



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201033213 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：099102036

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 26 日

(51)Int. Cl.：

*C07D487/04 (2006.01)*

*A61K31/519 (2006.01)*

*A61P3/10 (2006.01)*

*A61P3/04 (2006.01)*

*A61P9/10 (2006.01)*

(30)優先權：2009/01/27

日本

2009-015832

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：鈴木英夫 SUZUKI, HIDEO (JP)；藤本卓也 FUJIMOTO, TAKUYA (JP)；山本武志 YAMAMOTO, TAKESHI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：2 共 524 頁

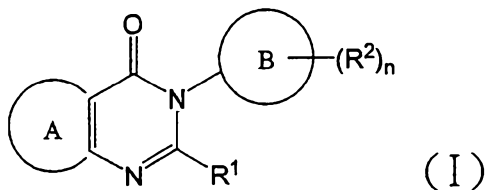
(54)名稱

稠環化合物及其用途

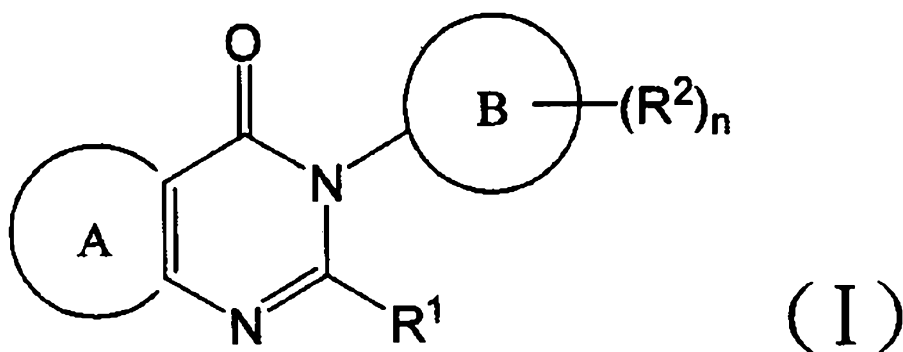
FUSED RING COMPOUND AND USE THEREOF

(57)摘要

本發明提供下式所示之化合物或其鹽：



其中，各符號如本說明書中所敘述；該化合物或其鹽適用於預防/治療類二十烷酸相關疾病例如動脈粥樣硬化、糖尿病、肥胖症、粥樣動脈栓塞症、氣喘、發燒、疼痛、癌症、風濕症、骨關節炎及異位性皮膚炎，且具有優良之藥理作用、物化性質等。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201033213 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：099102036

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 26 日

(51)Int. Cl.：

*C07D487/04 (2006.01)*

*A61K31/519 (2006.01)*

*A61P3/10 (2006.01)*

*A61P3/04 (2006.01)*

*A61P9/10 (2006.01)*

(30)優先權：2009/01/27

日本

2009-015832

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：鈴木英夫 SUZUKI, HIDEO (JP)；藤本卓也 FUJIMOTO, TAKUYA (JP)；山本武志 YAMAMOTO, TAKESHI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：2 共 524 頁

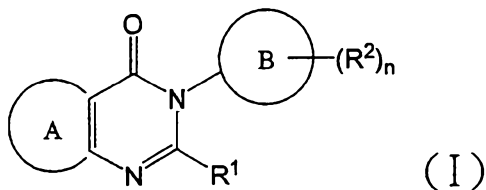
(54)名稱

稠環化合物及其用途

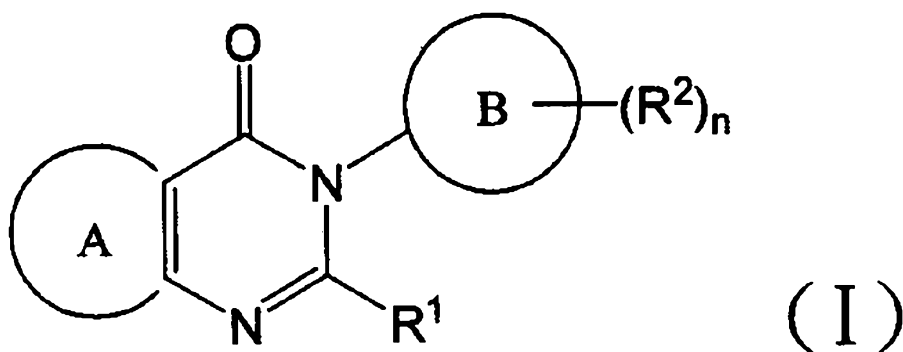
FUSED RING COMPOUND AND USE THEREOF

(57)摘要

本發明提供下式所示之化合物或其鹽：



其中，各符號如本說明書中所敘述；該化合物或其鹽適用於預防/治療類二十烷酸相關疾病例如動脈粥樣硬化、糖尿病、肥胖症、粥樣動脈栓塞症、氣喘、發燒、疼痛、癌症、風濕症、骨關節炎及異位性皮膚炎，且具有優良之藥理作用、物化性質等。





## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關具有作為藥物之優良性質的新穎稠環化合物；該化合物之製法；以及該化合物之用途。更特定言之，本發明係有關具有抑制  $\delta$ -5-去飽和酶之特定結構的稠環化合物或其鹽或其前藥，該化合物或其鹽或其前藥基於抑制類二十烷酸(eicosanoid)之生成而具有各種藥理作用，並具有優良之性質例如適合的結晶度與安定性，且適用於作為類二十烷酸相關疾病(例如，動脈粥樣硬化、粥樣動脈栓塞症、糖尿病、肥胖症、氣喘、發燒、疼痛、癌症、風濕症、骨關節炎或異位性皮膚炎)之預防/治療劑；該化合物或其鹽或其前藥之製法；以及該化合物或其鹽或其前藥之用途。

### 【先前技術】

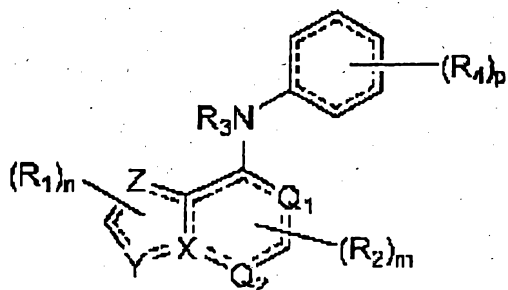
類二十烷酸例如前列腺素、白三烯以及血栓素似乎於各種疾病扮演重要角色。舉例而言，一般認為發炎性類二十烷酸生成路徑(inflammatory eicosanoid production pathway)會於發炎性疾病(例如，動脈粥樣硬化、糖尿病、肥胖症、氣喘、風濕症、骨關節炎以及發炎性疼痛)中被活化，且與此等疾病之開始及惡化有關。

抑制類二十烷酸訊息傳遞之試劑(例如，環氧化酶抑制劑以及血栓素 A2 受體拮抗劑)在臨床上係使用作為類二十烷酸相關疾病之治療劑。然而，對於處理發炎性疾病之需求仍相當高，因此渴望研發具有較少副作用之有效治療

藥物。

迄今，抑制  $\delta$ -5-去飽和酶之化合物已被發表於例如 W02008/089307、W02008/089310 等。

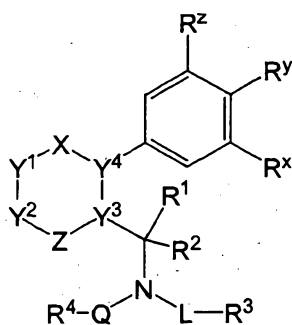
W02008/089307 揭露了對  $\delta$ -5-去飽和酶具有抑制作用之化合物如下式所示之化合物，以及該化合物於預防或治療疼痛、發炎、癌症以及眼部疾病與失調之應用：



(其中，X 為 CH 或 N；Y 為 O、S、CR<sub>1</sub>、CHR<sub>1</sub>、N 或 NR<sub>1</sub>；Z 為 O、S、CR<sub>1</sub>、CHR<sub>1</sub>、N 或 NR<sub>1</sub>；Q<sub>1</sub> 為 CR<sub>2</sub>、CHR<sub>2</sub>、N 或 NR<sub>2</sub>；Q<sub>2</sub> 為 CR<sub>2</sub>、CHR<sub>2</sub>、N 或 NR<sub>2</sub>；各 R<sub>1</sub> 獨立地為 OR<sub>1A</sub>、N(R<sub>1A</sub>)<sub>2</sub>、NC(O)R<sub>1A</sub>、氫等；各 R<sub>1A</sub> 獨立地為氫或視需要經取代之烷基等；各 R<sub>2</sub> 獨立地為 OR<sub>2A</sub>、N(R<sub>2A</sub>)<sub>2</sub>、NC(O)R<sub>2A</sub>、氫、氰基、硝基、鹵素、或視需要經取代之烷基、芳基、烷基芳基、芳基烷基等；各 R<sub>2A</sub> 獨立地為氫或視需要經取代之烷基等；R<sub>3</sub> 獨立地為或視需要經取代之烷基；各 R<sub>4</sub> 獨立地為 OR<sub>4A</sub>、N(R<sub>4A</sub>)<sub>2</sub>、NC(O)R<sub>4A</sub>、氫、氰基等；各 R<sub>4A</sub> 獨立地為氫或視需要經取代之烷基、芳基等；n 為 1 至 3；m 為 1 至 3；以及 p 為 1 至 5)。

W02008/089310 揭露了對  $\delta$ -5-去飽和酶具有抑制作用之上式化合物，以及該化合物於預防或治療身體組成失調之應用。

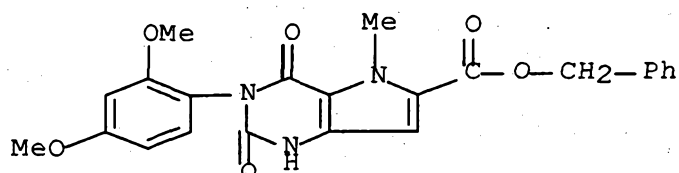
同時，W02007/002701 揭露了用於治療例如發炎與免疫病症之疾病以及由 CXCR3 趨化激素受體所媒介之疾病的化合物如下式所示之化合物：



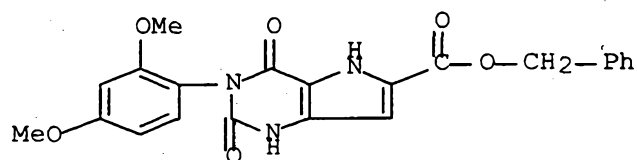
(其中， $X$  為選自鍵結、 $-C(O)-$ 、 $C(R^5)(R^6)-$ 等所成群組之成員； $Z$  為選自鍵結、 $-N=$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^7)=$ 及 $-N(R^{14})-$ 所成群組之成員，惟  $X$  與  $Z$  不同時為鍵結； $L$  為選自鍵結、 $C(O)-(C_1-C_8)$ 伸烷基等所成群組之成員； $Q$  為選自  $(C_1-C_8)$ 伸烷基等所成群組之成員； $R^1$  及  $R^2$  獨立地為選自  $H$ 、 $(C_1-C_8)$ 烷基等所成群組之成員； $R^3$  係不存在或為選自氫、羥基等所成群組之成員； $R^4$  為選自  $(C_2-C_{20})$ 烷基等所成群組之成員； $R^5$  及  $R^6$  各自獨立地為選自  $H$ 、 $(C_1-C_8)$ 烷基等所成群組之成員； $R^7$  及  $R^8$  各自獨立地為選自  $H$ 、 $(C_1-C_8)$ 烷基等所成群組之成員；各  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  係獨立地選自  $H$ 、 $(C_1-C_8)$ 烷基等所組成之群組； $R^x$ 、 $R^y$  及  $R^z$  各自獨立地為  $H$ 、 $F$  或氟基，其中  $R^x$ 、 $R^y$  及  $R^z$  中之至少一者為氟基； $Y^1$  及  $Y^2$  各自獨立地為選自  $-C(R^{12})=$ 、 $-CH(R^{12})-$ 、 $-N=$ 等所成群組之成員； $Y^3$  為  $N$  或  $C$ ，其中當  $Y^3$  為  $C$  時， $Y^3$  與  $Y^2$ 、 $Y^4$  或  $Z$  共用一雙鍵；以及  $Y^4$  為  $N$  或  $C$ ，其中當  $Y^4$  為  $C$  時， $Y^4$  與  $X$ 、 $Y^1$  或  $Y^3$  共用一雙鍵；各  $R^{12}$  為選自  $H$ 、鹵素、羥基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、 $(C_1-C_8)$ 烷基、環  $(C_3-C_6)$ 烷基等所成群組之成

員；當  $Y^1$  及  $Y^2$  視需要各自為  $-C(R^{12})=$  或  $-CH(R^{12})-$  中之一者時，兩個  $R^{12}$  基團可結合形成經取代或未經取代之 5-至 6-員環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基環)。

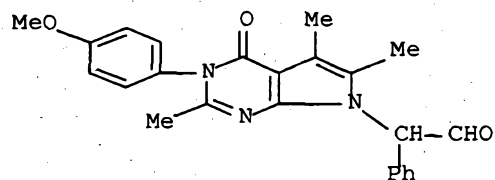
下式所示之化合物係敘述於 Journal of Combinatorial Chemistry, 2005, 7(6), p. 977-986 :



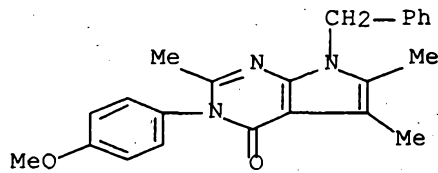
下式所示之化合物係敘述於 Journal of Combinatorial Chemistry, 2005, 7(4), p. 589-598 :



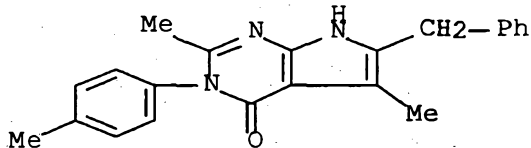
下式所示之化合物係敘述於 Indian Journal of Chemistry, Sec. B, Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 2000, 39B(10), p. 764-768 :



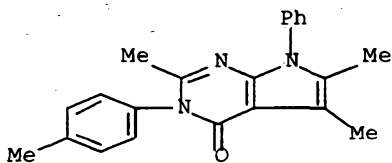
下式所示之化合物係敘述於 Journal of the Chinese Chemical Society, 1992, 39(1), p. 101-104 and Archives of pharmacal research, 1990, 13(1), p. 97-100 :



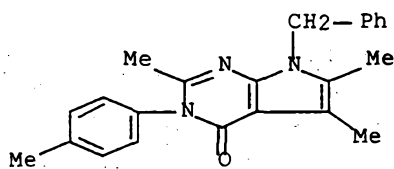
下式所示之化合物係敘述於 Heterocycles, 1990, 31(2), p. 367-372 :



下式所示之化合物係敘述於 Chemica Scripta, 1988, 28(3), p. 303-305 :



下式所示之化合物係敘述於 Heterocycles, 1986, 24(4), p. 997-1006 :



### 本發明所欲解決之問題

本發明之目的在提供適用於預防/治療類二十烷酸相關疾病(例如, 動脈粥樣硬化、粥樣動脈栓塞症、糖尿病、肥胖症、氣喘、發燒、疼痛、癌症、風濕症、骨關節炎及異位性皮膚炎)且具有優良藥理作用及物化性質之化合物。

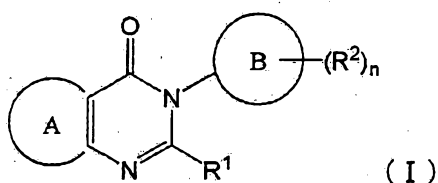
### 解決問題之方法

本發明人首次發現以下通式(I)所示之稠環化合物可抑制 $\delta$ -5-去飽和酶，該稠環化合物基於抑制類二十烷酸生成而顯現各種藥理作用，並具有優良之性質例如適合的結晶度與安定性，且適用於預防/治療類二十烷酸相關疾病例如動脈粥樣硬化、粥樣動脈栓塞症、糖尿病、肥胖症、氣喘、發燒、疼痛、癌症、風濕症、骨關節炎或異位性皮膚炎。本發明人基於此發現以及深入研究之結果而完成本發明。

### 【發明內容】

亦即，本發明係關於

[1] 一種下式(I)所示之化合物或其鹽(後文中亦稱為「化合物(I)」)：



其中：

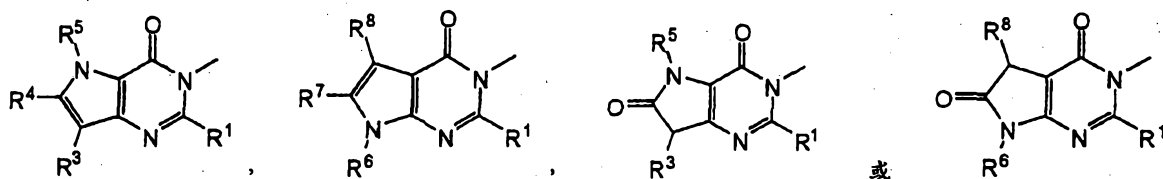
R<sup>1</sup> 為氫原子、經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、經取代或未經取代之 C<sub>3-8</sub> 環烷基、經取代或未經取代之胺基、-OR'、-SR'、-SOR'' 或 -SO<sub>2</sub>R'' (其中 R' 為氫原子、經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、經取代或未經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、或經取代或未經取代之環基(cyclic group)；以及 R'' 為經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、經取代或未經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、或經取代或未經取代之環基)；

R<sup>2</sup> 為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷

基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；

$n$  為 1 至 5 之整數；

包含環 A 之稠合環為下式中之任一者所示之環：



其中：

$R^3$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基；

$R^4$  為氫原子、鹵素原子、羥基、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；

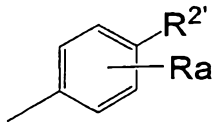
$R^5$  為氫原子、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基；

$R^7$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之羥基、 $C_{2-6}$  烷基、經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

$R^8$  為氫原子或鹵素原子；以及

環 B 為 5-或 6-員環，惟當  $R^4$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基時，或當  $R^7$  為氫原子、鹵素原子、經取代之羥基、 $C_{2-6}$  烷基、經取代之  $C_{1-6}$  烷基或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基時，環 B 為下式所示之環：

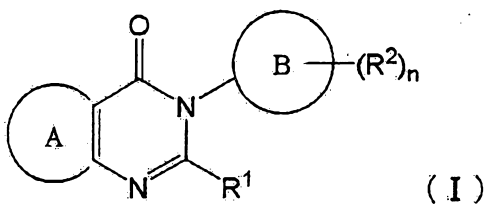


其中：

$R^{2'}$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

$R_a$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；

[2] 如上述[1]之化合物，其中，該化合物係以下式(I)表示：



其中：

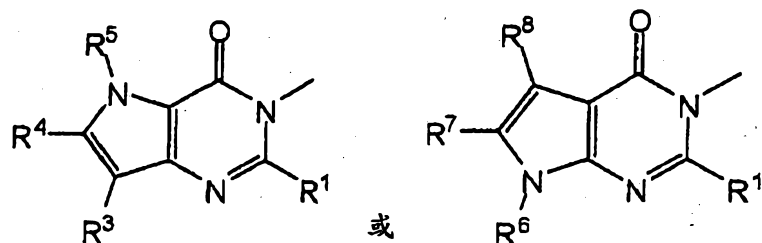
$R^1$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基、經取代或未經取代之胺基、  
 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR''$  或  $-SO_2R''$  (其中  $R'$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基；以及  $R''$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基)；

$R^2$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；

$n$  為 1 至 5 之整數；

包含環 A 之稠合環為下式中之任一者所示之環：





其中：

$R^3$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基；

$R^4$  為氫原子、鹵素原子、羥基、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；

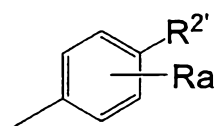
$R^5$  為氫原子或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基；

$R^7$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之羥基、 $C_{2-6}$  烷基、經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

$R^8$  為氫原子或鹵素原子；以及

環 B 為 5-或 6-員環，惟當  $R^4$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基時，或當  $R^7$  為氫原子、鹵素原子、經取代之羥基、 $C_{2-6}$  烷基、經取代之  $C_{1-6}$  烷基或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基時，環 B 為下式所示之環：

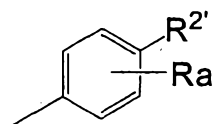


其中：

$R^{2'}$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

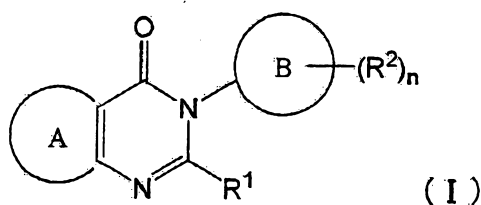
$R_a$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；

[3] 如上述[1]或[2]之化合物，其中，環 B 為下式所示之環：



其中  $R^{2'}$  與  $R_a$  之定義如上述[1]所述；

[4] 如上述[1]或[2]之化合物，其中，該化合物如下式(I)所示：



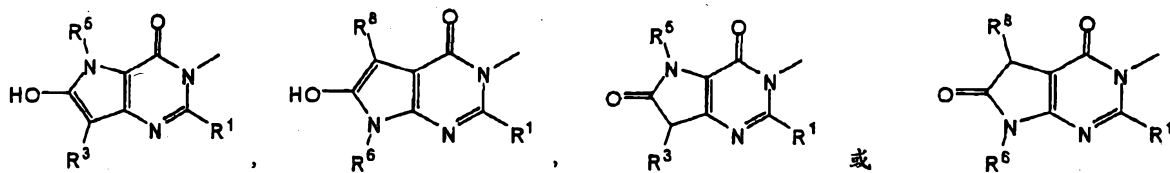
其中：

$R^1$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基、經取代或未經取代之胺基、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR''$  或  $-SO_2R''$  (其中  $R'$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基；以及  $R''$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基)；

$R^2$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；

$n$  為 1 至 5 之整數；

包含環 A 之稠合環為下式中之任一者所示之環：



其中：

$R^3$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基；

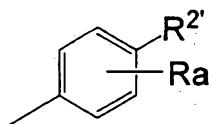
$R^5$  為氫原子或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基；以及

$R^8$  為氫原子或鹵素原子；以及

環 B 為 5-或 6-員環；

[5] 如上述[1]、[2]或[4]之化合物，其中，環 B 為下式所示之環：



其中：

$R^2$  為可經 1 至 9 個選自鹵素原子及  $C_{3-6}$  環烷基所成羣組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

$R_a$  為氫原子或鹵素原子；

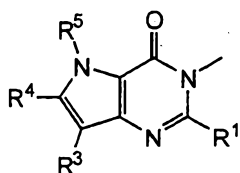
[5A] 如上述[2]或[3]之化合物，其中， $R^1$  為  $-OR'$  或  $-SR'$ ，其中  $R'$  之定義如上述[2]所述；

[6] 如上述[2]、[3]、[4]或[5]之化合物，其中， $R^1$  為  $-OR'$

或-SR'，其中 R' 為 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基或 C<sub>6-14</sub> 芳基，且其各者可經 1 至 5 個選自下列者所成群組之取代基取代：(a) 鹵素原子、(b) 可經 1 至 3 個 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、(c) C<sub>3-6</sub> 環烷基、以及 (d) C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基；

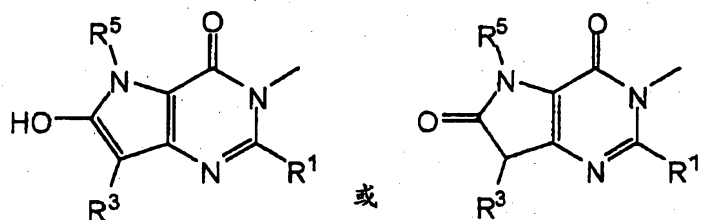
[7] 如上述 [2]、[3]、[4]、[5] 或 [6] 之化合物，其中，R<sup>2</sup> 為 (a) 氫原子、(b) 鹵素原子或 (c) 可經 1 至 9 個選自鹵素原子及 C<sub>3-6</sub> 環烷基所成群組之取代基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基；以及 n 為 1；

[7A] 如上述 [2]、[3] 或 [5A] 之化合物，其中，該包含環 A 之稠合環係以下式表示：



其中 R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 之定義如上述 [2] 所述；

[8] 如上述 [2]、[3]、[4]、[5]、[6] 或 [7] 之化合物，其中，該包含環 A 之稠合環為下式中之任一者所示之環：

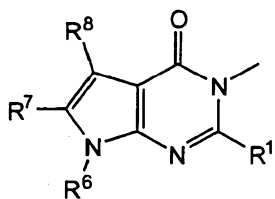


其中 R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> 及 R<sup>5</sup> 之定義如上述 [4] 所述；

[9] 如上述 [2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7] 或 [8] 之化合物，其中，R<sup>3</sup> 為氫原子、C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>3-8</sub> 環烷基；

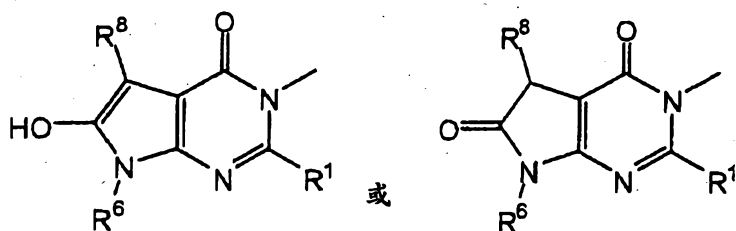
[10] 如上述 [2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8] 或 [9] 之化合物，其中，R<sup>5</sup> 為氫原子；

[10A] 如上述[2]、[3]或[5A]之化合物，其中，該包含環A之稠合環為下式所示之環：



其中  $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^8$  之定義如上述[2]所述；

[11] 如上述[2]、[3]、[4]、[5]、[6]或[7]之化合物，其中，該包含環A之稠合環為下式中之任一者所示之環：



其中  $R^1$ 、 $R^6$  及  $R^8$  之定義如上述[4]所述；

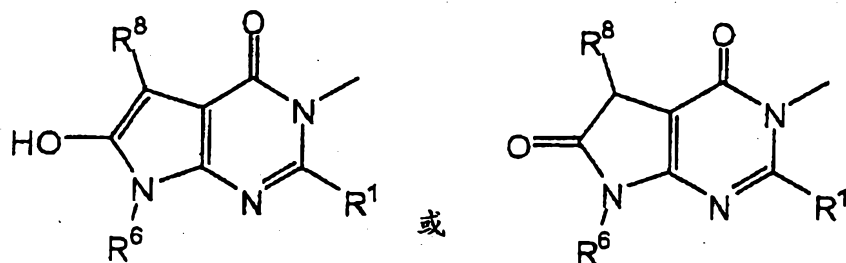
[12] 如上述[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]或[11]之化合物，其中， $R^6$  為氫原子或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基；

[13] 如上述[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[11]或[12]之化合物，其中， $R^8$  為氫原子；

[14] 如上述[4]之化合物，其中：

$R^1$  為  $-OR'$  或  $-SR'$ ，其中  $R'$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{6-14}$  芳基，其各者可經 1 至 5 個選自下列者所成群組之取代基取代：(a) 鹵素原子、(b) 可經 1 至 3 個  $C_{1-6}$  烷氧基取代之  $C_{1-6}$  烷氧基、(c)  $C_{3-6}$  環烷基以及 (d)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基；

該包含環A之稠合環為下式中之任一者所示之環：

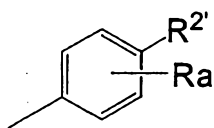


其中：

$R^6$  為氫原子、或可經 1 至 3 個  $C_{1-6}$  烷氧基取代之  $C_{1-6}$  烷基；以及

$R^8$  為氫原子或鹵素原子；以及

環 B 為下式所示之環：

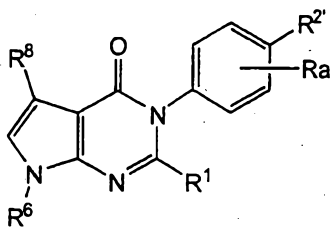


其中：

$R^{2'}$  為可經 1 至 9 個選自鹵素原子及  $C_{3-6}$  環烷基所成群組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

$R_a$  為氫原子或鹵素原子；

[14A] 如上述[2]之化合物，其中，該化合物係以下式表示：



其中：

$R^1$  為  $-OR'$  或  $-SR'$ ，其中  $R'$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{6-14}$  芳基，其各者可經 1 至 5 個選自下列者所成群組之取代基取代：(a) 鹵素原子、(b) 可經 1 至 3 個  $C_{1-6}$  烷氧基取代之  $C_{1-6}$  烷氧基、(c)  $C_{3-6}$  環烷基以及 (d)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基；

$R^{2'}$  為可經 1 至 9 個選自鹵素原子及  $C_{3-6}$  環烷基所成群組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R_a$  為氫原子或鹵素原子；

$R^6$  為氫原子、或可經 1 至 3 個  $C_{1-6}$  烷氧基取代之  $C_{1-6}$  烷基；以及

$R^8$  為氫原子或鹵素原子；

[15] 2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮或其鹽；

[16] 2-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮或其鹽；

[17] 2-[(環丙基甲基)硫基]-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮或其鹽；

[18] 2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮或其鹽；

[19] 2-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮或其鹽；

[20] 2-[(環丙基甲基)硫基]-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮或其鹽；

[21] 一種上述[1]之化合物之前藥；

[22] 一種包含上述[1]之化合物或其前藥之醫藥組成物；

[23] 如上述[22]之醫藥組成物，其為  $\delta$ -5-去飽和酶抑制

劑；

[24] 如上述[22]之醫藥組成物，其為類二十烷酸所媒介之疾病的預防或治療劑；

[25] 如上述[22]之醫藥組成物，其為動脈粥樣硬化之預防或治療劑；

[26] 如上述[22]之醫藥組成物，其為糖尿病或肥胖症之預防或治療劑；

[27] 一種預防或治療哺乳動物之動脈粥樣硬化之方法，係包括將有效量之上述[1]之化合物或其前藥投予至該哺乳動物；

[28] 一種預防或治療哺乳動物之糖尿病或肥胖症之方法，係包括將有效量之上述[1]之化合物或其前藥投予至該哺乳動物；

[29] 一種上述[1]之化合物或其前藥之用途，係用於製造動脈粥樣硬化之預防或治療劑；以及

[30] 一種上述[1]之化合物或其前藥之用途，係用於製造糖尿病或肥胖症之預防或治療劑。

### 【實施方式】

後文中，將詳細說明本說明書中所使用之各符號的定義。

於本說明書中，「鹵素原子」之實例包括氟原子、氯原子、溴原子及碘原子。

於本說明書中，「C<sub>1-6</sub>烷基」之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊



基、異戊基、新戊基、第三戊基、己基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、以及2-乙基丁基。

於本說明書中，「C<sub>2-6</sub>烷基」之實例包括乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、己基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、以及2-乙基丁基。

於本說明書中，「C<sub>2-6</sub>烯基」之實例包括乙烯基、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁-3-烯-1-基、戊-4-烯-1-基、以及己-5-烯-1-基。

於本說明書中，「C<sub>2-6</sub>炔基」之實例包括乙炔基、丙-2-炔-1-基、丁-3-炔-1-基、戊-4-炔-1-基、以及己-5-炔-1-基。

於本說明書中，「C<sub>3-6</sub>環烷基」之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、以及環己基。

於本說明書中，「C<sub>3-8</sub>環烷基」之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、以及環辛基。其中，較佳者為C<sub>3-6</sub>環烷基。

於本說明書中，「C<sub>6-14</sub>芳基」之實例包括苯基、萘基(例如，1-萘基及2-萘基)、蒽基、以及菲基。

於本說明書中，「C<sub>7-16</sub>芳烷基」之實例包括苯甲基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、萘基甲基(1-萘基甲基、2-萘基甲基)、3-苯基丙基、4-苯基丁基、以及5-苯基戊基。

於本說明書中，「C<sub>1-6</sub>烷氧基」之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧

基、第三丁氧基、戊基氧基、異戊基氧基、新戊基氧基、第三戊基氧基、己基氧基、以及 2-乙基丁氧基。

除非另行指明，於本說明書中，「雜環基」之實例為芳香族雜環基以及非芳香族雜環基。

就此點而言，「芳香族雜環基」之實例包括：除了碳原子外，復含有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子及氮原子之雜原子作為環組成原子的 5-至 7-員(較佳為 5-或 6-員)單環系芳香族雜環基，以及稠合芳香族雜環基。稠合芳香族雜環基之實例包括衍生自稠合環之基團，該稠合環係由對應於 5-至 7-員單環系芳香族雜環基之環與選自含有 1 或 2 個氮原子之 5-或 6-員芳香族雜環(例如：吡咯、咪唑、吡啶、吡嗪、吡啶及嘧啶)、含有 1 個硫原子之 5-員芳香族雜環(例如：噻吩)以及苯環的 1 或 2 個環稠合所形成。

「芳香族雜環基」之實例包括：單環系芳香族雜環，例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、1, 2, 3-噁二唑基、1, 2, 4-噁二唑基、1, 3, 4-噁二唑基、呋嗪基、1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 3, 4-噻二唑基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基及三吡基；以及稠合芳香族雜環，例如苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、異吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、苯并[d]異噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基(cinnolinyl)、喹唑啉基、喹噁啉基(quinoxalinylyl)、



1, 2, 3, 4-四氫喹啉基、2, 3-二氫苯并呋喃基及苯并[1, 3]二氧雜環戊烯基。

於本說明書中，「C<sub>3-6</sub>環烷基氧基」之實例包括環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、以及環己基氧基。

於本說明書中，「C<sub>6-14</sub>芳基氧基」之實例包括苯氧基、1-萘基氧基、以及2-萘基氧基。

於本說明書中，「C<sub>7-16</sub>芳烷基氧基」之實例包括苯甲基氧基以及苯乙基氧基。

於本說明書中，「C<sub>1-6</sub>烷基胺基」之實例包括經上述「C<sub>1-6</sub>烷基」單取代之胺基。其具體實例包括甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、異丁基胺基、第二丁基胺基、第三丁基胺基、戊基胺基、異戊基胺基、新戊基胺基、第三戊基胺基、以及己基胺基。

於本說明書中，「二C<sub>1-6</sub>烷基胺基」之實例包括經上述「C<sub>1-6</sub>烷基」二取代之胺基。其具體實例包括二甲基胺基、二乙基胺基、以及N-乙基-N-甲基胺基。

於本說明書中，「C<sub>6-14</sub>芳基胺基」之實例包括經上述「C<sub>6-14</sub>芳基」單取代之胺基。其具體實例包括苯基胺基、1-萘基胺基、以及2-萘基胺基。

於本說明書中，「二C<sub>6-14</sub>芳基胺基」之實例包括經上述「C<sub>6-14</sub>芳基」二取代之胺基。其具體實例包括二苯基胺基以及二萘基胺基。

於本說明書中，「C<sub>7-16</sub>芳烷基胺基」之實例包括經上述「C<sub>7-16</sub>芳烷基」單取代之胺基。其具體實例包括苯甲基胺

基以及苯乙基胺基。

於本說明書中，「二 C<sub>7-16</sub> 芳烷基胺基」之實例包括經上述「C<sub>7-16</sub> 芳烷基」二取代之胺基。其具體實例包括二苯甲基胺基以及二苯乙基胺基。

於本說明書中，「N-C<sub>1-6</sub> 烷基-N-C<sub>6-14</sub> 芳基胺基」之實例包括經上述「C<sub>1-6</sub> 烷基」以及上述「C<sub>6-14</sub> 芳基」取代之胺基。其實例包括 N-甲基-N-苯基胺基以及 N-乙基-N-苯基胺基。

於本說明書中，「N-C<sub>1-6</sub> 烷基-N-C<sub>7-16</sub> 芳烷基胺基」之實例包括經上述「C<sub>1-6</sub> 烷基」以及上述「C<sub>7-16</sub> 芳烷基」取代之胺基。其實例包括 N-甲基-N-苯甲基胺基以及 N-乙基-N-苯甲基胺基。

於本說明書中，「C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基胺基」之實例包括乙醯基胺基、丙醯基胺基、丁醯基胺基、2-甲基丙醯基胺基、戊醯基胺基、3-甲基丁醯基胺基、以及 2,2-二甲基丙醯基胺基。

於本說明書中，「C<sub>1-6</sub> 烷基硫基」之實例包括甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、異丙基硫基、丁基硫基、第二丁基硫基、以及第三丁基硫基。

於本說明書中，「C<sub>1-6</sub> 烷基亞磺醯基」之實例包括甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、丙基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基、丁基亞磺醯基、第二丁基亞磺醯基、以及第三丁基亞磺醯基。

於本說明書中，「C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基」之實例包括甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、異丙基磺醯基、丁基磺

醯基、第二丁基磺醯基、以及第三丁基磺醯基。

於本說明書中，「 $C_{1-6}$  烷基磺醯基氧基」之實例包括甲基磺醯基氧基、乙基磺醯基氧基、丙基磺醯基氧基、異丙基磺醯基氧基、丁基磺醯基氧基、第二丁基磺醯基氧基、以及第三丁基磺醯基氧基。

於本說明書中，「可經酯化之羧基」之實例包括：

- (1) 羧基；
- (2)  $C_{1-6}$  烷氧基-羧基(例如，甲氧基羧基、乙氧基羧基、丙氧基羧基以及第三丁氧基羧基)；
- (3)  $C_{6-14}$  芳基氧基-羧基(例如，苯氧基羧基)；以及
- (4)  $C_{7-16}$  芳烷基氧基-羧基(例如，苯甲基氧基羧基以及苯乙基氧基羧基)。

於本說明書中，「 $C_{1-6}$  烷基-羧基」之實例包括乙醯基、丙醯基、丁醯基、2-甲基丙醯基、戊醯基、3-甲基丁醯基、以及 2,2-二甲基丙醯基。

於本說明書中，「 $C_{1-6}$  烷基-羧基氧基」之實例包括乙醯基氧基、丙醯基氧基、丁醯基氧基、2-甲基丙醯基氧基、戊醯基氧基、3-甲基丁醯基氧基、以及 2,2-二甲基丙醯基氧基。

於本說明書中，「 $C_{3-10}$  環烷基-羧基」之實例包括環戊基羧基、環己基羧基、以及金剛烷基羧基。

於本說明書中，「 $C_{6-14}$  芳基-羧基」之實例包括苯甲醯基、1-萘甲醯基、以及 2-萘甲醯基。

於本說明書中，「 $C_{7-16}$  芳烷基-羧基」之實例包括苯基

乙醯基以及 3-苯基丙醯基。

於本說明書中，「C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基」之實例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、以及第三丁氧基羰基。

於本說明書中，「C<sub>6-14</sub> 芳基氧基-羰基」之實例包括苯氧基羰基、1-萘基氧基羰基、以及 2-萘基氧基羰基。

於本說明書中，「C<sub>7-16</sub> 芳烷基氧基-羰基」之實例包括苯甲基氧基羰基以及苯乙基氧基羰基。

於本說明書中，「雜環-羰基」之「雜環」的實例包括上文例示作為雜環基之芳香族或非芳香族雜環基。「雜環-羰基」之具體實例包括苯并呋喃基羰基、噻吩基羰基、苯并咪唑基羰基、嘧啶基羰基、1-吡咯啉基羰基、N-哌啶基羰基、1-哌啶基羰基、N-嗎啉基羰基、以及 N-硫代嗎啉基羰基。

「雜環-羰基」之「雜環」可進一步經 1 至 3 個選自 C<sub>1-6</sub> 烷基、鹵素以及雜環基所成群組之取代基取代。

於本說明書中，「C<sub>1-6</sub> 烷基-胺甲醯基」之實例包括經上述「C<sub>1-6</sub> 烷基」單取代之胺甲醯基。其具體實例包括甲基胺甲醯基以及乙基胺甲醯基。

於本說明書中，「二 C<sub>1-6</sub> 烷基-胺甲醯基」之實例包括經上述「C<sub>1-6</sub> 烷基」二取代之胺甲醯基。其具體實例包括二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、以及 N-乙基-N-甲基胺甲醯基。

於本說明書中，「C<sub>6-14</sub> 芳基-胺甲醯基」之實例包括上述「C<sub>6-14</sub> 芳基」單取代之胺甲醯基。其具體實例包括苯基

胺甲醯基、1-萘基胺甲醯基、以及 2-萘基胺甲醯基。

於本說明書中，「二 C<sub>6-14</sub> 芳基-胺甲醯基」之實例包括上述「C<sub>6-14</sub> 芳基」二取代之胺甲醯基。其具體實例包括二苯基胺甲醯基以及二萘基胺甲醯基。

於本說明書中，「C<sub>1-6</sub> 烷基胺磺醯基」之實例包括經上述「C<sub>1-6</sub> 烷基」單取代之胺磺醯基。其具體實例包括甲基胺磺醯基以及乙基胺磺醯基。

於本說明書中，「二 C<sub>1-6</sub> 烷基胺磺醯基」之實例包括經上述「C<sub>1-6</sub> 烷基」二取代之胺磺醯基。其具體實例包括二甲基胺磺醯基、二乙基胺磺醯基、以及 N-乙基-N-甲基胺磺醯基。

於本說明書中，「C<sub>3-6</sub> 環烷基胺磺醯基」之實例包括經上述「C<sub>3-6</sub> 環烷基」單取代之胺磺醯基。其具體實例包括環丙基胺磺醯基以及環丁基胺磺醯基。

於本說明書中，「C<sub>6-14</sub> 芳基胺磺醯基」之實例包括經上述「C<sub>6-14</sub> 芳基」單取代之胺磺醯基。其具體實例包括苯基胺磺醯基、1-萘基胺磺醯基、以及 2-萘基胺磺醯基。

於本說明書中，「二 C<sub>6-14</sub> 芳基胺磺醯基」之實例包括經上述「C<sub>6-14</sub> 芳基」二取代之胺磺醯基。其具體實例包括二苯基胺磺醯基以及二萘基胺磺醯基。

後文中，將說明式(I)所示之基團。

R<sup>1</sup> 表示氫原子、經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、經取代或未經取代之 C<sub>3-8</sub> 環烷基、經取代或未經取代之胺基、-OR'、-SR'、-SOR'' 或 -SO<sub>2</sub>R'' (其中：R' 為氫原子、經取代



或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基；以及  $R''$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基)。

$R^1$  所表示之各「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基」、「經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基」及「經取代或未經取代之胺基」， $R'$  所表示之「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基」， $R'$  所表示之「經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基」， $R''$  所表示之「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基」，以及  $R''$  所表示之「經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基」，可於可取代位置具有 1 至 9 個(較佳為 1 至 5 個)取代基。

此等取代基之實例包括由例如下列者所組成之群組(後文中亦稱為「取代基群組 A」)

- (1) 鹵素原子，
- (2) 羥基，
- (3) 可經 1 至 2 個選自下列者所成群組之取代基取代的胺基：(i)可經氰基取代之  $C_{1-6}$  烷基；以及(ii)可經氰基取代之  $C_{1-6}$  烷基-羰基，
- (4) 硝基，
- (5) 氰基，
- (6) 經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基，
- (7) 經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基，
- (8) 經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基，
- (9) 經取代或未經取代之亞胺基，

- (10) 經取代或未經取代之  $C_{1-3}$  亞烷基，
- (11)  $C_{3-6}$  環烷基氧基，
- (12) 可經一或多個鹵素原子取代之  $C_{6-14}$  芳基氧基，
- (13) 雜環-氧基，
- (14)  $C_{7-16}$  芳烷基氧基，
- (15)  $C_{1-6}$  烷基胺基，
- (16) 二  $C_{1-6}$  烷基胺基，
- (17)  $C_{6-14}$  芳基胺基，
- (18) 二  $C_{6-14}$  芳基胺基，
- (19)  $C_{7-16}$  芳烷基胺基，
- (20) 二  $C_{7-16}$  芳烷基胺基，
- (21)  $N-C_{1-6}$  烷基- $N-C_{6-14}$  芳基胺基，
- (22)  $N-C_{1-6}$  烷基- $N-C_{7-16}$  芳烷基胺基，
- (23) 可經氰基取代之  $C_{1-6}$  烷基-羰基胺基，
- (24)  $C_{1-6}$  烷基硫基，
- (25)  $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基，
- (26) 經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯基，
- (27) 經取代或未經取代之雜環-磺醯基，
- (28)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基氧基，
- (29) 可經酯化之羧基，
- (30) 經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基-羰基，
- (31)  $C_{1-6}$  烷基-羰基氧基，
- (32)  $C_{3-6}$  環烷基-羰基，
- (33) 經取代或未經取代之  $C_{6-14}$  芳基-羰基，

- (34) C<sub>7-16</sub> 芳烷基-羰基，
- (35) C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基，
- (36) 可經 1 至 3 個選自下列者所成群組之取代基取代的雜環-羰基：(i) 羥基；(ii) 酮基(oxo)；以及(iii) C<sub>1-6</sub> 烷基，
- (37) 可經 C<sub>3-6</sub> 環烷基取代之胺甲醯基，
- (38) 胺(硫甲醯基)，
- (39) 經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基-胺甲醯基，
- (40) 經取代或未經取代之二 C<sub>1-6</sub> 烷基-胺甲醯基，
- (41) 可經 1 至 3 個 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基-胺甲醯基，
- (42) 二 C<sub>6-14</sub> 芳基-胺甲醯基，
- (43) C<sub>1-3</sub> 亞烷基胺甲醯基，
- (44) C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基-胺甲醯基，
- (45) 可經 C<sub>3-6</sub> 環烷基-羰基取代之胺磺醯基，
- (46) 經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基胺磺醯基，
- (47) C<sub>3-6</sub> 環烷基胺磺醯基，
- (48) 二 C<sub>1-6</sub> 烷基胺磺醯基，
- (49) C<sub>6-14</sub> 芳基胺磺醯基，
- (50) 二 C<sub>6-14</sub> 芳基胺磺醯基，
- (51) 經取代或未經取代之環基，以及
- (52) 可經 1 至 3 個 C<sub>1-6</sub> 烷基取代之矽烷基氧基。

當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

「經取代或未經取代之亞胺基」之實例包括可經下列者取代之亞胺基：

(1) 羥基；或

(2) 可經 1 至 3 個選自下列者所成群組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基

(i) 羧基，

(ii)  $C_{6-14}$  芳基(例如，苯基)，

(iii)  $C_{1-6}$  烷氧基-羧基(例如，乙氧基羧基)，以及

(iv)  $C_{1-3}$  亞烷基(例如，亞甲基)

(例如，甲氧基、乙氧基以及異丙基氧基)。

● 當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

「經取代或未經取代之  $C_{1-3}$  亞烷基」的「 $C_{1-3}$  亞烷基」之實例包括亞甲基( $CH_2=$ )、亞乙基( $CH_3CH=$ )以及亞丙基( $CH_3CH_2CH=$ )。

「 $C_{1-3}$  亞烷基」可於可取代位置具有 1 至 3 個取代基。此等取代基之實例包括可經酯化之羧基。當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

● 「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基」、「經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基」、「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基」、「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯基」、「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基-羧基」、「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基」、「經取代或未經取代之二  $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基」以及「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基胺磺醯基」可於可取代位置具有 1 至 5 個且較佳為 1 至 3 個取代基。

此等取代基之實例包括

- (1) 鹵素原子，
- (2) 羥基，
- (3) 可經 1 至 3 個選自下列者所成群組之取代基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基：

- (i) 鹵素原子(例如，氟原子)；
- (ii) 羥基；
- (iii) C<sub>3-6</sub> 環烷基(例如，環丙基)；以及
- (iv) 二 C<sub>1-6</sub> 烷基胺基(例如，二甲基胺基)，

- (4) C<sub>2-6</sub> 炔基，
- (5) 胺基，
- (6) 氰基，
- (7) C<sub>1-6</sub> 烷基胺基，
- (8) 二 C<sub>1-6</sub> 烷基胺基，
- (9) C<sub>1-6</sub> 烷基硫基，
- (10) C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基，
- (11) C<sub>3-6</sub> 環烷基，
- (12) C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基，
- (13) C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基氧基，
- (14) 可經酯化之羧基，以及
- (15) C<sub>1-6</sub> 烷基。

當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

「經取代或未經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基-羰基」的「C<sub>6-14</sub> 芳基-羰基」可於可取代位置具有 1 至 5 個且較佳為 1 至 3 個取

代基。

此等取代基之實例包括

- (1) 鹵素原子(例如，氟原子)，
- (2) 羥基，
- (3) 可經鹵化之  $C_{1-6}$  烷基，
- (4) 可經 1 至 3 個選自下列者所成群組之取代基取代的  $C_{1-6}$

烷氧基：

- (i) 鹵素原子(例如，氟原子)；
  - (ii) 羥基；
  - (iii)  $C_{3-6}$  環烷基(例如，環丙基)；以及
  - (iv) 二  $C_{1-6}$  烷基胺基(例如，二甲基胺基)，
- (5) 胺基，
  - (6)  $C_{1-6}$  烷基胺基，
  - (7) 二  $C_{1-6}$  烷基胺基，
  - (8)  $C_{1-6}$  烷基硫基，
  - (9)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基，
  - (10)  $C_{3-6}$  環烷基，
  - (11)  $C_{1-6}$  烷基-羰基，
  - (12)  $C_{1-6}$  烷基-羰基氧基，以及
  - (13) 可經酯化之羧基。

當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

「經取代或未經取代之環基」之實例包括環烴基以及雜環基。

「環烴基」之實例包括由 3 至 14 個碳原子所組成之脂環族烴基以及由 6 至 14 個碳原子所組成之芳香族烴基。

「脂環族烴基」之實例包括  $C_{3-6}$  環烷基(例如, 環丙基、環丁基、環戊基及環己基)、 $C_{3-6}$  環烯基(例如, 環戊烯基及環己烯基)、 $C_{5-14}$  環烷二烯基(例如, 2, 4-環戊二烯基及 1, 3-環己二烯基)、氫茛基以及金剛烷基。

「芳香族烴基」之實例包括  $C_{6-14}$  芳基(例如, 苯基、萘基、蔥基及菲基)。

「雜環基」之實例包括前述之芳香族雜環基(例如, 吡啶基、嗒吡基、嘮唑基、喹啉基、嘧啶基及吡唑基)以及非芳香族雜環基(例如, 2, 3-二氫苯并呋喃基)。

「環基」之較佳實例包括  $C_{3-6}$  環烷基(例如, 環丙基、環丁基、環戊基及環己基)、 $C_{6-14}$  芳基(例如, 苯基、萘基、蔥基及菲基)以及 4-至 7-員雜環基(例如, 呋喃基、噻吩基、吡咯基、嘮唑基、異嘮唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、1, 2, 3-嘮二唑基、1, 2, 4-嘮二唑基、1, 3, 4-嘮二唑基、呋咕基、1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 3, 4-噻二唑基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基、三吡基、氫雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、咪唑啶基、吡唑啶基、嘮唑啶基、四氫噻唑基、哌啶基、四氫哌喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基及哌吡基)。

「經取代或未經取代之環基」以及「經取代或未經取代之雜環-磺醯基」可於可取代位置具有 1 至 5 個且較佳為

1 至 3 個取代基。

此等取代基之實例包括

- (1) 鹵素原子，
- (2) 酮基，
- (3) 羥基，
- (4) 胺基，
- (5) 硝基，
- (6) 氰基，
- (7) 可經 1 至 3 個選自下列者所成群組之取代基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基：
  - (i) 鹵素原子；以及
  - (ii) 4-至 7-員雜環(例如，咪唑)，
- (8) C<sub>2-6</sub> 烯基，
- (9) C<sub>2-6</sub> 炔基，
- (10) C<sub>3-6</sub> 環烷基，
- (11) 可經 1 至 3 個 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基，
- (12) C<sub>7-16</sub> 芳烷基，
- (13) 可經 1 至 3 個鹵素原子及 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基，以及
- (14) C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基。

當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

當 R<sup>1</sup> 為 -OR' 或 -SR' 時，R' 表示氫原子、經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、經取代或未經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、或經取



代或未經取代之環基。當  $R^1$  為  $-SOR''$  或  $-SO_2R''$  時， $R''$  表示經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基。

$R'$  所表示之「經取代或未經取代之環基」以及  $R''$  所表示之「經取代或未經取代之環基」的實例包括上文例示作為「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基」的「取代基」之「經取代或未經取代之環基」所述之基團。當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

$R'$  所表示之「經取代或未經取代之環基」以及  $R''$  所表示之「經取代或未經取代之環基」的較佳實例包括環丙基、環丁基、環戊基、苯基、以及四氫吡喃基。

上述取代基群組 A 之較佳實例包括由例如下列者所組成之群組（後文中亦稱為「取代基群組 AA」）

- (1) 鹵素原子，
- (2) 羥基，
- (3) 可經 1 至 2 個選自下列者所成群組之取代基取代的胺基：

- (i) 可經氰基取代之  $C_{1-6}$  烷基；以及
- (ii) 可經氰基取代之  $C_{1-6}$  烷基-羰基，

- (4) 氰基，
- (5) 可經羥基取代之  $C_{1-6}$  烷基，
- (6) 可經 1 至 5 個（較佳為 1 至 3 個）選自下列者所成群組之取代基取代的  $C_{3-6}$  環烷基：

- (a) 鹵素原子；

(b) 羥基；

(c) 氰基；以及

(d)  $C_{1-6}$  烷基，

(7) 可經 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)選自下列者所成群組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基

(a) 可經 1 至 3 個選自下列者所成群組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基：

(i) 鹵素原子(例如，氟原子)；

(ii) 羥基；

(iii)  $C_{3-6}$  環烷基(例如，環丙基)；以及

(iv) 二  $C_{1-6}$  烷基胺基(例如，二甲基胺基)，以及

(b)  $C_{1-6}$  烷基，

(8) 可經鹵素原子取代之  $C_{6-14}$  芳基氧基，

(9) 5-或 6-員雜環-氧基(例如，四氫吡喃基氧基)，

(10) 可經氰基取代之  $C_{1-6}$  烷基胺基，

(11) 二  $C_{1-6}$  烷基胺基，

(12) 可經氰基取代之  $C_{1-6}$  烷基-羰基胺基，

(13) 可經 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)選自下列者所成群組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷基磺醯基：

(a)  $C_{3-6}$  環烷基；以及

(b)  $C_{1-6}$  烷基，

(14) 5-或 6-員雜環-磺醯基(例如，嗎啉基磺醯基)，

(15) 羧基，

(16)  $C_{1-6}$  烷氧基-羰基，

(17) 可經 1 至 3 個選自下列者所成群組之取代基取代的 5-或 6-員雜環-羰基：

(i) 羥基；

(ii) 酮基；以及

(iii)  $C_{1-6}$  烷基(例如，嗎啉基羰基、吡咯啉基羰基、哌啉基羰基以及硫代嗎啉基羰基)，

(18)  $C_{3-6}$  環烷基-胺甲醯基，

(19) 可經 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)選自下列者所成群組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基

(a) 鹵素原子，

(b) 羥基，

(c) 可經 1 至 3 個選自下列者所成群組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基：

(i) 鹵素原子(例如，氟原子)；

(ii) 羥基；

(iii)  $C_{3-6}$  環烷基(例如，環丙基)；以及

(iv) 二  $C_{1-6}$  烷基胺基(例如，二甲基胺基)，

(d) 氰基，

(e)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基，

(f)  $C_{3-6}$  環烷基，

(g)  $C_{1-6}$  烷基-羰基，

(h)  $C_{1-6}$  烷基-羰基氧基，以及

(i)  $C_{1-6}$  烷氧基-羰基，

(20) 可經氰基取代之二  $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基，

(21)  $C_{1-3}$  亞烷基胺甲醯基，

(22)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基-胺甲醯基，

(23) 可經  $C_{3-6}$  環烷基-羰基取代之胺磺醯基，

(24) 可經 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)選自下列者所成群組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷基胺磺醯基

(a) 鹵素原子，

(b) 羥基，以及

(b) 氰基，

● (25)  $C_{3-6}$  環烷基胺磺醯基，

(26) 可經 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)選自下列者所成群組之取代基取代的 5-或 6-員環基

(a) 鹵素原子，

(b) 羥基，以及

(c) 可經咪唑(例如，苯基、環己基、吡啶基、四唑基、咪唑基、四氫吡喃基、嗎啉基、哌啶基以及氧雜環丁基)取代之  $C_{1-6}$  烷基，以及

● (27) 可經 1 至 3 個  $C_{1-6}$  烷基取代之矽烷基氧基。

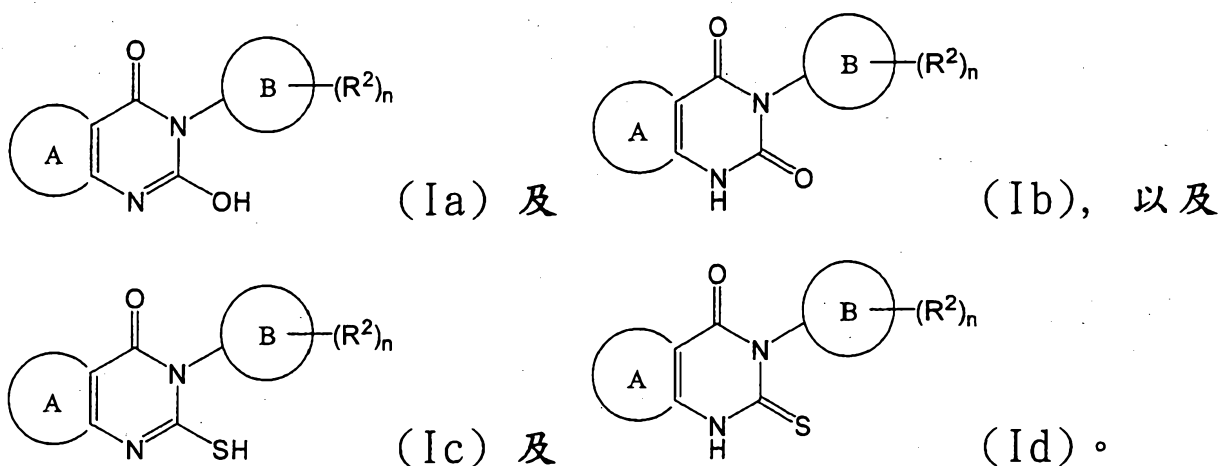
當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

「5-或 6-員雜環-氧基」、「5-或 6-員雜環-磺醯基」以及「5-或 6-員雜環-羰基」之「5-或 6-員雜環」係指「5-或 6-員雜環基」。其實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、1, 2, 3-噁二唑基、1, 2, 4-噁二唑基、1, 3, 4-噁二唑基、呋

咕基、1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 3, 4-噻二唑基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、三吡基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯啶基、四氫咪喃基、四氫噻吩基、咪唑啶基、吡唑啶基、嘮唑啶基、四氫噻唑基、哌啶基、四氫哌喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基以及哌吡基。

$R^1$  較佳為  $-OR'$  或  $-SR'$  (其中  $R'$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{6-14}$  芳基，其可經 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)選自下列者所成群組之取代基取代：(a) 鹵素原子、(b) 可經 1 至 3 個  $C_{1-6}$  烷氧基取代之  $C_{1-6}$  烷氧基、(c)  $C_{3-6}$  環烷基以及 (d)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基)。

當  $R^1$  為羥基 ( $-OH$ ) 或巯基 ( $-SH$ ) 時，互變異構物亦包含於式 (I) 所示之化合物或其鹽中。此等互變異構物之具體實例包括：



$R^2$  表示氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基。就此點而言， $n$  表示 1 至 5 之整數。

$R^2$  所表示之「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基」以及「經

取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基」可於可取代位置經 1 至 9 個且較佳為 1 至 5 個選自上述取代基群組 A 之取代基取代。

此等取代基之較佳實例包括

- (1) 鹵素原子，
- (2) 羥基，以及
- (3) 可經 1 至 3 個選自下列者所成群組之取代基取代的 C<sub>3-6</sub> 環烷基：

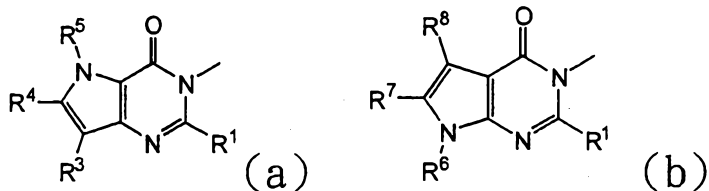
(i) 鹵素原子；以及

(ii) C<sub>1-6</sub> 烷基。

當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

R<sup>2</sup> 較佳為氫原子、鹵素原子、或經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基(較佳地，C<sub>1-6</sub> 烷氧基可經 1 至 9 個且較佳為 1 至 5 個選自鹵素原子及 C<sub>3-6</sub> 環烷基所成群組之取代基取代)，且 n 較佳為 1 或 2。n 更佳為 1。

於式(I)中，包含環 A 之稠合環係以下式(a)或(b)表示。



R<sup>3</sup> 表示氫原子、經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、或經取代或未經取代之 C<sub>3-8</sub> 環烷基。

R<sup>3</sup> 所表示之「經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基」以及「經

取代或未經取代之 C<sub>3-8</sub> 環烷基」可於可取代位置經 1 至 5 個且較佳為 1 至 3 個選自上述取代基群組 AA 之取代基取代。當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

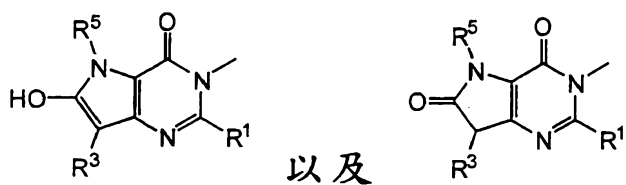
R<sup>3</sup> 較佳為氫原子、C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>3-8</sub> 環烷基。

R<sup>3</sup> 特佳為氫原子。

R<sup>4</sup> 表示氫原子、鹵素原子、羥基、經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、或經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。

R<sup>4</sup> 所表示之「經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基」以及「經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基」可於可取代位置經 1 至 5 個且較佳為 1 至 3 個選自上述取代基群組 AA 之取代基取代。當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

當 R<sup>4</sup> 為羥基時，互變異構物亦包含於式 (I) 所示之化合物或其鹽中。具體實例包括：



R<sup>4</sup> 較佳為氫原子、羥基、C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。

R<sup>4</sup> 特佳為氫原子。

R<sup>5</sup> 表示氫原子、或經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基。

R<sup>5</sup> 較佳為氫原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基。

R<sup>5</sup> 更佳為氫原子或甲基。

R<sup>5</sup> 特佳為氫原子。

$R^6$  表示氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基。

$R^6$  所表示之「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基」以及「經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基」可於可取代位置經 1 至 5 個且較佳為 1 至 3 個選自上述取代基群組 AA 之取代基取代。

此等取代基之較佳實例包括

- (1) 鹵素原子，
- (2) 羥基，
- (3)  $C_{1-6}$  烷氧基，
- (4) 經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基，以及
- (5) 可經  $C_{1-6}$  烷基取代之  $C_{3-6}$  環烷基。

當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

上述「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基」可於可取代位置具有 1 至 5 個且較佳為 1 至 3 個取代基。此等取代基之實例包括

- (1) 鹵素原子，
- (2) 羥基，
- (3) 可經 1 至 3 個選自下列者所成群組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基：

- (i) 鹵素原子(例如，氟原子)；
- (ii) 羥基；
- (iii)  $C_{3-6}$  環烷基(例如，環丙基)；以及



(iv) 二  $C_{1-6}$  烷基胺基(例如, 二甲基胺基),

(4) 胺基,

(5) 氰基,

(6)  $C_{1-6}$  烷基胺基,

(7) 二  $C_{1-6}$  烷基胺基,

(8)  $C_{1-6}$  烷基硫基,

(9)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基,

(10)  $C_{3-6}$  環烷基,

(11)  $C_{1-6}$  烷基-羰基,

(12)  $C_{1-6}$  烷基-羰基氧基,

(13) 可經酯化之羧基, 以及

(14) 可經 1 至 3 個  $C_{1-6}$  烷基取代之矽烷基氧基。

當有 2 個或更多個取代基時, 該等取代基可為相同或相異者。

$R^6$  較佳為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基。

$R^6$  更佳為氫原子、或可經  $C_{1-6}$  烷氧基取代之  $C_{1-6}$  烷基。

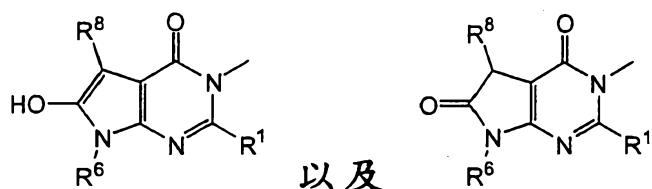
$R^7$  表示氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之羥基、 $C_{2-6}$  烷基、經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基。

$R^7$  所表示之「經取代之  $C_{1-6}$  烷基」係於可取代位置經 1 至 5 個且較佳為 1 至 3 個選自上述取代基群組 A 之取代基取代。當有 2 個或更多個取代基時, 該等取代基可為相同或相異者。

$R^7$  所表示之「經取代或未經取代之羥基」以及「經取

代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基」可於可取代位置經 1 至 5 個且較佳為 1 至 3 個選自上述取代基群組 A 之取代基取代。此等取代基之較佳實例包括 C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基。當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

當 R<sup>7</sup> 為羥基時，互變異構物亦包含於式 (I) 所示之化合物或其鹽中。此等互變異構物之具體實例包括：



R<sup>7</sup> 較佳為氫原子、鹵素原子或羥基。

R<sup>8</sup> 為氫原子或鹵素原子。

R<sup>8</sup> 較佳為氫原子。

環 B 表示 5-或 6-員環。就此點而言，「5-或 6-員環」之實例包括苯、C<sub>5-6</sub> 環烷、C<sub>5-6</sub> 環烯、C<sub>5-6</sub> 環烷二烯、5-或 6-員芳香族雜環、以及 5-或 6-員非芳香族雜環。

C<sub>5-6</sub> 環烷之實例包括環戊烷以及環己烷。

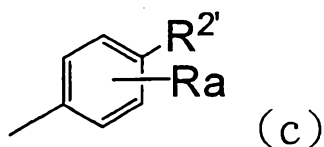
C<sub>5-6</sub> 環烯之實例包括 1-環戊烯以及 1-環己烯。

C<sub>5-6</sub> 環烷二烯之實例包括 1, 3-環戊二烯、1, 3-環己二烯以及 1, 4-環己二烯。

5-或 6-員芳香族雜環之實例包括吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡啶、嘧啶、咪唑、嘧啶、嘧啶、嘧啶、以及異噻唑。

5-或 6-員非芳香族雜環之實例包括吡咯啉、咪唑啉、哌啶、哌啶、以及四氫咪唑。

就此點而言，當  $R^4$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基時，以及當  $R^7$  為氫原子、鹵素原子、經取代之羥基、 $C_{2-6}$  烷基、經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基時，環 B 表示下式 (c)：



於該式中， $R^{2'}$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基。

$R^{2'}$  所表示之「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基」以及「經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基」可於可取代位置經 1 至 9 個且較佳為 1 至 5 個選自上述取代基群組 A 之取代基取代。

此等取代基之較佳實例包括

- (1) 鹵素原子，
- (2) 羥基，以及
- (3) 可經 1 至 3 個選自下列者所成群組之取代基取代的  $C_{3-6}$  環烷基：

(i) 鹵素原子；以及

(ii)  $C_{1-6}$  烷基。

當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

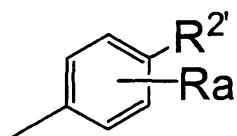
$R^{2'}$  較佳為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基（較佳地， $C_{1-6}$  烷氧基可經 1 至 9 個且較佳為 1 至 5 個選自鹵素原子及  $C_{3-6}$  環烷基所成群組之取代基取代）。

Ra 為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、或經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。

Ra 所表示之「經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基」以及「經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基」可於可取代位置經 1 至 9 個且較佳為 1 至 5 個選自上述取代基群組 A 之取代基取代。當有 2 個或更多個取代基時，該等取代基可為相同或相異者。

Ra 較佳為氫原子或鹵素原子。

環 B 較佳為下式所示之環：



(其中，R<sup>2</sup> 為可經選自鹵素原子及 C<sub>3-6</sub> 環烷基所成群組之取代基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基，以及 Ra 為氫原子或鹵素原子)。

化合物(I)之較佳具體例的實例係說明如下。

[化合物 A1]

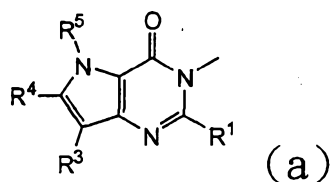
式(I)所示之化合物(I)，其中：

R<sup>1</sup> 為 -OR'、-SR'、-SOR'' 或 -SO<sub>2</sub>R'' (其中 R' 為氫原子、經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、經取代或未經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、或經取代或未經取代之環基，以及 R'' 為經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、經取代或未經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、或經取代或未經取代之環基)；

R<sup>2</sup> 為氫原子、鹵素原子、或經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基(較佳地，C<sub>1-6</sub> 烷氧基可經 1 至 9 個且較佳為 1 至 5 個選自鹵素原子及 C<sub>3-6</sub> 環烷基所成群組之取代基取代)；

n 為 1 或 2；

包含環 A 之稠合環係以下式(a)表示：



其中：

R<sup>3</sup> 為氫原子、C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>3-8</sub> 環烷基，

R<sup>4</sup> 為氫原子、羥基、C<sub>1-6</sub> 烷基、或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基，以及

R<sup>5</sup> 為氫原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基；以及

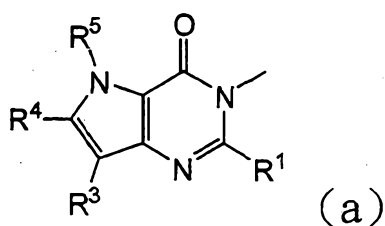
環 B 為苯。

[化合物 A2]

式(I)所示之化合物(I)，其中：

R<sup>1</sup> 為 -OR'、-SR'、-SOR'' 或 -SO<sub>2</sub>R'' (其中 R' 為氫原子、經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、經取代或未經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、或經取代或未經取代之環基，以及 R'' 為經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、經取代或未經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、或經取代或未經取代之環基)；

包含環 A 之稠合環係以下式(a)表示：



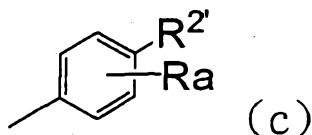
其中：

R<sup>3</sup> 為氫原子、C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>3-8</sub> 環烷基，

R<sup>4</sup> 為氫原子、羥基、C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基，以及

$R^5$  為氫原子或  $C_{1-6}$  烷基；以及

環 B 為下式 (c) 所示之環：



(其中

$R^{2'}$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基，以及

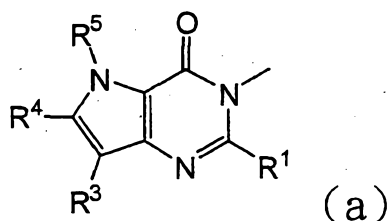
$R_a$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基)。

[化合物 A3]

式 (I) 所示之化合物 (I)，其中：

$R^1$  為  $-OR'$  或  $-SR'$  (其中  $R'$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{6-14}$  芳基，其可經 1 至 5 個且較佳為 1 至 3 個選自下列者所成群組之取代基取代：(a) 鹵素原子；(b) 可經 1 至 3 個  $C_{1-6}$  烷氧基取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；(c)  $C_{3-6}$  環烷基；以及 (d)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基)；

包含環 A 之稠合環係以下式 (a) 表示：



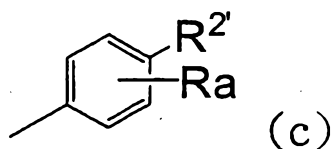
其中：

$R^3$  為氫原子、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-8}$  環烷基，

$R^4$  為氫原子、羥基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基，以及

$R^5$  為氫原子或  $C_{1-6}$  烷基；以及

環 B 為下式(c)所示之環：



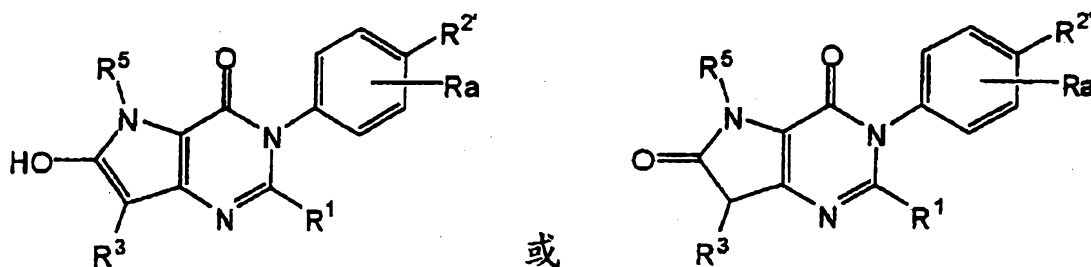
(其中

$R^{2'}$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基，以及

$R_a$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基)。

● [化合物 A4]

下式所示之化合物(I)：



(其中：

$R^1$  為  $-OR'$  或  $-SR'$  (其中  $R'$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{6-14}$  芳基，其可經 1 至 5 個且較佳為 1 至 3 個選自下列者所成羣組之取代基取代：(a) 鹵素原子；(b) 可經 1 至 3 個  $C_{1-6}$  烷氧基取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；(c)  $C_{3-6}$  環烷基；以及 (d)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基)；

$R^3$  為氫原子、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-8}$  環烷基；

$R^5$  為氫原子或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{2'}$  為可經 1 至 9 個選自鹵素原子及  $C_{3-6}$  環烷基所成羣組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

Ra 為氫原子或鹵素原子)。

[化合物 B1]

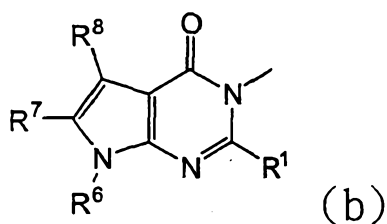
式(I)所示之化合物(I)，其中：

R<sup>1</sup> 為 -OR'、-SR'、-SOR'' 或 -SO<sub>2</sub>R'' (其中 R' 為氫原子、經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、經取代或未經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、或經取代或未經取代之環基，以及 R'' 為經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、經取代或未經取代之 C<sub>3-6</sub> 環烷基、或經取代或未經取代之環基)；

R<sup>2</sup> 為氫原子、鹵素原子、或經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基(較佳地，C<sub>1-6</sub> 烷氧基可經 1 至 9 個且較佳為 1 至 5 個選自鹵素原子及 C<sub>3-6</sub> 環烷基所成群組之取代基取代)；

n 為 1 或 2；

包含環 A 之稠合環係以下式(b)表示：



其中

R<sup>6</sup> 為氫原子或經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基，

R<sup>7</sup> 為氫原子、鹵素原子或羥基，以及

R<sup>8</sup> 為氫原子或鹵素原子；以及

環 B 為苯。

[化合物 B2]

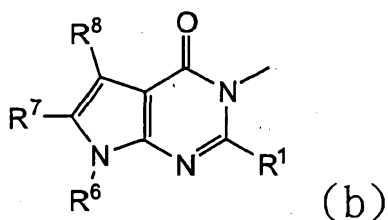
式(I)所示之化合物(I)，其中：

R<sup>1</sup> 為 -OR'、-SR'、-SOR'' 或 -SO<sub>2</sub>R'' (其中 R' 為氫原子、經取



代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基，以及  $R''$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基)；

包含環 A 之稠合環係以下式 (b) 表示：



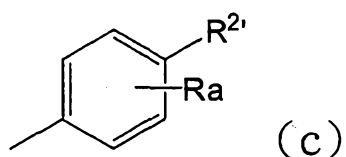
其中

$R^6$  為氫原子、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基，

$R^7$  為氫原子、鹵素原子或羥基，以及

$R^8$  為氫原子或鹵素原子；以及

環 B 為下式 (c) 所示之環：



(其中

$R^2$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基，以及

$R_a$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基)。

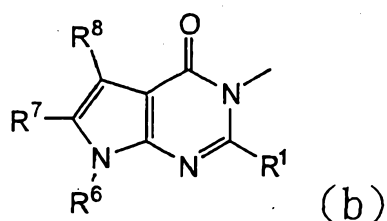
[化合物 B3]

式 (I) 所示之化合物 (I)，其中：

$R^1$  為  $-OR'$  或  $-SR'$  (其中  $R'$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{6-14}$  芳基，其可經 1 至 5 個且較佳為 1 至 3 個選自下列者所成群

組之取代基取代：(a) 鹵素原子；(b) 可經 1 至 3 個 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基；(c) C<sub>3-6</sub> 環烷基；以及 (d) C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基)；

包含環 A 之稠合環係以下式 (b) 表示：



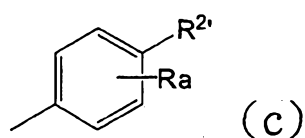
其中

R<sup>6</sup> 為氫原子、或可經 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基，

R<sup>7</sup> 為氫原子、鹵素原子或羥基，以及

R<sup>8</sup> 為氫原子或鹵素原子；以及

環 B 為下式 (c) 所示之環：



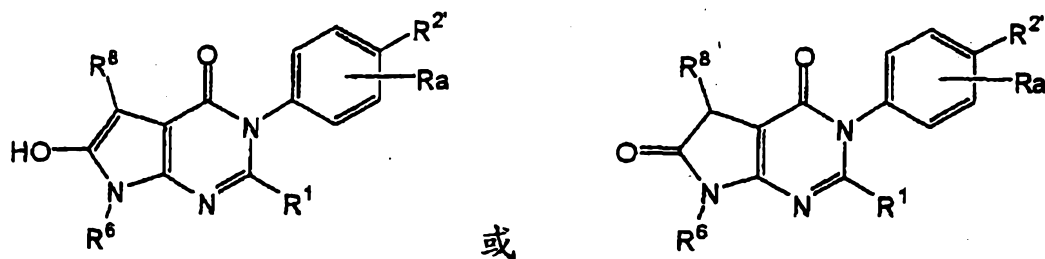
(其中

R<sup>2</sup> 為經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、或經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基，以及

R<sub>a</sub> 為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基、或經取代或未經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基)。

[化合物 B4]

下式所示之化合物 (I)：



(其中：

$R^1$  為  $-OR'$  或  $-SR'$  (其中  $R'$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{6-14}$  芳基，其可經 1 至 5 個選自下列者所成群組之取代基取代：

(a) 鹵素原子；(b) 可經 1 至 3 個  $C_{1-6}$  烷氧基取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；(c)  $C_{3-6}$  環烷基；以及 (d)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基)；

$R^6$  為氫原子、或可經  $C_{1-6}$  烷氧基取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$R^8$  為氫原子或鹵素原子；

$R^2$  為可經 1 至 9 個選自鹵素原子及  $C_{3-6}$  環烷基所成群組之取代基取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

$R_a$  為氫原子或鹵素原子)。

[化合物 C]

2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮或其鹽，

2-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮或其鹽，

2-[(環丙基甲基)硫基]-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮或其鹽，

2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮或其鹽，

2-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮或其鹽，或

2-[(環丙基甲基)硫基]-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮或其鹽。

式(I)所示之化合物的鹽之實例包括醫藥上可接受之鹽，例如，酸如三氟乙酸、乙酸、乳酸、丁二酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、苯甲酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、肉桂酸、反丁烯二酸、膦酸、鹽酸、硝酸、氫溴酸、氫碘酸、胺磺酸、硫酸等之酸加成鹽；例如，金屬鹽如鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽、鈣鹽等；例如，與有機鹼如三甲胺、三乙胺、吡啶、甲吡啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基哌啶、N-甲基嗎啉等形成之鹽。

化合物(I)之前藥為一種於活體內之生理條件下可經酵素、胃酸等反應而轉化成化合物(I)之化合物，亦即，可經酵素性氧化、還原、水解等反應轉化成化合物(I)之化合物，或可經胃酸等進行水解等反應轉化成化合物(I)之化合物。化合物(I)之前藥的實例包括使化合物(I)之胺基經醯化、烷化、磷酸化所得之化合物(例如，使化合物(I)之胺基經二十醯基化、丙胺醯基化、戊基胺基羰基化、(5-甲基-2-酮基-1, 3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氫喹啉基化、吡咯啶基甲基化、三甲基乙醯基氧基甲基化、第

三丁基化等所得之化合物)；使化合物(I)之羥基經醯化、烷化、磷酸化或硼酸化所得之化合物(例如，使化合物(I)之羥基經乙醯化、棕櫚醯基化、丙醯化、三甲基乙醯化、琥珀醯基化、反丁烯二醯基化、丙胺醯基化、二甲基胺基甲基羰基化等所得之化合物)；以及使化合物(I)之羧基經酯化或醯胺化所得之化合物(例如，使化合物(I)之羧基經乙基酯化、苯基酯化、羧基甲基酯化、二甲基胺基甲基酯化、三甲基乙醯基氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-酮基-1,3-氧雜環戊烯-4-基)甲基酯化、環己基氧基羰基乙基酯化、甲基醯胺化等所得之化合物)。此等化合物可藉由本身已知之方法從化合物(I)製備。

此外，化合物(I)之前藥可為一種於 *Iyakuhin No Kaihatsu* (Development of Medicine), Vol. 7, Molecular Design, pp. 163-198 (Hirokawa Shoten, 1990)所述之生理條件下轉化成化合物(I)之化合物。

