化產物藉由矽膠管柱層析法進一步純化(洗脫溶劑: 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲醇 = 9:1), 獲得 51.4 mg 之具有正旋光性的標題光學活性化合物, 及 49.8 mg 之具有負旋光性的標題光學活性化合物。

10 (+)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.93-2.06 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.24-2.48 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 4.16-4.35 (m, 2H),

15 6.86-6.93 (m, 2H), 6.99 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

(-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡

20 啶-8-醇之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.93-2.06 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.24-2.48 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 4.16-4.35 (m, 2H),

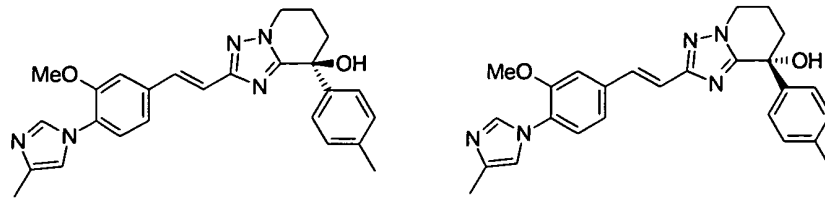
6.86-6.93 (m, 2H), 6.99 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.42 (d,

$J = 16.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

實施例 154 及 155

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啉-8-
醇，及(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]
乙
烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啉
-8-醇之合成

[式 152]



10 標題化合物（為外消旋物），係藉由與實施例 152 及 153 相同之方法，自 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啉(121 mg)獲得。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd.製造之 CHIRALPAK™ AD-H(2 cm × 25 cm；移動相：
15 乙醇)分離外消旋物，獲得具有滯留時間 18 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(34.2 mg; >99% ee)，及具有滯留時間 20 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(36.6 mg)。

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啉
-8-醇之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.91-2.05 (m, 1H), 2.16-2.40 (m, 9H), 3.81 (s, 3H), 4.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.88 (brs, 1H),

6.98-7.23 (m, 8H), 7.47 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啉-8-醇之特性值如下。

ESI-MS; m/z 442 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

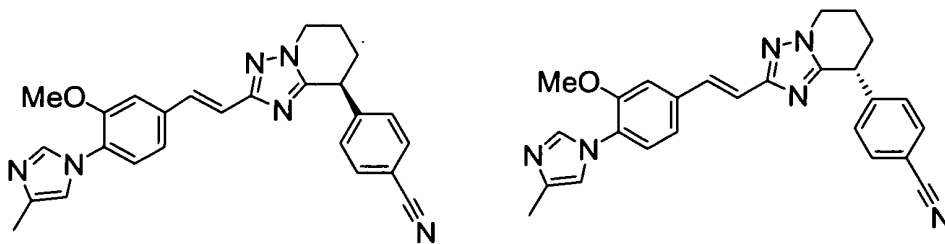
1.91-2.05 (m, 1H), 2.16-2.40 (m, 9H), 3.81 (s, 3H), 4.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.88 (brs, 1H), 6.98-7.23 (m, 8H), 7.47 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

10 實施例 156 及 157

(+)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啉-8-基}苯甲腈，
及 (-)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啉-8-基}苯甲腈

15 之合成

[式 153]



357.4 mg 之標題化合物之外消旋物係藉由與實施例 150 及 151 相同之方法，自 4-氰基苯基乙酸(1 g)獲得。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAKTM IB(2 cm × 25 cm；移動相：己烷：乙醇 = 1：1)分離所得之

外消旋物(154 mg)，獲得具有滯留時間 27 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(81.3 mg; >99% ee)，及具有滯留時間 41 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(76.5 mg; 93 % ee)。

5 (+)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲腈之特性值如下。

ESI-MS; m/z 437 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1.97-2.34 (m, 6H), 2.35-2.47 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.30 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.05 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (brs, 1H).

15 (-)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲腈之特性值如下。

ESI-MS; m/z 437 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

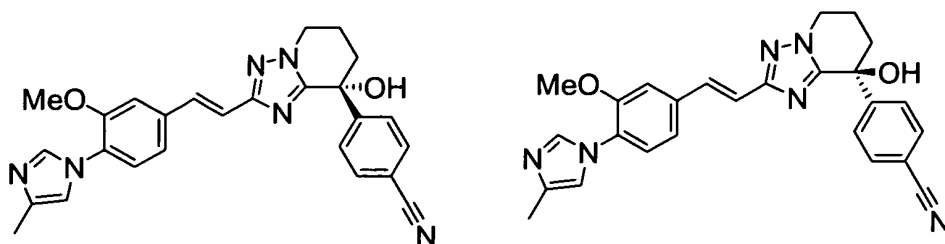
1.97-2.34 (m, 6H), 2.35-2.47 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.30 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.05 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (brs, 1H).

實施例 158 及 159

(+)-4-{8-羥基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)]

苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}
苯甲腈，及(-)-4-{8-羥基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]
吡啶-8-基}苯甲腈之合成

5 [式 154]



標題化合物(為外消旋物)係藉由與實施例 152 及 153
 相同之方法，自 4-{2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
 -1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶
 10 -8-基}苯甲腈(203.4 mg)獲得。藉由 Daicel Chemical
 Industries, Ltd.製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm × 25 cm; 移
 動相：己烷：乙醇 = 1：1)分離所得之外消旋物，獲得具有
 滯留時間 14 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(75.1
 mg; >99% ee)，及具有滯留時間 22 分鐘及正旋光性之標題
 15 光學活性化合物(72.5 mg; >99% ee)。

(+)-4-{8-羥基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
 -1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶
 -8-基}苯甲腈之特性值如下。

ESI-MS; m/z 453 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):
 20 1.96-2.23 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.47-2.64
 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.17-4.39 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz,

1H), 6.86 (brs, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.96 (d, J = 16.4 Hz, 1H),
7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J
= 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (brs, 1H).

(-)-4-{8-羥基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
5 -1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶
-8-基}苯甲脞之特性值如下。

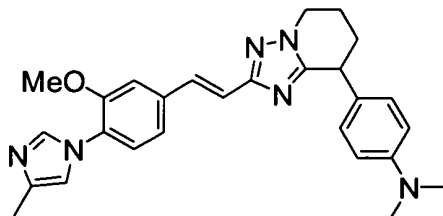
ESI-MS; m/z 453 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1.96-2.23 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.47-2.64
(m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.17-4.39 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz,
10 1H), 6.86 (brs, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.96 (d, J = 16.4 Hz, 1H),
7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J
= 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (brs, 1H).

實施例 160

{4-{2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯
15 基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯基}二甲
胺之合成

[式 155]



(4-二甲基胺基苯基)乙酸甲酯之合成

20 將碘甲烷(0.382 mL)及碳酸鉀(848 mg)添加至(4-二甲
基胺基苯基)乙酸(1 g)於 DMF(10 mL)中之溶液，以及在室

溫下攪拌反應溶液 71 小時。接下來，將乙酸乙酯及水添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮，獲得 468 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.92 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

5-氯-2-(4-二甲基氨基苯基)戊酸甲酯之合成

在 -30°C 下，攪拌二異丙胺 (0.391 mL) 於 THF (10 mL) 中之溶液 30 分鐘。將正丁基鋰 (於己烷中之 2.66 M 溶液, 1 mL) 添加至溶液中，以及攪拌反應溶液 1 小時。接下來，在 -78°C 下攪拌反應溶液 30 分鐘。接著，將 (4-二甲基氨基苯基) 乙酸甲酯 (468 mg) 於 THF (5 mL) 中之溶液逐滴添加至反應溶液，以及在相同溫度下攪拌反應溶液 2 小時。在 -78°C 下，於反應溶液中添加 1-溴-3-氯丙烷，以及攪拌反應溶液 1 小時。接著，一邊攪拌反應溶液 42 小時，一邊逐漸地加熱溶液至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物 (洗脫溶劑：庚烷+乙酸乙酯)，獲得 174.7 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 270 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1.62-1.81 (m, 2H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.09-2.22 (m, 1H),

2.93 (s, 6H), 3.42-3.56 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 6.69 (d, $J = 8.8$

Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

5-氯-2-(4-二甲基胺基苯基)戊酸之合成

將 5 N 之氫氧化鈉溶液(0.5 mL)添加至 5-氯-2-(4-二甲基胺基苯基)戊酸甲酯(175 mg)於甲醇(2 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 23.5 小時。接下來，將 1 N 之鹽酸水溶液(2.5 mL)添加至反應溶液，以及將反應溶液在減壓下濃縮，獲得 317 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。
ESI-MS; m/z 256 [$M^+ + H$].

N'-[5-氯-2-(4-二甲基胺基苯基)戊醯基]脒羧酸第三丁酯之合成

10 將 IPEA(0.555 mL)、HOBT(175 mg)及 EDC(249 mg)添加至 5-氯-2-(4-二甲基胺基苯基)戊酸(317 mg)及脒基甲酸第三丁酯(103 mg)於 DMF(2.5 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 5 小時。將乙酸乙酯及水添加至反應溶液，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷+乙酸乙酯)，獲得 106.9 mg
15 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 370 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.44 (s, 9H), 1.58-1.84 (m, 2H), 1.87-2.00 (m, 1H), 2.20-2.33 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 3.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.43-3.57 (m, 2H),
20 6.42 (brs, 1H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24 (brs, 1H).