當化合物(I)具有異構物例如光學異構物、立體異構物、位置異構物或旋轉異構物時，此等異構物之任一者或此等異構物之混合物均涵蓋於化合物(I)中。舉例而言，若化合物(I)存在光學異構物時，由消旋物所分離之光學異構物亦涵蓋於化合物(I)中。此等異構物可各自藉由本身已知之合成方法或分離方法(濃縮、溶劑萃、管柱層析法、再結晶法等)單獨製得。

化合物(I)可為結晶或非晶形。當化合物(I)為結晶

時，單一結晶或結晶混合物形式均可涵蓋於化合物(I)中。此等結晶可藉由使用本身已知之結晶技術進行結晶而製造。

化合物(I)亦可為醫藥上可接受之共結晶或共結晶鹽。此處，共結晶或共結晶鹽各自具有不同物理性質(例如，結構、熔點、熔化熱、吸濕性、溶解度、安定性等)，且係指於室溫下由兩種或更多種特殊固體所組成之結晶物質。共結晶或共結晶鹽可根據本身已知之共結晶技術製造。

化合物(I)可為溶劑合物(例如，水合物等)或非溶劑合物，且兩者均涵蓋於化合物(I)中。

化合物(I)可使用同位素(例如， $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等)等予以標記。

再者，將 $^1\text{H}$ 轉化為 $^2\text{H}(\text{D})$ 之氘轉化型化合物亦涵蓋於化合物(I)中。

由於化合物(I)或其前藥(後文中簡稱為「本發明(之)化合物」)具有強力 $\delta$ -5-去飽和酶抑制作用，因此係適用於作為哺乳動物(例如，人類、猴、貓、豬、馬、牛、小鼠、大鼠、天竺鼠、狗、兔等)中經由 $\delta$ -5-去飽和酶製造之類二十烷酸所引起的疾病(或所誘發的疾病)之預防或治療藥物。

舉例而言，本發明化合物適用於預防或治療例如下述疾病：心臟疾病(心臟肥大、急性心臟衰竭及慢性心臟衰竭(包括鬱血性心臟衰竭、心肌症、狹心症、心肌炎、心律不整、心博過速、心肌梗塞等))、心肌缺血、靜脈曲張、心

肌梗塞後轉變為心臟衰竭、高血壓、肺原性心臟病、動脈硬化症(包括動脈粥樣硬化(動脈瘤、冠狀動脈硬化、腦動脈硬化、週邊動脈硬化等))、介入(冠狀動脈氣球擴張術、支架置放術、冠狀動脈內視鏡、血管內超音波、冠狀動脈血栓溶解治療等)-以及與心臟移植相關之血管肥厚/阻塞/器官損傷、繞道手術後之血管再阻塞/再狹窄、呼吸道疾病(寒症(cold syndrome)、肺炎、氣喘、肺高血壓、肺血栓/肺栓塞等)、骨疾病(非代謝性骨疾病例如骨折、再骨折、顱骨畸形/變形性椎關節病、骨肉瘤、骨髓瘤、骨發育不全與脊柱側彎、骨缺損、骨質疏鬆症、軟骨病、佝僂病、骨質纖維化、腎性骨病變、骨之柏哲德氏症(Paget' s disease)、僵直性骨髓炎(myelitis with rigidity)、慢性類風濕性關節炎、其相似疾病之膝關節炎與關節組織破壞等)、發炎性疾病(視網膜病變、腎病變、神經損傷、關節炎如慢性類風濕性關節炎、骨關節炎、風濕性脊髓炎與骨膜炎、手術後發炎/外傷、腫脹之縮小、咽炎、膀胱炎、異位性皮膚炎、發炎性腸道疾病例如克隆氏症(Crohn' s disease)與潰瘍性結腸炎、腦膜炎、發炎性眼部疾病、發炎性肺部疾病例如肺炎、矽肺病、肺結節病與肺結核等)、過敏性疾病(過敏性鼻炎、結膜炎、胃腸過敏症、花粉過敏症、全身性過敏反應(anaphylaxis)等)、藥物依賴、神經退化性疾病(阿茲海默氏症(Alzheimer' s disease)、巴金森氏症(Parkinson' s disease)、脊髓側索硬化症、AIDS 腦病變等)、中樞神經系統損傷(失調例如腦出血與腦梗塞

以及其後續效應與併發症、頭部創傷、脊髓損傷、腦水腫等)、癡呆症、記憶錯亂、意識錯亂、失憶症、焦慮症狀、神經症狀、不愉快情境(unpleasant condition)、精神障礙(憂鬱症、癲癇症、酒精依賴等)、缺血性末梢循環疾病、深部靜脈栓塞、阻塞性末梢循環疾病、閉塞性動脈硬化症(ASO)、阻塞性血栓血管炎、糖尿病(1型糖尿病、2型糖尿病、1.5型糖尿病(LADA(成人潛伏性自體免疫糖尿病))、妊娠糖尿病、胰島素分泌受損糖尿病、肥胖型糖尿病、葡萄糖耐量異常(IGT)、IFG(空腹葡萄糖異常(Impaired Fasting Glucose))、IFG(空腹血糖異常(Impaired Fasting Glycaemia))等)、糖尿病併發症(神經損傷、腎病變、視網膜病變、白內障、大血管病變、骨量減少、糖尿病高滲壓糖尿病昏迷、感染性疾病(呼吸道感染、尿路感染、消化道感染、皮膚及軟組織感染、下肢感染等)、糖尿病壞疽、口乾症、聽覺惡化、腦血管損傷、末梢循環疾病等)、尿失禁、代謝/營養失調(肥胖症(例如，惡性肥大細胞增生症、外因性肥胖症、胰島功能亢進性肥胖症、原生質增生性肥胖症(hyperplasmic obesity)、腦下垂體性肥胖症(hyperphyseal adiposity)、原生質減低性肥胖症(hypoplasmic obesity)、甲狀腺功能低下性肥胖症(hypothyroid obesity)、下視丘性肥胖症、症狀性肥胖症、嬰兒肥胖症、上身肥胖症、營養性肥胖症、性腺低能性肥胖症、全身性肥大細胞增生症、單純性肥胖症、中央型肥胖症等)、攝食過度、高脂血症、高膽固醇血症、葡萄



糖耐量異常等)、胰島素阻抗症候群、X 症候群、內臟型肥胖症候群、男性或女性性功能障礙、腦血管損傷(無症狀腦血管損傷、短暫腦缺血發作、腦中風、腦血管痴呆症、高血壓性腦病變、腦梗塞等)、腦水腫、腦循環不良、腦血管損傷之復發與後續效應(神經症狀、心理症狀、主觀症狀、日常生活活動障礙等)、腎臟疾病(腎臟炎、腎絲球腎炎、腎絲球硬化、腎衰竭、血栓性微血管病變、糖尿病腎病變、腎病症候群、高血壓腎硬化、洗腎併發症、器官損傷(包括輻射造成的腎病變)等)、眼部疾病(青光眼、高眼壓等)、血栓症、多重器官衰竭、內皮細胞功能異常、其他循環疾病(缺血性腦循環不良、雷諾氏症(Raynaud' s disease)、柏格氏症(Buerger' s disease)等)、慢性阻塞性肺病、間質性肺炎、肺囊蟲肺炎(carinii pneumonia)、結締組織失調(例如，全身性紅斑性狼瘡、硬皮症、多發性動脈炎等)、肝臟失調(肝炎與肝硬化(包括慢性類型)等)、消化道失調(胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃部手術後之失調、消化不良、食道潰瘍、胰臟炎、結腸息肉、膽結石、痔瘡問題、食道與胃靜脈曲張破裂等)、血液/造血失調(紅血球增多症、血管性紫斑症、自體免疫溶血性貧血、瀰漫性血管內凝血症候群、多發性骨髓瘤等)、實體腫瘤、腫瘤(惡性黑色素細胞瘤、惡性淋巴瘤、消化器官(例如，胃、腸等)癌症等)、相關之癌症與惡病質、癌症轉移、內分泌失調(愛迪生氏症(Addison' s disease)、庫欣氏症(Cushing' s syndrome)、嗜鉻細胞瘤、原發性皮質醛酮過多症等)、泌尿道/男性生

殖器疾病(膀胱炎、攝護腺肥大、攝護腺癌、性傳染疾病等)、婦科失調(更年期失調、妊娠毒血症、子宮內膜異位症、子宮肌瘤、卵巢疾病、乳腺疾病、性傳染疾病等)、傳染性疾病(例如巨細胞病毒、流行性感感冒病毒與疱疹病毒之病毒傳染性疾病、立克次體傳染性疾病、細菌傳染性疾病等)、毒血症(敗血症、敗血性休克、內毒素性休克、革蘭氏陰性(gram-negative)敗血症、中毒性休克症候群等)、皮膚疾病(癍痕瘤、血管瘤、牛皮癬等)。尤其，本發明化合物較佳係用於預防或治療動脈粥樣硬化、糖尿病或肥胖症。此處，預防或治療動脈粥樣硬化之概念包括：預防及延緩所謂粥樣動脈栓塞症例如由動脈粥樣硬化斑塊破裂所導致的缺血性心臟疾病(不穩定性狹心症、急性心肌梗塞、急性心臟衰竭、心因性猝死)、或腦中風(包含暫時性腦部缺氧)之嚴重程度的進一步發展；基於抗動脈粥樣硬化作用而預防具有發展為心血管事件之高度風險的病患(具有急性冠狀動脈疾病之病患、腦中風病患、具有代謝失調之病患、具有高血壓/肥胖症/糖尿病/高脂血症之病患等)發生心血管事件；預防缺血性心臟病之復發；預防心血管事件之初次發作；預防或治療周邊動脈血管病變；等。

日本糖尿病學會已於 1999 年提出糖尿病之診斷標準。

依據此報告，糖尿病係定義為：空腹血中葡萄糖濃度(靜脈血漿中葡萄糖濃度)為 126mg/dl 或更高；75 克口服葡萄糖耐量試驗(75g OGTT)後 2 小時的血中葡萄糖濃度(靜脈血漿中葡萄糖濃度)為 200mg/dl 或更高；或非空腹血中

葡萄糖濃度(靜脈血漿中葡萄糖濃度)為 200mg/dl 或更高。再者，未出現上述糖尿病症狀，亦不同於「空腹血中葡萄糖濃度(靜脈血漿中葡萄糖濃度)低於 110mg/dl 或 75 克口服葡萄糖耐量試驗(75g OGTT)後 2 小時的血中葡萄糖濃度(靜脈血漿中葡萄糖濃度)低於 140mg/dl」(正常型)之症狀則稱為「邊緣型」。

此外，ADA(美國糖尿病學會)及 WHO 亦分別於 1997 年及 1998 年提出糖尿病之診斷標準。

依據此等報告，糖尿病係定義為：空腹血中葡萄糖濃度(靜脈血漿中葡萄糖濃度)為 126 mg/dl 或更高；以及 75 克口服葡萄糖耐量試驗後 2 小時的血中葡萄糖濃度(靜脈血漿中葡萄糖濃度)為 200mg/dl 或更高。

此外，依據上述報告，葡萄糖耐量異常係定義為：空腹血中葡萄糖濃度(靜脈血漿中葡萄糖濃度)低於 126mg/dl；以及 75 克口服葡萄糖耐量試驗後 2 小時的血中葡萄糖濃度(靜脈血漿中葡萄糖濃度)為 140mg/dl 或更高，但低於 200mg/dl。再者，依據 ADA 之報告，當空腹血中葡萄糖濃度(靜脈血漿中葡萄糖濃度)為 110mg/dl 或更高但低於 126mg/dl 時，稱為 IFG(空腹葡萄糖異常)。同時，WHO 之報告提出，於此等 IFG(空腹葡萄糖異常)中，當 75 克口服葡萄糖耐量試驗後 2 小時的血中葡萄糖濃度(靜脈血漿中葡萄糖濃度)低於 140mg/dl 時，稱為 IFG(空腹血糖異常)。

本發明化合物亦可使用作為依據上述診斷標準所判定之糖尿病、邊緣型、葡萄糖耐量異常、IFG(空腹葡萄糖

異常)與 IFG(空腹血糖異常)的預防/治療劑。本發明化合物亦可預防邊緣型、葡萄糖耐量異常、IFG(空腹葡萄糖異常)或 IFG(空腹血糖異常)發展為糖尿病。

本發明化合物亦可用於上述各種疾病(例如,心血管事件如心肌梗塞)之二級預防(secondary prevention)並延緩其發展。

藉由長期持續抑制類二十烷酸生成,本發明化合物亦可用於預防或治療經提出與親炎性類二十烷酸 (prophlogistic eicosanoid)相關之發炎性疾病,例如氣喘、過敏性呼吸道過度反應、發燒、疼痛產生、血栓症、腦梗塞、心肌梗塞、癌症、自體免疫腦脊髓炎、疼痛、腎衰竭、風濕症、骨關節炎、搔癢症、異位性皮膚炎、鼻炎、發炎性腸道疾病以及克隆氏症。再者,本發明化合物可改善或抑制由發炎反應相關之各種疾病所引起之生物功能或生理作用的失調或異常之提升,且可使用於其所導致之疾病或病理狀況的一級或二級預防並延緩該疾病或病理狀況發展。生物功能及生理作用之失調或異常的實例包括臉潮紅、疼痛與皮膚搔癢(包括與投予菸鹼酸衍生物製劑、前列環素製劑等相關者)、膀胱過動症、腦循環/腎循環自動調節之失調或異常、循環失調(例如,末梢循環、腦循環、微循環等)、血腦障壁之失調、鹽敏感性、凝血或纖維蛋白溶解系統之失調、血液/血球成分性質之異常(例如,鎌形細胞疾病、血小板凝集提升、紅血球變形性之異常、白血球黏度提升、血液黏度增加等)、生長因子與細胞激素(例如,

PDGF、VEGF、FGF、介白素、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 等)之產生與活性提升、發炎細胞之產生與侵襲力提升、增加自由基產生、加速脂肪沉積、內皮細胞功能異常、內皮細胞、細胞及器官損傷、水腫、細胞例如平滑肌之形態改變(形態改變為增生形式等)、血管活性物質(vasoactive 物質)與血栓誘發物質(例如,兒茶酚胺、內皮素、血栓素 A2 等)之產生與功能提升、血管等之異常收縮、代謝異常(例如,血清脂質異常、血糖異常等)、細胞等之過度生長、以及血管增生(包括動脈粥樣硬化斑塊外膜之異常微血管網絡形成所造成的異常血管形成)。

由於本發明化合物具有止痛作用,因此亦可使用作為止痛藥或疼痛之預防或治療藥物。疼痛疾病之實例包括因發炎所造成之急性疼痛、與慢性發炎相關之疼痛、與急性發炎相關之疼痛、手術後疼痛(切割傷口之疼痛、深層疼痛、臟器疼痛、手術後慢性疼痛等)、肌肉疼痛(與慢性疼痛疾病相關之肌肉疼痛、肩膀僵硬等)、關節痛、牙痛、顎關節疼痛、頭痛(偏頭痛、緊張性頭痛、與發燒相關之頭痛、與高血壓相關之頭痛)、臟器疼痛(心痛、心絞痛(angina pain)、胃痛、腎臟疼痛、輸尿管(urinary duct)疼痛、膀胱疼痛)、產科與婦科疼痛(月經間疼痛、經痛、生產疼痛)、神經痛(椎間盤突出、神經根疼痛、疱疹後神經痛、三叉神經痛)、癌性疼痛、反射交感神經萎縮症、以及複雜局部疼痛症候群。本發明化合物可有效地直接且快速緩和各種疼痛例如神經疼痛、癌性疼痛與炎性疼痛,且對於具有低痛

覺閾值及臨床病症(例如,高血壓等,以及其併發症等)之患者顯現特別優良的止痛效果。

本發明化合物在醫藥組成物中之含量,相較於整個製劑,一般為約0.01至約99.9wt%,較佳為約0.1至約50wt%。

本發明化合物之劑量係考量年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投予時間、投予方法、排泄速率、藥物之組合、與患者於接受治療時之疾病症狀、及/或其他因素而決定。

劑量可隨目標疾病、症狀、投予目標、投予方法等而異。舉例而言,當本發明化合物以口服方式投予至成人作為動脈硬化症藥物時,單一劑量通常為約每公斤體重0.01至100毫克,較佳為每公斤體重0.05至30毫克,更佳為每公斤體重0.5至10毫克,其較佳為一天投予1至3次。

此外,由於本發明化合物顯現低毒性與高安全性,因此可長期投予。

本發明化合物可例如與下述藥物組合使用:如抗動脈粥樣硬化劑、抗血栓劑、抗心臟衰竭劑、抗心律不整劑、抗高血壓劑、糖尿病治療劑、糖尿病併發症治療劑、HDL提升劑、抗高脂血症藥劑、抗肥胖劑、利尿劑、抗發炎劑、抗痛風劑、化學治療劑、免疫治療劑、骨質疏鬆症藥物、抗癡呆症藥劑、勃起功能障礙改善劑、尿失禁治療劑以及排尿困難治療劑(後文中簡稱為伴隨藥物(concomitant drug))。此等伴隨藥物可為低分子量化合物、或高分子量蛋白質、多胜肽、抗體、疫苗等。

上述「抗動脈粥樣硬化劑」之實例包括 Lp-PLA2 抑制劑(例如，達拉普拉第(darapladib)、利拉普拉第(rilapladib)等)、FLAP 抑制劑(例如，AM-103、AM-803、DG-031 等)、sPLA2 抑制劑(例如，伐樂司普拉第(varespladib))、5-脂氧化酶(5-lipoxygenase)抑制劑(例如，VIA-2291 等)、醯基-輔酶 A:膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑(例如，美利那胺(melinamide)、阿伐麥布(avasimibe)、依魯麥布(eflucimibe)等)、富含脂質斑塊之消退藥物(例如，述於 W002/06264 以及 W003/059900 等之化合物)、重組之 HDL (例如，CSL-111 等)、CTEP 抑制劑(例如，透西翠匹(torcetrapib)、安那翠匹(anacetrapib)、達西翠匹(dalcetrapib)等)、MMP 抑制劑、凝乳酶抑制劑、SPT 抑制劑、ApoA-1 及其相關分子(例如，ApoA-1 Milano、D-4F、L-4F 等)。

上述「抗血栓劑」之實例包括凝血抑制劑(例如，肝素鈉、肝素鈣、華法林鈣(warfarin calcium)(華法林)、抗凝血酶藥物(例如，阿加曲班(argatroban)、達比加群(dabigatran))、活化之凝血因子 Xa 抑制劑(例如，利伐沙班(rivaroxaban)、阿派沙班(apixaban)、依多沙班(edoxaban)、YM-150、述於 W002/06234、W02004/048363、W02005/030740、W02005/058823、W02005/113504 及 W02004/048363 等之化合物)等)、血栓溶解藥物(例如，tPA、尿激酶(urokinase)、替索激酶(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、孟替普酶

(monteplase)、帕米普酶(pamiteplase))、抗血小板藥物(例如：阿斯匹靈(aspirin)、磺吡酮(sulfinpyrazone)(安妥蘭(Anturan))、雙嘧達莫(dipyridamole)(潘生丁(Persantin))、替氯匹定(ticlopidine)(潘那定(Panaldine))、西咯他唑(cilostazol)(普達錠(Pletal))、GPIIb/IIIa 拮抗劑(例如，瑞博(ReoPro)等)、氯吡多(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、替卡格雷(ticagrelor)、E5555、SHC530348、廿六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、貝前列素鈉(beraprost sodium)、鹽酸沙格雷酯(sarpogrelate hydrochloride)等)等。

上述「抗心臟衰竭劑」之實例包括心肌收縮劑(例如，毛地黃毒苷(digitoxin)、地高辛(digoxin)、甲基地高辛(methyldigoxin)、毛花苷 C(lanatoside C)、海葱次苷(proscillaridin)等)、 $\alpha$ ,  $\beta$  刺激劑(例如，腎上腺素、正腎上腺素、異丙基腎上腺素、多巴胺(dopamine)、多卡巴胺(docarpamine)、多巴酚丁胺(dobutamine)、地諾帕明(denopamine)等)、磷酸二酯酶抑制劑(例如，氨利酮(amrinone)、米力農(milrinone)、鹽酸奧普力農(olprinone hydrochloride)等)、鈣離子通道敏感性增進劑(例如，匹莫苯丹(pimobendan)等)、硝酸鹽藥物(例如，硝化甘油(nitroglycerin)、硝酸異山梨酯(isosorbide nitrate)等)、血管收縮素轉化酵素抑制劑(例如，下文所述之血管收縮素轉化酵素抑制劑等)、血管收縮素 II 拮抗劑(例如，下文所述之血管收縮素 II 拮抗劑等)、 $\beta$ -阻斷



劑(例如，下文所述之 $\beta$ -阻斷劑等)、利尿劑(例如，下文所述之利尿劑等)、ANPs、sGC活化劑、肌凝蛋白敏感性增進劑、卡培立肽(carperitide)、泛癸利酮(ubidecarenone)、維司力農(vesnarinone)、胺茶鹼(aminophylline)等。

上述「抗心律不整劑」之實例包括鈉離子通道阻斷劑(例如，奎尼丁(quinidine)、普魯卡因胺(procainamide)、丙吡胺(disopyramide)、阿馬林(ajmaline)、西苯唑啉(cibenzoline)、利多卡因(lidocaine)、二苯基乙內醯脲、美西律(mexiletine)、普羅帕酮(propafenone)、氟卡尼(flecainide)、匹西卡尼(pilsicainide)、苯妥英(phenytoin)等)、 $\beta$ -阻斷劑(例如，普萘洛爾(propranolol)、阿普洛爾(alprenolol)、布非洛爾(bufetolol)、氧烯洛爾(oxprenolol)、阿替洛爾(atenolol)、乙丁洛爾(acebutolol)、美托洛爾(metoprolol)、比索洛爾(bisoprolol)、吲哚洛爾(pindolol)、卡替洛爾(carteolol)、阿羅洛爾(arotinolol)等)、鉀離子通道阻斷劑(例如，胺碘酮(amiodarone)等)、鈣離子通道阻斷劑(例如，維拉帕米(verapamil)、地爾硫卓(diltiazem)等)等。

上述「抗高血壓劑」之實例包括血管收縮素轉化酵素抑制劑(例如，托普利(captopril)、依拉普利(enalapril)、地拉普利(delapril)等)、血管收縮素 II 拮抗劑(例如，坎地沙坦西來替昔酯(candesartan

cilexetil)、肯地沙坦(candesartan)、阿齊沙坦(azilsartan)、阿齊沙坦袂都米爾(azilsartan medoxomil)、洛沙坦(losartan)、洛沙坦鉀、依普羅沙坦(eprosartan)、纈沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、他索沙坦(tasosartan)、奧美沙坦(olmesartan)、奧美沙坦袂都米爾(olmesartan medoxomil)等)、鈣離子拮抗劑(例如，馬尼地平(manidipine)、硝苯地平(nifedipine)、氬氬地平(amlodipine)、依福地平(efonidipine)、尼卡地平(nicardipine)等)、 $\beta$ -阻斷劑(例如，普萘洛爾(propranolol)、納多洛爾(nadolol)、替默洛爾(timolol)、尼普洛爾(nipradilol)、布尼洛爾(bunitrolol)、印諾洛爾(indenolol)、戊丁洛爾(penbutolol)、卡替洛爾(carateolol)、卡維地洛(carvedilol)、吲哚洛爾(pindolol)、乙丁洛爾(acebutolol)、阿替洛爾(atenolol)、比索洛爾(bisoprolol)、美托洛爾(metoprolol)、拉貝洛爾(labetalol)、氨磺洛爾(amosulalol)、阿羅洛爾(arotinolol)等)、可樂定(clonidine)等。

上述「糖尿病治療劑」之實例包括胰島素製劑(例如：萃取自牛或豬胰臟之動物胰島素製劑；使用大腸桿菌(*E. coli*)或酵母菌藉由基因工程合成之人類胰島素製劑；鋅胰島素；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素片段或衍生物(例如：INS-1)、口服胰島素製劑)、胰島素阻抗改善劑(例如，

吡格列酮(pioglitazone)或其鹽(較佳為鹽酸鹽)、羅格列酮(rosiglitazone)或其鹽(較佳為順丁烯二酸鹽)、荼格列酮(Netoglitazone)(MCC-555)、利格列酮(Rivoglitazone)(CS-011)、FK-614、述於 W001/38325 之化合物、泰沙格列賽(Tesaglitazar)(AZ-242)、拉格里扎(Ragaglitazar)(NN-622)、莫格列扎(Muraglitazar)(BMS-298585)、依格列宗(Edaglitazone)(BM-13-1258)、美它格森(Metaglidasen)(MBX-102)、奈氟格里扎(Naveglitazar)(LY-519818)、MX-6054、LY-510929、AMG131(T-131)或其鹽、THR-0921)、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑(例如，伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate))、雙胍類(biguanide)(例如，芬福明(phenformin)、甲福明(metformin)、丁福明(buformin)或其鹽(例如，鹽酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽))、胰島素分泌促進劑(磺醯尿素藥劑(例如，甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、醋磺己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopyramide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡吡(glipizide)、格列丁唑(glybuzole))、瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)或其鈣鹽水合物)、二肽基肽酶-IV 抑制劑(例如，維達列汀(Vildagliptin)(LAF237)、P32/98、西他列汀(Sitagliptin)(MK-431)、阿洛列汀(alogliptin)、

P93/01、PT-100、賽沙列汀(Saxagliptin)(BMS-477118)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]-4-氟苯甲脞或其鹽)、 $\beta$ 3-促效劑(例如, AJ-9677)、GPR40 促效劑、GLP-1 受體促效劑(例如, GLP-1、GLP-1MR 藥劑、NN-2211、AC-2993(毒蜥外泌肽-4(exendin-4)、BIM-51077、

Aib(8, 35)hGLP-1(7, 37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131)、澱粉素促效劑(例如, 普蘭林肽(pramlintide))、磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如, 鈣酸鈉)、葡萄糖新生抑制劑(例如, 肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、升糖素拮抗劑)、SGLUT(鈉-葡萄糖共同運輸體(cotransporter))抑制劑(例如, T-1095、大帕格利氟洛新(dapagliflozin)、雷蒙格利氟洛新(remogliflozin))、 $11\beta$ -羥基類固醇脫氫酶抑制劑(例如, BVT-3498)、脂締素(adiponectin)或其促效劑、IKK 抑制劑(例如, AS-2868)、瘦素抗性改善藥物、體抑素(somatostatin)受體促效劑(例如, 述於 W001/25228、W003/42204、W098/44921、W098/45285、W099/22735 之化合物等)、葡萄糖激酶活化劑(例如, Ro-28-1675)、ACC2(乙酰-CoA 羧化酶 2)抑制劑等。

上述「糖尿病併發症治療劑」之實例包括醛醣還原酶抑制劑(例如, 托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、折那司他(zenarestat)、唑泊司他

(zopolrestat)、米那司他(minalrestat)、菲達司他(fidarestat)、CT-112、雷尼司他(ranirestat)(AS-3201))、神經營養因子及其增進劑(例如, NGF、NT-3、BDNF、述於 W001/14372 之神經營養素產生/分泌促進劑(neurotrophin production/secretion promoting agent)(例如, 4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]嘔唑))、PKC 抑制劑(例如, 甲磺酸魯伯斯塔林(ruboxistaurin mesylate))、AGE 抑制劑(例如, ALT946、匹馬吉定(pimagedine)、N-苯甲醯甲基噻唑鎗溴化物(N-phenacylthiazolium bromide)(ALT766)、EX0-226、吡多林(Pyridorin)、吡多胺(pyridoxamine))、活性氧補捉劑(例如, 硫辛酸)、腦血管舒張劑(例如, 泰必利(tiapride)、美西律(mexiletine))、體抑素受體促效劑(例如, BIM23190)、以及細胞凋亡訊號調控激酶-1(ASK-1)抑制劑。

上述「HDL 提升劑」之實例包括鯊烯合成酶抑制劑、CETP 抑制劑(例如, 透西翠匹(torcetrapib)、安那翠匹(anacetrapib)、達西翠匹(dalcetrapib)等)、LPL 活化劑、菸鹼酸類藥物(例如, 尼可莫爾(nicomol)、菸酸戊四醇酯(niceritrol))、內皮脂酶(endothelial lipase)抑制劑等。

上述「抗高脂血症藥劑」之實例包括作為膽固醇合成抑制劑之他汀類(statin)化合物(例如, 西立伐他汀(cerivastatin)、普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀

(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、羅蘇伐他汀(rosuvastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)或其鹽(例如：鈉鹽等)等)、鯊烯合成酶抑制劑或具有三酸甘油脂降低作用之貝特類(fibrate)化合物(例如，苯扎貝特(bezafibrate)、氯貝特(clofibrate)、雙貝特(simfibrate)、克利貝特(clinofibrate)等)、膽固醇吸收抑制劑(例如，傑替亞(zetia))、陰離子交換樹脂(例如，考來烯胺(colestyramine))、普羅布考(probucol)、菸鹼酸類藥物(例如：尼可莫爾(nicomol)、煙酸戊四醇酯(niceritrol))、植物固醇(例如，大豆固醇、 $\gamma$ -谷維醇( $\gamma$ -oryzanol))、魚油製劑(EPA、DHA、omacor 等)、PPAR  $\alpha$ -促效劑、PPAR  $\gamma$ -促效劑、PPAR  $\delta$ -促效劑、LXR 促效劑、FXR 拮抗劑、FXR 促效劑、DGAT 抑制劑、MGAT 抑制劑、MTP 抑制劑(例如，洛米他派(lomitapide))、含有 ApoB 反義(例如，米波默申(mipomersen))或 PCSK9 siRNA 反義寡核苷酸之核酸藥物等。

上述「抗肥胖劑」之實例包括單胺攝取抑制劑(例如：芬他命(phentermine)、西布曲明(sibutramine)、馬咧哞(mazindol)、氟西汀(flouxetine)、他所芬新(tesofensine))、血清素 2C 受體促效劑(例如，路卡色林(lorcaserin))、血清素 6 受體拮抗劑、組織胺 H3 受體、GABA 調節劑(例如，托吡酯(topiramate))、神經胜肽 Y 拮抗劑(例如，韋利貝特(velneperit))、大麻(cannabinoid)

受體拮抗劑(例如, 利莫那班(rimonabant)、塔拉納班(taranabant))、飢餓素(ghrelin)拮抗劑、飢餓素受體拮抗劑、飢餓素醯化酵素抑制劑、類鴉片受體拮抗劑(例如, GSK-1521498)、食慾素(orexin)受體拮抗劑、黑皮質素 4 (melanocortin 4)受體促效劑、 $11\beta$ -羥基類固醇脫氫酶抑制劑(例如, AZD-4017)、胰臟脂酶抑制劑(例如, 奧利司他(Orlistat)、新利司他(cetilistat))、 $\beta 3$ -促效劑(例如, N-5984)、二醯基甘油醯基轉移酶 1 (DGAT1)抑制劑、乙醯CoA 羧化酶(ACC)抑制劑、硬脂酸 CoA(stearate CoA)去飽和酶抑制劑、微粒體三酸甘油脂轉移蛋白抑制劑(例如, R-256918)、Na-葡萄糖共同運輸載體抑制劑(例如, JNJ-28431754、雷蒙格利氟洛新(remogliflozin))、NF $\kappa$ 抑制劑(例如, HE-3286)、PPAR 促效劑(例如, GFT-505、DRF-11605)、磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如, 鈣酸鈉、唑特斯克明(Trodusquemine))、GPR119 促效劑(例如, PSN-821)、葡萄糖激酶活化劑(例如, AZD-1656)、瘦素、瘦素衍生物(例如, 普蘭林肽(metreleptin))、CNTFs (睫狀神經營養因子)、BDNFs (腦源性神經營養因子)、膽囊收縮素促效劑、類升糖素勝肽-1 (GLP-1)製劑(例如, 萃取自牛或豬胰臟之動物 GLP-1 製劑; 使用大腸桿菌或酵母菌藉由基因工程合成之人類 GLP-1 製劑; GLP-1 片段或衍生物(例如, 艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide))、澱粉素製劑(例如: 普蘭林肽、AC-2307)、神經勝肽 Y 促效劑(例如: PYY3-36、PYY3-36 衍生物、奧尼匹肽

(obinepitide)、TM-30339、TM-30335)、調酸素

(oxyntomodulin)製劑：FGF21 製劑(例如，萃取自牛或豬胰臟之動物 FGF21 製劑；使用大腸桿菌或酵母菌藉由基因工程合成之人類 FGF21 製劑；FGF21 片段或衍生物))、食慾抑制劑(例如，P-57)等。

上述「利尿劑」之實例包括黃嘌呤衍生物(例如，可鹼水楊酸鈉、可鹼水楊酸鈣等)、噻亞咕類(thiazide)製劑(例如，乙噻亞咕(ethiazide)、環戊噻亞咕(cyclopenthiazide)、三氯噻亞咕(trichloromethiazide)、氫氣噻亞咕(hydrochlorothiazide)、氫氣噻亞咕(hydroflumethiazide)、苯甲基氫氣噻亞咕(benzyl hydrochlorothiazide)、戊氟噻亞咕(penfluthiazide)、poly 5 噻亞咕、甲氯噻亞咕(methychlothiazide)等)、抗醛固酮製劑(例如，螺內酯(spironolactone)、依普利酮(eplerenone)、氯苯蝶啶(triamterene)等)、碳酸脫水酶(carbonate dehydratase)抑制劑(例如，乙醯唑胺(acetazolamide))、氯苯磺醯胺製劑(例如，氯噻酮(chlortalidone)、美呔西特(mefruside)、吲達帕胺(indapamide))、阿佐塞米(azosemide)、異山梨醇(isosorbide)、依他尼酸(ethacrynic acid)、吡咯他尼(piretanide)、布美他尼(bumetanide)、呔塞米(furosemide)等。

上述「抗發炎劑」之實例包括非類固醇抗發炎劑例如



乙醯胺酚(acetaminophen)、非那西汀(phenacetin)、乙柳醯胺(ethenzamide)、斯爾比林(sulpyrine)、安替比林(antipyrine)、敏格寧(migrenin)、阿斯匹靈、邁菲那密酸(mefenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、二克氯吩鈉(diclofenac sodium)、洛索洛芬鈉(loxoprofen sodium)、苯基保泰松(phenylbutazone)、吲哚美辛(indomethacin)、異布洛芬(ibuprofen)、凱妥普洛芬(ketoprofen)、那普洛辛(naproxen)、厄普洛辛(oxaprozin)、氟比洛芬(flurbiprofen)、芬布芬(fenbufen)、普拉洛芬(pranoprofen)、夫洛非寧(floctafenine)、艾嘮啞唑(epirizole)、鹽酸塞拉米特(tiaramide hydrochloride)、扎托布洛芬(zaltoprofen)、甲磺酸佳貝酯(gabexate mesilate)、甲磺酸卡莫司他(camostat mesylate)、烏納司他(ulinastatin)、可樂喜定(colchicine)、普本西德(probenecid)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、本補麻隆(benzbromarone)、安樂普諾(allopurinol)、金硫蘋果酸鈉(sodium aurothiomalate)、玻尿酸鈉、水楊酸鈉、嗎啡鹽酸鹽、水楊酸、阿托品(atropine)、司可波那明(scopolamine)、嗎啡、派替定(pethidine)、雷發諾(levorphanol)、凱妥普洛芬(ketoprofen)、那普洛辛(naproxen)、羥二氫嗎啡酮(oxymorphone)及其鹽等。

上述「抗痛風劑」之實例包括非布索坦(febuxostat)、安樂普諾(allopurinol)、普本西德(probenecid)、可樂喜

定(colchicine)、本補麻隆(benzbromarone)、非布索坦、檸檬酸鹽等。

上述「化學治療劑」之實例包括烷化劑(例如，環磷醯胺(cyclophosphamide)、依弗醯胺(ifosfamide)等)、代謝拮抗劑(例如，甲氨喋呤(methotrexate)、5-氟脲嘧啶(5-fluorouracil)等)、抗癌抗生素(例如，絲裂黴素(mitomycin)、阿黴素(adriamycin)等)、植物衍生之抗癌劑(例如，長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、紫杉醇(taxol)等)、西伯拉丁(cisplatin)、卡伯拉丁(carboplatin)、依托泊苷(etoposide)等。尤其，較佳者為5-氟脲嘧啶衍生物如氟鐵龍(furtulon)、新氟鐵龍(neo-furtulon)等。

上述「免疫治療劑」之實例包括微生物或細菌性成分(例如，胞壁醯二肽(muramyl dipeptide)衍生物、匹西板尼(picibanil)等)、具有免疫增強活性之多醣(例如，香菇多醣(lentinan)、裂褶多醣(schizophyllan)、雲芝多醣(krestin)等)、經由基因工程技術獲得之細胞激素(例如，干擾素、介白素(IL)等)、群落刺激因子(例如，顆粒球群落刺激因子、紅血球生成素等)等。尤其，較佳者為IL-1、IL-2、IL-12等。

上述「骨質疏鬆症藥物」之實例包括阿法骨化醇(alfacalcidol)、骨化三醇(calcitriol)、依降鈣素(elcaltonin)、鮭魚降鈣素(calcitonin salmon)、雌三醇(estriol)、依普拉芬(ipriflavone)、帕米麟酸二鈉

(pamidronate disodium)、阿崙膦酸鈉(alendronate sodium)水合物、因卡膦酸二鈉(incadronate disodium)等。

上述「抗癡呆症藥劑」之實例包括他克林(tacrine)、多奈哌齊(donepezil)、利凡斯地明(rivastigmine)、加藍他敏(galantamine)等。

上述「勃起功能障礙改善劑」之實例包括阿撲嗎啡(apomorphine)、PDE5 (磷酸二酯酶 5)抑制劑(例如，西地那非檸檬酸鹽(sildenafil citrate))等。

上述「尿失禁治療劑」之實例包括黃酮哌酯鹽酸鹽(flavoxate hydrochloride)、奧昔布寧鹽酸鹽(oxybutynin hydrochloride)、丙哌維林鹽酸鹽(propiverine hydrochloride)等。

上述「排尿困難治療劑」之實例包括乙醯基膽鹼酯酶抑制劑(例如，地斯的明(distigmine))等。

再者，伴隨藥物之實例包括前列環素製劑/衍生物(例如，貝前列素(beraprost)、依前列醇(epoprostenol)、伊洛前列素(iloprost)、曲前列尼爾(treprostinil)等)、前列腺素製劑/衍生物(例如，恩前列素(enprostil)、前列地爾(alprostadiol)、利馬前列素(limaprost)、米索前列醇(misoprostol)、奧諾前列素(ornoprostil)等)、抗氣喘藥物(例如，沙美特羅(salmeterol)、氟替卡松(fluticasone)、孟魯司特(montelukast))、談類風濕性關節炎藥劑(例如，依那西普(etanercept)、英利昔單抗

(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab))、神經再生促進劑(例如，Y-128、VX-853、普沙肽(prosaptide))、抗憂鬱劑(例如，地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、咪帕明(imipramine))、抗癲癇藥物(例如：拉莫三嗪(lamotrigine))、抗心律不整藥物(例如，美西律(mexiletine))、乙醯膽鹼受體配體(例如，ABT-594)、內皮素受體拮抗劑(例如，波生坦(bosentan)、ABT-627)、單胺攝取抑制劑(例如，曲馬多(tramadol))、麻醉藥品止痛劑(例如，嗎啡)、GABA受體促效劑(例如，加巴噴丁(gabapentin))、 $\alpha 2$ 受體促效劑(例如，可樂定(clonidine))、局部止痛劑(例如，辣椒素(capsaicin))、抗焦慮藥物(例如，苯二氮平(benzodiazepines))、多巴胺促效劑(例如，阿撲嗎啡)、咪達唑侖(midazolam)、酮康唑(ketoconazole)等。

上述伴隨藥物之投予時間並無限制；本發明化合物與伴隨藥物可同時投予至投予目標，或可於不同時間投予。伴隨藥物之劑量係以臨床上所使用之劑量為依據，且可根據投予目標、投予途徑、疾病、組合等適當地選擇。

此外，可依適當比例組合兩種或更多種此等伴隨藥物。於此情況下，本發明化合物與伴隨藥物之投予時間並無限制，僅需將本發明化合物與組合藥劑於投予時組合即可。

此種投予模式之實例包括：(1)投予藉由將本發明化合物與伴隨藥物調配在一起所獲得之單一製劑；(2)經由相

同投予途徑同時投予藉由個別調配本發明化合物及伴隨藥物所獲得之兩種製劑；(3)經由相同投予途徑於不同時間投予藉由個別調配本發明化合物及伴隨藥物所獲得之兩種製劑；(4)經由不同投予途徑同時投予藉由個別調配本發明化合物及伴隨藥物所獲得之兩種製劑；(5)經由不同投予途徑於不同時間(例如，以先投予本發明化合物再投予伴隨藥物之順序投予，或以相反順序投藥)投予藉由個別調配本發明化合物及伴隨藥物所獲得之兩種製劑。伴隨藥物之劑量可依據臨床上所使用之劑量適當地選擇。再者，本發明化合物與伴隨藥物之比例可依據投予目標、投予途徑、目標疾病、病症、組合等適當地選擇。舉例而言，當投予目標為人類時，相對於1重量份本發明化合物，伴隨藥物之使用量為0.01至100重量份。

本發明化合物可直接以口服或非經腸方式投予，或者可藉由添加藥理上可接受之載劑而以口服或非經腸方式投予。

包含本發明化合物之本發明醫藥劑可安全地以口服或非經腸方式(例如，靜脈內、肌肉內、皮下、器官內、鼻內、皮內、眼睛、腦內、直腸內、陰道、腹膜內或腫瘤內投予；投予至腫瘤之鄰近部位或直接投予至病灶)投予，例如，本發明化合物可單獨或可依據本身已知之醫藥製劑製造方法(例如，述於 Japanese Pharmacopoeia 等之方法))與藥理上可接受之載劑一起呈下述劑型投予：錠劑(包括糖衣錠、膜衣錠、舌下錠、口腔崩解錠、口頰錠等)、丸劑、

粉劑、粒劑、膠囊(包括軟膠囊、微膠囊)、片劑(lozenge)、糖漿、液劑、乳劑、懸浮液、控制釋放型製劑(例如,快速釋放型製劑、持續釋放型製劑、持續釋放型微膠囊)、噴霧劑、膜劑(例如,口腔崩解膜、可貼附於口腔黏膜之膜)、注射劑(例如,皮下注射劑、靜脈內注射劑、肌肉內注射劑、腹膜內注射劑)、點滴輸液、經皮吸收型製劑、軟膏、洗劑、貼劑、栓劑(例如,直腸栓劑、陰道栓劑)、小丸劑、鼻用劑、肺用劑(吸入劑)、眼滴劑等。

本發明化合物可視需要藉由適當地添加適量之常用於調配物領域之賦形劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、界面活性劑、懸浮劑、乳化劑等而製成上述任一種調配物。

舉例而言,當欲將本發明化合物製成錠劑時,可添加賦形劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑等。當欲將本發明化合物製成丸劑或粒劑時,可添加賦形劑、黏合劑、崩解劑等。再者,當欲將本發明化合物製成粉劑或膠囊時,可添加賦形劑等。當欲將本發明化合物製成糖漿時,可添加甜味劑等。當欲將本發明化合物製成乳劑或懸浮液時,可添加懸浮劑、界面活性劑、乳化劑等。

賦形劑之實例包括乳糖、白糖、葡萄糖、澱粉、蔗糖、微晶纖維素、甘草粉、甘露醇、碳酸氫鈉、磷酸鈣、硫酸鈣等。

黏合劑之實例包括 5 至 10 wt% 澱粉膠液(glue 溶液)、10 至 20 wt% 阿拉伯膠溶液或明膠溶液、1 至 5 wt%

黃耆膠溶液、羧甲基纖維素溶液、藻酸鈉溶液、甘油等。

崩解劑之實例包括澱粉、碳酸鈣等。

潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鈣、精製滑石等。

甜味劑之實例包括葡萄糖、果糖、轉化糖、山梨醇、木糖醇、甘油、單糖漿等。

界面活性劑之實例包括月桂基硫酸鈉、聚山梨醇酯 80(Polysorbate 80)、山梨醇酐單脂肪酸酯、聚乙二醇 40 硬脂酸酯(Polyoxyl 40 stearate)等。

懸浮劑之實例包括阿拉伯膠、藻酸鈉、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、膨潤土等。

乳化劑之實例包括阿拉伯膠、黃耆膠、明膠及聚山梨醇酯 80。

此外，當欲將本發明化合物製成上述製劑時，若需要，可添加適量之常用於調配物領域之著色劑、防腐劑、芳香物質、調味物質、安定劑、增黏劑等。

當以非經腸方式投予本發明化合物時，其通常呈液體(例如，注射劑)形式投予。雖然本發明化合物之單一劑量係隨投予目標、目標器官、症狀、投予方法等而異，但於注射劑之實例中，舉例而言，其可藉由習知靜脈內注射方式以下述劑量投予：相對於每公斤體重，通常為約 0.01mg 至約 100mg，較佳為約 0.01 至約 50mg，更佳為約 0.01 至約 20mg。除了靜脈內注射外，亦可使用皮下注射、皮內注射、肌肉內注射、點滴注射等。關於長效製劑，可使用離

子電滲經皮劑等。此等注射劑可根據本身已知之方法製備，亦即，藉由將化合物(I)溶解、懸浮或乳化於無菌水性或油性溶液中而製備。注射劑用之水性溶液的實例包括生理食鹽水、葡萄糖以及包含其他補充劑(例如，D-山梨醇、D-甘露醇、氯化鈉等)之等張溶液，且其可與適當之助溶劑例如醇(例如，乙醇)、多元醇(例如，丙二醇、聚乙二醇)、非離子界面活性劑(例如，聚山梨醇酯 80、HCO-50)等組合使用。油性溶液之實例包括芝麻油、大豆油等，且其可與助溶劑例如苯甲酸苯甲酯、苯甲醇等組合使用。此外，亦可添加緩衝劑(例如，磷酸鹽緩衝劑、乙酸鈉緩衝劑)、舒緩劑(例如，氯化苳二甲煙銨、鹽酸普卡因(procaine hydrochloride)等)、安定劑(例如，人類血清白蛋白、聚乙二醇等)、防腐劑(例如，苯甲醇、酚等)等。所製備之注射劑通常係裝填於安瓿中。

下文中，將詳細說明本發明化合物之製造方法。

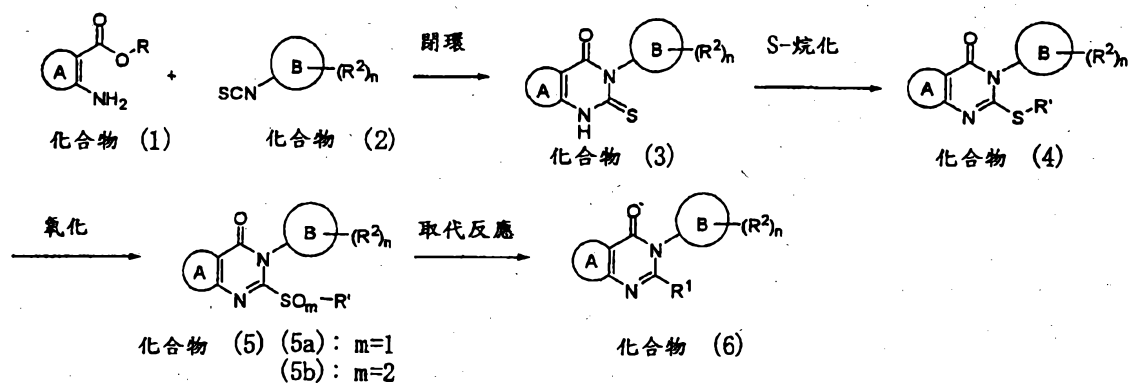
化合物(I)可例如藉由下文所述之方法或其類似方法製備。

於下文所述之反應式中，各個起始化合物均可呈鹽形式，只要其不抑制反應。關於此等鹽類，可使用上文例示為式(I)所示之化合物之鹽者。

當本文未敘述具體之製備方法時，表示起始化合物可輕易地自市面上購得或可藉由本身已知之方法或其類似方法製備。



## 反應圖 1



[其中，各符號如上文所定義，且 R 表示  $C_{1-6}$  烷基。]

化合物(6)可根據反應圖 1 所述之路徑製得。亦即，化合物(6)可自化合物(1)起始，經化合物(3)、化合物(4)、以及化合物(5)之取代反應製得。

化合物(3)可根據化合物(1)與化合物(2)之間的閉環反應製備，且該閉環反應係於鹼存在下進行。具體而言，相對於 1 莫耳之化合物(1)，化合物(2)之使用量為約 1.0 至 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 2.0 莫耳。鹼包括：無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇等；鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等；以及有機鹼例如三乙胺、咪唑、甲脒等，且相對於 1.0 莫耳之化合物(1)，鹼之使用量為約 1.0 至 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 5.0 莫耳。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、

1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；腈類例如乙腈、丙腈等；亞砒類例如二甲亞砒等；亞磷酸醯胺類(phosphorous acid amides) 例如 N,N,N',N',N'',N''-六甲基磷醯三胺等；或其混合溶劑。反應時間通常為 1 小時至 60 小時，較佳為 1 小時至 24 小時。反應溫度通常為 -10 至 200°C，較佳為 0 至 100°C。所得之化合物(3)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(3)可根據典型方法自反應混合物單離，且亦可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

化合物(4)可藉由使用鹼及各種烷化劑，根據化合物(3)之 S-烷化反應製得。具體而言，相對於 1 莫耳之化合物(3)，鹼之使用量為 1.0 至 10.0 莫耳，較佳為 1.0 至 5.0 莫耳，以及烷化劑之使用量為 1.0 至 20.0 莫耳，較佳為 1.0 至 10.0 莫耳。鹼包括：無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇等；鹼式鹽例如碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等；以及有機鹼例如三乙胺、咪唑、甲脒等。烷化劑包括：各種鹵化烷基例如烷基氯化物、烷基溴化物、烷基碘化物等，及其衍生物；磺酸酯類例如對甲苯磺酸酯、甲磺酸酯等；以及硫酸酯類例如硫酸二甲酯等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；

醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；腈類例如乙腈、丙腈等；亞砷類例如二甲亞砷等；水；或其混合溶劑。反應時間通常為15分鐘至60小時，較佳為15分鐘至24小時。反應溫度通常為-10至200°C，較佳為0至150°C。所得之化合物(4)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(4)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

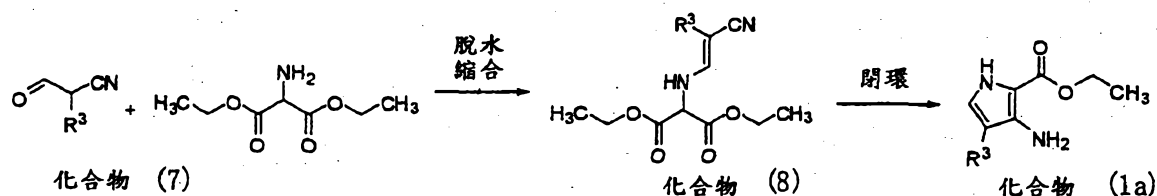
化合物(5)係根據化合物(4)之氧化反應製得。具體而言，氧化劑包括：過酸(peracid)例如過氧化氫、Oxone(註冊商標)單過硫酸鹽化合物、過氧乙酸、過氧苯甲酸、間氯過氧苯甲酸等；含氧酸及其鹽，例如次氯酸、過碘酸等；金屬含氧酸及其鹽，例如鉻酸等；或其他氧化劑。相對於1.0莫耳之化合物(4)，氧化劑之使用量為1.0至30.0莫耳，較佳為1.0至3.0莫耳。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；腈類例如乙腈、丙腈等；亞砷類例如二甲亞砷等；羧酸類例如乙酸等；水；或其混合溶劑。反應時間通常為1小時至60小時，較佳為1小時至5小時。反應溫度通常為-10至200°C，較佳為0

至 150°C。反應產物係呈化合物(5a)或化合物(5b)中任一者之單一化合物形式獲得，或呈其混合物形式獲得，且可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(5a)或化合物(5b)中任一者之單一化合物可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

化合物(6)可藉由使用鹼及各種親核性試劑，由化合物(5)進行取代反應而製得。具體而言，相對於 1 莫耳之化合物(5)，鹼之使用量為 1.0 至 20.0 莫耳，較佳為 1.0 至 10.0 莫耳，以及親核性試劑之使用量為 1.0 至 100.0 莫耳，較佳為 1.0 至 10.0 莫耳。鹼包括：無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇等；鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等；以及有機鹼例如 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷等。親核性試劑包括：醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；具有芳香族羥基之各種酚衍生物；有機硫醇類例如乙硫醇、巰基乙酸醯胺(thioglycolic acid amide)等；各種芳香族硫醇衍生物例如硫酚等；有機鹼例如甲胺、乙胺等；各種芳香族胺例如苯胺等；水；等。若需要，亦可將鹼使用作為親核性試劑。該反應較佳係於不存在任何溶劑之情況下進行，或藉由使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等；芳香族烴類例如苯、

甲苯等；飽和烴類例如環己烷、己烷等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；腈類例如乙腈、丙腈等；酮類例如丙酮、甲基乙基酮等；亞砷類例如二甲亞砷等；水；或其混合溶劑。反應時間通常為 10 分鐘至 24 小時，較佳為 10 分鐘至 12 小時。反應溫度通常為 -10 至 200°C，較佳為 0 至 100°C。所得之化合物(6)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(6)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

### 反應圖 2



[其中，R<sup>3</sup>如上文所定義。]

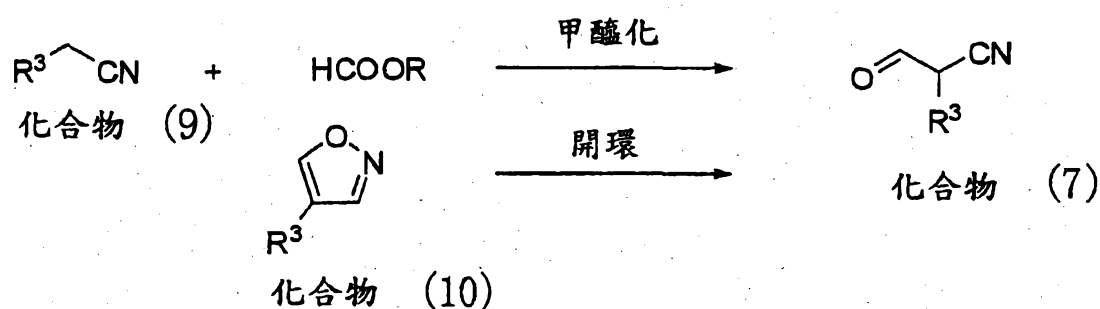
化合物(1a)可根據已知方法製得，例如，藉由述於 Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), vol. 62, page 8071(1997)或 ibid, vol. 64, page 8411(1999)之方法或其類似方法製得。具體而言，化合物(1a)係藉由使用鹼，由化合物(8)進行閉環反應而製得(反應圖 2)。鹼包括：無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇等；鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；以及金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等，

且相對於 1 莫耳之化合物(8)，鹼之使用量為約 1.0 至 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 5.0 莫耳。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；腈類例如乙腈、丙腈等；亞砒類例如二甲亞砒等；或其混合溶劑。反應時間通常為 1 小時至 60 小時，較佳為 1 小時至 24 小時。反應溫度通常為 -10 至 200°C，較佳為 0 至 130°C。所得之化合物(1a)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(1a)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

再者，化合物(8)亦可根據已知之方法製得，例如，藉由述於 *Journal of Organic Chemistry* (J. Org. Chem.), vol. 62, page 8071 (1997) 或 *ibid*, vol. 64, page 8411 (1999) 之方法或其類似方法製得。具體而言，化合物(8)係藉由化合物(7)與 2-胺基丙二酸二乙酯間之脫水縮合反應製得(反應圖 2)。相對於 1 莫耳之化合物(7)，2-胺基丙二酸二乙酯之使用量為約 1.0 至 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 5.0 莫耳。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯

乙烷等；醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；腈類例如乙腈、丙腈等；亞砜類例如二甲亞砜等；或其混合溶劑。反應時間通常為1小時至60小時，較佳為1小時至24小時。反應溫度通常為-10至200°C，較佳為0至150°C。若需要，此反應可使用酸催化劑。酸催化劑包括：無機酸例如鹽酸、硫酸等；路易士酸(Lewis acid)例如三氯化硼、三溴化硼等；有機酸例如三氟乙酸、對甲苯磺酸等。所得之化合物(8)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(8)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

反應圖 3



[其中， $\text{R}^3$ 及R如上文所定義。]

再者，化合物(7)可根據已知之方法製得，例如，藉由述於Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), vol. 36, page 55 (1993)之方法或其類似方法製得。具體而言，化合物(7)係藉由使用鹼及甲酸酯，由化合物(9)之

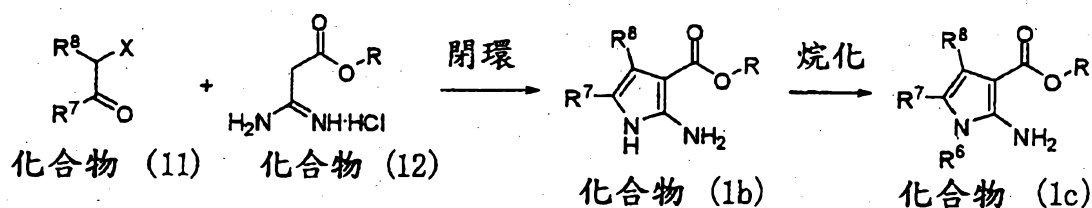
$\alpha$ -甲醯化反應製得(反應圖 3)。鹼包括：無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇等；鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；以及金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等，且相對於 1 莫耳之化合物(9)，鹼之使用量為約 1.0 至 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 5.0 莫耳。所使用之甲酸酯包括酯類例如甲酸甲酯、甲酸乙酯等，且相對於 1 莫耳之化合物(9)，甲酸酯之使用量為約 1.0 至 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 5.0 莫耳。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲亞砷等；或其混合溶劑。反應時間通常為 1 小時至 60 小時，較佳為 1 小時至 24 小時。反應溫度通常為  $-10$  至  $200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為  $0$  至  $150^{\circ}\text{C}$ 。

再者，化合物(7)亦可根據另一已知方法製得，例如，藉由述於 *Journal of Organic Chemistry* (J. Org. Chem.), vol. 64, page 8411 (1999) 之方法或其類似方法製得(反應圖 3)。具體而言，化合物(7)可藉由使用鹼，由化合物(10)之開環反應製得。鹼包括：無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇等；鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；以及金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等，且相對於 1 莫耳之化合物



(10)，鹼之使用量為約 1.0 至 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 5.0 莫耳。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲亞砷等；或其混合溶劑。反應時間通常為 1 小時至 60 小時，較佳為 1 小時至 24 小時。反應溫度通常為 -10 至 200°C，較佳為 0 至 150°C。所得之化合物(7)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(7)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

#### 反應圖 4



[其中，X 表示鹵素原子，且其他符號如上文所定義。]

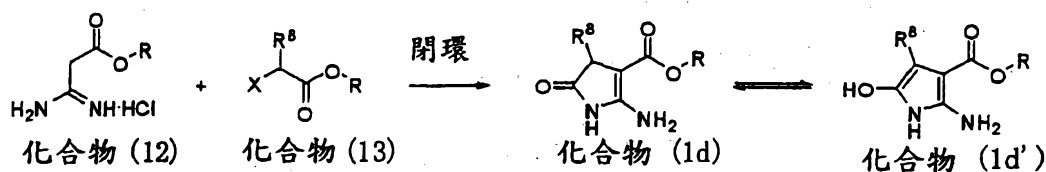
化合物(1c)可根據已知之方法製得，例如，藉由述於 Synthesis, page 272 (1987) 之方法或其類似方法製得(反應圖 4)。具體而言，化合物(1c)可藉由化合物(1b)之 N-烷化反應製得，而化合物(1b)係由化合物(11)與化合物(12)製得(惟，各 R<sup>7</sup> 與 R<sup>8</sup> 為氫或烴)。

化合物(1b)可藉由使用鹼，由化合物(11)與化合物(12)之閉環反應製得。具體而言，相對於1莫耳之化合物(11)，化合物(12)之使用量為約1.0至10.0莫耳，較佳為約1.0至5.0莫耳。鹼包括：無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇等；鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等；以及有機鹼例如三乙胺、咪唑、甲脒等，且相對於1莫耳之化合物(11)，鹼之使用量為約1.0至10.0莫耳，較佳為約1.0至5.0莫耳。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砜類例如二甲亞砜等；腈類例如乙腈、丙腈等；或其混合溶劑。反應時間通常為1小時至60小時，較佳為1小時至24小時。反應溫度通常為-10至200°C，較佳為0至100°C。所得之化合物(1b)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(1b)可根據典型方法自反應混合物分離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。化合物(12)亦可根據已知之方法製得，例如，藉由述於Chem. Pharm. Bull., vol. 43, page 788 (1995)之方法或其類似方法製得。

化合物(1c)可藉由使用鹼，由化合物(1b)之N-烷化反

應製得。具體而言，相對於 1 莫耳之化合物(1b)，烷化劑之使用量為約 1.0 至 20.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 10.0 莫耳，以及鹼之使用量為約 1.0 至 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 5.0 莫耳。烷化劑包括：各種鹵化烷基例如碘甲烷、碘乙烷、碘丙烷等；硫酸烷基酯例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯等；磺酸烷基酯例如對甲苯磺酸甲基酯、甲磺酸甲基酯等。鹼包括：無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇等；鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等；以及金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲亞砷等；或其混合溶劑。反應時間通常為 1 小時至 60 小時，較佳為 1 小時至 24 小時。反應溫度通常為 -10 至 200°C，較佳為 0 至 150°C。所得之化合物(1c)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(1c)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

## 反應圖 5

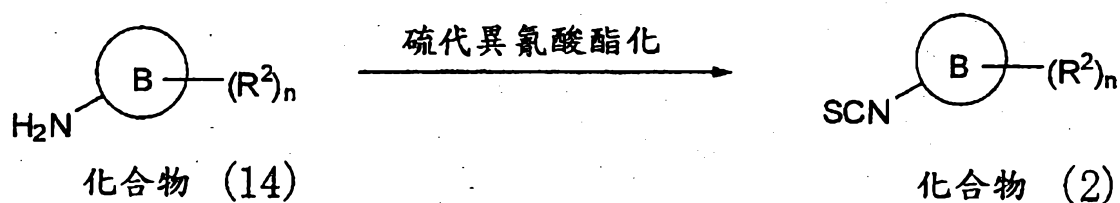


[其中，各符號如上文所定義。]

化合物(1d)與化合物(1d') (化合物(1d') 為化合物(1d)之互變異構物)可藉由使用鹼，由化合物(12)與化合物(13)之閉環反應製得(反應圖 5)。具體而言，相對於 1 莫耳之化合物(12)，化合物(13)之使用量為約 1.0 至 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 3.0 莫耳。相對於 1 莫耳之化合物(12)，鹼之使用量為約 1.0 莫耳至 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 莫耳至 3.0 莫耳。關於化合物(13)，係使用溴乙酸乙酯、溴乙酸異丙酯、2-溴丙酸甲酯等。再者，鹼包括：無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇等；鹼式鹽例如碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等；以及有機鹼例如三乙胺、咪唑、甲脒等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類

例如二甲亞砷等；腈類例如乙腈、丙腈等；水；或其混合溶劑。反應時間通常為 30 分鐘至 24 小時，較佳為 30 分鐘至 12 小時。反應溫度通常為  $-10$  至  $200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為  $0$  至  $150^{\circ}\text{C}$ 。反應產物係呈化合物(1d)或化合物(1d') (化合物(1d') 為化合物(1d)之互變異構物)中任一者之單一化合物形式獲得，或呈其混合物形式獲得，且可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(1d)或化合物(1d') 中任一者之單一化合物可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等純化。

反應圖 6

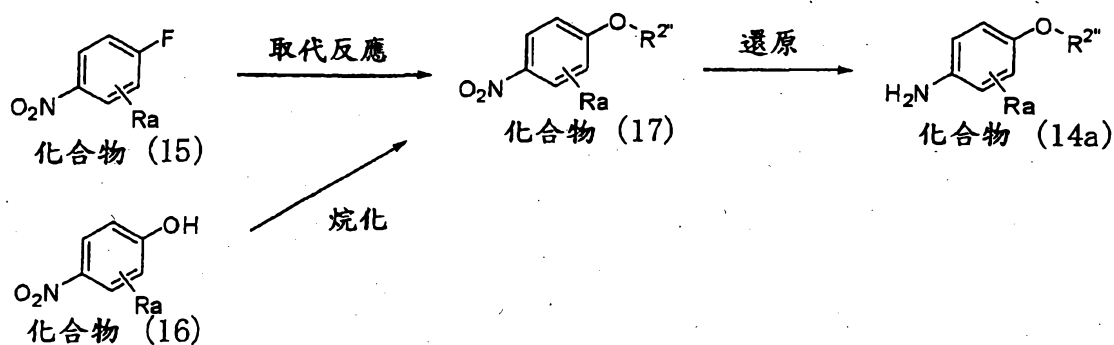


[其中，各符號如上文所定義。]

化合物(2)可藉由化合物(14)之硫代異氰酸酯化反應(thioisocyanation)製得。具體而言，相對於 1 莫耳之化合物(14)，硫代異氰酸酯化劑(thioisocyanating agent)於反應中之使用量為約 1.0 至 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 2.0 莫耳。硫代異氰酸酯化劑包括硫光氣、1,1'-硫羰基二吡啶-2(1H)-酮、硫碳酸二-2-吡啶基酯、1,1'-硫羰基二咪唑等。當此反應使用硫光氣時，反應可於脫酸劑(deacidifying agent)存在下進行，以移除自反應系統所

釋放之鹵化氫。舉例而言，可添加之脫酸劑包括鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等；芳香族胺例如吡啶、二甲基吡啶等；三級胺例如三乙胺、三丙胺、三丁胺、環己基二甲基胺、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；飽和烴類例如環己烷、己烷等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；腈類例如乙腈、丙腈等；酮類例如丙酮、甲基乙基酮等；亞砷類例如二甲亞砷等；水；或其混合溶劑。反應時間通常為10分鐘至60小時，較佳為15分鐘至12小時。反應溫度通常為-10至200°C，較佳為0至120°C。所得之化合物(2)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(2)可根據典型方法自反應混合物分離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等純化。

## 反應圖 7



[其中，Ra 如上文所定義，且  $R^{2'}$  表示可視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基。]

化合物(14a)可根據反應圖 7 所述之路徑，自化合物(15)或化合物(16)起始，經化合物(17)製得。

化合物(17)可藉由使用鹼及醇，由化合物(15)之取代反應製得。具體而言，相對於 1 莫耳之化合物(15)，鹼之使用量為約 1.0 至 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 5.0 莫耳，以及醇之使用量為約 1.0 至 100.0 莫耳，較佳為 1.0 至 2.0 莫耳。鹼包括：鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等。醇包括：乙醇、2,2,2-三氟乙醇、環丙基甲醇、2-丙醇、2-甲基丙醇、2,2,3,3,3-五氟丙醇等。此反應較佳係於不使用任何溶劑之情況下進行，或藉由使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砜類例如二甲亞砜等；或其混合溶劑。反應時間通常為 1 小時至 60 小時，較佳為 5 小時至 12 小時。反應

溫度通常為 $-10$ 至 $200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $0$ 至 $150^{\circ}\text{C}$ 。

此外，化合物(17)亦可藉由使用鹼及烷化劑，由化合物(16)之 $0$ -烷化反應製得。具體而言，相對於 $1$ 莫耳之化合物(16)，鹼之使用量為約 $1.0$ 至 $5.0$ 莫耳，較佳為約 $1.0$ 至 $2.0$ 莫耳，以及烷化劑之使用量為約 $1.0$ 至 $10.0$ 莫耳，較佳為約 $1.0$ 至 $3.0$ 莫耳。鹼包括：無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇等；鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等；以及有機鹼例如三乙胺、咪唑、甲脒等。烷化劑包括：各種鹵化烷基例如烷基氯化物、烷基溴化物、烷基碘化物等，及其衍生物；磺酸酯類例如對甲苯磺酸酯、甲磺酸酯等；以及硫酸酯類例如硫酸二甲酯等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、 $1,2$ -二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 $N,N$ -二甲基甲醯胺、 $N,N$ -二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲亞砷等；或其混合溶劑。反應時間通常為 $1$ 小時至 $60$ 小時，較佳為 $5$ 小時至 $24$ 小時。反應溫度通常為 $-10$ 至 $200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $0$ 至 $150^{\circ}\text{C}$ 。所得之化合物(17)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(17)可根據典型方法自反應混合物單離，且亦可藉由分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

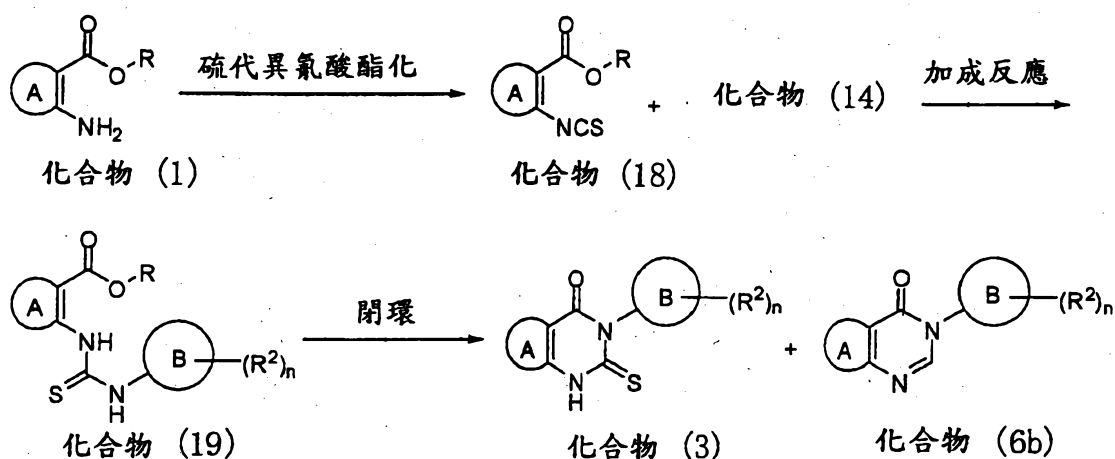
化合物(14a)可根據化合物(17)之還原反應合成。具



體而言，化合物(14a)係藉由在氫氣氛圍下使用金屬催化劑而製得，且相對於1莫耳之化合物(17)，金屬催化劑之使用量為約0.01至5.0莫耳，較佳為約0.01至2.0莫耳。金屬催化劑包括：鈀-活性碳、氫氧化鈀-活性碳、氧化鈀、鈀等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；飽和烴類例如環己烷、己烷等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲亞砷等；水；或其混合溶劑。反應時間通常為1小時至60小時，較佳為5小時至36小時。反應溫度通常為-10至200°C，較佳為0至150°C。壓力為約1至10大氣壓(atm)，較佳為約1至5 atm。此外，於另一還原方法，該反應可藉由使用還原金屬進行。具體而言，相對於1莫耳之化合物(17)，還原金屬之使用量為約5.0至20.0莫耳，較佳為約5.0至10.0莫耳。還原金屬包括：還原鐵、還原錫、還原鋅等。為了達到促進該反應之目的，可添加鹽酸或鹽類例如氯化銨、氯化鈣等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；飽和烴類例如環己烷、己烷等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；酮類例如丙酮、甲基乙基酮

等；亞砷類例如二甲亞砷等；氫溶液；水；或其混合溶劑。反應時間通常為 1 小時至 60 小時，較佳為 5 小時至 36 小時。反應溫度通常為  $-10$  至  $200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為  $0$  至  $150^{\circ}\text{C}$ 。所得之化合物(14a)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(14a)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

反應圖 8



[其中，各符號如上文所定義。]

化合物(3)可根據另一方法(亦即，反應圖 8 所述之路徑)製得。具體而言，化合物(3)可自化合物(1)起始，經化合物(18)，再藉由化合物(19)之閉環反應製得。依此方式，可獲得化合物(6b) (惟， $n \geq 2$  時， $R^2$  為氫)。

化合物(18)可藉由化合物(1)之硫代異氰酸酯化反應製得。具體而言，相對於 1 莫耳之化合物(1)，硫代異氰酸酯化劑之使用量為約 1.0 至 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 2.0 莫耳。硫代異氰酸酯化劑包括：硫光氣、1,1'-硫羰基二吡

啉-2(1H)-酮、硫碳酸二-2-吡啶基酯、1,1'-硫羰基二咪唑等。當此反應使用硫光氣時，反應可於脫酸劑存在下進行，以移除自反應系統所釋放之鹵化氫。舉例而言，所添加之較佳脫酸劑包括鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等；芳香族胺例如吡啶、二甲基吡啶等；三級胺例如三乙胺、三丙胺、三丁胺、環己基二甲基胺、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啉、N-甲基嗎啉等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；飽和烴類例如環己烷、己烷等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；腈類例如乙腈、丙腈等；亞砷類例如二甲亞砷等；水；或其混合溶劑。反應時間通常為30分鐘至60小時，較佳為1小時至24小時。反應溫度通常為-10至200°C，較佳為0至120°C。所得之化合物(18)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(18)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可藉由分離方法例如再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

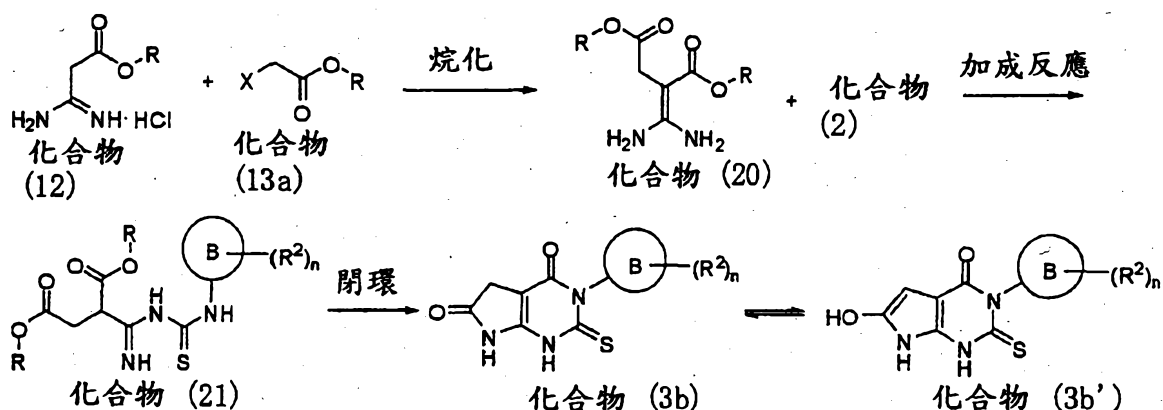
化合物(19)可藉由使化合物(14)與化合物(18)進行加成反應而製得。具體而言，相對於1莫耳之化合物(18)，化合物(14)於該加成反應中之使用量為約1.0至3.0莫耳，較佳為約1.0至1.5莫耳。此反應較佳係使用對反應

呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制,只要能使反應進行即可): 鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等; 醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等; 芳香族烴類例如苯、甲苯等; 飽和烴類例如環己烷、己烷等; 醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等; 醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等; 腈類例如乙腈、丙腈等; 亞碲類例如二甲亞碲等; 或其混合溶劑。反應時間通常為1小時至60小時,較佳為1小時至3小時。反應溫度通常為-10至200°C,較佳為30至150°C。所得之化合物(19)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者,化合物(19)可根據典型方法自反應混合物單離,且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

化合物(3)可藉由在鹼存在下使化合物(19)進行閉環反應而製得。再者,化合物(6b)可根據此閉環反應以副產物形式獲得(惟, $n \geq 2$ 時, $R^2$ 為氫)。具體而言,相對於1莫耳之化合物(19),鹼於該閉環反應中之使用量為約2.0至10.0莫耳,較佳為約2.0至4.0莫耳。鹼包括:無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇等;鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等;金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等;以及金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制,只要能使反應進行即可)醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等;芳香族烴類例如苯、甲苯等;飽和烴類例如環己

烷、己烷等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；腈類例如乙腈、丙腈等；亞砷類例如二甲亞砷等；水；或其混合溶劑。反應時間通常為 30 分鐘至 12 小時，較佳為 30 分鐘至 2 小時。反應溫度通常為 -10 至 200°C，較佳為 30 至 150°C。所得之化合物(3)與化合物(6b)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

### 反應圖 9



[其中，各符號如上文所定義。]

根據反應圖 9 所述之路徑，化合物(3b)與化合物(3b') (化合物(3b')為化合物(3b)之互變異構物)可藉由化合物(21)之閉環反應製得；而化合物(21)係自化合物(12)起始，經化合物(20)製得。

化合物(20)可藉由使用化合物(13a)及鹼，由化合物(12)之烷化反應製得。具體而言，相對於 1 莫耳之化合物(12)，化合物(13a)於反應中之使用量為約 1.0 至 3.0 莫耳，較佳為 1.0 至 1.5 莫耳。相對於 1 莫耳之化合物(12)，

鹼之使用量為約 1.0 至 2.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 1.5 莫耳。關於化合物(13a)，可使用氯乙酸甲酯、溴乙酸乙酯、溴乙酸異丙酯等。再者，鹼包括：鹼式鹽例如碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等；以及有機鹼例如三乙胺、咪唑、甲脒等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲亞砷等；腈類例如乙腈、丙腈等；水；或其混合溶劑。反應時間通常為 30 分鐘至 12 小時，較佳為 45 分鐘至 2 小時。反應溫度通常為 -10 至 200°C，較佳為 0 至 40°C。所得之化合物(20)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(20)可根據典型方法自反應混合物分離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等純化。

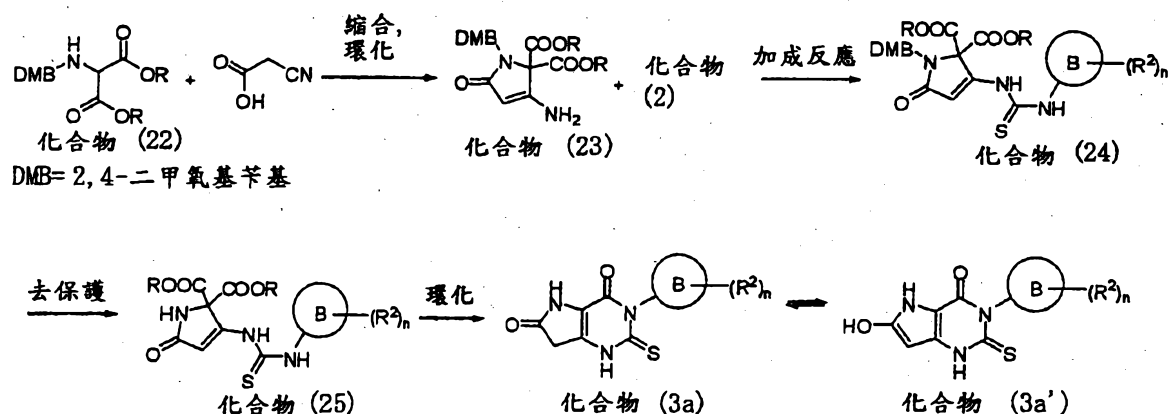
化合物(21)可藉由使化合物(20)與化合物(2)進行加成反應而製得。具體而言，相對於 1 莫耳之化合物(20)，化合物(2)於該加成反應中之使用量為約 0.3 至 2.0 莫耳，較佳為約 0.3 至 1.5 莫耳。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使

反應進行即可)：鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲亞砷等；腈類例如乙腈、丙腈等；水；或其混合溶劑。反應時間通常為1小時至12小時，較佳為45分鐘至2小時。反應溫度通常為-10至200°C，較佳為30至150°C。所得之化合物(21)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(21)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等純化。化合物(21)可呈其互變異構物之混合物形式，或呈其互變異構物中任一者之單一化合物形式。

化合物(3b)與化合物(3b') (化合物(3b')為化合物(3b)之互變異構物)可藉由使用鹼，由化合物(21)之閉環反應製得。具體而言，該閉環反應係藉由使用鹼進行，且相對於1莫耳之化合物(21)，鹼之使用量為約1.0至10.0莫耳，較佳為1.0至5.0莫耳。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲亞砷等；腈類例如乙腈、丙腈等；水；或其混合溶劑。反應

時間通常為 15 分鐘至 12 小時，較佳為 15 分鐘至 2 小時。  
 反應溫度通常為  $-10$  至  $200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為  $0$  至  $60^{\circ}\text{C}$ 。反應產物係呈化合物(3b)或化合物(3b') (化合物(3b')為化合物(3b)之互變異構物)中任一者之單一化合物形式獲得，或呈其混合物形式獲得，且可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(3b)或化合物(3b')中任一者之單一化合物，或其混合物，可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等純化。

反應圖 10



[其中，各符號如上文所定義。]

化合物(3a)與化合物(3a') (化合物(3a')為化合物(3a)之互變異構物)可根據反應圖 10 所述之路徑製得。具體而言，化合物(3a)與化合物(3a')可藉由化合物(25)之閉環反應製得；而化合物(25)係由化合物(22)起始，經化合物(23)與化合物(24)製得。