{4-{2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯基}二甲

胺之合成

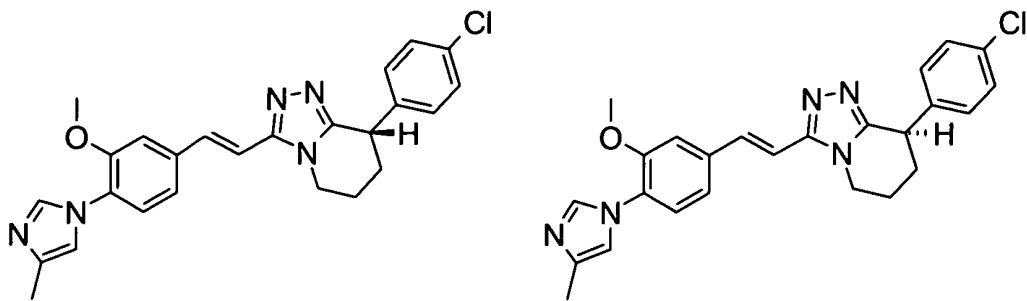
將 4 N 鹽酸於乙酸乙酯(2.64 mL)中之溶液添加至 N'-[5-氯-2-(4-二甲基胺基苯基)戊醯基]胍羧酸第三丁酯 (106.9 mg)，以及在室溫下攪拌反應溶液 4 小時。將反應溶液在減壓下濃縮，獲得 5-氯-2-(4-二甲基胺基苯基)戊酸醯胍鹽酸鹽。將(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基亞胺酸乙酯鹽酸鹽(77.6 mg)及三乙胺(0.16 mL)於乙醇(1.25 mL)中之溶液添加至所得之 5-氯-2-(4-二甲基胺基苯基)戊酸醯胍鹽酸鹽及三乙胺(0.291 mL)於乙醇(1.25 mL)中之溶液，以及在氮氣氣體環境中，在 80°C 下攪拌反應溶液 22 小時。將反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下自反應溶液蒸發溶劑。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至所得殘餘物中，以及分離有機層。利用鹽水沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH; 洗脫溶劑：庚烷：乙酸乙酯 = 1:1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9:1) and 藉由矽膠管柱層析法進一步純化(洗脫溶劑：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯：甲醇 = 9:1)，獲得 26.6 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 455 [M⁺ + H]. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.70-2.36 (m, 7H), 2.93 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.18-4.34 (m, 3H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (brs, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H).

實施例 161 及 162

- 5 (S)-8-(4-氯苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，及
(R)-8-(4-氯苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶之合
 成

[式 156]



- 10 2-[4-氯-1-(4-氯苯基)丁基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}[1,3,4]噁二唑之合成

- 在室溫下，將 IPEA(2.5 mL)、5-氯-2-(4-氯苯基)戊酸 (430 mg) 及 BOPCl(0.44 g) 添加至 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]丙烯酸醯肼二鹽酸鹽(500 mg) 於二氯甲烷 (15 mL) 中之懸浮液，以及在室溫下攪拌反應溶液 14 小時。
 將水添加至反應溶液，接著利用氯仿萃取。利用飽和氯化鈉溶液沖洗所得之萃取物，在硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。將殘餘物於氯氧化磷(4 mL) 中之溶液在迴流下加熱 5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至所得之殘餘物，接著利用

氯仿萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：

Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 366 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

5 ESI-MS; m/z 483 [$M^+ + H$].

(S)-8-(4-氯苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，及
(R)-8-(4-氯苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶之合

10 成

在室溫下，將疊氮化鈉(0.15 g)添加至 2-[4-氯-1-(4-氯
 苯基)丁基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯
 基]乙烯基}[1,3,4]噁二唑(366 mg)於 DMSO(10 mL)中之溶

15 液，以及將反應溶液在 70°C 下攪拌 6 小時。使反應溶液冷
 卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液添加
 至反應溶液，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉溶液沖洗

所得之有機層，在硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。
 在室溫下，將三苯基膦(0.30 g)添加至所得殘餘物於 THF(10
 mL)及水(0.5 mL)中之混合溶液，以及在 60°C 下攪拌反應溶

20 液 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。

將 THF 及甲苯添加至殘餘物，以及溶液再次在減壓下濃
 縮。在 150°C 下，將所得殘餘物於乙酸(5 mL)中之溶液攪拌
 1.5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將
 飽和碳酸氫鈉溶液添加至所得殘餘物，接著利用氯仿萃

取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統，接著為乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 240 mg 之標題化合物，為外消旋物。化合物之特性值如下。

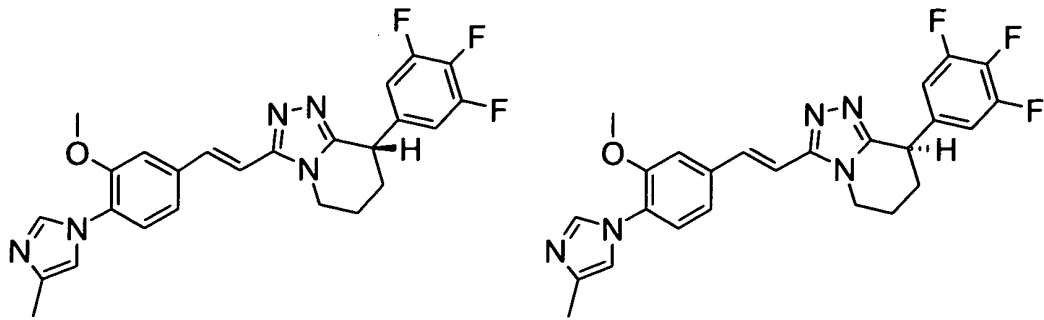
ESI-MS; m/z 446 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):
 1.97-2.12 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H),
 2.31 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.08-4.18 (m, 2H),
 4.40 (dd, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.95
 10 (dd, $J = 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 1.6$
 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 4H), 7.74 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.73
 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IB(2 cm \times 25 cm；移動相：乙醇)分離標題
 15 化合物(為外消旋物)(13 mg)，獲得具有滯留時間 11 分鐘之標題光學活性化合物(5.2 mg)，及具有滯留時間 15 分鐘之標題光學活性化合物(5.3 mg)。

實施例 163 及 164

20 (+)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，及 (-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶之合成

[式 157]



489 mg 之標題化合物（為外消旋物）係藉由與實施例 161 及 162 中相同之方法，自 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸醯肼二鹽酸鹽(1.00 g)及 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸(0.93 g)獲得。化合物之特性值如下。

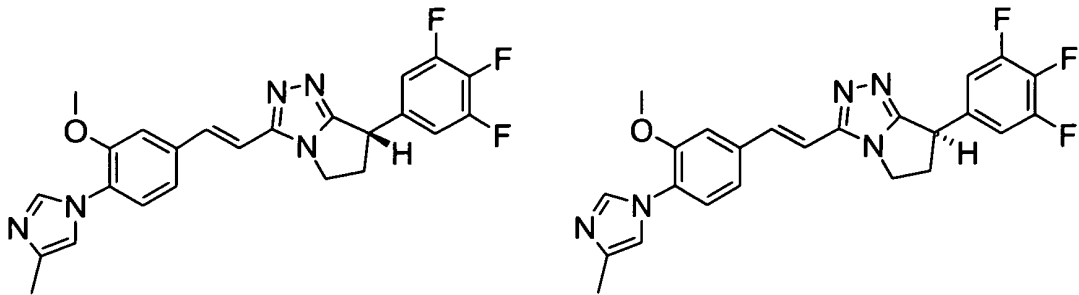
ESI-MS; m/z 466 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):
 1.95-2.25 (m, 3H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.31 (d, $J = 0.8$ Hz,
 10 3H), 3.92 (s, 3H), 4.06-4.20 (m, 2H), 4.35 (dd, $J = 8.4, 5.6$
 Hz, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.95
 (dd, $J = 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.22-7.30
 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H).

藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之
 15 CHIRALPAK™ IB(2 cm \times 25 cm; 移動相: 乙醇)分離標題
 化合物（為外消旋物）(10 mg)，獲得具有滯留時間 19 分鐘
 及正旋光性之標題光學活性化合物(4.5 mg)，及具有滯留時
 間 24 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(4.6 mg)。

實施例 165 及 166
 20 (+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙

基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[2,1-c][1,2,4]三
 唑，及(-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]
 乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並
 [2,1-c][1,2,4]三唑之合成

5 [式 158]



4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基
 -1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基}醯肼之合成

- 10 在 0°C 下，將草醯氯(0.39 mL)及 DMF(1 滴)添加至 4-
 氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸(730 mg)於二氯甲烷(20 mL)中
 之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將反應溶液
 在減壓下濃縮，獲得 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁醯氯。在室
 溫下，將三乙胺(4.1 mL)、二氯甲烷(20 mL)及 DMF(5 mL)
 15 添加至(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯
 酸醯肼二鹽酸鹽(1.00 g)於 THF(25 mL)中之懸浮液，以及在
 室溫下攪拌反應溶液 10 分鐘。在 0°C 下，將上述獲得之 4-
 氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁醯氯於 THF(5 mL)中之溶液添加至
 反應溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 1 小時。將反應溶
 20 液添加至飽和碳酸氫鈉溶液，接著利用乙酸乙酯萃取。在

硫酸鎂上乾燥所得之萃取物，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得標題化合物。化合物之特性值如下。

5 ESI-MS; m/z 507 [$M^+ + H$].

2-[3-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}[1,3,4]噁二唑之合成

將上述獲得之 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸

N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯
10 基}醯肼於氯氧化磷(8 mL)中之溶液在迴流下加熱 5 小時。

使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將飽和碳酸
氫鈉溶液添加至所得之殘餘物，接著利用氯仿萃取。在硫
酸鎂上乾燥所得之萃取物以及接著在減壓下濃縮。藉由矽
膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶
15 劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得標題化合物。化合物之特性
值如下。

ESI-MS; m/z 489 [$M^+ + H$].

(S)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯
基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[2,1-c][1,2,4]三
20 唑，及(R)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]
乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並
[2,1-c][1,2,4]三唑之合成

在室溫下，將疊氮化鈉(0.27 g)添加至上述獲得之 2-[3-
氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基

-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}[1,3,4]噁二唑於 DMSO(15 mL) 中之溶液，以及在 70°C 下攪拌反應溶液 9 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉溶液

5 沖洗所得之有機層，在硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。利用乙醚及庚烷之混合溶劑沖洗所得的固體。在室溫下，將三苯基膦(0.36 g)添加至所得之固體於 THF(10 mL) 及水(0.5 mL)之混合溶液中，以及在 60°C 下攪拌反應溶液 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將 THF

10 及甲苯添加至殘餘物，以及將溶液再次在減壓下濃縮。在 150°C 下攪拌所得殘餘物於乙酸(5 mL)中之溶液 5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至所得殘餘物中，接著利用氯仿萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠

15 管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統，接著為乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 166 mg 之標題化合物，為外消旋物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 452 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.31

20 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.75-2.86 (m, 1H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

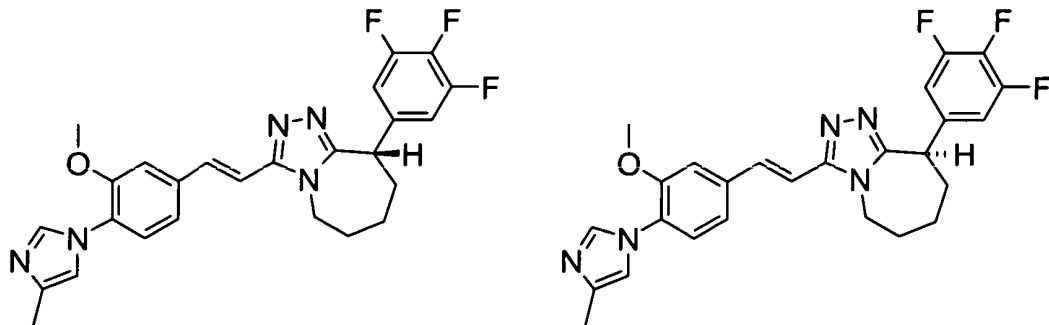
藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之

CHIRALPAKTM IB(2 cm × 25 cm; 移動相: 乙醇)分離標題
化合物(為外消旋物)(12 mg), 獲得具有滯留時間 21 分鐘
及正旋光性之標題光學活性化合物(5.4 mg), 以及具有滯留
5 時間 26 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(5.5 mg)。

實施例 167 及 168

(S)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑並
[4,3-a]吡庚因(azepine)及(R)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
10 -1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四
氫-5H-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡庚因(azepine)之合成

[式 159]



15 2-[5-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)戊基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-
甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}[1,3,4]噁二唑之合成

將 4 N 之鹽酸於乙酸乙酯(30 mL)中之溶液, 添加至根
據實施例 112 及 113 所描述之方法合成的 N'-[6-氯-2-(3,4,5-
三氟苯基)己醯基]胍羧酸第三丁酯(ESI-MS; m/z 417

20 [M⁺+Na], 2.08 g)中。在室溫下攪拌反應溶液 1 小時 以及接

著在減壓下濃縮，獲得 6-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)己酸醯肼鹽酸鹽(1.81 g)。在室溫下，將 IPEA(1.5 mL)、(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(450 mg)及 OPCl(0.53 g)，添加至 6-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)己酸醯肼鹽酸鹽(612 mg)

- 5 於二氯甲烷(15 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 3 小時。將水添加至反應溶液，接著利用氯仿萃取。利用飽和氯化鈉溶液沖洗所得之萃取物，在硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。將所得殘餘物在氯氧化磷(8 mL)中之溶液在迴流下加熱 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及
- 10 在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至所得殘餘物，接著利用乙酸乙酯萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 430 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

- 15 ESI-MS; m/z 517 [$M^+ + H$].

(S)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑並
[4,3-a]吡啶因(azepine)，及 (R)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四
 20 氫-5H-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶因(azepine)之合成

在室溫下，將疊氮化鈉(0.16 g)添加至 2-[5-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)戊基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}[1,3,4]噁二唑(430 mg)於 DMF(10 mL)中之溶液，以及在 70°C 下攪拌反應溶液 6 小時。使反應溶液冷

卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液添加至反應溶液，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉溶液沖洗所得之有機層，在硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。在室溫下，將三苯基膦(0.33 g)添加至所得殘餘物於 THF(10 mL)及水(0.5 mL)之混合溶液中，以及在 60°C 下攪拌反應溶液 2 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將 THF 及甲苯添加至殘餘物，以及將溶液再次在減壓下濃縮。在 150°C 下攪拌所得殘餘物於乙酸(5 mL)中之溶液 18 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至所得殘餘物，接著利用氯仿萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統，接著為乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 168 mg 之標題化合物，為外消旋物，其為含有副產物的混合物。所得之標題化合物(為外消旋物)(30 mg)係藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IB(2 cm × 25 cm；移動相：己烷：乙醇 = 4:1)分離，以及接著藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IA(2 cm × 25 cm；移動相：己烷：乙醇 = 1:1)分離，獲得具有滯留時間 20 分鐘之標題光學活性化合物(4.0 mg)，及具有滯留時間 23 分鐘之標題光學活性化合物(3.4 mg)。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 480 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm):

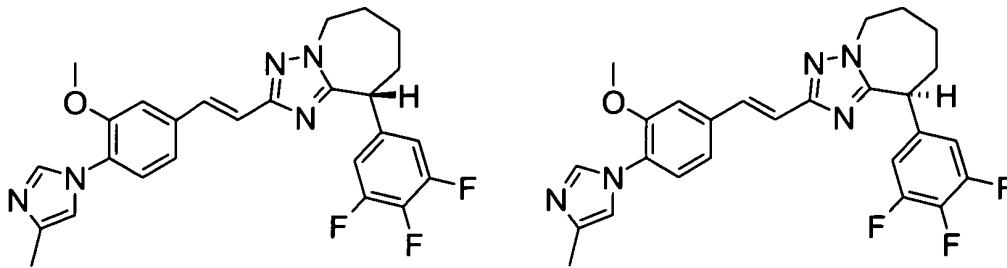
1.81-2.15 (m, 5H), 2.23-2.35 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.87-3.98

(m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.03-4.13 (m, 1H), 4.49 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78-6.87 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.74 (brs, 1H), 7.77 (d, J = 16.0 Hz, 1H).