化合物(23)可藉由使化合物(22)與  $\alpha$ -氰基乙酸之間進行縮合反應接著再進行環化反應而製備。具體而言，該



反應係於適當縮合劑存在下進行，且相對於 1 莫耳之化合物(22)， $\alpha$ -氯基乙酸之使用量為約 1.0 至 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 1.5 莫耳。縮合劑包括：N, N'-二取代之碳二亞胺類例如 N, N'-二環己基碳二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(WSC)鹽酸鹽等；氮雜內酯類例如 N, N'-羰基二咪唑等；脫水劑例如 N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1, 2-二氫喹啉、氧氯化磷、烷氧基乙炔等；2-鹵吡啶鎊鹽例如碘化 2-氯甲基吡啶鎊、碘化 2-氯-1-甲基吡啶鎊等，且相對於 1 莫耳之化合物(22)，縮合劑之使用量為約 1.0 至 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 2.0 莫耳。此外，亦可使用羧酸之鹽類及其反應性衍生物，惟不使用羧酸。所使用之羧酸的反應性衍生物包括例如：醯鹵(例如，醯氯、醯溴等)；醯胺(例如，具有吡唑、咪唑、苯并三唑等之醯胺)；酸酐；醯疊氮；活性酯(例如，二乙氧基磷酸酯、二苯氧基磷酸酯、對硝基苯基酯、2, 4-二硝基苯基酯、氯基甲基酯、五氯苯基酯、具有 N-羥基琥珀醯亞胺之酯、具有 N-羥基酞醯亞胺之酯、具有 1-羥基苯并三唑之酯、具有 6-氯-1-羥基苯并三唑之酯、具有 1-羥基-1H-2-吡啶酮之酯等)；活性硫酸酯(例如，2-吡啶基硫酸酯、2-苯并噻唑基硫酸酯等)；等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1, 2-二氯乙烷等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1, 2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二

甲基乙醯胺等；亞碲類例如二甲亞碲等；或其混合溶劑。反應時間通常為 1 小時至 24 小時，較佳為 1 小時至 15 小時。反應溫度通常為  $-10$  至  $200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為  $0$  至  $60^{\circ}\text{C}$ 。所得之化合物(23)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(23)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等純化。此外，化合物(23)可根據已知之方法製得，例如，藉由述於 *Tetrahedron*, vol. 41, page 479(1985) 等之方法或其類似方法製得。

化合物(24)可藉由在鹼存在下使化合物(23)與化合物(2)進行加成反應而製得。具體言之，就該加成反應而言，相對於 1 莫耳之化合物(23)，化合物(2)之使用量為約 1.0 至 2.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 1.3 莫耳；以及相對於 1 莫耳之化合物(23)，鹼之使用量為約 1.0 至 2.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 1.2 莫耳。鹼包括鹼式鹽例如碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；以及金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 *N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺等；亞碲類例如二甲亞碲等；或其混合溶劑。反應時間通常為 30 分鐘至 24 小時，較佳為 30 分鐘至 3 小時。反應溫度通常為  $-10$  至  $200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為  $0$  至  $40^{\circ}\text{C}$ 。所得之化合物

(24)可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(24)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等純化。

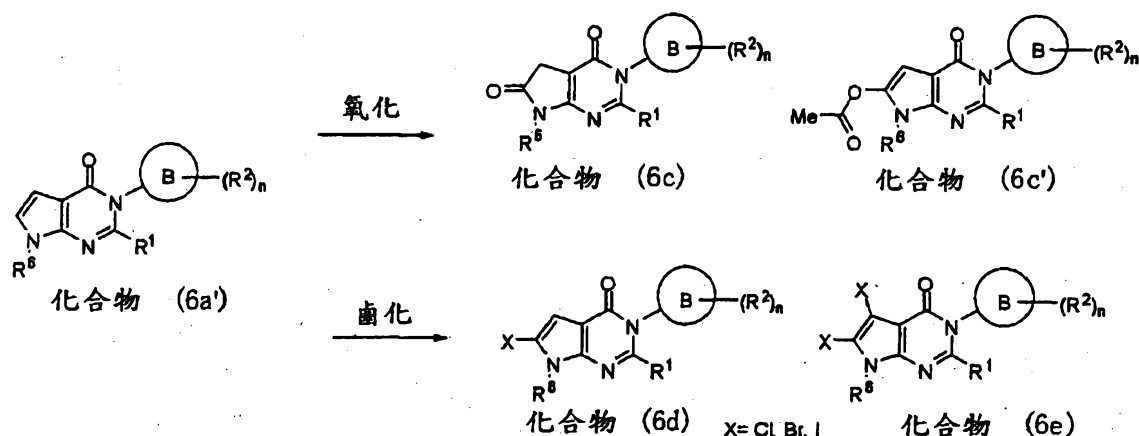
化合物(25)可藉由在酸性條件下使化合物(24)進行去保護反應而製得。就化合物(24)之保護基(亦即，2,4-二甲氧基苯甲基)的去保護反應而言，下述者通常可起作用：無機酸例如鹽酸、硫酸等；路易士酸例如三氯化硼、三溴化硼等；組合使用路易士酸與硫醇或硫化物；有機酸例如三氟乙酸、對甲苯磺酸等；組合使用有機酸與苯甲醚等。具體而言，相對於1.0莫耳之化合物(24)，酸性化合物之使用量為約0.5至20.0莫耳，較佳為約0.5至10.0莫耳。此反應較佳係於不存在任何溶劑之情況下進行，或使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；飽和烴類例如環己烷、己烷等；有機酸例如甲酸、乙酸等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；腈類例如乙腈、丙腈等；酮類例如丙酮、甲基乙基酮等；亞砷類例如二甲亞砷等；或其混合溶劑。反應時間通常為2小時至60小時，較佳為4小時至15小時。反應溫度通常為-10至200°C，較佳為0至60°C。所得之化合物(25)可直接以反應溶液或粗產物之

形態使用於下一步驟。或者，化合物(25)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等純化。

化合物(3a)與化合物(3a')(化合物(3a')為化合物(3a)之互變異構物)可藉由在鹼性條件下使化合物(25)進行閉環反應而製得。具體言之，就該閉環反應而言，相對於1莫耳之化合物(25)，鹼之使用量為約1.0至5.0莫耳，較佳為約2.0至3.0莫耳。鹼包括：無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇等；鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；以及金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；腈類例如乙腈、丙腈等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲亞砷等；水；或其混合溶劑。反應時間通常為30分鐘至12小時，較佳為30分鐘至3小時。反應溫度通常為-10至200°C，較佳為0至60°C。反應產物係呈化合物(3a)或化合物(3a')(化合物(3a')為化合物(3a)之互變異構物)中任一者之單一化合物形式，或呈其混合物形式，且可直接以反應溶液或粗產物之形態使用於下一步驟。或者，化合物(3a)或化合物(3a')中任一者之單一化合物，或其混合物，可根據典型方法自反應混合物單離，且

尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等純化。

### 反應圖 11



[其中，各符號如上文所定義。]

化合物(6c)、化合物(6d)以及化合物(6e)亦可根據反應圖 11 所述之路徑由化合物(6a')製得。

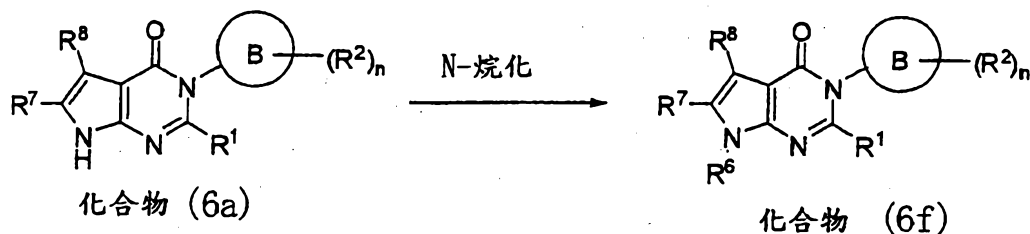
化合物(6c)可藉由化合物(6a')之氧化反應製得。具體言之，就該氧化反應而言，相對於 1 莫耳之化合物(6a')，氧化劑之使用量為約 1.0 至 3.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 2.0 莫耳。關於氧化劑，係使用：鹵素元素例如溴、碘等；過溴吡啶溴(pyridiniumbromide perbromide)；二乙酸碘苯(iodosobenzene diacetate)等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；有機酸例如甲酸、乙酸等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例

如二甲亞碲等；水；或其混合溶劑。反應時間通常為 30 分鐘至 60 小時，較佳為 30 分鐘至 12 小時。反應溫度通常為  $-10$  至  $200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為  $0$  至  $120^{\circ}\text{C}$ 。化合物(6c)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等純化。在使用二乙酸碘苯作為氧化劑以製造化合物(6c)之情況下，亦會製得化合物(6c')。

化合物(6d)與化合物(6e)可藉由化合物(6a')之鹵化反應製得。具體言之，就該鹵化反應而言，相對於 1 莫耳之化合物(6a')，鹵化劑之使用量為約 1.0 至 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 3.0 莫耳。鹵化劑包括：鹵素元素例如氯、溴、碘等；N-鹵化醯亞胺例如 N-氯琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺、N-碘琥珀醯亞胺、N-氯酞醯亞胺、N-溴酞醯亞胺等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；有機酸例如甲酸、乙酸等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞碲類例如二甲亞碲等；或其混合溶劑。反應時間通常為 30 分鐘至 60 小時，較佳為 30 分鐘至 12 小時。反應溫度通常為  $-10$  至  $200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為  $0$  至  $100^{\circ}\text{C}$ 。反應產物係呈化合物(6d)或化合物(6e)中任一者之單一化合物形式獲得，或呈其混合物形式獲得。化合物(6d)或化合

物(6e)中任一者之單一化合物，或其混合物，可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

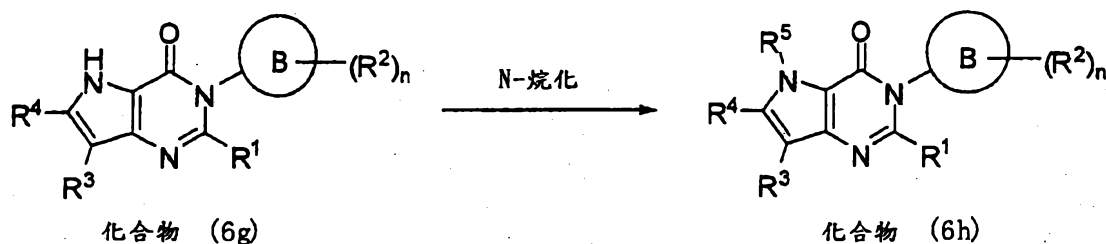
反應圖 12



[其中，各符號如上文所定義。]

當  $R^6$  為可具有取代基之  $C_{1-6}$  烷基或可具有取代基之  $C_{3-8}$  環烷基時，化合物(6f)亦可藉由使用鹼而自化合物(6a)之 N-烷化反應製得(反應圖 12)。具體而言，相對於 1 莫耳之化合物(6a)，鹼於該烷化反應中之使用量為約 1.0 至 3.0 莫耳，較佳為 1.0 至 2.0 莫耳。相對於 1 莫耳之化合物(6a)，烷化劑之使用量為約 1.0 至 20.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 10.0 莫耳。鹼包括：無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鉍等；鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；以及金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等。烷化劑包括：各種鹵化烷基例如碘甲烷、碘乙烷、碘丙烷等；硫酸酯類例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯等；磺酸酯類例如對甲苯磺酸甲酯、甲磺酸甲酯等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳香族烴

類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲亞砷等；或其混合溶劑。反應時間通常為 30 分鐘至 60 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。反應溫度通常為  $-10$  至  $200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為  $0$  至  $150^{\circ}\text{C}$ 。化合物(6f)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。反應圖 13



[其中，各符號如上文所定義。]

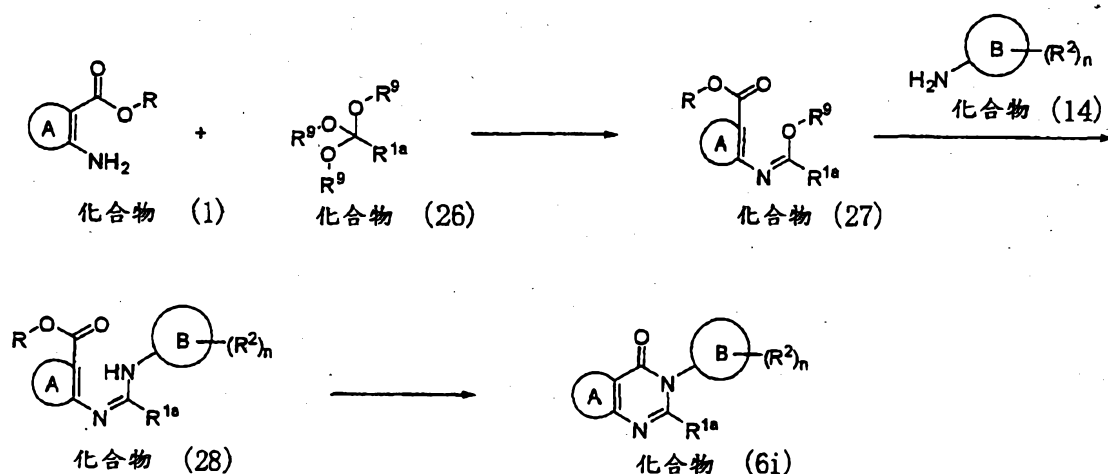
當  $R^5$  為可具有取代基之  $C_{1-6}$  烷基時，化合物(6h)亦可藉由使用鹼而自化合物(6g)之 N-烷化反應製得(反應圖 13)。具體而言，相對於 1 莫耳之化合物(6g)，鹼於該烷化反應中之使用量為約 1.0 至 3.0 莫耳，較佳為 1.0 至 2.0 莫耳。相對於 1 莫耳之化合物(6g)，烷化劑之使用量為約 1.0 至 20.0 莫耳，較佳為約 1.0 至 10.0 莫耳。鹼包括：無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇等；鹼式鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；以及金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等。烷化劑包括：各種鹵化烷基例如碘甲烷、碘乙烷、碘丙烷等；硫酸酯類例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯等；磺酸酯類例如



對甲苯磺酸甲酯、甲磺酸甲酯等。此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制,只要能使反應進行即可):醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等;芳香族烴類例如苯、甲苯等;醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等;醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等;亞砷類例如二甲亞砷等;或其混合溶劑。反應時間通常為30分鐘至60小時,較佳為30分鐘至24小時。反應溫度通常為-10至200°C,較佳為0至150°C。化合物(6h)可根據典型方法自反應混合物單離,且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

再者,化合物(6i)(其中 $R^{1a}$ 為可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基或可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基)可例如根據反應圖14所述之路徑製得。

反應圖 14



[其中,  $R^{1a}$  為可具有取代基之  $C_{1-6}$  烷基或可具有取代基之  $C_{3-8}$  環烷基,  $R^9$  為  $C_{1-4}$  烷基, 以及  $R$ 、 $R^2$  與  $n$  如上文所定義。]

化合物(6i)可藉由化合物(28)之閉環反應製得；而化合物(28)係藉由將化合物(14)取代至由化合物(1)與化合物(26)所製得之化合物(27)而獲得。

自化合物(1)與化合物(26)製造化合物(27)之反應可於不使用任何溶劑之情況下進行。具體而言，相對於1莫耳之化合物(1)，化合物(26)之使用量為1至100莫耳，較佳為1至50莫耳。反應時間通常為1小時至60小時，較佳為1小時至24小時。反應溫度通常為0至200°C，較佳為50至150°C。此外，此反應可藉由使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲亞砷等；或其混合溶劑。化合物(27)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

自化合物(27)製造化合物(28)之反應可藉由將化合物(14)取代至化合物(27)而進行。具體而言，相對於1莫耳之化合物(27)，化合物(14)之使用量為1至5莫耳，較佳為1至2莫耳。反應時間通常為1小時至60小時，較佳為1小時至24小時。反應溫度通常為0至200°C，較佳為50至150°C。此外，此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、

二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砒類例如二甲亞砒等；或其混合溶劑。化合物(28)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

化合物(6i)可藉由化合物(28)之閉環反應製得。具體而言，該反應可藉由在適當溶劑中加熱化合物(28)而進行。於此反應中，較佳係使用脫醇劑(dealcoholating agent)例如五氧化二磷等。反應時間通常為 1 小時至 60 小時，較佳為 1 小時至 24 小時。反應溫度通常為 0 至 200°C，較佳為 50 至 150°C。此外，此反應較佳係使用對反應呈惰性之溶劑進行。較佳之溶劑包括(但無特別限制，只要能使反應進行即可)：芳香族烴類例如苯、甲苯等；醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砒類例如二甲亞砒等；或其混合溶劑。化合物(6i)可根據典型方法自反應混合物單離，且尤其可使用分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析等輕易地純化。

於上述各反應中，當起始化合物具有胺基(包括-NH-及-NH<sub>2</sub>-)、羧基、羥基、羰基或巰基時，可將胜肽化學等常用之保護基引入此等基團中。若需要，可於反應後移除此等保護基以獲得所欲之化合物。

胺基保護基之實例包括，但不限於：甲醯基、C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基、苯甲醯基、C<sub>7-10</sub> 芳烷基-羰基(例

如，苯甲基羰基)、 $C_{7-14}$ 芳烷基氧基-羰基(例如，苯甲基氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基)、三苯甲基、酞醯基、N,N-二甲基胺基亞甲基、經取代之矽烷基(例如，三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二乙基矽烷基)、 $C_{2-6}$ 烯基(例如，1-烯丙基)、經取代之 $C_{7-10}$ 芳烷基(例如，2,4-二甲氧基苯甲基)等。此等基團可經1至3個選自鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷氧基以及硝基之取代基取代。

羰基保護基之實例包括，但不限於： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{7-11}$ 芳烷基(例如，苯甲基)、苯基、三苯甲基、經取代之矽烷基(例如，三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二乙基矽烷基)以及 $C_{2-6}$ 烯基(例如，1-烯丙基)。此等基團可經1至3個選自鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷氧基以及硝基之取代基取代。

羰基保護基之實例包括，但不限於： $C_{1-6}$ 烷基、苯基、三苯甲基、 $C_{7-10}$ 芳烷基(例如，苯甲基)、甲醯基、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基、苯甲醯基、 $C_{7-10}$ 芳烷基-羰基(例如，苯甲基羰基)、2-四氫吡喃基、2-四氫呋喃基、經取代之矽烷基(例如，三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二乙基矽烷基)以及 $C_{2-6}$ 烯基(例如，1-烯丙基)。此等基團可經1至3個選自鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基以及硝基之取代基取代。

羰基保護基之實例包括，但不限於：環狀縮醛基(例如，1,3-二噁烷)以及非環狀縮醛(例如，二- $C_{1-6}$ 烷基縮醛)

等。

巯基保護基之實例包括，但不限於： $C_{1-6}$  烷基、苯基、三苯甲基、 $C_{7-10}$  芳烷基(例如，苯甲基)、 $C_{1-6}$  烷基-羰基、苯甲醯基、 $C_{7-10}$  芳烷基-羰基(例如，苯甲基羰基)、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基、 $C_{6-14}$  芳基氧基-羰基(例如，苯基氧基羰基)、 $C_{7-14}$  芳烷基氧基-羰基(例如，苯甲基氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基)、2-四氫吡喃基以及  $C_{1-6}$  烷基胺基-羰基(例如，甲基胺基羰基、乙基胺基羰基)等。此等基團可經 1 至 3 個選自鹵素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基以及硝基之取代基取代。

移除上述取代基可根據本身已知之方法(例如，述於 *Protective Groups in Organic Synthesis* published by John Wiley and Sons (1980) 之方法)進行。具體而言，可列舉：使用酸、鹼、UV 光、肼、苯基肼、N-甲基二硫基胺甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈹、鹵化三烷基矽烷(例如，碘化三甲基矽烷、溴化三甲基矽烷)等之方法；還原方法；等。

茲參照下列參考例、實施例、製備例及試驗例詳細說明本發明，惟該等實施例不擬對本發明構成局限。

於參考例及實施例中，管柱層析法之溶洗(elution)係於 UV 偵檢器或 TLC(薄層層析法)之偵測下進行。於 TLC 之偵測中，係使用 Kieselgel 60F<sub>254</sub> 板(由 Merck 製造)或 NH(丙胺化)矽膠板(由 Fuji Silisia Chemical, Ltd. 製造)作為 TLC 板。至於管柱，係使用矽膠或 NH(丙胺化)矽膠(均

由 Fuji Silisia Chemical, Ltd. 製造)。NMR 光譜表示質子 NMR，係使用四甲基矽烷作為內標準，以 Bruker AVANCE400(400 MHz 型光譜儀)或 Bruker AVANCE300(300 MHz 型光譜儀)進行測量。化學位移係以  $\delta$  值表示，偶合常數係以 Hz 表示。

參考例及實施例中所使用之縮寫具有下述意義。

s：單峰

d：雙峰

t：三峰

q：四峰

dd：雙雙峰

ddd：雙雙雙峰

dt：雙三峰

td：三雙峰

tt：三三峰

tq：三四峰

spt：七峰

sxt：六峰

br. s.：寬(寬範圍)單峰

m：多峰

J：偶合常數

Hz：赫茲(Hertz)

氯仿-d：氘化氯仿

DMSO- $d_6$ ：氘化二甲亞砜

$^1\text{H}$  NMR：質子核磁共振

關於  $^1\text{H}$  NMR，相對於質子顯現出極低峰者(例如，羥基或胺基)無法提供讀值。

於下文所述之參考例及實施例中，HPLC-質譜(LC-MS)測量係於下列條件下進行。

測量工具：Micromass ZQ-Alliance HT，由 Waters Corp. 製造

管柱：CAPCELL PAK C18UG120, S-3 微米 ( $\mu\text{m}$ ), 1.5×35 毫米(mm)

溶劑：液體 A；含 0.05%三氟乙酸之水，液體 B；含 0.04%三氟乙酸之乙腈

梯度循環：0.00 分鐘(液體 A/液體 B=90/10)，2.00 分鐘(液體 A/液體 B=5/95)，2.75 分鐘(液體 A/液體 B=5/95)，2.76 分鐘(液體 A/液體 B=90/10)，3.45 分鐘(液體 A/液體 B=90/10)

注射量：2  $\mu\text{l}$ ，流速：0.5 毫升/分鐘(ml/min)，偵測方法：UV 220 奈米(nm)

游離方法：電噴灑游離法(ESI)

參考例 1

3-胺基-5-甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

參考例 1a) 將 20%乙醇鈉-乙醇溶液(34.0g)溶於乙醇(30 ml)中，以 10 分鐘時間將溶有 5-甲基異噁唑(8.3g)之乙醇(30 ml)溶液滴加至此溶液中。使所得混合物於室溫攪拌 1 小時，接著再於冰冷卻下攪拌 30 分鐘。然後，將石油

醚(30 ml)添加至反應混合物液體中。過濾收集沉澱，並以石油醚清洗，得到褐色固體(8.36g)。

將此褐色固體(1.05g)添加至胺基丙二酸二乙酯鹽酸鹽(2.12g)之乙醇(40ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌隔夜。然後，過濾反應混合物液體，並減壓濃縮濾液，獲得黃色油狀粗產物，將此粗產物以層析法純化，得到呈黃白色(yellowish white)固體之[(2-氰基-1-甲基乙烯基)胺基]丙二酸二乙酯(1.59g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.21 (6 H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.05 (3 H, s), 3.94 (1 H, s), 4.20 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.21 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.95 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.53 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz).

參考例 1b) 將第三丁醇鉀(1.65g)溶於乙醇(30ml)中，並於室溫下將[(2-氰基-1-甲基乙烯基)胺基]丙二酸二乙酯(1.5g)(由參考例(1a)獲得)之乙醇(5ml)溶液添加至此溶液中。使反應混合物液體加熱回流 4 小時，接著減壓蒸發乙醇，獲得褐色油狀物質。將此油狀物質溶於水(20ml)中，先使用 1M 鹽酸將此溶液製成酸性溶液。然後，於其中添加碳酸氫鈉，藉以將該溶液回復為弱鹼性。隨後，使此水溶液進行鹽析，並以乙酸乙酯萃取。接著，使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水，然後減壓濃縮，獲得橙色粗固體，將該粗固體以層析法純化，得到呈黃白色固體之標題化合物 3-胺基-5-甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(747mg)。



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.24 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.06 (3 H, s), 4.14 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.93 (2 H, br. s.), 5.29 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 10.23 (1 H, br. s.).

### 參考例 2

#### 3-胺基-4-甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

參考例 2a) 將 2-甲基-3-酮基丙腈(670mg)(其係藉由公開文件 Journal of Heterocyclic Chemistry(J. Heterocyclic Chem.), Vol. 21; p. 389 (1984)中所述之方法或其類似方法獲得)以及胺基丙二酸二乙酯鹽酸鹽(2.21g)溶於乙醇(40ml)中，並於此溶液中添加三乙胺(1.24ml)。使所得混合物於室溫攪拌 3 天。隨後，減壓濃縮反應液體，獲得黃色殘留物。將乙酸乙酯(200ml)以及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至該殘留物中，並藉由分溶方式(partition)收集有機層。然後，使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得黃色油狀物質。使此油狀物質經層析法純化，藉以獲得呈黃色油狀物質之[(2-氰基丙-1-烯-1-基)胺基]丙二酸二乙酯(1.11g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.21 (6 H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.65 (3 H, s), 4.19 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.18 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.97 (1 H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.82 (1 H, d,  $J=12.5$  Hz), 7.11 (1 H, dd,  $J=12.5, 8.7$  Hz).

參考例 2b) 將第三丁醇鉀(659 mg)溶於乙醇(20 ml)中，並於室溫下將[(2-氰基丙-1-烯-1-基)胺基]丙二酸二

乙酯(1.0 g) (由參考例(2a)獲得)之乙醇(5 ml)溶液添加至此溶液中。使反應混合物液體加熱回流4小時，並返回至室溫，接著於其中添加乙酸(0.38ml)。隨後，減壓餾除乙醇，獲得褐色油狀物質。將此油狀物質溶於水(20ml)中，並添加碳酸氫鈉以使該溶液成為弱鹼性。隨後，使此水溶液進行鹽析，並以乙酸乙酯萃取。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得橙色粗固體。使此粗固體經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物 3-胺基-4-甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(246 mg)。

$^1\text{NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.25 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.83 (3 H, s), 4.17 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.76 (2 H, br. s.), 6.52 (1 H, d,  $J=3.2$  Hz), 10.27 (1 H, br. s.).

### 參考例 3

#### 3-胺基-4-乙基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

參考例 3a) 將 2-甲醯基丁腈(1.0g)(其係藉由公開文件 *Journal of Medicinal Chemistry* (J. Med. Chem.), Vol. 25, p. 235(1982)中所述之方法或其類似方法獲得)以及胺基丙二酸二乙酯鹽酸鹽(2.40g)溶於乙醇(40ml)中，並於此溶液中添加三乙胺(1.24ml)。使所得混合物於室溫攪拌1小時，接著加熱回流1小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓濃縮，獲得黃色固體。將乙酸乙酯(100ml)添加至該固體，並過濾混合物，接著減壓濃縮濾液，獲得黃色油狀物質。使此油狀物質經層析法純化，藉以獲得呈黃色油

狀物質之[(2-氟基丁-1-烯-1-基)胺基]丙二酸二乙酯  
(1.22g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.97 (3 H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.21 (6 H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.07 (2 H, q,  $J=7.5$  Hz), 4.18 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.19 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.96 (1 H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.77 (1 H, d,  $J=12.6$  Hz), 7.15 (1 H, dd,  $J=12.6, 8.7$  Hz).

參考例 3b) 將[(2-氟基丁-1-烯-1-基)胺基]丙二酸二乙酯(1.2g)(由參考例(3a)獲得)溶於乙醇(25 ml)中，並於此溶液中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(3.37g)。接著，將該混合物加熱回流 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後於其中添加乙酸(0.85g)。隨後，減壓蒸發乙醇，獲得褐色殘留物。將此殘留物溶於水(20ml)中，並使用飽和碳酸氫鈉水溶液將該溶液製成弱鹼性。接著使溶液進行鹽析，並以乙酸乙酯萃取。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得褐色粗固體。使此粗固體經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物 3-胺基-4-乙基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(817mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.07 (3 H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.25 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.26 (2 H, q,  $J=7.6$  Hz), 4.17 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.77 (2 H, br. s.), 6.51 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 10.30 (1 H, br. s.).

參考例 4

3-胺基-4-環丙基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

參考例 4a) 將 2-環丙基-3-酮基丙腈(2.0g)(其係藉由公開文件 WO 04/22559 中所述之方法或其類似方法獲得)以及胺基丙二酸二乙酯鹽酸鹽(2.40g)溶於乙醇(40ml)中，並於此溶液中添加三乙胺(1.24 ml)。使所得混合物於室溫攪拌 3 天，接著減壓濃縮反應液體，獲得黃色固體。將乙酸乙酯(200ml)以及飽和碳酸氫鈉水溶液添加至該固體，並藉由分溶方式收集有機層。然後，以飽和鹽水清洗有機層並過濾，接著減壓濃縮濾液，獲得黃色油狀物質。使此油狀物質經層析法純化，藉以獲得呈黃色油狀物質之[(2-氟基-2-環丙基乙烯基)胺基]丙二酸二乙酯(2.57g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.41 (2 H, m), 0.71-0.80 (2 H, m), 1.21 (6 H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.43-1.57 (1 H, m), 4.20 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.19 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 5.00 (1 H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.89 (1 H, dd,  $J=12.8, 0.8$  Hz), 7.13 (1 H, dd,  $J=12.8, 8.7$  Hz).

參考例 4b) 將[(2-氟基-2-環丙基乙烯基)胺基]丙二酸二乙酯(2.57g)(由參考例(4a)獲得)溶於乙醇(50ml)中，並於該溶液中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(6.90g)。然後，將混合物加熱回流 2 小時。使反應混合物返回至室溫，接著於其中添加乙酸(1.67ml)。隨後，減壓餾除乙醇，獲得褐色殘留物。將此殘留物溶於水(20ml)中，並使用飽和碳酸氫鈉水溶液將該溶液製成弱鹼性。使溶液進行鹽析，並以乙酸乙酯萃取。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得褐色粗固體。使此粗固體經層

析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物 3-胺基-4-環丙基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(1.69g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.41 (2 H, m), 0.62-0.74 (2 H, m), 1.25 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.39-1.53 (1 H, m), 4.17 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.81 (2 H, br. s.), 6.40 (1 H, d,  $J=3.2$  Hz), 10.31 (1 H, br. s.).

### 參考例 5

#### 2-胺基-5-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

將 3-胺基-3-亞胺基丙酸乙酯鹽酸鹽(3g)(其係藉由公開文件 Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Chem. Pharm. Bull.), Vol. 43, p. 788 (1995)中所述之方法或其類似方法獲得)懸浮於乙腈(90ml)中，並依序於此懸浮液中添加三乙胺(6.27ml)以及溴乙酸乙酯(3.31g)。使所得混合物於室溫攪拌 1 小時。將乙酸乙酯(180ml)添加至反應混合物液體中，並過濾沉澱物。接著，減壓濃縮濾液，獲得橙色油狀物質。將此油狀物質溶於乙醇(90 ml)中，並於其中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(15.3g)。然後，於室溫攪拌所得混合物 30 分鐘。於其中添加乙酸(3.09ml)，接著減壓濃縮反應混合物液體，獲得橙色粗產物。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至該粗產物，使混合物進行鹽析，然後再以 30% 四氫呋喃/乙酸乙酯之混合溶劑萃取。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得橙色粗固體。使此粗固體經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題

化合物(1.22g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.16 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.03 (2 H, s), 4.01 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.75 (2 H, br. s.), 10.01 (1 H, br. s.).

參考例 6

4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺

參考例 6a) 將 1-氟-4-硝基苯(10.6g)以及 2,2,2-三氟乙醇(12.0g)溶於  $N,N$ -二甲基甲醯胺(80ml)中，並於溶液中添加碳酸鉀(15.5g)。使混合物於  $80^\circ\text{C}$  攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後於其中添加乙酸乙酯(100ml)。過濾白色沉澱物，並減壓濃縮濾液，獲得橙色殘留物。將殘留物再次溶於乙酸乙酯(400ml)中，並以水及飽和鹽水清洗該溶液，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，得到橙色粗固體，使用 10%乙醚/己烷之混合溶劑清洗，得到呈針狀之 1-硝基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯(15.8g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.99 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.3$  Hz), 8.26 (2 H, d,  $J=9.3$  Hz).

參考例 6b) 將 1-硝基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯(5.5g)(由參考例(6a)獲得)溶於甲醇(100ml)中，並於溶液中添加 10%鈀/活性碳(50%水合, 2.5g)。使所得混合物於氫氣氛圍下攪拌 24 小時。然後，過濾鈀/活性碳，並減壓濃縮濾液，得到深橙色油狀殘留物。將該殘留物溶於乙酸乙酯(200ml)中，並以飽和鹽水清洗溶液，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，得到深橙色油狀殘留物。將該殘留物以

層析法純化，得到呈橙色固體之標題化合物 4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯胺(4.5g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.53 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 4.76(2 H, s), 6.52 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 6.75 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz).

參考例 7

4-(2, 2-二甲基丙氧基)苯胺

於冰冷卻下，將 2, 2-二甲基丙烷(5.0g)之  $\text{N, N}$ -二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至氫化鈉(60%於油中, 2.7g)與  $\text{N, N}$ -二甲基甲醯胺(30ml)之混合物中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘，接著將 1-氟-4-硝基苯(8.8g)之  $\text{N, N}$ -二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至反應混合物液體中。使所得混合物於室溫攪拌 5 小時。隨後，將飽和氯化銨水溶液(100ml)添加至反應混合物液體中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。接著，使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得之粗產物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之 1-(2, 2-二甲基丙氧基)-4-硝基苯(9.3g)。於此油狀物質中添加 10%鈦/活性碳(50%水合, 490mg)以及甲醇(100ml)，並將所得混合物於氫氣氛圍下(40 磅/平方吋(40 psi))攪拌 5 小時。隨後，過濾反應混合物，並減壓濃縮濾液，獲得標題化合物(7.2g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 0.94 (9 H, s), 3.32 (2 H, br. s.), 3.44 (2 H, s), 6.55 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.67 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz).

## 參考例 8

## 4-(環丁基甲氧基)苯胺

於冰冷卻下，將環丁基甲醇(5.0g)之 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至氫化鈉(60%於油中，2.8g)與 N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之混合物中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘，接著將 1-氟-4-硝基苯(9.0g)之 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至反應混合物液體中。使所得混合物於室溫攪拌 5 小時。隨後，將飽和氯化銨水溶液(100ml)添加至反應混合物液體中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。接著，使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得之粗產物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之 1-(環丁基甲氧基)-4-硝基苯(8.7g)。於此油狀物質中添加 10%鈦/活性碳(50%水合，490 mg)以及甲醇(100ml)，並將所得混合物於氫氣氛圍下(40 psi)攪拌 5 小時。隨後，過濾反應混合物，並減壓濃縮濾液，獲得標題化合物(6.4g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.67-1.94 (4 H, m), 2.00-2.10 (2 H, m), 2.58-2.71 (1 H, m), 3.33 (2 H, br. s.), 3.77 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.55 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.67 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz).

## 參考例 9

## 4-(3,3-二甲基丁氧基)苯胺

於冰冷卻下，將 3,3-二甲基丁醇(5.0g)之 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至氫化鈉(60%於油中，2.4g)與



N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之混合物中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘，接著將 1-氟-4-硝基苯(7.6g)之 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至反應混合物液體中。使所得混合物於室溫攪拌 5 小時。隨後，將飽和氯化銨水溶液(100 ml)添加至反應混合物液體中，並以乙酸乙酯萃取混合物。接著，使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得之粗產物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之 1-(3,3-二甲基丁氧基)-4-硝基苯(9.0g)。於此油狀物質中添加 10%鈦/活性碳(50%水合，490mg)以及甲醇(100ml)，並使所得混合物於氫氣氛圍下(40 psi)攪拌 5 小時。隨後，過濾反應混合物，並減壓濃縮濾液，獲得標題化合物(6.8g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.90 (9 H, s), 1.61 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.87 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.65 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.66 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz).

#### 參考例 10

##### 1-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-4-硝基苯

將 4-硝基酚(22g)、溴丙烯(20g)、碳酸鉀(34 g)以及 N,N-二甲基甲醯胺(250ml)之混合物於室溫攪拌 2 小時，然後倒入水(100ml)中，並以乙酸乙酯萃取所得產物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮，獲得 1-硝基-4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯(30g)。取 5g 此產物，於其中添加氟化鈉(10 mg)。於 100°C 攪拌該混合物，同時使用注射泵以 1.6 毫升/小時(ml/h)之速率將 2,2-二氟

-2-(氯磺基)乙酸三甲基矽烷基酯(3.02g)緩慢滴加至混合物中。使反應混合物返回至室溫，然後滴加至水(50ml)中。以乙酸乙酯萃取所得混合物，並減壓濃縮有機層，獲得粗產物。使此粗產物經層析法純化，藉以獲得 1-[(2,2-二氯環丙基)甲氧基]-4-硝基苯(3.0g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.21-1.70 (1 H, m), 1.53-1.70 (1 H, m), 2.02-2.17 (1 H, m), 4.05-4.15 (2 H, m), 6.94 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.19 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz).

#### 參考例 11

#### 4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯胺

於冰冷卻下，將 3,3,3-三氟丙-1-醇(5.0g)之  $N,N$ -二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至氫化鈉(60%於油中，2.1g)與  $N,N$ -二甲基甲醯胺(30ml)之混合物中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘，然後將 1-氟-4-硝基苯(6.8g)之  $N,N$ -二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至反應混合物液體中。使所得混合物於室溫攪拌 5 小時。隨後，將飽和氯化銨水溶液(100ml)添加至反應混合物液體中，並以乙酸乙酯萃取混合物。接著，使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得之粗產物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之 1-(3,3,3-三氟丙氧基)-4-硝基苯(4.2g)。於此油狀物質中添加 10%鈹/活性碳(50%水合，490mg)以及甲醇(100ml)，並將所得混合物於氫氣氛圍下(40psi)攪拌 5 小時。隨後，過濾反應混合物，並減壓濃縮

濾液，獲得標題化合物(3.2g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 2.44-2.63 (2 H, m), 3.34 (2 H, br. s.), 4.10 (2 H, t,  $J=6.8$  Hz), 6.62 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.73 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz).

#### 參考例 12

#### 4-丁氧基苯胺

於冰冷卻下，將丁-1-醇(5.0g)之  $N,N$ -二甲基甲醯胺(20 ml)溶液滴加至氫化鈉(60%於油中，3.2g)與  $N,N$ -二甲基甲醯胺(30ml)之混合物中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘，然後將 1-氟-4-硝基苯(10.5g)之  $N,N$ -二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至反應混合物液體中。使所得混合物於室溫攪拌 5 小時。隨後，將飽和氯化銨水溶液(100ml)添加至反應混合物液體中，並以乙酸乙酯萃取混合物。接著，使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得之粗產物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之 1-丁氧基-4-硝基苯(9.8g)。於此油狀物質中添加 10% 鈦/活性碳(50%水合，490mg)以及甲醇(100ml)，並將所得混合物於氫氣氛圍下(40psi)攪拌 5 小時。隨後，過濾反應混合物，並減壓濃縮濾液，獲得標題化合物(7.2g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.98 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.38-1.58 (2 H, m), 1.70-1.80 (2 H, m), 3.42 (2 H, br. s.), 3.90 (2 H, t,  $J=6.8$  Hz), 6.65 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.75 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz).

#### 參考例 13

## 4-(環丙基甲氧基)苯胺

於冰冷卻下，將環丙基甲醇(5.0g)之 N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)溶液滴加至氫化鈉(60%於油中，3.3g)與 N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之混合物中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘，然後將 1-氟-4-硝基苯(10.8g)之 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至反應混合物液體中。使所得混合物於室溫攪拌 5 小時。隨後，將飽和氯化銨水溶液(100ml)添加至反應混合物液體中，並以乙酸乙酯萃取混合物。接著，使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得之粗產物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之 1-(環丙基甲氧基)-4-硝基苯(10.2g)。於此化合物(9.8g)中添加 10%鈀/活性碳(50%水合，490mg)以及甲醇(100ml)，並將所得混合物於氫氣氛圍下(40psi)攪拌 5 小時。隨後，過濾反應混合物，並減壓濃縮濾液，獲得標題化合物(7.2g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.18-0.30 (2 H, m), 0.47-0.59 (2 H, m), 1.09-1.12 (1 H, m), 3.31 (2 H, br. s.), 3.64 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.56 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.68 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz).

## 參考例 14

## 4-[(1-甲基環丙基)甲氧基]苯胺

將 1-甲基環丙烷羧酸甲酯(10g)溶於四氫呋喃(100ml)中，並於冰冷卻下將氫化鋰鋁(5g)緩慢添加至其中。使所得混合物於 0°C 攪拌 4 小時。隨後，依序於其中添加水

(5ml)、15%氫氧化鈉水溶液(5ml)以及水(15ml)，並過濾所產生之沉澱物。減壓濃縮濾液，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之粗產物(5.6g)。於冰冷卻下，將此油狀物質(5.0g)之N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至氫化鈉(60%於油中，2.8g)與N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之混合物中。使所得混合物於室溫攪拌30分鐘，然後將1-氟-4-硝基苯(9.0g)之N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至反應混合物液體中。使所得混合物於室溫攪拌5小時。隨後，將飽和氯化銨水溶液(100ml)添加至反應混合物液體中，並以乙酸乙酯萃取混合物。接著，使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得之粗產物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之1-[(1-甲基環丙基)甲氧基]-4-硝基苯(8.9g)。於此油狀物質中添加10%鈀/活性碳(50%水合，490mg)以及甲醇(80ml)，並將所得混合物於氫氣氛圍下(40psi)攪拌5小時。隨後，過濾反應混合物，並減壓濃縮濾液，獲得標題化合物(6.6g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.28-0.37 (2 H, m), 0.41-0.47 (2 H, m), 1.15 (3 H, s), 3.58 (2 H, s), 6.55 (2 H, dd,  $J=6.8, 2.4$  Hz), 6.67 (2 H, dd,  $J=6.8, 2.4$  Hz).

參考例 15

4-[(2-甲基環丙基)甲氧基]苯胺

於冰冷卻下，將(2-甲基環丙基)甲醇(5.0g)之N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至氫化鈉(60%於油中，2.8g)

與 N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之混合物中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘，然後將 1-氟-4-硝基苯(9.0g)之 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至反應混合物液體中。使所得混合物於室溫攪拌 5 小時。隨後，將飽和氯化銨水溶液(100ml)添加至反應混合物液體中，並以乙酸乙酯萃取混合物。接著，使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得之粗產物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之 1-[(2-甲基環丙基)甲氧基]-4-硝基苯(8.5g)。於此油狀物質中添加 10%鈦/活性碳(50%水合，490mg)以及甲醇(80ml)，並將所得混合物於氫氣氛圍下(40psi)攪拌 5 小時。隨後，過濾反應混合物，並減壓濃縮濾液，獲得標題化合物(6.4g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.27-0.32 (1 H, m), 0.38-0.45 (1 H, m), 0.62-0.71 (1 H, m), 0.85-0.94 (1 H, m), 1.04 (3 H, d,  $J=6.4$  Hz), 3.11 (2 H, br. s.), 3.61-3.73 (2 H, m), 6.58 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.70 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz).

#### 參考例 16

#### 4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯胺

於冰冷卻下，將 4,4,4-三氟丁-1-醇(5.0g)之 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至氫化鈉(60%於油中，1.9g)與 N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之混合物中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘，然後將 1-氟-4-硝基苯(6.1g)之 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液滴加至反應混合物液體中。使所

得混合物於室溫攪拌 5 小時。隨後，將飽和氯化銨水溶液 (100ml) 添加至反應混合物液體中，並以乙酸乙酯萃取混合物。接著，使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得之粗產物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之 1-硝基-4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯 (6.7g)。於此油狀物質中添加 10% 鈰/活性碳 (50% 水合, 490mg) 以及甲醇 (80ml)，並將所得混合物於氫氣氛圍下 (40psi) 攪拌 5 小時。隨後，過濾反應混合物，並減壓濃縮濾液，獲得標題化合物 (4.8g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.94-2.04 (2 H, m), 2.21-2.38 (2 H, m), 3.38 (2 H, br. s.), 3.94 (2 H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.64 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.73 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz).

參考例 17

4-(3-甲基丁氧基)苯胺

於冰冷卻下，將 3-甲基丁-1-醇 (5.0g) 之  $N,N$ -二甲基甲醯胺 (20ml) 溶液滴加至氫化鈉 (60% 於油中, 2.7g) 與  $N,N$ -二甲基甲醯胺 (30ml) 之混合物中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘，然後將 1-氟-4-硝基苯 (8.8g) 之  $N,N$ -二甲基甲醯胺 (20ml) 溶液滴加至反應混合物液體中。使所得混合物於室溫攪拌 5 小時。隨後，將飽和氯化銨水溶液 (100ml) 添加至反應混合物液體中，並以乙酸乙酯萃取混合物。接著，使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得之粗產物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃

色油狀物質之 1-(3-甲基丁氧基)-4-硝基苯(8.4g)。於此油狀物質中添加 10%鈦/活性碳(50%水合, 490mg)以及甲醇(80ml), 並將所得混合物於氫氣氛圍下(40psi)攪拌 5 小時。隨後, 過濾反應混合物, 並減壓濃縮濾液, 獲得標題化合物(6.2g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.81-0.95 (6 H, m), 1.52-1.63 (2 H, m), 1.69-1.79 (1 H, m), 3.84 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.56 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.67 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz).

#### 參考例 18

#### 4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯胺

參考例 18a) 將 3-氟-4-硝基酚(8.20g)、(溴甲基)環丙烷(8.46g)、碳酸鉀(8.65g)以及 N,N-二甲基甲醯胺(100ml)之混合物於 80°C 攪拌 15 小時。使反應溶液返回至室溫, 然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物, 並用水及飽和鹽水清洗稀釋物, 經無水硫酸鎂脫水後, 減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈黃色油狀物質之 4-(環丙基甲氧基)-2-氟-1-硝基苯(9.6g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.35-0.42 (2 H, m), 0.66-0.74 (2 H, m), 1.22-1.36 (1 H, m), 3.88 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.67-6.79 (2 H, m), 8.03-8.14 (1 H, m).

參考例 18b) 於氫氣氛圍下, 將 4-(環丙基甲氧基)-2-氟-1-硝基苯(9.50g)(由參考例(18a)獲得)、10%鈦/活性碳(50%水合, 4.75g)以及甲醇(200ml)之混合物於常壓及室溫



攪拌 15 小時。隨後，過濾反應溶液，並減壓濃縮所得濾液，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之標題化合物 4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯胺(8.0g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.27-0.36 (2 H, m), 0.58-0.67 (2 H, m), 1.15-1.31 (1 H, m), 3.42 (2 H, br. s.), 3.70 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.51-6.74 (2 H, m), 7.12-7.29 (1 H, m).

#### 參考例 19

#### 4-(2-環丙基乙氧基)苯胺

參考例 19a) 將氫化鈉(60%於油中, 3.2g)、2-環丙基乙醇(7.67g)以及 N,N-二甲基甲醯胺(150ml)之混合物於冰水浴中攪拌 30 分鐘，然後於其中添加 1-氟-4-硝基苯(10.0g)之 N,N-二甲基甲醯胺(30ml)溶液。使所得混合物於 80°C 攪拌 4 小時，冷卻至室溫，接著減壓濃縮。將水添加至殘留物中，然後以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使殘留物經層析法純化，藉以獲得呈褐色油狀物質之 1-(2-環丙基乙氧基)-4-硝基苯(14.3g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.11-0.17 (2 H, m), 0.48-0.55 (2 H, m), 0.78-0.93 (1 H, m), 1.68-1.76 (2 H, m), 4.13 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.96 (2 H, d,  $J=9.3$  Hz), 8.20 (2 H, d,  $J=9.3$  Hz).

參考例 19b) 於氫氣氛圍下，將 1-(2-環丙基乙氧基)-4-硝基苯(14.3g)(由參考例(19a)獲得)、10%鈀/活性

碳(50%水合, 1.5g)以及甲醇(300ml)之混合物於常壓及室溫攪拌隔夜。過濾反應混合物, 接著減壓濃縮濾液。使殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈褐色油狀物質之標題化合物 4-(2-環丙基乙氧基)苯胺(11.4g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.07-0.13 (2 H, m), 0.43-0.51 (2 H, m), 0.75-0.90 (1 H, m), 1.64 (2 H, q,  $J=6.8$  Hz), 3.40 (2 H, br. s.), 3.96 (2 H, t,  $J=6.8$  Hz), 6.64 (2 H, d,  $J=6.7$  Hz), 6.75 (2 H, d,  $J=6.7$  Hz).

#### 參考例 20

#### 4-[(2, 2, 2-三氟乙氧基)甲基]苯胺

參考例 20a) 將 2, 2, 2-三氟乙醇(7.28ml)與  $N, N$ -二甲基甲醯胺(20ml)之混合物滴加至位於冰水浴內的氫化鈉(60%於油中, 2.8g)與  $N, N$ -二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中。使所得混合物攪拌 30 分鐘, 接著於其中添加 1-(溴甲基)-4-硝基苯(15.1g)之  $N, N$ -二甲基甲醯胺(10ml)溶液。使所得混合物於室溫攪拌隔夜, 接著減壓濃縮。將 5%檸檬酸水溶液以及乙酸乙酯添加至殘留物中, 然後過濾不溶物質。以乙酸乙酯萃取濾液。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。使殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈褐色油狀物質之 1-硝基-4-[(2, 2, 2-三氟乙氧基)甲基]苯(6.28g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 3.92 (2 H, q,  $J=8.5$  Hz), 4.79 (2 H, s), 7.52 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.24 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz).

參考例 20b) 於氫氣氛圍下，將 1-硝基-4-[(2, 2, 2-三氟乙氧基)甲基]苯(6.28g)(由參考例(20a)獲得)、10% 鈹/活性碳(50%水合, 1g)以及甲醇(150ml)之混合物於常壓及室溫攪拌隔夜。過濾反應混合物，接著減壓濃縮濾液。使殘留物經層析法純化，藉以獲得呈褐色油狀物質之標題化合物 4-[(2, 2, 2-三氟乙氧基)甲基]苯胺(4.66g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 3.71 (2 H, br. s.), 3.76 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 4.55 (2 H, s), 6.67 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.13 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz).

參考例 21

4-(環丙基甲氧基)-3-甲基苯胺

參考例 21a) 將 2-甲基-4-硝基酚(5.00g)、(溴甲基)環丙烷(3.80ml)、碳酸鉀(5.40g)以及  $N,N$ -二甲基甲醯胺(50ml)之混合物於室溫攪拌 3 天，接著減壓濃縮。將水添加至殘留物中，然後以乙酸乙酯萃取混合物。使用 5%碳酸鈉水溶液、水、以及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃色油狀物質之 1-(環丙基甲氧基)-2-甲基-4-硝基苯(6.63g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.33-0.42 (2 H, m), 0.56-0.64 (2 H, m), 1.20-1.35 (1 H, m), 2.25 (3 H, s), 4.00 (2 H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.08-7.16 (1 H, m), 8.05-8.13 (2 H, m).

參考例 21b) 於氫氣氛圍下，將 1-(環丙基甲氧基)-2-

甲基-4-硝基苯(6.63g)(由參考例(21a)獲得)、10%鈹/活性碳(50%水合, 0.40g)、乙醇(150ml)以及甲醇(50ml)之混合物於常壓及室溫攪拌隔夜。過濾反應混合物, 接著減壓濃縮濾液。使殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈黃色油狀物質之標題化合物 4-(環丙基甲氧基)-3-甲基苯胺(5.62 g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.23-0.31 (2 H, m), 0.47-0.55 (2 H, m), 1.08-1.22 (1 H, m), 2.05 (3 H, s), 3.64 (2 H, d,  $J=6.6$  Hz), 4.50 (2 H, s), 6.31 (1 H, dd,  $J=8.5, 2.6$  Hz), 6.38 (1 H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.59 (1 H, d,  $J=8.5$  Hz).

#### 參考例 22

#### 3-氯-4-(環丙基甲氧基)苯胺

參考例 22a) 將 2-氯-4-硝基酚(5.66g)、(溴甲基)環丙烷(3.80ml)、碳酸鉀(5.40g)以及  $N,N$ -二甲基甲醯胺(50ml)之混合物於室溫攪拌 3 天, 接著減壓濃縮。將水添加至殘留物中, 然後以乙酸乙酯萃取混合物。使用 5%碳酸鈉水溶液、水、以及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。使殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈黃色油狀物質之 2-氯-1-(環丙基甲氧基)-4-硝基苯(6.22 g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.36-0.44 (2 H, m), 0.58-0.66 (2 H, m), 1.22-1.37 (1 H, m), 4.10 (2 H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.34 (1 H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.21 (1 H, dd,  $J=9.2, 2.7$  Hz), 8.31 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz).

參考例 22b) 於 90°C，將還原鐵(10.0g)分成數份添加至 2-氯-1-(環丙基甲氧基)-4-硝基苯(6.22g)(由參考例(22a)獲得)與氯化鈣(1.0g)之 90%乙醇溶液(200ml)的混合物中。使所得混合物加熱回流隔夜，接著冷卻至室溫。以矽藻土(Celite)過濾不溶物質，並減壓濃縮濾液。將水添加至殘留物中，然後以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使殘留物經層析法純化，藉以獲得呈淡褐色固體之標題化合物 3-氯-4-(環丙基甲氧基)苯胺(5.59g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.23-0.32 (2 H, m), 0.48-0.57 (2 H, m), 1.08-1.24 (1 H, m), 3.71 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 4.89 (2 H, s), 6.45 (1 H, dd,  $J=8.7, 2.6$  Hz), 6.62 (1 H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.82 (1 H, d,  $J=8.7$  Hz).

### 參考例 23

#### 3-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺

參考例 23a) 將 2-氯-1-氟-4-硝基苯(5.00g)、2,2,2-三氟乙醇(4.56g)、碳酸鉀(5.91g)以及 N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之混合物於 80°C 攪拌 2 小時。使反應溶液返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之 2-氯-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)苯(6.77g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 4.53 (2 H, q,  $J=7.7$  Hz), 7.04 (1 H, d,  $J=9.1$  Hz), 8.19 (1 H, dd,  $J=9.1$ ,

2.7 Hz), 8.34 (1 H, d, J=2.7 Hz).

參考例 23b) 將 2-氯-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯(6.50g)(由參考例(23a)獲得)、還原鐵(7.09g)、氯化鈣(1.41g)、乙醇(100ml)以及水(10ml)之混合物加熱回流 6 小時。使反應溶液返回至室溫並過濾，然後減壓濃縮濾液。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之標題化合物 3-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(4.00g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 3.60 (2 H, br. s.), 4.29 (2 H, q, J=8.3 Hz), 6.52 (1 H, dd, J=8.6, 2.9 Hz), 6.72 (1 H, d, J=2.9 Hz), 6.87 (1 H, d, J=8.6 Hz).

參考例 24

3-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺

參考例 24a) 將 1,2-二氯-4-硝基苯(5.00g)、2,2,2-三氟乙醇(5.03g)、碳酸鉀(6.51g)以及 N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之混合物於 80°C 攪拌 2 小時。使反應溶液返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色粉末之 2-氯-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)苯(7.29g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 4.55 (2 H, q, J=7.8 Hz), 7.08-7.18 (1 H, m), 8.01-8.12 (2 H, m).

參考例 24b) 將 2-氯-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)

201033213

苯(7.00g)(由參考例(24a)獲得)、還原鐵(8.18g)、氯化鈣(11.63g)、乙醇(100ml)以及水(10ml)之混合物加熱回流 6 小時。使反應溶液返回至室溫並過濾，然後減壓濃縮濾液。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之標題化合物 3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(5.51g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 3.62 (2 H, br. s.), 4.30 (2 H, q,  $J=8.3$  Hz), 6.35 (1 H, ddd,  $J=8.7, 2.6, 1.3$  Hz), 6.45 (1 H, dd,  $J=12.6, 2.6$  Hz), 6.88 (1 H, t,  $J=8.7$  Hz).

參考例 25

3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺

參考例 25a) 將 1-氟-2-甲基-4-硝基苯(5.00g)、2,2,2-三氟乙醇(5.16g)、碳酸鉀(6.70g)以及 N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之混合物於 80°C 攪拌 2 小時。使反應溶液返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色粉末之 2-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)苯(7.54g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 2.34 (3 H, s), 4.47 (2 H, q,  $J=7.8$  Hz), 6.85 (1 H, d,  $J=9.1$  Hz), 8.06-8.16 (2 H, m).

參考例 25b) 將 2-甲基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙氧

基)苯(7.54g)(由參考例(25a)獲得)、還原鐵(8.93g)、氯化鈣(1.78g)、乙醇(100ml)以及水(10ml)加熱回流6小時。使反應溶液返回至室溫並過濾，然後減壓濃縮濾液。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(5.84g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 2.19 (3 H, s), 3.45 (2 H, br. s.), 4.24 (2 H, q,  $J=8.3$  Hz), 6.43-6.50 (1 H, m), 6.53 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 6.66 (1 H, d,  $J=8.3$  Hz).

#### 參考例 26

#### 1-硝基-4-[(1E)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基]苯

經由套管將三氟乙醛(於 $80^\circ\text{C}$ ，由1-乙氧基-2,2,2-三氟乙醇(73.8 g)、硫酸(44.9 ml)以及五氧化二磷(73.7 g)製得)添加至位於冰水浴內的溴化(4-硝基苯甲基)(三苯基)磷(35.0g)、第三丁醇鉀(8.38g)以及N,N-二甲基甲醯胺(366ml)之混合物中。使所得混合物於 $100^\circ\text{C}$ 攪拌24小時，然後冷卻至室溫。接著，將混合物倒入水中，並以乙酸乙酯萃取所得產物。有機層經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃色固體之1-硝基-4-[(1E)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基]苯(9.40g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 6.32-6.41 (1 H, m), 7.23 (1 H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.63 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz),



201033213

8.27 (2 H, d, J=8.4 Hz).

參考例 27

4-(3,3,3-三氟丙基)苯胺鹽酸鹽

於氫氣氛圍下，將 1-硝基-4-[(1E)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基]苯(9.40g)(由參考例 26 獲得)、5%鈦/活性碳(9.21g)以及甲醇(430ml)之混合物於常壓及室溫攪拌 2 小時。過濾反應混合物，然後減壓濃縮濾液。使殘留物經層析法純化，藉以獲得呈油狀物質之 4-(3,3,3-三氟丙基)苯胺(6.49g)。將 4 M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(8.64 ml)滴加至位於冰水浴內的 4-(3,3,3-三氟丙基)苯胺(6.49g)之乙醚(40ml)溶液中。使所得混合物於室溫攪拌 10 分鐘，然後過濾收集所沉澱之固體。藉此，獲得呈黃色固體之標題化合物 4-(3,3,3-三氟丙基)苯胺鹽酸鹽(6.85g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.53-2.66 (2 H, m), 2.82-2.86 (2 H, m), 7.28 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.39 (2 H, d, J=8.4 Hz), 10.13 (3 H, br. s.).

參考例 28

4-(2-環丙基乙基)苯胺鹽酸鹽

參考例 28a) 於室溫，將第三丁醇鉀(12.3g)分成數份添加至溴化(環丙基甲基)(三苯基)磷(43.4g)與四氫呋喃(220ml)之混合物中。使所得混合物加熱回流 30 分鐘，然後於冰水浴中將 4-硝基苯甲醛(11.0g)添加至其中。使所得混合物加熱回流 2.5 小時，接著冷卻至室溫。隨後，將水添加至混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得產物。使用鹽

水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃色油狀物質之順-與反-1-(2-環丙基乙烯基)-4-硝基苯(13.3g)的混合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.53-0.62 (2 H, m), 0.88-0.94 (2 H, m), 1.59-1.67 and 1.80-1.88 (1 H, m, trans and cis), 5.26 and 5.91 (1 H, dd,  $J_{\text{cis}}=11.6$ , 10.4 Hz and  $J_{\text{trans}}=15.6$ , 9.2 Hz), 6.37 and 6.52 (1 H, d,  $J_{\text{cis}}=11.6$  Hz and  $J_{\text{trans}}=15.6$ ), 7.39 and 7.56 (2 H, d, trans and cis,  $J=10.8$  Hz), 8.14 and 8.20 (2 H, d, trans and cis,  $J=10.8$  Hz). \*cis-trans 混合物 (4:3 ratio).

參考例 28b) 於氫氣氛圍下(150 psi)，將 1-(2-環丙基乙烯基)-4-硝基苯(13.2g) (由參考例(28a)獲得)、5% 鈦/活性碳(14.9g)以及甲醇(350ml)之混合物於室溫攪拌 4 天。過濾反應混合物，然後減壓濃縮濾液。使殘留物經層析法純化，藉以獲得呈油狀物質之 4-(2-環丙基乙基)苯胺(5.05g)。將 4 M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(9.40ml)滴加至位於冰水浴內的 4-(2-環丙基乙基)苯胺(5.05g)之乙醚(40ml)溶液中。使所得混合物於室溫攪拌 10 分鐘，然後過濾收集所沉澱之固體。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物 4-(2-環丙基乙基)苯胺鹽酸鹽(5.10g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.01-0.09 (2 H, m), 0.36-0.42 (2 H, m), 0.62-0.72 (1 H, m), 1.45-1.52 (2 H, m), 2.65-2.69 (2 H, m), 7.25 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 10.09 (3 H, br. s.).

## 參考例 29

## 4-(2,2-二氟乙氧基)苯胺

參考例 29a) 將 2,2-二氟乙醇(4.51g)與 N,N-二甲基甲醯胺(50ml)之混合物滴加至位於冰水浴內的氫化鈉(60%於油中, 2.0g)與 N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之混合物中。使所得混合物攪拌 30 分鐘, 然後於其中添加 1-氟-4-硝基苯(7.05g)。使混合物於室溫攪拌 3 小時, 接著減壓濃縮。將水添加至殘留物中。過濾收集所沉澱之固體, 以水及己烷清洗, 然後乾燥。藉此, 獲得呈黃色固體之 1-(2,2-二氟乙氧基)-4-硝基苯(9.97g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 4.28 (2 H, td,  $J=12.9, 4.2$  Hz), 6.13 (1 H, tt,  $J=54.8, 4.2$  Hz), 7.01 (2 H, d,  $J=9.3$  Hz), 8.24 (2 H, d,  $J=9.3$  Hz).

參考例 29b) 於氫氣氛圍下, 將 1-(2,2-二氟乙氧基)-4-硝基苯(9.97g)(由參考例(29a)獲得)、10%鈀/活性碳(50%水合, 2.0g)以及甲醇(300ml)之混合物於常壓及室溫攪拌隔夜。過濾反應混合物, 然後減壓濃縮濾液。使殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈褐色油狀物質之標題化合物 4-(2,2-二氟乙氧基)苯胺(8.46g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 3.48 (2 H, br. s.), 4.10 (2 H, td,  $J=13.3, 4.2$  Hz), 6.04 (1 H, tt,  $J=55.3, 4.2$  Hz), 6.64 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 6.76 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz).

## 參考例 30

## 4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯胺

參考例 30a) 將 1-氟-4-硝基苯 (7.05g)、2, 2, 3, 3, 3-五氟丙-1-醇 (11.3g)、碳酸鉀 (8.29g) 以及 N, N-二甲基甲醯胺 (150ml) 之混合物於 60°C 攪拌隔夜，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，接著過濾收集所沉澱之固體，以水及己烷清洗，然後乾燥。藉此，獲得呈黃色固體之 1-硝基-4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯 (13.3g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 4.52 (2 H, tq,  $J=11.9, 1.1$  Hz), 7.05 (2 H, d,  $J=9.3$  Hz), 8.26 (2 H, d,  $J=9.3$  Hz).

參考例 30b) 於氫氣氛圍下，將 1-硝基-4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯 (13.3g) (由參考例 (30a) 獲得)、10% 鈦/活性碳 (50% 水合, 2.0g) 以及甲醇 (300ml) 之混合物於常壓及室溫攪拌隔夜。過濾反應混合物，然後減壓濃縮濾液。使殘留物經層析法純化，藉以獲得呈褐色油狀物質之標題化合物 4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯胺 (11.6g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 3.51 (2 H, br. s.), 4.33 (2 H, tq,  $J=12.6, 1.1$  Hz), 6.64 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 6.79 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz).

## 參考例 31

## 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

將 3-氨基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯 (1.88g) (其係藉由公開文件 Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), Vol. 64, p. 8411 (1999) 中所述之方法或其類似方法獲得)

溶於四氫呋喃(60ml)中，並於冰冷卻下將 1,1'-硫羰基二吡啶-2(1H)-酮(3.12 g)添加至該溶液中。使所得混合物於室溫攪拌 1 小時。隨後，將矽膠(30g)添加至反應混合物液體中，並減壓餾除溶劑。使所得混合物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(1.96g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.32 (3 H, t,  $J=6.9$  Hz), 4.28 (2 H, q,  $J=6.9$  Hz), 6.33 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.02 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 12.26 (1 H, br. s.).

### 參考例 32

#### 3-異硫氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

將 3-胺基-5-甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(505mg)(其係藉由參考例 1 之方法或其類似方法獲得)溶於四氫呋喃(15ml)中，並於其中添加 1,1'-硫羰基二吡啶-2(1H)-酮(906mg)。使混合物於室溫攪拌 18 小時。隨後，將矽膠添加至反應混合物液體中，並減壓餾除溶劑。使所得混合物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(411mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.31 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.17 (3 H, s), 4.26 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.06 (1 H, s), 12.00 (1 H, br. s.).

### 參考例 33

#### 3-異硫氰基-4-甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

將 3-胺基-4-甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(238mg)(其係藉由參考例 2 之方法或其類似方法獲得)溶於四氫呋喃

201033213

(10ml)中，並於其中添加 1,1'-硫羰基二吡啶-2(1H)-酮 (559mg)。使混合物於室溫攪拌 18 小時。隨後，將矽膠添加至反應混合物液體中，並減壓餾除溶劑。使所得混合物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物 (272mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.31 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.01 (3 H, s), 4.27 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.87 (1 H, s), 12.01 (1 H, br. s.).

#### 參考例 34

##### 4-乙基-3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

將 3-胺基-4-乙基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯 (1.14g) (其係藉由參考例 3 之方法或其類似方法獲得) 溶於四氫呋喃 (30ml) 中，並於其中添加 1,1'-硫羰基二吡啶-2(1H)-酮 (1.60g)。使混合物於室溫攪拌 2 小時。隨後，將矽膠添加至反應混合物液體中，並減壓餾除溶劑。使所得混合物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物 (1.27g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.13 (3 H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.31 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.42 (2 H, q,  $J=7.6$  Hz), 4.27 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.88 (1 H, s), 12.06 (1 H, br. s.).

#### 參考例 35

##### 4-環丙基-3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

將 3-胺基-4-環丙基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯 (1.05g) (其係藉由參考例 4 之方法或其類似方法獲得) 溶於四氫呋

喃(30ml)中，並於其中添加 1,1'-硫羰基二吡啶-2(1H)-酮(1.38g)。使混合物於室溫攪拌 12 小時。隨後，將矽膠添加至反應混合物液體中，並減壓餾除溶劑。使所得混合物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(1.18g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.52-0.60 (2 H, m), 0.79-0.88 (2 H, m), 1.31 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.58-1.70 (1 H, m), 4.26 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.77 (1 H, s), 12.03 (1 H, br. s.).

#### 參考例 36

#### 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

將 2-胺基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(1.54g)(其係藉由公開文件 Journal of Heterocyclic Chemistry (J. Heterocyclic Chem.), Vol. 23, p. 1555(1986)中所述之方法或其類似方法獲得)溶於 四氫呋喃(100ml)中，並於該溶液中添加 1,1'-硫羰基二吡啶-2(1H)-酮(2.55g)。使混合物於室溫攪拌 1 小時。然後，將矽膠添加至反應混合物中，並減壓蒸發溶劑。將殘留物以層析法純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.57g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.29 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.23 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.41 (1 H, dd,  $J=3.0, 1.7$  Hz), 6.73 (1 H, dd,  $J=3.0, 1.7$  Hz), 12.18 (1 H, br. s.).

#### 參考例 37

## 1-異硫氰基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯

將 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(2.51g)溶於四氫呋喃(25ml)中，並於該溶液中添加 1,1'-硫羰基二吡啶-2(1H)-酮(3.35g)。使混合物於室溫攪拌 1 小時。然後，將矽膠添加至反應混合物中，並減壓蒸發溶劑。將殘留物以層析法純化，得到呈白色針狀物之標題化合物(2.85g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.82 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.13 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.45 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz).

## 參考例 38

## 4-(環丙基甲氧基)-3-氟苯胺

參考例 38a) 將 2-氟-4-硝基酚(5.00g)、(溴甲基)環丙烷(5.16g)、碳酸鉀(5.28g)以及 N,N-二甲基甲醯胺(100ml)之混合物於 80°C 攪拌 15 小時。使反應溶液返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈淡黃色油狀物質之 1-(環丙基甲氧基)-2-氟-4-硝基苯(6.33g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.37-0.45 (2 H, m), 0.67-0.77 (2 H, m), 1.25-1.42 (1 H, m), 3.99 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.00 (1 H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.95-8.07 (2 H, m).

參考例 38b) 於氫氣氛圍下，將 1-(環丙基甲氧基)-2-氟-4-硝基苯(6.30g)(由參考例(38a)獲得)、10%鈀/活性碳(50%水合, 1.2 g)以及甲醇(100ml)之混合物於常壓及室溫



攪拌 15 小時。隨後，過濾反應溶液，並減壓濃縮所得濾液。藉此，獲得呈淡黃色油狀物質之標題化合物 4-(環丙基甲氧基)-3-氟苯胺(5.40g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.26-0.38 (2 H, m), 0.53-0.69 (2 H, m), 1.18-1.35 (1 H, m), 3.51 (2 H, br. s.), 3.77 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.31-6.41 (1 H, m), 6.45 (1 H, dd,  $J=12.9, 2.7$  Hz), 6.80 (1 H, t,  $J=8.9$  Hz).

參考例 39

### 2-氟-4-異硫羰基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)苯

於室溫，將 1,1'-硫羰基二吡啶-2(1H)-酮(8.36g)添加至 3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(6.27g)(其係藉由參考例 24 之方法或其類似方法獲得)之四氫呋喃(100ml)溶液中，並使所得混合物攪拌 2 小時。餾除溶劑，並使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(6.76g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 4.90 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.30-7.40 (2 H, m), 7.52-7.61 (1 H, m).

參考例 40

### 2-氟-N-(2-氟基乙基)乙醯胺

將 3-胺基丙腈(3.5g)及三乙胺(10.5ml)溶於四氫呋喃(60ml)中，並於冰冷卻下以 5 分鐘時間將溶有氯乙醯氯(6.2g)之四氫呋喃(30ml)滴加至該溶液中。使混合物於室溫攪拌 1 小時。隨後，將乙醚(100ml)添加至反應溶液中，並過濾所產生之沉澱物。減壓濃縮濾液以獲得深紫色粗產

物。將此粗產物以層析法純化，獲得黃白色固體。使用 10% 乙酸乙酯/乙醚之混合溶劑清洗此黃白色固體，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(6.1g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.67 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.34 (2 H, td,  $J=6.6, 5.8$  Hz), 4.10 (2 H, s), 8.56 (1 H, br. s.).

#### 參考例 41

#### 2-氯-N-(2-氰基乙基)-N-甲基乙醯胺

將 3-(甲基胺基)丙腈(39.6g)及三乙胺(57.2g)溶於四氫呋喃(300ml)中，並於冰冷卻下將溶有氯乙醯氯(53.2g)之四氫呋喃(50ml)添加至該溶液中。使混合物於室溫攪拌隔夜。過濾所產生之白色沉澱物，並減壓濃縮濾液。將所得殘留物以層析法純化，獲得呈褐色油狀物質之標題化合物(63.6g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.73 (1.34 H, t,  $J=6.6$  Hz), 2.86 (0.66 H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.87 (1 H, s), 3.05 (2 H, s), 3.55 (1.34 H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.64 (0.66 H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.42 (1.34 H, s), 4.45 (0.66 H, s).

#### 參考例 42

#### 2-氯-N-(2-氰基乙基)丙醯胺

將 3-胺基丙腈(700mg)及三乙胺(2.1ml)溶於四氫呋喃(10ml)中，並於冰冷卻下將溶有 2-氯丙醯氯(1.4g)之四氫呋喃(5ml)添加至該溶液中。使混合物於室溫攪拌 1 小時。將乙醚(20ml)添加至反應溶液中，並過濾所產生之白

色沉澱物。減壓濃縮濾液，使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(1.36g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.53 (3 H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.68 (2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.33 (2 H, td,  $J=6.5$ , 5.8 Hz), 4.51 (1 H, q,  $J=6.8$  Hz), 8.61 (1 H, t,  $J=5.8$  Hz).

#### 參考例 43

##### 1-氯-N-(2-氰基乙基)甲磺醯胺

將 3-氨基丙腈(700mg)及三乙胺(2.0ml)溶於四氫呋喃(20ml)中，並於冰冷卻下以 5 分鐘時間將溶有氯甲磺醯氯(1.49g)之四氫呋喃(10ml)滴加至該溶液中。隨後，使混合物於室溫攪拌 1 小時。將乙酸乙酯(50ml)添加至反應溶液中，並過濾所產生之白色沉澱物。減壓濃縮濾液，並將所得殘留物溶於乙酸乙酯(150ml)中。使用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水清洗該溶液，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得無色油狀殘留物。使此油狀殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(1.32g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.69 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.27 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.99 (2 H, s), 8.16 (1 H, s).

#### 參考例 44

##### N-(2-溴乙基)-3-氰基丙醯胺

將 3-氰基丙酸(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)中，並依序於該溶液中添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)

碳二亞胺鹽酸鹽(960mg)、1-羥基苯并三唑(675mg)、2-溴乙胺氫溴酸鹽(1.0g)以及三乙胺(0.7ml)。使混合物於室溫攪拌隔夜。隨後，使用乙酸乙酯(100ml)稀釋反應溶液，並依序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得淺黃色粗產物。使此粗產物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(473mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.46 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.64 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.40 (1.3 H, td,  $J=6.1, 5.7$  Hz), 3.45-3.49 (1.4 H, m), 3.61 (1.3 H, t,  $J=6.1$  Hz), 8.27-8.39 (1 H, m).

#### 參考例 45

#### 3-氯-N-(2-氯基乙基)丙烷-1-磺醯胺

將 3-胺基丙腈(700mg)及三乙胺(2.1ml)溶於四氫呋喃(20ml)中，並於冰冷卻下以 5 分鐘時間將溶有 3-氯丙烷-1-磺醯氯(1.95g)之四氫呋喃(10ml)滴加至該溶液中。隨後，使混合物於室溫攪拌 2 小時。將乙醚(20ml)添加至反應溶液中，並過濾所產生之白色沉澱物。減壓濃縮濾液，並使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色結晶之標題化合物(1.83g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.04-2.16 (2 H, m), 2.67 (2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.13-3.25 (4 H, m), 3.74 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 7.64 (1 H, br. s.).

#### 參考例 46

## 4-溴-N-(氰基甲基)丁醯胺

將 4-溴丁酸(1.83g)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並依序於該溶液中添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(2.3g)、1-羥基苯并三唑(1.35g)、2-胺基乙腈鹽酸鹽(930mg)以及三乙胺(1.4ml)。使混合物於室溫攪拌隔夜。隨後，使用乙酸乙酯(200ml)稀釋反應溶液，並依序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得淺黃色粗產物。使此粗產物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(882 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.96 (2 H, tt,  $J=7.2, 6.6$  Hz), 2.31 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.64 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.11 (2 H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.71 (1 H, t,  $J=5.6$  Hz).

參考例 47

## N-丁-3-炔-1-基-2-氯乙醯胺

參考例 47a) 將 4-甲苯磺酸 3-丁炔基酯(2.24g)及疊氮化鈉(1.95g)引入 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)中，並使所得混合物於 80°C 攪拌 2 小時。隨後，將水(20ml)添加至反應混合物液體中，並以乙醚萃取所得混合物。使用水及飽和鹽水清洗所得產物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得無色油狀物質(627mg)。將此無色油狀物質溶於乙醚(5ml)中，並於冰冷卻下將該溶液滴加至氫化鋰鋁(1.0g)之乙醚(20ml)懸浮液中。使混合物攪拌 1.5 小時。隨後，於冰冷卻下依序將水(1ml)、3M 氫氧化鈉水溶液(1ml)、水

(3ml)以及乙醚(20ml)添加至反應溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 10 分鐘。隨後，過濾沉澱物，並將 4 M 氯化氫/乙酸乙酯溶液(2 ml)添加至濾液中。減壓濃縮混合物，獲得白色固體。將乙醇/甲苯之混合溶劑添加至此白色固體，並減壓濃縮混合物。接著，使用 10%乙醇/己烷之混合溶劑清洗混合物，藉以獲得呈白色固體之丁-3-炔-1-胺鹽酸鹽(389mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.54 (2 H, td,  $J=7.5$ , 2.7 Hz), 2.91 (2 H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.06 (1 H, t,  $J=2.7$  Hz), 8.25 (3 H, br. s.).

參考例 47b) 於冰冷卻下，將溶有氯乙醯氯(340mg)之四氫呋喃(3 ml)添加至丁-3-炔-1-胺鹽酸鹽(318mg)(由參考例(47a)獲得)、三乙胺(0.63 ml)以及四氫呋喃(10ml)之混合物中。使混合物於室溫攪拌 1 小時，然後將乙醚(10ml)添加至反應混合物液體中。過濾沉澱物，並減壓濃縮濾液，獲得深綠色粗產物。將此粗產物以層析法純化，獲得呈褐色油狀物質之標題化合物 N-丁-3-炔-1-基-2-氯乙醯胺(231 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.32 (2 H, td,  $J=7.1$ , 2.7 Hz), 2.86 (1 H, t,  $J=2.7$  Hz), 3.21 (2 H, td,  $J=7.1$ , 5.9 Hz), 4.07 (2 H, s), 8.38 (1 H, t,  $J=5.9$  Hz).

參考例 48

5-溴-N-(2-氯基乙基)戊醯胺

將 3-胺基丙腈(700mg)及三乙胺(1.79ml)溶於四氫呋

喃(20ml)中，並於冰冷卻下將溶有 5-溴戊醯氯(1.99g)之四氫呋喃(10ml)滴加至該溶液中。使混合物於室溫攪拌 2 小時。隨後，將乙醚(20ml)添加至反應溶液中，過濾所產生之沉澱物，並減壓濃縮濾液，獲得黃白色粗產物。使此粗產物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(2.22g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.57-1.68 (2 H, m), 1.73-1.86 (2 H, m), 2.13 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.63 (2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.27 (2 H, td,  $J=6.5, 5.6$  Hz), 3.53 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 8.21 (1 H, t,  $J=5.6$  Hz).

#### 參考例 49

#### 4-溴-N-(2-氟基乙基)丁醯胺

將 3-胺基丙腈(1.54g)及三乙胺(3.5ml)溶於四氫呋喃(50ml)中，並於冰冷卻下以 5 分鐘時間將溶有 4-溴丁醯氯(3.8g)之四氫呋喃(10ml)滴加至該溶液中。使混合物於室溫攪拌隔夜。隨後，將乙酸乙酯(200ml)添加至反應溶液中，並過濾所產生之沉澱物。使用水、1M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗濾液，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得黃色粗產物。使此粗產物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(2.2g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.02 (2 H, tt,  $J=7.3, 6.6$  Hz), 2.26 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.64 (2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.28 (2 H, td,  $J=6.5, 5.5$  Hz), 3.53 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 8.29 (1 H, t,  $J=5.5$  Hz).

## 參考例 50

5-酮基-2-{[1-{[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}亞丁基]胺基}-4,5-二氫-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

參考例 50a) 將 2-胺基-5-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(0.340g)(由參考例 5 獲得)與 1,1,1-三甲氧基丁烷(5 ml)之混合物於 100°C 攪拌隔夜，然後減壓濃縮。使殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃色油狀物質之 2-[(1-甲氧基亞丁基)胺基]-5-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(0.405g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.84 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.13 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.44-1.59 (2 H, m), 2.28 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.20 (2 H, s), 3.74 (3 H, s), 3.97 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 10.33 (1 H, s).

參考例 50b) 將 2-[(1-甲氧基亞丁基)胺基]-5-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(0.386g)(由參考例(50a)獲得)、4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(0.290g)以及甲苯(50ml)之混合物加熱回流隔夜，然後減壓濃縮。使殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物 5-酮基-2-{[1-{[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺基}亞丁基]胺基}-4,5-二氫-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(0.458g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.89 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.10 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.47-1.68 (2 H, m), 2.38 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.16 (2 H, s), 3.95 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.70 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 7.00 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz),



7.56 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 9.44 (1 H, s), 10.13 (1 H, s).

#### 參考例 51

##### 1-異硫氰基-4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯

以 5 分鐘時間將硫光氣(3.50g)滴加至位於冰水浴內的 4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯胺(7.24g)(其係藉由參考例 30 之方法或其類似方法獲得)之四氫呋喃(50ml)溶液與碳酸鈉(3.18g)之水溶液(50ml)的混合物中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘，然後以乙酸乙酯萃取。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物懸浮於乙酸乙酯/己烷之混合溶劑中，並過濾收集固體。使用己烷清洗該固體，然後乾燥，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(4.82g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 4.41 (2 H, tq,  $J=12.1, 0.81$  Hz), 6.91 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz).

#### 參考例 52

##### 1-(環丙基甲氧基)-4-異硫氰基苯

將碳酸鈉(530mg)溶於水(25ml)中，並將該溶液添加至 4-(環丙基甲氧基)苯胺(998mg)(其係藉由參考例 13 之方法或其類似方法獲得)之四氫呋喃溶液(25ml)中。以 3 分鐘時間將溶有硫光氣(632mg, 0.42ml)之四氫呋喃(5ml)滴加至此混合溶液中。使反應溶液於室溫攪拌 30 分鐘，然後以乙酸乙酯萃取。使用飽和鹽水清洗所得產物，經無水

硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得褐色粗產物。使此粗產物經層析法純化，藉以獲得呈白色針狀結晶之標題化合物(955mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.25-0.37 (2 H, m), 0.50-0.64 (2 H, m), 1.10-1.32 (1 H, m), 3.83 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.97 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.37 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz).

### 參考例 53

#### (四氫-2H-吡喃-4-基氧基)乙酸乙酯

將氫化鋁(950mg)懸浮於乙醚(50ml)與四氫吡喃(50ml)之混合溶劑中，並於冰冷卻下將四氫-4H-吡喃-4-酮(5.00g)之乙醚(10ml)溶液滴加至該懸浮液中。使混合物於冰冷卻下攪拌 2 小時，然後於其中添加水(1ml)、6M 氫氧化鈉水溶液(0.75ml)以及水(1ml)。使混合物於冰冷卻下攪拌 30 分鐘，然後濾除所產生之沉澱物。減壓濃縮所得之濾液。使所得殘留物溶於二氯甲烷(100ml)中，並將乙酸銻二聚體(221mg)添加至該溶液中。於室溫，將重氮乙酸乙酯(6.28g)之二氯甲烷(10ml)溶液滴加至此混合物中，並於氮氣氛圍下使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。將乙醇添加至反應混合物中，並濾除所產生之沉澱物。減壓濃縮所得之濾液。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈無色油狀物質之標題化合物(6.41g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 1.29 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.58-1.72 (2 H, m), 1.88-1.99 (2 H, m), 3.39-3.48

(2 H, m), 3.55-3.65 (1 H, m), 3.96 (2 H, dt,  $J=11.9$ , 4.3 Hz), 4.13 (2 H, s), 4.23 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz).

#### 參考例 54

#### 2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)乙醇

將氫化鋰鋁(0.5g)懸浮於四氫呋喃(50ml)中，並於冰冷卻下滴加(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)乙酸乙酯(2.5g)(由參考例 53 獲得)之四氫呋喃(10ml)溶液。使混合物於冰冷卻下攪拌 2 小時，然後於其中添加水(0.5ml)、5M 氫氧化鈉水溶液(0.5ml)以及水(0.5ml)。使混合物於室溫攪拌 30 分鐘。接著，濾除所產生之沉澱物。減壓濃縮所得濾液，藉以獲得呈無色油狀物質之標題化合物(1.81g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.53-1.66 (2 H, m), 1.87-1.97 (2 H, m), 2.16 (1 H, t,  $J=6.1$  Hz), 3.40 - 3.49 (2 H, m), 3.49-3.57 (1 H, m), 3.57-3.61 (2 H, m), 3.71-3.79 (2 H, m), 3.95 (2 H, dt,  $J=11.9$ , 4.3 Hz).

#### 參考例 55

#### 4-甲基苯磺酸 2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)乙基酯

於冰冷卻下，將 4-甲基苯磺醯氯(2.43g)添加至 2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)乙醇(1.7g)(由參考例 54 獲得)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(數毫克)、三乙胺(1.78ml)以及四氫呋喃(30ml)之混合物中，並使所得混合物攪拌 3 天。濾除沉澱物，以水稀釋所得之濾液，並使用乙酸乙酯萃取稀釋物。以 1M 鹽酸、水、以及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉

以獲得呈無色油狀物質之標題化合物(1.40g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.43-1.57 (2 H, m), 1.76-1.86 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.31-3.53 (3 H, m), 3.64-3.69 (2 H, m), 3.88 (2 H, dt,  $J=11.8, 4.5$  Hz), 4.14-4.18 (2 H, m), 7.34 (2 H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.81 (2 H, d,  $J=8.1$  Hz).

#### 參考例 56

#### 4-甲基苯磺酸 2-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙基酯

將氫化鋰鋁(505mg)懸浮於四氫吡喃(30ml)中，並於冰冷卻下將(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙酸乙酯(2.5g)(其係藉由公開文件 W0 05/105802 中所述之方法或其類似方法獲得)之四氫吡喃(10ml)溶液滴加至該懸浮液中。使混合物於冰冷卻下攪拌 2 小時，然後於其中添加水(0.5ml)、5 M 氫氧化鈉水溶液(0.5ml)以及水(0.5ml)。使混合物於室溫攪拌 30 分鐘。接著，濾除所產生之沉澱物。減壓濃縮所得之濾液，獲得無色油狀物質。於冰冷卻下，將 4-甲基苯磺醯氯(2.54g)添加至所得油狀物質、N,N-二甲基吡啶-4-胺(數毫克)、三乙胺(1.85ml)以及四氫吡喃(30ml)之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取稀釋物。以 1 M 鹽酸、水、以及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈無色油狀物質之標題化合物(2.10g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.44-1.74 (4 H, m),

1.87 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.46 (3 H, s), 3.64-3.79 (4 H, m), 4.25 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 7.36 (2 H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.79 (2 H, d,  $J=8.1$  Hz).

## 參考例 57

## 3-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)丙酸第三丁酯

將四氫-2H-哌喃-4-醇(1.02g)以及丙烯酸第三丁酯(1.41g)添加至藉由減壓濃縮氫氧化苯甲基三甲基銨(40% 甲醇溶液, 0.5ml)所獲得之殘留物中, 並使所得混合物於 50°C 攪拌 3 天。然後, 使混合物經層析法純化, 藉以獲得呈無色油狀物質之標題化合物(1.33g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.46 (9 H, s), 1.51-1.65 (2 H, m), 1.83-1.94 (2 H, m), 2.48 (2 H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.39-3.55 (3 H, m), 3.70 (2 H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.88-3.97 (2 H, m).

## 參考例 58

## 3-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)丙-1-醇

將氫化鋰鋁(0.76g)懸浮於四氫呋喃(30ml)中, 並於 -40°C 將 3-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)丙酸第三丁酯(4.6g) (由參考例 57 獲得)之四氫呋喃(50ml)溶液滴加至該懸浮液中。使混合物返回至室溫並攪拌 2 小時, 然後於其中添加水(0.76 ml)、5M 氫氧化鈉水溶液(0.76ml)以及水(0.76ml)。濾除所產生之沉澱物, 並減壓濃縮所得濾液, 藉以獲得呈無色油狀物質之標題化合物(2.81g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.50-1.67 (2 H, m),

1.79-1.97 (4 H, m), 2.41 (1 H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.38-3.56 (3 H, m), 3.67 (2 H, t,  $J=5.7$  Hz), 3.74-3.83 (2 H, m), 3.93 (2 H, dt,  $J=11.8, 4.4$  Hz).

#### 參考例 59

#### 4-甲基苯磺酸 3-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)丙基酯

於冰冷卻下，將 4-甲基苯磺醯氯 (3.98 g) 之甲苯 (80ml) 溶液添加至 3-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)丙-1-醇 (2.80g) (由參考例 58 獲得)、N,N,N',N'-四甲基己-1,6-二胺 (360mg)、三乙胺 (4.85ml) 以及甲苯 (30ml) 之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌一週。使用水稀釋混合物，並以乙酸乙酯萃取稀釋物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈無色油狀物質之標題化合物 (4.25g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.39-1.53 (2 H, m), 1.73-1.83 (2 H, m), 1.85-1.95 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.29-3.45 (3 H, m), 3.48 (2 H, t,  $J=6.1$  Hz), 3.87 (2 H, dt,  $J=11.7, 4.5$  Hz), 4.15 (2 H, t,  $J=6.1$  Hz), 7.35 (2 H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.80 (2 H, d,  $J=8.1$  Hz).

#### 參考例 60

#### 3-[(1-甲基乙基)硫基]丙-1-醇

於冰冷卻下，將 1 M 氫氧化鈉水溶液 (60ml) 滴加至 3-硫基丙-1-醇 (5.0g)、2-碘丙烷 (5.96ml) 以及甲醇 (60ml) 之混合物中，然後使混合物於室溫攪拌 15 小時。減壓餾除甲醇，接著以乙醚萃取所得產物。使用飽和鹽水清洗所得

之有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈無色油狀物質之標題化合物(6.24g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.28 (6 H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.79-1.91 (2 H, m), 2.66 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.87-3.01 (1 H, m), 3.76 (2 H, t,  $J=5.8$  Hz).

參考例 61

4-甲基苯磺酸 3-[(1-甲基乙基)硫基]丙基酯

於冰冷卻下，將 4-甲基苯磺醯氯(2.93g)添加至 3-[(1-甲基乙基)硫基]丙-1-醇(2.68g)(由參考例 60 獲得)、 $N,N$ -二甲基吡啶-4-胺(數毫克)以及吡啶(20ml)之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋所得產物。使用 1M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈無色油狀物質之標題化合物(4.45g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.21 (6 H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.85-1.96 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.54 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.76-2.88 (1 H, m), 4.14 (2 H, t,  $J=6.1$  Hz), 7.35 (2 H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.80 (2 H, d,  $J=8.1$  Hz).

參考例 62

4-甲基苯磺酸 3-[(1-甲基乙基)磺醯基]丙基酯

於室溫，將 Oxone(註冊商標)單過硫酸鹽化合物(15.4g)之水溶液(80ml)滴加至 4-甲基苯磺酸 3-[(1-甲基

乙基)硫基]丙基酯(2.88g)(由參考例 61 獲得)之甲醇(80ml)溶液中。使混合物於室溫攪拌 6 小時，然後減壓餾除甲醇。以乙酸乙酯萃取所得之水溶液。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(2.51g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.39 (6 H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.15-2.29 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.94-3.14 (3 H, m), 4.18 (2 H, t,  $J=5.9$  Hz), 7.37 (2 H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.79 (2 H, d,  $J=8.1$  Hz).

### 參考例 63

#### 3-[(環丙基甲基)硫基]丙-1-醇

於冰冷卻下，將 1M 氫氧化鈉水溶液(60ml)滴加至 3-硫基丙-1-醇(5.0g)、(溴甲基)環丙烷(8.06g)以及甲醇(60ml)之混合物中，然後使混合物於室溫攪拌 15 小時。減壓餾除甲醇，接著以乙醚萃取所得產物。使用飽和鹽水清洗所得之有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈無色油狀物質之標題化合物(5.45g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.17-0.25 (2 H, m), 0.53-0.62 (2 H, m), 0.91-1.07 (1 H, m), 1.77-1.93 (3 H, m), 2.48 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 2.71 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.71-3.82 (2 H, m).

### 參考例 64

#### 4-甲基苯磺酸 3-[(環丙基甲基)硫基]丙基酯



於冰冷卻下，將 4-甲基苯磺醯氯(2.93g)添加至 3-[(環丙基甲基)硫基]丙-1-醇(2.93g)(由參考例 63 獲得)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(數毫克)以及吡啶(20ml)之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋所得產物。使用 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈無色油狀物質之標題化合物(4.05g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.13-0.20 (2 H, m), 0.50-0.59 (2 H, m), 0.82-1.01 (1 H, m), 1.86-1.98 (2 H, m), 2.38 (2 H, d,  $J=7.0$  Hz), 2.45 (3 H, s), 2.59 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.14 (2 H, t,  $J=6.1$  Hz), 7.35 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.79 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz).

參考例 65

4-甲基苯磺酸 3-[(環丙基甲基)磺醯基]丙基酯

於室溫，將 Oxone(註冊商標)單過硫酸鹽化合物(9.25g)之水溶液(60ml)滴加至 4-甲基苯磺酸 3-[(環丙基甲基)硫基]丙基酯(2.0g)(由參考例 64 獲得)之甲醇(60ml)溶液中。使混合物於室溫攪拌 6 小時，然後減壓餾除甲醇。以乙酸乙酯萃取所得之水溶液。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。藉此，獲得呈無色油狀物質之標題化合物(2.01g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.35-0.43 (2 H, m), 0.73-0.81 (2 H, m), 1.08-1.21 (1 H, m), 2.17-2.28 (2

H, m), 2.46 (3 H, s), 2.90 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 3.06-3.14 (2 H, m), 4.18 (2 H, t,  $J=5.9$  Hz), 7.37 (2 H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.79 (2 H, d,  $J=8.1$  Hz).

#### 參考例 66

#### 4-(環氧乙烷-2-基甲氧基)四氫-2H-哌喃

於  $60^{\circ}\text{C}$ ，將 2-(氯甲基)環氧乙烷(10.5g)之甲苯(10ml)溶液滴加至四氫-2H-哌喃-4-醇(4.60g)、N,N,N,N-四丁基銨溴化物(1.45g)、氫氧化鈉(9.0g)、水(9ml)以及甲苯(25ml)之混合物中，並使所得混合物於  $60^{\circ}\text{C}$  攪拌 8 小時。使反應混合物返回至室溫，然後藉由分溶方式收集有機層，並以乙醚稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈無色油狀物質之標題化合物(4.49g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.50-1.70 (2 H, m), 1.83-1.98 (2 H, m), 2.63 (1 H, dd,  $J=5.0, 2.9$  Hz), 2.81 (1 H, dd,  $J=5.0, 4.2$  Hz), 3.10-3.20 (1 H, m), 3.37-3.50 (3 H, m), 3.51-3.64 (1 H, m), 3.76 (1 H, dd,  $J=11.6, 2.9$  Hz), 3.95 (2 H, dt,  $J=11.6, 4.2$  Hz).

#### 參考例 67

#### 1-異硫氰基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯

將 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(10g)溶於四氫呋喃(100ml)中，並於其中添加 6M 鹽酸(9ml)。接著，使混合物冷卻至  $-5^{\circ}\text{C}$ 。以 5 分鐘時間將硫光氣(4.01ml)之四氫呋喃(20ml)溶液滴加至該混合物中。於  $-5^{\circ}\text{C}$  攪拌 10 分鐘後，將

飽和碳酸氫鈉水溶液(125ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取混合物兩次(200ml and 100ml)。使用飽和鹽水清洗萃取物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓蒸發，得到褐色殘留物。將殘留物以層析法純化，得到淡黃色固體，使用己烷清洗該固體，得到呈白色結晶之標題化合物(10.7g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.81 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.13 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.45 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz).

參考例 68

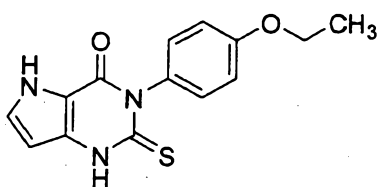
#### 4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯胺

將 1-硝基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯(2.21g)(其係藉由參考例(6a)之方法或其類似方法獲得)溶於乙醇(50ml)中，並於該溶液中添加水(5 ml)、還原鐵(2.79g)以及氯化鈣(0.56g)。使混合物加熱回流 18 小時，然後冷卻至室溫。濾除不溶物質，以甲醇清洗，並減壓濃縮濾液。將殘留物溶於乙酸乙酯(200ml)中，並以飽和鹽水清洗，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，得到橙色殘留物。將殘留物以層析法純化，得到呈褐色固體之標題化合物(1.89g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.53 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 4.77(2 H, s), 6.52 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.75 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz).

#### 實施例 1

3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1, 2, 3, 5-四氫-4H-吡咯并  
[3, 2-d]嘓啶-4-酮



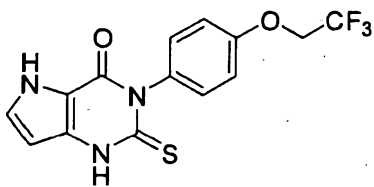
將甲苯添加至 3-胺基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(1.78g) (其係藉由公開文件 Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), Vol. 64, p. 8411(1999)中所述之方法或其類似方法獲得)、1-異硫氰基-4-乙氧基苯(2.07g)以及 4-二甲基胺基吡啶(140mg)之混合物中，減壓濃縮該混合物，接著再溶於 N,N-二甲基甲醯胺(23ml)中。於冰冷卻下，將氫化鈉(60%於油中，1.52g)分成數份添加至其中，並使所得混合物攪拌 30 分鐘。然後，於室溫攪拌混合物 1.5 小時。隨後，將反應溶液倒入冰水(50ml)中，並於其中添加 1M 鹽酸以將反應溶液酸化。過濾收集所沉澱之固體，依序以水及乙醚清洗，接著再溶於四氫呋喃(150ml)中。以乙酸乙酯(300ml)稀釋溶液，然後使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。以乙醚清洗所產生之黃色固體，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(2.82g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.36 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.07 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.01 (1 H, dd,  $J=2.7$ , 2.1 Hz), 6.96 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.08 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.34 (1 H, dd,  $J=3.2$ , 2.7 Hz), 12.30 (1 H, br. s.), 12.91 (1 H, s).

## 實施例 2

2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫

## -4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

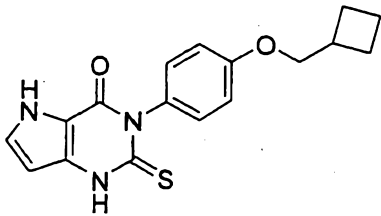


將 3-異硫羰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(1.96g)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)及 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(1.91g)添加至乙腈(50ml)中，並使混合物加熱回流 2 小時。使反應溶液返回至室溫，接著減壓濃縮，並溶於乙醇(50ml)中。於此乙醇溶液中添加第三丁醇鉀(3.3g)之乙醇(10ml)溶液，並使混合物加熱回流 30 分鐘。使反應混合物返回至室溫。然後，減壓餾除乙醇。將所得之褐色粗產物溶於水(50ml)中，並使用 1M 鹽酸將該溶液酸化。過濾收集所產生之黃白色沉澱物，以水清洗，然後溶於四氫呋喃(50ml)中。使用乙酸乙酯(100ml)稀釋溶液，並以飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得橙色固體。以乙醚清洗此固體，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(2.56g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.82 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.02 (1 H, dd,  $J=2.5, 1.0$  Hz), 7.10 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.17 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.34 (1 H, t,  $J=2.5$  Hz), 12.30 (1 H, br. s.), 12.92 (1 H, br. s.).

## 實施例 3

3-[4-(環丁基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

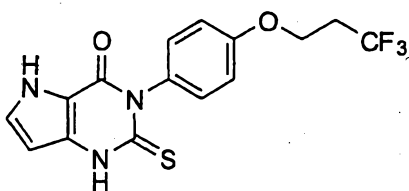


將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(500mg)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)及 4-(環丁基甲氧基)苯胺(460mg)(其係藉由參考例 8 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(582mg)之乙醇(5ml)溶液中，使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(365mg)。

MS(ESI+):328(M+H).

#### 實施例 4

2-硫酮基-3-[4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



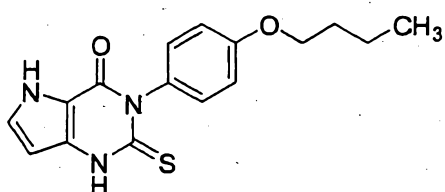
將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(500mg)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)及 4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯胺(533mg)(其係藉由參考例 11 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至

第三丁醇鉀(582mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(432mg)。

MS(ESI+):356(M+H).

#### 實施例 5

3-(4-丁氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并  
[3,2-d]嘓啶-4-酮

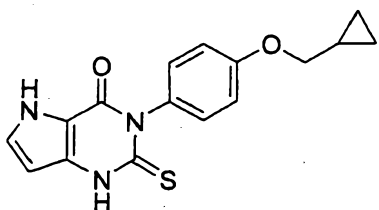


將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(500mg)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)及 4-丁氧基苯胺(429mg)(其係藉由參考例 12 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(582mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(567 mg)。

MS(ESI+):316(M+H).

#### 實施例 6

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

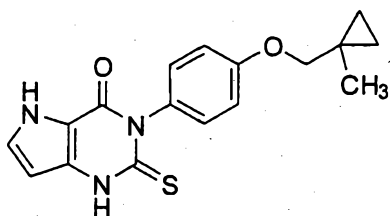


將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(500mg)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)及 4-(環丙基甲氧基)苯胺(424mg)(其係藉由參考例 13 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(582mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(425mg)。

MS(ESI+):314(M+H).

#### 實施例 7

3-{4-[(1-甲基環丙基)甲氧基]苯基}-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(500mg)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)及 4-[(1-甲基環丙基)甲氧基]苯胺(460mg)(其係藉由參考例 14 之方法或其類似方法獲得)引入乙腈(5ml)中，使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，接著減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加

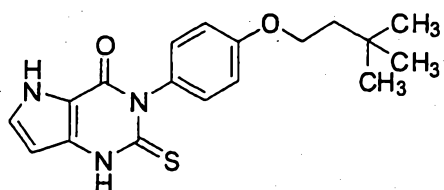


至第三丁醇鉀(582mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(517mg)。

MS(ESI+):328(M+H).

### 實施例 8

3-[4-(3,3-二甲基丁氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

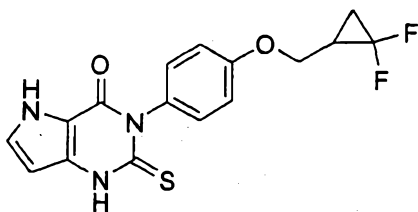


將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(500mg)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)及 4-(3,3-二甲基丁氧基)苯胺(521mg)(其係藉由參考例 9 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(582mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(427mg)。

MS(ESI+):344(M+H).

### 實施例 9

3-{4-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]苯基}-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

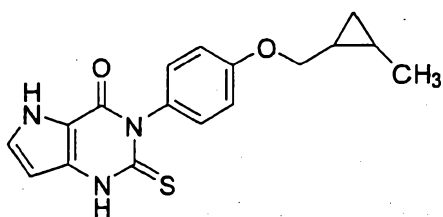


將 10%鈀/活性碳(50%水合, 150mg)及甲醇(50ml)添加至 1-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-4-硝基苯(3.0g)(其係藉由參考例 10 之方法或其類似方法獲得)中, 並使所得混合物於氫氣氛圍下(40psi)攪拌 5 小時。隨後, 過濾反應混合物, 並減壓濃縮濾液, 獲得 2.0g 黑色油狀物質。將此黑色油狀物質(517mg)及 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(500mg)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5 ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時, 然後減壓濃縮, 獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(582mg)之乙醇(5ml)溶液中, 並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後, 於其中添加 1M 鹽酸, 直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體, 以水及石油醚清洗, 然後減壓乾燥, 藉以獲得標題化合物(409mg)。

MS(ESI+): 350(M+H).

實施例 10

3-{4-[(2-甲基環丙基)甲氧基]苯基}-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



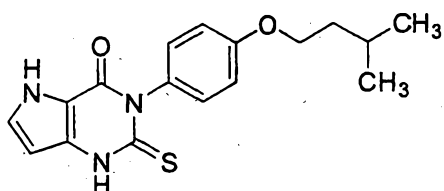
將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(500mg)(其係藉

由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)及 4-[(2-甲基環丙基)甲氧基]苯胺(460mg)(其係藉由參考例 15 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(582mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(536mg)。

MS(ESI+):328(M+H).

### 實施例 11

3-[4-(3-甲基丁氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

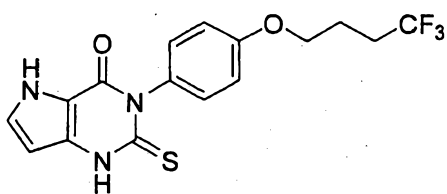


將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(500mg)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)及 4-(3-甲基丁氧基)苯胺(465mg)(其係藉由參考例 17 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(582mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(413mg)。

MS(ESI+):330(M+H).

## 實施例 12

2-硫酮基-3-[4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

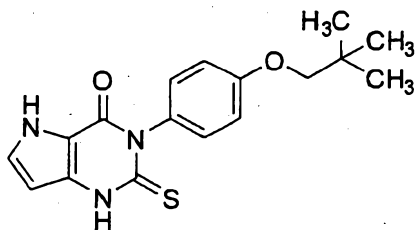


將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(500mg) (其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得) 及 4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯胺(569mg) (其係藉由參考例 16 之方法或其類似方法獲得) 添加至乙腈(5ml) 中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(582mg) 之乙醇(5ml) 溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(351mg)。

MS(ESI+):370(M+H).

## 實施例 13

3-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



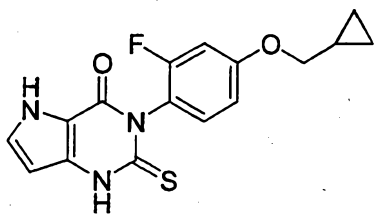
3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(500mg) (其係藉由

參考例 31 之方法或其類似方法獲得)及 4-(2,2-二甲基丙氧基)苯胺(465mg)(其係藉由參考例 7 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(582 mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(216mg)。

MS(ESI+):330(M+H).

#### 實施例 14

3-[4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

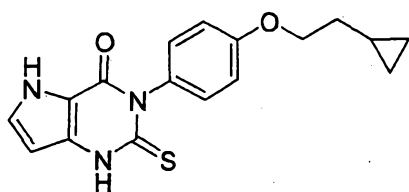


將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(1.0g)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)、4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯胺(924mg)(其係藉由參考例 18 之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(20ml)之混合物加熱回流 3 小時。使混合物冰冷卻之，然後於其中添加第三丁醇鉀(2.36g)以及乙醇(20ml)。將所得混合物加熱回流 1 小時。使反應混合物返回至室溫，並使用 1M 鹽酸予以酸化。過濾收集所產生之沉澱物，以水及乙醚-己烷清洗，並減壓乾燥。藉此，獲得呈淡黃色粉末之標題化合物(1.26g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.31-0.38 (2 H, m), 0.57-0.64 (2 H, m), 1.16-1.34 (1 H, m), 3.88 (2 H, d,  $J=7.0$  Hz), 6.03 (1 H, d,  $J=1.9$  Hz), 6.81 - 6.85 (1 H, m), 6.93 (1 H, dd,  $J=12.1, 2.5$  Hz), 7.22 (1 H, dd,  $J=9.0, 8.8$  Hz), 7.36-7.40 (1 H, m), 12.37 (1 H, br. s.), 13.05 (1 H, s).

### 實施例 15

3-[4-(2-環丙基乙氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



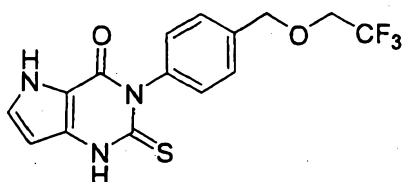
將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(1.00g)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)、4-(2-環丙基乙氧基)苯胺(1.06g)(由參考例 19 獲得)以及乙腈(20ml)之混合物加熱回流 2 小時。於該混合物中添加第三丁醇鉀(2.00g)之乙醇(20ml)溶液，使所得混合物加熱回流 1 小時，然後減壓濃縮。以水稀釋殘留物，接著使用 1M 鹽酸將 pH 調整至約 4。過濾收集所沉澱之固體，以水及二異丙醚清洗，然後乾燥，藉以獲得呈淡褐色固體之標題化合物(1.63g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.12-0.18 (2 H, m), 0.42-0.49 (2 H, m), 0.80-0.95 (1 H, m), 1.61-1.70 (2 H, m), 4.06 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.01 (1 H, t,  $J=2.1$

Hz), 6.98 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.08 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.34 (1 H, t, J=2.8 Hz), 12.28 (1 H, br. s.), 12.89 (1 H, s).

### 實施例 16

2-硫酮基-3-{4-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯基}-  
1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

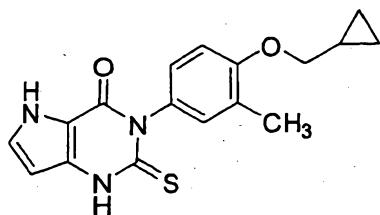


將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(0.50g)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)、4-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯胺(0.566g)(由參考例 20 獲得)以及乙腈(20ml)之混合物加熱回流 4 小時。於該混合物中添加第三丁醇鉀(1.00g)之乙醇(20ml)溶液，使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時，然後減壓濃縮。以水稀釋殘留物，接著使用 1M 鹽酸將 pH 調整至約 5。過濾收集所沉澱之固體，以水及二異丙醚清洗，然後乾燥，獲得淡褐色固體(0.524 g)。使此淡褐色固體(50mg)自乙酸乙酯再結晶，藉以獲得呈黃色固體之標題化合物(20mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4.18 (2 H, q, J=9.4 Hz), 4.73 (2 H, s), 6.03 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.21 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.35 (1 H, d, J=1.9 Hz), 7.42 (2 H, d, J=8.3 Hz), 12.31 (1 H, br. s.), 12.94 (1 H, br. s.).

### 實施例 17

3-[4-(環丙基甲氧基)-3-甲基苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



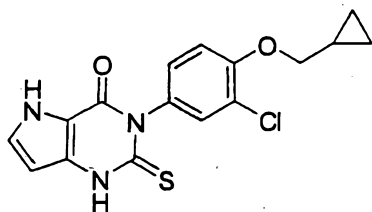
將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(1.00g)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)、4-(環丙基甲氧基)-3-甲基苯胺(0.975g)(由參考例 21 獲得)以及乙腈(20ml)之混合物加熱回流 4 小時。於該混合物中添加第三丁醇鉀(2.00g)之乙醇(20ml)溶液,使所得混合物加熱回流 2 小時,然後減壓濃縮。以水稀釋殘留物,接著使用 1M 鹽酸將 pH 調整至約 5。過濾收集所沉澱之固體,以水及二異丙醚清洗,然後乾燥,藉以獲得呈淡褐色固體之標題化合物(1.50g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.34-0.41 (2 H, m), 0.56-0.64 (2 H, m), 1.19-1.36 (1 H, m), 2.17 (3 H, s), 3.88 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.01 (1 H, t,  $J=2.3$  Hz), 6.88-6.98 (3 H, m), 7.33 (1 H, t,  $J=3.0$  Hz), 12.27 (1 H, br. s.), 12.87 (1 H, s).

#### 實施例 18

3-[3-氯-4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



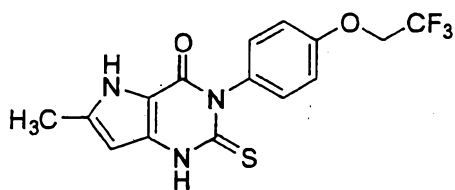


將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(1.00g)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)、3-氯-4-(環丙基甲氧基)苯胺(1.09g)(由參考例 22 獲得)以及乙腈(20ml)之混合物加熱回流 4 小時。於該混合物中添加第三丁醇鉀(2.00g)之乙醇(20ml)溶液，使所得混合物加熱回流 3 小時，然後冷卻至室溫。過濾收集所沉澱之固體，以乙腈清洗，然後溶於水中。使用 1M 鹽酸將所得水溶液之 pH 調整至約 6。過濾收集所沉澱之固體，以水清洗，然後乾燥，藉以獲得呈淡褐色固體之標題化合物(0.928g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.34-0.42 (2 H, m), 0.58-0.65 (2 H, m), 1.22-1.37 (1 H, m), 3.97 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.02 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.11 (1 H, dd,  $J=9.1, 2.3$  Hz), 7.16 (1 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.32-7.37 (2 H, m), 12.31 (1 H, br. s.), 12.94 (1 H, br. s.).

#### 實施例 19

6-甲基-2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



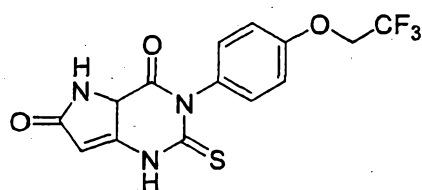
將 3-異硫氰基-5-甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(410mg)

(其係藉由參考例 32 之方法或其類似方法獲得)及 4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯胺(373mg)溶於乙腈(20ml)中。使所得混合物加熱回流 1 小時。使反應液體返回至室溫，然後將溶有第三丁醇鉀(901mg)之乙醇(10ml)添加至反應液體中。使混合物再加熱回流 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓濃縮，獲得橙色油狀物質。將此油狀物質溶於水(20ml)中，並使用 1 M 鹽酸將該溶液酸化。過濾收集所產生之沉澱物，並溶於四氫呋喃(50ml)中。以乙酸乙酯(200ml)稀釋溶液。使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。以 50%乙醚/己烷之混合溶劑清洗所得之橙色固體，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(457mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.29 (3 H, s), 4.82 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 5.81 (1 H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.09 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 12.06 (1 H, s), 12.81 (1 H, s).

#### 實施例 20

2-硫酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-2, 3, 4a, 5-四氫-1H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-4, 6-二酮



實施例 20a) 將 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(2.65g)添加至[(2, 4-二甲氧基苯甲基)胺基]

丙二酸二乙酯(3.75g)(其係藉由公開文件 Tetrahedron, Vol. 39, p. 2399(1983)中所述之方法或其類似方法獲得)、氰基乙酸(0.98 g)、1-羥基苯并三唑(1.76g)以及 N,N-二甲基甲醯胺(50ml)之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。於 50°C 減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋殘留物。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之 3-胺基-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-酮基-1,5-二氫-2H-吡咯-2,2-二羧酸二乙酯(3.30g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.04 (6 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.71 (3 H, s), 3.76 (3 H, s), 3.83-4.08 (4 H, m), 4.37 (2 H, s), 4.69 (1 H, s), 6.40 (1 H, dd,  $J=8.3$ , 2.3 Hz), 6.50 (1 H, d,  $J=2.3$  Hz), 6.54 (2 H, br. s.), 6.66 (1 H, d,  $J=8.3$  Hz).

實施例 20b) 將 3-胺基-1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-酮基-1,5-二氫-2H-吡咯-2,2-二羧酸二乙酯(785mg)(其係藉由實施例(20a)之方法或其類似方法獲得)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)中，並於冰冷卻下將此溶液滴加至 1-異硫氰基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯(466 mg)(其係藉由參考例 37 之方法或其類似方法獲得)、氫化鈉(60%於油中，80mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中。使反應混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘，然後再倒入 0.2M 鹽酸(10ml)中。使用乙酸乙酯萃取混合物，以水及飽和鹽水清洗，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得黃色固體。使

此固體經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之 1-(2, 4-二甲氧基苯甲基)-5-酮基-3-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]胺(硫甲醯)基}胺基)-1, 5-二氫-2H-吡咯-2, 2-二羧酸二乙酯(857 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.05 (6 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.72 (3 H, s), 3.79 (3 H, s), 3.88-4.21 (4 H, m), 4.51 (2 H, s), 4.77 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.43 (1 H, dd,  $J=8.3, 2.3$  Hz), 6.54 (1 H, d,  $J=2.3$  Hz), 6.68 (1 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.08 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.14 (1 H, s), 7.46 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 9.38 (1 H, br. s.), 10.71 (1 H, s).

實施例 20c) 將 1-(2, 4-二甲氧基苯甲基)-5-酮基-3-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]胺(硫甲醯)基}胺基)-1, 5-二氫-2H-吡咯-2, 2-二羧酸二乙酯(670mg)(由實施例(20b)獲得)溶於 5% 苯甲醚/三氟乙酸溶液(12ml)中，並使所得溶液攪拌 3 天。隨後，減壓濃縮反應溶液，並與甲苯共沸。將所得殘留物溶於乙酸乙酯(50ml)中，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水清洗，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之 5-酮基-3-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]胺(硫甲醯)基}胺基)-1, 5-二氫-2H-吡咯-2, 2-二羧酸二乙酯(436 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.22 (6 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.27 (4 H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.77 (2 H, q,  $J=8.9$

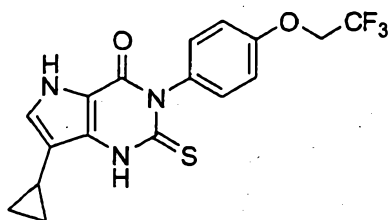
Hz), 6.93 (1 H, d, J=1.5 Hz), 7.08 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.44 (2 H, d, J=9.0 Hz), 9.01 (1 H, d, J=1.5 Hz), 9.26 (1 H, br. s.), 10.80 (1 H, s).

實施例 20d) 將 5-酮基-3-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺(硫甲醯)基)胺基)-1,5-二氫-2H-吡咯-2,2-二羧酸二乙酯(429mg)(由實施例(20c)獲得)溶於乙腈(10ml)中，並於冰冷卻下將 1M 氫氧化鈉水溶液(2.7ml)添加至該溶液中。使混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。隨後，將反應混合物倒入 0.1M 鹽酸(50ml)中，過濾收集沉澱之褐色固體，以水清洗，然後溶於四氫呋喃(10ml)中。使用乙酸乙酯(30ml)稀釋溶液，並以飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使用乙醚清洗所得之粗產物。藉此，獲得呈黃白色固體之標題化合物 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,4a,5-四氫-1H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4,6-二酮(73mg)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.81 (2 H, q, J=8.9 Hz), 5.10 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.01-7.18 (4 H, m), 11.55 (1 H, br. s.), 11.66 (1 H, d, J=2.3 Hz), 12.61 (1 H, s).

#### 實施例 21

7-環丙基-2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



實施例 21a) 將 4-環丙基-3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(1.18g)(其係藉由參考例 35 之方法或其類似方法獲得)及 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(955mg)溶於乙腈(25ml)中，並使該混合物加熱回流 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓濃縮。使所得之淺黃色粗產物經層析法純化，藉以獲得呈淺黃色油狀物質之 4-環丙基-3-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺(硫甲醯)基)胺基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(1.03g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.44-0.57 (2 H, m), 0.65-0.79 (2 H, m), 1.25 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.48-1.73 (1 H, m), 4.18 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.73 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.64 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.99 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.37 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 8.93 (1 H, s), 9.14 (1 H, br. s.), 11.54 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz).

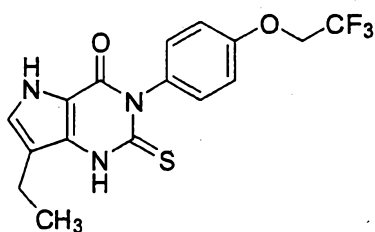
實施例 21b) 將 4-環丙基-3-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]胺(硫甲醯)基)胺基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(1.03g)(由實施例(21a)獲得)溶於乙醇(25ml)中，並於其中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(2.54g)。使混合物加熱回流 1 小時。使反應溶液返回至室溫，然後減壓濃縮。將所得之黃色固體溶於水(20ml)中，並於冰冷卻下使用 1M 鹽酸將溶液酸化。過濾收集所產生之白色沉澱物，以水清洗，然後

溶於四氫呋喃(30ml)中。使用乙酸乙酯(150ml)稀釋溶液，並以飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得淺黃色固體。以乙醚清洗此固體。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 7-環丙基-2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(775mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 0.51-0.59 (2 H, m), 0.77-0.86 (2 H, m), 1.98-2.11 (1 H, m), 4.82 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 7.02 (1 H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.10 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.15 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 12.00 (1 H, d,  $J=2.6$  Hz), 13.01 (1 H, s).

#### 實施例 22

7-乙基-2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



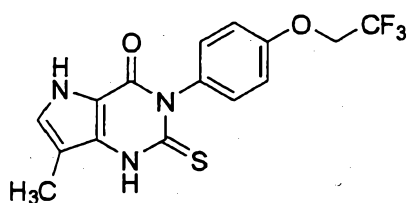
將 4-乙基-3-異硫氮基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(1.24g) (其係藉由參考例 34 之方法或其類似方法獲得)及 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(1.06g)溶於乙腈(25ml)中，並使混合物加熱回流 2 小時。使反應溶液返回至室溫，然後減壓濃縮，獲得淺黃色粗產物。將乙醇(25ml)添加至此粗產物，接著於其中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(5.64g)。使反應溶液返回至室溫，然後減壓濃縮。將水(40ml)添加至

粗產物，並於冰冷卻下使用 1M 鹽酸將該混合物酸化。過濾收集所產生之黃白色沉澱物，並溶於四氫呋喃(100ml)中。使用乙酸乙酯(300ml)稀釋溶液，並以飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得淺黃色固體。以乙醚清洗此固體，然後經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(885mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.14 (3 H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.60 (2 H, q,  $J=7.6$  Hz), 4.82 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 7.10 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.15 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.18 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.04 (1 H, br. s.), 12.89 (1 H, s).

### 實施例 23

7-甲基-2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



將 3-異硫氰基-4-甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(265mg) (其係藉由參考例 33 之方法或其類似方法獲得)及 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(241mg)溶於乙腈(13ml)中。使所得混合物加熱回流 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後將溶有第三丁醇鉀(582mg)之乙醇(5ml)添加至反應液體中。使混合物再加熱回流 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓濃縮，獲得橙色油狀物質。將此油狀物質

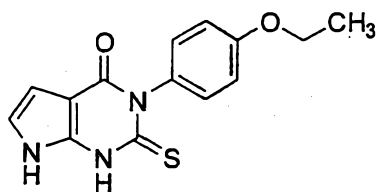


溶於水(20ml)中，並使用 1M 鹽酸將該溶液酸化。過濾收集所產生之沉澱物，並溶於四氫呋喃(50ml)中。使用乙酸乙酯(200ml)稀釋溶液。以飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。以乙醚清洗所得之橙色固體，獲得粗混合物(170mg)。

MS(ESI+):356(M+H).

#### 實施例 24

3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并  
[2,3-d]嘓啶-4-酮



實施例 24a) 將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(717mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)及 4-乙氧基苯胺(552mg)溶於乙腈(18ml)中，並使該溶液於氮氣氛圍下加熱回流 1 小時。使反應溶液返回至室溫，然後減壓濃縮。將所得之粗產物以層析法純化，獲得黃白色固體。使用乙醚/己烷之混合溶劑清洗此固體，藉以獲得呈白色固體之 2-{[(4-乙氧基苯基)胺(硫甲醯)基]胺基}-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(1.13g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.20 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.34 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.04 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.12 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.25 (1 H, t,  $J=2.9$  Hz), 6.49 (1 H, dd,  $J=2.9, 2.7$  Hz), 6.96 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.31

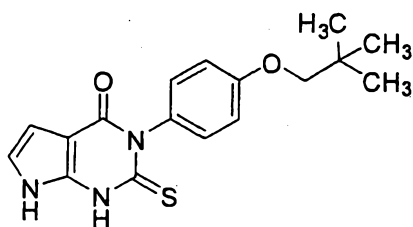
(2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 10.11 (1 H, s), 10.57 (1 H, br. s.), 12.06 (1 H, br. s.).

實施例 24b) 將 2-{[(4-乙氧基苯基)胺(硫甲醯)基]胺基}-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(667mg)(其係藉由實施例(24a)之方法或其類似方法獲得)溶於乙醇(10ml)中,並於其中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(3.4g)。使混合物加熱回流 30 分鐘。使反應溶液返回至室溫,然後減壓濃縮。將水(20ml)添加至所得之粗產物,並使用 1M 鹽酸將混合物酸化(接近 pH 5)。過濾收集所產生之沉澱物,並溶於四氫呋喃(50ml)中。使用乙酸乙酯(100ml)稀釋溶液,並以飽和鹽水清洗稀釋物,經無水硫酸鎂脫水後,減壓濃縮。使用 10%四氫呋喃/乙醚之混合溶劑清洗橙色固體,藉以獲得呈褐色固體之標題化合物(544mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.36 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.06 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.38 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.77 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.95 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 11.27 (1 H, br. s.), 13.51 (1 H, br. s.).

#### 實施例 25

3-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

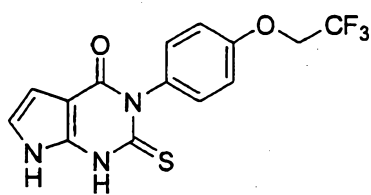


將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(400mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)及 4-(2, 2-二甲基丙氧基)苯胺(350mg)(其係藉由參考例 7 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(440mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(235mg)。

MS(ESI+):330(M+H).

#### 實施例 26

2-硫酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-1, 2, 3, 7-四氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮



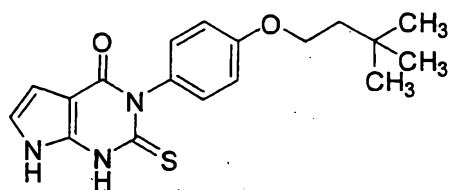
將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(1.45g)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)及 4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯胺(1.41g)溶於乙腈(74ml)中，並使該溶液於氮氣氛圍下加熱回流 1 小時。經由 TLC 確認 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯已用盡後，減壓濃縮反應溶液，獲得淡黃色固體。將此固體懸浮於乙醇(50ml)中，並於懸浮液中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(7.79g)，然後將懸浮液轉變為溶液。使溶液於氮氣氛圍下再加熱回流 1 小時。將反應溶液

冷卻至室溫，並減壓濃縮。將水(60ml)添加至殘留物中，並於冰冷卻下使用 1M 鹽酸將該混合物酸化。過濾收集所產生之米黃色沉澱物，並溶於四氫呋喃(60ml)中。使用乙酸乙酯(240ml)稀釋溶液，並以飽和鹽水清洗，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，得到米黃色固體，使用乙醚清洗該固體，得到呈米黃色固體之標題化合物(2.36g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4.82 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.39 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.78 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.09 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.13 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 11.27 (1 H, br. s.), 13.52 (1 H, br. s.).

#### 實施例 27

3-[4-(3,3-二甲基丁氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



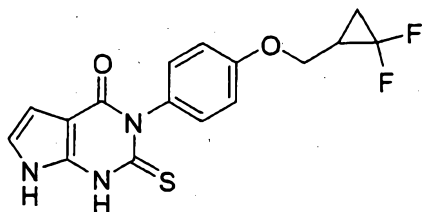
將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(400mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)及 4-(3,3-二甲基丁氧基)苯胺(386mg)(其係藉由參考例 9 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(440mg 之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清

洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(536 mg)。

MS(ESI+): 344(M+H).

### 實施例 28

3-{4-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]苯基}-2-硫酮基  
-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



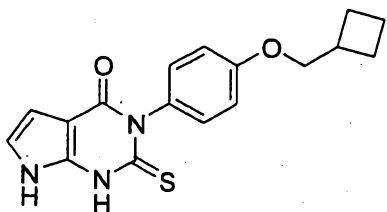
將 10%鈦/活性碳(50%水合, 150mg)及甲醇(50ml)添加至 1-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-4-硝基苯(3.0g)(其係藉由參考例 10 之方法或其類似方法獲得)中，並使所得混合物於氫氣氛圍下(40psi)攪拌 5 小時。隨後，過濾反應混合物，並減壓濃縮濾液，獲得 2.0g 黑色油狀物質。將此黑色油狀物質(517mg)及 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(400mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時。然後，減壓濃縮混合物，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(440mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(466 mg)。

MS(ESI+): 350(M+H).

### 實施例 29

3-[4-(環丁基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-

## 吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

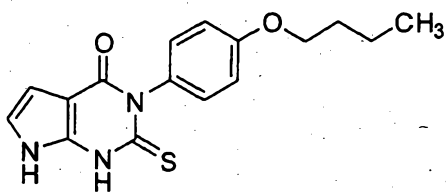


將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(400mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)及 4-(環丁基甲氧基)苯胺(354mg)(其係藉由參考例 8 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(440mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(346mg)。

MS(ESI+):328(M+H).

## 實施例 30

3-(4-丁氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮



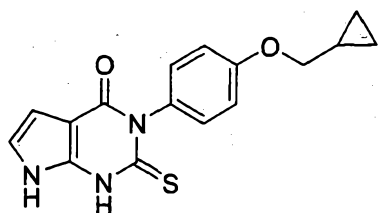
將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(400mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)及 4-丁氧基苯胺(330mg)(其係藉由參考例 12 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，

然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(440mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(254mg)。

MS(ESI+):316(M+H).

### 實施例 31

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



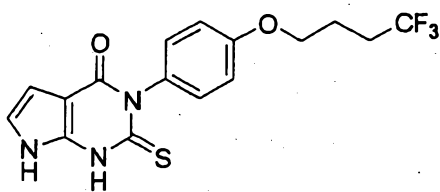
將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(400mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)及 4-(環丙基甲氧基)苯胺(326mg)(其係藉由參考例 13 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(440mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(403mg)。

MS(ESI+):314(M+H).

### 實施例 32

2-硫酮基-3-[4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫

## -4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

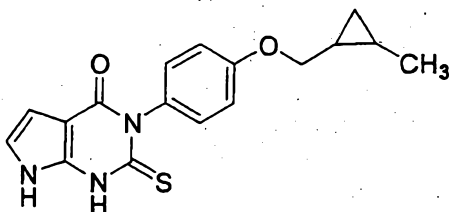


將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(400mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)及 4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯胺(430mg)(其係藉由參考例 16 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(440mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(213mg)。

MS(ESI+):370(M+H).

## 實施例 33

3-{4-[(2-甲基環丙基)甲氧基]苯基}-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(400mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)及 4-[(2-甲基環丙基)甲氧基]苯胺(354mg)(其係藉由參考例 15 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C

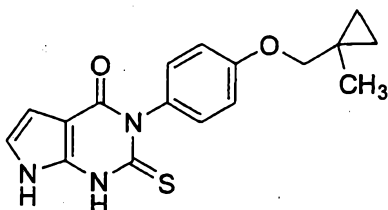


攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(440mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(268mg)。

MS(ESI+): 328(M+H).

#### 實施例 34

3-{4-[(1-甲基環丙基)甲氧基]苯基}-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



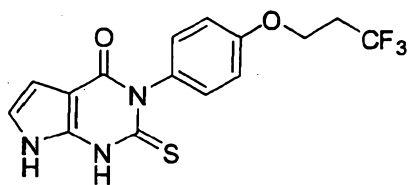
將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(400mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)及 4-[(1-甲基環丙基)甲氧基]苯胺(354mg)(其係藉由參考例 14 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(440mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(309mg)。

MS(ESI+): 328(M+H).

#### 實施例 35

2-硫酮基-3-[4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫

## -4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

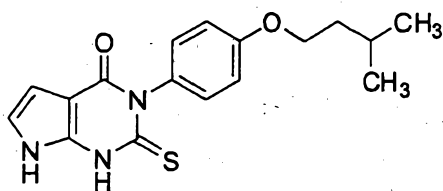


將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(400mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)及 4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯胺(418mg)(其係藉由參考例 11 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(440mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(324mg)。

MS(ESI+):356(M+H).

## 實施例 36

3-[4-(3-甲基丁氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



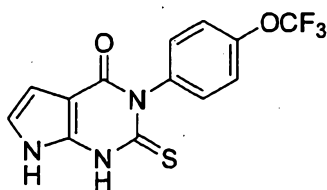
將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(400mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)及 4-(3-甲基丁氧基)苯胺(350mg)(其係藉由參考例 17 之方法或其類似方法獲得)添加至乙腈(5ml)中。使所得混合物於 70°C 攪拌 4 小

時，然後減壓濃縮，獲得粗固體。將此粗固體添加至第三丁醇鉀(440mg)之乙醇(5ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，於其中添加 1M 鹽酸，直至 pH 值到達 6 為止。過濾收集所沉澱之固體，以水及石油醚清洗，然後減壓乾燥，藉以獲得標題化合物(204mg)。

MS(ESI+):330(M+H).

### 實施例 37

2-硫酮基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

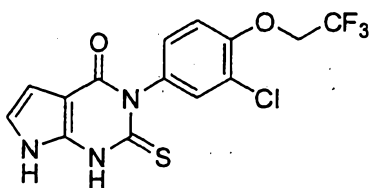


將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(500mg) (其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)、4-(三氟甲氧基)苯胺(451mg)以及乙腈(10ml)之混合物加熱回流 1 小時。使混合物冰冷卻之，然後於其中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(3.5ml)及乙醇(3.5ml)。使混合物於 95°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，並使用 1M 鹽酸予以酸化。過濾收集所產生之沉澱物。以水及乙醚清洗此等沉澱物，並減壓乾燥，藉以獲得呈淡褐色粉末之標題化合物(689mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 6.41 (1 H, dd,  $J=3.3, 2.2$  Hz), 6.79 (1 H, dd,  $J=3.3, 2.2$  Hz), 7.29-7.38 (2 H, m), 7.40-7.49 (2 H, m), 11.33 (1 H, br. s.), 13.62 (1 H, s).

## 實施例 38

3-[3-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基  
-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

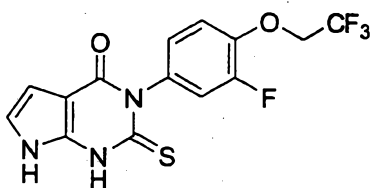


將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(500mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)、3-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(575mg)(其係藉由參考例 23 之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(20ml)之混合物加熱回流 2 小時。使混合物冰冷卻之，然後於其中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(3.5ml)及乙醇(3.5ml)。使混合物於 95°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，並減壓餾除溶劑。使用 1 M 氫氧化鈉水溶液將殘留物製成鹼性，然後以 25%四氫呋喃/乙醚之混合溶劑清洗。使用 1 M 鹽酸將所得之水層酸化，接著以乙酸乙酯萃取。使用飽和鹽水清洗所得之有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈褐色粉末之標題化合物(480mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.94 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.40 (1 H, dd,  $J=3.3, 2.2$  Hz), 6.78 (1 H, dd,  $J=3.3, 2.2$  Hz), 7.14-7.22 (1 H, m), 7.27-7.37 (1 H, m), 7.40 (1 H, d,  $J=2.3$  Hz), 11.31 (1 H, br. s.), 13.60 (1 H, s).

## 實施例 39

3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基  
-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

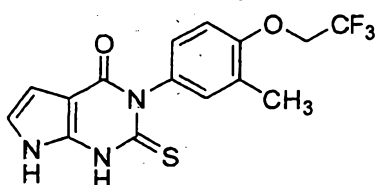


將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(500mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)、3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(533mg)(其係藉由參考例 24 之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(20ml)之混合物加熱回流 2 小時。使混合物冰冷卻之，然後於其中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(3.5ml)及乙醇(3.5ml)。使混合物於 95°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，並減壓餾除溶劑。使用 1M 氫氧化鈉水溶液將殘留物製成鹼性，然後以 25%四氫呋喃/乙醚之混合溶劑清洗。使用 1M 鹽酸將所得之水層酸化，並過濾收集所產生之沉澱物。藉此，獲得呈淡褐色粉末之標題化合物(380mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.92 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.39 (1 H, dd,  $J=3.3, 2.2$  Hz), 6.78 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.2$  Hz), 7.02 (1 H, dt,  $J=8.7, 1.9$  Hz), 7.25 (1 H, dd,  $J=11.8, 2.4$  Hz), 7.33 (1 H, t,  $J=9.0$  Hz), 11.30 (1 H, br. s.), 13.58 (1 H, s).

#### 實施例 40

3-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基  
-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

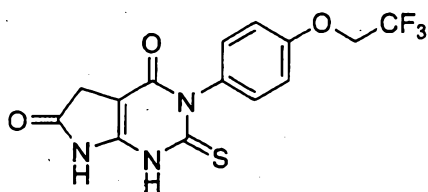


將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(400mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)、3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(419mg)(其係藉由參考例 25 之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(20ml)之混合物加熱回流 2 小時。使混合物冰冷卻之，然後於其中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(3.5ml)及乙醇(3.5ml)。使混合物於 90°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，並減壓餾除溶劑。使用 1M 鹽酸將殘留物酸化，並過濾收集所產生之沉澱物。藉此，獲得呈褐色粉末之標題化合物(654 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.18 (3 H, s), 4.81 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.38 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.2$  Hz), 6.77 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.2$  Hz), 6.93-7.02 (2 H, m), 7.09 (1 H, d,  $J=1.5$  Hz), 11.26 (1 H, br. s.), 13.51 (1 H, s).

#### 實施例 41

2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



實施例 41a) 將 3-胺基-3-亞胺基丙酸乙酯鹽酸鹽(3.92g)(其係藉由公開文件 Chemical and

Pharmaceutical Bulletin (Chem. Pharm. Bull.), Vol. 43, p. 788(1995)中所述之方法或其類似方法獲得)懸浮於乙醇(23ml)中，並於懸浮液中添加三乙胺(7.21ml)，然後將懸浮液轉變為澄清溶液。於溶液中滴加溴乙酸異丙酯(3.37ml)。使混合物於室溫攪拌2小時，並以乙酸乙酯(30ml)稀釋。濾除白色沉澱物，並減壓蒸發濾液。將乙腈(5ml)及乙酸乙酯(50ml)添加至殘留物中，並濾除沉澱之白色固體。使用飽和碳酸氫鈉水溶液(25ml)及飽和鹽水清洗濾液，經無水硫酸鎂脫水後，減壓蒸發。使殘留物(黃色油狀物質及白色固體)自20%乙酸乙酯/己烷(200ml)再結晶，得到呈白色棉花狀針狀物之2-(二胺基亞甲基)丁二酸1-乙基酯4-(1-甲基乙基)酯(2.83g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.07 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.16 (6 H, d,  $J=6.3$  Hz), 3.01 (2 H, s), 3.86 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.82 (1 H, spt,  $J=6.3$  Hz), 5.73 (2 H, br. s.), 7.02 (2 H, br. s.).

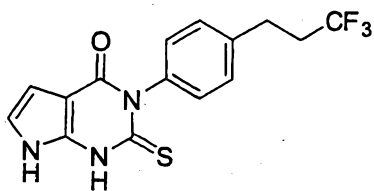
實施例 41b) 2-(二胺基亞甲基)丁二酸1-乙基酯4-(1-甲基乙基)酯(12.8g)(其係藉由實施例(41a)之方法或其類似方法獲得)及1-異硫氰基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯(10.0g)溶於乙腈(56ml)中，並使該溶液於 $50^\circ\text{C}$ 攪拌10小時。使反應混合物冷卻至室溫，並減壓濃縮，得到橙色油狀殘留物。將殘留物溶於乙醇(56ml)中，並於溶液中添加20%乙醇鈉-乙醇溶液(36.5g)。使混合物於室溫攪拌20分鐘。然後，將反應混合物倒入冰冷之0.5M鹽酸(220ml)

中。過濾收集綠色沉澱物，並以水清洗。乾燥後，使用 50% 乙酸乙酯/己烷清洗沉澱物，得到呈白色粉末之標題化合物 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(12.7g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.33 (2 H, s), 4.81 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.10 (4 H, s), 10.89 (1 H, br. s.), 13.69 (1 H, br. s.).

#### 實施例 42

2-硫酮基-3-[4-(3,3,3-三氟丙基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,



使用乙酸乙酯萃取 4-(3,3,3-三氟丙基)苯胺鹽酸鹽 (1.13g)(由參考例 27 獲得)與 5%碳酸氫鈉水溶液之混合物。以水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮，獲得呈黃色油狀物質之 4-(3,3,3-三氟丙基)苯胺(0.928g)。將 4-(3,3,3-三氟丙基)苯胺(0.928g)、2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(0.876g)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(20ml)之混合物於 80°C 攪拌 1 小時。於混合物中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(5.9ml)，並使所得混合物於 80°C 攪拌 1 小時，然後減壓濃縮。以水稀釋殘留物，接著使用 1M 鹽酸將 pH 調整至約 6。過濾收集所沉澱之固體，以水及二異丙醚清洗，然後乾

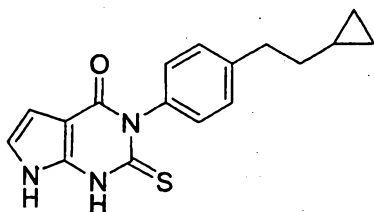


燥，藉以獲得呈淡褐色固體之標題化合物(1.45g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.56-2.75 (2 H, m), 2.84-2.92 (2 H, m), 6.38 (1 H, dd,  $J=3.4, 1.9$  Hz), 6.77 (1 H, dd,  $J=3.4, 2.3$  Hz), 7.09 (2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.36 (2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 11.26 (1 H, br. s.), 13.51 (1 H, br. s.).

### 實施例 43

3-[4-(2-環丙基乙基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

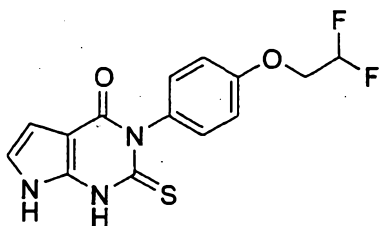


使用乙酸乙酯萃取 4-(2-環丙基乙基)苯胺鹽酸鹽 (0.593g)(由參考例 28 獲得)與 5%碳酸氫鈉水溶液之混合物。以水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮，獲得呈黃色油狀物質之 4-(2-環丙基乙基)苯胺 (0.477g)。將 4-(2-環丙基乙基)苯胺(0.477g)、2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(0.526g)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(20ml)之混合物於  $80^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時。於混合物中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液 (3.5ml)，並使所得混合物於  $80^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時，然後減壓濃縮。以水稀釋殘留物，接著使用 1M 鹽酸將 pH 調整至約 6。過濾收集所沉澱之固體，以水及二異丙醚清洗，然後乾燥，藉以獲得呈淡褐色固體之標題化合物(0.791g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.05-0.12 (2 H, m), 0.38-0.46 (2 H, m), 0.67-0.82 (1 H, m), 1.47-1.58 (2 H, m), 2.67-2.76 (2 H, m), 6.38 (1 H, dd,  $J=3.0$ , 1.9 Hz), 6.77 (1 H, dd,  $J=3.0$ , 2.3 Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.26 (2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 11.26 (1 H, br. s.), 13.43 (1 H, br. s.).

#### 實施例 44

3-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



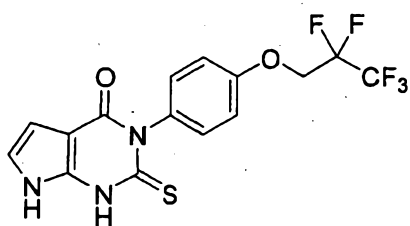
將 4-(2,2-二氟乙氧基)苯胺(1.0g)(由參考例 29 獲得)、2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(0.952g)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(20ml)之混合物加熱回流 2 小時，然後於冰水浴中冷卻。於混合物中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(7 ml)，並使所得混合物加熱回流 4 小時，然後減壓濃縮。以水稀釋殘留物，接著使用 1M 鹽酸將 pH 調整至約 4。過濾收集所沉澱之固體，以水清洗，然後溶於 1M 氫氧化鈉水溶液中。以乙醚與四氫呋喃之混合溶劑清洗該水溶液，接著使用 1M 鹽酸將 pH 調整至約 4。過濾收集所沉澱之固體，以水及二異丙醚清洗，然後乾燥，藉以獲得呈淡褐色固體之標題化合物(1.32g)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4.37 (2 H, td,  $J=14.7$ ,

3.5 Hz), 6.43 (1 H, tt,  $J=54.5, 3.5$  Hz), 6.38 (1 H, dd,  $J=3.2, 1.9$  Hz), 6.77 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.3$  Hz), 7.05 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.10 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 11.26 (1 H, br. s.), 13.50 (1 H, br. s.).

#### 實施例 45

3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



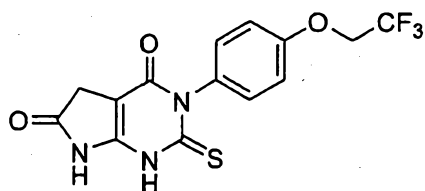
將 4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯胺(1.0g)(由參考例 30 獲得)、2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(1.33g)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(20ml)之混合物加熱回流 2 小時，然後於冰水浴中冷卻。於混合物中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(7ml)，並使所得混合物再加熱回流 4 小時，然後減壓濃縮。以水稀釋殘留物，接著使用 1M 鹽酸將 pH 調整至約 4。過濾收集所沉澱之固體，以水清洗，然後溶於 1M 氫氧化鈉水溶液中。使用乙醚/四氫呋喃之混合溶劑清洗該水溶液，接著使用 1M 鹽酸將 pH 調整至約 4。過濾收集所沉澱之固體，以水及二異丙醚清洗，然後乾燥，藉以獲得呈淡褐色固體之標題化合物(1.75g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.89 (2 H, t,  $J=13.1$  Hz), 6.39 (1 H, dd,  $J=3.6, 0.9$  Hz), 6.77 (1 H, dd,  $J=3.2,$

1.3 Hz), 7.12 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.12 (2 H, d, J=9.1 Hz), 11.26 (1 H, br. s.), 13.52 (1 H, s).

#### 實施例 46

2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



實施例 46a) 將 3-胺基-3-亞胺基丙酸乙酯鹽酸鹽 (10g)(其係藉由公開文件 Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Chem. Pharm. Bull.), Vol. 43, p. 788 (1995) 中所述之方法或其類似方法獲得)懸浮於乙醇(60ml)中,並於懸浮液中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(20.4 g)。使混合物攪拌 5 分鐘,並以矽藻土過濾沉澱物。減壓濃縮濾液,獲得褐色油狀殘留物。將此油狀殘留物溶於乙腈(120ml)中,並於溶液中添加三乙胺(8.32ml)。接著,將溴乙酸乙酯(6.66g)滴加至溶液中,並使混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物(同時使溫度維持於 30°C 或以下),並將所產生之褐色粗產物溶於乙腈(20ml)中。將乙酸乙酯(150ml)添加至溶液中,並過濾沉澱物。使用乙酸乙酯(100ml)稀釋濾液,並以飽和碳酸氫鈉水溶液(60ml)及飽和鹽水清洗稀釋物,經無水硫酸鎂脫水後,減壓濃縮(同時使溫度維持於 30°C 或以下),得到白色固體。

實施例 46b) 將實施例 46a 所得之白色固體與 1-異硫氰

基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯(4.66g)溶於乙腈(100ml)中，並使該溶液加熱回流 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並減壓濃縮，得到橙色油狀殘留物。將此油狀殘留物以層析法純化，得到黃色非晶形物質(6.4g)。

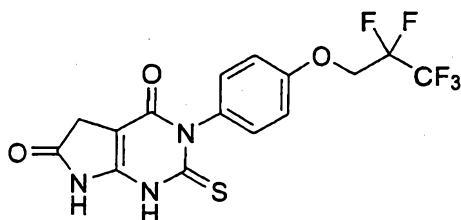
MS(ESI+):450(M+H).

實施例 46c) 將實施例(46b)所得之黃色非晶形物質(6.4g)溶於乙醇(70ml)中，並於該溶液中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(12.1g)。使混合物於室溫攪拌 20 分鐘。然後，將反應混合物倒入冰冷之 0.2 M 鹽酸(200ml)中。過濾收集綠色沉澱物，並以水清洗。將此等沉澱物溶於四氫呋喃(30ml)中，使用乙酸乙酯(150ml)稀釋溶液，以飽和鹽水清洗，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，得到深綠色固體，以乙醚清洗該固體，得到呈灰色固體之標題化合物 2-硫酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-2, 3, 5, 7-四氫-1H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(4.2g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.32 (2 H, s), 4.81 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.10 (4 H, s), 10.85 (1 H, br. s.), 13.66 (1 H, br. s.).

#### 實施例 47

3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯基]-2-硫酮基-2, 3, 5, 7-四氫-1H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮



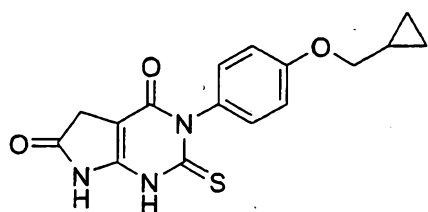
實施例 47a) 將藉由實施例(46a)之方法或其類似方法所獲得之白色固體(7.24 g)與藉由參考例 51 之方法或其類似方法所獲得之 1-異硫氰基-4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯(4.82g)以及乙腈(60ml)之混合物加熱回流 1 小時，然後減壓濃縮。使殘留物經層析法純化，藉以獲得褐色油狀物質(6.17g)。

實施例 47b) 以 5 分鐘時間將 20%乙醇鈉-乙醇溶液(6.76g)滴加至由實施例(47a)所獲得之褐色油狀物質(6.17g)的乙醇(35ml)溶液中。使混合物攪拌 30 分鐘，然後滴加至位於冰水浴內的 0.5 M 鹽酸(100ml)中。過濾收集所沉澱之固體，以水清洗，然後乾燥。將固體懸浮於乙酸乙酯中，並於其中添加乙醚。過濾收集固體，以乙醚清洗，然後乾燥。藉此，獲得呈淡灰色固體之標題化合物  
3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯基]-2-硫酮基-2, 3, 5, 7-四氫-1H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(4.26g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.32 (2 H, s), 4.88 (2 H, t,  $J=13.4$  Hz), 7.11 (4 H, s), 10.86 (1 H, br. s.), 13.68 (1 H, br. s.).

#### 實施例 48

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-2, 3, 5, 7-四氫-1H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮

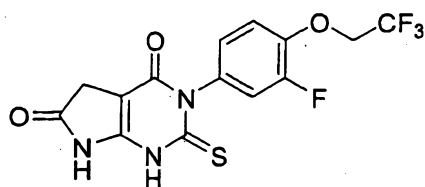


將藉由實施例(46a)之方法或其類似方法所獲得之白色固體(3.24g)以及藉由參考例 52 之方法或其類似方法所獲得之 1-(環丙基甲氧基)-4-異硫氰基苯(930mg)溶於乙腈(30ml)中。使所得混合物加熱回流 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓濃縮。將所得之橙色油狀物質以層析法純化，獲得黃色油狀物質(1.59g)。將此油狀物質(1.55g)溶於乙醇(18 ml)中，於其中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(3.13g)，並使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘。隨後，於冰冷卻下將反應溶液倒入 0.2M 鹽酸(75ml)中，過濾收集所產生之沉澱物，以水清洗，然後溶於四氫呋喃(50ml)中。使用乙酸乙酯(200ml)稀釋溶液，並以飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得褐色固體。以約 10%乙酸乙酯/乙醚之混合溶劑清洗此固體，藉以獲得呈灰色固體之標題化合物(965mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.30-0.38 (2 H, m), 0.54-0.64 (2 H, m), 1.20-1.33 (1 H, m), 3.32 (2 H, s), 3.84 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.95 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.01 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 10.82 (1 H, br. s.), 13.62 (1 H, br. s.).

#### 實施例 49

3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基  
-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



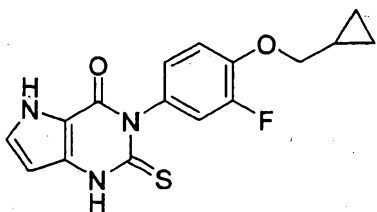
將藉由實施例(46a)之方法或其類似方法所獲得之白色固體(7.78g)以及藉由參考例 39 之方法或其類似方法所獲得之 2-氟-4-異硫氰基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)苯(3.01g)溶於乙腈(100ml)中。使所得混合物加熱回流 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓濃縮。使所得之橙色油狀物質經層析法純化，藉以獲得黃色油狀物質(2.96g)。將此油狀物質溶於乙醇(30ml)中，並於其中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液(5.39g)。使混合物於室溫攪拌 30 分鐘。隨後，於冰冷卻下將反應溶液倒入 0.2 M 鹽酸(100ml)中，過濾收集所產生之沉澱物，以水清洗，然後溶於四氫呋喃(20ml)中。使用乙酸乙酯(100ml)稀釋溶液，並以飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得褐色粗產物。使此粗產物經層析法純化，藉以獲得褐色油狀物質。將此油狀物質溶於乙酸乙酯中，並於其中添加己烷。過濾收集所產生之沉澱物，並使用乙醚清洗，藉以獲得呈黃白色粉末之標題化合物(730mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.33 (2 H, s), 4.91 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.96-7.05 (1 H, m), 7.22 (1 H, dd,  $J=11.7, 2.3$  Hz), 7.34 (1 H, dd,  $J=9.4, 8.7$  Hz), 10.91 (1 H, br. s.), 13.76 (1 H, br. s.).

實施例 50



3-[4-(環丙基甲氧基)-3-氟苯基]-2-硫基-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

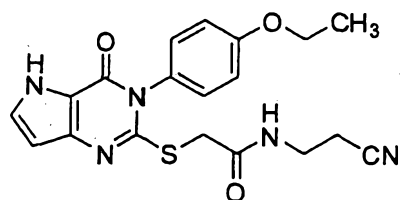


將 3-異硫氰基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(1.0g)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)、4-(環丙基甲氧基)-3-氟苯胺(924 mg)(其係藉由參考例 38 之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(20ml)之混合物加熱回流 1 小時。使混合物冰冷卻之，然後於其中添加第三丁醇鉀(2.36g)之乙醇(10ml)懸浮液。使混合物於 90°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，並減壓餾除溶劑。使用 1 M 鹽酸將殘留物酸化。然後，過濾收集所產生之沉澱物，以 50%乙酸乙酯/己烷之混合溶劑清洗，並減壓乾燥。藉此，獲得呈淡黃色粉末之標題化合物(1.40g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.42 (2 H, m), 0.57-0.66 (2 H, m), 1.21-1.38 (1 H, m), 3.94 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.00-6.03 (1 H, m), 6.95 (1 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.12-7.18 (1 H, m), 7.18-7.21 (1 H, m), 7.32-7.38 (1 H, m), 12.31 (1 H, br. s.), 12.94 (1 H, s).

#### 實施例 51

N-(2-氟基乙基)-2-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}乙醯胺

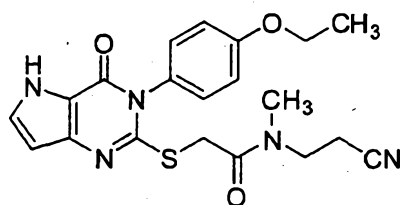


將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(575mg)(其係藉由實施例 1 之方法或其類似方法獲得)、2-氯-N-(2-氰基乙基)乙醯胺(293 mg)(其係藉由參考例 40 之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(418  $\mu$ l)以及乙腈(20ml)之混合物加熱回流 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後於其中添加矽膠。減壓濃縮混合物，使所得粗產物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(759mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.38 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.61 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.28 (2 H, td,  $J=6.6, 5.8$  Hz), 3.81 (2 H, s), 4.11 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.07 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.28 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.52 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 12.15 (1 H, s).

#### 實施例 52

N-(2-氰基乙基)-2-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基]硫基}-N-甲基乙醯胺



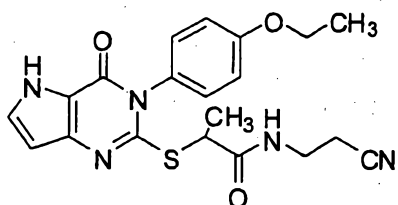
將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-

吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(144mg)(其係藉由實施例1之方法或其類似方法獲得)、2-氯-N-(2-氰基乙基)-N-甲基乙醯胺(151mg)(其係藉由實施例41之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(105ml)以及乙腈(10ml)之混合物加熱回流1小時。使反應混合物返回至室溫，然後於其中添加矽膠。減壓濃縮混合物，使所得粗產物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(151mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.38 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.67 (1.3 H, t,  $J=6.7$  Hz), 2.85 (1.1 H, s), 2.97 (0.7 H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.17 (1.9 H, s), 3.53 (1.3 H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.78 (0.7 H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.06 (1.3 H, s), 4.12 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.09 (0.7 H, s), 6.30-6.38 (1 H, m), 7.07 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.26 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.35-7.43 (1 H, m), 12.14 (1 H, br. s.).

### 實施例 53

N-(2-氰基乙基)-2-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基]硫基}丙醯胺



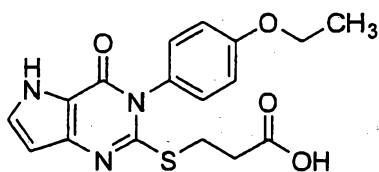
將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(100mg)(其係藉由實施例1之方法或其類似方法獲得)、2-氯-N-(2-氰基乙基)丙醯胺(56mg)(其係藉由參考例42之方法或其類似方法獲得)、三乙胺

(96  $\mu$ l) 以及 N,N-二甲基甲醯胺(2ml) 之混合物加熱至 110°C，並攪拌 12 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓濃縮。將殘留物溶於乙腈中，並於其中添加矽膠。再次減壓濃縮所得混合物。使所得之粗產物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(98mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.42 (3 H, d,  $J=7.1$  Hz), 2.61 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.27 (2 H, td,  $J=6.4, 5.9$  Hz), 4.11 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.41 (1 H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.36 (1 H, d,  $J=2.9$  Hz), 7.01-7.09 (2 H, m), 7.18-7.29 (2 H, m), 7.40 (1 H, d,  $J=2.9$  Hz), 8.60 (1 H, t,  $J=5.9$  Hz), 12.16 (1 H, s).

#### 實施例 54

3-[[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}丙酸



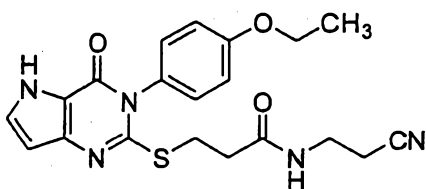
將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(100mg)(其係藉由實施例 1 之方法或其類似方法獲得)、3-碘丙酸(69mg)、三乙胺(144  $\mu$ l) 以及 N,N-二甲基甲醯胺(3ml) 之混合物加熱至 110°C，並攪拌 12 小時。隨後，再於其中添加 3-碘丙酸(140mg) 以及三乙胺(288  $\mu$ l)，並使所得混合物於 110°C 攪拌 3 小時。接著再於其中添加 3-碘丙酸(69mg) 以及三乙胺(144  $\mu$ l)，並

使所得混合物於 110°C 攪拌 3 小時。然後，減壓濃縮反應混合物，並將水 (5ml) 添加至殘留物中。使用 1 M 鹽酸將混合物酸化，進行鹽析，並以乙酸乙酯萃取。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得褐色粗產物。使粗產物經層析法純化，藉以獲得標題化合物 (50mg)。

MS(ESI+): 360(M+H).

### 實施例 55

N-(2-氰基乙基)-3-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}丙醯胺



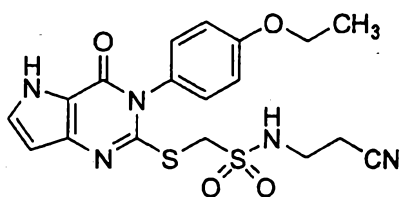
將 3-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}丙酸 (48mg) (由實施例 54 獲得)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (40mg)、1-羥基苯并三唑 (22 mg)、3-胺基丙腈 (50mg) 以及乙腈 (3ml) 之混合物於室溫攪拌隔夜，然後以乙酸乙酯 (60ml) 稀釋。依序使用 0.2 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得白色固體。使此固體經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物 (35mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.44-2.54 (2 H, m), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.21

(2 H, t, J=6.8 Hz), 3.25 (2 H, td, J=6.4, 5.6 Hz), 4.10 (2 H, q, J=7.0 Hz), 6.37 (1 H, d, J=2.9 Hz), 7.03 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.22 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.39 (1 H, d, J=2.9 Hz), 8.29 (1 H, t, J=5.6 Hz), 12.13 (1 H, s).

### 實施例 56

N-(2-氰基乙基)-1-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}甲磺醯胺



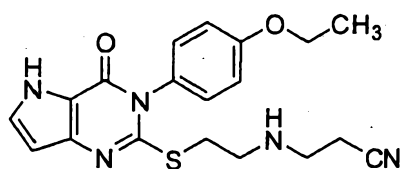
將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(100mg)(其係藉由實施例 1 之方法或其類似方法獲得)、1-氯-N-(2-氰基乙基)甲磺醯胺(127mg)(其係藉由參考例 43 之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(145ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(2ml)之混合物加熱至 120°C，並攪拌 24 小時。使混合物返回至室溫，然後減壓濃縮。將水(20ml)添加至殘留物中，並以 30%四氫呋喃/乙酸乙酯之混合溶劑萃取混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得褐色固體。使此固體經層析法純化，藉以獲得呈白色結晶之標題化合物(29mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.38 (3 H, t, J=7.0 Hz), 2.61 (2 H, t, J=6.5 Hz), 3.22 (2 H, t, J=6.5 Hz), 4.12 (2 H, q, J=7.0 Hz), 4.87 (2 H, s), 6.39 (1 H, d,

$J=2.7$  Hz), 7.09 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.32 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.44 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.84 (1 H, br. s.), 12.25 (1 H, br. s.).

### 實施例 57

3-[(2-{{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}乙基)胺基]丙腈

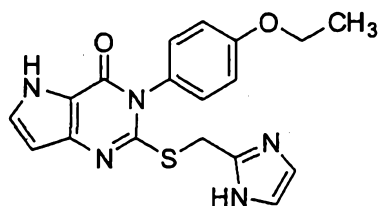


將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(144mg)(其係藉由實施例 1 之方法或其類似方法獲得)、氯乙醛(45%水溶液, 87mg)、三乙胺(105ml)、四氫呋喃(1ml)以及乙腈(2ml)之混合物加熱至  $100^{\circ}\text{C}$ , 並攪拌 2 小時。使混合物返回至室溫, 並以乙酸乙酯(80ml)稀釋。依序使用水及飽和鹽水清洗稀釋物, 經無水硫酸鎂脫水後, 減壓濃縮, 獲得褐色油狀物質。將此油狀物質溶於乙腈(5ml)中, 並於其中添加 3-胺基丙腈(175mg)及三乙醯氧基硼氫化鈉(159mg)。使混合物於室溫攪拌 12 小時。將甲醇(1 ml)添加至反應溶液中, 然後減壓濃縮混合物。於所得殘留物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10ml), 並以乙酸乙酯萃取混合物。使用飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鎂脫水後, 減壓濃縮, 獲得褐色殘留物。使此殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(88mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.26 (1 H, br. s.), 2.57 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 2.72-2.82 (4 H, m), 3.13 (2 H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.10 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.34 (1 H, dd,  $J=2.7, 1.7$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.7$  Hz), 12.12 (1 H, br. s.).