實施例 169 及 170

- 5 (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶因(azepine)，及 (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶因(azepine)之合成

10 [式 160]



- 在室溫下，將 6-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)乙酸醯肼鹽酸鹽 (511 mg) 及三乙胺 (0.65 mL) 於乙醇 (7 mL) 中之溶液，添加至
 15 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基亞胺酸乙酯二鹽酸鹽 (425 mg) 及三乙胺 (1 mL) 於乙醇 (7 mL) 中之溶液，以及在 80°C 下攪拌反應溶液 24 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將二噁烷 (15 mL) 及 IPEA (2 mL) 添加至所得殘餘物，以及在 110°C 下攪拌反應溶
 20 液 44 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將水添加至所得殘餘物，接著利用氯仿萃取。在硫酸鎂上

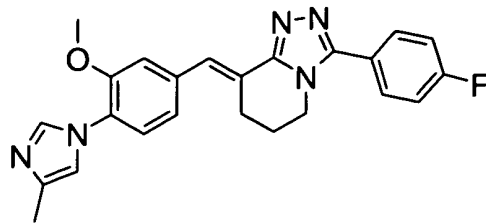
乾燥所得之萃取物，以及接著在減壓下濃縮。在氮氣氣體環境中，在 0°C 下，將氫化鈉(含有 40% 之礦物油, 48 mg) 添加至所得殘餘物於 THF(20 mL) 中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 5 小時。在室溫下，將氫化鈉(含有 40% 之礦物油, 100 mg) 添加至反應溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 3 小時。在 0°C 下，將氯化銨溶液添加至反應溶液，接著利用氯仿萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統，接著為乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得 63 mg 之標題化合物，為外消旋物，其為含有副產物之混合物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ IB(2 cm × 25 cm；移動相：己烷：乙醇 = 4:1) 分離所得之標題化合物，為外消旋物(63 mg)，獲得具有滯留時間 22 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(12 mg)，以及具有滯留時間 41 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(13 mg)。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 480 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm):
1.84-1.98 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H),
2.29 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H),
4.28-4.41 (m, 2H), 6.75-6.84 (m, 2H), 6.89-6.93 (m, 1H),
7.01 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

實施例 171

3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶之合成

[式 161]



5

2-{4-氯-1-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}丁基}-5-(4-氟苯基)[1,3,4]噁二唑之合成

在室溫下，將 IPEA(1.2 mL)、EDC(0.89 g)及 HOBT(0.62 g)添加至 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}戊酸三氟乙酸鹽(1.30 g)及 4-氟苯醯肼(0.37 g)於 DMF(25 mL)中之懸浮液，以及在室溫下攪拌反應溶液 2 小時。將飽和碳酸氫鈉溶液及乙酸乙酯添加至反應溶液，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉溶液沖洗有機層，在硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。將所得殘餘物在氯氧化磷(6 mL)中之溶液在迴流下加熱 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至所得殘餘物，接著利用氯仿萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 376 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

10

15

20

ESI-MS; m/z 453 [$M^+ + H$].

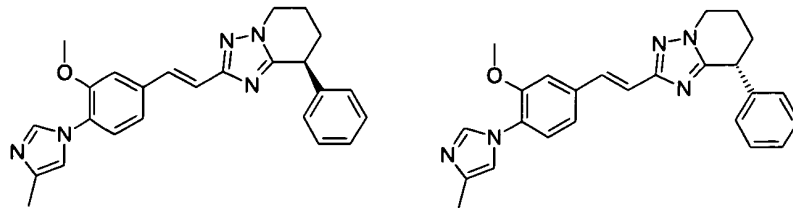
3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶之合成

- 5 在室溫下，將疊氮化鈉(0.15 g)添加至 2-{4-氯-1-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5-(4-氟苯基)[1,3,4]噁二唑(366 mg)於 DMSO(10 mL)中之溶液中，以及在 70°C 下攪拌反應溶液 6 小時。使反應溶液冷卻至室溫。接下來，將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉溶液
- 10 添加至反應溶液，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉溶液沖洗所得之有機層，在硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。在室溫下，將三苯基膦(0.33 g)添加至所得殘餘物於 THF(10 mL)及水(0.5 mL)之混合溶液中，以及在 60°C 下攪拌反應溶液 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓
- 15 下濃縮。將 THF 及甲苯添加至殘餘物，以及將溶液再次在減壓下濃縮。在 150°C 下攪拌所得殘餘物於乙酸(5 mL)中之溶液 1.5 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至所得殘餘物，接著利用氯仿萃取。在硫酸鎂上乾燥所得之萃取物，以及接著在減壓
- 20 下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統，接著為乙酸乙酯-甲醇系統)，利用乙酸乙酯及己烷固化，以及藉由過濾分離，獲得 188 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 416 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):
 2.05-2.13 (m, 2H), 2.31 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.96-3.02 (m,
 2H), 3.88 (s, 3H), 4.10-4.16 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.06-7.12
 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.68-7.75 (m, 3H), 7.97 (brs,
 5 1H).

實施例 172 及 173

(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯
 基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及
(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯
 基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成
 10 [式 162]



5-氯-2-苯基戊酸醯肼之合成

在冰冷卻下，將苯基乙酸甲酯(2.0 g)於 DMF(5 mL)中
 15 之溶液添加至氫化鈉(含有 40%之礦物油, 590 mg)於
 DMF(20 mL)中之溶液。將反應溶液攪拌 10 分鐘，在室溫
 下再攪拌 30 分鐘，以及再次冰冷卻。將 1-氯-3-碘丙烷(2.99
 g)於 DMF(5 mL)中之溶液添加至反應混合物，以及將反應
 溶液在室溫下攪拌隔夜。將水及乙酸乙酯添加至反應混合
 20 物，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉水溶液沖洗有機層，
 在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮，獲得 5-氯

-2-苯基戊酸甲酯之粗產物。將胍一水合物(8 mL)添加至所得之粗 5-氯-2-苯基戊酸甲酯(3.279 g)於乙醇(20 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液隔夜。將反應溶液在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯添加至殘餘物，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉水溶液沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之殘餘物(洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 730 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.60-2.45 (m, 6H), 3.45-3.59 (m, 2H), 4.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 8.10 (brs, 1H).

(R)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及

15 (S)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

32 mg 之標題化合物之外消旋物係藉由與實施例 150 及 151 相同之方法，自(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯基亞胺酸乙酯二鹽酸鹽(250 mg)及 5-氯-2-苯基戊酸醯胍(206 mg)獲得。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ AD-H(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇, flow rate: 10 mL/min)分離所得之外消旋物，獲得具有滯留時間 21 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(11 mg)，及具有滯留時間 25 分鐘及正旋光性之標

題光學活性化合物(12 mg)。

具有滯留時間 21 分鐘之標題光學活性化合物之特性
值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.06-2.12 (m, 2H), 2.16-2.24 (m,
5 1H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.37
(m, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.13-7.15 (m,
3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.32-7.36
(m, 2H), 7.52 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

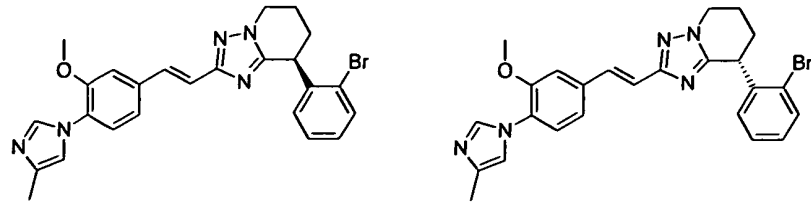
具有滯留時間 25 分鐘之標題光學活性化合物之特性
10 值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.06-2.12 (m, 2H), 2.16-2.24 (m,
1H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.37
(m, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.13-7.15 (m,
3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.32-7.36
15 (m, 2H), 7.52 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

實施例 174 及 175

(-)-8-(2-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-
基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及
(+)-8-(2-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-
20 基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合
成

[式 163]



1-胺基-3-(2-溴苯基)哌啶-2-酮之合成

在冰冷卻下，將 2-溴苯基乙酸甲酯(2.0 g)於 DMF(5 mL)中之溶液，添加至氫化鈉(含有 40%之礦物油, 384 mg)於 DMF(20 mL)中之懸浮液。將反應溶液攪拌 10 分鐘，在室溫下再攪拌 30 分鐘，以及接著再次冰冷卻。將 1-氯-3-碘丙烷(1.96 g)於 DMF(5 mL)中之溶液添加至反應混合物中，以及在室溫下攪拌反應溶液隔夜。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉水溶液沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮，獲得 2-(2-溴苯基)-5-氯戊酸甲酯之粗產物。將胼一水合物(4 mL)添加至所得粗 2-(2-溴苯基)-5-氯戊酸甲酯(2.895 g)於乙醇(20 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 3 小時。將胼一水合物(8 mL)再次添加至反應溶液，以及在室溫下攪拌反應溶液 2 天。將反應溶液在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯添加至殘餘物，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉水溶液沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮，獲得 1.504 g 之粗純化的標題化合物。化合物之特性值如下。

ESI-MS; m/z 269, 271 [$M^+ + H$].

(E)-N-[3-(2-溴苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲

基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺之合成

將 BOPCl (1.48 g) 添加至 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (1.0 g)、1-胺基-3-(2-溴苯基)哌啶-2-酮 (1.26 g) 及 TEA (1.1 mL) 於 DMF (20 mL) 中之溶液，
 5 以及在室溫下攪拌反應溶液 3 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉水溶液沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯-甲醇系統)，獲得
 10 1.130 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.00-2.15 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.76-3.78 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 1H), 6.50 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H),
 15 7.14 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H).

(R)-8-(2-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，及
 20 (S)-8-(2-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

將 (E)-N-[3-(2-溴苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺 (1.130 g) 於氮氧化

磷(7 mL)中之溶液在迴流下加熱 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸(7 mL)及乙酸銨(6 g)添加至殘餘物，以及在 150°C 下攪拌反應溶液 1 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將

5 飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯添加至殘餘物，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉水溶液沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 663 mg 之標題化合物之外

10 消旋物。藉由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK™ AD-H(2 cm × 25 cm；移動相：乙醇，流速：10 mL/min)分離所得之外消旋物(55 mg)，獲得具有滯留時間 18 分鐘及負旋光性之標題光學活性化合物(20 mg)，及具有滯留時間 24 分鐘及正旋光性之標題光學活性化合物(20

15 mg)。

具有滯留時間 18 分鐘之標題光學活性化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.03-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.25-4.35

20 (m, 2H), 4.76 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.86 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 16.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).