### 實施例 58

3-(4-乙氧基苯基)-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(144mg)(其係藉由實施例 1 之方法或其類似方法獲得)、2-(氫甲基)-1H-咪唑鹽酸鹽(116mg)、三乙胺(145ml)、碘化鈉(37.5mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3ml)之混合物加熱至 120°C，並攪拌 12 小時。使混合物返回至室溫，然後將飽和碳酸氫鈉水溶液(6ml)、水(10ml)以及四氫呋喃(10ml)添加至混合物中。以 30%四氫呋喃/乙酸乙酯之混合溶劑萃取所得混合物，並使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得褐色固體。使此固體經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(53mg)。此外，亦獲得實施例 59 之 3-(4-乙氧基苯基)-2-([1-(1H-咪唑-2-基甲基)-1H-咪唑-2-基])

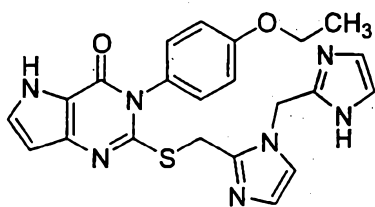


甲基} 硫基)-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.36 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.09 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.35 (2 H, s), 6.41 (1 H, dd,  $J=2.9, 1.9$  Hz), 6.91 (2 H, s), 7.04 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.26 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.41 (1 H, t,  $J=2.9$  Hz), 12.02 (1 H, br. s.), 12.17 (1 H, br. s.).

### 實施例 59

3-(4-乙氧基苯基)-2-([1-(1H-咪唑-2-基甲基)-1H-咪唑-2-基] 甲基} 硫基)-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮



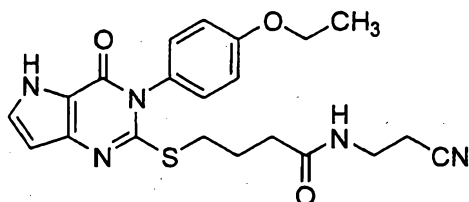
將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(144mg)(其係藉由實施例 1 之方法或其類似方法獲得)、2-(氯甲基)-1H-咪唑鹽酸鹽(116mg)、三乙胺(145ml)、碘化鈉(37.5mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3ml)之混合物加熱至  $120^\circ\text{C}$ ，並攪拌 12 小時。使混合物返回至室溫，然後將飽和碳酸氫鈉水溶液(6ml)、水(10ml)以及四氫呋喃(10ml)添加至混合物中。以 30%四氫呋喃/乙酸乙酯之混合溶劑萃取所得混合物，並使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得褐色固體。使此固體經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(71mg)。此外，亦獲得實施例 58 之 3-(4-

乙氧基苯基)-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.36 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.09 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.46 (2 H, s), 5.25 (2 H, s), 6.40 (1 H, dd,  $J=2.9, 1.9$  Hz), 6.76 (1 H, d,  $J=1.0$  Hz), 6.98 (2 H, br. s.), 7.04 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.07 (1 H, d,  $J=1.0$  Hz), 7.26 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.41 (1 H, t,  $J=2.9$  Hz), 12.13 (1 H, br. s.), 12.17 (1 H, br. s.).

### 實施例 60

N-(2-氰基乙基)-4-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}丁醯胺



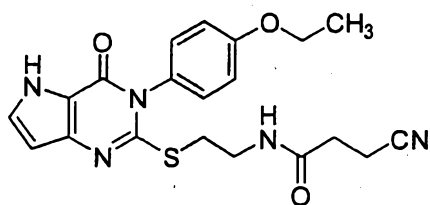
將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(400mg)(其係藉由實施例 1 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(336mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(390ml)、碘化鈉(210mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物加熱至  $120^\circ\text{C}$ ，並攪拌 20 小時。使反應混合物返回至室溫，並以乙酸乙酯(200ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗此稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題

化合物(310mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.82 (2 H, tt,  $J=7.3, 7.1$  Hz), 2.17 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.61 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.04 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4, 5.8$  Hz), 4.10 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.9$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=2.9$  Hz), 8.22 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 12.12 (1 H, s).

### 實施例 61

3-氰基-N-(2-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}乙基)丙醯胺



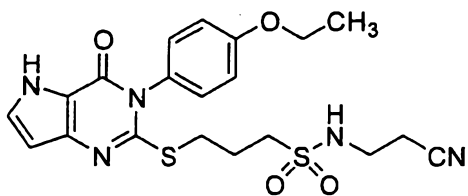
將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(144mg)(其係藉由實施例 1 之方法或其類似方法獲得)、N-(2-溴乙基)-3-氰基丙醯胺(130mg)(其係藉由參考例 44 之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(140ml)、碘化鈉(75mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3ml)之混合物加熱至  $120^\circ\text{C}$ ，並攪拌 12 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(40ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗此稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，獲得褐色固體。使用 10% 乙酸乙酯/乙醚之混合溶劑清洗此固體，藉以獲得呈白色固體

之標題化合物(115mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.40 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.61 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.12 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.34 (2 H, td,  $J=6.6, 5.5$  Hz), 4.10 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.35 (1 H, dd,  $J=2.4, 1.0$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39 (1 H, dd,  $J=2.6, 2.5$  Hz), 8.21 (1 H, t,  $J=5.5$  Hz), 12.14 (1 H, br. s.).

### 實施例 62

N-(2-氰基乙基)-3-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}丙烷-1-磺醯胺



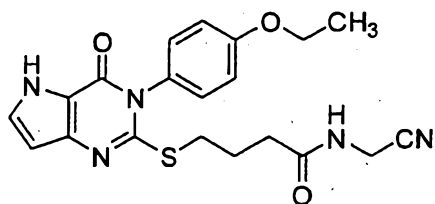
將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(144mg)(其係藉由實施例 1 之方法或其類似方法獲得)、3-氯-N-(2-氰基乙基)丙烷-1-磺醯胺(126mg)(其係藉由參考例 45 之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(140ml)、碘化鈉(75mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)之混合物加熱至  $120^\circ\text{C}$ ，並攪拌 24 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓濃縮。於所得殘留物中添加四氫呋喃(20ml)及水(5ml)，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，獲得褐色固體。使用 10%乙

酸乙酯/乙醚之混合溶劑清洗此固體，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(183 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.95-2.05 (2 H, m), 2.65 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.08-3.22 (6 H, m), 4.10 (2 H, q,  $J=6.9$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.05 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.26 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39 (1 H, br. s.), 7.52 (1 H, br. s.), 12.14 (1 H, br. s.).

### 實施例 63

N-(氰基甲基)-4-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}丁醯胺

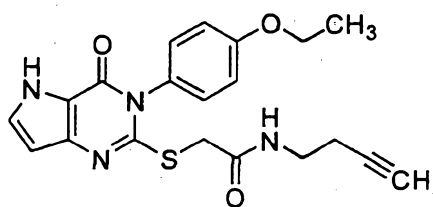


將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(144mg)(其係藉由實施例 1 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(氰基甲基)丁醯胺(100mg)(其係藉由參考例 46 之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(140ml)、碘化鈉(75mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3ml)之混合物加熱至  $120^\circ\text{C}$ ，並攪拌 24 小時。使反應混合物返回至室溫，並以乙酸乙酯(100ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(165mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.83 (2 H, tt,  $J=7.4, 7.1$  Hz), 2.22 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.04 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.10 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.09 (2 H, d,  $J=5.5$  Hz), 6.35 (1 H, dd,  $J=2.7, 1.7$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1 H, dd,  $J=2.8, 2.7$  Hz), 8.56 (1 H, t,  $J=5.5$  Hz), 12.12 (1 H, br. s.).

#### 實施例 64

N-丁-3-炔-1-基-2-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}乙醯胺



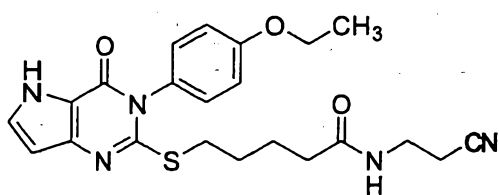
將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(144mg)(其係藉由實施例 1 之方法或其類似方法獲得)、N-丁-3-炔-1-基-2-氯乙醯胺(98mg)(其係藉由參考例 47 之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(140ml)以及乙腈(5ml)之混合物加熱回流 1.5 小時。使反應混合物返回至室溫，然後於其中添加矽膠。減壓濃縮混合物。隨後，使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(187mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.38 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.26 (2 H, td,  $J=7.1, 2.7$  Hz), 2.83 (1 H, t,  $J=2.7$  Hz), 3.15 (2 H, td,  $J=7.1, 5.9$  Hz), 3.78 (2 H, s), 4.11

(2 H, q, J=7.1 Hz), 6.32 (1 H, dd, J=2.6, 1.0 Hz), 7.06 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.39 (1 H, t, J=2.6 Hz), 8.31 (1 H, t, J=5.9 Hz), 12.15 (1 H, br. s.).

### 實施例 65

N-(2-氰基乙基)-5-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}戊醯胺



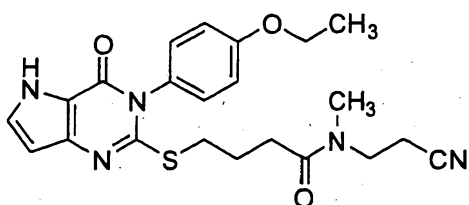
將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(144mg)(其係藉由實施例 1 之方法或其類似方法獲得)、5-溴-N-(2-氰基乙基)戊醯胺(140mg)(其係藉由參考例 48 之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(140ml)、碘化鈉(75mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3ml)之混合物加熱至 120°C，並攪拌 24 小時。使反應混合物返回至室溫，並以乙酸乙酯(100ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(203mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 (3 H, t, J=7.0 Hz), 1.48-1.64 (4 H, m), 2.09 (2 H, t, J=6.7 Hz), 2.60 (2 H, t, J=6.5 Hz), 3.03 (2 H, t, J=6.7 Hz), 3.24 (2 H, td, J=6.5, 5.6 Hz), 4.10 (2 H, q, J=7.0 Hz), 6.35

(1 H, dd,  $J=2.9, 2.0$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1 H, t,  $J=2.9$  Hz), 8.19 (1 H, t,  $J=5.6$  Hz), 12.11 (1 H, t,  $J=2.0$  Hz).

### 實施例 66

N-(2-氰基乙基)-4-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}-N-甲基丁醯胺



實施例 66a) 將 3-(甲基胺基)丙腈(841mg)及三乙胺(2.1ml)溶於四氫呋喃(20ml)中，並於冰冷卻下以 5 分鐘時間將溶有 4-溴丁醯氯(2.04g)之四氫呋喃(10ml)滴加至其中。使混合物於室溫攪拌 2 小時。隨後，將乙醚(20ml)添加至反應溶液中，過濾所產生之沉澱物，並減壓濃縮濾液，獲得褐色粗產物。使此粗產物經層析法純化，藉以獲得褐色油狀物質(1.13g)。

實施例 66b) 將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(144mg)(其係藉由實施例 1 之方法或其類似方法獲得)、由實施例(66a)所獲得之化合物(128mg)、三乙胺(140ml)、碘化鈉(75mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3ml)之混合物加熱至 120°C，並攪拌 12 小時。使反應混合物返回至室溫，並以乙酸乙酯(100ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以

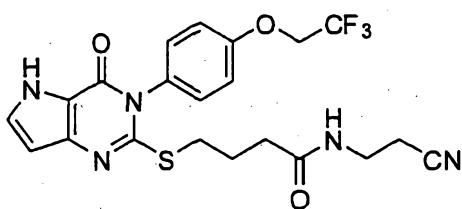


獲得呈黃白色固體之標題化合物(112mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.77-1.86 (2 H, m), 2.39 (1.3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.46 (0.7 H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.67 (1.3 H, t,  $J=6.7$  Hz), 2.79 (0.7 H, t,  $J=6.6$  Hz), 2.80 (1.1 H, s), 2.98 (1.9 H, s), 3.05 (0.7 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.06 (1.3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.50 (1.3 H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.57 (0.7 H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.10 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.34 (1 H, dd,  $J=2.7, 2.0$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1 H, dd,  $J=3.0, 2.7$  Hz), 12.11 (1 H, br. s.).

#### 實施例 67

N-(2-氰基乙基)-4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-

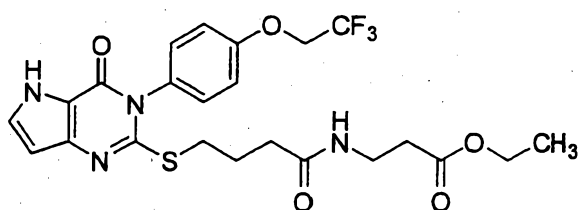
1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(171mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(131mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(140ml)、碘化鈉(75mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物加熱至  $100^\circ\text{C}$ ，並攪拌 12 小時。

使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(171mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.83 (2 H, tt,  $J=7.5$ , 7.0 Hz), 2.17 (2 H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.61 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.06 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4$ , 5.6 Hz), 4.88 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.35 (1 H, dd,  $J=2.7$ , 1.0 Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.34 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39 (1 H, t,  $J=2.7$  Hz), 8.23 (1 H, t,  $J=5.6$  Hz), 12.14 (1 H, br. s.).

#### 實施例 68

N-[4-(4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯基]- $\beta$ -丙胺酸乙酯



實施例 68a) 將  $\beta$ -丙胺酸乙酯鹽酸鹽(1.54 g)及三乙胺(3.5ml)引入乙腈(20ml)中，並於冰冷卻下以 5 分鐘時間將溶有 4-溴丁醯氯(1.86g)之乙腈(10ml)滴加至其中。使混合物於室溫攪拌 1 小時。隨後，以乙酸乙酯(100ml)稀釋反應溶液，並過濾所產生之沉澱物。使用水、1M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗濾液，經無水硫酸

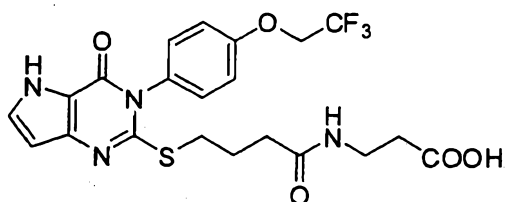
鎂脫水後，減壓濃縮，獲得黃色粗產物。使此粗產物經層析法純化，藉以獲得無色油狀物質(1.87g)。

實施例 68b) 將實施例(68a)所獲得之無色油狀物質(140mg)與碘化鈉(75mg)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-1, 2, 3, 5-四氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-4-酮(102mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、1M 氫氧化鈉水溶液(300ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並將試管密封。使用微波反應設備將混合物於 150°C 攪拌 15 分鐘。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(89mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.16 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.79 (2 H, tt,  $J=7.2, 7.0$  Hz), 2.12 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.41 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.03 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.23 (2 H, td,  $J=6.6, 5.3$  Hz), 4.03 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.88 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.35 (1 H, br. s.), 7.19 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.39 (1 H, br. s.), 7.93 (1 H, t,  $J=5.3$  Hz), 12.14 (1 H, br. s.)

#### 實施例 69

N-[4-( $\{4$ -酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-4, 5-二氫-3H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯基]- $\beta$ -丙胺酸

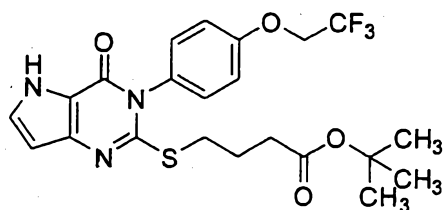


將 N-[4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯基]- $\beta$ -丙胺酸乙酯(87mg)(由實施例 68 獲得)、四氫呋喃(1 ml)、甲醇(2 ml)以及 1M 氫氧化鈉水溶液(2ml)之混合物於室溫攪拌 1 小時。隨後，使用 1M 鹽酸將反應溶液酸化，並以乙酸乙酯萃取。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得無色粗產物。使此粗產物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(80mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.79 (2 H, tt,  $J=7.5$ , 7.1 Hz), 2.12 (2 H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.34 (2 H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.03 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.20 (2 H, td,  $J=6.8$ , 5.5 Hz), 4.88 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.9$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.34 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.39 (1 H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.91 (1 H, t,  $J=5.5$  Hz), 12.13 (2 H, br. s.).

#### 實施例 70

4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸第三丁酯

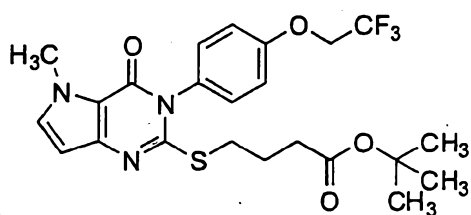


將 1M 碳酸氫鈉水溶液(3.2ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(1.0g)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-溴丁酸第三丁酯(714mg)、碘化鈉(436 mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之混合物中。使混合物於 60°C 攪拌 1.5 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(1.21g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.43 (9 H, s), 1.85-2.03 (2 H, m), 2.32 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.16 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.42 (2 H, q,  $J=8.0$  Hz), 6.41 (1 H, t,  $J=2.5$  Hz), 7.08 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.19 (1 H, t,  $J=2.8$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=4.5$  Hz), 10.17 (1 H, br. s.).

#### 實施例 71

4-({5-甲基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸第三丁酯



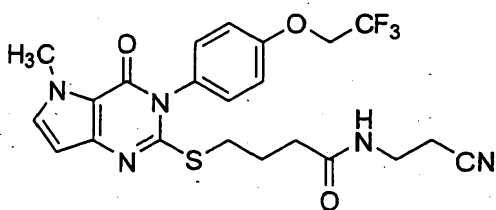
將 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸第三丁

酯(232mg)(其係藉由實施例 70 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(86mg)、碘甲烷(500ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於 40°C 攪拌 6 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(191mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.38 (9 H, s), 1.80 (2 H, quin,  $J=7.2$  Hz), 2.26 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.04 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.93 (3 H, s), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.28 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.32 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.40 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz).

#### 實施例 72

N-(2-氰基乙基)-4-({5-甲基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



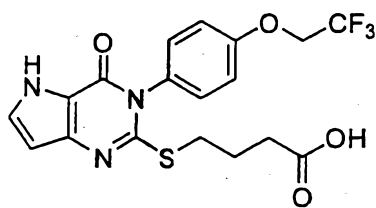
將 4-({5-甲基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸第三丁酯(181mg)(由實施例 71 獲得)、6M 鹽酸(3ml)以及乙腈(3 ml)之混合物加熱回流 30 分鐘。使反應混合物返回至室溫，並以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用飽和鹽水清洗稀釋

物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。於所得殘留物中添加甲苯，並減壓濃縮混合物，獲得粗產物。將此粗產物溶於N,N-二甲基甲醯胺(4ml)中，並於其中添加3-氨基丙腈(445mg)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(122 mg)以及1-羥基苯并三唑(41mg)。使混合物於室溫攪拌12小時。隨後，以乙酸乙酯(80ml)稀釋反應混合物，並於其中添加1 M 鹽酸(5ml)。使用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗混合物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(53mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.81 (2 H, tt,  $J=7.4$ , 7.1 Hz), 2.16 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.04 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.5$ , 5.7 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.30 (1 H, d,  $J=2.9$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.32 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.40 (1 H, d,  $J=2.9$  Hz), 8.22 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz).

### 實施例 73

4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸



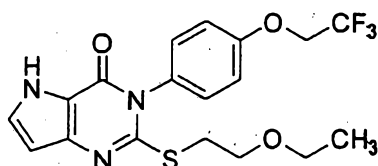
將 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-

4, 5-二氫-3H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-2-基} 硫基) 丁酸第三丁酯(1.21g)(其係藉由實施例 70 之方法或其類似方法獲得)、6M 鹽酸(10ml)以及乙腈(10ml)之混合物於 90°C 攪拌 30 分鐘。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除乙腈。以乙酸乙酯萃取所得之水溶液。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(850mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.76-1.90 (2 H, m), 2.29 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.07 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.36 (1 H, dd,  $J=2.8, 2.1$  Hz), 7.16-7.22 (2 H, m), 7.30-7.37 (2 H, m), 7.39 (1 H, t,  $J=3.0$  Hz), 12.11 (2 H, br. s.).

#### 實施例 74

2-[(2-乙氧基乙基)硫基]-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 5-二氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-4-酮



將 1M 碳酸氫鈉水溶液(1.1ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-1, 2, 3, 5-四氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-4-酮(343mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、1-氯-2-乙氧基乙烷(109mg)、碘化鈉(149mg)以及 N, N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中。使混

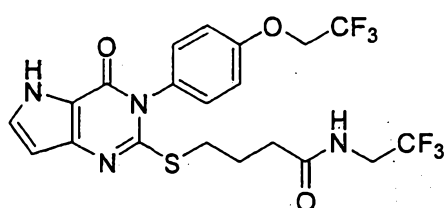


合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(168mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.19 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.34 (2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.52 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.68 (2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.41 (2 H, q,  $J=8.0$  Hz), 6.42 (1 H, d,  $J=2.3$  Hz), 7.04-7.13 (2 H, m), 7.22 (1 H, t,  $J=2.8$  Hz), 7.23-7.31 (2 H, m), 9.73 (1 H, br. s.).

#### 實施例 75

4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丁醯胺



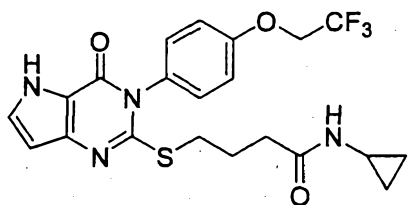
將 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (96 mg) 添加至 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸 (214mg) (其係藉由實施例 73 之方法或其類似方法獲得)、2,2,2-三氟乙胺 (50mg)、1-羥基苯并三唑 (77 mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。減壓餾除溶劑，然後使用乙酸乙酯稀釋殘留

物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(70.3mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.75-1.90 (2 H, m), 2.25 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.05 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.86 (2 H, qd,  $J=9.9, 6.5$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.34 (1 H, dd,  $J=2.8, 2.1$  Hz), 7.15-7.23 (2 H, m), 7.29-7.36 (2 H, m), 7.39 (1 H, t,  $J=2.9$  Hz), 8.49 (1 H, t,  $J=6.4$  Hz), 12.12 (1 H, br. s.).

#### 實施例 76

N-環丙基-4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



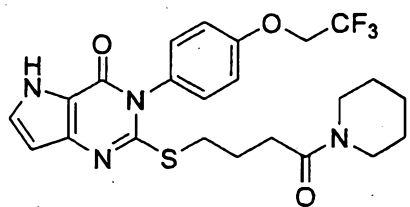
將 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (96mg) 添加至 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸 (214mg) (其係藉由實施例 73 之方法或其類似方法獲得)、環丙胺 (29mg)、1-羥基苯并三唑 (77mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋殘留物。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，藉以獲

得呈白色粉末之標題化合物(160mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.28-0.39 (2 H, m), 0.51-0.63 (2 H, m), 1.74 - 1.84 (2 H, m), 2.08 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.57 (1 H, td,  $J=7.3, 3.8$  Hz), 3.03 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.09-7.25 (2 H, m), 7.28-7.36 (2 H, m), 7.39 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.86 (1 H, d,  $J=3.6$  Hz), 12.12 (1 H, br. s.).

### 實施例 77

2-[(4-酮基-4-哌啶-1-基丁基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

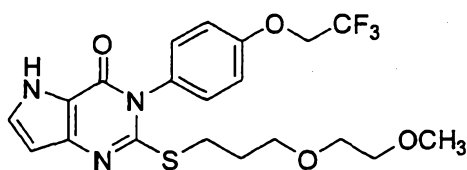


將 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (96mg) 添加至 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸 (214mg) (其係藉由實施例 73 之方法或其類似方法獲得)、哌啶 (43mg)、1-羥基苯并三唑 (77mg) 以及  $N,N$ -二甲基甲醯胺 (5ml) 之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋殘留物。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(195mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.31-1.49 (4 H, m), 1.49-1.62 (2 H, m), 1.76 - 1.85 (2 H, m), 2.36 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.06 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.28-3.43 (4 H, m), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.12-7.21 (2 H, m), 7.29-7.36 (2 H, m), 7.39 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.12 (1 H, br. s.).

### 實施例 78

2-{[3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]硫基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



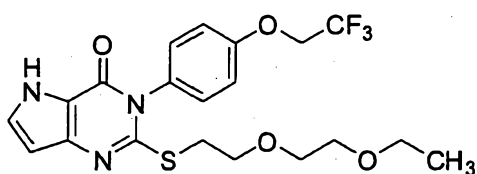
將 1 M 碳酸氫鈉水溶液(1.0ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(341mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、1-溴-3-(2-甲氧基乙氧基)丙烷(197mg)、碘化鈉(150mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(263mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.93-2.05 (2 H, m),

3.19 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.37 (3 H, s), 3.44-3.65 (6 H, m), 4.42 (2 H, q,  $J=8.0$  Hz), 6.43 (1 H, t,  $J=2.5$  Hz), 7.00-7.14 (2 H, m), 7.19-7.32 (3 H, m), 9.65 (1 H, br. s.).

### 實施例 79

2-[[2-(2-乙氧基乙氧基)乙基]硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



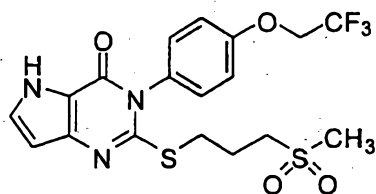
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(1.0ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(341mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、1-溴-2-(2-乙氧基乙氧基)乙烷(197mg)、碘化鈉(150mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(272mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.19 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.36 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.51 (2 H, d,  $J=7.1$  Hz), 3.54-3.60 (2 H, m), 3.61-3.67 (2 H, m), 3.75 (2 H, t,

J=6.6 Hz), 4.41 (2 H, q, J=8.0 Hz), 6.43 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.03-7.12 (2 H, m), 7.20-7.30 (3 H, m), 9.61 (1 H, br. s.).

### 實施例 80

2-[[3-(甲基磺醯基)丙基]硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



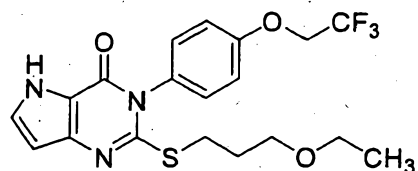
將 1M 碳酸氫鈉水溶液 (1.0ml) 添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮 (341mg) (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙基酯 (292mg) (其係藉由公開文件 W0 08/1931 中所述之方法或其類似方法獲得)、碘化鈉 (150mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (10ml) 之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (235mg)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.00-2.12 (2 H, m), 2.98 (3 H, s), 3.17 (4 H, t, J=7.4 Hz), 4.87 (2 H, q, J=8.7 Hz), 6.35 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.14-7.25 (2 H,

m), 7.30-7.44 (3 H, m), 12.14 (1 H, br. s.).

### 實施例 81

2-[(3-乙氧基丙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

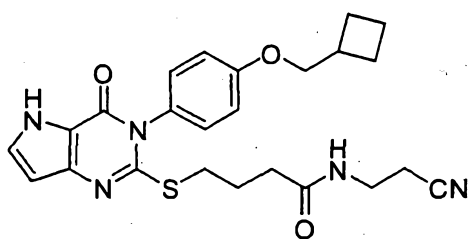


將 1M 碳酸氫鈉水溶液(1.0ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(341mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 3-乙氧基丙基酯(258mg)(其係藉由公開文件 Canadian Journal of Chemistry (Can. J. Chem.), Vol. 33, p. 1207 (1955)中所述之方法獲得)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(199mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.17 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.89-2.02 (2 H, m), 3.20 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.37-3.55 (4 H, m), 4.42 (2 H, q,  $J=8.0$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=2.3$  Hz), 7.04-7.13 (2 H, m), 7.21 (1 H, t,  $J=2.8$  Hz), 7.23-7.30 (2 H, m), 9.91 (1 H, br. s.).

## 實施例 82

N-(2-氰基乙基)-4-({3-[4-(環丁基甲氧基)苯基]-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)丁醯胺



將 3-[4-(環丁基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(365mg)(其係藉由實施例 3 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(219mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(221 mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(92mg)。

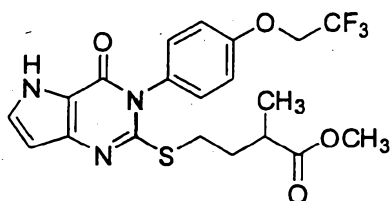
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.74-2.02 (6 H, m), 2.03-2.14 (2 H, m), 2.17 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.68-2.85 (1 H, m), 3.05 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4, 5.7$  Hz), 4.02 (2 H, d,  $J=6.4$  Hz), 6.34 (1 H, dd,  $J=2.9, 1.7$  Hz), 7.05 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.38 (1 H, dd,  $J=2.9, 2.6$  Hz), 8.21 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 12.09 (1 H, br. s.).

## 實施例 83

2-甲基-4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-



## 4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸甲酯



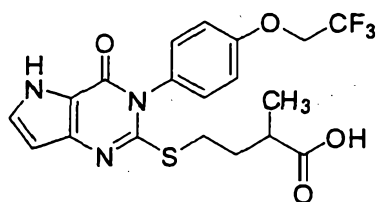
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-

1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(341mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、3-氯-2-甲基丙酸甲酯(226 mg)、N-乙基-N-(1-甲基乙基)丙-2-胺(784  $\mu$ l)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於 100°C 攪拌 4 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(293mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.20 (3 H, d,  $J=7.0$  Hz), 1.72-1.87 (1 H, m), 1.97-2.13 (1 H, m), 2.51-2.67 (1 H, m), 3.01-3.26 (2 H, m), 3.67 (3 H, s), 4.42 (2 H, q,  $J=8.0$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=2.9$  Hz), 7.08 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.21 (1 H, t,  $J=2.9$  Hz), 7.26 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 9.90 (1 H, br. s.).

## 實施例 84

2-甲基-4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸

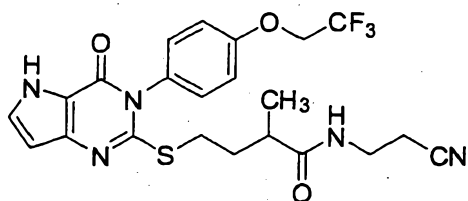


將 1M 氫氧化鈉水溶液 (1.8 ml) 添加至 2-甲基-4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)丁酸甲酯 (270mg) (由實施例 38 獲得)、四氫呋喃 (3ml) 以及甲醇 (3ml) 之混合物中，並使混合物於 50°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用 1M 鹽酸將殘留物酸化，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物自乙酸乙酯再結晶，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物 (257mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.08 (3 H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.54-1.74 (1 H, m), 1.79-1.96 (1 H, m), 2.31-2.48 (1 H, m), 3.05 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.35 (1 H, dd,  $J=2.5$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.38 (1 H, t,  $J=2.5$  Hz), 12.12 (1 H, br. s.), 12.20 (1 H, br. s.).

#### 實施例 85

N-(2-氟基乙基)-2-甲基-4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)丁醯胺

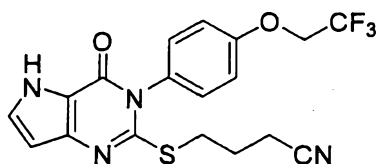


將 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (61 mg) 添加至 2-甲基-4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)丁酸 (130mg) (由實施例 84 獲得)、3-氨基丙腈 (20mg)、1-羥基苯并三唑 (44 mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋殘留物。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物 (140mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.02 (3 H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.52-1.69 (1 H, m), 1.71-1.92 (1 H, m), 2.21-2.41 (1 H, m), 2.62 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.86-3.10 (2 H, m), 3.18-3.30 (2 H, m), 4.87 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.21 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 12.11 (1 H, br. s.).

#### 實施例 86

4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)丁腈

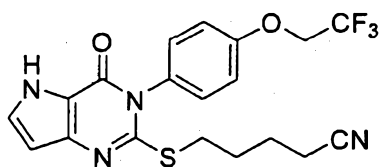


將 1 M 碳酸氫鈉水溶液 (1.0ml) 添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮 (341mg) (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-溴丁腈 (148mg)、碘化鈉 (150mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 之混合物中，並使所得混合物於 80°C 攪拌 3 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物 (300mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.84-2.03 (2 H, m), 2.56 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.12 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.28-7.48 (3 H, m), 12.14 (1 H, s).

#### 實施例 87

5-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)戊腈



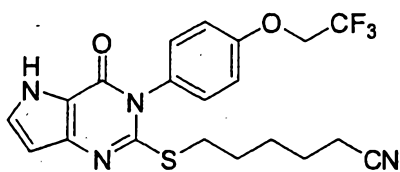
將 1M 碳酸氫鈉水溶液 (1.0ml) 添加至 2-硫酮基

-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-1, 2, 3, 5-四氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-4-酮(341mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、5-溴戊腈(162mg)、碘化鈉(150mg)以及 N, N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 80°C 攪拌 3 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(258mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.49-1.80 (4 H, m), 2.44-2.59 (2 H, m), 3.08 (2 H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.34 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.39 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 12.12 (1 H, br. s.).

#### 實施例 88

6-({4-酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-4, 5-二氫-3H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-2-基}硫基)己腈



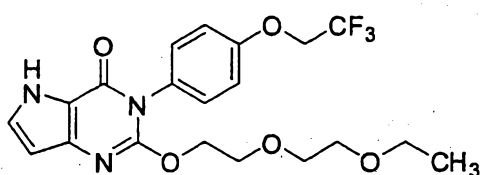
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(1.0ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-1, 2, 3, 5-四氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-4-酮(341mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、6-溴己腈(176mg)、碘化鈉(150mg)以及

N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於80°C攪拌3小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(306mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.32-1.49 (2 H, m), 1.49-1.70 (4 H, m), 2.36-2.58 (2 H, m), 3.05 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.39 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 12.12 (1 H, br. s.).

#### 實施例 89

2-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



實施例 89a) 於室溫，將磷醯氯(140ml)添加至 N,N-二甲基甲醯胺溶液(10ml)中，並使所得混合物於室溫攪拌5分鐘。隨後，於其中添加 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(341 mg) (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)，並使所得混合物於 70°C 攪拌 1 小時。再於其中添加磷醯氯(280ml)，並使所得混合物於 70°C 攪拌 2 小時。使反應混

合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之 2-氯-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,4-二氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-甲醛(185mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 4.43 (2 H, q,  $J=7.9$  Hz), 6.71 (1 H, dd,  $J=3.6, 1.1$  Hz), 7.08-7.17 (2 H, m), 7.21-7.29 (2 H, m), 8.03 (1 H, d,  $J=3.6$  Hz), 9.91 (1 H, s).

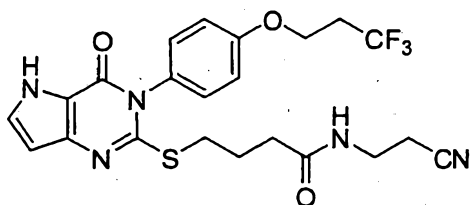
實施例 89b) 將氫化鈉(60%於油中, 40mg)添加至 2-氯-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,4-二氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-甲醛(150mg)(由實施例 89a)獲得)、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(134mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3ml)之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 1 小時。接著，依序於其中添加 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(134 mg)以及氫化鈉(60%於油中, 40mg)，並使所得混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(85mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.18 (3 H, t,  $J=8.2$  Hz), 3.36-3.52 (6 H, m), 3.68 (2 H, dd,  $J=5.7, 3.8$  Hz), 4.40 (2 H, q,  $J=8.2$  Hz), 4.45-4.52 (2 H, m), 6.33-6.41

(1 H, m), 7.04 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.17-7.25 (3 H, m), 9.51 (1 H, br. s.).

### 實施例 90

N-(2-氰基乙基)-4-({4-酮基-3-[4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



將 2-硫酮基-3-[4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基]-

1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(432mg)(其係藉由實施例 4 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(350mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(359mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(253mg)。

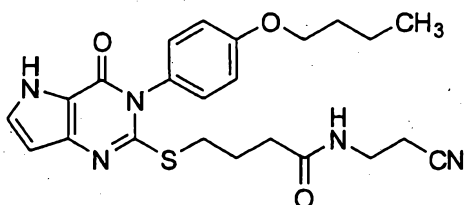
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.82 (2 H, tt, J=7.4, 7.0 Hz), 2.17 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.60 (2 H, t, J=6.4 Hz), 2.75-2.94 (2 H, m), 3.05 (2 H, t, J=7.0 Hz), 3.24 (2 H, td, J=6.4, 5.7 Hz), 4.29 (2 H, t, J=5.9 Hz), 6.34 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.09 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.28 (2



H, d, J=9.1 Hz), 7.38 (1 H, br. s.), 8.20 (1 H, t, J=5.7 Hz), 12.10 (1 H, s).

### 實施例 91

4-{{[3-(4-丁氧基苯基)-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基}-N-(2-氰基乙基)丁醯胺



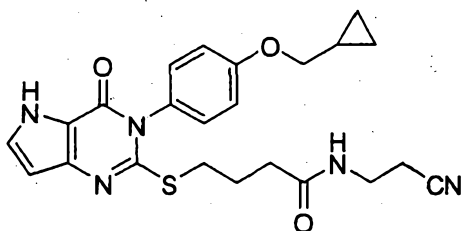
將 3-(4-丁氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(567mg) (其係藉由實施例 5 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(416mg) (其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(442mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml) 之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml) 添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(346mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.96 (4 H, t, J=7.2 Hz), 1.40-1.55 (2 H, m), 1.67-1.77 (2 H, m), 1.82 (2 H, tt, J=7.4, 7.1 Hz), 2.17 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.60 (2 H, t, J=6.5 Hz), 3.05 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.24 (2 H, td, J=6.5, 5.7 Hz), 4.04 (2 H, t, J=6.4 Hz), 6.34 (1 H, dd, J=3.1, 1.8 Hz), 7.05 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.23

(2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.38 (1 H, dd,  $J=3.1, 2.7$  Hz), 8.20 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 12.09 (1 H, br. s.).

### 實施例 92

N-(2-氰基乙基)-4-({3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



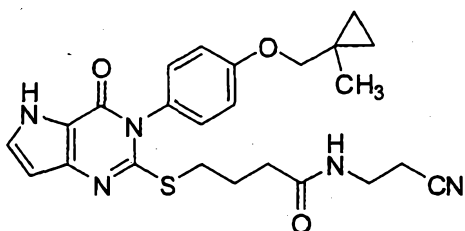
將 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(425mg)(其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(307mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(359mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(253mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.30-0.44 (2 H, m), 0.54-0.68 (2 H, m), 1.15-1.39 (1 H, m), 1.82 (2 H, tt,  $J=7.4, 7.0$  Hz), 2.17 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.04 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4, 5.7$  Hz), 3.89 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2 H, d,

$J=8.9$  Hz), 7.37 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.20 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 12.09 (1 H, s).

### 實施例 93

N-(2-氰基乙基)-4-[(3-{4-[(1-甲基環丙基)甲氧基]苯基}-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基)硫基]丁醯胺



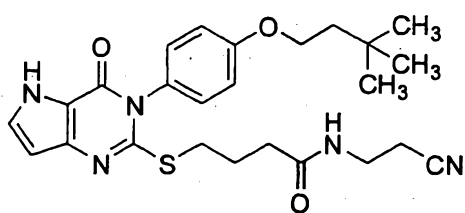
將 3-{4-[(1-甲基環丙基)甲氧基]苯基}-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(517mg)(其係藉由實施例 7 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(416mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(441mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(220mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.36-0.49 (2 H, m), 0.51-0.63 (2 H, m), 1.21 (3 H, s), 1.82 (2 H, tt,  $J=7.4$ , 7.2 Hz), 2.17 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.05 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4$ , 5.7 Hz), 3.82 (2 H, s), 6.34 (1 H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.04

(2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.37 (1 H, t,  $J=2.5$  Hz), 8.20 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 12.09 (1 H, br. s.).

#### 實施例 94

N-(2-氰基乙基)-4-({3-[4-(3,3-二甲基丁氧基)苯基]-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



將 3-[4-(3,3-二甲基丁氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(427mg)(其係藉由實施例 8 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(285mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(248mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(271 mg)。

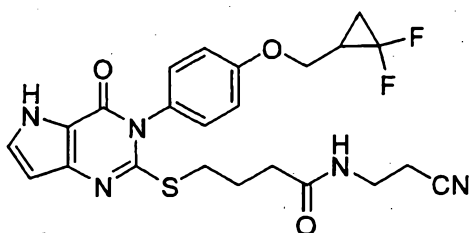
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.99 (9 H, s), 1.71 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.82 (2 H, tt,  $J=7.4, 7.2$  Hz), 2.17 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.05 (2

H, t, J=7.2 Hz), 3.24 (2 H, td, J=6.4, 5.7 Hz), 4.10 (2 H, t, J=7.2 Hz), 6.34 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.06 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.24 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.38 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.20 (1 H, t, J=5.7 Hz), 12.09 (1 H, s):

### 實施例 95

N-(2-氟基乙基)-4-[(3-{4-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]苯基}-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基)硫基]

### 丁醯胺



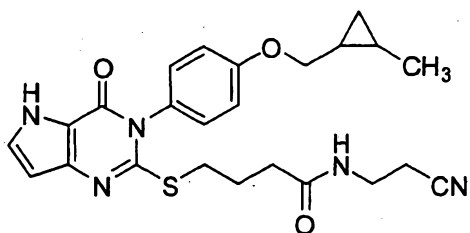
將 3-{4-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]苯基}-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(409mg)(其係藉由實施例 9 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氟基乙基)丁醯胺(442mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(331mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈黃白色固體之標題化合物(108mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.45-1.61 (1 H, m), 1.68-1.93 (3 H, m), 2.17 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.22-2.42

(1 H, m), 2.60 (2 H, t, J=6.4 Hz), 3.05 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.24 (2 H, td, J=6.4, 5.7 Hz), 3.84-4.42 (2 H, m), 6.34 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.09 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.27 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.38 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8.20 (1 H, t, J=5.7 Hz), 12.10 (1 H, s).

### 實施例 96

N-(2-氰基乙基)-4-[(3-{4-[(2-甲基環丙基)甲氧基]苯基}-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基)硫基]丁醯胺



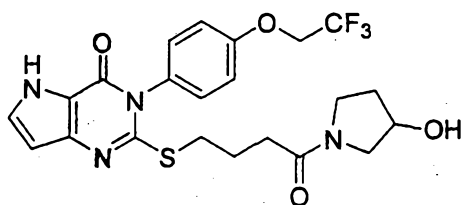
將 3-{4-[(2-甲基環丙基)甲氧基]苯基}-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(536mg)(其係藉由實施例 10 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(394mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(441mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(251mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.28-0.43 (1 H, m), 0.47-0.57 (1 H, m), 0.70-0.87 (1 H, m), 0.92-1.03 (1

H, m), 1.07 (3 H, d, J=6.0 Hz), 1.82 (2 H, tt, J=7.4, 7.1 Hz), 2.17 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.60 (2 H, t, J=6.4 Hz), 3.04 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.24 (2 H, td, J=6.4, 5.7 Hz), 3.77-3.99 (2 H, m), 6.34 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.03 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.22 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.37 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8.20 (1 H, t, J=5.7 Hz), 12.09 (1 H, s).

### 實施例 97

2-{{[4-(3-羥基 pyrrolidin-1-基)-4-酮基丁基]硫基}-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 5-二氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘧啶-4-酮



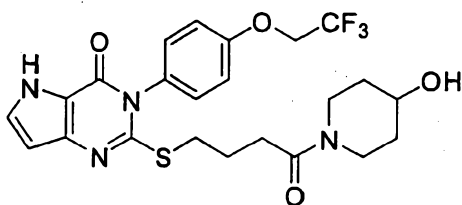
將 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (96mg) 添加至 4-({4-酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-4, 5-二氫-3H-吡咯并[3, 2-d]嘧啶-2-基}硫基)丁酸 (214mg) (其係藉由實施例 73 之方法或其類似方法獲得)、吡咯啉-3-醇 (44 mg)、1-羥基苯并三唑 (77mg) 以及 N, N-二甲基甲醯胺 (5ml) 之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 3 天。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋殘留物。使用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，藉以獲得呈白色粉末之標題化合

物(168mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.61-1.94 (4 H, m), 2.19-2.37 (2 H, m), 3.07 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.14-3.51 (4 H, m), 4.24 (1 H, m), 4.74-5.01 (3 H, m), 6.35 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.34 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 12.11 (1 H, s).

### 實施例 98

2-{[4-(4-羥基哌啶-1-基)-4-酮基丁基]硫基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮



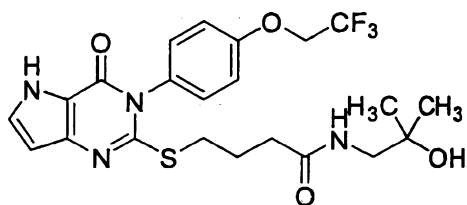
將 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (96mg) 添加至 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)丁酸 (214mg) (其係藉由實施例 73 之方法或其類似方法獲得)、哌啶-4-醇 (52 mg)、1-羥基苯并三唑 (77mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 3 天。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋殘留物。使用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物 (180mg)。



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.10-1.40 (2 H, m), 1.56-1.90 (4 H, m), 2.38 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.86-3.17 (4 H, m), 3.53-3.74 (2 H, m), 3.79-3.93 (1 H, m), 4.71 (1 H, d,  $J=4.2$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=9.1$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 12.12 (1 H, s).

### 實施例 99

N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺

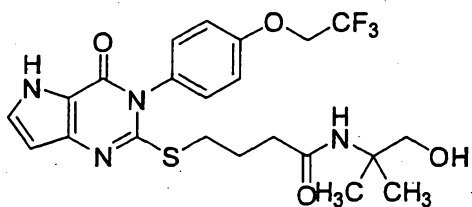


將 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (96mg) 添加至 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸 (214mg) (其係藉由實施例 73 之方法或其類似方法獲得)、1-氨基-2-甲基丙-2-醇 (45mg)、1-羥基苯并三唑 (77mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 3 天。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋殘留物。使用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物 (165mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.02 (6 H, s), 1.75-1.88 (2 H, m), 2.20 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.99 (2 H, d,  $J=6.1$  Hz), 3.05 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.40 (1 H, s), 4.87 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.34 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.69 (1 H, t,  $J=6.1$  Hz), 12.11 (1 H, s).

### 實施例 100

N-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)-4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)丁醯胺



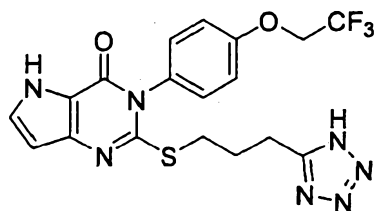
將 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (96mg) 添加至 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)丁酸 (214mg) (其係藉由實施例 73 之方法或其類似方法獲得)、2-氨基-2-甲基丙-1-醇 (45mg)、1-羥基苯并三唑 (77mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 3 天。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋殘留物。使用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，藉以獲得呈白色粉末

之標題化合物(83mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.14 (6 H, s), 1.78 (2 H, m), 2.12 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.04 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.35 (2 H, d,  $J=5.8$  Hz), 4.72-4.97 (3 H, m), 6.35 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.14-7.23 (2 H, m), 7.27 (1 H, s), 7.29-7.37 (2 H, m), 7.39 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.12 (1 H, s).

### 實施例 101

2-([3-(1H-四唑-5-基)丙基]硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



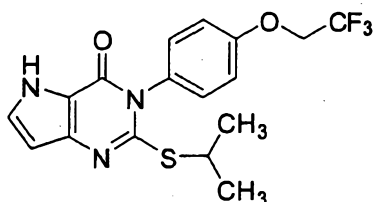
將 4-([4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基]硫基)丁腈(150mg) (由實施例 86 獲得)、疊氮基(三甲基)矽烷(212 mg)、二丁基(酮基)錫(10mg)以及甲苯(5ml)之混合物於  $120^\circ\text{C}$  攪拌 4 天。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以逆相層析法純化，然後自乙酸乙酯再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(88mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.99-2.14 (2 H, m), 2.95 (2 H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.12 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.31 (1 H, dd,  $J=2.6, 2.1$  Hz),

7.14-7.24 (2 H, m), 7.30-7.37 (2 H, m), 7.39 (1 H, t,  $J=2.6$  Hz), 12.13 (1 H, br. s.).

### 實施例 102

2-[(1-甲基乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

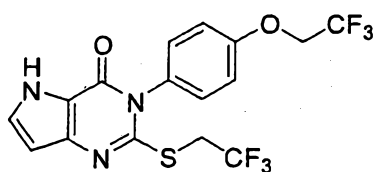


將 1M 碳酸氫鈉水溶液 (0.3ml) 添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮 (100mg) (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、2-碘丙烷 (29  $\mu$ l) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (3ml) 之混合物中，並使所得混合物於 80°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (76 mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.35 (6 H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.84-4.05 (1 H, m), 4.41 (2 H, q,  $J=8.2$  Hz), 6.44 (1 H, t,  $J=2.5$  Hz), 7.08 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.18-7.25 (3 H, m), 9.54 (1 H, br. s.).

### 實施例 103

3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-[(2,2,2-三氟乙基)硫基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

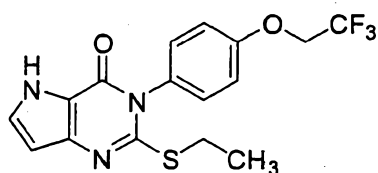


將 1 M 碳酸氫鈉水溶液(0.3ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(100mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、1,1,1-三氟-2-碘乙烷(29  $\mu$ l)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3ml)之混合物中，並使所得混合物於 80°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(63mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 4.00 (2 H, q,  $J=9.8$  Hz), 4.43 (2 H, q,  $J=8.2$  Hz), 6.31-6.58 (1 H, m), 7.07-7.14 (2 H, m), 7.22-7.29 (2 H, m), 7.29-7.32 (1 H, m), 9.69 (1 H, br. s.).

#### 實施例 104

2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮



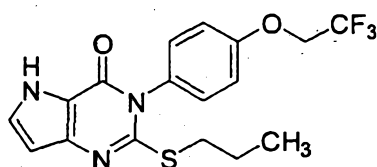
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.3ml)添加至 2-硫酮基

-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(100mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、碘乙烷(23  $\mu$ l)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)之混合物中，並使所得混合物於 80°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(68mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.32 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.12 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.42 (2 H, q,  $J=8.2$  Hz), 6.39-6.49 (1 H, m), 7.02-7.14 (2 H, m), 7.17-7.23 (1 H, m), 7.23-7.31 (2 H, m), 9.84 (1 H, br. s.).

#### 實施例 105

2-(丙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



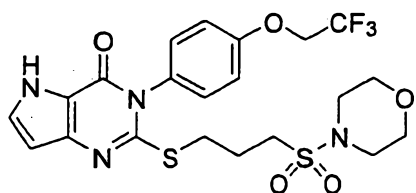
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.3ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(100mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、1-碘丙烷(29  $\mu$ l)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3ml)之混合物中，並使所得混合物於 80°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水

及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(88mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.99 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.55-1.78 (2 H, m), 3.09 (1 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.42 (2 H, q,  $J=8.1$  Hz), 6.39-6.49 (1 H, m), 7.03-7.14 (2 H, m), 7.18-7.23 (1 H, m), 7.23-7.32 (3 H, m), 9.78 (1 H, br. s.).

### 實施例 106

2-{[3-(嗎啉-4-基磺醯基)丙基]硫基}-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 5-二氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-4-酮



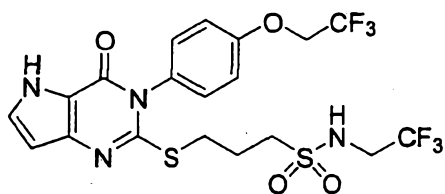
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.59ml)添加至 2-硫醯基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-1, 2, 3, 5-四氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-4-酮(200mg (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-[(3-氯丙基)磺醯基]嗎啉(133mg) (其係藉由公開文件 Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), Vol. 34, p. 3324 (1969)中所述之方法或其類似方法獲得)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留

物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(107mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.98-2.10 (2 H, m), 3.10-3.19 (8 H, m), 3.59-3.64 (4 H, m), 4.87 (2 H, q,  $J=9.1$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.36 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.40 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 12.15 (1 H, s).

### 實施例 107

3-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1-磺醯胺



將三乙胺(164  $\mu$ l)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、3-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1-磺醯胺(141mg)(其係藉由公開文件 Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), Vol. 34, p. 3324 (1969)中所述之方法或其類似方法獲得)、碘化鈉(88mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 120°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。

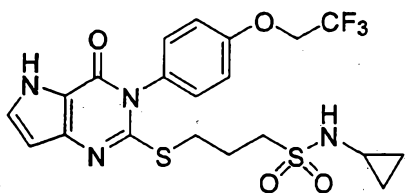


將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(69mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.95-2.10 (2 H, m), 3.09-3.22 (4 H, m), 3.76 (2 H, q,  $J=9.6$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.16-7.23 (2 H, m), 7.33-7.37 (2 H, m), 7.40 (1 H, t,  $J=2.5$  Hz), 8.08 (1 H, br. s.), 12.15 (1 H, br. s.).

### 實施例 108

N-環丙基-3-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丙烷-1-磺醯胺



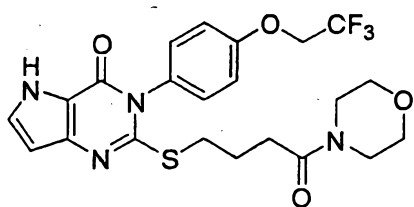
將三乙胺(164  $\mu$ l)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、3-氯-N-環丙基丙烷-1-磺醯胺(117mg)(其係藉由公開文件 Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), Vol. 34, p. 3324 (1969)中所述之方法或其類似方法獲得)、碘化鈉(88mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層

析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(198mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.45-0.53 (2 H, m), 0.53-0.61 (2 H, m), 1.94-2.07 (2 H, m), 2.34-2.45 (1 H, m), 3.07-3.22 (4 H, m), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.34 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.40 (2 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.15 (1 H, br. s.).

### 實施例 109

2-[(4-嗎啉-4-基-4-酮基丁基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

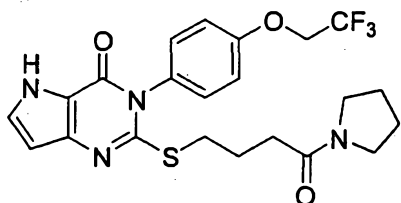


將 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (96mg) 添加至 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸 (214mg) (其係藉由實施例 73 之方法或其類似方法獲得)、嗎啉(44mg) 以及 1-羥基苯并三唑(77mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液(5ml) 中，並使所得混合物於室溫攪拌 3 天。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋殘留物。使用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(143mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.72-1.91 (2 H, m), 2.38 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.06 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.35-3.45 (4 H, m), 3.47-3.60 (4 H, m), 4.87 (2 H, q,  $J=9.1$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.34 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.39 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 12.12 (1 H, s).

### 實施例 110

2-[(4-酮基-4-吡咯啉-1-基丁基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啉-4-酮



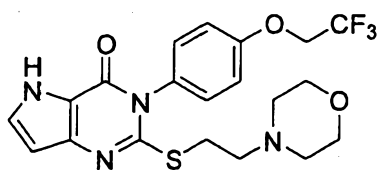
將 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (96mg) 添加至 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啉-2-基}硫基)丁酸 (214mg) (其係藉由實施例 73 之方法或其類似方法獲得)、吡咯啉 (36mg)、1-羥基苯并三唑 (77mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 3 天。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋殘留物。使用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物 (128mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.61-1.90 (6 H, m),

2.30 (2 H, t, J=7.0 Hz), 3.07 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.24 (2 H, t, J=6.6 Hz), 3.28-3.41 (2 H, m), 4.87 (2 H, q, J=8.7 Hz), 6.34 (1 H, s), 7.19 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.34 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.39 (1 H, t, J=2.7 Hz), 12.12 (1 H, br. s.).

### 實施例 111

2-[(2-嗎啉-4-基乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



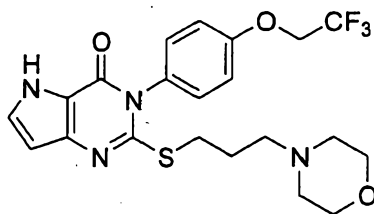
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(1.2ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽(109mg)、碘化鈉(88mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(173mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.38 (4 H, br. s.), 2.54 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.19 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.46-3.58 (4 H, m), 4.88 (2 H, q, J=9.0 Hz), 6.34 (1

H, d,  $J=2.9$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.39 (1 H, d,  $J=2.9$  Hz), 12.13 (1 H, s).

### 實施例 112

2-[(3-嗎啉-4-基丙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

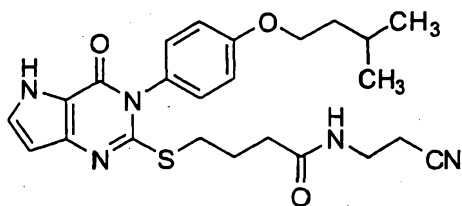


將 1M 碳酸氫鈉水溶液(1.2ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-(3-氯丙基)嗎啉鹽酸鹽(117mg)、碘化鈉(88mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(143mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.66-1.84 (2 H, m), 2.25-2.37 (6 H, m), 3.06 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.48-3.63 (4 H, m), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.31 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.14-7.22 (2 H, m), 7.29-7.36 (2 H, m), 7.38 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.12 (1 H, s).

### 實施例 113

N-(2-氰基乙基)-4-({3-[4-(3-甲基丁氧基)苯基]-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺

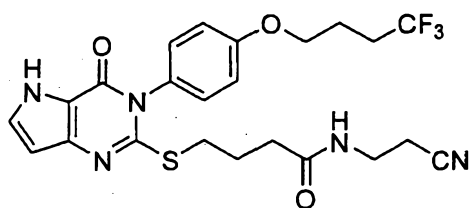


將 3-[4-(3-甲基丁氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(413mg)(其係藉由實施例 11 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(307mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(359mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(183mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.96 (6 H, d,  $J=6.4$  Hz), 1.66 (2 H, q,  $J=6.6$  Hz), 1.75-1.91 (3 H, m), 2.17 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.05 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4, 5.7$  Hz), 4.07 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.34 (1 H, dd,  $J=3.1, 1.7$  Hz), 7.05 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.38 (1 H, dd,  $J=3.1, 2.8$  Hz), 8.20 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 12.09 (1 H, br. s.).

實施例 114

N-(2-氰基乙基)-4-({4-酮基-3-[4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺

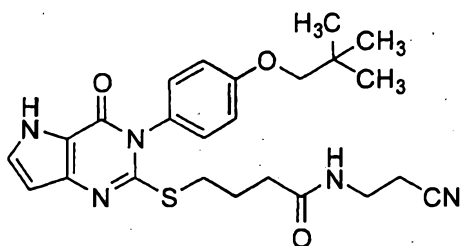


將 2-硫酮基-3-[4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(351mg) (其係藉由實施例 12 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(263mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(276mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(219mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.82 (2 H, tt,  $J=7.5$ , 7.2 Hz), 1.92-2.07 (2 H, m), 2.17 (2 H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.35-2.47 (2 H, m), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.05 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4$ , 5.7 Hz), 4.12 (2 H, t,  $J=6.2$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=2.9$  Hz), 7.07 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.26 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=2.9$  Hz), 8.20 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 12.10 (1 H, s).

實施例 115

N-(2-氰基乙基)-4-({3-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



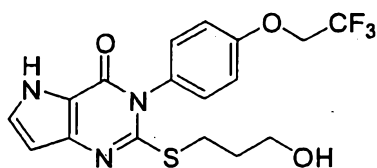
將 3-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(216 mg)(其係藉由實施例 13 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(175mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(193mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(112 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.04 (9 H, s), 1.82 (2 H, tt,  $J=7.4, 7.2$  Hz), 2.17 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.05 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4, 5.7$  Hz), 3.70 (2 H, s), 6.34 (1 H, dd,  $J=3.0, 1.9$  Hz), 7.05 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.38 (1 H, dd,  $J=3.0, 2.7$  Hz), 8.20 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 12.09 (1 H, br. s.).



## 實施例 116

2-[(3-羥基丙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



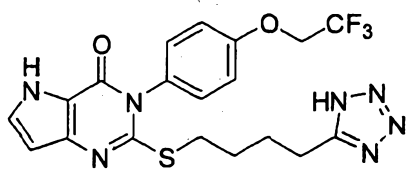
將 1M 碳酸氫鈉水溶液 (0.5ml) 添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮 (171mg) (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、3-溴丙-1-醇 (347mg)、碘化鈉 (75mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (155mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.65-1.80 (2 H, m), 3.08 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.38-3.48 (2 H, m), 4.54 (1 H, t,  $J=5.3$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 12.12 (1 H, br. s.).

## 實施例 117

2-[[4-(1H-四唑-5-基)丁基]硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙

氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

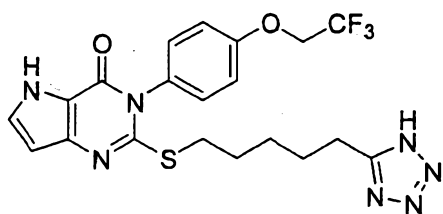


將 5-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)戊腈 (150mg)(由實施例 87 獲得)、疊氮基(三甲基)矽烷 (207mg)、二丁基(酮基)錫(8.96mg)以及甲苯(10ml)之混合物於 120°C 攪拌 4 天。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以逆相層析法純化，然後自乙酸乙酯再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(50mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.51-1.87 (4 H, m), 2.79-2.98 (2 H, m), 3.00-3.17 (2 H, m), 4.77-4.99 (2 H, m), 6.34 (1 H, br. s.), 7.18 (2 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.38 (1 H, br. s.), 12.12 (1 H, br. s.).

#### 實施例 118

2-{{[5-(1H-四唑-5-基)戊基]硫基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

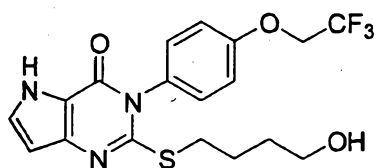


將 6-({4-酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-4, 5-二氫-3H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-2-基} 硫基)己腈 (150mg) (由實施例 88 獲得)、疊氮基(三甲基)矽烷 (198mg)、二丁基(酮基)錫(8.5mg)以及甲苯(10ml)之混合物於 120°C 攪拌 4 天。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以逆相層析法純化，然後自乙酸乙酯再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(100mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.27-1.43 (2 H, m), 1.52-1.80 (4 H, m), 2.87 (2 H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.04 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.34 (1 H, t,  $J=2.2$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.38 (1 H, t,  $J=2.7$  Hz), 12.12 (1 H, br. s.).

#### 實施例 119

2-[(4-羥基丁基)硫基]-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 5-二氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-4-酮



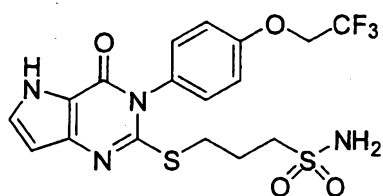
將 2-硫酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-1, 2, 3, 5-四氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-4-酮(171mg) (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-溴丁-1-醇

(383mg)、碘化鈉(75mg)、三乙胺(1 ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經逆相層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(20mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.38-1.53 (2 H, m), 1.54-1.68 (2 H, m), 3.06 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.34-3.42 (2 H, m), 4.39 (1 H, t,  $J=5.2$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.15-7.22 (2 H, m), 7.29-7.36 (2 H, m), 7.38 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.11 (1 H, s).

#### 實施例 120

3-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3h-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丙烷-1-磺醯胺



將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-

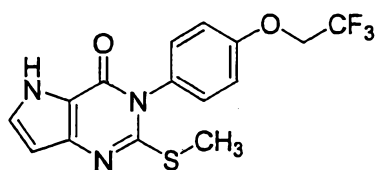
1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(682mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、3-氯丙烷-1-磺醯胺(946mg)(其係藉由公開文件 Journal of Organic Chemistry(J. Org. Chem.), Vol. 11, p. 2162 (1987) 中所述之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(1.4ml)以及

N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自甲醇/乙酸乙酯之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(806mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.01-2.12 (2 H, m), 2.98-3.09 (2 H, m), 3.18 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.36 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 6.80 (2 H, br. s.), 7.20 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.35 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.40 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.14 (1 H, br. s.).

#### 實施例 121

2-(甲基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



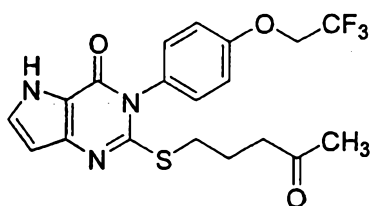
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.5ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(171mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、碘甲烷(126  $\mu$ l)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之溶液中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合

溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(135mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.41 (3 H, s), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.37 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.34 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.39 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.12 (1 H, s).

### 實施例 122

2-[(4-酮基戊基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



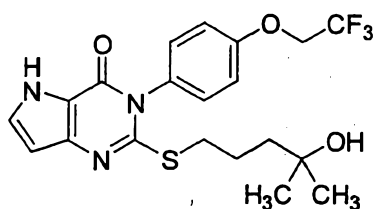
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(2.0ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(682mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、5-氯戊-2-酮(242 mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 24 小時。於反應混合物中添加 5-氯戊-2-酮(242mg)，並使所得混合物於 100°C 攪拌 24 小時。使反應混合物返回至室溫，並以乙酸乙酯稀釋。使用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(285mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.71-1.85 (2 H, m), 2.06 (3 H, s), 2.46-2.56 (2 H, m), 3.02 (2 H, t,  $J=7.2$

Hz), 4.87 (2 H, q, J=8.8 Hz), 6.34 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.14-7.23 (2 H, m), 7.29-7.37 (2 H, m), 7.39 (1 H, d, J=2.6 Hz), 12.12 (1 H, br. s.).

### 實施例 123

2-[(4-羥基-4-甲基戊基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



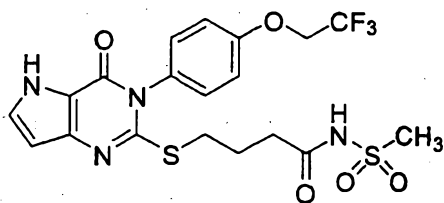
於 0°C，將 3 M 溴化甲基鎂/乙醚溶液(0.23ml)滴加至 2-[(4-酮基戊基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(100mg)(由實施例 122 獲得)之四氫呋喃溶液(5ml)中，並使所得混合物於室溫攪拌 1 小時。使用飽和氯化銨水溶液終止反應，並以乙酸乙酯萃取反應液體。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(81 mg)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.04 (6 H, s), 1.34-1.44 (2 H, m), 1.56-1.70 (2 H, m), 3.04 (2 H, t, J=7.3 Hz), 4.13 (1 H, s), 4.87 (2 H, q, J=8.9 Hz), 6.34 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.14-7.23 (2 H, m), 7.29-7.36 (2 H, m), 7.38 (1 H, d, J=1.5 Hz), 12.11 (1 H, s).

### 實施例 124

N-(甲基磺醯基)-4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)

苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯  
胺



將 2-甲基-6-硝基苯甲酸酐(207mg)添加至 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸(214mg)(由實施例 73 獲得)、甲磺醯胺(52mg)、三乙胺(209  $\mu$ l)、4-二甲基胺基吡啶(61 mg)以及乙腈(10ml)之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。減壓餾除溶劑，並以水稀釋殘留物。接著，使用乙酸乙酯萃取稀釋物。以 1M 鹽酸及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(35mg)。

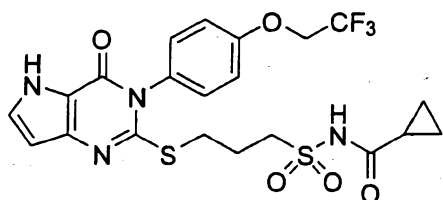
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.85 (2 H, m), 2.35 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.06 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.20 (3 H, s), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.36 (1 H, dd,  $J=2.6, 2.1$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.29-7.37 (2 H, m), 7.39 (1 H, t,  $J=2.9$  Hz), 11.68 (1 H, br. s.), 12.13 (1 H, br. s.).

#### 實施例 125

N-{{3-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丙基}磺醯基}環丙



## 烷羧醯胺

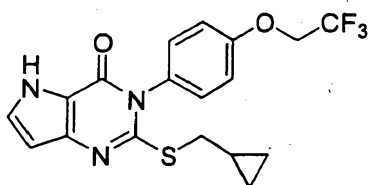


將 2-甲基-6-硝基苯甲酸酐(207mg)添加至 3-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3h-吡咯并[3,2-D]嘧啶-2-基}硫基)丙烷-1-磺醯胺(231mg)(由實施例 120 獲得)、環丙烷羧酸(52mg)、三乙胺(209  $\mu$ l)、4-二甲基胺基吡啶(61mg)以及乙腈(10ml)之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。減壓餾除溶劑，以水稀釋混合物，然後再以乙酸乙酯萃取。使用 1M 鹽酸及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(60mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.68-0.85 (4 H, m), 1.59-1.72 (1 H, m), 1.95-2.13 (2 H, m), 3.15 (2 H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.39-3.49 (2 H, m), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.34 (1 H, t,  $J=2.3$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.34 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.40 (1 H, t,  $J=2.8$  Hz), 11.90 (1 H, s), 12.15 (1 H, br. s.).

## 實施例 126

2-[(環丙基甲基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

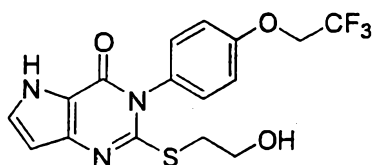


將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.5ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(171mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、(溴甲基)環丙烷(68mg)、碘化鈉(75mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(170mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.20-0.26 (2 H, m), 0.45-0.54 (2 H, m), 0.96-1.13 (1 H, m), 2.99 (2 H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.88 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.15-7.23 (2 H, m), 7.29-7.37 (2 H, m), 7.38 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.11 (1 H, s).

#### 實施例 127

2-[(2-羥基乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

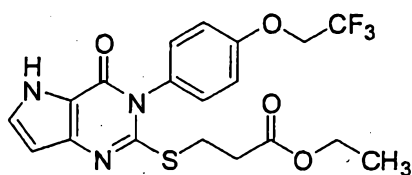


將 1M 碳酸氫鈉水溶液 (0.5ml) 添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并 [3,2-d] 嘓啶-4-酮 (171mg) (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、2-溴乙醇 (63mg)、碘化鈉 (75mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (127mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.16 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.59 (2 H, q,  $J=6.2$  Hz), 4.79-4.96 (3 H, m), 6.32-6.37 (1 H, m), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.32 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.39 (1 H, t,  $J=2.8$  Hz), 12.12 (1 H, br. s.).

### 實施例 128

乙基 3-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并 [3,2-d] 嘓啶-2-基} 硫基) 丙酸酯



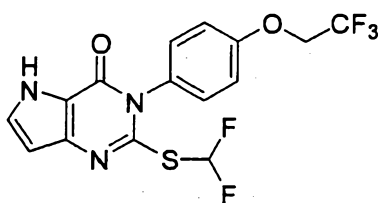
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并 [3,2-d] 嘓啶-4-酮 (341mg) (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、3-溴丙酸乙酯

(501mg)、碘化鈉(150mg)、三乙胺(120ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(30ml)之混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋殘留物，並使用 1M 鹽酸、水、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自甲醇/乙酸乙酯之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(295mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.16 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.71 (2 H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.24 (2 H, t,  $J=6.9$  Hz), 4.05 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.36 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.32 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.40 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 12.14 (1 H, br. s.).

#### 實施例 129

2-[(二氟甲基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



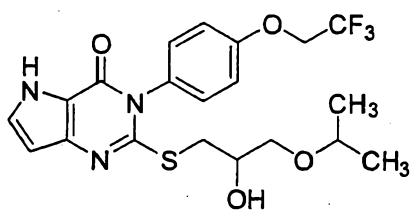
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(1.0ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(341mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、二氟(碘)甲烷(500mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 15

小時。接著，添加二氟(碘)甲烷(500mg)之 N,N-二甲基甲醯胺溶液(5ml)，並使混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自己烷/二異丙醚之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(25mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.89 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.40-6.45 (1 H, m), 7.23 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.39-7.49 (3 H, m), 7.82 (1 H, t,  $J=25.2$  Hz), 12.34 (1 H, br. s.).

### 實施例 130

2-{[2-羥基-3-(1-甲基乙氧基)丙基]硫基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮



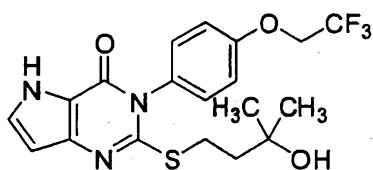
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(341mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、2-[(1-甲基乙氧基)甲基]環氧乙烷(116mg)、碘化鈉(150mg)、三乙胺(120ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓濃縮。使用乙酸乙酯稀釋殘留物，並以水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無

水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自己烷/二異丙醚之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(230mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.06 (6 H, d,  $J=6.1$  Hz), 3.04 (1 H, dd,  $J=12.9, 7.6$  Hz), 3.22-3.41 (3 H, m), 3.48-3.59 (1 H, m), 3.68-3.81 (1 H, m), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 5.05 (1 H, d,  $J=5.3$  Hz), 6.33 (1 H, t,  $J=2.5$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.32 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.38 (1 H, t,  $J=3.0$  Hz), 12.11 (1 H, br. s.).

#### 實施例 131

2-[(3-羥基-3-甲基丁基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



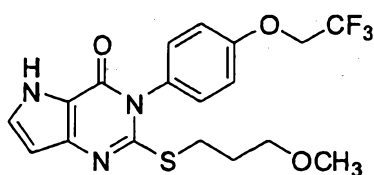
於室溫，將 1 M 溴化甲基鎂/四氫呋喃溶液(1.87ml)滴加至 3-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丙酸乙酯(200mg)(由實施例 128 獲得)之四氫呋喃溶液(10ml)中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。使用飽和氯化銨水溶液終止反應，並以乙酸乙酯萃取反應液體。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自己酸乙酯/己烷之混合溶劑再

結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(130mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.11 (6 H, s), 1.56-1.68 (2 H, m), 2.98-3.11 (2 H, m), 4.33 (1 H, s), 4.87 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.33 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 12.10 (1 H, s).

### 實施例 132

2-[(3-甲氧基丙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



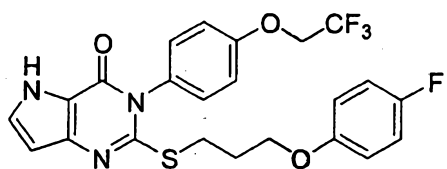
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(1.0ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(341mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、1-溴-3-甲氧基丙烷(153mg)、碘化鈉(150mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(280mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.74-1.88 (2 H, m), 3.06 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.21 (3 H, s), 3.35 (2 H, t,

J=6.1 Hz), 4.87 (2 H, q, J=9.0 Hz), 6.35 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.19 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.33 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.38 (1 H, d, J=3.0 Hz), 12.12 (1 H, s).

### 實施例 133

2-{[3-(4-氟苯氧基)丙基]硫基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



將 1M 碳酸氫鈉水溶液 (1.0ml) 添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮 (341mg) (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、1-(3-氯丙氧基)-4-氟苯 (189mg)、碘化鈉 (150mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (10ml) 之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (260mg)。

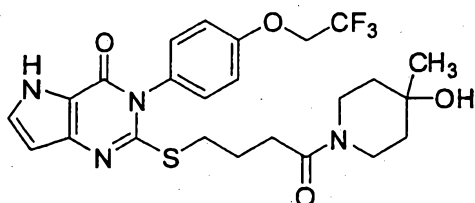
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.04 (2 H, m), 3.18 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.99 (2 H, t, J=6.2 Hz), 4.87 (2 H, q, J=9.0 Hz), 6.33 (1 H, d, J=2.7 Hz), 6.87-6.96 (2 H, m), 7.04-7.14 (2 H, m), 7.19 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.34 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.39 (1 H, d, J=3.0 Hz), 12.12



(1 H, s).

## 實施例 134

2-{[4-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)-4-酮基丁基]硫  
基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯  
并[3,2-d]嘓啶-4-酮



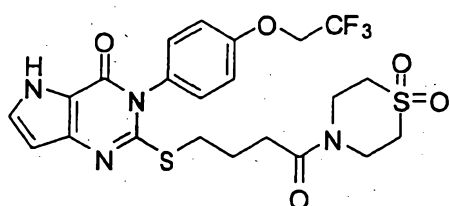
將 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽  
(115mg)添加至 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯  
基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸  
(214mg)(其係藉由實施例 73 之方法或其類似方法獲得)、  
4-甲基哌啶-4-醇鹽酸鹽(58mg)(其係藉由公開文件  
Journal of the American Chemical Society (J. Am. Chem.  
Soc.), Vol. 115, p. 7250 (1993)中所述之方法或其類似  
方法獲得)、1-羥基苯并三唑(77mg)以及 N,N-二甲基甲醯  
胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小  
時。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋殘留物。使用水、  
飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水  
硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法及逆相  
層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(89mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.09 (3 H, s),  
1.21-1.48 (4 H, m), 1.80 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.37 (2  
H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.92-3.09 (3 H, m), 3.21-3.34 (1 H,

m), 3.43-3.53 (1 H, m), 3.84-3.96 (1 H, m), 4.35 (1 H, br. s.), 4.87 (2 H, q, J=8.9 Hz), 6.34 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.19 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.33 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.39 (1 H, br. s.), 12.12 (1 H, br. s.).

### 實施例 135

2-{{[4-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)-4-酮基丁基]硫基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



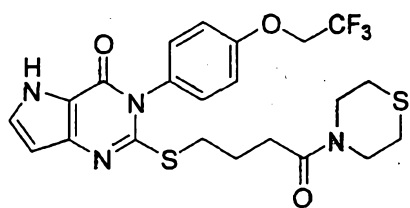
將 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (115mg) 添加至 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸 (214mg) (其係藉由實施例 73 之方法或其類似方法獲得)、硫代嗎啉 1,1-二氧化物 (68mg)、1-羥基苯并三唑 (77mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (10ml) 之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋殘留物。使用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法及逆相層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物 (63mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.77-1.91 (2 H, m), 2.44-2.53 (2 H, m), 3.01-3.11 (4 H, m), 3.13-3.25 (2

H, m), 3.75-3.90 (4 H, m), 4.87 (2 H, q, J=8.9 Hz), 6.31-6.36 (1 H, m), 7.17-7.21 (2 H, m), 7.32-7.36 (2 H, m), 7.37 - 7.41 (1 H, m), 12.13 (1 H, br. s.).

### 實施例 136

2-[(4-酮基-4-硫代嗎啉-4-基丁基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



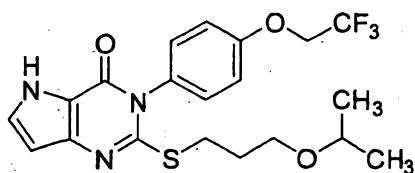
將 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (144 mg) 添加至 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸 (215mg) (其係藉由實施例 73 之方法或其類似方法獲得)、硫代嗎啉 (103mg)、1-羥基苯并三唑 (77mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 之混合物中，並使所得混合物於室溫攪拌 15 小時。減壓餾除溶劑，然後以乙酸乙酯稀釋殘留物。使用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物自甲醇/乙酸乙酯之混合溶劑再結晶，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物 (150mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.75-1.88 (2 H, m), 2.39 (2 H, t, J=7.3 Hz), 2.47-2.52 (2 H, m), 2.54-2.61 (2 H, m), 3.06 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.61-3.72 (4 H, m),

4.87 (2 H, q, J=8.9 Hz), 6.35 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.19 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.34 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.39 (1 H, d, J=2.8 Hz), 12.12 (1 H, s).

### 實施例 137

2-{[3-(1-甲基乙氧基)丙基]硫基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



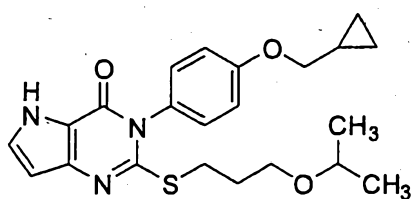
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.58 ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(200mg) (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 3-(1-甲基乙氧基)丙基酯(158mg) (其係藉由公開文件 Canadian Journal of Chemistry (Can. J. Chem.), Vol. 33, p. 1207 (1955) 中所述之方法獲得)、碘化鈉(87mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 3 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(201 mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.04 (6 H, d, J=6.2 Hz), 1.72-1.84 (2 H, m), 3.07 (2 H, t J=7.5 Hz), 3.38

(2 H, t,  $J=6.1$  Hz), 3.49 (1 H, spt,  $J=6.2$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.12 (1 H, s).