具有滯留時間 24 分鐘之標題光學活性化合物之特性

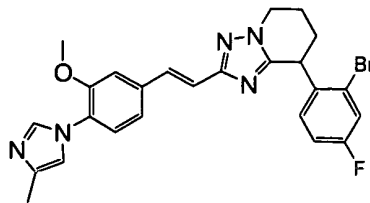
值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.03-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H),
2.35-2.42 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.25-4.35
5 (m, 2H), 4.76 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.86 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H),
6.92 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 16.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.13-7.17 (m,
3H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.51 (dd, J
 $= 7.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).

實施例 176

8-(2-溴-4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
10 -1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶
之合成

[式 164]



1-胺基-(2-溴-4-氟苯基)哌啶-2-酮之合成

15 將亞硫醯二氯(6 mL)逐滴添加至 2-溴-4-氟苯基乙酸
(5.0 g)於甲醇(50 mL)中之溶液，以及在室溫下攪拌反應溶
液 1 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，以及接著將殘餘
物溶解於乙酸乙酯中。經由矽膠墊過濾溶液(載體：
Chromatorex NH)，以及在減壓下濃縮濾液，獲得 2-溴-4-氟
20 苯基乙酸甲酯(5.53 g)。在冰冷卻下，將 2-溴-4-氟苯基乙酸
甲酯(2.0 g)於 DMF(5 mL)中之溶液添加至氫化鈉(含有 40
%之礦物油, 356 mg)於 DMF(20 mL)中之懸浮液。將反應溶

液攪拌 10 分鐘，在室溫下再攪拌 30 分鐘，以及再次冰冷
卻。將 1-氯-3-碘丙烷(1.82 g)於 DMF(5 mL)中之溶液添加至
反應混合物中，以及在室溫下攪拌反應溶液 3 小時。將水
及乙酸乙酯添加至反應混合物，以及分離有機層。利用飽
5 和氯化鈉水溶液沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾
燥，以及接著在減壓下濃縮。將肼一水合物(8 mL)添加至
所得粗純化之 5-氯-2-(2-溴-4-氟)苯基戊酸甲酯(2.75 g)於乙
醇(20 mL)中之溶液，以及將反應溶液在迴流下加熱 3.5 小
時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將
10 飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯添加至殘餘物，以及分離
有機層。利用飽和氯化鈉水溶液沖洗所得之有機層，在無
水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱
層析法純化所得之殘餘物(洗脫溶劑：乙酸乙酯-甲醇系
統)，獲得 1.157 g 之標題化合物。化合物之特性值如下。
15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.92-2.00 (m, 2H), 2.11-2.18 (m,
1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 4.03-4.06 (m,
1H), 4.60 (brs, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 6.0$
Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H).

(E)-N-[3-(2-溴-4-氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基
20 -4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺之合成

將 BOPCl (1.48 g)添加至(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基
-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(1.0 g)、1-胺基-3-(2-溴-4-氟苯
基)哌啶-2-酮(1.15 g)及 TEA(1.1 mL)於 DMF(20 mL)中之懸
浮液，以及將反應溶液在室溫下攪拌隔夜。將水及乙酸乙

酯添加至反應混合物，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉水溶液沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫溶劑：乙酸乙酯-甲醇系統)，

5 獲得 953 mg 之標題化合物。化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.02-2.10 (m, 3H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 6.46 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 3H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 10.29 (s, 1H).

8-(2-溴-4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶
之合成

15 將(E)-N-[3-(2-溴-4-氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺(953 mg)於氯化磷(7 mL)中之溶液在迴流下加熱 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將乙酸(7 mL)及乙酸銨(6 g)添加至殘餘物，以及在 150°C 下攪拌反應溶液 1

20 小時。使反應溶液冷卻至室溫，以及接著在減壓下濃縮。將飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯添加至殘餘物，以及分離有機層。利用飽和氯化鈉水溶液沖洗所得之有機層，在無水硫酸鎂上乾燥，以及接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法純化所得之殘餘物(載體：Chromatorex NH；洗脫

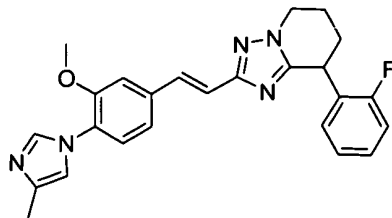
溶劑：庚烷-乙酸乙酯系統)，獲得 559 mg 之標題化合物。
化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.98-2.20 (m, 3H), 2.30 (s, 3H),
2.35-2.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.28-4.31 (m, 2H), 4.71 (t, J =
5 = 6.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4 Hz, 5.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J =
1.2 Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H),
7.14-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.0,
2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz,
1H).

10 [0648]

實施例 177

8-(2-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙炔基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成
[式 165]



15

標題化合物(468 mg)係藉由於實施例 176 相同之方法，自作為起始材料之(E)-N-[3-(2-氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺(761 mg)及 2-氟苯基乙酸獲得。

20 化合物之特性值如下。

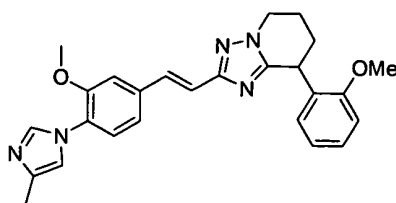
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.03-2.24 (m, 3H), 2.29 (s, 3H),
2.33-2.39 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.27-4.30 (m, 2H), 4.58-4.61

(m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 5H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.51 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

實施例 178

- 5 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

[式 166]



- 10 標題化合物(371 mg)係藉由與實施例 176 中相同之方法，自作為起始材料之(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-[3-(2-甲氧基苯基)-2-氧代哌啶-1-基]丙烯醯胺(629 mg)及 2-甲氧基苯基乙酸獲得。

化合物之特性值如下。

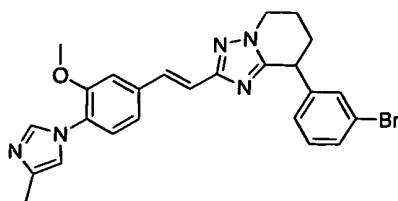
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.00-2.29 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.22-4.32 (m, 2H), 4.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 3H), 7.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.51 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.69
- 20 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

實施例 179

8-(3-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)

苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶之合成

[式 167]



標題化合物(935 mg)係藉由與實施例 176 中相同之方法，自作為起始材料之(E)-N-[3-(3-溴苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯醯胺(1.731 g)及 3-溴苯基乙酸獲得。

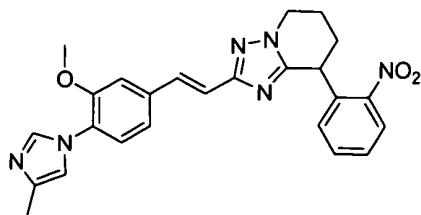
化合物之特性值如下。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.00-2.24 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.27-4.33 (m, 3H), 6.91-6.92 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

實施例 180

2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙
基}-8-(2-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶
之合成

[式 168]



標題化合物(920 mg)係藉由與實施例 176 中相同之方

法，由作為起始材料之(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-[3-(2-硝基苯基)-2-氧代哌啶-1-基]丙烯醯胺 (1.279 g)及 2-硝基苯基乙酸獲得。

化合物之特性值如下。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.13-2.32 (m, 3H), 2.29 (s, 3H),
2.55-2.61 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.31-4.35 (m, 2H), 4.92-4.95
(m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 7.04 (d, J = 16.4 Hz, 1H),
7.12-7.14 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m,
2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J
10 = 8.0, 1.6 Hz, 1H).

試驗實施例 1

取自胎鼠腦部之神經元培養物中 Aβ 胜肽的定量

本發明進行下之試驗以呈現本發明之通式 (I) 之化合物的實用性。

15 (1) 鼠初級神經元培養物

初級神經元培養物係由胚胎期第 18 天的威斯達大鼠 (Wistar rat) (Charles River Japan, 橫濱, 日本) 的大腦皮質製備而得。尤其, 胚胎係由乙醚麻醉下的懷孕大鼠無菌地移出。使腦與胚胎分離, 並將腦埋浸在冰冷之 L-15 培養
20 基 (舉例而言, Invitrogen Corp. Cat #11415-064, Carlsbad, CA, USA, 或 SIGMA L1518, St. Louis. MO, USA) 中。在立體顯微鏡下自腦收集大腦皮質。將收集的大腦皮質片段在 37°C 下, 於一溶液中進行酶處理 30 分鐘, 該溶液含有 0.25% 胰蛋白酶 (Invitrogen Corp., Cat #15050-065,

Carlsbad, CA, USA) 及 0.01% DNA (Sigma D5025, St. Louis, MO, USA), 以容許細胞分散。在此, 藉由添加去活化馬血清來終止反應。將經處理之溶液在 1500 rpm 下離心 5 分鐘, 以去除上層清液。將 5-10 ml 之培養基添加至所得之細胞團塊中。使用添加有 2%B-27 添加物 (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA)、25 μ M 2-巰基乙醇 (2-ME, WAKO, 139-06861, 大阪, 日本)、0.5 mM 之 L-麩胺酸 (Invitrogen Corp., Cat # 25030-081, Carlsbad, CA, USA), 以及抗生素-抗黴菌藥物 (Invitrogen Corp., Cat # 15240-062, Carlsbad, CA, USA) 之 Neurobasal medium™ (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA) 作為培養基 (Neurobasal/B27/2-ME)。然而, 未添加 2-ME 的培養基 (Neurobasal/B27) 係用於分析中。藉由溫和的吸量管抽吸添加有培養基的細胞團塊, 使細胞再分散。透過 40- μ m 之耐綸篩網 (Cell Strainer, Cat # 35-2340, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA), 濾除剩餘的細胞團塊, 以及因此獲得神經元細胞懸浮液。利用該培養基稀釋神經元細胞懸浮液, 並接著在預先塗覆有聚-L 或 D-離胺酸之 96-井聚苯乙烯微量盤 (Falcon Cat # 35-3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA), 其係利用下文所示之方法塗覆有聚-L-離胺酸, 或 BIOCOAT™ 細胞環境, 聚-D-離胺酸細胞用製品 96-井微量盤, Cat # 35-6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA) 中, 以 100 μ l/井的體積進行平板接種, 以獲得初始

細胞密度 5×10^5 細胞/平方公分。聚-L-離胺酸塗覆係依下述內容進行。利用 0.15 M 硼酸鹽緩衝液 (pH 8.5) 無菌地製備 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之聚-L-離胺酸 (SIGMA P2636, St. Louis, MO, USA) 溶液。將溶液以 100 $\mu\text{l}/\text{井}$ 的量添加至 96-井聚
5 苯乙烯培養盤中，並在室溫下培養 1 小時或以上，或在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下培養隔夜或更長的時間。利用無菌水沖洗 4 次或更多次，並接著乾燥，或利用例如無菌 PBS 或培養基清洗，並用於平板接種細胞。將平板接種的細胞在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 -95% 空氣之培養盤中培養一天，以新鮮的
10 Neurobasal/B27/2-ME 換掉全部量的培養基，以及接著將細胞再培養 3 天。

化合物之添加

在培養的第 4 天依下述方式添加藥劑至培養盤中。自井中去除全部量的培養基，以及以 180 $\mu\text{l}/\text{井}$ 的量添加不含
15 2-ME 且含有 2% B-27 (Neurobasal/B27) 之培養基。利用 Neurobasal/B27 稀釋測試化合物之二甲亞砒 (在下文中縮寫為 DMSO) 溶液，以致得到所欲最終濃度的 10 倍。以 20 $\mu\text{l}/\text{井}$ 的量添加稀釋液，並培養基充分攪拌。DMSO 的最終濃度為 1% 或更低。於對照組中僅添加 DMSO。

20 取樣

細胞於添加化合物後培養 3 天，以及收集全部量的培養基。所得之培養基係作為 ELISA 樣品。樣品在未稀釋下用於 $\text{A}\beta_{x-42}$ 測量，以及利用供進行 $\text{A}\beta_{x-40}$ 測量之 ELISA 套組配備的稀釋液稀釋成 5 倍。

細胞存活率的評估

利用 MTT 分析評估細胞存活率。MTT 分析係根據下述方法進行分析。於收集培養基後，將預熱之培養基以 100 μ l/井的量添加至井中。將溶解於 D-PBS(-) (杜比克氏磷酸鹽緩衝食鹽水 (Dulbecco's phosphate buffered Saline), SIGMA D8537, ST. Louis, MO, USA) 中的 8 mg/ml 之 MTT (SIGMA M2128, St. Louis, MO, USA) 溶液，以 8 μ l/井之量添加，且在 37°C、5% CO₂-95% 空氣之培養箱中培養 20 分鐘。以 100 μ l/井之量添加 MTT 溶解緩衝液，以及在 37°C、5% CO₂-95% 空氣之培養箱中，MTT 甲臍 (formazan) 結晶充分溶解。接下來，在 550 nm 下測量每一井之吸光值。MTT 溶解緩衝液係如下述般製備。將 100 g 的 SDS (十二烷基磺酸鈉) (舉例而言，十二烷基硫酸鈉，WAKO 191-07145，大阪，日本)，溶解於 250 ml 之 N,N'-二甲基甲醯胺 (舉例而言，WAKO 045-02916，大阪，日本) 與 250 ml 之蒸餾水的混合溶液中，於溶液中進一步添加分別為 350 μ l 之濃鹽酸及濃乙酸，以容許最終 pH 約 4.7。

在測量時，未平板接種任何細胞且僅含有培養基及 MTT 溶液的井係設定為基礎值 (bkg)。將測量值分別代入下述公式，包括減去 bkg 值。因此，計算相對於對照組 (未用藥劑處理的組，CTRL) 的比例 (占 CTRL 的百分比)，以比較及評估細胞存活率。

占 CTRL 的百分比 =

$$(A550_{\text{樣品}} - A550_{\text{bkg}}) / (A550_{\text{CTRL}} - A550_{\text{bkg}}) \times 100$$

(A550_樣品：樣品井在 550 nm 下的吸光度；

A550_bkg：基礎井在 550 nm 下的吸光度；

A550_CTRL：對照組在 550 nm 下的吸光度)。

A β ELISA

5 對 A β ELISA 而言，使用取自於 Wako Pure Chemical
 Industries, Ltd 之人／大鼠 β 澱粉樣蛋白質 (amyloid) (42)
 之 ELISA 套組 Wako (#290-62601) 及人／大鼠 β 澱粉樣蛋
 白質 (amyloid) (40) ELISA 套組 Wako (#294-62501)，或
 取自於 Immuno-Biological Laboratories, Co., Ltd. (IBL Co.,
 10 Ltd.) 之人澱粉樣蛋白質 (amyloid) β (1-42) 分析套組
 (#27711) 及人澱粉樣蛋白質 (amyloid) β (1-40) 分析套
 組 (#27713)。方法係描述於製造商所建議的草案中 (方法
 描述於附帶文件中)。然而，A β 校正曲線係利用 β -澱粉樣
 蛋白質胜肽 1-42、大鼠及 β -澱粉樣蛋白質胜肽 1-40、大鼠
 15 (Calbiochem, #171596 [A β ₄₂], #171593[A β ₄₀]) 來產生。
 結果顯示於表 1 中。以相對於對照組之培養基中的 A β 濃度
 的百分比來表示 (占 CTRL 的百分比)。

(2)測試結果係顯示於表 1 至 3 中，以相對於對照組之
 培養基中的 A β 濃度的百分比(占 CTRL 的百分比)來表示。

20 [表 1]

| 測試化合物 | 降低 A β 42 產生之活性 IC50 (nM) |
|-------|---------------------------------|
| 實施例 1 | 45 |
| 實施例 4 | 76 |
| 實施例 5 | 18 |

| | |
|--------|-----|
| 實施例 6 | 60 |
| 實施例 7 | 67 |
| 實施例 9 | 83 |
| 實施例 10 | 130 |
| 實施例 13 | 170 |
| 實施例 15 | 180 |
| 實施例 17 | 58 |
| 實施例 18 | 170 |
| 實施例 21 | 41 |
| 實施例 22 | 170 |
| 實施例 23 | 60 |
| 實施例 31 | 33 |
| 實施例 32 | 62 |

[表 2]

| 測試化合物 | 降低 A β 42 產生之活性 IC50 (nM) |
|--------|---------------------------------|
| 實施例 36 | 34 |
| 實施例 45 | 85 |
| 實施例 49 | 63 |
| 實施例 52 | 14 |
| 實施例 54 | 14 |
| 實施例 58 | 39 |
| 實施例 60 | 40 |
| 實施例 62 | 23 |
| 實施例 64 | 28 |
| 實施例 66 | 20 |
| 實施例 69 | 74 |
| 實施例 75 | 45 |
| 實施例 77 | 83 |

[表 3]

| 測試化合物 | 降低 A β 42 產生之活性 IC50 (nM) |
|---------|---------------------------------|
| 實施例 113 | 32 |
| 實施例 129 | 17 |
| 實施例 130 | 13 |
| 實施例 135 | 43 |
| 實施例 136 | 24 |
| 實施例 138 | 47 |
| 實施例 143 | 22 |
| 實施例 149 | 21 |
| 實施例 151 | 16 |
| 實施例 153 | 31 |
| 實施例 155 | 39 |
| 實施例 172 | 11 |
| 實施例 174 | 23 |

由表 1 至表 3 的結果，確認本發明之化合物具有降低
5 A β 42 產生之活性。

因此，根據本發明之通式 (I) 之化合物或其藥理學上
可接受之鹽類具有降低 A β 42 或其類似物產生之效果。因
此，本發明可特別提供一種用於因 A β 所引起的神經退化性
疾病，例如阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 或唐氏症候
10 群 (Down's syndrome) 的預防或治療藥劑。