### 實施例 138

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-{[3-(1-甲基乙氧基)丙基]硫基}-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮



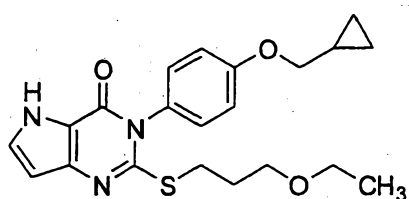
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.64 ml)添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(200mg) (其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 3-(1-甲基乙氧基)丙基酯(174 mg) (其係藉由公開文件 Canadian Journal of Chemistry (Can. J. Chem.), Vol. 33, p. 1207 (1955)中所述之方法獲得)、碘化鈉(96mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 3 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(221mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.39 (2 H, m), 0.56-0.64 (2 H, m), 1.06 (6 H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.21-1.33

(1 H, m), 1.71-1.84 (2 H, m), 3.06 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.38 (2 H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.49 (1 H, spt,  $J=6.1$  Hz), 3.89 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.37 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.10 (1 H, s).

### 實施例 139

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-[(3-乙氧基丙基)硫  
基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



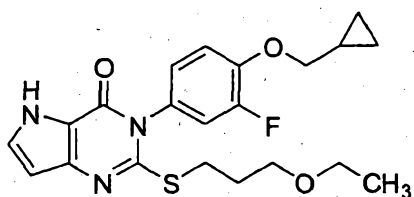
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.64 ml)添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(200mg) (其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 3-乙氧基丙基酯(165mg) (其係藉由公開文件 Canadian Journal of Chemistry(Can. J. Chem.), Vol. 33, p. 1207 (1955)中所述之方法或其類似方法獲得)、碘化鈉(96 mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 3 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(169mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.40 (2 H, m),

0.56-0.65 (2 H, m), 1.08 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.21-1.34 (1 H, m), 1.74-1.87 (2 H, m), 3.06 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.34-3.42 (4 H, m), 3.89 (2 H, d, J=7.0 Hz), 6.34 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.04 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.23 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.38 (1 H, d), 12.10 (1 H, s).

#### 實施例 140

3-[4-(環丙基甲氧基)-3-氟苯基]-2-[(3-乙氧基丙基)硫基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



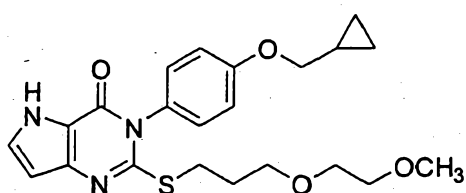
將 1M 碳酸氫鈉水溶液 (0.6ml) 添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)-3-氟苯基]-2-硫基-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮 (200mg) (其係藉由實施例 50 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 3-乙氧基丙基酯 (155mg) (其係藉由公開文件 Canadian Journal of Chemistry (Can. J. Chem.), Vol. 33, p. 1207 (1955) 中所述之方法或其類似方法獲得)、碘化鈉 (90mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (10ml) 之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 3 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (195mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.33-0.41 (2 H, m),

0.58-0.66 (2 H, m), 1.08 (3 H, t, J=7.0 Hz), 1.22-1.37 (1 H, m), 1.74-1.89 (2 H, m), 3.07 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.34-3.43 (4 H, m), 3.98 (2 H, d, J=6.8 Hz), 6.35 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.09-7.17 (1 H, m), 7.25 (1 H, dd, J=9.0, 8.9 Hz), 7.33-7.43 (2 H, m), 12.13 (1 H, s).

#### 實施例 141

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-[[3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]硫基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.64 ml)添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、1-溴-3-(2-甲氧基乙氧基)丙烷(126mg)、碘化鈉(96mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(156 mg)。

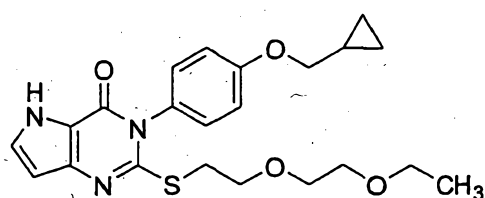
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.39 (2 H, m), 0.56-0.65 (2 H, m), 1.21-1.32 (1 H, m), 1.74-1.87 (2 H, m), 3.06 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.22 (3 H, s), 3.38-3.49



(6 H, m), 3.88 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 12.10 (1 H, br. s.).

### 實施例 142

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-{[2-(2-乙氧基乙氧基)乙基]硫基}-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



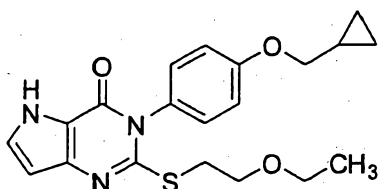
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.64 ml)添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(200mg) (其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、1-溴-2-(2-乙氧基乙氧基)乙烷(126 mg)、碘化鈉(96 mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(183mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.39 (2 H, m), 0.56-0.64 (2 H, m), 1.06 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.22-1.30 (1 H, m), 3.23 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.35-3.53 (6 H, m), 3.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.89 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2

H, d, J=8.9 Hz), 7.38 (1 H, d, J=2.8 Hz), 12.12 (1 H, s).

### 實施例 143

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-[(2-乙氧基乙基)硫  
基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮



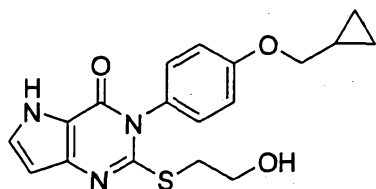
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.64ml)添加至 3-[4-(環丙基  
甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]  
嘧啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 6 之方法或其類似方  
法獲得)、1-氯-2-乙氧基乙烷(69mg)、碘化鈉(96 mg)以及  
N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於  
100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙  
酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸  
鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後  
自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉  
末之標題化合物(181 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.33-0.39 (2 H, m),  
0.56-0.65 (2 H, m), 1.07 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.21-1.33  
(1 H, m), 3.23 (2 H, t, J=6.4 Hz), 3.42 (2 H, q, J=7.1  
Hz), 3.56 (2 H, t, J=6.4 Hz), 3.89 (2 H, d, J=7.2 Hz),  
6.35 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.04 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.23  
(2 H, d, J=8.9 Hz), 7.38 (1 H, d, J=3.0 Hz), 12.12 (1

H, br. s.).

### 實施例 144

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-[(2-羥基乙基)硫基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

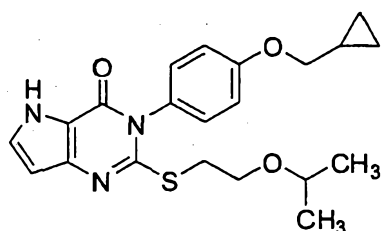


將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.64 ml)添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(200mg) (其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、2-溴乙醇(80mg)、碘化鈉(96 mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(110mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.40 (2 H, m), 0.56-0.64 (2 H, m), 1.21-1.34 (1 H, m), 3.15 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.53-3.63 (2 H, m), 3.89 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 4.91 (1 H, t,  $J=5.5$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 12.10 (1 H, s).

### 實施例 145

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-[[2-(1-甲基乙氧基)乙基]硫基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

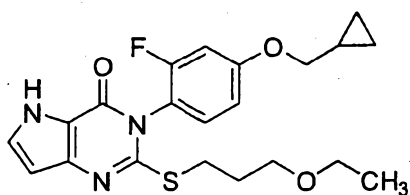


將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.64 ml)添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 2-(1-甲基乙氧基)乙基酯(165mg)(其係藉由公開文件 Canadian Journal of Chemistry (Can. J. Chem.), Vol. 33, p. 1207 (1955)中所述之方法或其類似方法獲得)、碘化鈉(96 mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 3 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(170mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.39 (2 H, m), 0.56-0.64 (2 H, m), 1.05 (6 H, d,  $J=6.1$  Hz), 1.20-1.34 (1 H, m), 3.19 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.51-3.61 (3 H, m), 3.89 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=2.5$  Hz), 12.11 (1 H, br. s.).

實施例 146

3-[4-(環丙基甲氧基)-2-氟苯基]-2-[(3-乙氧基丙基)硫  
基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

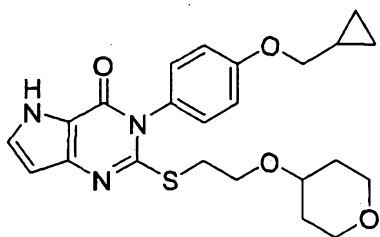


將 1 M 碳酸氫鈉水溶液 (0.25ml) 添加至 3-[4-(環丙基  
甲氧基)-2-氟苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并  
[3,2-d]嘓啶-4-酮 (83mg) (其係藉由實施例 14 之方法或其  
類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 3-乙氧基丙基酯 (70mg) (其  
係藉由公開文件 Canadian Journal of Chemistry (Can. J.  
Chem.), Vol. 33, p. 1207 (1955) 中所述之方法或其類似  
方法獲得)、碘化鈉 (37mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 之  
混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 3 小時。使反應  
混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和  
鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所  
得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑  
再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (55mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.28-0.39 (2 H, m),  
0.57-0.65 (2 H, m), 1.08 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.21-1.32  
(1 H, m), 1.76-1.89 (2 H, m), 3.09 (2 H, t,  $J=6.8$  Hz),  
3.34-3.43 (4 H, m), 3.92 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.37 (1  
H, d,  $J=3.0$  Hz), 6.91 (1 H, dd,  $J=8.9, 2.4$  Hz), 7.06  
(1 H, dd,  $J=11.7, 2.4$  Hz), 7.33-7.44 (2 H, m), 12.19  
(1 H, s).

## 實施例 147

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-{[2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)乙基]硫基}-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



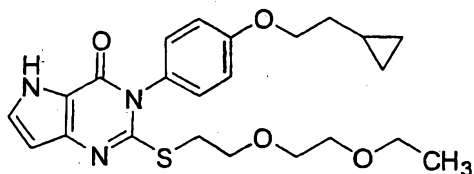
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.64ml)添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)乙基酯(192mg)(由參考例 55 獲得)、碘化鈉(96mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物，並使所得混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(225mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.33-0.39 (2 H, m), 0.57-0.64 (2 H, m), 1.20-1.42 (3 H, m), 1.75-1.85 (2 H, m), 3.22 (2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.25-3.35 (2 H, m), 3.46-3.56 (1 H, m), 3.62 (2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.77 (2 H, dt,  $J=11.7, 4.2$  Hz), 3.89 (2 H, d,  $J=7.0$  Hz), 6.33 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.22 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.10 (1 H,

s).

## 實施例 148

3-[4-(2-環丙基乙氧基)苯基]-2-[[2-(2-乙氧基乙氧基)乙基]硫基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



將 3-[4-(2-環丙基乙氧基)苯基]-2-硫酮基

-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(300mg)(由實施例 15 獲得)、1-溴-2-(2-乙氧基乙氧基)乙烷(197mg)、碘化鈉(149mg)、1M 碳酸氫鈉水溶液(1 ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之混合物於 100°C 攪拌 4 小時，然後減壓濃縮。於殘留物中添加乙酸乙酯及水，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(311mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.12-0.18 (2 H, m), 0.43-0.49 (2 H, m), 0.80-0.95 (1 H, m), 1.06 (3 H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.67 (2 H, q,  $J=6.8$  Hz), 3.24 (2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.35-3.47 (4 H, m), 3.47-3.53 (2 H, m), 3.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.10 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.06 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.38 (1 H, t,  $J=2.4$  Hz), 12.10 (1 H, br.

s.)

## 實施例 149

3-[4-(2-環丙基乙氧基)苯基]-2-[(2-羥基乙基)硫  
基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



將 3-[4-(2-環丙基乙氧基)苯基]-2-硫酮基

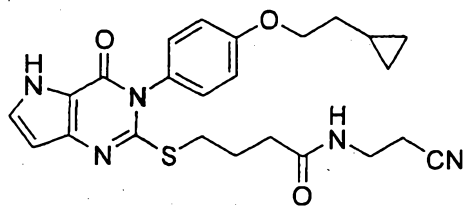
-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(300mg)(由  
實施例 15 獲得)、2-溴乙醇(140ml)、碘化鈉(149mg)、1M  
碳酸氫鈉水溶液(1.5ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之  
混合物於 100°C 攪拌隔夜，然後減壓濃縮。於殘留物中添  
加乙酸乙酯及水，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽  
和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將  
殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再  
結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(161mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.13-0.18 (2 H, m),  
0.43-0.50 (2 H, m), 0.80-0.95 (1 H, m), 1.67 (2 H, q,  
J=6.8 Hz), 3.15 (2 H, t, J=6.5 Hz), 3.59 (2 H, q, J=6.4  
Hz), 4.10 (2 H, t, J=6.5 Hz), 4.89 (1 H, t, J=5.4 Hz),  
6.34 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.06 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.24  
(2 H, d, J=8.9 Hz), 7.38 (1 H, br. s.), 12.09 (1 H,  
br. s.).

## 實施例 150



N-(2-氰基乙基)-4-({3-[4-(2-環丙基乙氧基)苯基]-4-酮基-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



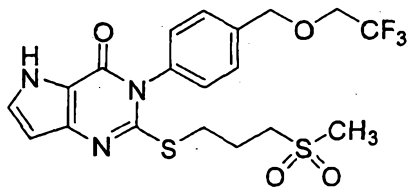
將 3-[4-(2-環丙基乙氧基)苯基]-2-硫酮基

-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(300mg)(由實施例 15 獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(306mg)(由參考例 49 獲得)、碘化鈉(225mg)、三乙胺(278  $\mu$ l)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之混合物於 90°C 攪拌隔夜，然後減壓濃縮。於殘留物中添加乙酸乙酯及水，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(234 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.12-0.19 (2 H, m), 0.42-0.50 (2 H, m), 0.80-0.95 (1 H, m), 1.67 (2 H, q,  $J=6.6$  Hz), 1.75-1.89 (2 H, m), 2.17 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.05 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.25 (2 H, q,  $J=6.3$  Hz), 4.10 (2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.34 (1 H, dd,  $J=2.6, 2.1$  Hz), 7.06 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.37 (1 H, t,  $J=2.9$  Hz), 8.19 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 12.09 (1 H, br. s.).

實施例 151

2-{[3-(甲基磺醯基)丙基]硫基}-3-{4-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



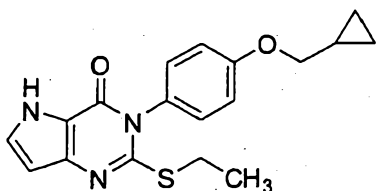
將 2-硫酮基-3-{4-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯基}-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(250mg) (由實施例 16 獲得)、4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙基酯(225mg)(其係藉由公開文件 WO 08/1931 中所述之方法或其類似方法獲得)、碘化鈉(149mg)、1M 碳酸氫鈉水溶液(1.0ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物於 100°C 攪拌隔夜，然後減壓濃縮。於殘留物中添加乙酸乙酯及水，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(187mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.00-2.12 (2 H, m), 2.97 (3 H, s), 3.13-3.21 (4 H, m), 4.20 (2 H, q,  $J=9.5$  Hz), 4.77 (2 H, s), 6.36 (1 H, d,  $J=2.3$  Hz), 7.37-7.43 (3 H, m), 7.51 (2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 12.17 (1 H, br. s.).

實施例 152

2-[[2-(2-乙氧基乙氧基)乙基]硫基]-3-{4-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



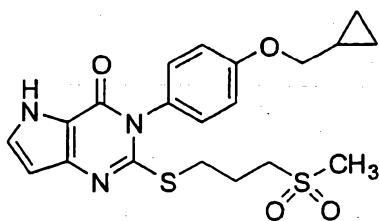


將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.64 ml)添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(200mg) (其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、碘乙烷(204  $\mu$ l)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物，並使所得混合物於 70°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(186mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.33-0.39 (2 H, m), 0.56-0.64 (2 H, m), 1.16-1.34 (4 H, m), 3.02 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.89 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.35 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.03 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.22 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.37 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 12.09 (1 H, s).

#### 實施例 154

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-{[3-(甲基磺醯基)丙基]硫基}-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮



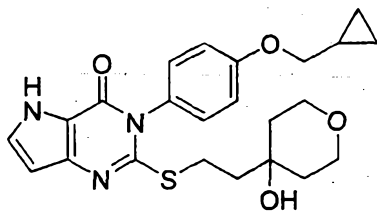
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.64ml)添加至 3-[4-(環丙基

甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1, 2, 3, 5-四氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘧啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙基酯(187mg)(其係藉由公開文件 W0 08/1931 中所述之方法或其類似方法獲得)、碘化鈉(96 mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(164mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.33-0.39 (2 H, m), 0.57-0.64 (2 H, m), 1.19-1.34 (1 H, m), 2.00-2.12 (2 H, m), 2.97 (3 H, s), 3.10-3.23 (4 H, m), 3.89 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.39 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.12 (1 H, s).

#### 實施例 155

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-{[2-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙基]硫基}-3, 5-二氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘧啶-4-酮



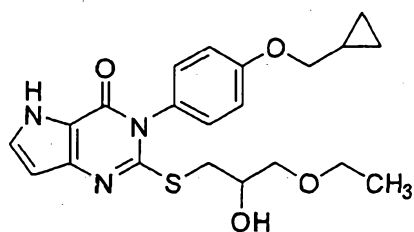
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.64 ml)添加至 3-[4-(環丙基

甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1, 2, 3, 5-四氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 2-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙基酯(192mg)(由參考例 56 獲得)、碘化鈉(96mg)以及 N, N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中, 並使所得混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫, 然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物, 經無水硫酸鎂脫水後, 減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈白色粉末之標題化合物(165mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.31-0.39 (2 H, m), 0.56-0.64 (2 H, m), 1.20-1.79 (7 H, m), 3.00-3.12 (2 H, m), 3.48-3.69 (4 H, m), 3.88 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 4.41 (1 H, br. s.), 6.32 (1 H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.03 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.22 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.37 (1 H, d,  $J=2.5$  Hz), 12.09 (1 H, br. s.).

#### 實施例 156

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-[(3-乙氧基-2-羥基丙基)硫基]-3, 5-二氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘓啶-4-酮



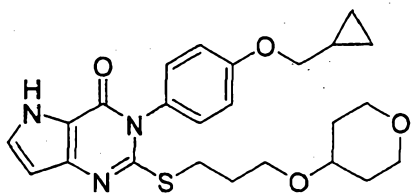
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.64 ml)添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1, 2, 3, 5-四氫-4H-吡咯并[3, 2-d]

嘧啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、2-(乙氧基甲基)環氧乙烷(65mg)、碘化鈉(96 mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(100mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.40 (2 H, m), 0.56-0.65 (2 H, m), 1.09 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.21-1.33 (1 H, m), 3.02 (1 H, dd,  $J=13.1, 7.8$  Hz), 3.24-3.34 (3 H, m), 3.38-3.48 (2 H, m), 3.72-3.84 (1 H, m), 3.89 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 5.09 (1 H, d,  $J=5.7$  Hz), 6.33 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.37 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 12.09 (1 H, s).

#### 實施例 157

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-{[3-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)丙基]硫基}-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮



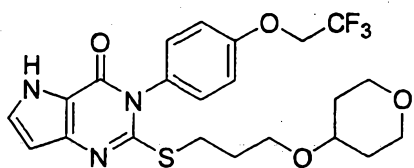
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.59 ml)添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 6 之方法或其類似方

法獲得)、4-甲基苯磺酸 2-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙基酯(185mg)(由參考例 59 獲得)、碘化鈉(88mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(7 ml)之混合物中,並使所得混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫,然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物,經無水硫酸鎂脫水後,減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化,然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此,獲得呈白色粉末之標題化合物(235mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.39 (2 H, m), 0.55-0.65 (2 H, m), 1.22-1.41 (3 H, m), 1.72-1.87 (4 H, m), 3.08 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.24-3.35 (2 H, m), 3.37-3.49 (3 H, m), 3.69-3.82 (2 H, m), 3.88 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.33 (1 H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.03 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.22 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.37 (1 H, d,  $J=2.5$  Hz), 12.09 (1 H, br. s.).

#### 實施例 158

2-{[3-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)丙基]硫基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.59ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯

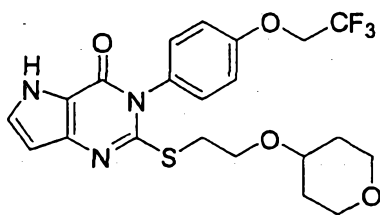


并[3, 2-d]嘧啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 2-(4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)乙基酯(184 mg)(由參考例 59 獲得)、碘化鈉(88mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(251mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.27-1.41 (2 H, m), 1.75-1.87 (4 H, m), 3.09 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.25-3.35 (2 H, m), 3.36-3.48 (3 H, m), 3.71-3.81 (2 H, m), 4.87 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 12.11 (1 H, s).

#### 實施例 159

2-{[2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)乙基]磺基}-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 5-二氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘧啶-4-酮



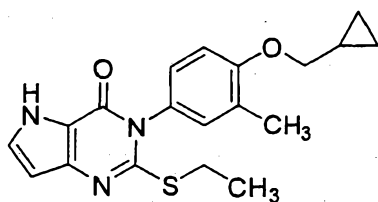
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.59ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-1, 2, 3, 5-四氫-4H-吡咯

并[3, 2-d]嘧啶-4-酮(200mg) (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)乙基酯(177mg) (由參考例 55 獲得)、碘化鈉(88mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(181mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.28-1.42 (2 H, m), 1.75-1.86 (2 H, m), 3.19-3.28 (2 H, m), 3.28-3.35 (2 H, m), 3.51 (1 H, ddd,  $J=8.9, 4.7, 4.5$  Hz), 3.62 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.77 (2 H, dt,  $J=11.6, 4.2$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=9.1$  Hz), 6.34 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.39 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 12.13 (1 H, s).

#### 實施例 160

3-[4-(環丙基甲氧基)-3-甲基苯基]-2-(乙基硫基)-3,5-二氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘧啶-4-酮



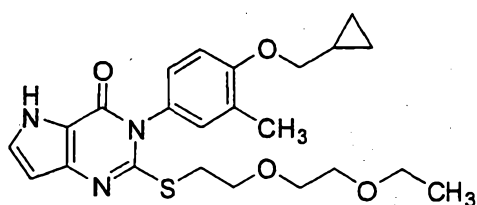
將 3-[4-(環丙基甲氧基)-3-甲基苯基]-2-硫酮基-1, 2, 3, 5-四氫-4H-吡咯并[3, 2-d]嘧啶-4-酮(230mg) (由

實施例 17 獲得)、碘乙烷(640ml)、1M 碳酸氫鈉水溶液(840ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之混合物於 90°C 攪拌 4 小時，冷卻至室溫，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使殘留物自乙酸乙酯再結晶，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(151 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.34-0.41 (2 H, m), 0.57-0.64 (2 H, m), 1.18-1.34 (4 H, m), 2.20 (3 H, s), 3.01 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.91 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.33-6.35 (1 H, m), 6.96-7.04 (1 H, m), 7.04-7.12 (2H, m), 7.37 (1 H, t,  $J=2.8$  Hz), 12.08 (1 H, br. s.).

#### 實施例 161

3-[4-(環丙基甲氧基)-3-甲基苯基]-2-[[2-(2-乙氧基乙氧基)乙基]硫基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



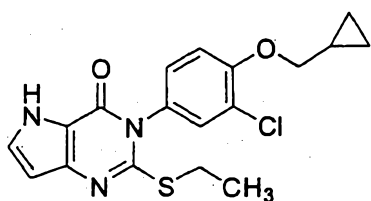
將 3-[4-(環丙基甲氧基)-3-甲基苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(230mg)(由實施例 17 獲得)、1-溴-2-(2-乙氧基乙氧基)乙烷(197mg)、碘化鈉(149mg)、1 M 碳酸氫鈉水溶液(840ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之混合物於 90°C 攪拌 4 小時，冷卻至室溫，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，接著

以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/二異丙醚之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(182mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.34-0.41 (2 H, m), 0.56-0.64 (2 H, m), 1.06 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.20-1.36 (1 H, m), 2.20 (3 H, s), 3.23 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.34-3.47 (4 H, m), 3.47-3.53 (2 H, m), 3.60 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.84-3.98 (2 H, m), 6.34 (1 H, d,  $J=3.0$  Hz), 6.96-7.05 (1 H, m), 7.05-7.13 (2 H, m), 7.37 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 12.09 (1 H, s).

#### 實施例 162

3-[3-氯-4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-(乙基硫基)-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮



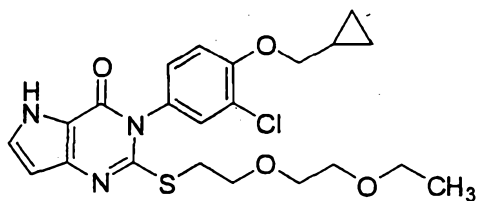
將 3-[3-氯-4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(243mg)(由實施例 18 獲得)、碘乙烷(640ml)、1M 碳酸氫鈉水溶液(840ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之混合物於 90°C 攪拌 4 小時，冷卻至室溫，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使殘留物自

乙酸乙酯/二異丙醚之混合溶劑再結晶，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(150mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.36-0.42 (2 H, m), 0.59-0.66 (2 H, m), 1.20-1.37 (4 H, m), 3.04 (2 H, q,  $J=7.4$  Hz), 3.93-4.08 (2 H, m), 6.35 (1 H, t,  $J=2.3$  Hz), 7.23 (1 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.29 (1 H, dd,  $J=9.1, 2.3$  Hz), 7.38 (1 H, t,  $J=2.8$  Hz), 7.52 (1 H, d,  $J=2.3$  Hz), 12.12 (1 H, br. s.).

### 實施例 163

3-[3-氯-4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-[[2-(2-乙氧基乙氧基)乙基]硫基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

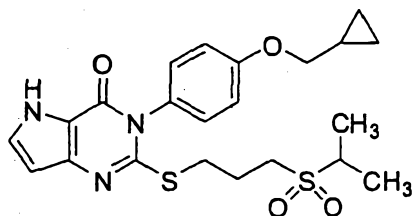


將 3-[3-氯-4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(243mg)(由實施例 18 獲得)、1-溴-2-(2-乙氧基乙氧基)乙烷(197mg)、碘化鈉(149mg)、1 M 碳酸氫鈉水溶液(840ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之混合物於 90°C 攪拌 4 小時，冷卻至室溫，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/二異丙醚之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(158mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.36-0.42 (2 H, m), 0.59-0.66 (2 H, m), 1.06 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.23-1.38 (1 H, m), 3.25 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.35-3.46 (4 H, m), 3.48-3.53 (2 H, m), 3.61 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.95-4.07 (2 H, m), 6.35 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.24 (1 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.30 (1 H, dd,  $J=8.7, 2.3$  Hz), 7.39 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.53 (1 H, d,  $J=2.3$  Hz), 12.14 (1 H, br. s.).

### 實施例 164

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-({3-[(1-甲基乙基)磺醯基]丙基}硫基)-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

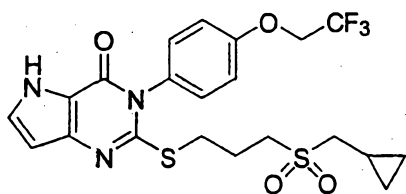


將 1 M 碳酸氫鈉水溶液 (0.64ml) 添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮 (200mg) (其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 3-[(1-甲基乙基)磺醯基]丙基酯 (205mg) (由參考例 62 獲得)、碘化鈉 (96mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (10ml) 之混合物中，並使所得混合物於  $100^\circ\text{C}$  攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (160mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.39 (2 H, m), 0.56-0.64 (2 H, m), 1.19-1.32 (7 H, m), 1.98-2.12 (2 H, m), 3.11-3.19 (4 H, m), 3.22-3.31 (1 H, m), 3.89 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.33 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.39 (1 H, d,  $J=2.8$  Hz), 12.12 (1 H, s).

### 實施例 165

2-({3-[(環丙基甲基)磺醯基]丙基}硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮

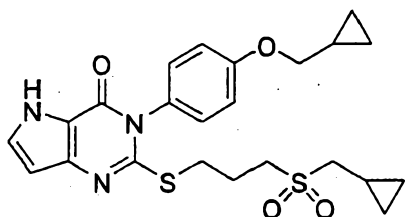


將 1M 碳酸氫鈉水溶液 (0.59ml) 添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮 (200mg) (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 3-[(環丙基甲基)磺醯基]丙基酯 (196mg) (由參考例 65 獲得)、碘化鈉 (88mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (10ml) 之混合物中，並使所得混合物於  $100^\circ\text{C}$  攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (150mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.29-0.37 (2 H, m), 0.54-0.63 (2 H, m), 0.92-1.09 (1 H, m), 2.00-2.12 (2 H, m), 3.05 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 3.10-3.24 (4 H, m), 4.87 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.35 (1 H, dd,  $J=2.8, 2.1$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.35 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.40 (1 H, t,  $J=2.9$  Hz), 12.14 (1 H, br. s.).

### 實施例 166

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-({3-[(環丙基甲基)磺醯基]丙基}硫基)-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



將 1 M 碳酸氫鈉水溶液 (0.64ml) 添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮 (200mg) (其係藉由實施例 6 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 3-[(環丙基甲基)磺醯基]丙基酯 (212mg) (由參考例 65 獲得)、碘化鈉 (96mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (10ml) 之混合物中，並使所得混合物於  $100^\circ\text{C}$  攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (210mg)。

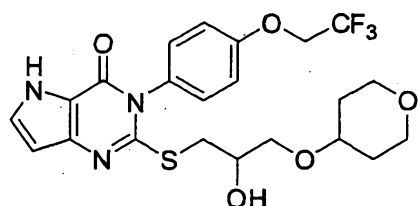
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.29-0.39 (4 H, m),



0.55-0.64 (4 H, m), 0.93-1.08 (1 H, m), 1.21-1.34 (1 H, m), 1.99-2.11 (2 H, m), 3.05 (2 H, d, J=7.2 Hz), 3.12-3.19 (4 H, m), 3.89 (2 H, d, J=7.0 Hz), 6.34 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.04 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.25 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.39 (1 H, br. s.), 12.12 (1 H, br. s.).

### 實施例 167

2-{[2-羥基-3-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)丙基]硫基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



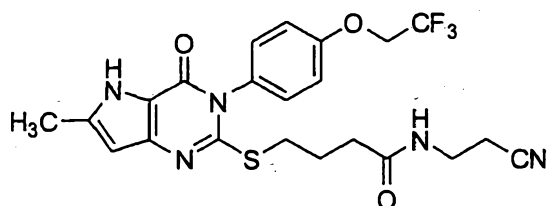
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.59ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(200mg) (其係藉由實施例 2 之方法或其類似方法獲得)、4-(環氧乙烷-2-基甲氧基)四氫-2H-哌喃(93mg) (由參考例 66 獲得)、碘化鈉(88mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(135mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.27-1.45 (2 H, m),

1.70-1.86 (2 H, m), 3.08 (1 H, dd,  $J=13.1, 7.4$  Hz), 3.23-3.52 (7 H, m), 3.71-3.84 (2 H, m), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.28-6.35 (1 H, m), 7.19 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.36-7.42 (1 H, m), 12.10 (1 H, br. s.).

### 實施例 168

N-(2-氰基乙基)-4-({6-甲基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



將 6-甲基-2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(178mg) (其係藉由實施例 19 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(131mg) (其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碘化鈉(75mg)、三乙胺(140ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物加熱至  $100^{\circ}\text{C}$ ，並攪拌 12 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(156mg)。

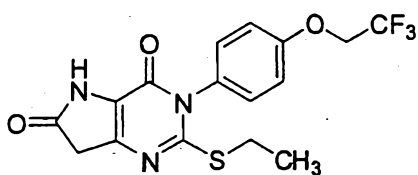
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.81 (2 H, tt,  $J=7.4, 7.1$  Hz), 2.16 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.32 (3 H, s), 2.60

(2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.04 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.5, 5.7$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.08 (1 H, s), 7.18 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.20 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 11.88 (1 H, s).

### 實施例 169

2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4,6-二酮及其互變異構物

2-(乙基硫基)-6-羥基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮



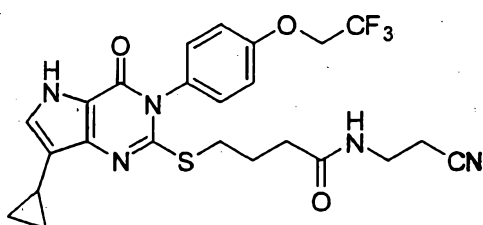
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,4a,5-四氫-1H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4,6-二酮(68mg) (其係藉由實施例 20 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(190ml)、碘乙烷(297mg, 154ml)以及乙腈(4ml)之混合物加熱回流 30 分鐘。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(50ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得粗產物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物的互變異構混合物(48mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.21 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.00 (2 H, q,  $J=7.4$  Hz), 3.62 (1.2 H, s), 4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 5.32 (0.4 H, br. s.), 7.00-7.53

(4 H, m), 10.47 (0.6 H, s), 11.21 (0.4 H, br. s.), 11.46 (0.4 H, br. s.).

### 實施例 170

N-(2-氰基乙基)-4-({7-環丙基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基} 硫基)丁醯胺



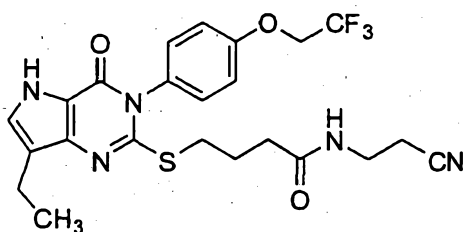
將 7-環丙基-2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(191mg) (其係藉由實施例 21 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(131mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碘化鈉(75mg)、三乙胺(140ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物加熱至 100°C, 並攪拌 12 小時。使反應混合物返回至室溫, 然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物, 經無水硫酸鎂脫水後, 減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(221mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.79-0.89 (2 H, m), 0.90-0.98 (2 H, m), 1.78-1.97 (3 H, m), 2.19 (2 H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.61 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.04 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.25 (2 H, td,  $J=6.4, 5.7$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.15-7.21 (3 H, m), 7.31 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 8.21

(1 H, t, J=5.7 Hz), 11.78 (1 H, br. s.).

### 實施例 171

N-(2-氰基乙基)-4-({7-乙基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



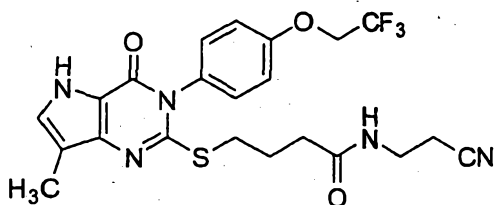
將 7-乙基-2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(185mg) (其係藉由實施例 22 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(131mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碘化鈉(75mg)、三乙胺(140ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物加熱至 100°C, 並攪拌 12 小時。使反應混合物返回至室溫, 然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物, 經無水硫酸鎂脫水後, 減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(228mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.26 (3 H, t, J=7.6 Hz), 1.86 (2 H, tt, J=7.3, 7.1 Hz), 2.18 (2 H, t, J=7.3 Hz), 2.60 (2 H, t, J=6.6 Hz), 2.63 (2 H, q, J=7.6 Hz), 3.07 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.24 (2 H, td, J=6.6, 5.8 Hz), 4.87 (2 H, q, J=8.8 Hz), 7.15-7.22 (3 H, m), 7.32 (2 H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1 H, t, J=5.8 Hz), 11.80 (1 H,

s).

## 實施例 172

N-(2-氰基乙基)-4-({7-甲基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺

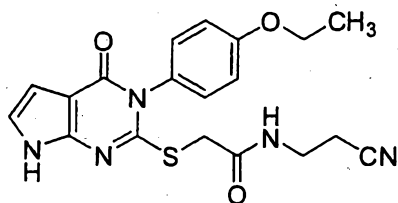


將 7-甲基-2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,5-四氫-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮(170mg) (其係藉由實施例 23 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(126mg) (其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碘化鈉(72mg)、三乙胺(133  $\mu$ l) 以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物加熱至 100°C, 並攪拌 18 小時。使反應混合物返回至室溫, 然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物, 經無水硫酸鎂脫水後, 減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈白色固體之標題化合物(49mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.86 (2 H, tt,  $J=7.3$ , 7.1 Hz), 2.18 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.17 (3 H, s), 2.60 (2 H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.09 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.5$ , 5.7 Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.19 (1 H, s), 7.31 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 8.20 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 11.79 (1 H, s).

## 實施例 173

N-(2-氰基乙基)-2-{[3-(4-乙氧基苯基)-4-酮基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]硫基}乙醯胺



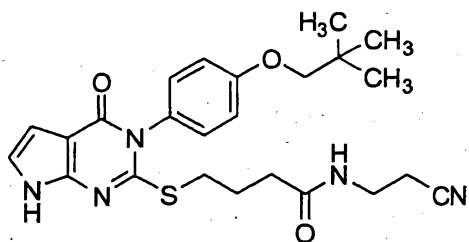
將 3-(4-乙氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(144mg)(其係藉由實施例 24 之方法或其類似方法獲得)、2-氯-N-(2-氰基乙基)乙醯胺(80mg)(其係藉由參考例 40 之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(140ml)以及乙腈(3 ml)之混合物加熱回流 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(171mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.63 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.29 (2 H, td,  $J=6.6$ , 5.8 Hz), 3.80 (2 H, s), 4.10 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.99 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.06 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.43 (1 H, t,  $J=5.8$  Hz), 11.77 (1 H, s).

## 實施例 174

N-(2-氰基乙基)-4-({3-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-4-酮基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯

胺



將 3-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-2-硫酮基  
-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(235mg)(其  
係藉由實施例 25 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-  
氰基乙基)丁醯胺(175mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其  
類似方法獲得)、碳酸鉀(193mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺  
(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添  
加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用  
飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。  
使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈淺褐色固體之標  
題化合物(111mg)。

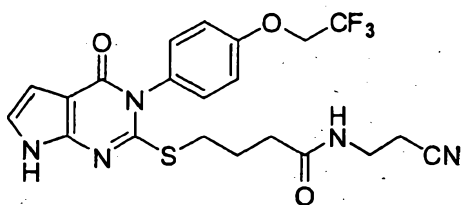
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.03 (9 H, s), 1.84  
(2 H, tt,  $J=7.4, 7.0$  Hz), 2.18 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60  
(2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.06 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.24 (2  
H, td,  $J=6.4, 5.5$  Hz), 3.70 (2 H, s), 6.42 (1 H, dd,  
 $J=3.3, 2.0$  Hz), 6.97 (1 H, dd,  $J=3.3, 2.3$  Hz), 7.05  
(2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.21 (1  
H, t,  $J=5.6$  Hz), 11.84 (1 H, br. s.).

#### 實施例 175

N-(2-氰基乙基)-4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)  
苯基]-4,5-二氫-3H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯



胺



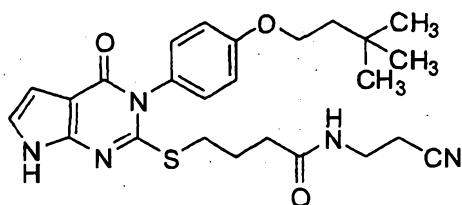
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(171mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(131mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(209ml)、碘化鈉(75mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物加熱至 100°C, 並攪拌 12 小時。使反應混合物返回至室溫, 然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物, 經無水硫酸鎂脫水後, 減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈白色固體之標題化合物(93mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.85 (2 H, tt,  $J=7.4$ , 7.1 Hz), 2.18 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.07 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4$ , 5.7 Hz), 4.86 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.97 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 8.19 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 11.85 (1 H, s).

#### 實施例 176

N-(2-氰基乙基)-4-({3-[4-(3,3-二甲基丁氧基)苯基]-4-酮基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}硫基)丁醯

胺



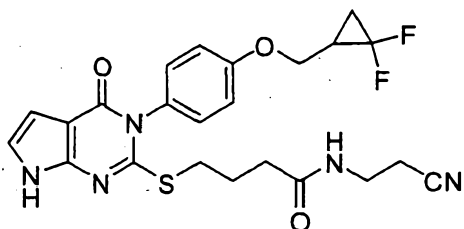
將 3-[4-(3,3-二甲基丁氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(536mg)(其係藉由實施例 27 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(416mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(441mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈褐色固體之標題化合物(203mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.99 (9 H, s), 1.70 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.84 (2 H, tt,  $J=7.4, 7.0$  Hz), 2.18 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.06 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4, 5.8$  Hz), 4.09 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.42 (1 H, dd,  $J=3.3, 2.1$  Hz), 6.97 (1 H, dd,  $J=3.3, 2.3$  Hz), 7.05 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.19 (1 H, t,  $J=5.8$  Hz), 11.83 (1 H, br. s.).

實施例 177

N-(2-氰基乙基)-4-[(3-{4-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]苯

基}-4-酮基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基)硫基]  
丁醯胺

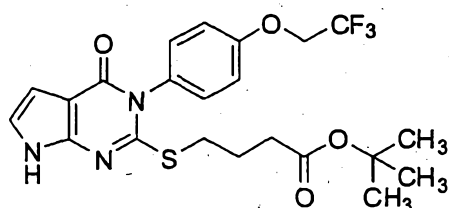


將 3-{4-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]苯基}-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(466mg)(其係藉由實施例 28 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(350mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(359mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈褐色固體之標題化合物(95mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.44-1.63 (1 H, m), 1.67-1.79 (1 H, m), 1.85 (2 H, tt,  $J=7.4, 7.0$  Hz), 2.18 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.21-2.39 (1 H, m), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.06 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4, 5.7$  Hz), 3.98-4.31 (2 H, m), 6.42 (1 H, dd,  $J=3.4, 2.1$  Hz), 6.97 (1 H, dd,  $J=3.4, 2.3$  Hz), 7.08 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.20 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 11.84 (1 H, br. s.).

實施例 178

4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸第三丁酯



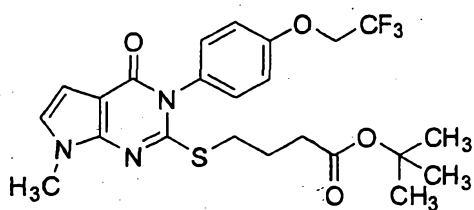
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-

1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(341mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)、4-溴丁酸第三丁酯(267mg)、1M 碳酸氫鈉水溶液(1.1 ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物加熱至 100°C，並攪拌所得混合物 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(200ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，接著使用乙醚清洗，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(445mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 (9 H, s), 1.83 (2 H, tt,  $J=7.4, 7.0$  Hz), 2.28 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.06 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.86 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.98 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.85 (1 H, s).

實施例 179

4-({7-甲基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸第三丁酯

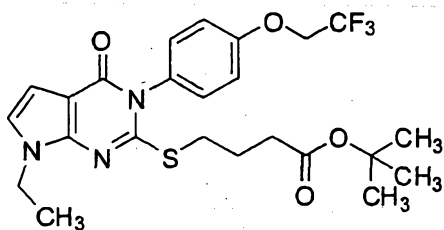


將 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸第三丁酯(115mg) (其係藉由實施例 178 之方法或其類似方法獲得) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)中，並依序於溶液中添加第三丁醇鉀(31.4mg)以及碘甲烷(149ml)。使混合物於室溫攪拌 18 小時。隨後，以乙酸乙酯(80ml)稀釋反應混合物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(69mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37 (9 H, s), 1.88 (2 H, tt,  $J=7.3, 7.2$  Hz), 2.30 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.11 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.73 (3 H, s), 4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.44 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.05 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz).

#### 實施例 180

第三丁基 4-({7-乙基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸酯

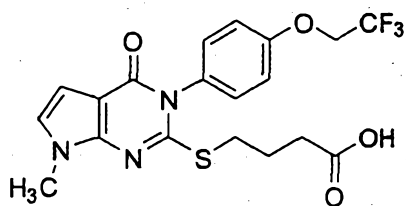


將 4-({4-酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-4, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸第三丁酯(100mg) (其係藉由實施例 178 之方法或其類似方法獲得) 溶於 N, N-二甲基甲醯胺(2 ml)中，並依序於溶液中添加氫化鈉(60%於油中，12mg)以及碘乙烷(331  $\mu$ l)。於氮氣氛圍下，使混合物於室溫攪拌 1 小時。隨後，將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液(1 ml)中，並以乙酸乙酯(80ml)稀釋所得產物。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色針狀結晶之標題化合物(103mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.43 (9 H, s), 1.47 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.01 (2 H, tt,  $J=7.4, 7.2$  Hz), 2.33 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.12 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.18 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.41 (2 H, q,  $J=8.0$  Hz), 6.63 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.77 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.06 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz).

#### 實施例 181

4-({7-甲基-4-酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-4, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸



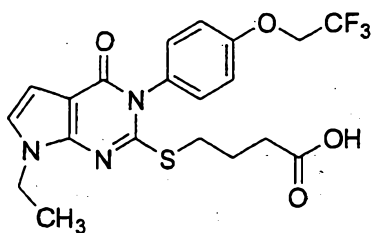
將 4-({7-甲基-4-酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-4, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸第

三丁酯(60mg)(由實施例 179 獲得)、乙腈(2ml)以及 6M 鹽酸(1 ml)之混合物加熱回流 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓濃縮。於所得殘留物中添加乙醚，並過濾混合物，接著減壓濃縮濾液。藉此，獲得標題化合物(69mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 2.05 (2 H, tt,  $J=7.3$ , 7.1 Hz), 2.43 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.17 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.75 (3 H, s), 4.41 (2 H, q,  $J=8.1$  Hz), 6.60 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.74 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.06 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.21 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 9.04 (1 H, br. s.).

#### 實施例 182

4-({7-乙基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸



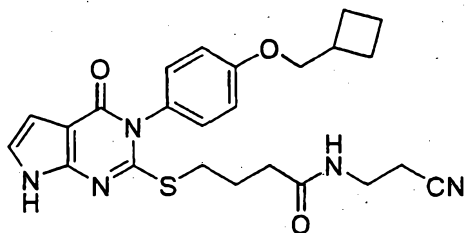
將 4-({7-乙基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸第三丁酯(100mg)(由實施例 180 獲得)、乙腈(4ml)以及 6M 鹽酸(2 ml)之混合物於室溫攪拌 8 小時。將飽和鹽水(10ml)添加至反應混合物液體中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得之白色固體自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結

晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(81mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.38 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.89 (2 H, tt,  $J=7.3, 7.2$  Hz), 2.31 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.11 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.17 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.44 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.11 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 12.13 (1 H, br. s.).

### 實施例 183

N-(2-氰基乙基)-4-({3-[4-(環丁基甲氧基)苯基]-4-酮基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



將 3-[4-(環丁基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(346mg)(其係藉由實施例 29 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(285mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(304 mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(73mg)。

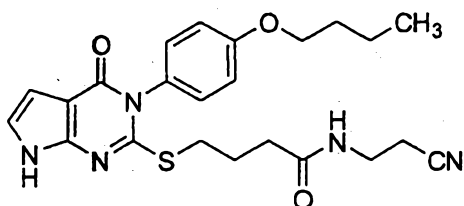
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.73-2.02 (6 H, m),



2.04-2.14 (2 H, m), 2.18 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.67-2.86 (1 H, m), 3.06 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4, 5.7$  Hz), 4.02 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.42 (1 H, dd,  $J=3.3, 1.9$  Hz), 6.97 (1 H, dd,  $J=3.3, 2.3$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.20 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 11.84 (1 H, br. s.).

#### 實施例 184

4-{[3-(4-丁氧基苯基)-4-酮基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基]硫基}-N-(2-氰基乙基)丁醯胺



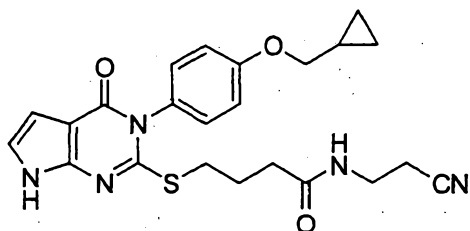
將 3-(4-丁氧基苯基)-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(254mg)(其係藉由實施例 30 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(219mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(220mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈褐色固體之標題化合物(71mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.96 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.39-1.55 (2 H, m), 1.67-1.79 (2 H, m), 1.84 (2

H, tt,  $J=7.4, 7.0$  Hz), 2.18 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.06 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4, 5.9$  Hz), 4.04 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.42 (1 H, dd,  $J=3.3, 1.8$  Hz), 6.97 (1 H, dd,  $J=3.3, 2.3$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.19 (1 H, t,  $J=5.9$  Hz), 11.83 (1 H, br. s.).

### 實施例 185

N-(2-氰基乙基)-4-({3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-4-酮基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



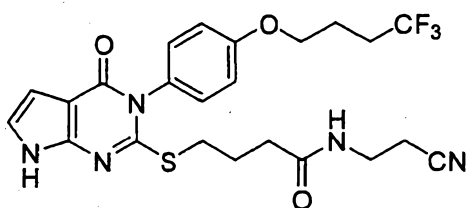
將 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(403mg)(其係藉由實施例 31 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(350mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(359mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈褐色固體之標題化合物(88mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.41 (2 H, m), 0.55-0.65 (2 H, m), 1.14-1.35 (1 H, m), 1.84 (2 H, tt,

J=7.4, 7.0 Hz), 2.18 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.60 (2 H, t, J=6.4 Hz), 3.05 (2 H, t, J=7.0 Hz), 3.24 (2 H, td, J=6.4, 5.7 Hz), 3.88 (2 H, d, J=6.8 Hz), 6.42 (1 H, d, J=3.4 Hz), 6.97 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.03 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.20 (2 H, d, J=9.0 Hz), 8.19 (1 H, t, J=5.7 Hz), 11.83 (1 H, s).

### 實施例 186

N-(2-氰基乙基)-4-({4-酮基-3-[4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



將 2-硫酮基-3-[4-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基]-

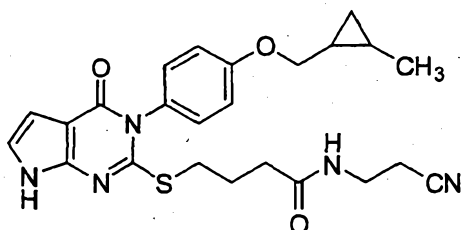
1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(213mg)(其係藉由實施例 32 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(153mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(166mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈褐色固體之標題化合物(63mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.84 (2 H, tt, J=7.4,

7.0 Hz); 1.93-2.08 (2 H, m), 2.18 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.36-2.53 (2 H, m), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.06 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4, 5.6$  Hz), 4.11 (2 H, t,  $J=6.1$  Hz), 6.42 (1 H, dd,  $J=3.4, 1.9$  Hz), 6.97 (1 H, dd,  $J=3.4, 2.4$  Hz), 7.06 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.20 (1 H, t,  $J=5.6$  Hz), 11.84 (1 H, br. s.).

### 實施例 187

N-(2-氰基乙基)-4-[(3-{4-[(2-甲基環丙基)甲氧基]苯基}-4-酮基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基)硫基]丁醯胺

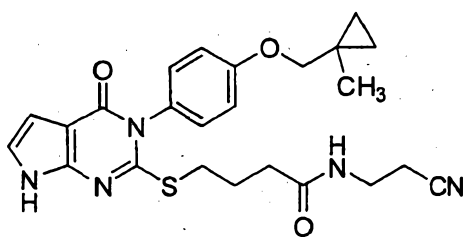


將 3-{4-[(2-甲基環丙基)甲氧基]苯基}-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(268mg)(其係藉由實施例 33 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(219mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(331mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈黃白色固體之標題化合物(41mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.28-0.42 (1 H, m), 0.44-0.60 (1 H, m), 0.69-0.89 (1 H, m), 0.91-1.04 (1 H, m), 1.07 (3 H, d,  $J=6.0$  Hz), 1.84 (2 H, tt,  $J=7.4$ , 7.0 Hz), 2.18 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.05 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4$ , 5.7 Hz), 3.77-4.00 (2 H, m), 6.42 (1 H, dd,  $J=3.4$ , 1.9 Hz), 6.97 (1 H, dd,  $J=3.4$ , 2.3 Hz), 7.02 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.19 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 11.83 (1 H, br. s.).

### 實施例 188

N-(2-氰基乙基)-4-[(3-{4-[(1-甲基環丙基)甲氧基]苯基}-4-酮基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)硫基]丁醯胺



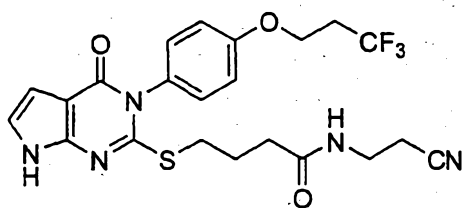
將 3-{4-[(1-甲基環丙基)甲氧基]苯基}-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(309mg)(其係藉由實施例 34 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(241mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(247mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。

將所得殘留物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈黃白色固體之標題化合物(38mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.36-0.48 (2 H, m), 0.49-0.62 (2 H, m), 1.21 (3 H, s), 1.84 (2 H, tt,  $J=7.4$ , 7.0 Hz), 2.18 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.05 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4$ , 5.7 Hz), 3.82 (2 H, s), 6.42 (1 H, dd,  $J=3.3$ , 1.5 Hz), 6.97 (1 H, dd,  $J=3.3$ , 2.1 Hz), 7.03 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.20 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 11.83 (1 H, br. s.).

#### 實施例 189

N-(2-氰基乙基)-4-({4-酮基-3-[4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



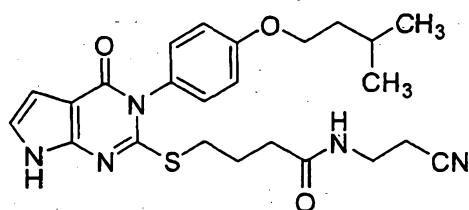
將 2-硫酮基-3-[4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(324 mg)(其係藉由實施例 35 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(219mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(248mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用

飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈褐色固體之標題化合物(103mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.85 (2 H, tt,  $J=7.4$ , 7.0 Hz), 2.18 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.74-2.93 (2 H, m), 3.06 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4$ , 5.7 Hz), 4.28 (2 H, t,  $J=5.9$  Hz), 6.42 (1 H, dd,  $J=3.4$ , 1.9 Hz), 6.97 (1 H, dd,  $J=3.4$ , 2.3 Hz), 7.09 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 8.20 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 11.84 (1 H, br. s.).

#### 實施例 190

N-(2-氰基乙基)-4-({3-[4-(3-甲基丁氧基)苯基]-4-酮基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



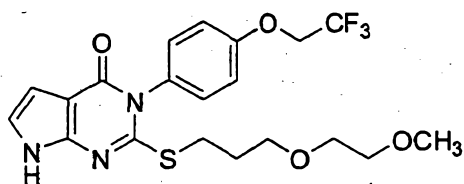
將 3-[4-(3-甲基丁氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(204mg)(其係藉由實施例 36 之方法或其類似方法獲得)、4-溴-N-(2-氰基乙基)丁醯胺(153mg)(其係藉由參考例 49 之方法或其類似方法獲得)、碳酸鉀(116mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物於室溫攪拌 24 小時。隨後，將水(50ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取所得混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將所得殘留

物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈褐色固體之標題化合物(37mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.96 (6 H, d,  $J=6.5$  Hz), 1.65 (2 H, dt,  $J=6.8, 6.6$  Hz), 1.74-1.96 (3 H, m), 2.18 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.60 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.05 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.24 (2 H, td,  $J=6.4, 5.7$  Hz), 4.06 (2 H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.42 (1 H, d,  $J=3.3$  Hz), 6.97 (1 H, dd,  $J=3.3, 1.5$  Hz), 7.05 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.21 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 11.84 (1 H, br. s.).

#### 實施例 191

2-{[3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]硫基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



將 1 M 碳酸氫鈉水溶液(0.44ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(150mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)、1-溴-3-(2-甲氧基乙氧基)丙烷(130mg)、碘化鈉(66mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得

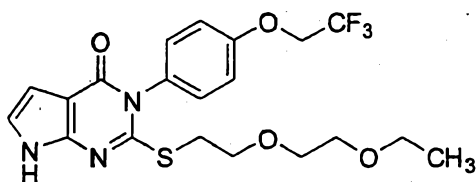


殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(163mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.83 (2 H, m), 3.07 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.21 (3 H, s), 3.36-3.51 (6 H, m), 4.86 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.98 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 11.87 (1 H, br. s.).

### 實施例 192

2-{[2-(2-乙氧基乙氧基)乙基]硫基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



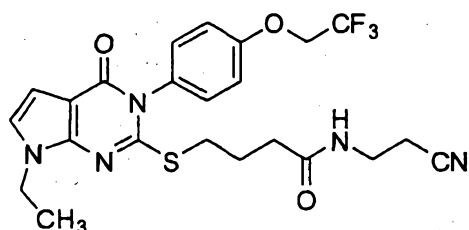
將 1 M 碳酸氫鈉水溶液(0.44ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(150mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)、1-溴-2-(2-乙氧基乙氧基)乙烷(130mg)、碘化鈉(66mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(128mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.06 (3 H, t), 3.25

(2 H, t, J=6.4 Hz), 3.34-3.47 (4 H, m), 3.47-3.54 (2 H, m), 3.61 (2 H, t, J=6.4 Hz), 4.86 (2 H, q, J=8.7 Hz), 6.43 (1 H, d, J=3.4 Hz), 6.98 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.18 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.7 Hz), 11.89 (1 H, br. s.).

### 實施例 193

N-(2-氰基乙基)-4-({7-乙基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}硫基)丁醯胺



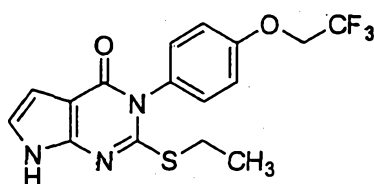
將 4-({7-乙基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}硫基)丁酸 (80mg) (其係藉由實施例 182 之方法或其類似方法獲得) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 ml) 中，並將 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (67.3mg)、1-羥基苯并三唑 (28.5mg) 以及 3-胺基丙腈 (250ml) 添加至溶液中。使混合物於室溫攪拌 24 小時，然後以乙酸乙酯 (80ml) 稀釋。使用 0.1 M 鹽酸及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物 (26.3mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.38 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.89 (2 H, tt, J=7.4, 7.1 Hz), 2.19 (2 H, t, J=7.4

Hz), 2.61 (2 H, t, J=6.4 Hz), 3.08 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.25 (2 H, td, J=6.4, 5.7 Hz), 4.17 (2 H, q, J=7.2 Hz), 4.87 (2 H, q, J=8.8 Hz), 6.44 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.12 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.18 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.31 (2 H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1 H, t, J=5.7 Hz).

### 實施例 194

2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-

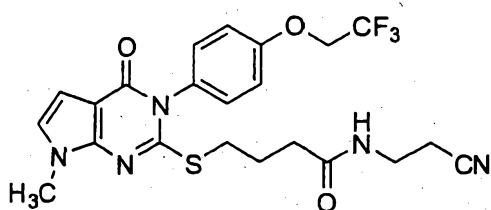
1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(900mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(2.64ml)、碘乙烷(1.07ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(26ml)之混合物加熱至 40°C, 並攪拌所得混合物 30 分鐘。使反應混合物返回至室溫, 然後以乙酸乙酯(150ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物, 經無水硫酸鎂脫水後, 減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化, 接著使用乙醚/己烷之混合溶劑清洗。藉此, 獲得呈白色粉末之標題化合物(871mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.25 (3 H, t, J=7.4 Hz), 3.04 (2 H, q, J=7.4 Hz), 4.86 (2 H, q, J=8.9 Hz), 6.43 (1 H, d, J=3.4 Hz), 6.98 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.18

(2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.29 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.87 (1 H, s).

### 實施例 195

N-(2-氰基乙基)-4-({7-甲基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁醯胺



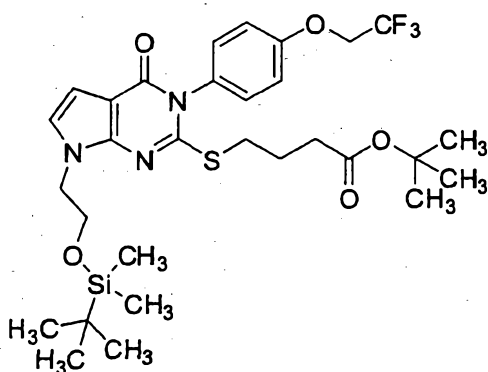
將 4-({7-甲基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸 (60mg) (其係藉由實施例 181 之方法或其類似方法獲得) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2ml) 中。於溶液中添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (52.1mg)、1-羥基苯并三唑 (18.4 mg) 以及 3-胺基丙腈 (524ml)。使混合物於室溫攪拌隔夜，然後以乙酸乙酯 (80ml) 稀釋。依序使用 1 M 鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉水溶液、以及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物 (9.9mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.89 (2 H, tt,  $J=7.4$ , 7.1 Hz), 2.19 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.61 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.10 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.25 (2 H, td,  $J=6.4$ , 5.7 Hz), 3.74 (3 H, s), 4.86 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.44 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.05 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2

H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.29 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 8.22 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz).

### 實施例 196

4-({7-(2-{{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸第三丁酯



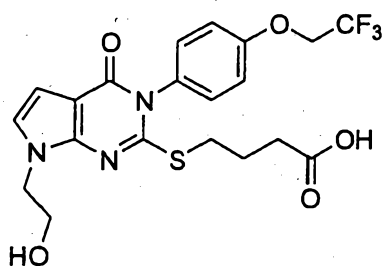
將 4-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸第三丁酯 (100mg) (其係藉由實施例 178 之方法或其類似方法獲得) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 ml) 中。依序於溶液中添加氫化鈉 (60% 於油中, 12mg) 以及 (2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷 (58  $\mu$ l), 並使所得混合物於氮氣氛圍下於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液 (3ml) 中, 添加水 (5ml), 並以乙酸乙酯 (80ml) 萃取。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鎂脫水後, 減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈無色油狀物質之標題化合物 (91mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm -0.04 (6 H, s), 0.86 (9 H, s), 1.43 (9 H, s), 2.00 (2 H, tt,  $J=7.3, 7.1$  Hz),

2.31 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.11 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.92 (2 H, t, J=5.5 Hz), 4.25 (2 H, t, J=5.5 Hz), 4.41 (2 H, q, J=8.1 Hz), 6.61 (1 H, d, J=3.4 Hz), 6.84 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.06 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.23 (2 H, d, J=9.0 Hz).

### 實施例 197

4-({7-(2-羥基乙基)-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸



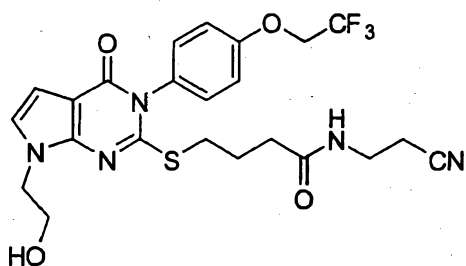
將 4-({7-(2-{{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)丁酸第三丁酯(91mg) (由實施例 196 獲得)、乙腈(4ml)以及 6 M 鹽酸(2 ml)之混合物於室溫攪拌 8 小時。將飽和鹽水(10ml)添加至反應混合物液體中，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得之白色固體自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(58.4 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.87 (2 H, tt, J=7.2, 7.1 Hz), 2.30 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.10 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.75 (2 H, t, J=5.5 Hz), 4.19 (2 H, t, J=5.5 Hz),

4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.08 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz).

### 實施例 198

N-(2-氰基乙基)-4-({7-(2-羥基乙基)-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}硫基)丁醯胺



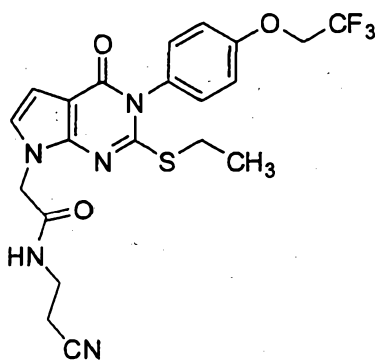
將 4-({7-(2-羥基乙基)-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}硫基)丁酸(56mg) (其係藉由實施例 197 之方法或其類似方法獲得) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2ml) 中。於溶液中添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(45.5mg)、1-羥基苯并三唑(19.3mg) 以及 3-胺基丙腈(250ml)。使所得混合物於室溫攪拌隔夜，然後以乙酸乙酯(80ml) 稀釋。依序使用 0.1M 鹽酸及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(27.3mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.88 (2 H, tt,  $J=7.4$ , 7.2 Hz), 2.19 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.61 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.08 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.25 (2 H, td,  $J=6.4$ ,

5.7 Hz), 3.75 (2 H, td, J=5.7, 5.3 Hz), 4.19 (2 H, t, J=5.7 Hz), 4.86 (2 H, q, J=8.7 Hz), 4.93 (1 H, t, J=5.3 Hz), 6.43 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.08 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.18 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (2 H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1 H, t, J=5.7 Hz).

### 實施例 199

N-(2-氟基乙基)-2-{2-(乙基硫基)-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,4-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7-基}乙醯胺



將 2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(100mg)(其係藉由實施例 194 之方法或其類似方法獲得)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)中。於冰冷卻下，將氫化鈉(60%於油中，13mg)添加至溶液中，並攪拌所得混合物 5 分鐘。接著，於其中添加 2-氟-N-(2-氟基乙基)乙醯胺(57mg)(其係藉由參考例 40 之方法或其類似方法獲得)。使混合物於氮氣氛圍下攪拌 1.5 小時。於冰冷卻下，將乙酸(100ml)添加至反應混合物中，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋混合物。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。

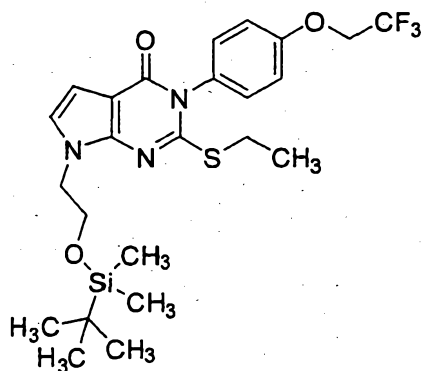


使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(99mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.23 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.66 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.03 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.34 (2 H, td,  $J=6.4, 5.7$  Hz), 4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 4.83 (2 H, s), 6.45 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.04 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.28 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 8.58 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz).

### 實施例 200

7-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



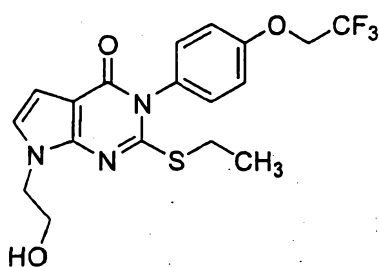
將 2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(100mg)(其係藉由實施例 194 之方法或其類似方法獲得)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)中。於冰冷卻下，將氫化鈉(60%於油中，13mg)添加至溶液中，並攪拌所得混合物 5 分鐘。接著，於其中添加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷( $87\ \mu\text{l}$ )。於氮氣氛圍下，使混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將乙酸(100ml)

添加至反應混合物中，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋混合物。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色針狀結晶之標題化合物(123mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm -0.08 (6 H, s), 0.79 (9 H, s), 1.28 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.07 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.92 (2 H, t,  $J=5.5$  Hz), 4.23 (2 H, t,  $J=5.5$  Hz), 4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.44 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.08 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz).

#### 實施例 201

2-(乙基硫基)-7-(2-羥基乙基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



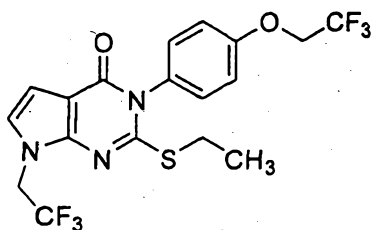
將 7-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(117mg)(由實施例 200 獲得)、氟化四丁基銨(1 M 四氫呋喃溶液,  $266 \mu\text{l}$ )以及四氫呋喃(3 ml)之混合物於室溫攪拌 1 小時。將乙酸(100ml)添加至反應混合物溶液中，並減壓濃縮所得產物，接著再與甲苯共沸。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白

色固體之標題化合物(79mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.27 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.07 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.76 (2 H, td,  $J=5.7, 5.3$  Hz), 4.18 (2 H, t,  $J=5.7$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 4.95 (1 H, t,  $J=5.3$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.09 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.29 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz).

### 實施例 202

2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-7-(2,2,2-三氟乙基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



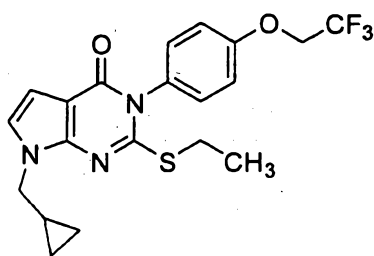
將 2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(100mg)(其係藉由實施例 194 之方法或其類似方法獲得)溶於  $N,N$ -二甲基甲醯胺(2 ml)中，並於冰冷卻下將氫化鈉(60%於油中，13mg)添加至溶液中。攪拌混合物 5 分鐘。接著，於其中添加 1,1,1-三氟-2-碘乙烷(267  $\mu\text{l}$ )，並使所得混合物於氮氣氛圍下於室溫攪拌 2 天。將乙酸(100ml)添加至反應混合物中，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋混合物。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合

物(57mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.26 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.09 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 5.09 (2 H, q,  $J=9.2$  Hz), 6.57 (1 H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.15 (1 H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz).

### 實施例 203

7-(環丙基甲基)-2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



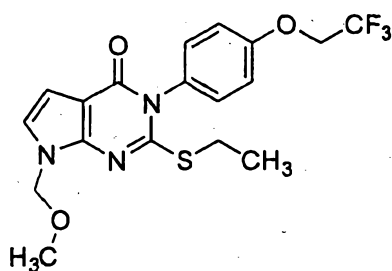
將 2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(100mg)(其係藉由實施例 194 之方法或其類似方法獲得)以及(溴甲基)環丙烷(132  $\mu\text{l}$ )溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)中，並於冰冷卻下將氫化鈉(60%於油中，13mg)添加至溶液中。接著，使混合物於氮氣氛圍下於室溫攪拌 1 小時。於冰冷卻下，將飽和氯化銨水溶液(3 ml)添加至反應溶液中，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋混合物。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色針狀結晶之標題化合物(114mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.38-0.46 (2 H, m),

0.49-0.60 (2 H, m), 1.22 - 1.33 (1H, m), 1.27 (3 H, t, J=7.3 Hz), 3.07 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.99 (2 H, d, J=7.1 Hz), 4.87 (2 H, q, J=8.9 Hz), 6.45 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.16 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.18 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (2 H, d, J=8.8 Hz).

#### 實施例 204

2-(乙基硫基)-7-(甲氧基甲基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



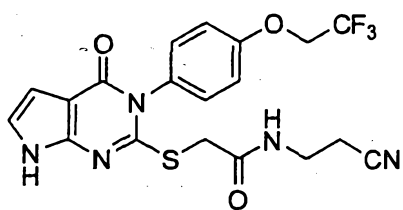
將 2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(100mg)(其係藉由實施例 194 之方法或其類似方法獲得)以及氯甲基甲基醚(103  $\mu$ l)溶於 N,N-二甲基甲醃胺(2 ml)中，並於冰冷卻下將氫化鈉(60%於油中，13mg)添加至溶液中，接著，使混合物於氮氣氛圍下於室溫攪拌 1 小時。於冰冷卻下，將飽和氯化銨水溶液(3 ml)添加至反應溶液，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋混合物。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色針狀結晶之標題化合物(104mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.27 (3 H, t, J=7.3 Hz), 3.08 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.28 (3 H, s), 4.87 (2

H, q, J=8.8 Hz), 5.47 (2 H, s), 6.52 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.19 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.32 (2 H, d, J=8.8 Hz).

### 實施例 205

N-(2-氰基乙基)-2-({4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)乙醯胺

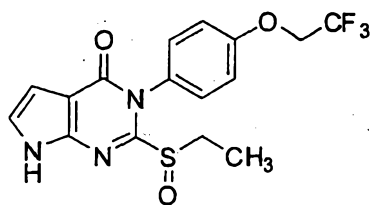


將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(150mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)、2-氯-N-(2-氰基乙基)乙醯胺(84mg)(其係藉由參考例 40 之方法或其類似方法獲得)、三乙胺(246  $\mu$ l)以及乙腈(3 ml)之混合物加熱回流 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色針狀結晶之標題化合物(182mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.62 (2 H, t, J=6.6 Hz), 3.30 (2 H, td, J=6.6, 5.7 Hz), 3.81 (2 H, s), 4.87 (2 H, q, J=8.8 Hz), 6.44 (1 H, d, J=3.4 Hz), 6.99 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.20 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.33 (2 H, d, J=9.1 Hz), 8.41 (1 H, t, J=5.7 Hz), 11.76 (1 H, s).

## 實施例 206

2-(乙基亞磺基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

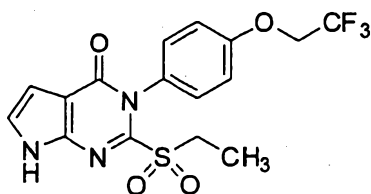


將 2-(乙基磺基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(400mg)(其係藉由實施例 194 之方法或其類似方法獲得)、Oxone(註冊商標)單過硫酸鹽化合物(1.5g)、甲醇(30ml)以及水(15ml)之混合物於室溫攪拌 2 天，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(124mg)。此外，亦獲得呈白色固體之實施例 207 之 2-(乙基磺基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(81mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.06 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.72-2.86 (1 H, m), 2.91-3.06 (1 H, m), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.59 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.1$  Hz), 7.18-7.24 (2 H, m), 7.26 (1 H, dd,  $J=3.3, 2.5$  Hz), 7.40-7.46 (1 H, m), 7.50-7.53 (1 H, m), 12.42 (1 H, br. s.).

## 實施例 207

2-(乙基磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



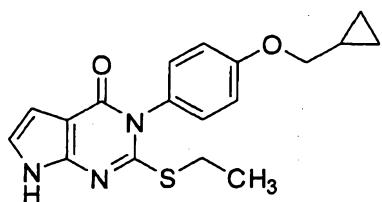
將 2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(400mg)(其係藉由實施例 194 之方法或其類似方法獲得)、Oxone (註冊商標)單過硫酸鹽化合物(1.5g)、甲醇(30ml)以及水(15ml)之混合物於室溫攪拌 2 天，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(81mg)。此外，亦獲得呈白色固體之實施例 206 之 2-(乙基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(124mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.29 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.58 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.85 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.64 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.1$  Hz), 7.13 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.31-7.37 (3 H, m), 12.56 (1 H, br. s.).

#### 實施例 208

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-(乙基硫基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



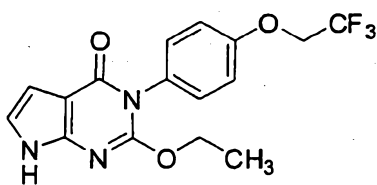


將 1M 碳酸氫鈉水溶液 (1.0ml) 添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮 (313mg) (其係藉由實施例 31 之方法或其類似方法獲得)、碘乙烷 (80ml) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (10ml) 之混合物中，並使所得混合物於 70°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (196mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.31-0.38 (2 H, m), 0.56-0.64 (2 H, m), 1.20-1.29 (4 H, m), 3.03 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.88 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.42 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.96 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.02 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.84 (1 H, br. s.).

#### 實施例 209

2-乙氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮



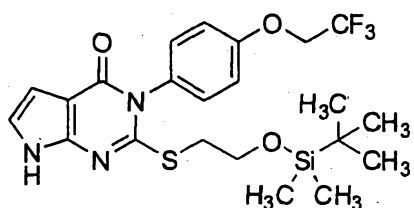
將 2-(乙基磺基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯

基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 207 之方法或其類似方法獲得)、20%乙醇鈉-乙醇溶液(1 ml)、乙醇(20ml)以及四氫呔喃(20ml)之混合物於 60°C 攪拌 1 小時，然後減壓濃縮。將水及乙酸乙酯添加至殘留物中，並使用，並使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 6。接著，以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/二異丙醚之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(74mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.15 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.30 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.37 (1 H, dd,  $J=3.4, 1.9$  Hz), 6.88 (1 H, dd,  $J=3.0, 2.3$  Hz), 7.13 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 11.68 (1 H, br. s.).

#### 實施例 210

2-[(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



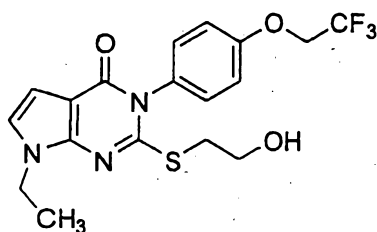
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(171mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水

溶液(0.5ml)、(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(129ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物加熱至 100°C，並攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色結晶之標題化合物(240mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.01 (6 H, s), 0.82 (9 H, s), 3.20 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.78 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.98 (1 H, dd,  $J=3.2, 1.2$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.28 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.80 (1 H, br. s.).

#### 實施例 211

7-乙基-2-[(2-羥基乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



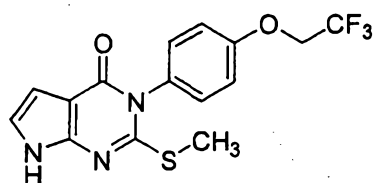
將 2-[(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(230mg) (其係藉由實施例 210 之方法或其類似方法獲得)以及碘乙烷(186  $\mu$ l)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)中，並於冰冷卻下將氫化鈉(60%於油中，27.6mg)添加至溶液中。隨後，使混合物於氮氣氛圍下於 0°C 攪拌 1 小時。於冰冷卻下，添加飽和氯化銨水溶液

(5ml)，接著再將水(5ml)添加至反應溶液中。以乙酸乙酯(80ml)萃取混合物，使用水及飽和鹽水清洗，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得淺黃色油狀物質。將此油狀物質溶於四氫呋喃(5ml)中，並於溶液中添加氟化四丁基銨(1M 四氫呋喃溶液，0.6ml)。使所得混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將飽和氯化銨水溶液(5ml)以及水(2 ml)添加至反應溶液中，然後以乙酸乙酯萃取混合物。使用飽和鹽水清洗萃取物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(180mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.39 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.19 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.64 (2 H, td,  $J=6.4, 5.7$  Hz), 4.16 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.86 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 4.92 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 6.44 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.11 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz).

#### 實施例 212

2-(甲基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-

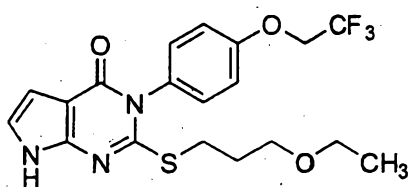
1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(300mg)(其係

藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)中。於室溫，將 1M 碳酸氫鈉水溶液(880ml)以及碘甲烷(275ml)添加至溶液中。接著將所得溶液加熱至 100°C，並攪拌 30 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，並以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水(15ml)清洗混合物 3 次，再使用飽和鹽水清洗，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得褐色固體以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物(186mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.42 (3 H, s), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.98 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.90 (1 H, s).

### 實施例 213

2-[(3-乙氧基丙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



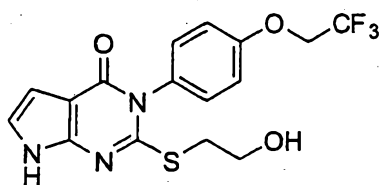
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(586  $\mu$ l)、4-甲基苯磺酸 3-乙氧基丙基酯(167mg)(其係藉由公開文件 Canadian Journal of Chemistry (Can. J. Chem.), Vol. 33, p. 1207 (1955)中所述之方法或其類似

方法獲得)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)之混合物加熱至 100°C，然後攪拌 30 分鐘。使反應混合物返回至室溫，接著以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色結晶之標題化合物(165mg)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.07 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.83 (2 H, tt, J=7.2, 6.2 Hz), 3.08 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.38 (2 H, q, J=6.9 Hz), 3.39 (2 H, t, J=6.2 Hz), 4.86 (2 H, q, J=8.9 Hz), 6.42 (1 H, d, J=3.4 Hz), 6.97 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.18 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.30 (2 H, d, J=9.1 Hz), 11.85 (1 H, s).

#### 實施例 214

2-[(2-羥基乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



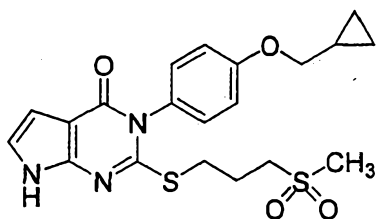
將 2-[(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(289mg) (其係藉由實施例 210 之方法或其類似方法獲得)溶於四氫呋喃(5ml)中，並於溶液中添加氟化四丁基銨(1M 四氫呋喃溶液，752 μl)。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將飽和氯化銨水溶液(5ml)以及水

(2 ml)添加至反應溶液中，然後以乙酸乙酯萃取混合物。使用飽和鹽水清洗萃取物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(168mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.17 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.61 (2 H, td,  $J=6.4, 5.4$  Hz), 4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 4.91 (1 H, t,  $J=5.4$  Hz), 6.42 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.97 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.85 (1 H, br. s.).

#### 實施例 215

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-{[3-(甲基磺醯基)丙基]硫基}-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



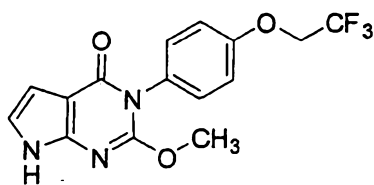
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.64ml)添加至 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg) (其係藉由實施例 31 之方法或其類似方法獲得)、4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙基酯(187mg) (其係藉由公開文件 WO 08/1931 中所述之方法或其類似方法獲得)、碘化鈉(96mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所

得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(160mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.39 (2 H, m), 0.57-0.64 (2 H, m), 1.21-1.32 (1 H, m), 2.01-2.13 (2 H, m), 2.97 (3 H, s), 3.12-3.21 (4 H, m), 3.88 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.98 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.04 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.22 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.84 (1 H, s).