本發明之通式 (I) 之化合物具有降低 A β 40 及 A β 42 產

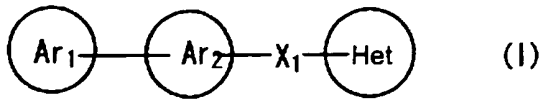
生之效果，因此，因此特別有用於作為因A β 所引起的神經退化性疾病，例如阿茲海默症（Alzheimer's disease）或唐氏症候群（Down's syndrome）的預防或治療藥劑。

【圖式簡單說明】：無

5 **【主要元件符號說明】：無**

五、中文發明摘要：

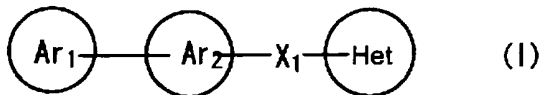
本發明提供一種由式(I)所代表之化合物：



或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar₁ 代表可經由 C1-6 烷基或類似基團所取代之咪唑基，Ar₂ 代表可經由 C1-6 烷氧基或類似基團所取代之苯基，X₁ 代表雙鍵或類似結構，以及 Het 代表可經由 C1-6 烷基或類似基團所取代之咪唑基，其可有效地作為由 Aβ 所引起之疾病的治療或預防藥劑。

六、英文發明摘要：

The present invention provides a compound represented by the formula (I):

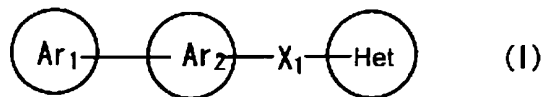


or a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein Ar₁ represents an imidazolyl group that may be substituted with a C1-6 alkyl group, or the like, Ar₂ represents a phenyl group that may be substituted with a C1-6 alkoxy group, or the like, X₁ represents a double bond or the like, and Het represents an imidazolyl group that may be substituted with a C1-6 alkyl group, or the like, which is effective as a therapeutic or prophylactic agent for a disease caused by Aβ.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

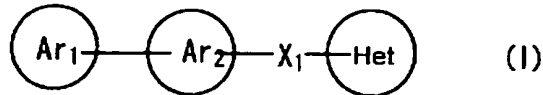
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

十、申請專利範圍：

1. 一種由式(I)所代表之化合物或藥理學上可接受之鹽

類：

[式 1]



5

其中

Ar₁ 代表可由 1 或 2 個選自於由(1)氫原子、(2)鹵素
原子、(3)C3-8 環烷基、(4)C2-6 烯基、(5)C2-6 炔基、
10 (6)C1-6 烷基(其中 C1-6 烷基可由 1 至 3 個鹵素原子所
取代)所構成的組群之取代基所取代的咪唑基，

Ar₂ 代表可由 1 至 3 個選自於由(1)氫原子、(2)鹵素
原子、(3)氰基、(4)C1-6 烷氧基所構成的組群之取代基
所取代的苯基或吡啶基，

15

X₁ 代表 -CR³=CR⁴- (其中 R³ 及 R⁴ 代表選自於由(1)
氫原子、(2)C1-6 烷基、(3)C1-6 烷氧基、(4)鹵素原子
所構成的組群的取代基)，以及

Het 為單價且代表

(1)5-員芳族雜環基，

(2)與 6-至 14-員非-芳族烴環稠合之 5-員芳族雜環

20

基，或

(3)與 5-至 14-員非芳族雜環基稠合之 5-員芳族雜環

基，

101年8月6日修正替代

其可由1至3個選自於取代基組群A4之取代基所取代；

- 取代基組群A4：(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、(4)氰基、(5)硝基、(6)C3-8環烷基、(7)可由1至3個選自於取代基組群A5之取代基所取代的C2-6烯基、(8)可由1至3個選自於取代基組群A5之取代基所取代的C2-6炔基、(9)C3-8環烷氧基、(10)C3-8環烷硫基、(11)甲醯基、(12)可由1至3個選自於取代基組群A5之取代基所取代的C1-6烷羰基、(13)可由1至3個選自於取代基組群A5之取代基所取代的C1-6烷硫基、(14)可由1至3個選自於取代基組群A5之取代基所取代的C1-6烷基亞磺醯基、(15)可由1至3個選自於取代基組群A5之取代基所取代的C1-6烷基磺醯基、(16)羥亞胺基、(17)C1-6烷氧基亞胺基、(18)可由1至3個選自於取代基組群A5之取代基所取代的C1-6烷基、(19)可由1至3個選自於取代基組群A5之取代基所取代的C1-6烷氧基、(20)可由1或2個選自於取代基組群A5之取代基所取代的胺基、(21)可由1或2個選自於取代基組群A5之取代基所取代的胺基甲醯基、(22)可由1至3個選自於取代基組群A5之取代基所取代的6-至14-員芳族烴環基、(23)可由1至3個選自於取代基組群A5之取代基所取代的5-至14-員芳族雜環基、(24)可由1至3個選自於取代基組群A5之取代基所取代的6-至14-員非芳族烴環基、(25)可由1至3個選自

第96107693號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：101年8月6日

於取代基組群 A5 之取代基所取代的 5-至 14-員非芳族
雜環基、(26)C2-6 烯氧基、(27)C2-6 炔氧基、(28)C3-8
環烷基亞磺醯基、(29)C3-8 環烷基磺醯基、(30)-X-A(其
中 X 代表亞胺基、-O-或-S-，以及 A 代表可由 1 至 3
5 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 6-至 14-員
芳族烴環基或 5-至 14-員芳族雜環基)、(31)-CO-A (其
中 A 如前述定義)、(32)=CH-A (其中 A 如前述定義)、
(33)羧基及(34)C1-6 烷氧基羰基；

取代基組群 A5：(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、
10 (4)氰基、(5)硝基、(6)C3-8 環烷基、(7)C2-6 烯基、(8)C2-6
炔基、(9)C3-8 環烷氧基、(10)C3-8 環烷硫基、(11)甲
醯基、(12)C1-6 烷羰基、(13)C1-6 烷硫基、(14)C1-6 烷
基亞磺醯基、(15)C1-6 烷基磺醯基、(16)羥基亞胺基、
(17)C1-6 烷氧基亞胺基、(18)C1-6 烷基 (其中該 C1-6
15 烷基可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基、6-
至 14-員芳族烴環基 (其中該 6-至 14-員芳族烴環基可
由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代)、
以及 5-至 14-員芳族雜環基 (其中該 5-至 14-員芳族雜
環基可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取
20 代)所取代)、(19)C1-6 烷氧基 (其中該 C1-6 烷氧基可
由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基、6-至 14-
員芳族烴環基 (其中該 6-至 14-員芳族烴環基可由 1 至
3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代) 以及 5-至
14-員芳族雜環基 (其中該 5-至 14-員芳族雜環基可由 1

101年8月6日修正替換頁

- 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代) 所取代)、(20)可由 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基、(21)可由 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基甲醯基、(22)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族烴環基、(23)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 5-至 14-員芳族雜環基、(24)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 6-至 14-員非芳族烴環基、(25)可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 5-至 14-員非芳族雜環基、(26)C2-6 烯氧基、(27)C2-6 炔氧基、(28)C3-8 環烷基亞磺醯基、(29)C3-8 環烷基磺醯基、(30)-X-A (其中 X 代表亞胺基、-O-或-S-, 以及 A 代表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A6 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族烴環基或 5-至 14-員芳族雜環基)、(31)-CO-A (其中 A 如前述定義)、(32)=CH-A (其中 A 如前述定義)、(33)羧基及(34)C1-6 烷氧基羰基;

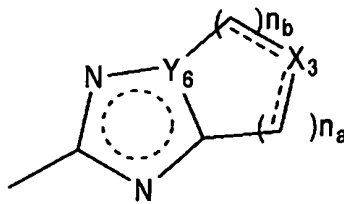
取代基組群 A6:

- (1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、(4)氰基、(5)可由 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基、(6)C1-6 烷基(其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代: 鹵素原子、羥基、氰基、可由 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基)以及(7)C1-6 烷氧基(其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代: 鹵素原子、羥基、氰基、可由

第96107693號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：101年8月6日

- 1 或 2 個 C1-6 烷基所取代之胺基)。
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar_1 係由 C1-6 烷基所取代。
 3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar_2 為吡啶基。
 4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar_2 為苯基。
 5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Ar_2 係由 C1-6 烷氧基所取代。
 6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 X_1 為 $-CH=CH-$ 。
 7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 Het 為由下式所代表的基團：

[式 8]



15

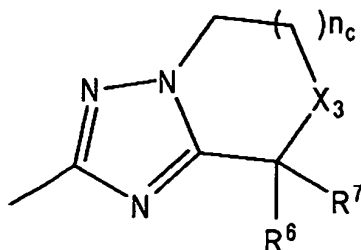
其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，其中 \dots 代表單鍵或雙鍵， X_3 代表次甲基或亞甲基、亞胺基、氧原子、硫原子或 $-SO_2-$ ，其可由選自於取代基組群 A4 之取代基所取代， Y_6 代表碳原子或氮原子，以及 n_a 及 n_b 係獨立地代表整數 0 至 3。

20

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物或其藥理學上可接受

之鹽類，其中 Het 為下式所代表的基團：

[式 9]



其可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代，
 5 其中 R^6 及 R^7 為相同或不同且各自代表選自於取代基組群 A4 的取代基， X_3 係如申請專利範圍 7 項所述之定義，以及 n_c 代表整數 0 至 2。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 R^6 代表可由 1 至 3 個選自於取代基組群 A4 之取代基所取代的 6-至 14-員芳族烴環基或 5-至 14-員芳族雜環基。

10. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 R^6 代表可由 1 至 3 個選自於下述基團所組成之組群的取代基所取代的苯基、吡啶基或萘基：(1) 氫原子、(2) 鹵素原子、(3) 氰基、(4) C1-6 烷氧基（其中該 C1-6 烷氧基可由 1 至 3 個鹵素原子所取代）、(5) C1-6 烷基（其中該 C1-6 烷基可由 1 至 3 個鹵素原子所取代，以及(6)可由 1 至 2 個 C1-6 烷基所取代的胺基。

11. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中 R^7 代表選自於下述基團所組成之組群的

第96107693號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：101年8月6日

取代基：(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、(4)氰基、
(5)C1-6 烷基、(6)C2-6 烯基、(7)C2-6 炔基、(8)C1-6 烷
氧基及(9)可由 1 至 2 個 C1-6 烷基所取代的胺基。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其藥理學上可接受
5 之鹽類，其中該化合物係選自於下述基團：

(1)4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(2)4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-咪唑，

10 (3)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯
基]乙烯基}-1-甲基-5-苯基-1H-咪唑，

(4)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯
基]乙烯基}-4-苯基-1H-咪唑，

15 (5)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯
基]乙烯基}-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑，

(6)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸甲酯，

(7)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-(1H-咪唑-4-基)甲醇，

20 (8)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸，

(9)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-
咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-羧酸(2-氯乙基)醯
胺，

101年8月6日修正後頁

(10) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氫-5H-咪唑並[1,5-a]吡嗪-8-酮，

5 (11) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-6,7-二氫-5H-咪唑並[1,5-a]吡嗪-8-酮，

(12) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫咪唑並[5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮，

10 (13) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-咪唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

15 (14) 2-{4-(4-氟苯基)-5-甲氧基甲基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]咪唑-1-基}乙醇，

(15) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,5-a]吡嗪，

20 (16) 3-(3-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

(17) 3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

(18) 1-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4,5-二甲基-1H-咪唑，

第96107693號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：101年8月6日

(19)3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-
 甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

(20)3-[2-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-
 甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

5 (21)4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲
 基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(22)5-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲
 基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

10 (23)3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲
 基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

(24)(+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基
 -4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三
 唑，

15 (25)(-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基
 -4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三
 唑，

(26)5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-
 甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三
 唑，

20 (27)3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-
 甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三
 唑，

(28)5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-
 甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三

101-8-30 日修正替換頁

(29)3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑，

5 (30)(+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑，

(31)(-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑，

10 (32)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-(1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑，

(33)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑，

15 (34)5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑，

(35)3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑，

20 (36)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-1H-咪唑，

(37)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-(1-甲基-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑，

(38)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-苯基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,5-a]吡啶，

第96107693號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：101年8月6日

(39)(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (40)(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(41)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

10 (42)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

15 (43)(+)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(44)(-)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

20 (45)(+)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(46)(-)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

101年8月6日修正替換頁

(47)(+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (48)(-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(49)(+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

10 (50)(-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

15 (51)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(52)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

20 (53)7-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇，

(54)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

第96107693號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：101年8月6日

(55)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

5 (56)(+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(57)(-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

10 (58)(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

15 (59)(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(60)(+)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

20 (61)(-)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(62)8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

101年8月6日修正替換頁

(63)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (64)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(65)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

10 (66)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

15 (67)(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(68)(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

20 (69)2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(70)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亞甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

101年8月6日修正替换頁

第96107693號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：101年8月6日

(71)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((S)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑，

(72)3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((R)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑，

5 (73)(-)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(74)(+)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

10 (75)(-)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(76)(+)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

15 (77)(-)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

20 (78)(+)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(79)5-[甲氧基-(4-甲氧基苯基)甲基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-[1,2,4]

101年8月6日修正替換頁 唑，

(80)7-(4-氟苯基)-7-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三唑，

5 (81)4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-(四氫呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑，

(82)4-{5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-4-(3,4,5-三氟苯基)丁-1-醇，

10 (83)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈，

(84)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈，

15 吡啶-8-腈，

(85)(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈，

20 (86)(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-腈，

(87)(+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑

第96107693號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：101年8月6日

並[1,5-a]吡啶-8-基胺，

(88)(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑

並[1,5-a]吡啶-8-基胺，

5 (89)2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(90)(-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

10

(91)(+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(92)2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

15

(93)(+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

20

(94)(-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(95)2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑

並[1,5-a]吡啶，

10年8月6日修正書換頁
(96)(-)-2-{{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

5 (97)(+)-2-{{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(98)(-)-2-{{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

10

(99)(+)-2-{{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

15 (100)(+)-2-{{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三唑，

(101)(-)-2-{{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三唑，

20 (102)(+)-2-{{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇，

(103)(-)-2-{{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯

第96107693號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：101年8月6日

並[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇，

(104)(+)-8-(3,4-二氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-
甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]
三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (105)(-)-8-(3,4-二氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-
甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]
三唑並[1,5-a]吡啶，

(106)4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基
-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4,5,6,7-四氫[1,2,4]三唑
10 並[1,5-a]嘧啶，

(107)(+)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-
基)苯基]乙烯基}-5-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[4,3-a]吡啶，

(108)(-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-
15 基)苯基]乙烯基}-5-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[4,3-a]吡啶，

(109)4-氯-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑
-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(110)4-(4-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲
20 基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(111)4-(3-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲
基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(112)4-(2-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲
基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

101年8月6日修正替換頁

(113)4-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(114)4-(4-聯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

5 (115)4-(4-丙基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

(116)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氯甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

10 (117)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(118)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
15 [1,5-a]吡啶，

(119)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並
[1,5-a]吡啶，

(120)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]
20 三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(121)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]
三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

106年8月6日修正替換頁

(122)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

5 (123)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(124)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

10 (125)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(126)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

15 (127)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(128)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

20 (129)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

101年8月6日修正替換頁

(130)(+)-8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

5 (131)(-)-8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(132)(+)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

10 (133)(-)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪，

(134)(+)-4-(2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苯甲腈，

15

(135)(-)-4-(2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑並[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苯甲腈，

(136)(+)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

20

(137)(-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

101年8月6日修正替換

(138)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (139)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(140)(+)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

10 (141)(-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(142)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

15 (143)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-對甲苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-醇，

(144)(+)-4-{2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲脞，

20 (145)(-)-4-{2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲脞，

101年8月6日修正替換頁

(146)(+)-4-{8-羥基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲脒，

5 (147)(-)-4-{8-羥基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯甲脒，

(148){4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-8-基}苯基}二甲胺，

10 (149)(S)-8-(4-氯苯基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

15 (150)(R)-8-(4-氯苯基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

(151)(+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

20 (152)(-)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶，

(153)(+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[2,1-c][1,2,4]三唑，

101年8月6日修正替換頁

(154)(-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯並[2,1-c][1,2,4]三唑，

5 (155)(S)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡嗪因(azepine)，

(156)(R)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡嗪因(azepine)，

10 (157)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡嗪因(azepine)，

15 (158)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡嗪因(azepine)，

(159)(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

20 (160)(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(161)(-)-8-(2-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

101年8月6日修正替換頁

(162)(+)-8-(2-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

5 (163)8-(2-溴-4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

(164)8-(2-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

10 (165)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，

15 (166)8-(3-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶，以及

(167)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶。

13. 一種藥劑，包含如申請專利範圍第1至12項中任一項
20 之化合物或其藥理學上可接受的鹽類作為活性成分。
14. 如申請專利範圍第13項之藥劑，其係用於預防或治療由澱粉樣蛋白質- β (amyloid- β) 所引起之疾病。
15. 如申請專利範圍第14項之藥劑，其中該由澱粉樣蛋白質- β (amyloid- β) 所引起之疾病為阿茲海默症

第96107693號專利申請案申請專利範圍修正本 修正日期：101年8月6日

101年8月6日修正替換頁

(Alzheimer's disease)、痴呆症 (dementia)、唐氏症候群 (Down syndrome) 或澱粉樣變性 (amyloidosis)。

16. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之由式(I)所代表之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其係用於預防或治療由澱粉樣蛋白質- β 所引起之疾病。
17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物或其藥理學上可接受之鹽類，其中該由澱粉樣蛋白質- β 所引起之疾病為阿茲海默症、老年痴呆症、唐氏症候群或澱粉樣變性。