### 實施例 216

2-甲氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



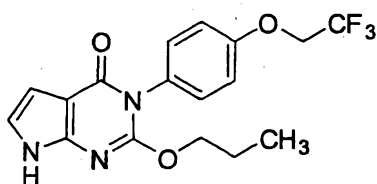
將 2-(乙基磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 207 之方法或其類似方法獲得)、28%甲醇鈉-甲醇溶液(1 ml)、甲醇(20ml)以及四氫呋喃(20ml)之混合物於  $60^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時，然後減壓濃縮。將水及乙酸乙酯添加至殘留物中，並使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 6。接著，以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/二異丙醚之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(126mg)。



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.81 (3 H, s), 4.83 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 6.38 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.89 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.13 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 11.71 (1 H, s).

### 實施例 217

2-丙氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



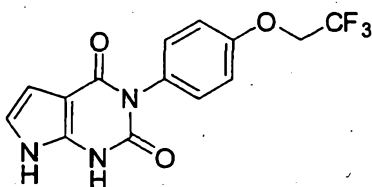
將丙-1-醇(10ml)滴加至位於冰水浴內的氫化鈉(60%於油中, 200mg)與四氫呋喃(20ml)之混合物中。於混合物中添加 2-(乙基磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 207 之方法或其類似方法獲得), 並使所得混合物於  $60^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時, 然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中, 並使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 6。接著, 以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/二異丙醚之混合溶劑再結晶。藉以獲得呈褐色固體之標題化合物(136mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.74 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.46-1.62 (2 H, m), 4.20 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 6.37 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.1$  Hz), 6.88

(1 H, dd,  $J=3.2, 2.5$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 11.67 (1 H, br. s.).

### 實施例 218

3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啉-2,4(3H,7H)-二酮



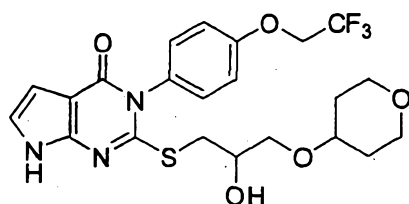
將 2-(乙基磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啉-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 207 之方法或其類似方法獲得)、1 M 氫氧化鈉水溶液(2 ml)以及四氫呋喃(20ml)之混合物於 30°C 攪拌 3 天，然後減壓濃縮。將水及乙酸乙酯添加至殘留物中，並使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 6。接著，以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(83mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.81 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.29 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.63 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.10 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.17 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.24 (1 H, br. s.), 11.87 (1 H, br. s.).

### 實施例 219

2-{{[2-羥基-3-(四氫-2H-嘓啉-4-基氧基)丙基]硫基}-3-

[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并  
[2, 3-d]嘧啶-4-酮



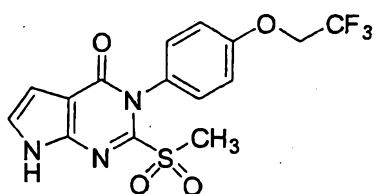
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.59ml)添加至 2-硫酮基  
-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-1, 2, 3, 7-四氫-4H-吡咯  
并[2, 3-d]嘧啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 26 之方法  
或其類似方法獲得)、4-(環氧乙烷-2-基甲氧基)四氫-2H-  
哌喃(93mg)(由參考例 66 獲得)、碘化鈉(88mg)以及 N, N-  
二甲基甲醯胺(10ml)之混合物中，並使所得混合物於  
100°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙  
酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸  
鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後  
自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉  
末之標題化合物(83.1mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.27-1.43 (2 H, m),  
1.71-1.85 (2 H, m), 3.05-3.50 (8 H, m), 3.70-3.84 (3  
H, m), 4.86 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.42 (1 H, dd,  $J=3.2,$   
2.3 Hz), 6.97 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.3$  Hz), 7.18 (2 H, d,  
 $J=9.0$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.82 (1 H, br.  
s.).

#### 實施例 220

2-(甲基磺醯基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二

氮-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

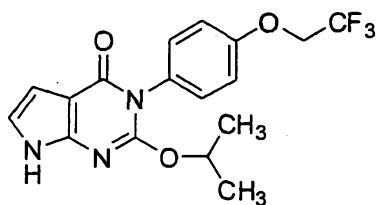


將 2-(甲基磺基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(2.96g)(其係藉由實施例 212 之方法或其類似方法獲得)、3-氯苯甲酸(70%, 5.13g)以及乙酸乙酯(300ml)之混合物於 60°C 攪拌 2 小時，然後冷卻至室溫。添加飽和硫代硫酸鈉水溶液，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用 5%碳酸氫鈉水溶液、水、以及飽和鹽水清洗有機層，然後以無水硫酸鈉脫水。將殘留物以層析法純化，獲得褐色固體(2.98g)，使此固體(150mg)自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈淡褐色固體之標題化合物(64mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.39 (3 H, s), 4.85 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.64 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.32 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.36 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 11.89 (1 H, br. s.).

實施例 221

2-(1-甲基乙氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

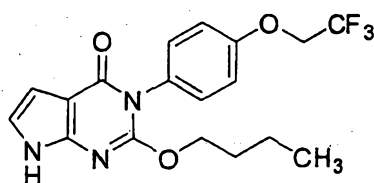


將丙-2-醇(5ml)滴加至氫化鈉(60%於油中, 100mg)與四氫呋喃(10ml)之混合物中。於混合物中添加 2-(甲基磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg) (其係藉由實施例 220 之方法或其類似方法獲得), 並使所得混合物於 60°C 攪拌 2 小時, 然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中, 並使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 6。接著, 以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈白色固體之標題化合物(104mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (6 H, d,  $J=6.2$  Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 5.17 (1 H, spt,  $J=6.2$  Hz), 6.37 (1 H, d,  $J=3.3$  Hz), 6.87 (1 H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.12 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.66 (1 H, s).

#### 實施例 222

2-丁氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



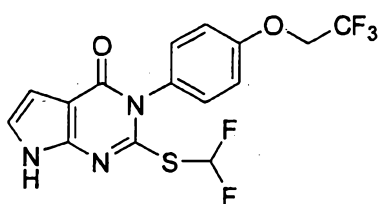
將 1-丁醇(5ml)滴加至氫化鈉(60%於油中, 100mg)與四氫呋喃(10ml)之混合物中。於混合物中添加 2-(甲基磺

醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例220之方法或其類似方法獲得),並使所得混合物於60°C攪拌2小時,然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中,並使用5%檸檬酸水溶液將混合物之pH調整至約6。接著,以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層,經無水硫酸鈉脫水後,減壓濃縮。將殘留物以層析法純化,然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此,獲得呈白色固體之標題化合物(94mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.79 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.10-1.25 (2 H, m), 1.44-1.56 (2 H, m), 4.24 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.37 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.88 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.13 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.22 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.68 (1 H, s).

### 實施例 223

2-[(二氟甲基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮



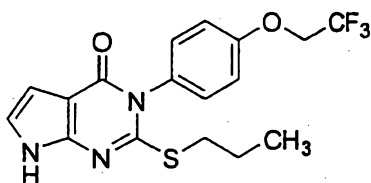
於室溫,以15分鐘時間將二氟(碘)甲烷吹送至N,N-二甲基甲醯胺(5ml)中,接著於其中添加添加2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例26之方法

或其類似方法獲得)以及 1 M 碳酸氫鈉水溶液(0.59ml)。使混合物於 50°C 攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(108mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4.89 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 6.50 (1 H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.07 (1 H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.22 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.41 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.79 (1 H, t,  $J=55.2$  Hz), 12.12 (1 H, s).

#### 實施例 224

2-(丙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



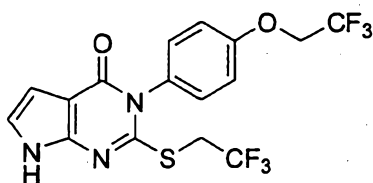
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.59ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)、1-碘丙烷(86  $\mu$ l)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層

析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(120mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.92 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.54-1.70 (2 H, m), 3.03 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.37-6.45 (1 H, m), 6.93-7.00 (1 H, m), 7.18 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.29 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.85 (1 H, br. s.).

### 實施例 225

3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-[(2,2,2-三氟乙基)硫基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



將 1 M 碳酸氫鈉水溶液(0.59ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)、1,1,1-三氟-2-碘乙烷(88  $\mu$ l)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(108mg)。

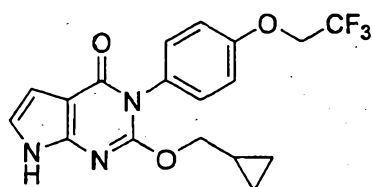
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.20 (2 H, q,  $J=10.2$



Hz), 4.89 (2 H, q, J=9.0 Hz), 6.47 (1 H, d, J=3.4 Hz),  
7.04 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.22 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.37  
(2 H, d, J=9.1 Hz), 12.01 (1 H, s).

### 實施例 226

2-(環丙基甲氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-  
二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



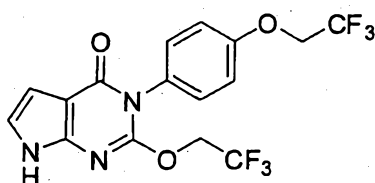
將環丙基甲醇(5ml)之四氫吡喃(10ml)溶液滴加至氫  
化鈉(60%於油中, 60mg)與四氫吡喃(10ml)之混合物中。於  
混合物中添加 2-(甲基磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)  
苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg)  
(其係藉由實施例 220 之方法或其類似方法獲得)。使混合  
物於室溫攪拌隔夜, 然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中,  
並使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 6。接著,  
以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層,  
經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化,  
然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈白  
色固體之標題化合物(74mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.16-0.23 (2 H, m),  
0.40-0.47 (2 H, m), 1.03-1.18 (1 H, m), 4.12 (2 H, d,  
J=6.8 Hz), 4.84 (2 H, q, J=8.9 Hz), 6.37 (1 H, dd, J=3.3,  
2.2 Hz), 6.88 (1 H, dd, J=3.4, 2.3 Hz), 7.14 (2 H, d,

J=9.0 Hz), 7.24 (2 H, d, J=9.0 Hz), 11.66 (1 H, br. s.).

### 實施例 227

2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮

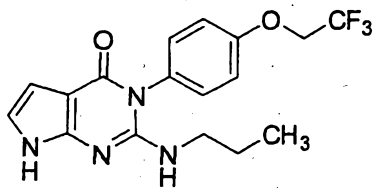


將 2, 2, 2-三氟乙醇(5ml)之四氫呔喃(10ml)溶液滴加至氫化鈉(60%於油中, 60mg)與四氫呔喃(10ml)之混合物中。於混合物中添加 2-(甲基磺醯基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 220 之方法或其類似方法獲得)。使混合物於室溫攪拌隔夜, 然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中, 並使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 6。接著, 以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈淡褐色固體之標題化合物(109mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4.84 (2 H, q, J=9.0 Hz), 4.97 (2 H, q, J=8.9 Hz), 6.43 (1 H, dd, J=3.3, 2.0 Hz), 6.96 (1 H, dd, J=3.2, 2.3 Hz), 7.15 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.26 (2 H, d, J=9.0 Hz), 11.84 (1 H, br. s.).

## 實施例 228

2-(丙基胺基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮

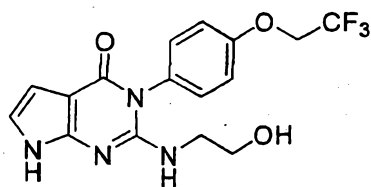


將 2-(甲基磺醯基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 220 之方法或其類似方法獲得)、1-丙基胺(3 ml)以及四氫呋喃(20ml)之混合物於室溫攪拌 3 天，於 100°C 攪拌 1 小時，再於 120°C 攪拌 1 小時，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(64mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.78 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.40-1.54 (2 H, m), 3.09-3.20 (2 H, m), 4.84 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 5.43 (1 H, t,  $J=5.7$  Hz), 6.22 (1 H, dd,  $J=3.4, 1.9$  Hz), 6.65 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.1$  Hz), 7.20 (4 H, s), 11.19 (1 H, br. s.).

## 實施例 229

2-[(2-羥基乙基)胺基]-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮

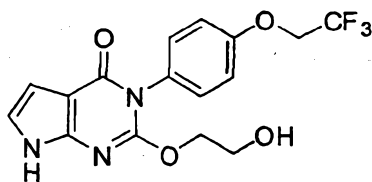


將 2-(甲基磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 220 之方法或其類似方法獲得)、2-胺基乙醇(3ml)以及四氫呋喃(20ml)之混合物於 60°C 攪拌 3 天，加熱回流 2 天，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(78mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.23-3.31 (2 H, m), 3.40-3.49 (2 H, m), 4.62 (1 H, t,  $J=5.1$  Hz), 4.84 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 5.26 (1 H, t,  $J=5.3$  Hz), 6.23 (1 H, dd,  $J=3.0, 1.9$  Hz), 6.68 (1 H, dd,  $J=3.0, 1.9$  Hz), 7.17-7.26 (4 H, m), 11.22 (1 H, br. s.).

#### 實施例 230

2-(2-羥基乙氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮



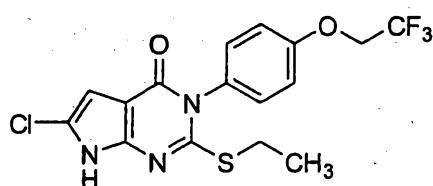
將乙烷-1,2-二醇(3 ml)之四氫呋喃(20ml)溶液滴加

至氫化鈉(60%於油中, 100mg)與四氫呋喃(10ml)之混合物中。於混合物中添加 2-(甲基磺醯基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 220 之方法或其類似方法獲得), 並使所得混合物於 60°C 攪拌 2 小時, 然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中, 並使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 6。接著, 以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈淡褐色固體之標題化合物(144mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.55 (2 H, q,  $J=5.0$  Hz), 4.26-4.31 (2 H, m), 4.70 (1 H, t,  $J=5.3$  Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.37 (1 H, dd,  $J=3.4, 2.3$  Hz), 6.88 (1 H, dd,  $J=3.4, 2.3$  Hz), 7.12 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.68 (1 H, br. s.).

### 實施例 231

6-氯-2-(乙基磺基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮



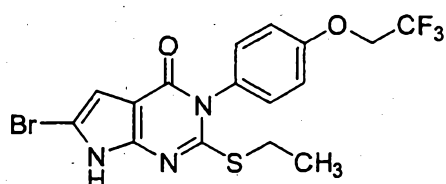
將 2-(乙基磺基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(120mg)(其係藉由實施例 194 之方法或其類似方法獲得)、N-氯琥珀醯亞胺

(47.7mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(2ml)之混合物加熱至 50°C。攪拌混合物 1.5 小時。使反應混合物返回至室溫，接著於其中添加 10% 硫代硫酸鈉水溶液(3ml)。使混合物於室溫攪拌 15 分鐘。隨後，於其中添加水(5ml)，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗萃取物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(70mg)，其伴隨有實施例 234 之 5,6-二氫-2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(30mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.24 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.02 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.44 (1 H, s), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 12.74 (1 H, s).

### 實施例 232

6-溴-2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



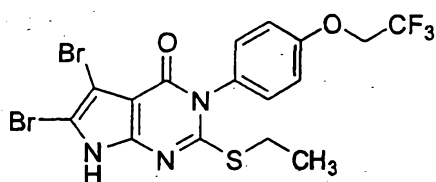
將 2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(120mg)(其係藉由實施例 194 之方法或其類似方法獲得)、N-溴琥珀醯亞胺(57.8mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)之混合物於室溫攪

拌 10 分鐘。隨後，於反應混合物中添加 10% 硫代硫酸鈉水溶液 (3 ml)，並使所得混合物於室溫攪拌 15 分鐘。於其中添加水 (5ml)，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗萃取物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物 (45mg)，其伴隨有實施例 233 之 5,6-二溴-2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮 (34mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.24 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.02 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.53 (1 H, s), 7.18 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 12.68 (1 H, s).

### 實施例 233

5,6-二溴-2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



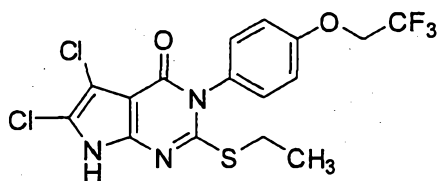
將 2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮 (120mg) (其係藉由實施例 194 之方法或其類似方法獲得)、N-溴琥珀醯亞胺 (57.8mg) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (2 ml) 之混合物於室溫攪拌 10 分鐘。隨後，於反應混合物中添加 10% 硫代硫酸鈉水溶液 (3 ml)，並使所得混合物於室溫攪拌 15 分鐘。於其

中添加水(5ml)，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗萃取物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(34mg)，其伴隨有實施例 232 之 6-溴-2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(45mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.24 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.02 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 13.10 (1 H, s).

#### 實施例 234

5,6-二氯-2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮



將 2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(120mg)(其係藉由實施例 194 之方法或其類似方法獲得)、N-氯琥珀醯亞胺(47.7mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(2ml)之混合物加熱至  $50^\circ\text{C}$ 。攪拌混合物 1.5 小時。使反應混合物返回至室溫，接著於其中添加 10% 硫代硫酸鈉水溶液(3ml)。使混合物於室溫攪拌 15 分鐘。隨後，於其中添加水(5ml)，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗萃取物，經無水

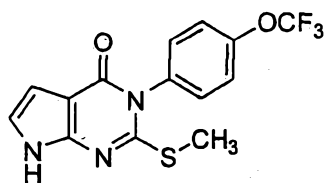


硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(30mg)，其伴隨有實施例 231 之 6-氯-2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(70mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.24 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.02 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 13.16 (1 H, s).

### 實施例 235

2-(甲基硫基)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

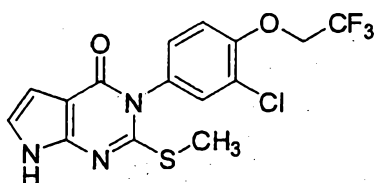


將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.61ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 37 之方法或其類似方法獲得)、碘甲烷(80ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6 ml)之混合物中，並使所得混合物於 50°C 攪拌 3 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(159mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.45 (3 H, s), 6.45 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.00 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.54 (4 H, s), 11.94 (1 H, br. s.).

### 實施例 236

3-[3-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-(甲基硫基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

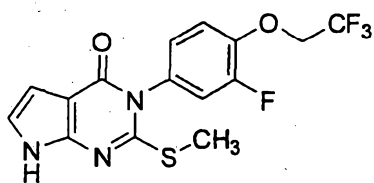


將 1 M 碳酸氫鈉水溶液 (0.53 ml) 添加至 3-[3-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮 (200mg) (其係藉由實施例 38 之方法或其類似方法獲得)、碘甲烷 (80ml) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5.3 ml) 之混合物中，並使所得混合物於 50°C 攪拌 3 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (168mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.44 (3 H, s), 4.99 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 6.44 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.99 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.33-7.45 (2 H, m), 7.62 (1 H, d,  $J=1.9$  Hz), 11.91 (1 H, s).

### 實施例 237

3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-(甲基硫基)-,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

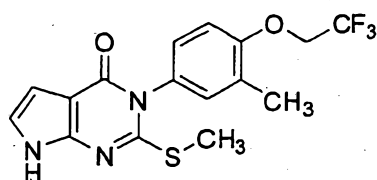


將 1 M 碳酸氫鈉水溶液 (0.56 ml) 添加至 3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮 (200mg) (其係藉由實施例 39 之方法或其類似方法獲得)、碘甲烷 (85ml) 以及 N,N-二甲基甲醯胺 (5.6 ml) 之混合物中，並使所得混合物於 50°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (160mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.44 (3 H, s), 4.97 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 6.44 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.99 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18-7.26 (1 H, m), 7.36-7.45 (1 H, m), 7.48 (1 H, dd,  $J=11.7, 2.3$  Hz), 11.91 (1 H, br. s.).

#### 實施例 238

2-(甲基硫基)-3-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

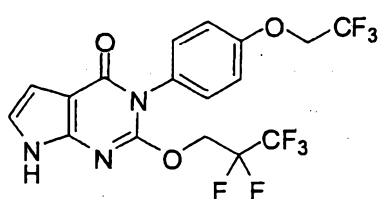


將 1 M 碳酸氫鈉水溶液(0.56 ml)添加至 3-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(200mg) (其係藉由實施例 40 之方法或其類似方法獲得)、碘甲烷(56  $\mu$ l)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6 ml)之混合物中，並使所得混合物於 50°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(150mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.21 (3 H, s), 2.41 (3 H, s), 4.86 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.42 (1 H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.98 (1 H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.17 (3 H, s), 11.87 (1 H, br. s.).

#### 實施例 239

2-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮



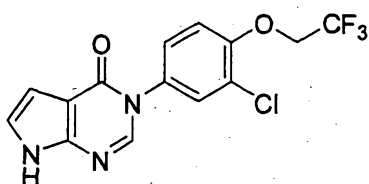
將 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯

基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 260 之方法或其類似方法獲得)及 2,2,3,3,3-五氟丙醇(0.161 ml)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(3ml)中，並於冰冷卻下將氫化鈉(60%於油中，43.1mg)添加至溶液中。使混合物於室溫攪拌 9 小時。於反應混合物中添加 1M 鹽酸(1.5ml)，並使用乙酸乙酯(50ml)稀釋混合物。移除水層，接著將有機層以水(10ml)清洗 3 次，再以飽和鹽水清洗。然後，使所得產物經無水硫酸鎂脫水，再減壓濃縮。將殘留之米黃色固體以層析法純化，得到呈白色固體之標題化合物(170mg)。

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4.84 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 5.03 (2 H, t,  $J=13.1$  Hz), 6.44 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.96 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.15 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.85 (1 H, br. s.).

#### 實施例 240

3-[3-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



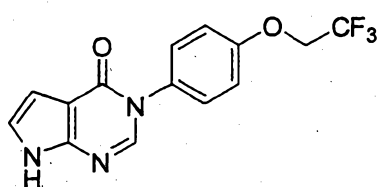
將 2-異硫氰基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(500mg)(其係藉由參考例 36 之方法或其類似方法獲得)、3-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(575mg)(其係藉由參考例 31 之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(20ml)之混合物加熱回流 2 小時。

使混合物冰冷卻之，然後於其中添加 20%乙醇鈉-乙醇溶液 (3.5ml) 及乙醇 (3.5ml)。使混合物於 95°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，並減壓餾除溶劑。使用 1M 氫氧化鈉水溶液將殘留物製成鹼性，接著以 25% 四氫呋喃/乙醚之混合溶劑萃取。使用飽和鹽水清洗所得之有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物 (235mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4.97 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 6.52 (1 H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.13 (1 H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.42 (1 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.47 (1 H, dd,  $J=8.7, 2.5$  Hz), 7.70 (1 H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.10 (1 H, s), 12.05 (1 H, s).

#### 實施例 241

3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并  
[2,3-d]嘓啶-4-酮



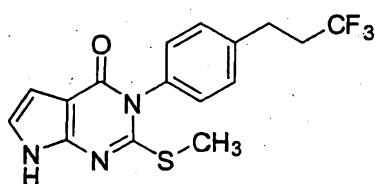
將 3-[3-氯-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮 (50mg) (由實施例 240 獲得)、10%鈮/活性碳 (50%水合, 50mg)、甲酸銨 (88mg) 以及甲醇 (5ml) 之混合物加熱回流 4 小時。使反應混合物返回至室溫，並過濾。減壓濃縮所得濾液。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂

脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(21mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.85 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.51 (1 H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.12 (1 H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.42 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.07 (1 H, s), 12.02 (1 H, br. s.).

#### 實施例 242

2-(甲基硫基)-3-[4-(3,3,3-三氟丙基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



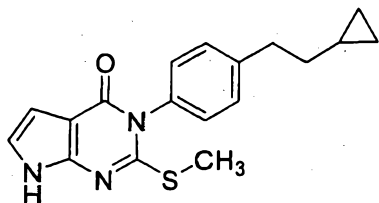
將 2-硫酮基-3-[4-(3,3,3-三氟丙基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(250mg)(其係藉由實施例 42 之方法或其類似方法獲得)、碘甲烷(0.5ml)、1 M 碳酸氫鈉水溶液(0.85ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之混合物於室溫攪拌隔夜，然後減壓濃縮。於殘留物中添加乙酸乙酯及水，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯再結晶。藉此，獲得呈淡褐色固體之標題化合物(130mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.42 (3 H, s), 2.58-2.77 (2 H, m), 2.87-2.98 (2 H, m), 6.43 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.98 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.26 (2 H, d,  $J=8.4$

Hz), 7.46 (2 H, d, J=8.4 Hz), 11.89 (1 H, s).

### 實施例 243

3-[4-(2-環丙基乙基)苯基]-2-(甲基硫基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啉-4-酮



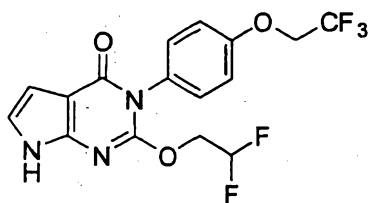
將 3-[4-(2-環丙基乙基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啉-4-酮(300mg)(其係藉由實施例 43 之方法或其類似方法獲得)、碘甲烷(0.5ml)、1M 碳酸氫鈉水溶液(1.2 ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之混合物於室溫攪拌隔夜，然後減壓濃縮。於殘留物中添加乙酸乙酯及水，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法及逆相層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈淡褐色固體之標題化合物(26mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.04-0.13 (2 H, m), 0.38-0.46 (2 H, m), 0.66-0.81 (1 H, m), 1.48-1.59 (2 H, m), 2.42 (3 H, s), 2.71-2.80 (2 H, m), 6.42 (1 H, d, J=3.3 Hz), 6.98 (1 H, d, J=3.3 Hz), 7.20 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.35 (2 H, d, J=8.2 Hz), 11.88 (1 H, br. s.).

### 實施例 244



2-(2,2-二氟乙氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-  
3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

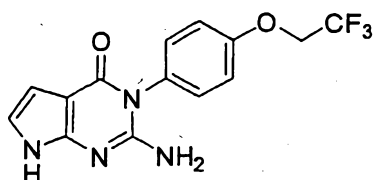


將 2,2-二氟乙醇(0.4ml)之四氫呔喃(10ml)溶液滴加至氫化鈉(60%於油中, 60mg)與四氫呔喃(10ml)之混合物中。於混合物中添加 2-(甲基磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(250mg)(其係藉由實施例 220 之方法或其類似方法獲得), 並使所得混合物於 60°C 攪拌 1 小時, 然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中, 並使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 6。接著, 以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈白色固體之標題化合物(143mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.56 (2 H, td,  $J=14.8, 3.4$  Hz), 4.84 (2 H, q,  $J=9.1$  Hz), 6.24 (1 H, tt,  $J=54.3, 3.4$  Hz), 6.41 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.93 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.79 (1 H, s).

#### 實施例 245

2-胺基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

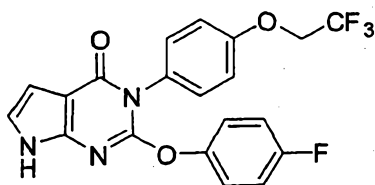


將 2-(甲基磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(300mg)(其係藉由實施例 220 之方法或其類似方法獲得)、胼單水合物(0.5ml)以及乙醇(5ml)之混合物於 50°C 攪拌隔夜。於其中添加水，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。於殘留物中添加甲酸(5ml)，並使所得混合物於 90°C 攪拌隔夜，然後減壓濃縮。將水及 5%碳酸氫鈉水溶液添加至殘留物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯再結晶。藉此，獲得呈褐色固體之標題化合物(45mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4.83 (2 H, q,  $J=9.1$  Hz), 5.89 (2 H, br. s.), 6.22 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.1$  Hz), 6.66 (1 H, dd,  $J=3.4, 2.3$  Hz), 7.15-7.26 (4 H, m), 11.03 (1 H, br. s.).

#### 實施例 246

2-(4-氟苯氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

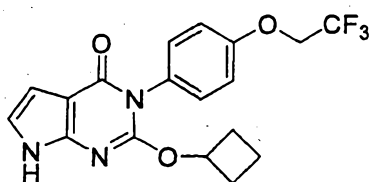


將 4-氟酚(112mg)之四氫吡喃(10ml)溶液滴加至位於冰水浴內的氫化鈉(60%於油中, 32mg)與四氫吡喃(10ml)之混合物中。於混合物中添加 2-(甲基磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(250mg) (其係藉由實施例 220 之方法或其類似方法獲得), 並使所得混合物於 60°C 攪拌 2 小時, 然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中, 並使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 6。接著, 以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈淡紅色固體之標題化合物(127mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4.83 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.42 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.89 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.21-7.34 (4 H, m), 7.47 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.80 (1 H, s).

#### 實施例 247

2-(環丁基氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

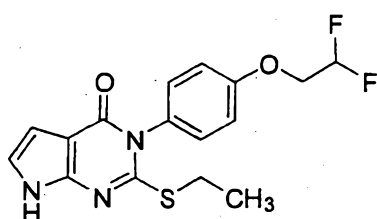


將環丁醇(1g)滴加至位於冰水浴內的氫化鈉(60%於油中, 32mg)與四氫呋喃(20ml)之混合物中。於混合物中添加 2-(甲基磺醯基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(250mg)(其係藉由實施例 220 之方法或其類似方法獲得)。使混合物於 70°C 攪拌 2 小時, 然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中, 並使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 6。接著, 以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈白色固體之標題化合物(84mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.50-1.77 (2 H, m), 1.79-1.96 (2 H, m), 2.24-2.38 (2 H, m), 4.84 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 5.07 (1 H, quin,  $J=7.4$  Hz), 6.36 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.87 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.64 (1 H, s).

#### 實施例 248

3-[4-(2, 2-二氟乙氧基)苯基]-2-(乙基硫基)-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮

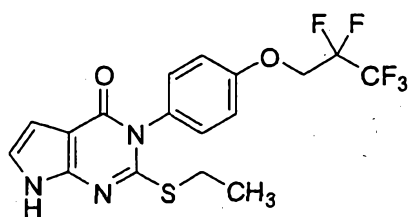


將 3-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-酮(291mg)(由實施例 44 獲得)、碘乙烷(0.64ml)、1M 碳酸氫鈉水溶液(1.0ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之混合物於室溫攪拌隔夜，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(210mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.25 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.03 (2 H, q,  $J=7.4$  Hz), 4.40 (2 H, td,  $J=14.8$ , 3.4 Hz), 6.44 (1 H, tt,  $J=54.5$ , 3.4 Hz), 6.42 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.97 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.13 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 11.85 (1 H, s).

#### 實施例 249

2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-酮



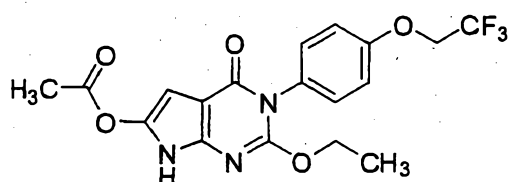
將 3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-2-硫酮基

-1, 2, 3, 7-四氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(313mg)(由實施例 45 獲得)、碘乙烷(0.64ml)、1M 碳酸氫鈉水溶液(1.0ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之混合物於室溫攪拌隔夜，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(175mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.25 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.04 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.94 (2 H, t,  $J=13.1$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.97 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.29 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.86 (1 H, s).

#### 實施例 250

乙酸 2-乙氧基-4-酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-4, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-6-基酯



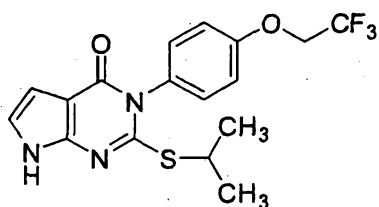
將 2-乙氧基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(490mg) (其係藉由實施例 209 之方法或其類似方法獲得)、二乙酸碘苯(600mg)以及乙酸(20ml)之混合物於  $100^\circ\text{C}$  攪拌 2 小時，然後減壓濃縮。將甲苯添加至殘留物中，並再次減壓濃縮混合物。

使殘留物經層析法純化，藉以獲得呈淡褐色粉末之標題化合物(206mg)。此外，亦獲得實施例 266 之 2-乙氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(105mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.15 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.07 (3 H, s), 4.37 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 5.95 (1 H, s), 7.13 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.19-7.33 (2 H, m), 11.33 (1 H, s).

### 實施例 251

2-[(1-甲基乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

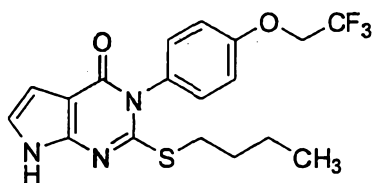


將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.58ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)、2-碘丙烷(88  $\mu\text{l}$ )以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 3 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(180mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.30 (6 H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.72-3.92 (1 H, m), 4.86 (2 H, q,  $J=9.1$  Hz), 6.42 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.97 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.17 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.27 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.86 (1 H, s).

### 實施例 252

2-(丁基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.58ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)、1-碘丁烷(100ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 100°C 攪拌 3 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(190mg)。

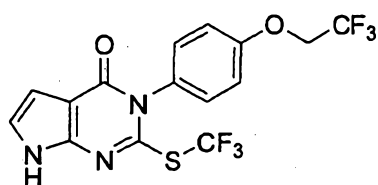
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.87 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.27-1.42 (2 H, m), 1.50-1.66 (2 H, m), 3.05 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.86 (2 H, q,  $J=9.1$  Hz), 6.42 (1 H,



d,  $J=3.4$  Hz), 6.97 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.29 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 11.84 (1 H, br. s.).

### 實施例 253

3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-[(三氟甲基)硫基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

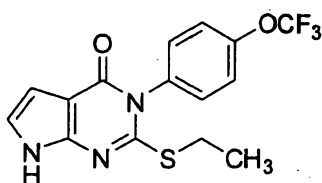


於冰冷卻下，將氫化鈉(60%於油中，25.6mg)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)之四氫呋喃(5ml)懸浮液中，並使所得混合物於冰冷卻下攪拌 30 分鐘。接著，於其中添加 5-(三氟甲基)二苯并[b,d]噻吩鎊三氟甲磺酸鹽(257mg)。使反應混合物於室溫攪拌 2 小時，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗此稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(10.3mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.89 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.50-6.56 (1 H, m), 7.09-7.16 (1 H, m), 7.23 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.48 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 12.26 (1 H, br. s.).

## 實施例 254

2-(乙基硫基)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

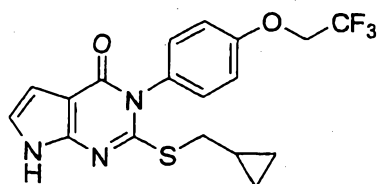


將 1 M 碳酸氫鈉水溶液(0.31 ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(100mg)(其係藉由實施例 37 之方法或其類似方法獲得)、碘乙烷(97mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 70°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(78mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.26 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.07 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.45 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.00 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.48-7.57 (4 H, m), 11.92 (1 H, br. s.).

## 實施例 255

2-[(環丙基甲基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

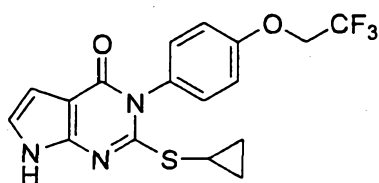


將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.58ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,7-四氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(200mg)(其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)、(溴甲基)環丙烷(46  $\mu$ l)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)之混合物中，並使所得混合物於 90°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(200mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.21-0.28 (2 H, m), 0.47-0.55 (2 H, m), 1.03-1.16 (1 H, m), 3.00 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.42 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.97 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 11.87 (1 H, br. s.).

#### 實施例 256

2-(環丙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮



實施例 256a) 於室溫，將過碘酸鈉(226mg)之水溶液(10ml)添加至 2-硫酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-1, 2, 3, 7-四氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(300mg) (其係藉由實施例 26 之方法或其類似方法獲得)之乙腈(10ml)溶液中，並攪拌所得混合物 30 分鐘。減壓餾除溶劑，接著以乙酸乙酯稀釋所得殘留物。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白黃色粉末之 2-({4-酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-4, 4a, 7, 7a-四氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-2-基}二硫基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(280mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.90 (4 H, q,  $J=8.8$  Hz), 6.43-6.49 (2 H, m), 7.00-7.08 (2 H, m), 7.26 (4 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.52 (4 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.95 (2 H, br. s.).

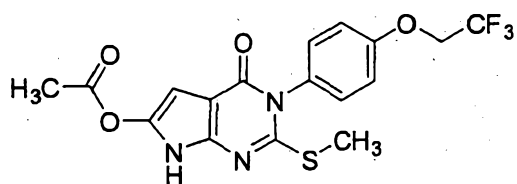
實施例 256b) 於室溫，將 2-({4-酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-4, 4a, 7, 7a-四氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-2-基}二硫基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(200mg)(由實施例(256a)獲得)之四氫呋喃(10ml)溶液滴加至溴化環丙基鎂(0.5 M 四氫呋喃溶液, 5.88 ml)之四氫呋喃(2 ml)溶液中，並攪拌所得混合物 3 小時。將飽和氯化銨水溶液添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽

水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末 2-(環丙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(56mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.52-0.60 (2 H, m), 0.98-1.06 (2 H, m), 2.23-2.33 (1 H, m), 4.85 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.98 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.17 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.27 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.93 (1 H, s).

#### 實施例 257

2-(甲基硫基)-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-基 乙酸酯



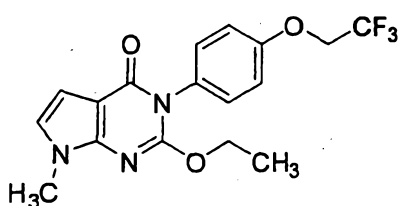
將 2-(甲基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(1.00g)(其係藉由實施例 212 之方法或其類似方法獲得)、二乙酸碘苯(1.00g)以及乙酸(50ml)之混合物於  $100^\circ\text{C}$  攪拌 2 小時，並減壓濃縮。將甲苯添加至殘留物中，並再次減壓濃縮混合物。使殘留物經層析法純化，得到呈淡褐色粉末之標題化合物(263mg)。此外，亦獲得實施例 267 之 2-(甲基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯

并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮(425mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.08 (3 H, s), 2.44 (3 H, s), 4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 5.96 (1 H, s), 7.20 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.27-7.40 (2 H, m), 11.38 (1 H, s).

### 實施例 258

2-乙氧基-7-甲基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮



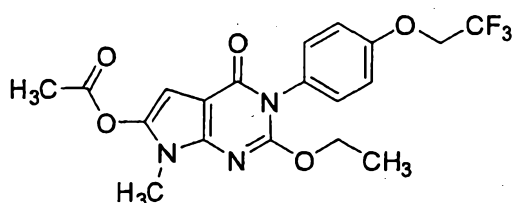
將 2-乙氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(600mg)(其係藉由實施例 209 之方法或其類似方法獲得)、氫化鈉(60%於油中, 80mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之混合物於冰水浴中攪拌 10 分鐘。於其中添加碘甲烷(0.6 ml), 並使所得混合物於室溫攪拌隔夜。隨後, 將水添加至此混合物中, 並使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 6。接著, 以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈淡褐色固體之標題化合物(613mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (3 H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.66 (3 H, s), 4.36 (2 H, q,  $J=6.9$  Hz), 4.83 (2

H, q, J=9.0 Hz), 6.39 (1 H, d, J=3.4 Hz), 6.95 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.13 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.22 (2 H, d, J=8.9 Hz).

### 實施例 259

乙酸 2-乙氧基-7-甲基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-基酯



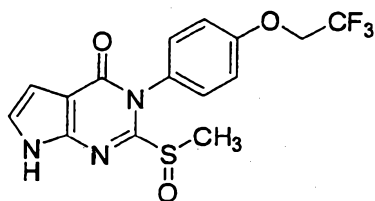
將 2-乙氧基-7-甲基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(460mg)(由實施例 258 獲得)、二乙酸碘苯(403mg)以及乙酸(30ml)之混合物於 100°C 攪拌 2 小時，然後減壓濃縮。將甲苯添加至殘留物中，並再次減壓濃縮混合物。使殘留物經層析法純化，藉以獲得呈淡褐色粉末之標題化合物(75mg)。此外，亦獲得實施例 268 之 2-乙氧基-7-甲基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(106mg)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (3 H, t, J=7.0 Hz), 2.08 (3 H, s), 3.11 (3 H, s), 4.46 (2 H, q, J=7.0 Hz), 4.83 (2 H, q, J=8.7 Hz), 6.01 (1 H, s), 7.14 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.20-7.32 (2 H, m).

### 實施例 260

2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-

## 二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

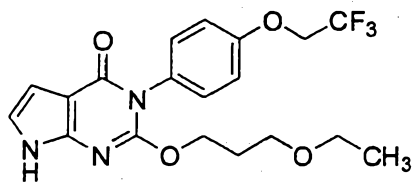


於室溫，將 Oxone (註冊商標)單過硫酸鹽化合物 (19.79g)之水溶液(100ml)添加至 2-(甲基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(10.81g) (其係藉由實施例 212 之方法或其類似方法獲得)之甲醇(400ml)溶液中，接著使混合物於 70°C 攪拌 30 分鐘。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除甲醇。過濾收集所產生之沉澱物，以水清洗，並減壓乾燥。藉此，獲得呈淡褐色粉末之標題化合物(10.95g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.72 (3 H, s), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.59 (1 H, dd,  $J=3.4, 2.1$  Hz), 7.10-7.39 (3 H, m), 7.39-7.54 (2 H, m), 12.42 (1 H, br. s.).

## 實施例 261

2-(3-乙氧基丙氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



於室溫，將氫化鈉(60%於油中，240mg)添加至 3-乙氧基丙-1-醇(625mg)之  $\text{N,N}$ -二甲基甲醯胺(10ml)溶液中，並

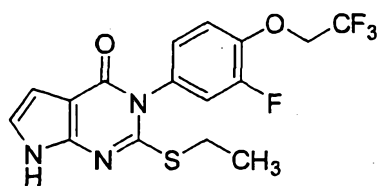


攪拌所得混合物 30 分鐘。接著，於室溫將 2-(甲基亞磺基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(794mg) (其係藉由實施例 260 之方法或其類似方法獲得)之 N, N-二甲基甲磺胺(20ml)溶液滴加至其中。使反應混合物於室溫攪拌 2 小時，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(559mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.03 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.69-1.79 (2 H, m), 3.22 (2 H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.25-3.34 (2 H, m), 4.29 (2 H, t,  $J=6.2$  Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.38 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.88 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.15 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.69 (1 H, br. s.).

#### 實施例 262

2-(乙基硫基)-3-[3-氟-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮



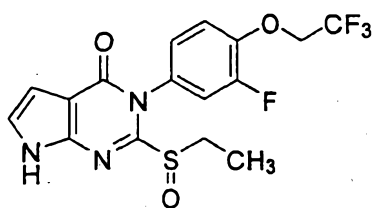
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(20.4ml)添加至 3-[3-氟-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基-1, 2, 3, 7-四氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(7.66g) (其係藉由實施例 39 之

方法或其類似方法獲得)、碘乙烷(2.45ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(50ml)之混合物中，並使所得混合物於 50°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(8.10g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.26 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.06 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.97 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.98 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.17-7.23 (1 H, m), 7.37-7.51 (2 H, m), 11.89 (1 H, br. s.).

### 實施例 263

2-(乙基亞磺基)-3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



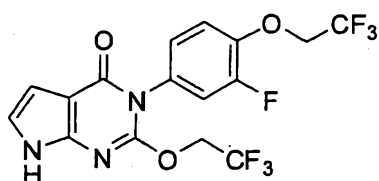
於室溫，將 Oxone (註冊商標)單過硫酸鹽化合物(12.7g)之水溶液(100ml)滴加至 2-(乙基硫基)-3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(8.0g)(其係藉由實施例 262 之方法或其類似方法獲得)之甲醇(300ml)溶液中，接著於 80°C 攪拌混合物 30 分鐘。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除甲醇。過濾收集所產生之沉澱物，以水清洗，並減壓乾燥，

藉以獲得呈淡褐色粉末之標題化合物(7.81g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.08 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.75-2.89 (1 H, m), 2.93-3.10 (1 H, m), 4.97 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 6.57-6.62 (1 H, m), 7.21-7.74 (4 H, m), 12.46 (1 H, br. s.).

#### 實施例 264

3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



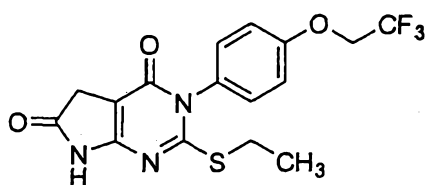
將 2,2,2-三氟乙醇(30ml)滴加至氫化鈉(60%於油中, 562mg)與四氫呋喃(20ml)之混合物中。於混合物中添加 2-(乙基亞磺醯基)-3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(1900mg)(其係藉由實施例 263 之方法或其類似方法獲得)。使混合物於室溫攪拌 2 小時, 然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中, 並使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 6。接著, 以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化, 獲得淡橙色固體(1.90g)。此固體(100mg)自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈淡橙色固體之標題化合物(60mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4.88-5.03 (4 H, m),

6.44 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.96 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.17 (1 H, dq,  $J=8.7, 1.3$  Hz), 7.34-7.46 (2 H, m), 11.85 (1 H, s).

### 實施例 265

2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

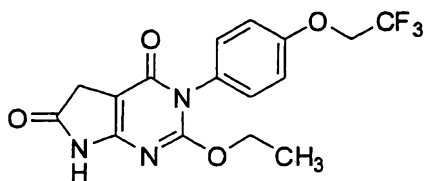


將 2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(340mg)(其係藉由實施例 194 之方法或其類似方法獲得)溶於 2-甲基丙-2-醇(18 ml)中，接著於其中添加水(6 ml)。於冰冷卻下，將溴(1.73M, 585ml)之 2-甲基丙-2-醇溶液滴加至其中，並使所得混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘。於反應混合物溶液中添加 10% 硫代硫酸鈉水溶液(10ml)，並使所得混合物於室溫攪拌 10 分鐘。然後，於其中添加水(5ml)，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用飽和鹽水清洗萃取物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(61mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.23 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.03 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.36 (2 H, s), 4.86 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.08 (1 H, s).

## 實施例 266

2-乙氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

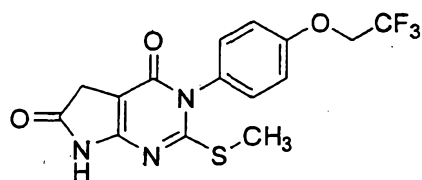


將 2-乙氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(490mg)(其係藉由實施例 209 之方法或其類似方法獲得)、二乙酸碘苯(600mg)以及乙酸(20ml)之混合物於 100°C 攪拌 2 小時，然後減壓濃縮。將甲苯添加至殘留物中，並再次減壓濃縮混合物。使殘留物經層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(105mg)。此外，亦獲得實施例 250 之乙酸 2-乙氧基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-基酯(206mg)獲得。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.14 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.32 (2 H, s), 4.32 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 4.83 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.13 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.05 (1 H, s).

## 實施例 267

2-(甲基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

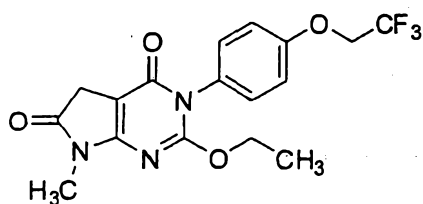


將 2-(甲基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(1.00g)(其係藉由實施例 212 之方法或其類似方法獲得)、二乙酸碘苯(1.00g)以及乙酸(50ml)之混合物於 100°C 攪拌 2 小時，並減壓濃縮。將甲苯添加至殘留物中，並再次減壓濃縮混合物。使殘留物經層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，得到呈淡褐色結晶之標題化合物(425mg)。此外，亦獲得實施例 257 之乙酸 2-(甲基硫基)-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基酯(263mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.41 (3 H, s), 3.37 (2 H, s), 4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.10 (1 H, s).

#### 實施例 268

2-乙氧基-7-甲基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮



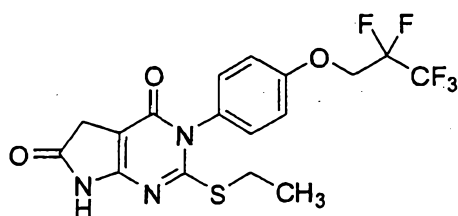
將 2-乙氧基-7-甲基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(460mg)(由實

施例 258 獲得)、二乙酸碘苯(403mg)以及乙酸(30ml)之混合物於 100°C 攪拌 2 小時，然後減壓濃縮。將甲苯添加至殘留物中，並再次減壓濃縮混合物。使殘留物經層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈淡褐色粉末之標題化合物(106mg)。此外，亦獲得實施例 259 之乙酸 2-乙氧基-7-甲基-4-酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-6-基酯(75mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.10 (3 H, s), 3.38 (2 H, s), 4.42 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz).

#### 實施例 269

2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



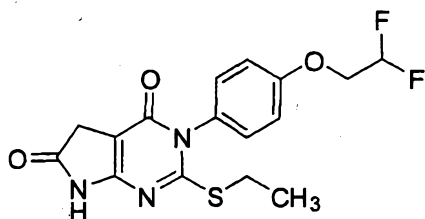
將 2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(1000mg)(其係藉由實施例 249 之方法或其類似方法獲得)、二乙酸碘苯(844mg)以及乙酸(20ml)之混合物於 100°C 攪拌 1.5 小時，然後減壓濃縮。將甲苯添加至殘留物中，並再次減壓濃縮混合物。使殘留物經層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混

合溶劑再結晶。藉此，獲得呈淡褐色固體之標題化合物 (296mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.23 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.03 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.36 (2 H, s), 4.93 (2 H, t,  $J=13.3$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.08 (1 H, s).

### 實施例 270

3-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-2-(乙基硫基)-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



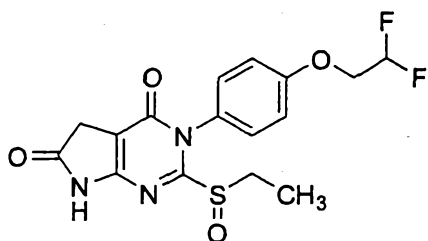
將 3-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-2-(乙基硫基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(956mg)(其係藉由實施例 248 之方法或其類似方法獲得)、二乙酸碘苯(876mg)以及乙酸(40ml)之混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 2 小時，然後減壓濃縮。將甲苯添加至殘留物中，並再次減壓濃縮混合物。使殘留物經層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈淡褐色固體之標題化合物(168mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.22 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.02 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.36 (2 H, s), 4.40 (2 H, td,  $J=14.7, 3.5$  Hz), 6.43 (1 H, tt,  $J=54.5, 3.5$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.26 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 11.06 (1 H, s).



## 實施例 271

3-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-2-(乙基亞磺基)-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

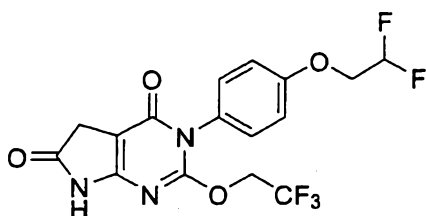


將 Oxone(註冊商標)單過硫酸鹽化合物(376mg)之水(10ml)溶液滴加至 3-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-2-(乙基硫基)-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(225mg)(其係藉由實施例 270 之方法或其類似方法獲得)與甲醇(100ml)之混合物中。使所得混合物於 70°C 攪拌 1 小時，再於室溫攪拌隔夜，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，餾除溶劑。藉此，獲得呈褐色固體之標題化合物(234mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.07 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.74 (1 H, dq,  $J=13.8, 7.4$  Hz), 2.95 (1 H, dd,  $J=13.8, 7.4$  Hz), 3.48 (2 H, s), 4.41 (2 H, td,  $J=14.4, 3.4$  Hz), 6.43 (1 H, tt,  $J=54.5, 3.4$  Hz), 7.02-7.22 (2 H, m), 7.36-7.57 (2 H, m), 11.43 (1 H, s).

## 實施例 272

3-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

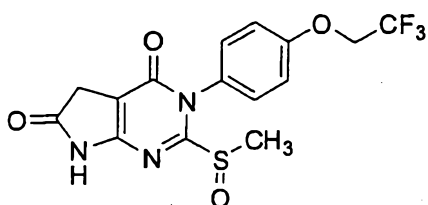


將 2, 2, 2-三氟乙醇(2ml)添加至氫化鈉(60%於油中，80mg)與四氫呋喃(10ml)之混合物中。於混合物中添加 3-[4-(2, 2-二氟乙氧基)苯基]-2-(乙基亞磺基)-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(234mg)(其係藉由實施例 271 之方法或其類似方法獲得)，並使所得混合物於室溫攪拌 15 分鐘。接著，於其中添加 5%檸檬酸水溶液，並減壓濃縮混合物。將水添加至殘留物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈淡橙色固體之標題化合物(71mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.37 (2 H, s), 4.38 (2 H, td,  $J=14.7, 3.5$  Hz), 4.97 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.42 (1 H, tt,  $J=54.5, 3.5$  Hz), 7.11 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.15 (1 H, s).

### 實施例 273

2-(甲基亞磺基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮

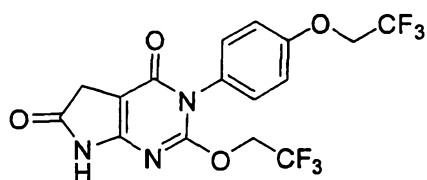


於 50°C，將 Oxone(註冊商標)單過硫酸鹽化合物 (16.9g) 之水 (70ml) 溶液滴加至 2-(甲基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(9.36g)與甲醇(250ml)之混合物中。使所得混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，並過濾收集所沉澱之固體。使用水及二異丙醚/己烷之混合溶劑清洗該固體，並乾燥，得到淡紫色固體 (7.54 g)。使此淡紫色固體 (200mg) 自乙酸乙酯再結晶，得到呈淡紅色固體之標題化合物 (115mg)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.69 (3 H, s), 3.49 (2 H, s), 4.86 (2 H, q, J=8.8 Hz), 7.13-7.29 (2 H, m), 7.37-7.49 (1 H, m), 7.49-7.61 (1 H, m), 11.44 (1 H, s).

#### 實施例 274

2-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



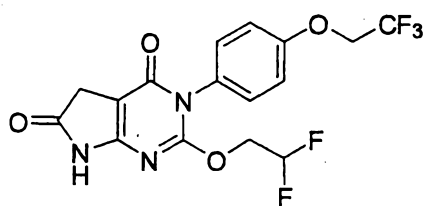
將 2,2,2-三氟乙醇 (1 ml) 之四氫呋喃 (3ml) 溶液滴加至氫化鈉 (60%於油中, 40mg) 與四氫呋喃 (6ml) 之混合物中。使所得混合物於室溫攪拌 10 分鐘。於混合物中添加 2-(甲基亞磺基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮 (100mg)，並使所得

混合物於 60°C 攪拌 1 小時，然後減壓濃縮。將水及 5% 檸檬酸水溶液添加至殘留物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物 (55mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.37 (2 H, s), 4.84 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 4.97 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 7.16 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.26 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.17 (1 H, s).

#### 實施例 275

2-(2,2-二氟乙氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

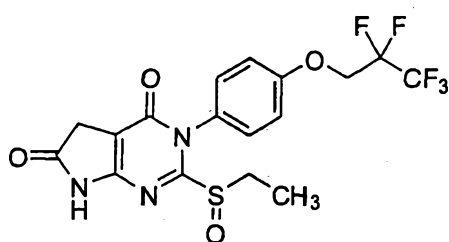


將 2-(2,2-二氟乙氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮 (467mg) (其係藉由實施例 244 之方法或其類似方法獲得)、二乙酸碘苯 (419mg) 以及乙酸 (20ml) 之混合物於 100°C 攪拌 1 小時，然後減壓濃縮。將甲苯添加至殘留物中，並再次減壓濃縮混合物。使殘留物經層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈淡橙色固體之標題化合物 (125mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.35 (2 H, s), 4.58 (2 H, td,  $J=14.8, 3.2$  Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.23 (1 H, tt,  $J=54.1, 3.2$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.12 (1 H, s).

### 實施例 276

2-(乙基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

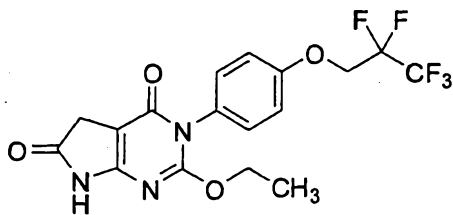


於  $60^\circ\text{C}$ ，將 Oxone (註冊商標) 單過硫酸鹽化合物 (424mg) 之水 (2 ml) 溶液滴加至 2-(乙基硫基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮 (290mg) (其係藉由實施例 269 之方法或其類似方法獲得) 與甲醇 (10ml) 之混合物中。使所得混合物於  $60^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，並冷卻至室溫。接著，於其中添加水，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，餾除溶劑。藉此，獲得呈黃色固體之標題化合物 (200mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.07 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.66-2.85 (1 H, m), 2.86-3.03 (1 H, m), 3.48 (2 H, s), 4.94 (2 H, t,  $J=13.3$  Hz), 7.17-7.29 (2 H, m), 7.37-7.49 (1 H, m), 7.51-7.65 (1 H, m), 11.44 (1 H, s).

## 實施例 277

2-乙氧基-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

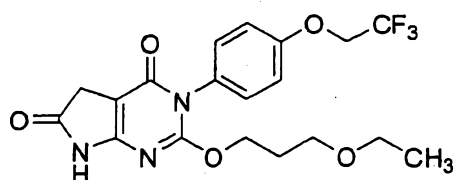


將 2-(乙基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(248mg) (其係藉由實施例 276 之方法或其類似方法獲得)、20%乙醇鈉-乙醇溶液(1 ml)、乙醇(10ml)以及四氫呋喃(20ml)之混合物於 60°C 攪拌 30 分鐘，然後減壓濃縮。將水及 5%檸檬酸水溶液添加至殘留物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(30mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.14 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.32 (2 H, s), 4.33 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.90 (2 H, t,  $J=13.4$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.05 (1 H, s).

## 實施例 278

2-(3-乙氧基丙氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

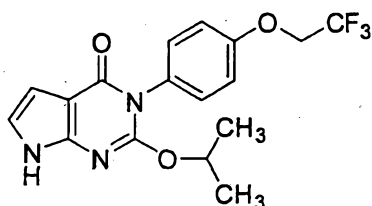


將 2-(3-乙氧基丙氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(480mg) (其係藉由實施例 261 之方法或其類似方法獲得)、二乙酸碘苯(376mg)以及乙酸(15ml)之混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(101mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.03 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.67-1.80 (2 H, m), 3.21 (2 H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.24-3.31 (2 H, m), 3.32 (2 H, s), 4.32 (2 H, t,  $J=6.2$  Hz), 4.82 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.04 (1 H, s).

#### 實施例 279

2-(1-甲基乙氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮



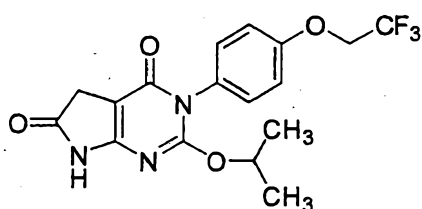
將氫化鈉(60%於油中，240mg)添加至丙-2-醇(360ml)之 N,N-二甲基甲醯胺(15ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於此混合物中添加 2-(甲基亞磺醯基)-3-

[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并  
[2, 3-d]嘓啶-4-酮(794mg) (其係藉由實施例 260 之方法或  
其類似方法獲得), 並使所得混合物於 80°C 攪拌 1 小時。  
使反應混合物返回至室溫, 然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙  
酯稀釋所得殘留物, 並使用 0.1 M 鹽酸及飽和鹽水清洗稀  
釋物, 經無水硫酸鎂脫水後, 減壓濃縮。使所得殘留物經  
層析法純化, 藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(483mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (6 H, d,  $J=6.1$   
Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 5.11-5.23 (1 H, m), 6.37  
(1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.87 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.13 (2  
H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.65 (1 H,  
br. s.).

#### 實施例 280

2-(1-甲基乙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-  
二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮



將 2-(1-甲基乙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯  
基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(450mg) (其係  
藉由實施例 279 之方法或其類似方法獲得)、二乙酸碘苯  
(395mg) 以及乙酸(10ml) 之混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使  
反應混合物返回至室溫, 然後減壓餾除溶劑。將所得殘留  
物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結

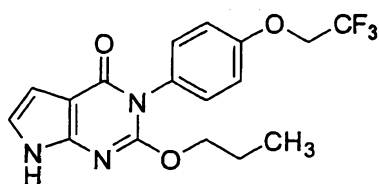


晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(99mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.16 (6 H, d,  $J=6.2$  Hz), 3.31 (2 H, s), 4.83 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 5.11-5.25 (1 H, m), 7.13 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.21 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.02 (1 H, s).

### 實施例 281

2-丙氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



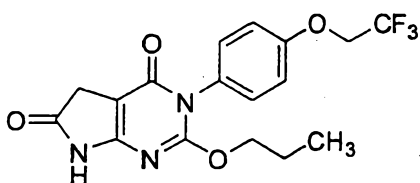
將氫化鈉(60%於油中，240mg)添加至丙-1-醇(360ml)之 N,N-二甲基甲醯胺(15ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於此混合物中添加 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(794mg) (其係藉由實施例 260 之方法或其類似方法獲得)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液，並使所得混合物於 80°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用 0.1M 鹽酸及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(505mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.74 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.48-1.58 (2 H, m), 4.20 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.84

(2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 6.37 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.1$  Hz), 6.88 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.1$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz), 11.69 (1 H, br. s.).

### 實施例 282

2-丙氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

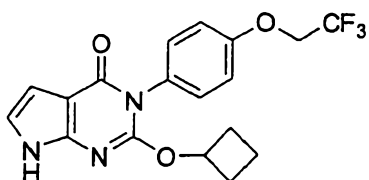


將 2-丙氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(500mg)(其係藉由實施例 281 之方法或其類似方法獲得)、二乙酸碘苯(422mg)以及乙酸(15ml)之混合物於  $100^{\circ}\text{C}$  攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(87mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.73 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.44-1.61 (2 H, m), 3.32 (2 H, s), 4.22 (2 H, t,  $J=6.2$  Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.03 (1 H, br. s.).

### 實施例 283

2-(環丁基氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

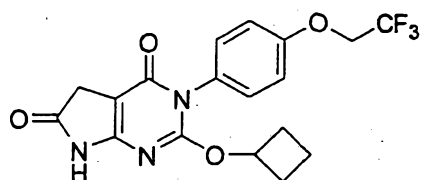


將氫化鈉(60%於油中，240mg)添加至環丁醇(433mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(15ml)溶液中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於此混合物中添加 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(794mg) (其係藉由實施例 260 之方法或其類似方法獲得)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液，並使所得混合物於 80°C 攪拌 30 分鐘。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用 1 M 鹽酸及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(580mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.47-1.75 (2 H, m), 1.78-1.95 (2 H, m), 2.24-2.39 (2 H, m), 4.83 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 5.01-5.14 (1 H, m), 6.36 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.87 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 11.64 (1 H, br. s.).

#### 實施例 284

2-(環丁基氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮

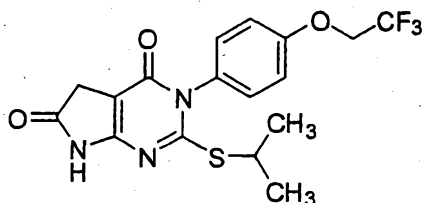


將 2-(環丁基氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(550mg)(其係藉由實施例 283 之方法或其類似方法獲得)、二乙酸碘苯(607mg)以及乙酸(15ml)之混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(118mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.48-1.62 (1 H, m), 1.63-1.74 (1 H, m), 1.81-1.95 (2 H, m), 2.21-2.34 (2 H, m), 3.31 (2 H, s), 4.84 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 5.01-5.12 (1 H, m), 7.14 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.02 (1 H, s).

#### 實施例 285

2-[(1-甲基乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



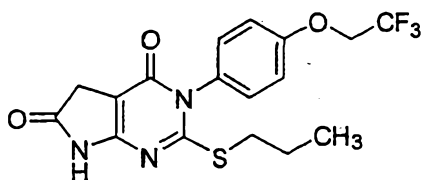
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(200mg)(其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1 M 碳酸

氫鈉水溶液(560ml)、2-碘丙烷(280ml)以及乙腈(5.5ml)之混合物加熱回流1小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(50ml)稀釋。使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(215mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.29 (6 H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.36 (2 H, s), 3.80 (1 H, spt,  $J=6.8$  Hz), 4.86 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.28 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.07 (1 H, s).

#### 實施例 286

2-(丙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



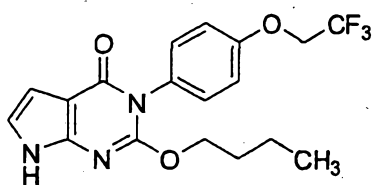
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(200mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1 M 碳酸氫鈉水溶液(560ml)、1-碘丙烷(273  $\mu$ l)以及乙腈(5.5ml)之混合物加熱回流1小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(50ml)稀釋。使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(209mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.90 (3 H, t,  $J=7.4$

Hz), 1.60 (2 H, qt, J=7.4, 7.2 Hz), 3.02 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.36 (2 H, s), 4.86 (2 H, q, J=9.0 Hz), 7.19 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.30 (2 H, d, J=9.1 Hz), 11.05 (1 H, s).

### 實施例 287

2-丁氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



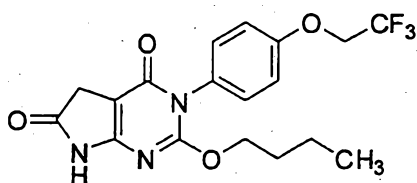
將氫化鈉(60%於油中, 240mg)添加至丁-1-醇(444mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(15ml)溶液中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於此混合物中添加 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(794mg)(其係藉由實施例 260 之方法或其類似方法獲得)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液, 並使所得混合物於 80°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫, 然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物, 並使用 0.1 M 鹽酸及飽和鹽水清洗稀釋物, 經無水硫酸鎂脫水後, 減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(615mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.79 (3 H, t, J=7.5 Hz), 1.11-1.23 (2 H, m), 1.45-1.55 (2 H, m), 4.24 (2 H, t, J=6.4 Hz), 4.84 (2 H, q, J=9.0 Hz), 6.37 (1 H,

dd,  $J=3.3, 2.2$  Hz), 6.88 (1 H, dd,  $J=3.3, 2.2$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.22 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 11.69 (1 H, br. s.).

### 實施例 288

2-丁氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

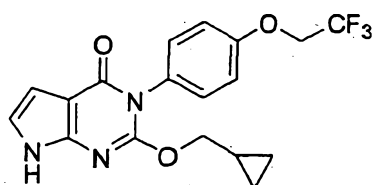


將 2-丁氧基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(600mg)(其係藉由實施例 287 之方法或其類似方法獲得)、二乙酸碘苯(760mg)以及乙酸(15ml)之混合物於  $100^{\circ}\text{C}$  攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(110mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.78 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.06-1.26 (2 H, m), 1.43-1.57 (2 H, m), 3.31 (2 H, s), 4.27 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 7.13 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.03 (1 H, s).

### 實施例 289

2-(環丙基甲氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



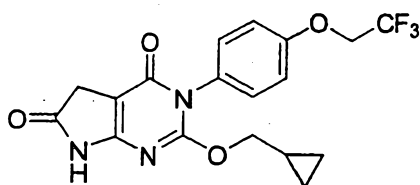
將氫化鈉(60%於油中，240mg)添加至環丙基甲醇(433mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(15ml)溶液中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於此混合物中添加 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(794mg)(其係藉由實施例 260 之方法或其類似方法獲得)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液，並使所得混合物於 80°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用 1 M 鹽酸及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(580mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.15-0.23 (2 H, m), 0.38-0.48 (2 H, m), 1.01-1.16 (1 H, m), 4.12 (2 H, d,  $J=7.0$  Hz), 4.84 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 6.37 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.1$  Hz), 6.88 (1 H, dd,  $J=3.2, 2.1$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.66 (1 H, br. s.).

#### 實施例 290

2-(環丙基甲氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮



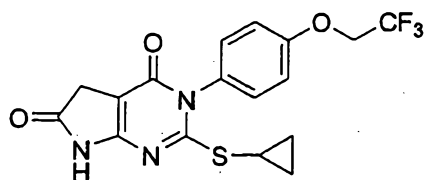


於冰冷卻下，將預先製備之溴(2.33 M, 0.62 ml)的 2-甲基丙-2-醇溶液滴加至 2-(環丙基甲氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(550mg)(其係藉由實施例 289 之方法或其類似方法獲得)、2-甲基丙-2-醇(15ml)以及水(5ml)之混合物中。使混合物於室溫攪拌 30 分鐘，接著於其中添加 10% 硫代硫酸鈉水溶液。攪拌混合物 10 分鐘，並以乙酸乙酯萃取。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(86mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.17-0.23 (2 H, m), 0.41-0.48 (2 H, m), 1.00-1.14 (1 H, m), 3.32 (2 H, s), 4.14 (2 H, d,  $J=7.0$  Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.15 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.02 (1 H, s).

#### 實施例 291

2-(環丙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮

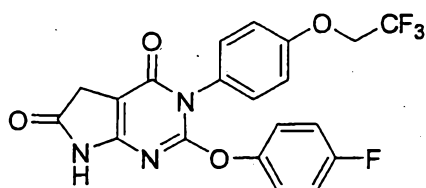


於冰冷卻下，將預先製備之溴(3.74M, 0.21ml)的 2-甲基丙-2-醇溶液滴加至 2-(環丙基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(300mg) (其係藉由實施例 256 之方法或其類似方法獲得)、2-甲基丙-2-醇(27ml)以及水(9ml)之混合物中。使混合物於室溫攪拌 30 分鐘，接著於其中添加 10% 硫代硫酸鈉水溶液。攪拌混合物 10 分鐘，並以乙酸乙酯萃取。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(16mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.54-0.61 (2 H, m), 0.97-1.05 (2 H, m), 2.19-2.31 (1 H, m), 3.36 (2 H, s), 4.85 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.17 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.29 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.12 (1 H, s).

#### 實施例 292

2-(4-氟苯氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



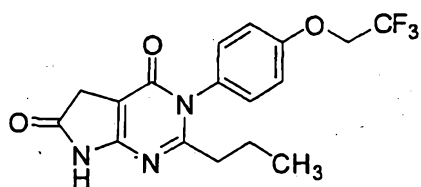
將 4-氟酚(112mg)之  $\text{N,N}$ -二甲基甲醯胺(3 ml)溶液滴

加至氫化鈉(60%於油中, 40mg)與 N, N-二甲基甲醯胺(3 ml)之混合物中。於混合物中添加 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4, 6-二酮(200mg)之 N, N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液, 並使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘。接著, 於冰浴中添加水及 5%檸檬酸水溶液, 然後以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈白色固體之標題化合物(25mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.35 (2 H, s), 4.83 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.22-7.34 (4 H, m), 7.47 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.01 (1 H, s).

### 實施例 293

2-丙基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4, 6-二酮



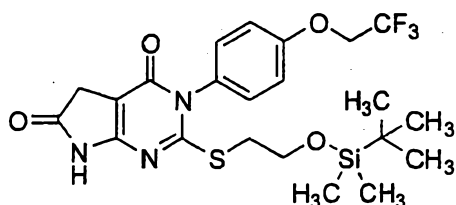
將 5-酮基-2-[[1-[[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]胺基}亞丁基]胺基]-4, 5-二氫-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(21mg) (由參考例 50 獲得)、4-甲基苯磺酸(5mg)以及甲苯(5ml)之混合物加熱回流 1 天, 接著於其中添加五氧化二磷(約 2g)。使混合物加熱回流 1 天, 冷卻至室溫, 然後以層析法

純化。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(8.5mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.78 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.57 (2 H, sxt,  $J=7.4$  Hz), 2.27 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.37 (2 H, s), 4.85 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 11.03 (1 H, s).

### 實施例 294

2-[(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮



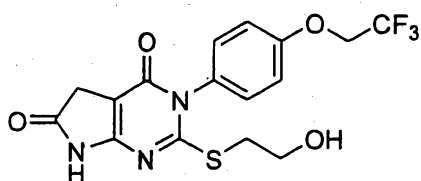
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮(200mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1 M 碳酸氫鈉水溶液(560ml)、(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(156  $\mu$ l)以及乙腈(5.5ml)之混合物加熱回流 2 小時。使混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(50ml)稀釋。使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(268mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.01 (6 H, s), 0.81 (9 H, s), 3.20 (2 H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.36 (2 H, s), 3.76

(2 H, t,  $J=6.3$  Hz), 4.85 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.28 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.06 (1 H, s).

### 實施例 295

2-[(2-羥基乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

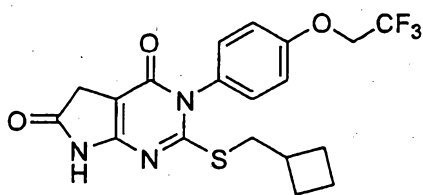


將 2-[(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(261mg)(其係藉由實施例 294 之方法或其類似方法獲得)溶於四氫呋喃(5ml)中，並於其中添加氟化四丁基銨(1M 四氫呋喃溶液，557  $\mu$ l)。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘。以乙酸乙酯(50ml)稀釋反應溶液。使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(75.4mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.15 (2 H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.36 (2 H, s), 3.59 (2 H, td,  $J=6.3, 5.3$  Hz), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 4.96 (1 H, t,  $J=5.3$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.09 (1 H, s).

### 實施例 296

2-[(環丁基甲基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

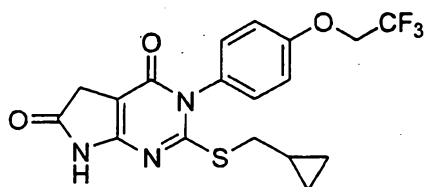


將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(200mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(560ml)、(溴甲基)環丁烷(311  $\mu$ l)以及乙腈(5.5ml)之混合物加熱回流 30 分鐘。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(50ml)稀釋。使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(207mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.57-1.70 (2 H, m), 1.72-1.84 (2 H, m), 1.91-2.09 (2 H, m), 2.47-2.58 (1 H, m), 3.14 (2 H, d,  $J=7.8$  Hz), 3.36 (2 H, s), 4.86 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.29 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.07 (1 H, s).

#### 實施例 297

2-[(環丙基甲基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

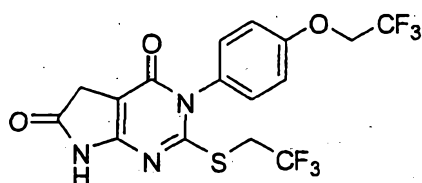


將-硫酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-2, 3, 5, 7-四氫-1H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(200mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(560ml)、(溴甲基)環丙烷(274ml)以及乙腈(5.5ml)之混合物加熱回流 30 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，然後以乙酸乙酯(50ml)稀釋。使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(208mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.18-0.30 (2 H, m), 0.47-0.55 (2 H, m), 0.96-1.18 (1 H, m), 2.99 (2 H, d,  $J=7.3$  Hz), 3.36 (2 H, s), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.08 (1 H, s).

#### 實施例 298

3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-2-[(2, 2, 2-三氟乙基)硫基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮



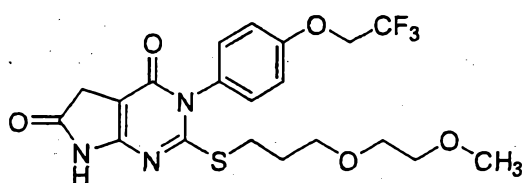
將 2-硫酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-2, 3, 5, 7-四氫-1H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(1g) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1, 1, 1-三氟-2-碘乙烷(1.38ml)、1M 碳酸氫鈉水溶液(2.8ml)以及乙腈(28ml)之混合物加熱回流 3 小時。使反應混合物返回至室

溫，然後減壓濃縮。將殘留物溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml) 中，並再次於其中添加 1,1,1-三氟-2-碘乙烷 (1.38ml)。使混合物於 100°C 攪拌 10 分鐘。使反應溶液返回至室溫，然後減壓濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯 (150ml) 中，使用水及飽和鹽水清洗，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物 (315mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.40 (2 H, s), 4.18 (2 H, q,  $J=10.3$  Hz), 4.88 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.38 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.18 (1 H, s).

#### 實施例 299

2-{[3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]硫基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮 (200mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液 (560ml)、1-溴-3-(2-甲氧基乙氧基)丙烷 (165mg) 以及乙腈 (5.5ml) 之混合物加熱回流 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯 (50ml) 稀釋。使用

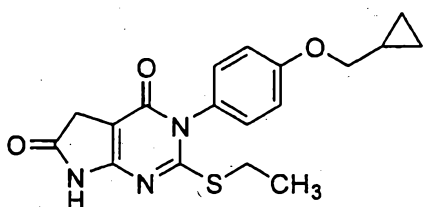


飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈淺粉紅色固體之標題化合物(164mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.81 (2 H, tt,  $J=7.1$ , 6.3 Hz), 3.06 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.21 (3 H, s), 3.36 (2 H, s), 3.38-3.47 (6 H, m), 4.86 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.09 (1 H, s).

### 實施例 300

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-(乙基硫基)-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



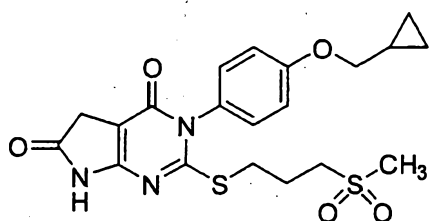
將 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(200mg)(其係藉由實施例 48 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(607  $\mu$ l)、碘乙烷(245ml)以及乙腈(5.5ml)之混合物加熱回流 18 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(50ml)稀釋。使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(176mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.32-0.38 (2 H, m),

0.56-0.64 (2 H, m), 1.16-1.31 (1 H, m), 1.22 (4 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.01 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.36 (2 H, s), 3.87 (2 H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.03 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.08 (1 H, s).

### 實施例 301

3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-{[3-(甲基磺醯基)丙基]硫基}-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



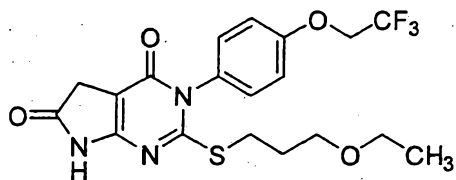
將 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-硫酮基-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(200mg)(其係藉由實施例 48 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(607  $\mu$ l)、4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙基酯(195mg)(其係藉由公開文件 WO 08/1931 中所述之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(5.5ml)之混合物加熱回流 18 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(50ml)稀釋。使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(158mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.31-0.39 (2 H, m), 0.56-0.64 (2 H, m), 1.19-1.33 (1 H, m), 1.97-2.12 (2 H, m), 2.97 (3 H, s), 3.08-3.21 (4 H, m), 3.37 (2 H, s), 3.87 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.05 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz),

7.23 (2 H, d, J=9.0 Hz), 11.10 (1 H, s).

### 實施例 302

2-[(3-乙氧基丙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

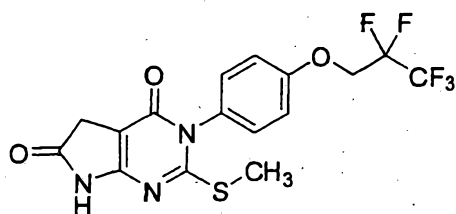


將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(200mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(560ml)、4-甲基苯磺酸 3-乙氧基丙基酯(174mg)(其係藉由公開文件 Canadian Journal of Chemistry(Can. J. Chem.), Vol. 33, p. 1207(1955)中所述之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(5.5ml)之混合物加熱回流 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(50ml)稀釋。使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色針狀結晶之標題化合物(254mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.06 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.75-1.87 (2 H, m), 3.06 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.34-3.41 (6 H, m), 4.86 (2 H, q, J=9.0 Hz), 7.19 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.31 (2 H, d, J=9.0 Hz), 11.09 (1 H, s).

## 實施例 303

2-(甲基硫基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

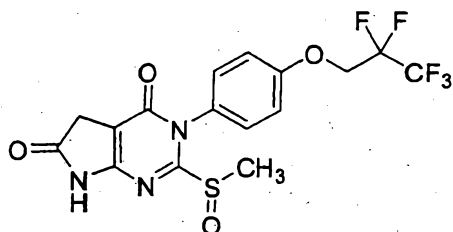


將 3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-2-硫酮基-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(4.16g) (其係藉由實施例 47 之方法或其類似方法獲得)、碘甲烷(5ml)、1M 碳酸氫鈉水溶液(10ml)以及乙腈(50ml)之混合物於室溫攪拌 1 小時。隨後，於其中添加水，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使殘留物經層析法純化，並將懸浮於乙酸乙酯/己烷混合溶劑中之固體予以過濾，獲得黃色固體(3.52g)。使此固體(200mg)自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(120mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.41 (3 H, s), 3.36 (2 H, s), 4.93 (2 H, t,  $J=13.1$  Hz), 7.21 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 11.09 (1 H, s).

## 實施例 304

2-(甲基亞磺基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

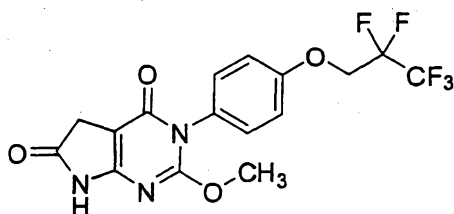


於 40°C，將 Oxone(註冊商標)單過硫酸鹽化合物 (6.14g) 之水 (20ml) 溶液滴加至 2-(甲基硫基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并 [2,3-d] 嘓啶-4,6-二酮 (3.32g) (其係藉由實施例 303 之方法或其類似方法獲得) 與甲醇 (200ml) 之混合物中。使所得混合物於 60°C 攪拌 1 小時，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，接著過濾收集所產生之固體，以水及二異丙醚清洗，然後乾燥，獲得淡紅色固體 (3.26g)。使此固體 (100mg) 自乙酸乙酯再結晶，藉以獲得呈白色固體之標題化合物 (43mg)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.69 (3 H, s), 3.49 (2 H, s), 4.94 (2 H, t, J=13.3 Hz), 7.17-7.28 (2 H, m), 7.40-7.46 (1 H, m), 7.52-7.58 (1 H, m), 11.43 (1 H, s).

#### 實施例 305

2-甲氧基-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并 [2,3-d] 嘓啶-4,6-二酮



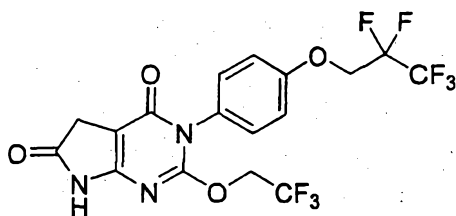
將 28% 甲醇鈉-甲醇溶液 (120ml) 之甲醇 (1 ml) 溶液滴

加至位於冰水浴內的 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并 [2, 3-d] 嘓啶-4, 6-二酮 (250mg) (其係藉由實施例 304 之方法或其類似方法獲得)、甲醇 (20ml) 以及四氫呋喃 (10ml) 之混合物中。使混合物於冰水浴中攪拌 30 分鐘，並於其中添加水及乙酸乙酯。使用 5% 檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 4，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物 (63mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.33 (2 H, s), 3.84 (3 H, s), 4.89 (2 H, t,  $J=13.3$  Hz), 7.15 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 11.07 (1 H, s).

#### 實施例 306

3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯基]-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-5, 7-二氫-3H-吡咯并 [2, 3-d] 嘓啶-4, 6-二酮



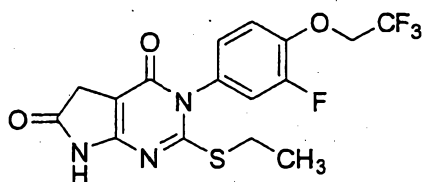
將 2, 2, 2-三氟乙醇 (1 ml)、氫化鈉 (60% 於油中, 24mg) 以及四氫呋喃 (3ml) 之混合物添加至位於冰水浴內的 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并 [2, 3-d] 嘓啶-4, 6-二酮 (250mg) (其係藉由實施例 304 之方法或其類似方法獲得) 與四氫呋

喃(10ml)之混合物中。攪拌混合物 30 分鐘，並於其中添加水及乙酸乙酯。使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 4，接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈淡紅色固體之標題化合物(93mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.37 (2 H, s), 4.83-5.05 (4 H, m), 7.17 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.27 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.17 (1 H, s).

#### 實施例 307

2-(乙基硫基)-3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



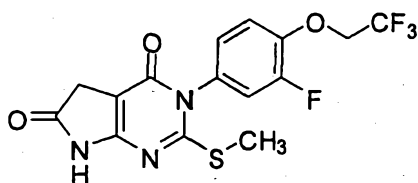
將 1M 碳酸氫鈉水溶液(4.76ml)添加至 3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(1.70g)(其係藉由實施例 49 之方法或其類似方法獲得)、碘乙烷(0.57 ml)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)之混合物中，並使所得混合物於 70°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結

晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(1.05g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.24 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.05 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.31 (2 H, s), 4.96 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 7.18-7.25 (1 H, m), 7.38-7.51 (2 H, m), 11.11 (1 H, s).

### 實施例 308

3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-(甲基硫基)-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



將 1M 碳酸氫鈉水溶液(0.47ml)添加至 3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(170mg)(其係藉由實施例 49 之方法或其類似方法獲得)、碘甲烷(333mg)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6 ml)之混合物，of，並使所得混合物於 50°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(143mg)。

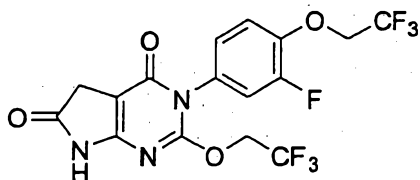
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.43 (3 H, s), 3.37 (2 H, s), 4.97 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 7.20-7.26 (1 H, m), 7.40-7.45 (1 H, m), 7.45-7.52 (1 H, m), 11.13 (1 H,



s).

## 實施例 309

3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



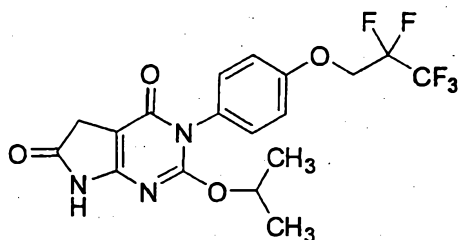
於室溫，將 Oxone(註冊商標)單過硫酸鹽化合物(991mg)之水溶液(20ml)添加至 2-(乙基硫基)-3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(650mg)(其係藉由實施例 307 之方法或其類似方法獲得)之甲醇(20ml)溶液中，並使混合物於 80°C 攪拌 30 分鐘。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除甲醇。以乙酸乙酯萃取所得之水溶液。使用飽和鹽水清洗所得之有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，獲得褐色粉末(550mg)。將此粉末溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並於冰冷卻下將所得溶液滴加至氫化鈉(60%於油中，57.2mg)、2,2,2-三氟乙醇(20ml)以及四氫呋喃(10ml)之混合物中。使混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將反應混合物倒入 0.5M 鹽酸中，接著以乙酸乙酯萃取所得產物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(135mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.38 (2 H, s),

4.87-5.04 (4 H, m), 7.13-7.21 (1 H, m), 7.35-7.45 (2 H, m), 11.18 (1 H, s).

### 實施例 310

2-(1-甲基乙氧基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

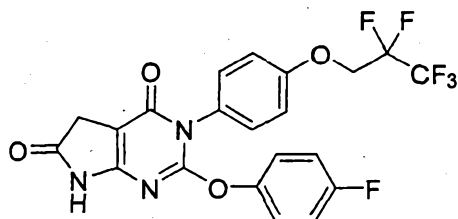


將丙-2-醇(1 ml)、氫化鈉(60%於油中, 28mg)以及四氫呋喃(3ml)之混合物添加至位於冰水浴內的 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(300mg)(其係藉由實施例 304 之方法或其類似方法獲得)與丙-2-醇(20ml)之混合物中。使混合物於冰水浴中攪拌 30 分鐘,並於其中添加水及乙酸乙酯。使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 4,接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層,經無水硫酸鈉脫水後,減壓濃縮。將殘留物以層析法及逆相層析法純化,然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此,獲得呈淡紅色固體之標題化合物(31mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (6 H, d,  $J=6.2$  Hz), 3.32 (2 H, s), 4.90 (2 H, t,  $J=13.3$  Hz), 5.19 (1 H, spt,  $J=6.2$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.22 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.02 (1 H, s).

### 實施例 311

2-(4-氟苯氧基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

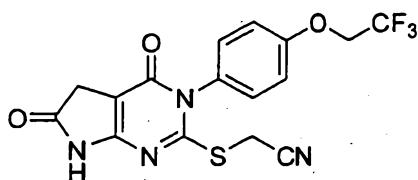


將 4-氟酚(112mg)、氫化鈉(60%於油中, 28mg)以及四氫呋喃(10ml)之混合物添加至位於冰水浴內的 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(300mg)(其係藉由實施例 304 之方法或其類似方法獲得)與四氫呋喃(20ml)之混合物中。使混合物於冰水浴中攪拌 30 分鐘, 再於室溫攪拌 4 小時, 並於其中添加水及乙酸乙酯。使用 5%檸檬酸水溶液將混合物之 pH 調整至約 4, 接著以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈白色固體之標題化合物(52mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.35 (2 H, s), 4.90 (2 H, t,  $J=13.3$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.22-7.35 (4 H, m), 7.48 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 11.02 (1 H, s).

實施例 312

({4,6-二酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基}硫基)乙腈

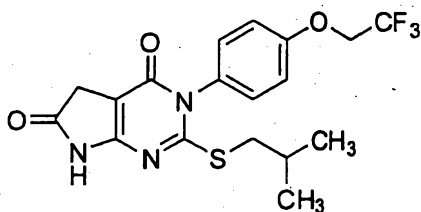


將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮(180mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(504ml)、溴乙腈(224ml)以及乙腈(5ml)之混合物加熱回流 30 分鐘。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(50ml)稀釋。使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈黃白色固體之標題化合物(194mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.41 (2 H, s), 4.10 (2 H, s), 4.87 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.39 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.23 (1 H, s).

### 實施例 313

2-[(2-甲基丙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮



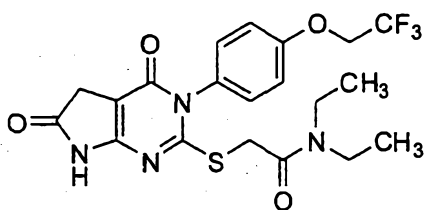
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮(180mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(504ml)、1-碘-2-甲基丙烷(292  $\mu$ l)以及乙腈

(5ml)之混合物加熱回流 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(50ml)稀釋。使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，並自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈淺粉紅色針狀結晶之標題化合物(131mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.91 (6 H, d,  $J=6.4$  Hz), 1.76-1.95 (1 H, m), 2.97 (2 H, d,  $J=6.4$  Hz), 3.36 (2 H, s), 4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.04 (1 H, s).

#### 實施例 314

2-({4,6-二酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}硫基)-N,N-二乙基乙醯胺

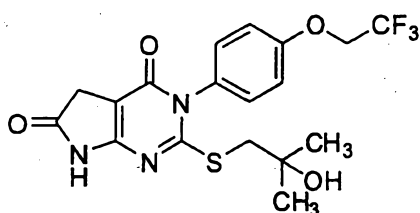


將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮(180mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(504ml)、N,N-二乙基乙醯胺(83  $\mu$ l)以及乙腈(5ml)之混合物加熱回流 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(50ml)稀釋。使用飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(218mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.99 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.15 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.25 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz), 3.33-3.43 (4 H, m), 4.11 (2 H, s), 4.88 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.22 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.04 (1 H, s).

### 實施例 315

2-[(2-羥基-2-甲基丙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮



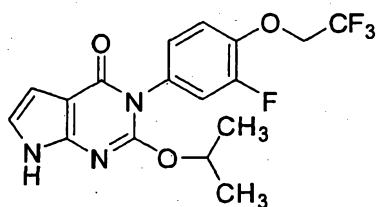
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮(300mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(840ml)、伸異丁氧(749ml)以及乙腈(8.5ml)之混合物加熱至  $60^\circ\text{C}$ ，並攪拌所得混合物 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後於其中添加 1M 鹽酸(3 ml)以及乙酸乙酯(80ml)。使用飽和碳酸氫鈉水溶液中和水層。將水層分離，並使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，並使用乙醚清洗，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(275mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.14 (6 H, s), 3.22 (2 H, s), 3.35 (2 H, s), 4.74 (1 H, s), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=9.0$

Hz), 11.03 (1 H, s).

### 實施例 316

3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-(1-甲基乙氧基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮



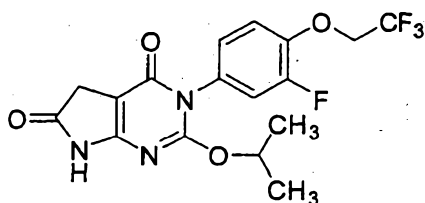
將氫化鈉(60%於油中, 1.93g)添加至丙-2-醇(3.58 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(50ml)溶液中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於此混合物中添加 2-(乙基亞磺醯基)-3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(3.90g)(其係藉由實施例 263 之方法或其類似方法獲得)之 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液。使所得混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓餾除溶劑, 接著以乙酸乙酯稀釋所得殘留物。使用 0.1M 鹽酸及飽和鹽水清洗稀釋物, 經無水硫酸鎂脫水後, 減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化, 藉以獲得呈淡粉紅色粉末之標題化合物(3.51g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (6 H, d,  $J=6.1$  Hz), 4.93 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 5.17 (1 H, spt,  $J=6.1$  Hz), 6.35-6.40 (1 H, m), 6.83-6.91 (1 H, m), 7.07-7.13 (1 H, m), 7.28-7.41 (2 H, m), 11.68 (1 H, br. s.).

### 實施例 317

3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-(1-甲基乙氧基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

基)-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮

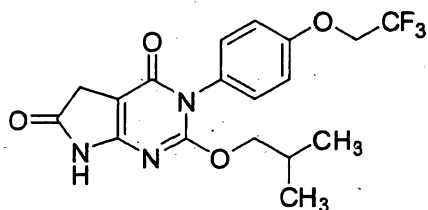


將 3-[3-氟-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-2-(1-甲基乙氧基)-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮(3.4g) (其係藉由實施例 316 之方法或其類似方法獲得)、二乙酸碘苯(2.84g)以及乙酸(30ml)之混合物於 100°C 攪拌 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(138mg)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.18 (6 H, d, J=6.2 Hz), 3.32 (2 H, s), 4.93 (2 H, q, J=8.8 Hz), 5.13-5.24 (1 H, m), 7.08-7.14 (1 H, m), 7.32-7.40 (2 H, m), 11.05 (1 H, s).

#### 實施例 318

2-(2-甲基丙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮



於冰冷卻下，將氫化鈉(60%於油中，47mg)添加至 2-甲基丙-1-醇(10ml)中，並使所得混合物於室溫攪拌 10 分鐘。於此混合物中添加 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2, 2, 2-

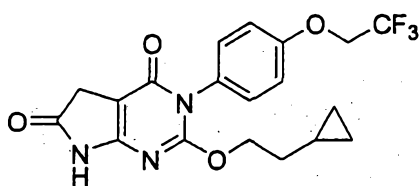


三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮(350mg)。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘。減壓餾除溶劑，接著以乙酸乙酯稀釋所得殘留物。使用 1M 鹽酸及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物(30mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.72 (6 H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.74-1.88 (1 H, m), 3.32 (2 H, s), 4.03 (2 H, d,  $J=6.0$  Hz), 4.83 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.14 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.03 (1 H, s).

#### 實施例 319

2-(2-環丙基乙氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮



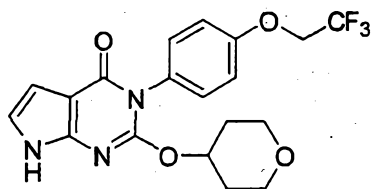
於冰冷卻下，將氫化鈉(60%於油中，47mg)添加至 2-環丙基乙醇(10ml)中，並使所得混合物於室溫攪拌 10 分鐘。於此混合物中添加 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮(350mg)。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘。減壓餾除溶劑，接著以乙酸乙酯稀釋所得殘留物。使用 1M 鹽酸及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓

濃縮。將所得殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色粉末之標題化合物 (56mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm -0.13--0.05 (2 H, m), 0.23-0.33 (2 H, m), 0.44-0.59 (1 H, m), 1.35-1.47 (2 H, m), 3.32 (2 H, s), 4.31 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.82 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.13 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.04 (1 H, br. s.).

### 實施例 320

2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮

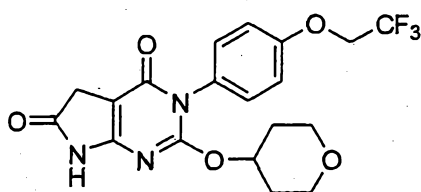


將氫化鈉(60%於油中, 392mg)添加至四氫-2H-哌喃-4-醇(3.0ml)之  $N,N$ -二甲基甲醯胺(15ml)溶液中。使所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於此混合物中添加 2-(乙基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(2.8g)(其係藉由實施例 206 之方法或其類似方法獲得)。使所得混合物於  $80^\circ\text{C}$  攪拌 15 小時。使反應混合物返回至室溫，然後減壓餾除溶劑。以乙酸乙酯稀釋所得殘留物，並使用 1M 鹽酸及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(1.05g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.44-1.58 (2 H, m), 1.80-1.94 (2 H, m), 3.34-3.51 (4 H, m), 4.84 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 5.13-5.23 (1 H, m), 6.38 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.88 (1 H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.16 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.26 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.68 (1 H, br. s.).

### 實施例 321

2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



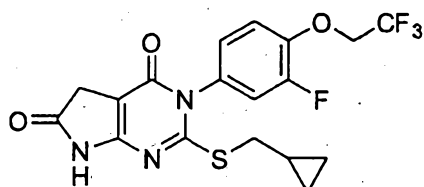
於冰冷卻下，將預先製備之溴(2.22M, 0.71ml)的 2-甲基丙-2-醇溶液滴加至 2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-酮(650mg)(其係藉由實施例 320 之方法或其類似方法獲得)、2-甲基丙-2-醇(20ml)以及水(5ml)之混合物中。使混合物於冰冷卻下攪拌 30 分鐘。將 10% 硫代硫酸鈉水溶液添加至反應混合物中。攪拌混合物 10 分鐘，並以乙酸乙酯萃取。使用飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色粉末之標題化合物(21mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.43-1.59 (2 H, m), 1.77-1.95 (2 H, m), 3.33 (2 H, s), 3.34-3.49 (4 H, m), 4.84 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 5.15-5.25 (1 H, m), 7.16 (2

H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.27 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.03 (1 H, br. s.).

### 實施例 322

2-[(環丙基甲基)硫基]-3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



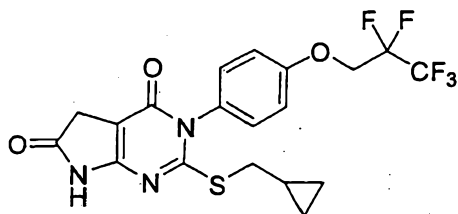
將 3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(300mg) (其係藉由實施例 49 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(800ml)、(溴甲基)環丙烷(391  $\mu$ l)以及乙腈(5ml)之混合物加熱回流 40 分鐘。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(265mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.21-0.28 (2 H, m), 0.47-0.56 (2 H, m), 1.03-1.12 (1 H, m), 2.99 (1 H, dd,  $J=13.3, 7.2$  Hz), 3.04 (1 H, dd,  $J=13.3, 7.2$  Hz), 3.36 (2 H, s), 4.97 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.22 (1 H, ddd,  $J=8.7, 2.3, 1.5$  Hz), 7.44 (1 H, dd,  $J=9.1, 8.7$  Hz), 7.48 (1 H, dd,  $J=11.7, 2.3$  Hz), 11.08 (1 H, br. s.).

### 實施例 323

2-[(環丙基甲基)硫基]-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯

基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

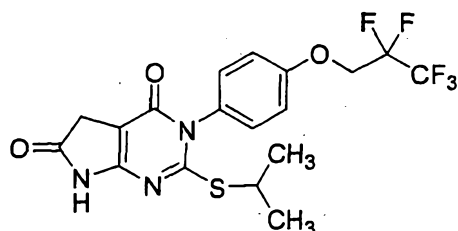


將 3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-2-硫酮基-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(500mg) (其係藉由實施例 47 之方法或其類似方法獲得)、(溴甲基)環丙烷(500ml)、1M 碳酸氫鈉水溶液(1.2ml)以及乙腈(20ml)之混合物於室溫攪拌 3 小時。於該混合物中添加水、乙酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(431mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.20-0.28 (2 H, m), 0.47-0.55 (2 H, m), 0.98-1.14 (1 H, m), 3.00 (2 H, d,  $J=7.3$  Hz), 3.36 (2 H, s), 4.94 (2 H, t,  $J=13.3$  Hz), 7.21 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 11.07 (1 H, s).

#### 實施例 324

2-[(1-甲基乙基)硫基]-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

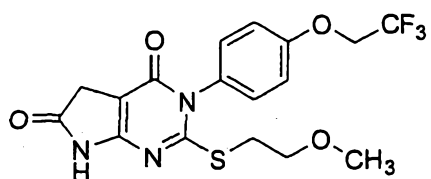


將 3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯基]-2-硫酮基-2, 3, 5, 7-四氫-1H-吡咯并[2, 3-d]噻啶-4, 6-二酮(500mg) (其係藉由實施例 47 之方法或其類似方法獲得)、2-碘丙烷(500ml)、1M 碳酸氫鈉水溶液(1.2ml)以及乙腈(20ml)之混合物於室溫攪拌 3 小時。於該混合物中添加水、乙酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(403mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.29 (6 H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.36 (2 H, s), 3.80 (1 H, spt,  $J=6.8$  Hz), 4.93 (2 H, t,  $J=13.1$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.28 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.07 (1 H, s).

#### 實施例 325

2-[(2-甲氧基乙基)硫基]-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]噻啶-4, 6-二酮



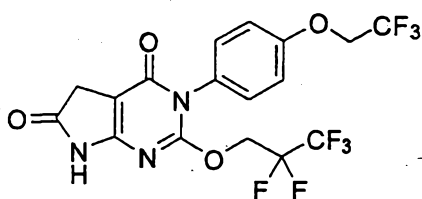
將 3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基-2, 3, 5, 7-四氫-1H-吡咯并[2, 3-d]噻啶-4, 6-二酮(500mg)

(其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1-溴-2-甲氧基乙烷(500ml)、1M 碳酸氫鈉水溶液(1.5ml)以及乙腈(20ml)之混合物於室溫攪拌 3 小時。於該混合物中添加水、乙酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯再結晶。藉此，獲得呈淡紅色固體之標題化合物(271mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.19-3.28 (5 H, m), 3.37 (2 H, s), 3.52 (2 H, t,  $J=6.2$  Hz), 4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.09 (1 H, s).

#### 實施例 326

2-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮



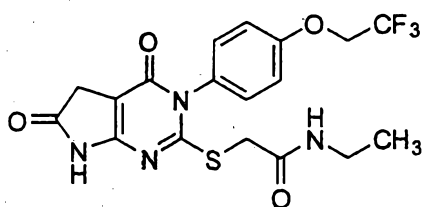
將 2, 2, 3, 3, 3-五氟丙-1-醇(2ml)、氫化鈉(60%於油中, 220mg)以及四氫呋喃(5ml)之混合物添加至位於冰水浴內的 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(1500mg)、2, 2, 3, 3, 3-五氟丙-1-醇(5ml)以及四氫呋喃(50ml)之混合物中。使混合物於冰水浴中攪拌 1.5 小時，使用水、乙酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液稀釋，並以乙酸乙酯萃取。使用

水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈淡橙色固體之標題化合物 (815mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.38 (2 H, s), 4.83 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 5.04 (2 H, t,  $J=12.9$  Hz), 7.15 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.17 (1 H, s).

### 實施例 327

2-({4,6-二酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}硫基)-N-乙基乙醯胺



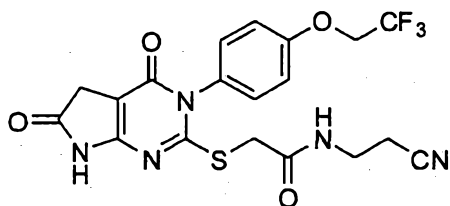
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮 (300mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液 (840ml)、2-氯-N-乙基乙醯胺 (102mg) 以及乙腈 (8.5ml) 之混合物加熱至  $60^\circ\text{C}$ ，並攪拌所得混合物 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯 (80ml) 稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物 (318mg)。



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.99 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.05 (2 H, qd,  $J=7.3, 5.4$  Hz), 3.37 (2 H, s), 3.76 (2 H, s), 4.87 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.21 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.06 (1 H, t,  $J=5.4$  Hz), 11.06 (1 H, s).

### 實施例 328

N-(2-氰基乙基)-2-({4,6-二酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}硫基)乙醯胺



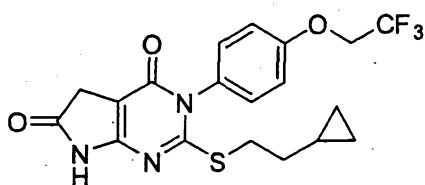
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮(300mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(840ml)、2-氯-N-(2-氰基乙基)乙醯胺(123mg) (其係藉由參考例 40 之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(8.5ml)之混合物加熱至  $60^\circ\text{C}$ ，並攪拌所得混合物 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(345mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.63 (2 H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.29 (2 H, td,  $J=6.4, 5.7$  Hz), 3.37 (2 H, s), 3.80

(2 H, s), 4.87 (2 H, q, J=8.9 Hz), 7.21 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.33 (2 H, d, J=9.0 Hz), 8.38 (1 H, t, J=5.7 Hz), 11.00 (1 H, s).

### 實施例 329

2-[(2-環丙基乙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



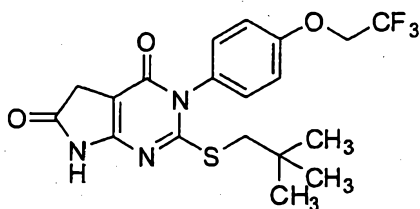
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(300mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(840ml)、4-甲基苯磺酸 2-環丙基乙基酯(221mg)(其係藉由公開文件 WO 06/34312 中所述之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(8.5ml)之混合物加熱回流 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(329mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.04-0.13 (2 H, m), 0.37 (1 H, dd, J=5.7, 4.2 Hz), 0.40 (1 H, dd, J=5.7, 4.2 Hz), 0.63-0.79 (1 H, m), 1.47 (2 H, ddd, J=8.7, 7.2, 6.1 Hz), 3.09 (2 H, dd, J=8.7, 6.1 Hz), 3.36 (2 H, s), 4.85 (2 H, q, J=8.9 Hz), 7.18 (2 H, d, J=9.1

Hz), 7.29 (2 H, d, J=9.1 Hz), 11.07 (1 H, s).

### 實施例 330

2-[(2,2-二甲基丙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

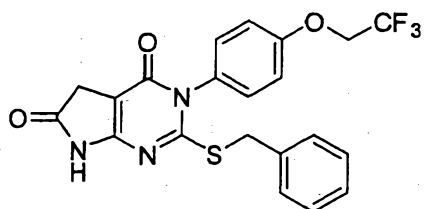


將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(300mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(840ml)、1-碘-2,2-二甲基丙烷(556  $\mu$ l)以及乙腈(8.5ml)之混合物加熱回流 3 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(273mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.91 (9 H, s), 3.10 (2 H, s), 3.36 (2 H, s), 4.87 (2 H, q, J=8.9 Hz), 7.20 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.31 (2 H, d, J=9.0 Hz), 11.04 (1 H, s).

### 實施例 331

2-(苯甲基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

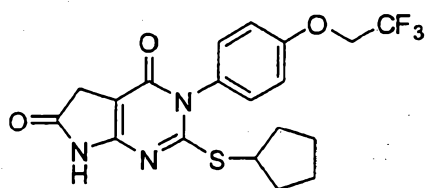


將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮(300mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(840ml)、溴甲苯(131  $\mu$ l)以及乙腈(8.5ml)之混合物於 60°C 攪拌 30 分鐘。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。將所得殘留物以層析法純化，使用乙醚清洗，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(348mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.38 (2 H, s), 4.30 (2 H, s), 4.83 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.16 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.21-7.34 (5 H, m), 7.35-7.46 (2 H, m), 11.16 (1 H, s).

### 實施例 332

2-(環戊基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮



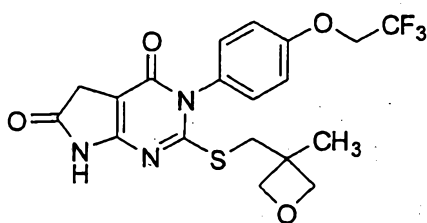
將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮(300mg)

(其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(840ml)、碘環戊烷(486  $\mu$ l)以及乙腈(8.5ml)之混合物加熱回流 2 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(334mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.37-1.70 (6 H, m), 2.04-2.21 (2 H, m), 3.36 (2 H, s), 3.83 (1 H, quin,  $J=7.2$  Hz), 4.85 (2 H, q,  $J=8.8$  Hz), 7.17 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.29 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.04 (1 H, s).

### 實施例 333

2-{[(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基]硫基}-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



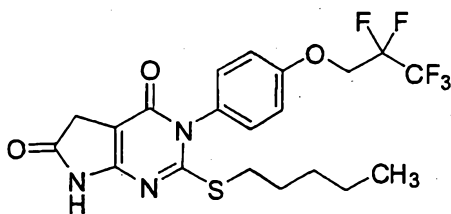
將 3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-硫酮基-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(500mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、3-(氯甲基)-3-甲基氧雜環丁烷(500ml)、1M 碳酸氫鈉水溶液(1.5ml)以及乙腈(20ml)之混合物於室溫攪拌隔夜，再於 60°C 攪拌 3 小時。將所得混合物冷卻至室溫。接著，於其中添加水、乙酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液，並以乙酸乙酯

萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物 (271mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.25 (3 H, s), 3.37 (2 H, s), 3.46 (2 H, s), 4.18 (2 H, d,  $J=6.1$  Hz), 4.32 (2 H, d,  $J=6.1$  Hz), 4.86 (2 H, q,  $J=9.1$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 11.08 (1 H, s).

#### 實施例 334

3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯基]-2-(戊基硫基)-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮



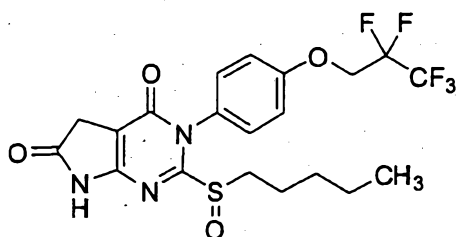
將 3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯基]-2-硫酮基-2, 3, 5, 7-四氫-1H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮 (3.00g) (其係藉由實施例 47 之方法或其類似方法獲得)、1-碘戊烷 (4ml)、1M 碳酸氫鈉水溶液 (8 ml) 以及乙腈 (100ml) 之混合物於  $60^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時。於該混合物中添加水、乙酸乙酯以及 5% 檸檬酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。使殘留物經層析法純化，藉以獲得淡紫色固體 (3.27g)。使此固體 (160mg) 自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，

獲得呈白色固體之標題化合物(82mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.80-0.88 (3 H, m), 1.22-1.31 (4 H, m), 1.50-1.64 (2 H, m), 3.03 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.36 (2 H, s), 4.93 (2 H, t,  $J=13.2$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.06 (1 H, s).

### 實施例 335

3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯基]-2-(戊基亞磺基)-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮



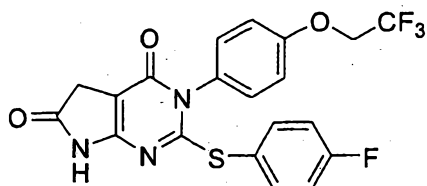
將 Oxone(註冊商標)單過硫酸鹽化合物(4.30g)之水(20ml)溶液滴加至  $60^\circ\text{C}$  的 3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯基]-2-(戊基硫基)-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(3.11g)(其係藉由實施例 334 之方法或其類似方法獲得)與甲醇(200ml)之混合物中。使所得混合物於  $60^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時，然後減壓濃縮。將水添加至殘留物中，接著過濾收集所產生之固體，以水及乙醚清洗，然後乾燥，獲得深紅色固體(2.72g)。使此固體(120mg)自乙酸乙酯再結晶，藉以獲得呈淡紅色固體之標題化合物(53mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.79 (3 H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.04-1.22 (4 H, m), 1.45-1.59 (2 H, m), 2.65-2.79 (1 H, m), 2.86-2.99 (1 H, m), 3.49 (2 H, s), 4.94 (2

H, t,  $J=13.4$  Hz), 7.18-7.29 (2 H, m), 7.39-7.47 (1 H, m), 7.55-7.63 (1 H, m), 11.44 (1 H, s).

### 實施例 336

2-[(4-氟苯基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



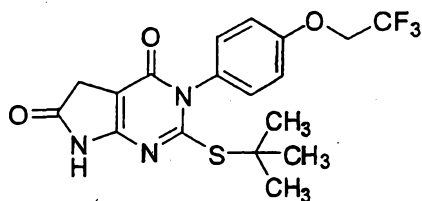
將 4-氟苯硫醇(825ml)、氫化鈉(60%於油中, 232mg)以及四氫呋喃(5ml)之混合物添加至位於冰水浴內的 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(1.50g)與四氫呋喃(100ml)之混合物中。使混合物於冰水浴中攪拌 30 分鐘。然後,於其中添加水、乙酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液,並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層,經無水硫酸鈉脫水後,減壓濃縮。於殘留物添加己烷。接著,過濾收集所產生之固體,以層析法純化,然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此,獲得呈黃色固體之標題化合物(289mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.33 (2 H, s), 4.88 (2 H, q,  $J=9.0$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.32 (2 H, t,  $J=8.9$  Hz), 7.45 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.58 (2 H, dd,  $J=9.1, 5.3$  Hz), 10.83 (1 H, s).

### 實施例 337



2-(第三丁基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

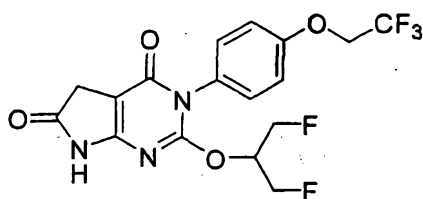


將 2-甲基丙-2-硫醇(1 ml)、氫化鈉(60%於油中, 464mg) 以及四氫呋喃(10ml)之混合物添加至位於冰水浴內的 2-(甲基亞磺基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(1.50g)與四氫呋喃(100ml)之混合物中。使混合物於冰水浴中攪拌 30 分鐘，再於室溫攪拌 30 分鐘。接著，於其中添加乙酯及 5% 檸檬酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(595mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.51 (9 H, s), 3.36 (2 H, s), 4.85 (2 H, q,  $J=9.1$  Hz), 7.16 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.05 (1 H, s).

### 實施例 338

2-[2-氟-1-(氟甲基)乙氧基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

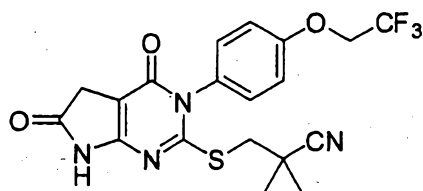


將 1, 3-二氟丙-2-醇(5ml)、氫化鈉(60%於油中, 464mg) 以及四氫呋喃(20ml)之混合物添加至於冰水浴內的 2-(甲 基亞磺醯基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫 -3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(1.50g)與四氫呋喃 (100ml)之混合物中。使混合物於冰水浴中攪拌 1 小時。接 著, 於其中添加水、乙酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液, 並以 乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經 無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈白 色固體之標題化合物(454mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.35 (2 H, s), 4.41-4.91 (6 H, m), 5.41-5.64 (1 H, m), 7.14 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.24 (2 H, d,  $J=8.9$  Hz), 11.08 (1 H, s).

### 實施例 339

1-[(4, 6-二酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]- 4, 5, 6, 7-四氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-2-基}硫基)甲基] 環丙烷甲腈



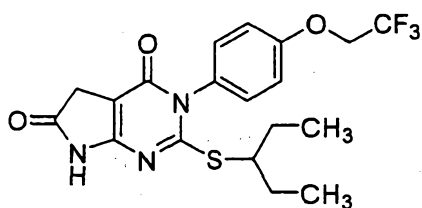
將 2-硫酮基-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]- 2, 3, 5, 7-四氫-1H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(300mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸 氫鈉水溶液(840ml)、1-(溴甲基)環丙烷甲腈(269mg)(其係

藉由公開文件 Journal of the American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), Vol. 110, p. 8050 (1988)中所述之方法或其類似方法獲得)以及乙腈(8.5ml)之混合物於 80°C 攪拌 1 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(342mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.12-1.18 (2 H, m), 1.26-1.33 (2 H, m), 3.38 (2 H, s), 3.38 (2 H, s), 4.88 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.22 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.11 (1 H, s).

#### 實施例 340

2-[(1-乙基丙基)硫基]-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



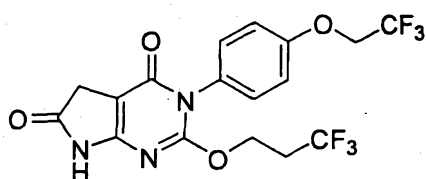
將-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(300mg) (其係藉由實施例 46 之方法或其類似方法獲得)、1M 碳酸氫鈉水溶液(840ml)、3-溴戊烷(1.05ml)以及乙腈(8.5ml)之混合物加熱回流 3 小時。使反應混合物返回至室溫，然後以乙酸乙酯(80ml)稀釋。使用水及飽和鹽水清洗稀釋物，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮。使所得殘留物經層

析法純化，藉以獲得呈白色固體之標題化合物(358mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.88 (6 H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.46-1.77 (4 H, m), 3.36 (2 H, s), 3.62-3.75 (1 H, m), 4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.29 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.03 (1 H, s).

### 實施例 341

3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2-(3,3,3-三氟丙氧基)-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮



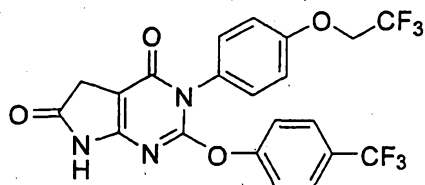
將 3,3,3-三氟丙-1-醇(3g)、氫化鈉(60%於油中，464mg)以及四氫呋喃(50ml)之混合物添加至位於冰水浴內的 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮(1.50g)與四氫呋喃(50ml)之混合物中。使混合物於冰水浴中攪拌 1 小時。接著，於其中添加水、乙酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(165mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.54-2.78 (2 H, m), 3.34 (2 H, s), 4.49 (2 H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.82 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 7.12 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz).

Hz), 11.08 (1 H, s).

### 實施例 342

3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-2-[4-(三氟甲基)苯氧基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮

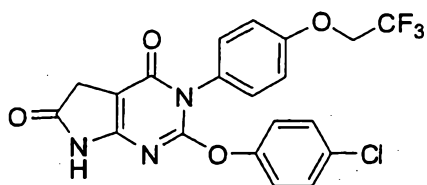


將 4-(三氟甲基)酚(3.13g)、氫化鈉(60%於油中，464mg)以及四氫呋喃(50ml)之混合物添加至位於冰水浴內的 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(1.50g)與四氫呋喃(50ml)之混合物中。使混合物於冰水浴中攪拌 1 小時。接著，於其中添加水、乙酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(571mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.37 (2 H, s), 4.83 (2 H, q,  $J=9.1$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.45-7.57 (4 H, m), 7.84 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 10.99 (1 H, s).

### 實施例 343

2-(4-氯苯氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮

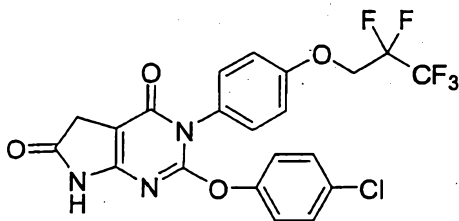


將 4-氯酚(1.49g)、氫化鈉(60%於油中, 464mg)以及四氫呋喃(50ml)之混合物添加至位於冰水浴內的 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮(1.50g)與四氫呋喃(50ml)之混合物中。使混合物於冰水浴中攪拌 1 小時。接著, 於其中添加水、酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液, 並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層, 經無水硫酸鈉脫水後, 減壓濃縮。將殘留物以層析法純化, 然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此, 獲得呈白色固體之標題化合物(295mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.35 (2 H, s), 4.83 (2 H, q,  $J=9.1$  Hz), 7.18 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.42-7.55 (4 H, m), 10.99 (1 H, s).

#### 實施例 344

2-(4-氯苯氧基)-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4,6-二酮



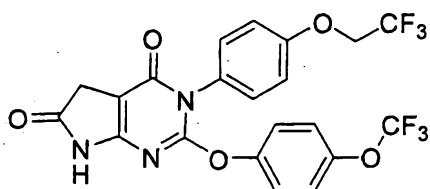
將 4-氯酚(1.49g)、氫化鈉(60%於油中, 464mg)以及四氫呋喃(30ml)之混合物添加至於冰水浴內的 2-(甲基亞

磺醯基)-3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(1.50g) (其係藉由實施例 304 之方法或其類似方法獲得)與四氫呋喃(50ml)之混合物中。使混合物於冰水浴中攪拌 1 小時。接著，於其中添加水、乙酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(425mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.35 (2 H, s), 4.90 (2 H, t,  $J=13.3$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.42-7.58 (4 H, m), 10.99 (1 H, s).

#### 實施例 345

3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮



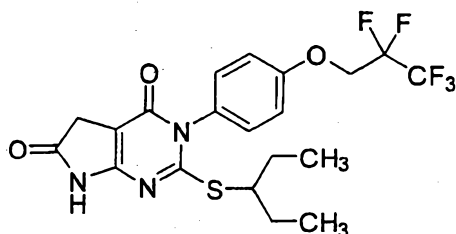
將 4-(三氟甲氧基)酚(1.00g)、氫化鈉(60%於油中，200mg)以及四氫呋喃(50ml)之混合物添加至位於冰水浴內的 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(1.50g)與四氫呋喃(50ml)之混合物中。使混合物於冰水浴中攪拌 1 小時。接著，於其中添加水、乙酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液，

並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈黃色固體之標題化合物(185mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.36 (2 H, s), 4.83 (2 H, q,  $J=9.1$  Hz), 7.19 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.36-7.53 (6 H, m), 11.00 (1 H, s).

### 實施例 346

2-[(1-乙基丙基)硫基]-3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



將 3-[4-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)苯基]-2-硫酮基-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(550mg) (其係藉由實施例 47 之方法或其類似方法獲得)、3-溴戊烷(5ml)、碘化鈉(5mg)、1M 碳酸氫鈉水溶液(1.35ml)以及乙腈(30ml)之混合物於  $80^\circ\text{C}$  攪拌 4 小時。使所得混合物冷卻至室溫。接著，於其中添加水、乙酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈白色固體之標題化合物(547mg)。

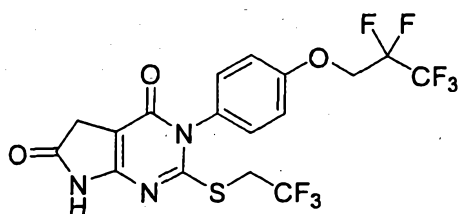
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.89 (6 H, t,  $J=7.4$



Hz), 1.44-1.78 (4 H, m), 3.35 (2 H, s), 3.60-3.77 (1 H, m), 4.93 (2 H, t, J=13.3 Hz), 7.20 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.30 (2 H, d, J=9.1 Hz), 11.03 (1 H, s).

### 實施例 347

3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯基]-2-[(2, 2, 2-三氟乙基)硫基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮

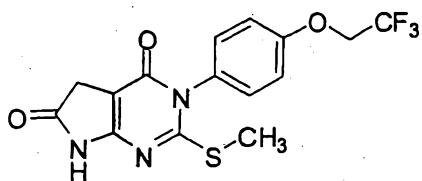


將 3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)苯基]-2-硫酮基-2, 3, 5, 7-四氫-1H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(550mg) (其係藉由實施例 47 之方法或其類似方法獲得)、1, 1, 1-三氟-2-碘乙烷(5ml)、1M 碳酸氫鈉水溶液(1.35ml)以及乙腈(30ml)之混合物於 90°C 攪拌隔夜。使所得混合物冷卻至室溫。接著，於其中添加水、乙酸乙酯以及 5%檸檬酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取混合物。使用水及飽和鹽水清洗有機層，經無水硫酸鈉脫水後，減壓濃縮。將殘留物以層析法純化，然後自乙酸乙酯/己烷之混合溶劑再結晶。藉此，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(330mg)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.40 (2 H, s), 4.18 (2 H, q, J=10.3 Hz), 4.95 (2 H, t, J=13.6 Hz), 7.24 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.38 (2 H, d, J=8.9 Hz), 11.16 (1 H, s).

### 實施例 348

2-(甲基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮

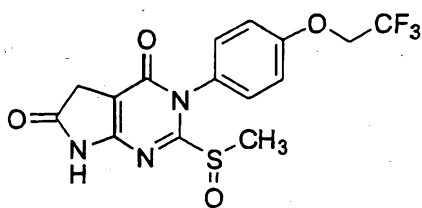


將 2-硫酮基-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-2,3,5,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(665mg)懸浮於乙腈(18ml)中，並於懸浮液中添加 1M 碳酸氫鈉水溶液(1.86ml)與碘甲烷(0.582ml)。使混合物於 60°C 攪拌 30 分鐘，冷卻後，以乙酸乙酯(150ml)，使用水及飽和鹽水清洗，經無水硫酸鎂脫水，並減壓濃縮。將所得粗產物以層析法純化，得到呈紫色固體之標題化合物(550mg)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.41 (3 H, s), 3.36 (2 H, s), 4.86 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 7.20 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.31 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.10 (1 H, s).

#### 實施例 349

2-(甲基亞磺基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



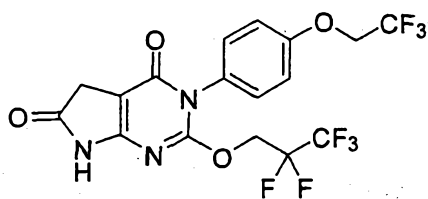
將 2-(甲基硫基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(50g)懸浮於乙酸(500ml)中，並以 10 分鐘時間於該懸浮液中滴加 Oxone

(註冊商標)單過硫酸鹽化合物(99g)之水(250ml)懸浮液，同時使用水浴將溫度維持於 40°C 或更低。使混合物於 38°C 至 45°C 攪拌 60 分鐘，倒入冰水(500ml)中，並使混合物於冰冷卻下攪拌 15 分鐘。過濾收集淡粉紅色沉澱物，以水清洗兩次，再使用 50%乙腈/異丙基醚(100ml)清洗兩次，乾燥後得到呈白色粉末之標題化合物(35.5g)。

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.69 (3 H, s), 3.49 (2 H, s), 4.87 (2 H, q, J=8.8 Hz), 7.14-7.27 (2 H, m), 7.38-7.46 (1 H, m), 7.49-7.60 (1 H, m), 11.44 (1 H, s).

#### 實施例 350

2-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮



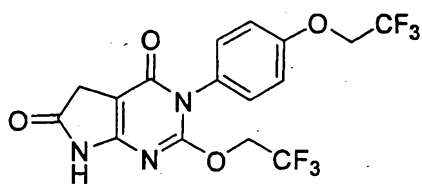
於水浴中，將 1, 8-二氫雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(1.63 ml)滴加至 2, 2, 3, 3, 3-五氟丙-1-醇(1.54ml)之四氫呋喃(4ml)溶液中，並使混合物於室溫攪拌 5 分鐘。於冰冷卻下，以 7 分鐘時間將混合物滴加至 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(2.0g)之四氫呋喃(14ml)懸浮液中。使用四氫呋喃(2 ml)清洗混合物，以 3 分鐘時間將 N, N-二甲基甲醯胺(4ml)滴加至混合物中。使混合物於冰冷卻下

再攪拌 10 分鐘。將 1M 鹽酸(14ml) 添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯(50ml)稀釋混合物。分離水層後，將有機層以水清洗 3 次，再以飽和鹽水清洗，經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，得到淡紫色固體。將該固體以層析法純化，接著使用乙酸乙酯/己烷之混合溶劑清洗，藉以獲得呈米黃色粉末之標題化合物(1.74g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3.38 (2 H, s), 4.83 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 5.04 (2 H, t,  $J=12.9$  Hz), 7.15 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.25 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.18 (1 H, s).

#### 實施例 351

2-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮



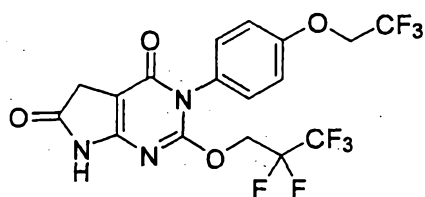
於水浴中，將 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(43.0ml)滴加至 2,2,2-三氟乙醇(29.3ml)之四氫呋喃(100ml)溶液中，並使所得混合物於室溫攪拌 5 分鐘。於冰冷卻下，以 7 分鐘時間將此混合物滴加至 2-(甲基亞磺醯基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4,6-二酮(52.6g)之四氫呋喃(350ml)懸浮液中。使用四氫呋喃(50ml)清洗混合物，接著以 3 分鐘時間於其中添加 N,N-二甲基甲醯胺(100ml)。隨後，使混合

物於冰冷卻下再攪拌 7 分鐘。將 1M 鹽酸(300ml)添加至反應混合物中，並以乙酸乙酯(800ml)稀釋混合物。移除水層，將有機層以水清洗 3 次，然後再以飽和鹽水清洗。使所得產物經無水硫酸鎂脫水後，減壓濃縮，得到淡紫色固體。將該固體以層析法純化，接著使用乙酸乙酯/己烷之混合溶劑清洗，藉以獲得呈米黃色粉末之標題化合物(44.2g)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.37 (2 H, s), 4.84 (2 H, q,  $J=8.9$  Hz), 4.97 (2 H, q,  $J=8.7$  Hz), 7.16 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.27 (2 H, d,  $J=9.1$  Hz), 11.17 (1 H, s).

#### 實施例 352

2-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮



將乙酸乙酯(0.3ml)添加至 2-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(15mg)中，並使混合物加熱至溶解。接著，於其中添加庚烷(0.3ml)，並將混合物冷卻以獲得結晶。所得結晶之粉末 X-射線晶體繞射數據(主峰)顯示於表 1，且所得結晶之粉末 X-射線晶體繞射圖顯示於第 1 圖，其係使用 Cu-K $\alpha$ 射線(X-射線管電壓：40 KV；X-ray

管電流：50 mA)作為輻射源並使用 RINT Ultima+2100 型粉末 X-射線繞射儀(由 Rigaku Corporation 製造)測量。

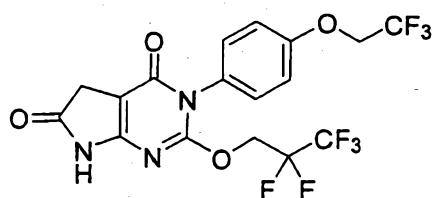
[表 1]

粉末 X-射線晶體繞射數據(主峰)

繞射角： $2\theta$ ( $^\circ$ )	d 值(埃)
9.12	9.69
16.3	5.43
18.4	4.82
19.8	4.48
21.6	4.12
23.3	3.81
29.5	3.03

### 實施例 353

2-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮



將甲醇(0.2ml)添加至 2-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮(15mg)中，並使混合物加熱至溶解。接著，於其中添加二異丙醚(0.3ml)，並將混合物冷卻以獲得結晶。所得結晶之粉末 X-射線晶體繞射數據(主峰)

顯示於表 2，且所得結晶之粉末 X-射線晶體繞射圖顯示於第 2 圖，其係使用 Cu-K $\alpha$  射線 (X-射線管電壓：40 KV；X-ray 管電流：50 mA) 作為輻射源並使用 RINT Ultima+2100 型粉末 X-射線繞射儀 (由 Rigaku Corporation 製造) 測量。

[表 2] 粉末 X-射線晶體繞射數據 (主峰)

繞射角： $2\theta$ (°)	d 值 (埃)
13.0	6.81
17.5	5.06
19.6	4.53
20.6	4.30
21.0	4.22

#### 製備例 1

(1) 實施例 1 之化合物	10.0g
(2) 乳糖	70.0g
(3) 玉米澱粉	50.0g
(4) 可溶性澱粉	7.0g
(5) 硬脂酸鎂	3.0g

將 10.0g 實施例 1 之化合物與 3.0g 硬脂酸鎂以可溶性澱粉 (70ml，亦即 7.0g 可溶性澱粉) 之水溶液予以粒化。然後，將顆粒乾燥，並與 70.0g 乳糖及 50.0g 玉米澱粉混合 (乳糖、玉米澱粉、可溶性澱粉以及硬脂酸鎂皆與日本藥典 (Japanese Pharmacopoeia) 第 14 版一致)。壓縮混合物以獲得錠劑。

## 試驗例 1

試驗化合物對於  $\delta$ -5-去飽和酶之抑制活性係依據下文所述之方法測量。使用緩衝液(300mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>[pH 7.4]、450mM KCl、30mM NaF、9mM MgCl<sub>2</sub>、4.5mM 麩胱甘肽[還原型]、0.3% BSA[不含脂肪酸, SIGMA])對預先製備之試驗化合物的 DMSO 溶液進行二次稀釋。將此稀釋化合物(10  $\mu$ l)添加至由聚丙烯所製成之 96-孔深孔盤中, 接著於其中添加已使用微粒體緩衝液(10mM Tris-HCl[pH 7.4]、1mM EDTA、以及 250mM 蔗糖)稀釋為 3mg/ml 之大鼠肝臟微粒體部分(microsomal fraction)(10  $\mu$ l)。酵素反應係藉由添加 10ml 之 9mM NADH、9mM ATP、0.9mM CoA 以及 10  $\mu$  Ci/ml (8E, 11E, 14E)-(1-<sup>14</sup>C)二十碳-8, 11, 14-三烯酸(PerkinElmer Inc.)起始。使酵素反應於室溫進行 120 分鐘, 然後藉由添加 2.5M NaOH(10ml)終止。反應完成後, 將盤以盤密封器(plate seal)覆蓋, 並於乾式加熱器中培養隔夜, 該乾式加熱器之溫度係設定於 55°C 以進行皂化作用。根據 Bligh & Dyer 方法(該方法係說明於已知文件(Canadian Journal of Biochemistry and Physiology (Can. J. Biochem. Physiol.), Vol. 37, page 911, 1959)中), 藉由下述步驟進行脂肪酸之溶劑萃取: 添加 200ml 甲酸: 甲醇: 氯仿(1:6:3), 使混合物以單層形式維持一段時間, 攪拌混合物至充分程度, 並添加 120  $\mu$ l 純水以將混合物分為兩層。將 10  $\mu$ l 下方氯仿層點在逆相 TLC 板(RP-18, 1154230001, Merck Japan, Ltd.)上, 接著以乙腈: 純水:



乙酸(95:4.5:0.5)展開。以多於 5 小時的時間將乾燥後所得之 TLC 板轉移至影像板(Imaging Plate) (Fuji Photo Film Co., Ltd.)。使用 BAS-5000 (Fuji Photo Film Co., Ltd.)進行偵測。使用 Multi Gauge Ver 2.3 (Fuji Photo Film Co., Ltd.)將藉此所獲得之影像數值化(numerization)，獲得  $10\ \mu\text{M}$  試驗化合物對於  $\delta$ -5-去飽和酶之抑制比率(%)。

結果總結於表 3 中。

[表 3]

 $\delta$ -5-去飽和酶之抑制活性

實施例編號	於 10 $\mu$ M 之抑制活性 (%)
60	99
62	102
63	98
65	97
66	101
67	96
74	101
75	99
76	99
77	100
78	101
79	99
80	98
81	97
82	101
85	99
86	99
87	99
88	100
90	99

201033213

91	100
92	102
93	101
95	100
97	100
98	100
99	94
100	100
103	100
104	100
105	100
106	102
107	100
108	101
109	101
110	102
111	98
112	102
113	102
115	103
116	101
119	102
120	101

121	100
123	101
127	102
129	101
130	100
131	108
132	107
134	100
135	100
136	99
137	99
139	101
141	100
142	98
143	101
144	101
147	98
153	98
154	99
155	99
157	101
158	99
159	99

201033213

162	103
163	99
164	101
165	99
166	101
170	101
171	98
172	99
173	97
174	100
175	100
176	98
177	100
183	99
185	97
186	100
188	98
189	105
191	101
192	101
193	100
194	103
195	101

207	101
208	100
209	99
212	98
213	100
214	101
215	102
217	99
219	102
221	104
222	101
223	103
224	100
225	100
226	102
227	99
231	101
232	96
237	98
239	101
244	101
246	101
247	103

248	101
249	100
251	97
252	96
253	98
254	98
255	101
256	104
264	101
265	98
267	100
269	99
270	99
274	100
275	99
277	94
283	101
285	96
286	102
287	98
289	101
291	99
296	101

201033213

297	101
298	101
299	100
300	101
301	99
302	94
303	98
306	99
307	99
309	98
310	99
311	98
312	97
313	102
315	99
316	103
318	103
319	104
322	101
323	102
324	101
325	105
326	102



328	97
329	101
336	101
338	100
339	100
340	101
341	99
347	100

### 試驗例 2

致粥瘤性飲食(atherogenic diet)餵食之 apoE-缺陷小鼠的抗動脈粥樣硬化作用與抗肥胖作用之評估係藉由下文所述之方法進行。

使位於不同籠子中之適應於一般飲食的 11 至 13 週齡雄性 apoE-缺陷小鼠(Jacson Lab)任意攝取高脂飲食 (Research Diet)14 週，藉以於主動脈形成粥樣硬化病灶。自高脂飲食餵食開始的前一週，將懸浮於 0.5% 甲基纖維素溶液之試驗化合物以每天 10ml/kg 的劑量強迫性地口服投藥至小鼠達 15 週。於剖檢當天測量體重。將載劑投予群組之體重訂為 100%，計算試驗化合物投予群組之體重減少比率，藉以獲得抗肥胖作用之指數。移除附著於主動脈外膜的脂肪組織等之後，將麻醉下所取出之主動脈(自主動脈瓣正上方至總胯動脈之腹枝)完全切開，藉以製備切開之主動脈樣本。於福馬林固定後，將切開之主動脈樣本以油紅 O

(oil red O) 進行染色。使用數位相機拍攝經染色的切開之主動脈樣本。隨後，使用 Image Pro program (Planetron, Inc.) 進行影像分析，以測定經染紅之動脈粥樣硬化病灶的面積以及切開樣本的總面積(血管內壁的面積)。將動脈粥樣硬化病灶的面積除以血管內壁的面積，以計算動脈粥樣硬化病灶之比率(%)。將載劑投予群組之動脈粥樣硬化病灶面積訂為 100%，計算試驗化合物投予群組之動脈粥樣硬化病灶面積的減少比率(%)，藉以獲得抗動脈粥樣硬化作用之指數。所有動脈粥樣硬化病灶比率之測量皆是以盲形式(blind fashion)進行。

結果顯示於表 4 中。

[表 4]

實施例 編號	劑量 (mg/kg/天，口服投藥)	體重之減少(%)	動脈粥樣硬化病灶 面積之減少(%)
274	10	8	26
297	10	8	26
326	10	11	41

由表 4 清楚可知，本發明化合物證實了具有優良抗動脈粥樣硬化作用與抗肥胖作用。

### 試驗例 3

ob/ob 小鼠(第 2 型糖尿病模型)之抗糖尿病作用係依據下文所述方式評估。

使適應 1 週之雄性 9 週齡 ob/ob 小鼠(Charls river)

個別居住並自由餵食一般食物(CE-2, Japan Clea)。將試驗化合物懸浮於 0.5% 甲基纖維素溶液中。每天口服投予(5 mL/kg)載劑(0.5% 甲基纖維素)或化合物一次，達 6 週。於處理結束時，自尾巴靜脈收集血液。使用自動化 GHb 分析儀(TOSOH Corporation)測量醣化血紅素之量以作為糖尿病嚴重性之指數。

[表 5]

群組	劑量 (mg/kg/天，口服投藥)	醣化血紅素(%)
載劑	-	7.1
實施例 326	10	6.0

於表 5 清楚顯示，此化合物顯現優異抗糖尿病作用。

#### 產業利用性

本發明化合物具有  $\delta$ -5-去飽和酶抑制作用，且係適用於預防及/或治療動脈粥樣硬化、粥樣動脈栓塞症、糖尿病、肥胖症、氣喘、發燒、疼痛、癌症、風濕症、骨關節炎、異位性皮膚炎等。

#### 【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示實施例 352 所得結晶之粉末 X-射線晶體繞射圖。

第 2 圖顯示實施例 353 所得結晶之粉末 X-射線晶體繞射圖。

【主要元件符號說明】無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99102036

C07D 487/04 (2006.01)

※申請日：99.1.26 ※IPC分類：

A61K 31/519 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 3/10 (2006.01)

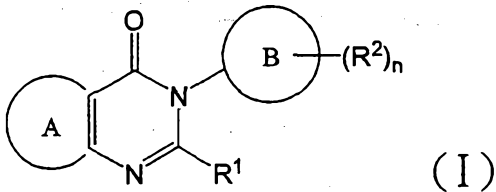
稠環化合物及其用途

A61P 3/04 (2006.01)

FUSED RING COMPOUND AND USE THEREOF A61P 9/10 (2006.01)

二、中文發明摘要：

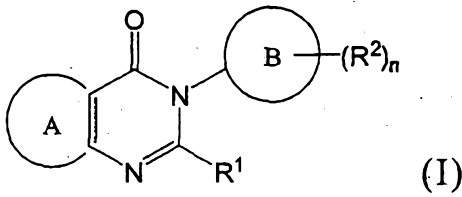
本發明提供下式所示之化合物或其鹽：



其中，各符號如本說明書中所敘述；該化合物或其鹽適用於預防/治療類二十烷酸相關疾病例如動脈粥樣硬化、糖尿病、肥胖症、粥樣動脈栓塞症、氣喘、發燒、疼痛、癌症、風濕症、骨關節炎及異位性皮膚炎，且具有優良之藥理作用、物化性質等。

## 三、英文發明摘要：

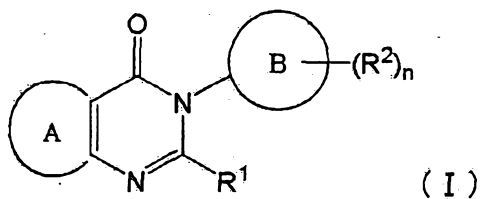
The present invention provides a compound represented by the formula:



wherein the symbols are as described in the specification, or a salt thereof, which is useful for preventing/treating eicosanoid-associated diseases such as atherosclerosis, diabetes, obesity, atherothrombosis, asthma, fever, pain, cancer, rheumatism, osteoarthritis and atopic dermatitis, and which has an excellent pharmacological action, physicochemical properties, etc.

## 七、申請專利範圍：

## 1. 一種式(I)所示之化合物或其鹽：



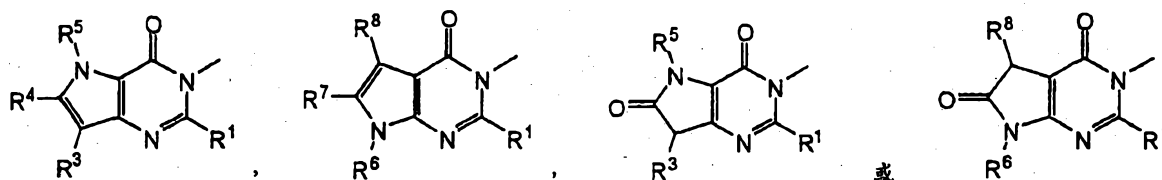
其中：

$R^1$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基、經取代或未經取代之胺基、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR''$  或  $-SO_2R''$ ，其中  $R'$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基；以及  $R''$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基；

$R^2$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；

$n$  為 1 至 5 之整數；

包含環 A 之稠合環為下式中之任一者所示之環：



其中：

$R^3$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基；

$R^4$  為氫原子、鹵素原子、羥基、經取代或未經取代

之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；

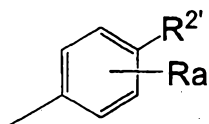
$R^5$  為氫原子、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基；

$R^7$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之羥基、 $C_{2-6}$  烷基、經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

$R^8$  為氫原子或鹵素原子；以及

環 B 為 5-或 6-員環，惟當  $R^4$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基時，或當  $R^7$  為氫原子、鹵素原子、經取代之羥基、 $C_{2-6}$  烷基、經取代之  $C_{1-6}$  烷基或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基時，環 B 為下式所示之環：

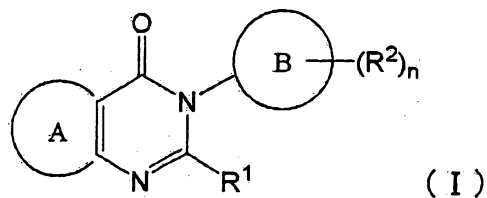


其中：

$R^{2'}$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

$R_a$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中，該化合物係以下式(I)表示：



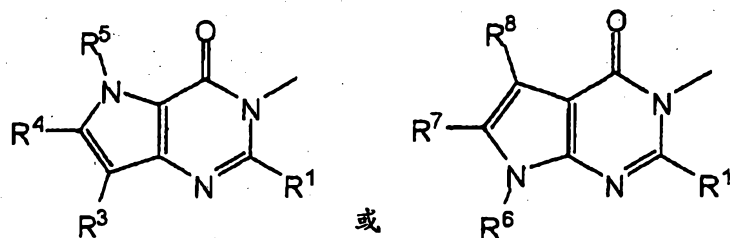
其中：

$R^1$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基、經取代或未經取代之胺基、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR''$  或  $-SO_2R''$ ，其中  $R'$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基；以及  $R''$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基；

$R^2$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；

$n$  為 1 至 5 之整數；

包含環 A 之稠合環為下式中之任一者所示之環：



其中：

$R^3$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基；

$R^4$  為氫原子、鹵素原子、羥基、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；



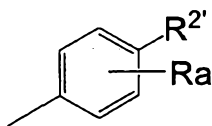
$R^5$  為氫原子或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基；

$R^7$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之羥基、 $C_{2-6}$  烷基、經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

$R^8$  為氫原子或鹵素原子；以及

環 B 為 5-或 6-員環，惟當  $R^4$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基時，或當  $R^7$  為氫原子、鹵素原子、經取代之羥基、 $C_{2-6}$  烷基、經取代之  $C_{1-6}$  烷基或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基時，環 B 為下式所示之環：

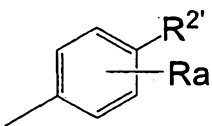


其中：

$R^{2'}$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

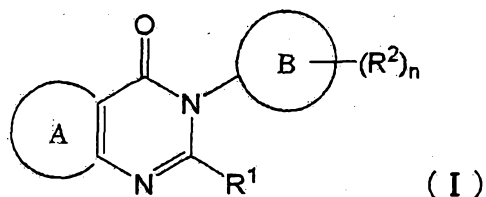
$R_a$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中，環 B 為下式所示之環：



其中  $R^{2'}$  與  $R_a$  之定義如同申請專利範圍第 1 項所述。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中，該化合物如下式 (I) 所示：



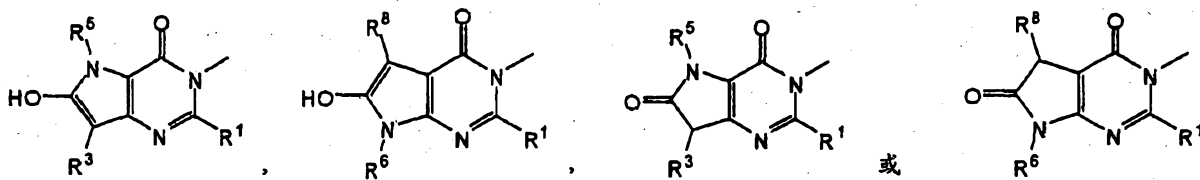
其中：

$R^1$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基、經取代或未經取代之胺基、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR''$  或  $-SO_2R''$ ，其中  $R'$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基；以及  $R''$  為經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、經取代或未經取代之  $C_{3-6}$  環烷基、或經取代或未經取代之環基；

$R^2$  為氫原子、鹵素原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；

$n$  為 1 至 5 之整數；

包含環 A 之稠合環為下式中之任一者所示之環：



其中：

$R^3$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基；

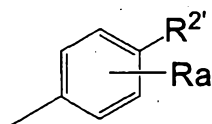
$R^5$  為氫原子或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$R^6$  為氫原子、經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基、或經取代或未經取代之  $C_{3-8}$  環烷基；以及

$R^8$  為氫原子或鹵素原子；以及

環 B 為 5-或 6-員環。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物或其鹽，其中，環 B 為下式所示之環：

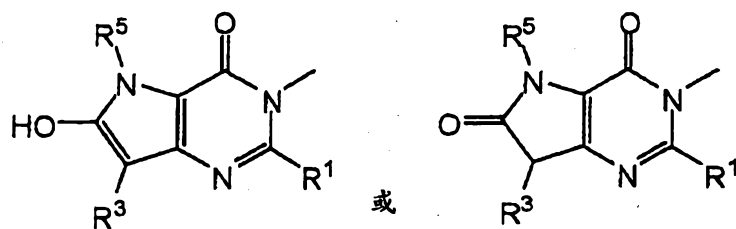


其中：

$R^{2'}$  為可經 1 至 9 個選自鹵素原子及  $C_{3-6}$  環烷基所成群組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

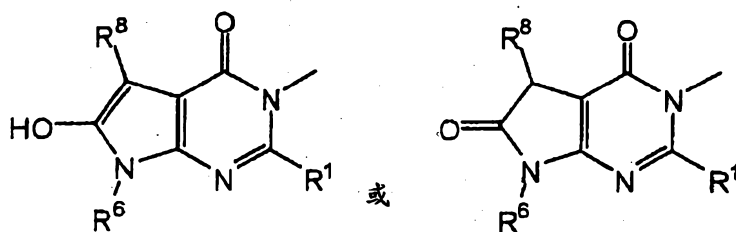
$Ra$  為氫原子或鹵素原子。

6. 如申請專利範圍第 4 項之化合物或其鹽，其中， $R^1$  為  $-OR'$  或  $-SR'$ ，其中  $R'$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{6-14}$  芳基，其各者可經 1 至 5 個選自下列者所成群組之取代基取代：(a) 鹵素原子、(b) 可經 1 至 3 個  $C_{1-6}$  烷氧基取代之  $C_{1-6}$  烷氧基、(c)  $C_{3-6}$  環烷基、以及 (d)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基。
7. 如申請專利範圍第 4 項之化合物或其鹽，其中， $R^2$  為 (a) 氫原子、(b) 鹵素原子或 (c) 可經 1 至 9 個選自鹵素原子及  $C_{3-6}$  環烷基所成群組之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷氧基；以及  $n$  為 1。
8. 如申請專利範圍第 4 項之化合物或其鹽，其中，該包含環 A 之稠合環為下式中之任一者所示之環：



其中， $R^1$ 、 $R^3$  及  $R^5$  之定義如同申請專利範圍第 4 項所述。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或其鹽，其中， $R^3$  為氫原子、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-8}$  環烷基。
10. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或其鹽，其中， $R^5$  為氫原子。
11. 如申請專利範圍第 4 項之化合物或其鹽，其中，該包含環 A 之稠合環為下式中之任一者所示之環：



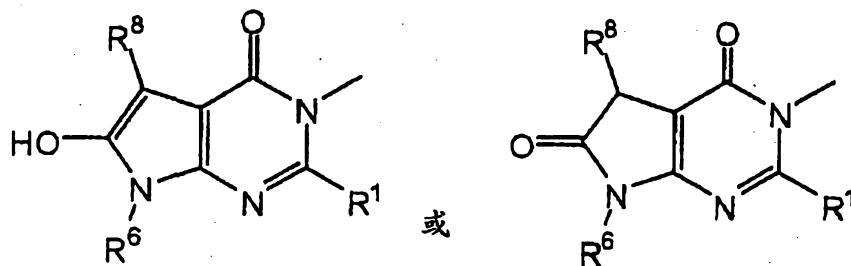
其中， $R^1$ 、 $R^6$  及  $R^8$  之定義如同申請專利範圍第 4 項所述。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物或其鹽，其中， $R^6$  為氫原子或經取代或未經取代之  $C_{1-6}$  烷基。
13. 如申請專利範圍第 11 項之化合物或其鹽，其中， $R^8$  為氫原子。
14. 如申請專利範圍第 4 項之化合物或其鹽，其中：

$R^1$  為  $-OR'$  或  $-SR'$ ，其中  $R'$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{6-14}$  芳基，其各者可經 1 至 5 個選自下列者所成群組之取代基取代：(a) 鹵素原子、(b) 可經 1 至 3 個  $C_{1-6}$  烷氧基取代之  $C_{1-6}$  烷氧基、(c)  $C_{3-6}$  環烷基以及 (d)  $C_{1-6}$

烷基磺醯基；

該包含環 A 之稠合環為下式中之任一者所示之環：



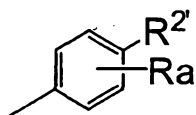
其中：

$R^6$  為氫原子、或可經 1 至 3 個  $C_{1-6}$  烷氧基取代之  $C_{1-6}$

烷基；以及

$R^8$  為氫原子或鹵素原子；以及

環 B 為下式所示之環：



其中：

$R^2$  為可經 1 至 9 個選自鹵素原子及  $C_{3-6}$  環烷基所成群組之取代基取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；以及

Ra 為氫原子或鹵素原子。

15. 一種化合物或其鹽，該化合物為 2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮。
16. 一種化合物或其鹽，該化合物為 2-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮。
17. 一種化合物或其鹽，該化合物為 2-[(環丙基甲基)硫

基]-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-5, 7-二氫-3H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4, 6-二酮。

18. 一種化合物或其鹽，該化合物為 2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮。

19. 一種化合物或其鹽，該化合物為 2-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮。

20. 一種化合物或其鹽，該化合物為 2-[(環丙基甲基)硫基]-3-[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]-3, 7-二氫-4H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-酮。

21. 一種申請專利範圍第 1 項之化合物之前藥。

22. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第 1 項之化合物或其前藥。

23. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其為  $\delta$ -5-去飽和酶抑制劑。

24. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其為類二十烷酸所媒介之疾病的預防或治療劑。

25. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其為動脈粥樣硬化之預防或治療劑。

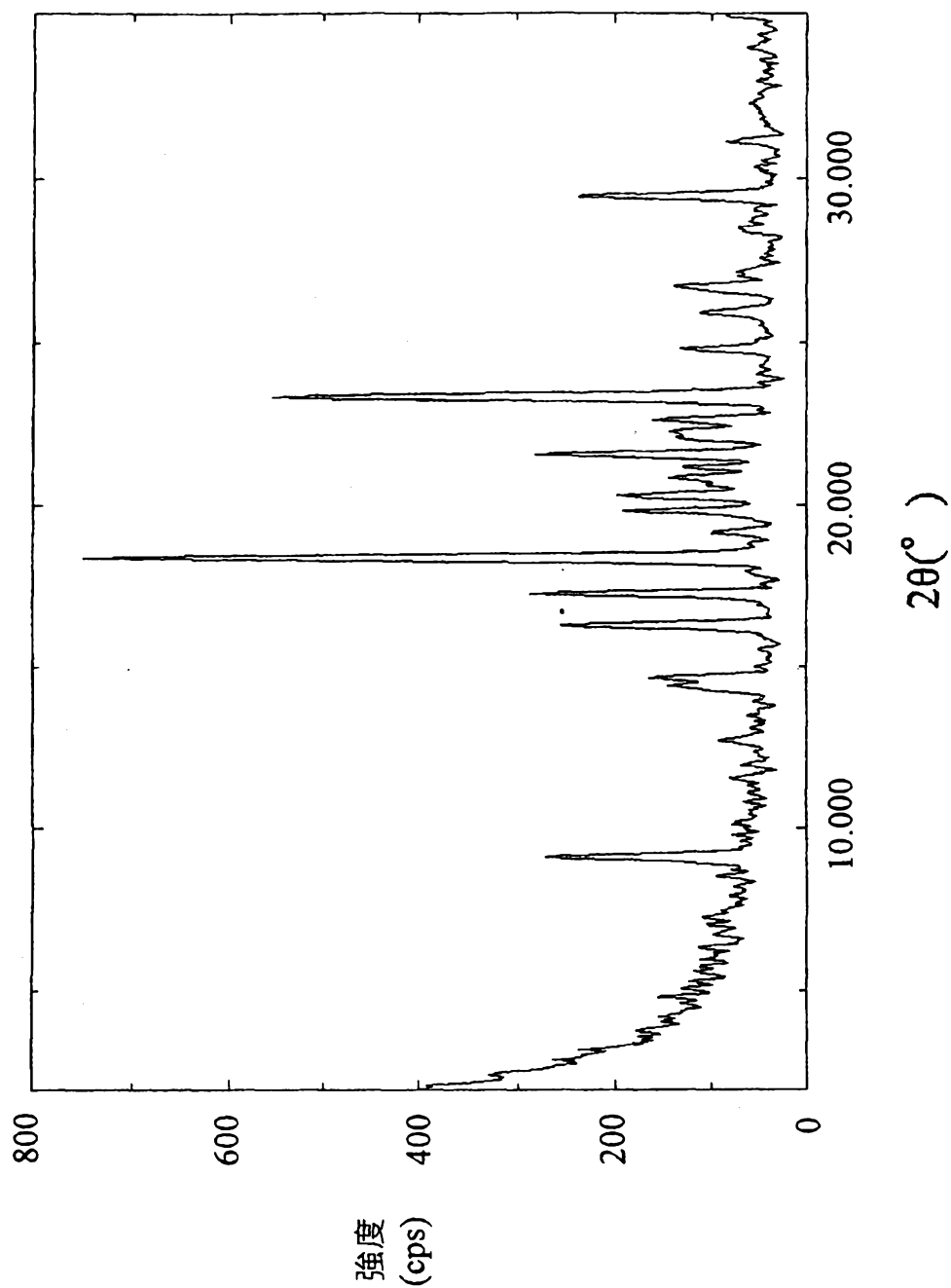
26. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其為糖尿病或肥胖症之預防或治療劑。

27. 一種預防或治療哺乳動物之動脈粥樣硬化之方法，係包括將有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物或其前藥

投予至該哺乳動物。

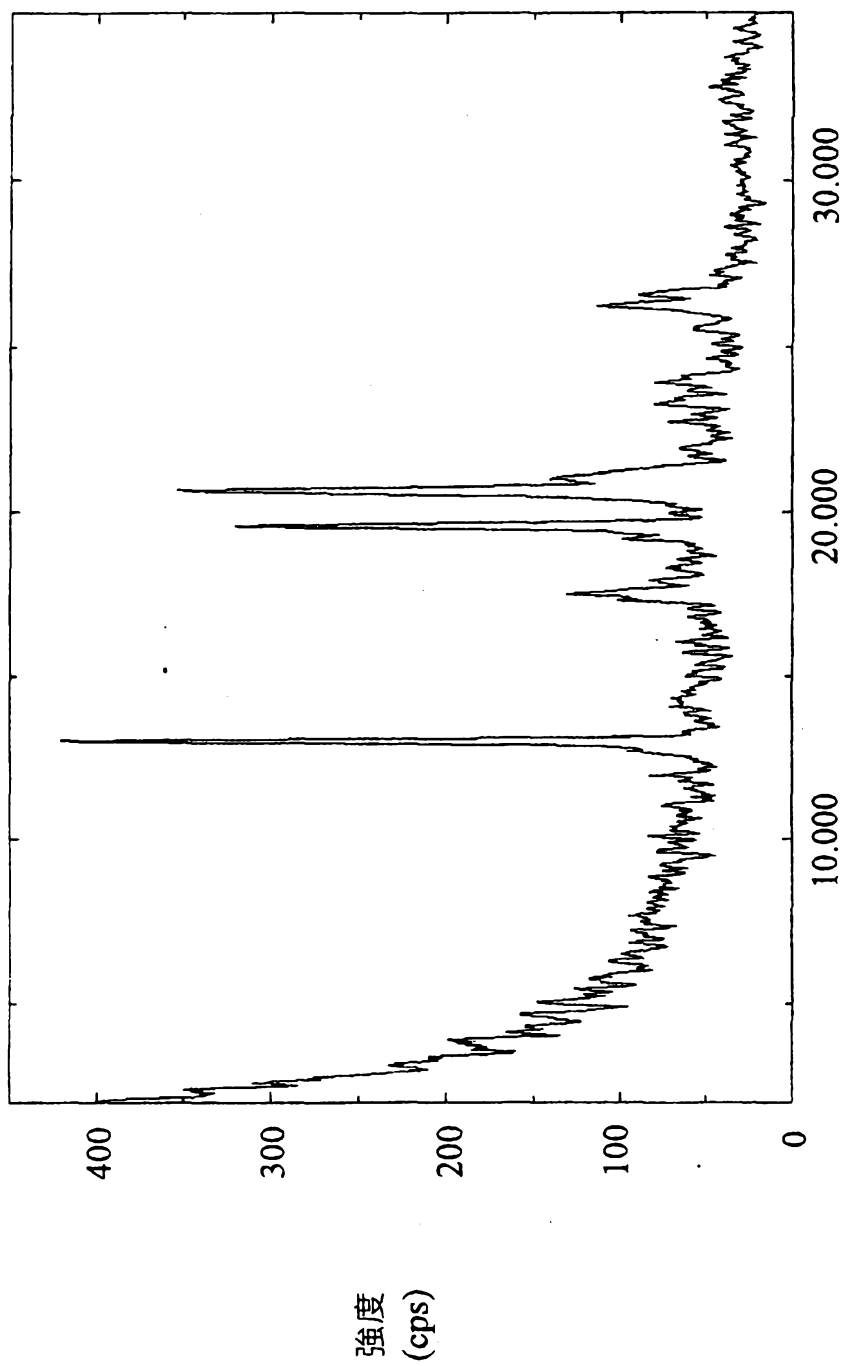
28. 一種預防或治療哺乳動物之糖尿病或肥胖症之方法，係包括將有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物或其前藥投予至該哺乳動物。
29. 一種申請專利範圍第 1 項之化合物或其前藥之用途，係用於製造動脈粥樣硬化之預防或治療劑。
30. 一種申請專利範圍第 1 項之化合物或其前藥之用途，係用於製造糖尿病或肥胖症之預防或治療劑。

八、圖式：



第1圖





2θ (°)

第2圖

## 四、指定代表圖：本案無代表圖

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

